

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ ÜNİTESİ

SEKONDER AMİLOİDOZU VE BÖBREK TUTULUMU OLAN
HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Mahmut ALTINDAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ ÜNİTESİ

SEKONDER AMİLOİDOZU VE BÖBREK TUTULUMU OLAN
HASTALARDA PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Mahmut ALTINDAL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mustafa ARICI

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşmasında büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Arıcı'ya, Nefroloji Ünitesi öğretim üyeleri Prof. Dr. Çetin Turgan, Prof. Dr. Yunus Erdem, Prof. Dr. Bülent Altun ve Doç. Dr. Şeref Rahmi Yılmaz'a, Nefroloji Ünitesi yan dal araştırma görevlileri Uzm. Dr. Tolga Yıldırım ve Uzm. Dr. Ercan Türkmen'e, Stj. Dr. Mücahit Ünal ve eşim Şermin Altındal'a teşekkür ederim.

ÖZET

M. Altındal, Sekonder Amiloidozu ve Böbrek Tutulumu Olan Hastalarda Prognozu Etkileyen Faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Tezi, Ankara, 2013. Böbrek hastalığı AA amiloidozlu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Ailevi Akdeniz ateşinin (FMF) AA amiloidozun en sık sebebi olduğu bir popülasyonda, böbrek tutulumu gerçekleşmiş AA amiloidozun seyri ve tedavi yanıtıyla ilgili bilgiler son derece sınırlıdır. Ünitimizde Ocak 2000 - Haziran 2012 tarihleri arasında 111 hastada böbrek tutulumu olan AA amiloidoz tespit edildi. Bu hastalardan tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ≥ 20 ml/dk/1,73m² olan 80 hasta ortanca 39 ay izlendi. Hastalarda renal sağkalım ve mortaliteyi etkileyecek faktörlerin ortaya konulması amacıyla, bazal ve takip sonundaki klinik ve laboratuvar veriler değerlendirildi. 55 hastanın (%68,8) primer hastalığı ailevi Akdeniz ateşiydi. Böbrek sağkalımı ortanca 86 ay bulundu. Böbrek sağkalımı açısından bağımsız prognostik faktörler olarak bazal serum kreatinin (HR=3,81 [%95 güven aralığı: 2,28–6,37]; p<0,001) ve serum albümin (HR=0,45 [%95 güven aralığı 0,28–0,74]; p=0,001) düzeyleri saptandı. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri renal sağkalım üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip değildi (HR= 0,54 [% 95 güven aralığı: 0,25–1,14]; p=0,107]. Hasta sağkalımı değerlendirildiğinde serum kreatinin (HR=4,38 [%95 güven aralığı: 2,01–9,51]; p<0,001), kan hemoglobin (HR=0,39 [%95 güven aralığı: 0,18–0,85]; p=0,005) ve serum albümin (HR= 0,72 [%95 güven aralığı: 0,57–0,90]), p=0,018) düzeyleri bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Çalışmamızda böbrek tutulumu olan AA amiloidozlu hastalarda böbrek sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından en önemli risk faktörlerinin tanı anındaki serum kreatinin yüksekliği ve serum albümin düzeylerindeki düşüklük olduğu bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: AA amiloidoz, ailevi Akdeniz ateşi, böbrek tutulumu, prognoz

ABSTRACT

M. Altındal, Hacettepe University Faculty of Medicine Thesis in Nephrology, Ankara, 2013. Prognostic markers in AA amyloidosis patients with kidney involvement. Kidney disease is the most important cause of morbidity and mortality in patients with AA amyloidosis. Data is scarce regarding outcome in AA amyloidosis with kidney involvement and response to therapy in a population which familial Mediterranean fever (FMF) is the primary cause of AA amyloidosis. One hundred and eleven patients were diagnosed with AA amyloidosis and kidney involvement in our unit between January 2000 and June 2012. Eighty of them with estimated glomerular filtration rate over 20 ml/min/1.73m² were followed for a median of 39 months. We evaluated clinical and laboratory data at the diagnosis and at the end of follow up to investigate factors affecting kidney survival and mortality. Primary disease underlying AA amyloidosis were FMF in 55 (68.8%) patients. Median kidney survival was 86 months. Baseline serum creatinine (HR=3.81 [95% CI: 2.28–6.37]; p<0.001) and serum albumin levels (HR=0.45 [95% CI: 0.28–0.74]; p=0.001) were independent prognostic factors for kidney survival. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers did not significantly change the kidney outcome (HR= 0.54 [% 95 CI: 0.25–1.14]; p=0.107]. Serum creatinine (HR=4.38 [95% CI: 2.01–9.51]; p<0.001) and serum albumin levels (HR=0.72 [95% CI: 0.57-0.90]); p=0.018) were also independent predictors of survival with hemoglobin (HR=0.39 [95% CI: 0.18–0.85]; p=0.005). Our results showed that in AA amyloidosis patients with kidney involvement, baseline serum creatinine and albumin at the diagnosis were the most important predictors of both renal survival and mortality.

Keywords: AA amyloidosis, familial Mediterranean fever, prognosis, kidney involvement

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Majör Amiloidoz Tipleri	2
2.2. Amiloidozlarda Böbrek Patolojisi	5
2.3. AA Amiloidoz	6
2.3.1 Serum Amyloid A	8
2.3.2 Patogenez	8
2.3.3 Klinik ve Tanı	9
2.3.4. Tedavi	10
2.3.5. Prognoz	12
BİREYLER VE YÖNTEM	13
3.1. Hastalar	13

3.2. Yöntem	14
3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Temel Laboratuvar Değerleri ve AA Amiloidoz ile İlgili Parametreler	15
3.3 İstatistiksel Yöntemler	15
3.4. Araştırmanın Etik Yönü	15
BULGULAR	16
4.1. Amiloidoz Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	16
4.2. Takip Analizi Yapılan Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	19
4.3. Böbrek Hastalığının Seyri	19
4.4. Ölüm	26
TARTIŞMA	30
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
KAYNAKLAR	36

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	: Ankilozan spondilit
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	: C-reaktif protein
DMSO	: Dimetil sülfoksitin
FMF	: Ailevi Akdeniz ateşi
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
HDL3	: Yüksek dansiteli lipoprotein 3. fraksiyonu
HR	: Hazard ratio
JİA	: Jüvenil idiyopatik artritler
LCDD	: Hafif zincir depo hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
PAS	: Periyodik Asit Shift boyası
RA	: Romatoid artrit
RAAS	: Renin anjiotensin aldosteron sistemi
RRT	: Renal replasman tedavisi
SAA	: Serum amiloid A
SSA	: Senil sistemik amiloidoz
OR	: Odds ratio
λ	: Lambda
κ	: Kappa

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 4.1. AA Amiloidozlu Hastalarda Böbrek Sağkalımı	20
Şekil 4.2. AA Amiloidozlu Hastalarda Primer Hastalığa Göre Böbrek Sağkalımı	22
Şekil 4.3. Böbrek Tutulumlu AA Amiloidozda Hasta Sağkalımı	28

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1 Major Sistemik Amiloidoz Tipleri	3
Tablo 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri	17
Tablo 4.2. AA Amiloidoza Yol Açan Primer Hastalıklar	18
Tablo 4.3. RRT İhtiyacı Gelişimi Açısından Hastaların Klinik Özellikleri	21
Tablo 4.4. Böbrek Sağkalımını Etkileyen Faktörler	23
Tablo 4.5. Böbrek Hastalığı Progresyonu Açısından Hastaların Klinik Özellikleri	24
Tablo 4.6. Böbrek Hastalığı Progresyonu Etkileyen Faktörler	25
Tablo 4.7 AA Amiloidozlu Hastaların Sağkalım Açısından Klinik Özellikleri	27
Tablo 4.8. Böbrek Tutulumlu AA Amiloidozda Sağkalımı Etkileyen Faktörler	30

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidoz, çözünebilir durumdaki bazı proteinlerin çözünür olmayan fibriller şeklinde biraraya gelerek hücre dışı dokularda birikmesiyle karakterize bir grup hastalıktır. Primer (amiloid hafif zincir), sekonder (amiloid A) ve herediter tip olmak üzere amiloidoz 3 farklı gruba ayrılabilir. Amiloid hafif zincir (AL) amiloidoz monoklonal immünglobülin parçacıklarının birikmesiyle oluşur. Amiloid A (AA) amiloidoz romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, ailevi Akdeniz ateşi veya diğer periyodik ateş sendromları, bronşiektazi, kronik osteomyelit gibi geniş bir kronik inflamatuvar hastalık yelpazesi zemininde gelişmektedir. Böbrekler AA, AL ve herediter tip amiloidozda; amiloid birikiminin en sık görüldüğü organlardan biridir. Böbrek tutulumu sistemik amiloidozda morbiditenin en önemli sebebidir. Tedavi edilmeyen amiloid ilişkili böbrek hastalığı genellikle son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır.

AA amiloidozun doğal seyri ve tedavi yanıtıyla ilgili bilgiler son derece sınırlıdır. Dünya genelinde bu konuyu ele alan yayınlar sınırlı olduğu gibi bu yayınlarda AA amiloidoza yol açan inflamatuvar hastalık profili de ülkemizden çok farklıdır. Ülkemizde ailevi Akdeniz ateşinin (FMF) dünyanın diğer bölgelerine göre çok daha sık görülmesi, genetik ve demografik özellikler bu farklılığın temel sebepleri olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışmada amaç, ülkemizde AA amiloidoza yol açan etkenleri değerlendirmek, AA amiloidozun doğal seyrini ve tedavi yanıtını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Majör Amiloidoz Tipleri

Amiloidozlar özel bir katlantı düzeni oluşturan fibrillerin hücre dışı dokularda biriktiği bir grup hastalığı temsil etmektedir (1). Amiloidoza yol açan fibriller biriktikleri organda fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Deride kalınlaşma, ekimozlar görülebilmektedir. Kalp, karaciğer, dalak, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve deride amiloid birikimlerine rastlanabilmektedir. Böbrek tutulumu sistemik amiloidozun sıklıkla rastlanan bir bulgusudur ve sıklıkla bu hastalıklarda morbiditenin sebebidir.

Amiloid kelimesi ilk defa Alman botanikçi Matthias Schleiden tarafından bir bitki içeriğini tarif etmek için kullanılmıştır. Primer amiloidoz ilk defa 1856 yılında Samuel Wilks tarafından tarif edilmiştir (2). Bruyn and Stern 1929 yılında iki erkek ve bir kızkardeşinde benzer bulgular olan 52 yaşında bir erkek hastada kalıtsal amiloidoz bildirmişlerdir (2). 1972'de Levin ve arkadaşları FMF tanılı bir hastada amiloid fibrillerinin asitle çözünen bir fraksiyonunu tarif etmişlerdir (3). Amiloid birikimi için metakromazik boyanma terimi ilk defa 1878 yılında William Ackroyd ve Paul Ehrlich tarafından kullanılmıştır. Metakromazik boyanmanın yerini Bennhold tarafından 1922'de geliştirilen Kongo kırmızısı ile boyanma yöntemi almıştır (2). Cohen ve Calkins 1959 yılında ilk defa elektron mikroskopisiyle amiloid birikiminin dallanmayan fibriller yapıda olduğunu göstermişlerdir (4).

Günümüze dek yapısal olarak birbiriyle ilgisi olmayan 27 adet proteinin amiloidoza yol açtığı tespit edilmiştir (5). Amiloidozların sınıflandırılması amiloid fibrillerini oluşturan öncü proteinler veya amiloid birikimlerinin dağılımı baz alınarak yapılır. Amiloidozlar dağılımlarına göre lokal yada sistemik olabilirler. Tablo 2.1' de en sık rastlanan sistemik amiloidoz türleri görülmektedir (6).

AL amiloidoz klonal plazma hücreleri tarafından üretilen immünglobulin lambda (λ) ya da kappa (κ) hafif zinciri veya hafif zincir parçacıklarının dokularda amiloid şeklinde birikmesi sonucu oluşur. AL amiloidozda fibrillerin %75'i lambda hafif zincirinin değişken bölgesinden, kalan kısmı kappa zincirinden köken alır (7). AA amiloidoz romatoid artrit (RA), spondiloartropatiler, inflamatuvar bağırsak

hastalıkları (İBH), kronik infeksiyonlar ve periyodik ateş sendromlarının komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır (8). Amiloid fibriller bir akut faz reaktanı olan serum amiloid A (SAA)'nın parçalarından oluşmaktadır. Senil sistemik amiloidoz (SSA) miyokard ve diğer dokularda transtiretin birikmesi sonucu gelişmektedir. Ciddi böbrek tutulumu nadirdir, karpal tünel sendromu görülebilmektedir (9). Diyaliz ilişkili amiloidoz, beta-2 mikroglobülin den türeyen fibrillerin son dönem böbrek hastalığı olan ve uzun dönem diyalize giren hastalarda birikmesi sonucu görülür (10).

Tablo 2.1. Major Sistemik Amiloidoz Tipleri

Hastalık	Öncü protein	Amiloid protein
AL Amiloidoz	Monoklonal Ig hafif zincir	AL
AH Amiloidoz	Monoklonal Ig ağır zincir	AH
AA Amiloidoz	Serum amiloid A (SAA)	AA
Transtiretin amiloidoz (Kalıtsal)	Transtiretin	ATTR
Fibrinojen Aα amiloidoz (Kalıtsal)	Fibrinojen A α zinciri	AFib
Apolipoprotein AI Amiloidoz (Kalıtsal)	Apolipoprotein AI	AApoAI
Apolipoprotein AII Amiloidoz (Kalıtsal)	Apolipoprotein AII	AApoAII
Lizozim Amiloidoz (Kalıtsal)	Lizozim	ALys
Gelsolin Amiloidoz (Kalıtsal)	Gelsolin	AGel
Serebral Amiloid Anjiyopati (Kalıtsal)	Sistatin C	ACys
Senil Sistemik Amiloidoz	Transtiretin (wild tip)	ATTR
Diyaliz İlişkili Amiloidoz	β 2 mikroglobülin	A β 2M

Amiloid depolanması sistemik amiloid birikimi olmadan organa sınırlı olabilmektedir. Maküler ve nodüler lokalize primer kutanöz amiloidoz türlerine ek olarak, bazı multipl endokrin neoplazi tip 2 sendromlarında liken amiloidoz görülebilmektedir (11-12). Organ özgül amiloidozlarda sistemik amiloidozlarda olduğu gibi dolaşımda öncül proteinlerin olmadığı düşünülmektedir, sentez ve birikimin lokal olduğu varsayılmaktadır (13). Kalıtsal sistemik amiloidozlar genetik olarak farklı proteinlerin amiloid fibrilleri şeklinde birikimi sonucunda oluşur. Böbrek tutulumu ile seyreden alt tipler genellikle apolipoprotein AI, apolipoprotein AII, lizozim veya fibrinojen A alfa zincirini kodlayan genlerden bir tanesinin mutasyonu ile ilişkilidir. Bu hastalıklar değişken penetransla birlikte otozomal dominant olarak kalıtılırlar ve herhangi bir yaşta klinik olarak aşikar hale gelebilirler (14,15). Doku amiloidinin λ ya da κ ile immün reaksiyon vermemesi halinde, AL amiloidozun kanıtlanması için kan veya idrarda monoklonal immünglobulin proteinin veya kemik iliğinde monoklonal plazma hücrelerinin gösterilmesi gerekir. AL amiloidozda dolaşımdaki monoklonal protein miktarı multipl miyelomdan az olduğundan monoklonal proteinin saptanması için basit protein elektroforezinden ziyade immünfiksasyon elektroforezi gereklidir (6). Yaşlı hastalarda klinik önemi olmayan monoklonal gammopatilere sıklıkla rastlandığından monoklonal gammopati varlığı, diğer amiloidoz tiplerinin varlığı detaylı bir çalışmayla dışlanmadan hastada hafif zincir tip amiloid olduğu yorumuna yol açmamalıdır (16,17). AA tipi amiloidoz, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, FMF veya diğer periyodik ateş belirtileri, bronşiyektazi veya kronik osteomyelit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları zemininde geliştiğinde düşünülen bir tanıdır (8,18). Altta yatan hastalık uzun sürelidir ve amiloidoz aşikar hale geldiğinde aktif inflamasyon tipik olarak mevcuttur. Romatoid artrit gibi altta yatan hastalıklardan bazıları yetişkin popülasyonda oldukça sık görüldüğünden amiloidoz tipinin AA olduğuna karar verilmeden önce immünohistokimyasal olarak dokudaki amiloidin AA proteininden oluştuğunun gösterilmesi veya diğer amiloid tiplerinin dikkatle araştırılması gerekmektedir. Diğer aile fertlerinde amiloidoz öyküsü olduğunda kalıtsal tip amiloidoz akla gelmelidir; ancak hastalık genellikle var olmasına rağmen tanı konulamadığından veya bazı ailesel amiloidozlarda penetrans

değişken olduğundan genellikle aile öyküsü sağlıklı bilgi vermemektedir. Transtiretin (TTR) varyantının varlığı, serum izoelektrik odaklama (isoelectric focusing) yöntemiyle saptanabilmektedir. TTR gen mutasyonu DNA dizi analizi yöntemiyle saptanabilmektedir. Diğer herediter amiloidoz tiplerinin tanımlanmasında, bilinen amiloidojenik proteinin kitle spektrofotometri veya DNA dizi analizi yapılabilmektedir (6). Böbrek biyopsisinde tübüller, interstisyum ve damarlarda tutulum olmadan sadece glomerüler tutulum olması fibrinojen A α tip amiloidoz şüphesini uyandırmalıdır (6,16).

2.2. Amiloidozlarda Böbrek Patolojisi

AL, AA ve bazı ailesel amiloidozlarda böbrek sık olarak etkilendiği için tanı genellikle böbrek biyopsisiyle konulmaktadır. Amiloidozlu bireylerde vasküler kırılabilirliğin artması neticesinde biyopsiye bağlı artmış kanama riskiyle ilgili çelişkili görüşler mevcuttur. Ancak bu hastalarda artmış kanama riskini gösteren kanıtlar yetersizdir (19). Amiloid böbrekte herhangi bir yerde bulunabilirse de glomerüler tutulum genellikle daha yaygındır. Işık mikroskopisinde glomerüler amiloid mezanjial alanda ve kapiller yumaklar içinde amorf bir madde olarak göze çarpar. Belirgin mesanjial birikim diyabetik nefropati veya hafif zincir depo hastalığına (LCDD) benzeyen nodüller oluşturabilmektedir (20). Bununla birlikte amiloidozda amiloid protein, hücre dışı matriks yerine amiloid proteinden oluştuğu için periyodik asit-Shift (PAS) boyası ile zayıf boyanma gösterir (6). Tübüllerde ve interstisyal alanda amiloid birikimi tübüler atrofi ve fibrozise neden olur. Küçük bir hasta grubunda glomerüler birikim son derece azdır ve amiloid birikimi tübüller, interstisyal alan ve damarlara sınırlıdır. Kongo kırmızısı ile boyanma amiloidin böbrek dokusunda tuttuğu tüm alanlarda polarize ışıkta yeşil yansıma özelliği gösterir (6).

Amiloidozda immünfloresans ve immünohistokimyasal çalışmalar intakt immünglobulin, komplement ve fibrin açısından negatiftir, ancak AL amiloidozda bu çalışmalar immünglobulin hafif zincir için sıklıkla pozitif bulunurlar. Amiloidojenik hafif zincir, klonal plazma hücreleri tarafından üretildiğinden, reaksiyon tek bir hafif zincir izotipine sınırlı olmalıdır. Multiple myelomun tersine AL amiloidozda

monoklonal protein κ yerine λ izotipindedir. Kappa yerine lambda hafif zincirlerine karşı reaksiyon olmaması AL amiloidozu tamamen dışlamamaktadır. Ticari olarak piyasada bulunan ayıraçlar konformasyonel değişiklik veya epitopları gizleyen parçalanma gibi sebeplerle her zaman amiloidojenik hafif zincirleri saptayamamaktadır (21). Bu durumun tersine AA amiloid genellikle mevcut antikorlarla tespit edilebilmektedir. Potasyum permanganat uygulanması sonrası Kongo kırmızısı ile boyanmanın kaybolması AA amiloidozu diğer tiplerden ayıran bir özelliğidir (22). Fakat bu tekniğin anti-AA antikorlarıyla immün reaksiyon tekniğiyle karşılaştırıldığında daha az güvenilir olduğu düşünülmektedir.

Amiloidoz, elektron mikroskopisinde 8-10 nm çapında dallanan fibriller şeklinde görülür. Fibriller, mesanjyum, bazal membran, interstisyel ve vasküler alan içinde belirli bir yönelim göstermeden rastgele dizilirler. Amiloid tipi, immünelektron mikroskopisinde tanımlanabilir ancak bu yöntem sadece belli araştırma laboratuvarlarında yapılabilmektedir (4). Fibril çapları, amiloidozu organize immünoglobülin birikimlerinin olduğu diğer hastalıklardan ayırt etmektedir (23,24). Fibriler glomerülonefritte fibrillerin ve immünotaktoid glomerülopatide mikrotübüllerin çapları sırasıyla 15-20 ve 30-60 nm'dir. Fibriller glomerülonefritte fibriller amiloidozda olduğu gibi rastgele dizilmiştir ancak immünotaktoid glomerülopatide mikrotübüller düzenli ve paralel olarak dizilmektedirler (23,24).

2.3. AA Amiloidoz

AA amiloidoz, bir akut faz reaktanı olan SAA protein parçalarından oluşan fibrillerin hücre dışında birikmesi sonucunda oluşur. Romatoid artrit, juvenil kronik artritler, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, ailesel periyodik ateş sendromları, kronik infeksiyonlar ve belirli tümörlerin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Dünyanın farklı bölgelerinde AA amiloidoz etiyojisinde altta yatan hastalıklar farklılık göstermektedir. ABD'de yapılan çalışmalarda, altta yatan en sık sebebin romatoid artrit (RA) ve juvenil idiyopatik artritler (JIA) olduğu, diğer sebeplerin azalan sıklıkla ankilozan spondilit (AS), psöriyatik artrit ve ailevi Akdeniz Ateşi olduğu bulunmuştur (18,25). Büyük Britanya'da en sık sebepler azalan sıklıkla

RA, JIA, AS, kalıtsal amiloidozlar (FMF dahil), kronik infeksiyon, psöriyatik artrit ve Crohn hastalığıdır (26,27). Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmada ailevi Akdeniz ateşinin AA amiloidoz vakalarının %73'ünden sorumlu olduğu gösterilmiştir (28). Daha önce yapılan bir çalışmada infeksiyöz nedenler daha sık bulunmuştur (29). RA tanılı yetişkinlerde yapılan çalışmalarda amiloidoza sıklıkla rastlanmakta ancak bu hastaların büyük bir kısmında amiloidoz subklinik olarak seyretmektedir (30). Amiloidoz romatoid artritte genellikle kontrol edilemeyen seropozitif, şiddetli ve uzun süreli hastalıkta görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada JIA'da AA amiloidoz prevalansı %10 olarak bulunmuştur ancak dünyanın farklı bölgelerinde %1-10 arasında değişmektedir (31,32). Ankilozan spondilitte yağ dokusu biyopsilerinden oluşan bir seride amiloidoz insidansı %7 oranında bulunmuştur (33). Sistemik lupus eritematosus (SLE) tanısı almış hastalarda amiloidoz çok nadir gelişmektedir ve bu durumun sebebi tam olarak bilinmemektedir (34). Reaktif artritler, psöriyatik artrit, Behçet hastalığı, bazı vaskülitler, gut, Sjögren ve diğer romatolojik hastalıklarda amiloidoz geliştiğini gösteren vaka serileri mevcuttur (35-41).

Tedavi edilmeyen ailevi Akdeniz ateşinde mortalitenin en önemli nedeni ilerleyici AA amiloidozdur (42). Kolşisin kullanımı öncesi FMF'li hastalarda, sefaradik Yahudilerde ve ülkemizde sırasıyla %30 ve %60 oranında AA amiloidoz gelişmekteydi (42). Kolşisin kullanımıyla daha iyi sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen amiloidoz, ülkemizde hala FMF'in önemli bir komplikasyonu olmaya devam etmektedir (43). Bu durumun muhtemel sebeplerinin tanıda gecikme, tedaviye uyumsuzluk veya hastaların kolşisine erişememesi olduğu düşünülmektedir. Ancak, sayıları az olmakla birlikte, daha önce hiç klinik olarak aşikar atak tarif etmeyen FMF hastalarında AA amiloidoz gelişebilmektedir ve bu hastalar FMF tip II olarak adlandırılmaktadır (44). Bunun yanında genetik faktörlerin de FMF tanılı hastalarda amiloidoz gelişimini etkilediği, M694V geninin amiloidozla sıklıkla birlikte olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (45). Amiloid A depolanması sıklıkla böbrek, dalak, karaciğer ve bağırsaklarda görülmektedir. Böbrek tutulumu 2-13 yıl içerisinde son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır (44). İntestinal amiloidoza bağlı

malnütrisyon gelişebilmektedir. Amiloidoz tanısı böbrek biyopsisi dışında rektal veya kemik iliği biyopsisi yoluyla da konulabilmektedir (46).

2.3.1 Serum Amyloid A

AA fibrillerinin dolaşımdaki öncüsü olan SAA, son derece duyarlı bir akut faz reaktanıdır ve serumda yüksek dansiteli proteinin üçüncü fraksiyonunun (HDL3) bir parçası olarak taşınır. İnsanlarda 11. kromozomun kısa kolunda 4 adet SAA geni mevcuttur. SAA1 ve SAA2 belirgin bir şekilde benzerlik gösterir ve inflamasyona cevap olarak hızla artarlar. SAA3 bir yalancı gendir ve akut uyarıya cevap vermez (47). SAA'nın ana kaynağı karaciğer olsa da endotel hücreleri, makrofajlar, aterosklerotik düz kas hücrelerinde, Alzheimer hastalarında beyin dokusu ve romatoid artritlilerde sinovyum gibi karaciğer dışı dokularda da SAA tespit edilmiştir (48). SAA'ya normal dokularda rastlanmıştır ve düzenleyici bir rol oynadığına inanılmaktadır. İnterlökin-1, tümör nekrozis faktör alfa, ve interlökin-6 gibi pro-inflamatuvar araçlar SAA konsantrasyonunu artırmaktadırlar (49). SAA'nın adhezyon moleküllerinin daha aktif olmasını sağladığı, nötrofilleri aktifleştirdiği, CD4+ T hücreleri tarafından interferon γ salgılanmasını ve metalloproteinaz sekresyonunu uyardığı düşünülmektedir. Ayrıca SAA bazı inflamatuvar hücreler için kemotaktik bir ajan olarak sitokin benzeri özelliklere sahiptir (50).

2.3.2 Patogenez

Tüm amiloidoz türlerinde, fibriller dışında serum amiloid P proteini, başta heparan sülfat olmak üzere glikozminoglikanlar ve apolipoproteinlerin (E ve J) birikimi söz konusudur (48,51). Amiloidozda biriken proteinler primer yapı veya metabolizmaları açısından birbirlerinden tamamen farklıdırlar. Bu yüzden SAP ve glukozaminoglikanlar gibi kofaktörlerin amiloidoz oluşumundaki rolleri üzerinde durulmuştur (51). Artmış SAA sentezinin önemi, AA amiloidozu olduğu kesinleşmiş hastalarda SAA konsantrasyonuyla hastalık gidişi arasındaki ilişkinin ortaya konulmasıyla gözlenmiştir (26). Bütün AA amiloidoz türlerinde SAA seviyesi kanda

artmıştır (52). Ancak romatoid artritte amiloidozu olmayanlarda da SAA seviyesi artmaktadır (53). Bu durum patogeneizde genetiği de içeren farklı ek faktörlerin muhtemel rol oynadığını düşündürmektedir (54). Makrofajların fibrillerin öncül proteinlerinin oluşması için gerekli proteazları sentezlediği ve amiloidoz gelişmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (55,56).

AA proteinin kendisine has fibril oluşturma özelliği ve yatkınlığının da amiloidoz oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (57,58). Amiloidoza yol açan protein parçacıklarının tip ve büyüklükleri, amiloidojenik potansiyeli ve doku birikim yerini etkileyebilmektedir. Daha küçük parçacıklar genelde glomerüllerde, daha büyük parçacıklar kan damarlarında birikmektedir (59). Amiloid fibrillerin nasıl mobilize olduğu ve temizlendiği spekülatif bir konu olmaya devam etmektedir. Amiloid fibriller inflamatuvar uyarının başladığı organdan daha uzaktaki organlarda depolanmaya yatkınlık göstermektedirler. Amiloid oluşumunun çekirdekte başladığı, makrofaj aktivitesini de içeren lokal faktörlerle etkilenerek devam ettiği hipotezi ortaya atılmıştır. AA amiloidozda bir kez odak oluştuktan sonra daha büyük AA fibrillerin oluşumunun hızlandığı düşünülmektedir (60).

2.3.3 Klinik ve Tanı:

AA amiloidozda en sık rastlanan bulgu proteinürüdür (8). Renal amiloidozlu hastalarda, subnefrotik düzeyden günde 20-30 gr/gün düzeylerine kadar ciddi proteinüri görülebilmektedir. İdrar proteini genellikle albümindir ve proteinüri genellikle diğer nefrotik sendrom komponentleriyle birlikte. Ciddi düzeyde hipoalbuminemiye, sıklıkla diüretiklere dirençli ödem eşlik etmektedir. Bazı durumlarda sistemik organ tutulumu diüretik etkinliği veya toleransını azaltmaktadır. Amiloid tubulointerstisyel sistem ya da damarlarda sınırlı olduğunda proteinüri minimal ve GFR'de azalma temel klinik bulgudur (6). Amiloidozda vasküler tutulum olmadığı sürece hipertansiyon sık rastlanılan bir bulgu değildir (6). Amiloidozda mutad olmayan ancak zaman zaman rastlanan bulgulardan bir tanesi de amiloidin toplayıcı kanallarda birikmesi sonucu geliştiği düşünülen nefrojenik diyabetes insipidustur (61).

AA amiloidozlu bazı hastalarda, Apo AI kalıtsal amiloidozda olduğu gibi ön planda medüller tutulumu rastlanmaktadır (62). Renal biyopsi sadece korteksi içeriyorsa medullaya sınırlı renal hastalık tanısı gözden kaçabilmektedir. Diğer infiltratif hastalıklar gibi amiloidoz da böbrek boyutunu artırmaktadır. Hastaların çoğunda görüntüleme yöntemlerinde böbrek boyutu normal olarak bulunur. Biyopside amiloid birikiminin yaygınlığı ile klinik bulguların ciddiyeti arasında belirgin bir ilgi olduğu gösterilememiştir. İdrarda protein atılımının miktarı veya glomerüler filtrasyon hızındaki azalmayı biyopsi bulgularına bakılarak öngörmek mümkün değildir (6). Subklinik AA taranması veya tanının doğrulanması için abdominal yağ dokusu biyopsisinin Kongo kırmızısı ile boyanması ilk olarak önerilen yöntemlerden biridir (63,64). Ucuz, çabuk, tekrarlanabilir bir testtir; hem AA hem de AL amiloidozda özgüllük ve duyarlılığı sırasıyla %80-90 dolaylarındadır (65). Gastrointestinal biyopsilerde AA amiloidoz tanısında kullanılabilir. Duodenal biyopsi özellikle renal biyopsi yapılamayan kronik böbrek hastalarında ve negatif abdominal yağ dokusu biyopsisi olan hastalarda faydalıdır (66). Labiyal minör tükrük bezleri de abdominal yağ dokusu biyopsisi negatif bulunan hastalarda teşhise yardımcıdır (67). Bu bölgeden alınan örneklerde AA amiloidoz açısından duyarlılık ve özgüllüğün sırasıyla %83 ve %100 dolaylarında olduğu bildirilmiştir (68). Organ biyopsisi, özellikle böbrek biyopsisi daha az invazif yaklaşımların tanıya yardımcı olmadığı ve klinik şüphenin son derece fazla olduğu durumlarda gereklidir.

2.3.4. Tedavi

Tedavi edilmediği takdirde AA amiloidoz, son dönem böbrek hastalığı, infeksiyon, kalp yetmezliği ne bağlı mortaliteyle giden bir hastalıktır (8). SAA seviyesi devamlı olarak yüksek seyreden hastalar özellikle risk altındadırlar (8,69,70). Günümüzde AA amiloidozda temel tedavi stratejisi altta yatan primer inflamatuvar hastalığın kontrol altında tutulması şeklindedir. Kolşisin sekonder amiloidozun profilaktik tedavisi için kabul görmüştür (71). Ailevi Akdeniz ateşinde karın ağrısı sıklığını, böbrek hastalığı insidansını azaltmakta ve hafif proteinürisi olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızını stabilize etmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, Behçet hastalığı ve intravenöz ilaç kullanıcılarındaki süppüratif

kronik deri enfeksiyonuna bağlı AA amiloidozlarda, kolşisin tedavisiyle kısmen başarı sağlandığına dair anekdotal yayınlar mevcuttur. Bu yayınlarda böbrekte amiloidozun belirgin azaldığı ve böbrek fonksiyonlarının uzun süre korunduğu iddia edilmiştir (72-74). Farede AA amiloidoz modellerinde romatoid artrit ve Crohn hastalığına bağlı AA amiloidoz vaka serilerinde dimetilsülfoksitin (DMSO)'in anti-amiloid etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (75,76). Klorambüsil veya siklofosfamitle tedavi edilen juvenil kronik artritli hastalardan oluşan randomize prospektif hasta serilerinden elde edilen veriler, amiloidoz oluşumunun belirgin şekilde azaldığını göstermektedir (77). Ancak alkilleyici ajanların sık ve yüksek dozda kullanılması lösemi insidansının artması riskini taşımaktadır. Akut faz inflamatuvar yanıtın önemli bir aracısı olan IL-6 seviyesini azalttığı için sekonder amiloidozda sıklıkla TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır. IL-6 seviyesi azaldığında akut faz protein sentezi azalmakta, sistemik inflamasyon baskılanmakta ve SAA seviyelerinin düşmesiyle amiloid depolanması azalmaktadır (78). AA amiloidoz tedavisinde, biyolojik ajanlardan infliximab (anti TNF antikoru) inflamasyonun azaltılması ve böylece SAA seviyesinin düşürülmesi için başarıyla kullanılmıştır (79). Steroid, metotreksat ve intravenöz hiperalimentasyonun romatoid artrit ve gastrointestinal AA amiloidozda faydalı olduğu iddia edilmiştir (80).

Eprosidat heparan sulfata yapı olarak benzeyen, küçük molekül ağırlıklı negatif yüklü ve sülfonlu bir moleküldür (81). Eprosidatın çok merkezli randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, böbrek tutulumu olan AA amiloidozlu hastalarda güvenlik ve etkinliği değerlendirilmiştir. Eprosidat alan grupta böbrek fonksiyonunda azalma, plaseboya göre anlamlı derecede yavaşlamış olmasına karşın tedavinin proteinüride herhangi bir düzelmeye yol açmadığı görülmüştür (82). Eprosidat ile ilgili daha fazla kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Canakinumab interlökin 1 β 'ya karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur. AA amiloidoza yol açabilen otozomal dominant kryopirin ilişkili periyodik ateş sendromlarının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (83).

2.3.5. Prognoz

Böbrek hasarı klinik olarak ortaya çıktığında altta yatan inflamatuvar hastalığın kontrol edilmesi prognozu etkilemektedir. SAA konsantrasyonunun renal prognoz ve yaşam süresini etkilediği gösterilmiştir. SAA düzeyindeki hafif artışların bile ölüm riskini belirgin olarak artırdığını gösteren bir çalışmada SAA düzeyinin 45 mg/L'nin üzerinde olmasının ölüm riskini 10 kat artırdığı bildirilmektedir (8). Kronik artriti olan hastalarda bazal proteinürinin düzeyi prognostik bir faktör olarak bulunmuştur (84). İtalya ve Japonya'da yapılan çalışmalarda da beş yıllık yaşam süresi oldukça düşük oranlarda bulunmuştur (85,86). Son dönem böbrek hastalığı gelişenlerde mortalitenin en önemli sebepleri kalp yetmezliği, ani ölüm, GIS kanama, perforasyon ve artmış fatal infeksiyonlar olarak göze çarpmaktadır (86). AA amiloidoz prognozuyla ilgili günümüze dek yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ocak 2000- Haziran 2012 tarihleri arasında sekonder amiloidoz tanısı alan ve böbrek tutulumu olan hastalar dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınma ölçütleri:

- 1) Biyopsiyle elde edilen böbrek dokusunda amiloidozun histolojik olarak Kongo kırmızısıyla tespit edilmesi.
- 2) Uluslararası konsensüs kriterlerine uygun olarak biyopsiyle böbrek dışı bir dokuda amiloidozun Kongo kırmızısıyla tespit edilmesi ve başka bir nedene bağlanmayan proteinürinin (≥ 500 mg/gün) olması (87).
- 3) Amiloidoz tiplendirmesi için immünohistokimyasal boyama veya potasyum permanganat testlerinin AA amiloidoz lehine bulgu vermesi.
- 4) Histolojik olarak AA amiloidoz tanısı konulduğu sırada 18 yaşından büyük olunması.

Hastaların çalışmadan dışlanma ölçütleri:

- 1) Hastalarda serum ve idrar immünoelektroforezinde monoklonal bant tespit edilmesi.
- 2) Kemik iliği aspirasyonu sonucu belirgin plazma hücre artışı olması.
- 3) İmmünohistokimyasal boyamada AA dışı amiloidoz tipleriyle boyanma olması.
- 4) Kalıtsal amiloidoz öyküsü veya tanısı olması.
- 5) Tanı sırasında 3 aydan uzun süredir renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulması.

3.2. Yöntem

3.2.1. Hastaların Demografik Verileri, Temel Laboratuvar Değerleri ve AA Amiloidoz ile İlgili Parametreler

Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, ve amiloidozla ilgili parametreleri hastane dosyaları ve bilgisayar kayıtları kullanılarak retrospektif olarak elde edildi. Demografik verilerde, hastaların yaşı, cinsiyeti, hipertansiyon ve diyabet açısından durumları kaydedildi. AA amiloidozla ilgili olarak altta yatan primer hastalık, bu hastalık biliniyorsa süresi, böbrek dışı organlarda amiloidoz tutulumu kaydedildi. Laboratuvar değerleri olarak tanı sırasında hastaların serum kreatinin, BUN, albümin, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, hemoglobin, C-reaktif protein (CRP); 24 saatlik idrarda protein, 24 saatlik idrarda kreatinin değerleri kaydedildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 111 hasta alındı ve bu hastaların başlangıç klinik ve demografik özelliklerinin analizi yapıldı. Bu hastalardan, tanı anındaki Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanan tahmini glomerüler filtrasyon hızları (eGFR) 20 ml/dk/1,73 m²'nin altında olan hastalar (n=18) ile tanıdan sonra takibi olmayan hastalar (n=13) çıkarılarak kalan 80 hasta takip analizine dahil edildi. Takip analizinde sonlanım noktaları olarak renal replasman tedavisi (RRT= hemodiyaliz, periton diyalizi veya preemtif nakil) gerektiren son dönem böbrek yetmezliği ve ölüm seçildi. Sonlanım noktalarına gidişi etkileyen başlangıç klinik ve laboratuvar parametreleri ile tedavi özellikleri ve diğer faktörler incelendi. Ayrıca uluslararası konsensüs kriterlerine uygun olarak son dönem böbrek hastalığına gitmeyen hastalar da dahil edilecek şekilde tüm hastalar böbrek hastalığı progresyonu açısından değerlendirildi (87). Bu kriterlere uygun olarak aşağıdaki önermeler böbrek hastalığı progresyon kriteri olarak seçildi:

- 1) Takip sonunda idrar protein atılımının, atılımdaki artış miktarı 1gr/gün'den az olmamak kaydıyla takip sonunda bazal değere göre %50'den daha fazla artması.

- 2) Takip sonunda serum kreatinin değeri veya kreatinin klirensinin, proteinüriye bakılmaksızın serum kreatinindeki artış en az 0,5 mg/dl olmak kaydıyla bazal değerlere göre %25 ve üzerinde artması.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmada elde edilen tüm verilerin istatistiksel analizinde SPSS-16 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılımlar ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle, varyansların homojenliği ise Levene testi ile incelendi. Normal dağılımlı sürekli değişkenler için gruplar arasındaki farklılıklar t testi ile değerlendirildi. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak çizildi. Sonlanım noktalarına gidiş süresini etkileyen faktörler Cox regresyon, böbrek hastalığı progresyonunu etkileyen faktörler lojistik regresyon yöntemi kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık değeri <0.05 olarak kabul edildi.

3.4. Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunulmuştur. Etik Kurul'un 28 Ağustos 2012 tarihli toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur (karar no: HEK 12/137). Araştırma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. AA Amiloidoz Tanılı Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri

AA amiloidoz tanısı 111 hastaya toplam 136 değişik biyopsiyle konulmuştu. Bu biyopsilerden 85 tanesi böbrek, 32 tanesi gastrointestinal sistem, 16 tanesi kemik iliği, 2 tanesi tükrük bezi ve 1 tanesi tiroid biyopsisiydi. Hastaların 35 tanesi kadın (%31,5) 76 tanesi erkekti (%68,5). AA amiloidoz tanılı 111 hasta incelendiğinde, primer hastalık 70 hastada FMF (% 63,1), 41 hastada FMF dışında bir hastalıktı. FMF tanılı hastalardan 37 tanesinin FMF gen analizi sonuçlarına ulaşıldı. Diğer hastalara klasik FMF bulguları ve aile öyküsüyle klinik olarak tanı konulmuştu. En sık bulunan gen mutasyonu M694V/M694V'ydi (n=22). Diğer mutasyonlar M694V/- (n=3), V726A/- (n=2), E148Q/- (n=2), M680I/- (n=1), M694V/V726A (n=1), M694V/R761H (n=1), M680I/V726A (n=1), M680I/R761H (n=1), M680I/M694V (n=1), M680I/M680IG-C (n=1), E148Q-M694V/M694V (n=1) olarak bulundu. Hastaların serum kreatinin düzeyleri ortanca 1,3 (0,3–20) mg/dl, CKD-EPI ile hesaplanan eGFR'leri ortanca 65 (2–168) ml/dk/1,73 m², 24 saatlik idrar protein düzeyleri ortanca 3,7 (0,5–22,2) g/gün, albümin düzeyleri ortanca 2,7 (0,9–4,4) g/dl bulundu. Primer hastalığı FMF olmayan hastalar incelendiğinde, 14 tanesinde kronik infeksiyon (%12,6), 13 tanesinde kronik inflamatuvar artrit giden bağ dokusu hastalığı (%11,7), 6 hastada diğer hastalıklar bulundu (%5,4). 8 hastanın bilinen bir hastalığı yoktu (%7,2). Çalışmaya alınan tüm hastaların tanı anındaki klinik özellikleri ve laboratuvar değerleri Tablo 4.1'de, primer hastalıkları Tablo 4.2'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Değerleri

Değişken	Tüm hastalar (n=111)		Takipli hastalar (n=80)	
Yaş (yıl)	41	(18–70)*	39,5	(18–70)
Cinsiyet				
Kadın (n,%)	35	(31,5)	28	(35)
Erkek (n,%)	76	(68,5)	52	(65)
Diyabet (n,%)	3	(2,7)	3	(3,8)
Hipertansiyon (n,%)	31	27,9	20	(25)
Primer hastalık süresi (yıl)	10	(0–45)	10	(0–40)
Kreatinin (mg/dl)	1,3	(0,3–20)	1,0	(0,3–3,5)
Ürik asit (mg/dl)	6,1	±1,7†	6,0	±1,6
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	65	(2–168)	75,0	(20–168)
Bazal proteinüri (g/gün)	3,7	(0,5–22,2)	3,6	(0,5–13,0)
Albümin (g/dl)	2,7	(0,9–4,4)	2,8	(0,9–4,2)
Hemoglobin (g/dl)	11,8	±2,4	12,0	±2,4
Ortalama CRP (mg/dl)	2,3	(0,1–10,1)	2,2	(0,1–10,0)
Total kolesterol (mg/dl)	235	(109–742)	227	(113–501)
LDL-kolesterol (mg/dl)	141	(45–417)	140	(45–396)
Trigliserit (mg/dl)	179	(61–726)	167,5	(610–726)

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein,
*Ortanca (minimum-maksimum), †Ortalama ± standart sapma

Tablo 4.2. AA Amiloidoza Yol Açan Primer Hastalıklar

Primer Hastalık	Tüm hastalar (n=111)		Takipli hastalar (n=80)	
	n	%	n	%
FMF	70	63,1	55	68,8
İnflamatuvar artrit	13	11,7	11	13,8
Romatoid artrit	6	5,4	5	6,3
Ankilozan spondilit	3	2,7	3	3,8
Sistemik lupus eritematozus	3	2,7	2	2,5
Juvenil idiyopatik artrit	1	0,9	1	1,3
Kronik enfeksiyon	14	12,6	7	8,8
Bronşiyektazi	3	2,7	2	2,5
Kronik bronşit	5	4,5	2	2,5
Tekrarlayan İYE	3	2,7	1	1,3
Diğer	3	2,7	2	2,5
Neoplazi	2	1,8	2	2,5
Behçet	2	1,8	2	2,5
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	2	1,8	1	1,3
Bilinmeyen	8	7,2	2	2,5

FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, İYE: İdrar yolu infeksiyonu

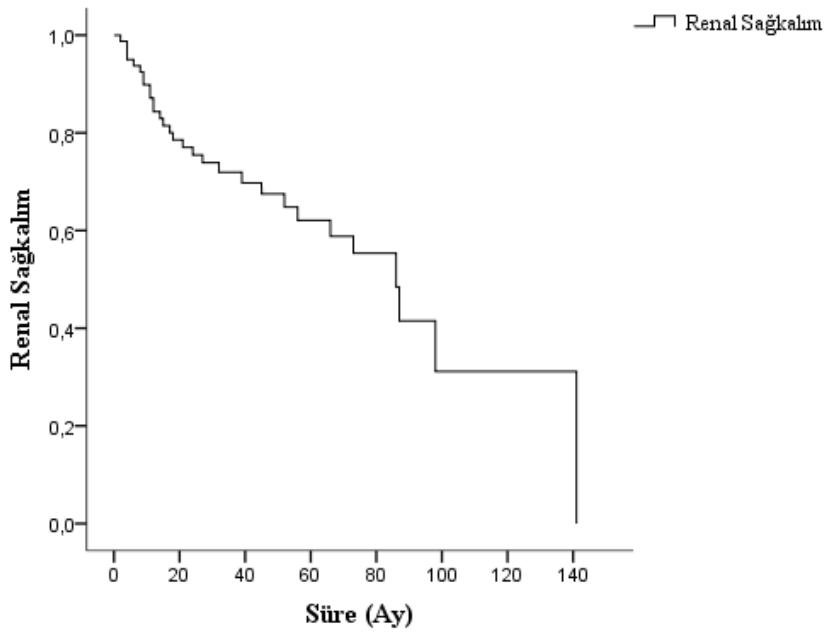
4.2. Takip Analizi Yapılan Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Düzenli takip edilen hastaların ortanca yaşı 39,5 (18–70) olarak hesaplandı. Takipli hastaların 28'i kadın (%35) 52'si (%65) erkekti. Takip süreleri ortanca 39 (5–142) ay, primer hastalık süresi ortanca 10 (0–40) yıl olarak hesaplandı. Hastalardan 27 tanesinin gen mutasyon analizine ulaşılabildi. En sık bulunan gen mutasyonu M694V/M694V (n=18), diğer mutasyonlar V726A/– (n=2), E148Q/– (n=2), M680I/– (n=1), M694V/R761H (n=1), M680I/V726A (n=1), M680I/R761H (n=1), M680I/M694V (n=1) şeklinde bulundu. Hastaların 20 tanesi (%25) hipertansifti. Tanı anında serum kreatinin düzeyi ortanca 1,0 mg/dl (0,3–3,5), CKD-EPI ile hesaplanan eGFR ortanca 75 (20–168) ml/dk/ 1,73 m², proteinüri ortanca 3,6 (0,5–13,0) gr/gün, albümin düzeyi ortanca 2,8 (0,9–4,2) bulundu. Takip analizine alınan tüm hastalar (n=80) kolşisin kullanıyordu (Tablo 4.1). Hastaların 55 (%68,8) tanesinde primer hastalık FMF, 11 hastada (%13,8) kronik inflamatuvar artritler, 7 hastada kronik infeksiyon (%8,8) ve 5 hastada diğer hastalıklardı (%6,3). 2 hastada (%2,5) altta yatan hastalık tespit edilemedi (Tablo 4.2).

4.3 Böbrek Hastalığının Seyri

Hastaların 30 (%37,5) tanesinde takip süresince son dönem böbrek hastalığına ilerleyiş ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı gerçekleşti. Takip süresince RRT ihtiyacı gelişen hastaların bazal serum kreatinin değerleri ortanca 1,6 (0,3–3,5) mg/dl, RRT ihtiyacı gelişmeyenlerin kreatinin değeri ortanca 0,9 (0,3–2,5) mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında serum kreatinin düzeyleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,002). RRT ihtiyacı gelişen hastaların takip başlangıcındaki tahmini ortanca glomerüler filtrasyon hızları 49,5 (20–168) ml/dk/1,73m², RRT ihtiyacı gelişmeyenlerin glomerüler filtrasyon hızları 99 (26–163) ml/dk/1,73m² bulundu. Serum kreatinin düzeylerine paralel olarak iki grup arasında glomerüler filtrasyon hızı açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,005). Takipte RRT ihtiyacı gelişen hastalarda bazal serum albümin seviyesi ortanca 2,4 (1,1–4,2) g/dl,

gelişmeyenlerde 3,0 (0,9–4,2) g/dl düzeylerindedi. RRT ihtiyacı gelişenlerde başlangıç albümin düzeyi anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,012$). Takipte RRT ihtiyacı gelişen hastalarda bazal kan hemoglobin seviyesi ortalama $11,5 \pm 2,5$ g/dl, gelişmeyenlerde $12,5 \pm 2,2$ g/dl olarak hesaplandı. İki grup arasında kan hemoglobin seviyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,016$). RRT ihtiyacı gelişmeyen hasta grubunda idrarda protein atılımı ortanca 3,0 (0,5–13) g/gün, RRT ihtiyacı gelişen grupta 4,3 (1,0–10,8) g/gün olup iki grup arasında idrar protein atılımı açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,023$). RRT ihtiyacı gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında yaş, cinsiyet, lipid profili, ürik asit, primer hastalık, CRP, hipertansiyon ve RAAS blokeri kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.3).



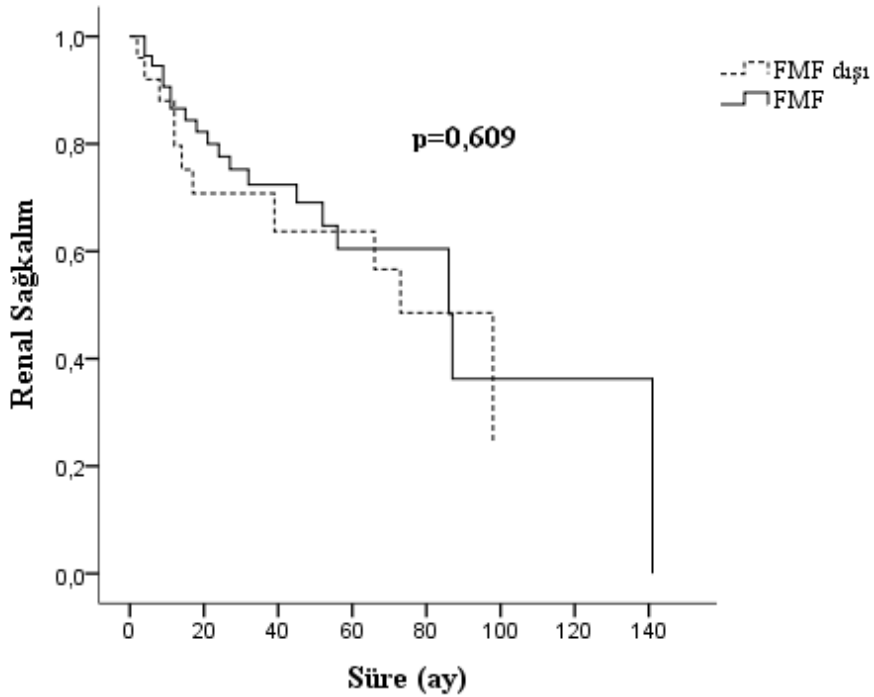
Şekil 4.1. AA Amiloidozlu Hastalarda Böbrek Sağkalımı

Tablo 4.3. RRT İhtiyacı Gelişimi Açısından Hastaların Klinik Özellikleri

	Takipte RRT ihtiyacı gelişmeyenler (n=50)		Takipte RRT ihtiyacı gelişenler (n=30)		p
Yaş	38,5	(18–70)*	40	(18–65)	0,547
Kreatinin (mg/dl)	0,9	(0,3–2,5)	1,6	(0,3–3,5)	0,002
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	99	(26–163)	49,5	(20–168)	0,005
Ürik asit (mg/dl)	6,0	±1,6†	5,9	±1,7	0,554
Proteinüri (g/gün)	3,0	(0,5–13)	4,3	(1,0–10,8)	0,023
Albümin (g/dl)	3,0	(0,9–4,2)	2,4	(1,1–4,2)	0,012
Total kolesterol (mg/dl)	218	(113–501)	263	(132–453)	0,177
Trigliserit (mg/dl)	161,5	(67–401)	180	(61–726)	0,359
LDL kolesterol (mg/dl)	130	(63–396)	143	(45–356)	0,512
Hemoglobin (g/dl)	12,5	±2,2	11,5	±2,5	0,016
Ortalama CRP (mg/dl)	2,3	(0,5–9,0)	1,8	(0,1–10,0)	0,443
	n (%)		n (%)		
Cinsiyet (kadın/erkek)	18 (36,0) / 32 (64,0)		10 (33,3) / 20 (66,7)		0,809
FMF/FMF dışı hastalık	36 (72,0) / 14 (28,0)		19 (63,3) / 11(36,7)		0,418
Hipertansiyon	12 (24,0)		8 (26,7)		0,790
RAAS bloker kullanımı	26 (52,0)		13 (43,3)		0,135

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, RAAS: Renin anjiotensin aldosterone sistemi, *Ortanca (minimum-maksimum), †Ortalama ± standart sapma

Böbrek sağkalımı tanı anından hastanın RRT ihtiyacı gelişinceye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Böbrek sağkalımı tüm hastalar için Kaplan-Meier yöntemiyle ortalanca 86 ay olarak hesaplandı (Şekil 4.1). Cox regresyon modeliyle yapılan tek değişkenli analizde bazal serum kreatinin, kan hemogloblin ve serum albümin düzeyleri RRT ihtiyacı gelişmesi açısından anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu. Ancak çok değişkenli analizde sadece serum kreatinin (HR=3,81 [%95 güven aralığı: 2,28–6,37]; $p<0,001$) ve serum albümin düzeyleri (HR=0,45 [%95 güven aralığı: 0,28–0,74]; $p=0,001$) böbrek sağkalımı açısından anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu (Tablo 4.4). Primer hastalığı FMF olan ve olmayan hastalar arasında Kaplan-Meier analiziyle (Şekil 4.2) böbrek sağkalımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,609$).



Şekil 4.2. AA Amiloidozlu Hastalarda Primer Hastalığa Göre Böbrek Sağkalımı

Tablo 4.4. Böbrek Sağkalımını Etkileyen Faktörler

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR (Hazard ratio)	%95 Güven aralığı	p	HR (Hazard ratio)	%95 Güven aralığı	p
Serum kreatinin	3,08	1,97–4,80	0,000	3,81	2,28–6,37	0,000
Hemoglobin	0,79	0,68–0,90	0,001			
Serum albümin	0,59	0,38–0,90	0,015	0,45	0,28–0,74	0,001
Serum CRP	1,14	0,98–1,33	0,098			
Yaş	1,00	0,98–1,03	0,761			
RAAS blokeri	0,54	0,25–1,14	0,107			
Primer hastalık	0,82	0,39–1,75	0,610			

CRP: C reaktif protein, RAAS: Renin anjiotensin aldosterone sistemi

Takipte böbrek hastalığı progresyonu gelişen hastalarda başlangıç serum kreatinin düzeyi ortanca 1,3 (0,3–3,5) mg/dl, gelişmeyenlerde 0,8 (0,4–2,5) mg/dl bulundu. İki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,003). Renal progresyon gelişen hastalarda bazal eGFR ortanca 63 (20–168) ml/dk/1,73m², gelişmeyenlerde 101 (26–147) ml/dk/1,73m² bulundu (p=0,009). Renal progresyon gelişenlerde başlangıç serum albümin düzeyi ortanca 2,4 (0,9–4,2) g/dl, gelişmeyenlerde 3,2 (1,0–4,2) g/dl saptandı (p=0,004). Renal progresyon gelişen hastalarda ortalama kan hemoglobin düzeyi 11,4±2,3 g/dl, gelişmeyenlerde 12,7±2,4 g/dl'ydi ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Böbrek Hastalığı Progresyonu Açısından Hastaların Klinik Özellikleri

	Progresyon gerçekleşmeyen hastalar (n=35)		Progresyon gerçekleşen hastalar (n=45)		p
Yaş	41	(18–64) *	38	(18–70)	0,716
Kreatinin (mg/dl)	0,8	(0,4–2,5)	1,3	(0,3–3,5)	0,003
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	101	(26–147)	63	(20–168)	0,009
Ürik asit (mg/dl)	5,9	±1,6†	6,1	±1,6	0,518
Proteinüri (g/gün)	3,0	(0,5–13)	4,0	(0,5–10,8)	0,076
Albümin (g/dl)	3,2	(1,0–4,2)	2,4	(0,9–4,2)	0,004
Total kolesterol (mg/dl)	217	(113–429)	239	(132–501)	0,305
Trigliserit (mg/dl)	163	(67–401)	170,5	(61–726)	0,620
LDL kolesterol (mg/dl)	130	(63–301)	142	(45–396)	0,526
Hemoglobin (g/dl)	12,7	±2,4	11,4	±2,3	0,001
Ortalama CRP (mg/dl)	2,3	(0,5–7,5)	2,1	(0,1–10,0)	0,651
	n (%)		n (%)		
Cinsiyet (kadın/erkek)	15 (42,9) / 20 (57,1)		13 (28,9) / 32 (72,1)		0,194
FMF/FMF dışı hastalık	23 (65,7) / 12 (34,3)		32 (71,1) / 13 (28,9)		0,605
Hipertansiyonu olanlar	7 (20)		13 (28,9)		0,362
RAAS bloker kullanlar	18 (51,4)		21 (46,7)		0,673

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, RAAS: Renin anjiyotensin aldosterone sistemi, *Ortanca (minimum-maksimum), †Ortalama ± standart sapma.

Lojistik regresyon analiziyle yapılan tek değişkenli analizde hemoglobin, serum albümin ve kreatinin düzeyleri renal progresyon açısından anlamlı rölatif risk faktörleriydi. Çok değişkenli analizde progresyon açısından bazal serum kreatinin (OR=2,96 [%95 güven aralığı: 1,37–6,42]; p=0,006) ve albümin düzeyleri (OR=0,43 [%95 güven aralığı: 0,24–0,80]; p=0,007) istatistiksel olarak anlamlı bağımsız rölatif risk faktörleriydi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Böbrek Hastalığı Progresyonunu Etkileyen Faktörler

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	OR (Odds Ratio)	%95 Güven Aralığı	p	OR (Odds Ratio)	%95 Güven Aralığı	p
Serum kreatinin	3,01	1,43–6,38	0,004	2,96	(1,37–6,42)	0,006
Hemoglobin	0,78	0,64–0,96	0,020			
Serum albümin	0,43	0,24–0,78	0,005	0,43	(0,24–0,80)	0,007
Ortalama CRP	1,04	0,85–1,28	0,710			
Yaş	1,00	0,97–1,02	0,820			
RAAS blokeri	0,83	0,34–2,00	0,673			
Primer hastalık	1,28	0,50–3,32	0,606			

CRP: C reaktif protein, RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

4.4. Ölüm

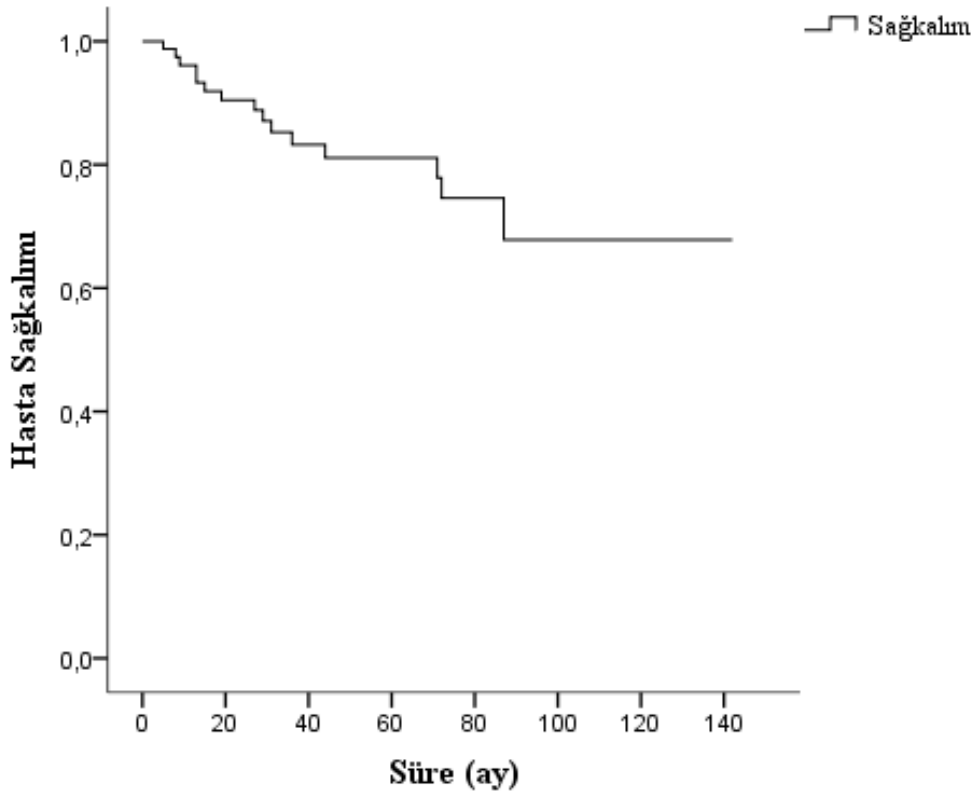
Takip sonunda 15 hasta öldü. Ortanca ölüm süresi hesaplanamadı (Şekil 4.3). 1, 2 ve 5 yıllık hasta sağkalımı sırasıyla %93,3; %88,9 ve %67,8 bulundu. Otopsi tanısı olmamakla birlikte klinik olarak ölüm sebebi 10 hastada enfeksiyona bağlı sepsis, 2 hastada kardiyovasküler nedenler, 1 hastada nazofarenks karsinomuydu. 2 hastada klinik olarak ölüm nedeni bilinmiyordu. 13 hasta öldüğü sırada diyaliz programındaydı. Bir hastaya ölümden 3 ay önce canlıdan renal transplant yapılmıştı ve primer nonfonksiyon nedeniyle hasta diyaliz programındaydı. 2 hasta öldüğü sırada diyalize girmiyordu, her iki hastada evre 4 kronik böbrek hastalığı mevcuttu. Ölen hastaların ortanca yaşı 47 (19–65), sağkalan hastaların ortanca yaşı 37 (18–70) bulundu ve iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,032$). Ölen hastaların başlangıç ortanca serum kreatinin ve eGFR ortanca değerleri sırasıyla 2,4 (0,7–3,5) mg/dl ve 36 (20–116) ml/dk/ 1,73 m²; sağkalan hastaların kreatininleri ve eGFR değerleri sırasıyla 0,9 (0,3–3,23) mg/dl ve 99 (24–168) ml/dk/1,73 m² bulundu. Kaybedilen hastaların başlangıç kreatinin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, paralel olarak eGFR değerleri sağkalanlarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ölen hastaların başlangıç serum albümin seviyeleri ortanca 2,3 (1,4–3,4) g/dl sağkalan hastaların başlangıç serum albümin seviyeleri ortanca 3,0 (0,9–4,2) g/dl olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,012$). Ölen hastaların proteinürisi ortanca 6,0 gr/gün, sağkalan hastaların proteinürisi ortanca 3,1 gr/gün bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,007$). Ölen hastaların ortalama bazal kan hemoglobin seviyeleri (10,1±1,8) sağkalan hastalardan (12,4±2,3) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,001$). Takip sonunda kaybedilen hastaların %46,7'si FMF tanılı ($n=7$) ve %53,3'ü ($n=8$) FMF dışı hastalık tanılıydı (53,3). Başka bir deyişle FMF tanılı hastaların %12,7'si, FMF tanısı olmayan hastaların %32'si kaybedilmişti ve iki grup arasında ki kare testinde sınırdan anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,041$). AA amiloidozlu hastaların sağkalım açısından klinik özellikleri Tablo 4.7'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7 AA amiloidozlu Hastaların Sağkalım Açısından Klinik Özellikleri

	Sağkalan hastalar		Ölen hastalar		
	(n=65)		(n=15)		
Yaş	37	(18–70)*	47	(19–65)	0,032
Kreatinin (mg/dl)	0,9	(0,3–3,23)	2,4	(0,7–3,5)	0,000
eGFR (ml/dk/1.73 m²)	99	(24–168)	36	(20–116)	0,000
Ürik asit (mg/dl)	5,9	±1,6†	5,9	±1,7	0,311
Proteinüri (g/gün)	3,1	(0,5–13)	6,0	(1,0–10,4)	0,007
Albümin (g/dl)	3,0	(0,9–4,2)	2,3	(1,4–3,4)	0,012
Total kolesterol (mg/dl)	228	(113–501)	227	(155–392)	0,793
Trigliserit (mg/dl)	161,5	(67–401)	180	(61–726)	0,424
LDL kolesterol (mg/dl)	138	(45–396)	140	(81–289)	0,980
Hemoglobin (g/dl)	12,4	±2,3	10,1	±1,8	0,001
Ortalama CRP (mg/dl)	2,2	(0,1–9,7)	2,9	(0,1–10,0)	0,597
	n (%)		n (%)		
Cinsiyet (kadın/erkek)	25 (38,5) / 40 (61,5)		3 (20) / 12 (80)		0,177
FMF/FMF dışı hastalık	48 (73,8) / 17(26,2)		7 (46,7) /8(53,3)		0,041
Hipertansiyon	15 (23,1)		5 (26,7)		0,408
RAAS bloker kullanımı	33 (50,8)		6 (40,0)		0,452

eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, CRP: C reaktif protein, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, RAAS: Renin anjiotensin aldosterone sistemi, *Ortanca (minimum-maksimum), †Ortalama ± standart sapma.

Cox regresyon yöntemiyle tek değişkenli analizde başlangıç serum kreatinin ve kan hemoglobin düzeylerinin hasta sağkalımı açısından anlamlı rölatif risk belirteçleri olduğu bulundu. Serum albümin düzeyi tek değişkenli analizde istatistiksel anlama yakındı ($p=0,058$). Çok değişkenli analizde bazal serum kreatinin (HR=4,38 [%95 güven aralığı: 2,01–9,51]; $p<0,001$), serum albümin (HR=0,72 [%95 güven aralığı: 0,57–0,90]; $p=0,018$), ve kan hemoglobin (HR= 0,39 [%95 güven aralığı: 0,18–0,85]; $p=0,005$) düzeyleri sağkalım açısından anlamlı rölatif risk belirteçleri olarak saptandılar (Tablo 4.8).



Şekil 4.3. Böbrek Tutulumlu AA amiloidozda Hasta Sağkalımı

Tablo 4.8. Böbrek Tutulumlu AA Amiloidozda Hasta Sağkalımını Etkileyen Faktörler

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
	HR (hazard ratio)	%95 Güven aralığı	p	HR (hazard ratio)	%95 Güven aralığı	P
Serum kreatinin	4,66	2,48–8,78	0,000	4,38	2,01–9,51	0,000
Yaş	1,04	1,00–1,07	0,068			
Hb	0,69	0,57–0,83	0,000	0,39	0,18–0,85	0,005
Ortalama CRP	1,15	0,96–1,40	0,130			
Serum albümin	0,58	0,33–1,02	0,058	0,72	0,57–0,90	0,018
RAAS bloker	0,61	0,22–1,72	0,352			
Primer hastalık	0,40	0,15–1,11	0,079			

CRP: C reaktif protein, RAAS: Renin anjiotensin aldosteron sistemi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada AA amiloidoz etiyolojisinde FMF'in ilk sırada olduğu bir hasta grubunda, amiloidoz tanısı sonrası böbrek ve hasta sağkalımını etkileyen faktörler araştırılmıştır. Böbrek hastalığının seyri ve hasta sağkalımını etkileyen en önemli belirteçlerin bazal serum albümin ve kreatinin değerleri olduğu bulunmuştur.

FMF'in sık görüldüğü toplumlarda bu konuda günümüze dek yeterli sayıda yayın yapılmamış ve bu nedenle kanıta dayalı öneriler geliştirilememiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Büyük Britanya'da yapılan çalışmalarda en sık AA amiloidoz nedeni olarak romatoid artrit bulunmuştur (18,25,27). Ülkemizde yakın tarihte yapılan retrospektif bir çalışmada, 113 hastadan alınan 128 biyopsi AA amiloidozla uyumlu bulunmuş ve AA amiloidoz etiyolojisinde %73 oranında FMF primer hastalık olarak tespit edilmiştir (28). Bizim çalışmamızda biyopsi ile AA amiloidoz tanısı konulmuş tüm hastalar düşünüldüğünde primer hastalıklar içinde FMF %63,8'lik oranla ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarla kıyaslandığında (28,29) bu çalışmada tüberküloza bağlı AA amiloidoz oranı oldukça düşüktür ve sadece bir hastada tespit edilmiştir. Ancak yine de diğer kronik infeksiyonlar, özellikle bronşiyektazi ve kronik alt solunum yolu infeksiyonları bu çalışmada en sık ikinci sebep ve önemli bir morbidite kaynağı olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, batılı ülkelerde en sık rastlanan AA amiloidoz sebebi olan kronik infalamatuvar artrit ile giden bağ dokusu hastalıkları, amiloidoz etiyolojisinde üçüncü sırada bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre AA amiloidoz tanılı hastalar Batı Avrupa'dakilerden yaklaşık 10 yaş daha gençtir. Primer hastalık süresi de daha kısa bulunmuştur (8,85). Yaşla ilgili durumun FMF'li hastaların diğer gruplardan tanı anında daha genç olmasıyla ilgili olduğu düşünülmüştür.

Böbrek tutulumu olan amiloidozlu hastaların yaklaşık üçte birinde tanı böbrek hastalığının geç bir evresinde ($eGFR < 20 \text{ ml/dk/1,73 m}^2$) konulmuştur. AA amiloidozda altta yatan hastalıkların pek çoğunun semptomatik olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu hastaların bir kısmı uzun süre primer hastalıkları nedeniyle başka kliniklerde sağlık hizmeti almışlardır. Altta yatan hastalıklara bağlı böbrek

komplasyonlarıyla ilgili farkındalığı artırmak için daha fazla çaba gösterilmesi gerektiği açıktır.

FMF mutasyonu amiloidoz ilişkisi günümüze dek birçok çalışmanın konusu olmuştur. Touitou ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada böbrekte amiloidoz gelişiminde MEFV gen mutasyonunun değil ülkenin önemli olduğu ve Türkiye’de M694V/M694V mutasyonunun anlamlı olarak amiloidoz riskini artırmadığı iddia edilmiştir (88). Ancak bu büyük çaplı çalışmaya Türkiye’den çok sınırlı sayıda (n=56) amiloidozlu hasta dahil edilmiştir. Ülkemizde yakın tarihte yapılan ve 400 tane FMF’e bağlı AA amiloidoz hastasını içeren bir meta-analizde, FMF gen mutasyonlarının %47’sinin M694V/M694V mutasyonu olduğu ve M694V/M694V mutasyonunun anlamlı olarak amiloidoz gelişme riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (89). Türk FMF Çalışma Grubu’nun 2800’ü aşkın FMF hastasında yaptığı çalışmada 1090 gen mutasyonundan 306 tanesi (%28,3) M694V/M694V olarak bulunmuştur (43). Bu tez çalışmasında FMF tanılı hastaların 36 tanesinin (%51) gen mutasyon analizlerine ulaşıldı. Diğer FMF’li hastalarda tipik FMF kliniği ve aile öyküsü mevcuttu. 3 hastada tipik FMF kliniği yoktu ancak FMF gen mutasyonu pozitif. Bu hastaların FMF tip II olabileceği düşünüldü. Ulaşılabilen gen mutasyonlarının %60’ı M694V/M694V olarak tespit edildi. Hastaların yaklaşık yarısının gen mutasyonu mevcut değilse de gen mutasyonu ile ilgili bulgularımızın yukarıda sözü edilen meta-analizle uyumlu olduğu söylemek mümkündür.

Çalışmamızda takip analizine alınan eGFR ≥ 20 ml/dk olan hastalarda böbrek sağkalımı ortanca 86 ay olarak bulundu. Bergesio ve arkadaşlarının AL ve AA amiloidozlu hastalarda yaptığı çok merkezli çalışmada 78 AA amiloidozlu hastanın böbrek sağkalımı ortanca 45 ay bulunmuştur (85). Ancak bu çalışmada takip sonunda diyalize giren hastaların takip başlangıcındaki serum kreatinin düzeyleri bizim çalışmamızdan oldukça yüksektir (sırasıyla 2,7 ve 1,6 mg/dl). Joss ve arkadaşlarının Büyük Britanya’da 43 AA amiloidozlu hastada yaptığı çalışmada böbrek sağkalımı ortanca 25 ay bulunmuştur (27). Bu çalışmada da takipli tüm hastalarda başlangıçta kreatinin klirensi ortanca 26,4 ml/dk/1,73 m²’dir. Bizim çalışmamızda takibe alınan hastalarda başlangıçta bazal eGFR ortanca 75 ml/dk/1,73 m²’dir. Lachman ve arkadaşlarının 140 tanesi takip analizine alınan 373 hastalık çok merkezli

çalışmasında böbrek sağkalımı ortanca 256 ay bulunmuştur (8). Anılan çalışmada takipli hastalardaki bazal kreatinin klirensi ortanca 63 ml/dk/1,73 m² bulunmuştur. Bu çalışmada bazal serum albümin düzeyi bizim çalışmamıza yakın değerlerde ve (sırasıyla 3,0 g/dl ve 2,8 g/dl) başlangıç GFR değeri bizim çalışmamızdan daha düşük olmasına rağmen böbrek sağkalımı çok daha uzun bulunmuştur. Böbrek sağkalımıyla ilgili farklı sonuçların bulunmasında primer hastalık tipi ve sıklığının farklı olması, sağlık koşullarına ulaşım ve tedaviye uyumla ilgili farklılıklar; geleneksel, eğitimle ilgili veya genetik farklılıkların rol oynadığı varsayılmıştır.

Lachman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada böbrek sağkalımı açısından primer hastalıklardan kronik sepsis, Crohn hastalığı, hepatik amiloid birikimi ve bazal serum kreatininin yüksekliği anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (8). Bergesio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazal serum kreatinin düzeyi ve kardiyak tutulumun böbrek sağkalımında etkili faktörler olduğu gösterilmiştir (85). Bizim çalışmamızda başlangıç serum kreatinindeki her 1 mg/dl'lik artışın renal sonlanım noktasına gidişi yaklaşık 3,8 kat artırdığı, serum albümin düzeyindeki 1 g/dl'lik artışın böbrek sonlanım noktasına gidişi yaklaşık 2 kat azalttığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastalarda biyopsi ile gösterilmiş bir kalp tutulumu bilgisine rastlanmadığından kardiyak tutulumla ilgili analiz yapılmamıştır. Çalışmamızda böbrek sağkalımı dışında ayrıca proteinüri miktarındaki ve serum kreatinin değerlerindeki değişiklik temel alınarak geliştirilen Uluslararası Konsensus Kriterleri'ne uygun olarak böbrek hastalığı progresyon analizi yapılmış ve yine serum kreatinini ve serum albümini böbrek hastalığı progresyonu açısından anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuşlardır.

Bergesio ve arkadaşlarının yaptığı takip süresinin ortanca 30 ay olduğu çalışmada takip sonunda hastaların %48'i ölmüştür. Bu çalışmada AA amiloidozlu hastalarda sağkalım süresi ortanca 79 ay, iki yıllık sağkalım %74, 5 yıllık sağkalım %51 bulunmuştur. Çok değişkenli analizde kardiyak tutulum, yaş ve serum kreatinin düzeyi sağkalımı etkileyen belirteçler olarak bulunmuştur (85). Lachman ve arkadaşlarının yaptığı takip süresinin ortanca 86 ay olduğu çalışmada, toplam ölüm oranı takip sonunda %44, sağkalım ortanca 133 ay bulunmuştur. Aynı çalışmada ileri yaş (dekad artışı şeklinde), son dönem böbrek hastalığı ve serum amiloid AA

düzeyi yüksekliğinin mortalite riskini artırdığı bulunmuştur (8). Bu çalışmada sayıları az olmakla birlikte primer hastalığın periyodik ateş sendromları olmasının ve takipte sintigrafik olarak gösterilen amiloid birikimindeki gerilemenin mortaliteyi azalttığı saptanmıştır. Joss ve arkadaşlarının primer hastalığı romatolojik hastalıklar olan hastalarla yaptığı çalışmada sağkalım süresi ortanca 57,8 ay, 5 yıllık sağkalım %43 bulunmuştur (27). Mayo Klinik'in 64 sekonder amiloidozlu hastayla yaptığı çalışmada serum kreatininin 2 mg/dl'nin üzerinde ve serum albümin düzeyinin 2,7 mg/dl'nin altında olmasının sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ölen hastaların sayısının azlığı nedeniyle ortanca sağkalım süresi hesaplanamamıştır. 2 yıllık sağkalım %88,9 ve 5 yıllık sağkalım %67,8 bulunmuştur. Serum kreatinini, serum albümin düzeyi ve serum hemoglobin düzeyi sağkalım açısından anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ölen hasta oranı yukarıda bahsedilen çalışmalardan daha azdır. Bu durumun sebebi kısmen bazı hastaların bir süre takipte kaldıktan sonra başka şehirlere taşınması, başka şehirlerden de sadece sağkalan hastaların takibe gelmesi olabilir.

Renin anjiotensin aldosteron sistemini inhibe eden ilaçların proteinüriyle giden birçok hastalıkta kullanımıyla ilgili çok sayıda yayın mevcuttur. Belki de bu grup ilaçlarla ilgili verilerin en sınırlı olduğu proteinüri ile giden hastalık AA amiloidozdur. Dilek ve arkadaşlarının 16 AA amiloidozlu hastayla yaptığı prospektif kontrollü çalışmada hastaların yarısı losartan alacak şekilde hastalar iki gruba ayrılmıştır (90). Çalışma sonucunda losartanın GFR'de artışa neden olmadan proteinürideki artışı engellediği sonucuna varılmıştır. Odabaş ve arkadaşlarının 44 hastayla yaptığı prospektif kontrollü çalışmada hastaların yarısı losartan alacak şekilde hastalar iki gruba ayrılmıştır (91). 24 aylık izlem sonunda losartanın nefropati progresyonunu azalttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda RAAS blokerlerinin böbrek progresyonu, böbrek sağkalımı ya da mortalite üzerine anlamlı etkisi gösterilememiştir. Bu durumun nedeni takip süresinin anılan çalışmalarda daha kısa olması, ve hasta sayısının bu çalışmalarda daha az olması olabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları retrospektif karakterde olması, çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle kısmen hasta sayısının ve olay (özellikle ölüm) sayısının azlığıdır.

Bu çalışmada hastaların yarısından fazlasının etiyolojisinde FMF olan AA amiloidozlu hasta popülasyonunda böbrek hastalığı progresyonu, böbrek sağkalımı ve genel sağkalımı etkileyen faktörler incelenmiştir. Serum kreatinin ve serum albümin düzeyi her 3 durumda bağımsız prognoz belirteçleri olarak göze çarpmaktadırlar. RAAS blokerleri sağkalımı anlamlı olarak artırmamaktadır. AA amiloidozlu hastaların böbrek ve hasta sağkalımıyla ilgili özellikle ailevi Akdeniz ateşinin sık görüldüğü ülkelerden daha fazla yayına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Böbrek tutulumlu amiloidozun ülkemizde en sık nedenler FMF, kronik infeksiyonlar, kronik inflamatuvar artrit ile giden bağ dokusu hastalıkları ve diğer altta yatan patolojilerdir.
- 2) Kronik infeksiyonlar ülkemizde yapılan önceki çalışmalara göre kısmen daha az AA amiloidoz sebebi olarak bulunmuş olsa da önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedirler.
- 3) FMF'e bağlı AA amiloidoz gelişen hastalarla, FMF dışı hastalıklara bağlı AA amiloidoz gelişen hastalar arasında böbrek sağkalımı ve hasta sağkalımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- 4) Çalışmamızda RAAS blokeri kullanımının böbrek hastalığı progresyonu, böbrek sağkalımı ve hasta sağkalımı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermediği bulunmuştur.
- 5) Bazal serum kreatinin ve serum albümin düzeyleri, AA amiloidozlu hastalarda böbrek hastalığı progresyonunda en önemli prognostik belirteçler olarak bulunmuştur.
- 6) AA amiloidozlu hastalarda böbrek sağkalımında en önemli bağımsız prognostik belirteçler tanı anındaki serum kreatinin ve serum albümin düzeyleridir.
- 7) Böbrek tutulumu olan AA amiloidozda hasta sağkalımında en önemli faktörler bazal serum kreatinin ve serum albümin düzeyleriyle kan hemoglobin düzeyi olarak saptanmıştır.
- 8) Çalışma sonuçları incelendiğinde, AA amiloidozlu hastaların hastalığın erken döneminde nefroloji kliniklerine yönlendirilmesinin ve primer hastalıkların böbrek komplikasyonlarıyla ilgili farkındalığın artırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *N Engl J Med* 1980; 302:1283.
- 2) Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. *Br J Haematol* 2001; 114:529.
- 3) Levin M, Franklin EC, Frangione B, Pras M. The amino acid sequence of a major nonimmunoglobulin component of some amyloid fibrils. *J Clin Invest*. 1972; 51(10):2773.
- 4) Cohen AS, Calkins E. *Nature*. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. 1959; 183(4669):1202.
- 5) Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN ve ark. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010; 17:101.
- 6) Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12):3458.
- 7) Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: Immunoglobulin light chain amyloidosis-the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol* 2000; 130:280–289.
- 8) Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA ve ark. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356:2361.
- 9) Westermark P, Bergström J, Solomon A ve ark. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid* 2003; 10 Suppl 1:48.
- 10) Koch KM. Dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1992; 41:1416.
- 11) Tanaka A, Arita K, Lai-Cheong JE ve ark. New insight into mechanisms of pruritus from molecular studies on familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Br J Dermatol* 2009; 161:1217.
- 12) Baykal C, Buyukbabani N, Boztepe H, ve ark. Multiple cutaneous neuromas and macular amyloidosis associated with medullary thyroid carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:S33.
- 13) Hamidi Asl K, Liepnieks JJ, Nakamura M, Benson MD. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. *J Immunol* 1999; 162:5556.
- 14) Hawkins PN. Hereditary systemic amyloidosis with renal involvement. *J Nephrol* 2003; 16(3):443.
- 15) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997; 337: 898.
- 16) Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, ve ark. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 346:1786.
- 17) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV ve ark. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006; 354:1362.
- 18) Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:246.
- 19) Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis* 2008;52(6):1079.

- 20) Nakamoto Y, Hamanaka S, Akihama T, Miura AB, Uesaka Y. Renal involvement patterns of amyloid nephropathy: A comparison with diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1984; 22:188.
- 21) Novak L, Cook WJ, Herrera GA, Sanders PW: AL-amyloidosis is underdiagnosed in renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:3050.
- 22) Looi LM. An investigation of the protein components of amyloid using immunoperoxidase and permanganate methods on tissue sections. *Pathology* 1986; 18:137.
- 23) Bridoux F, Hugue V, Coldefy O ve ark. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid (microtubular) glomerulopathy are associated with distinct immunologic features. *Kidney Int* 2002; 62:1764.
- 24) Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Appel GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63:1450.
- 25) Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of AL and AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8:627.
- 26) Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR ve ark. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358:24.
- 27) Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93:535.
- 28) Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E. Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1721.
- 29) Paydas S. Report on 59 patients with renal amyloidosis. *Int Urol Nephrol* 1999; 31: 619.
- 30) Gómez-Casanovas E, Sanmartí R, Solé M ve ark. The clinical significance of amyloid fat deposits in rheumatoid arthritis: a systematic long-term followup study using abdominal fat aspiration. *Arthritis Rheum* 2001; 44:66.
- 31) Ozdogan H, Kasapcopur O, Dede H ve ark. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:431.
- 32) Filipowicz-Sosnowska AM, Rozropwicz-Denisiewicz K, Rosenthal CJ, Baum J. The amyloidosis of juvenile rheumatoid arthritis: comparative studies in Polish and American children. *Arthritis Rheum* 1978; 37:699.
- 33) Gratacos J, Orellana C, Sanmarti R ve ark. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol* 1997; 24:912.
- 34) Aktas Yilmaz B, Düzgün N, Mete T ve ark. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. *Rheumatol Int* 2008; 28:367.
- 35) Anderson CJ, Gregory MC, Groggel GC, Clegg DO. Amyloidosis and Reiter's syndrome: report of a case and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1989; 14:319.
- 36) Mpofo S, Teh LS, Smith PJ ve ark. Cytostatic therapy for AA amyloidosis complicating psoriatic spondyloarthropathy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:362.

- 37) Akpolat T, Dilek M, Aksu K ve ark. Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:241.
- 38) Nakamura S, Morishita M, Yang CL ve ark. An elderly female who survived more than 30 years following a diagnosis of Takayasu's arteritis, complicated by fatal intestinal amyloidosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:907.
- 39) Sicilia JJ, Blanco J, Ubeda I. Giant cell arteritis and renal amyloidosis: report of a case. *Clin Nephrol* 2001; 56:402.
- 40) Gumá M, Bayés B, Bonet J, Olivé A. Gout and secondary amyloid. *Clin Rheumatol* 1999; 18:54.
- 41) Wong BC, Wong KL, Ip MS ve ark. Sjögren's syndrome with amyloid A presenting as multiple pulmonary nodules. *J Rheumatol* 1994; 21:165.
- 42) Van der Hilst JC, Simon A, Drenth JP. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005; 5:87.
- 43) Tunca M, Akar S, Onen F ve ark. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:1.
- 44) Sohar E, Gafni J, Pras M ve ark. Familial Mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1967; 43: 227.
- 45) Medlej-Hashim M, Delague V, Chouery E ve ark. Amyloidosis in familial Mediterranean fever patients: correlation with MEFV genotype and SAA1 and MICA polymorphisms effects. *BMC Med Genet* 2004; 5:4.
- 46) Sungur C, Sungur A, Ruacan S ve ark. Diagnostic value of bone marrow biopsy in patients with renal disease secondary to familial Mediterranean fever. *Kidney Int* 1993; 44: 834.
- 47) Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15:81.
- 48) Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem* 2012; 49:229.
- 49) Charles P, Elliott MJ, Davis D, ve ark. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors and acute phase proteins following anti-TNFalpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999; 163:1521.
- 50) Cunnane G. Amyloid precursors and amyloidosis in inflammatory arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:67.
- 51) Alexandrescu AT. Amyloid accomplices and enforcers. *Protein Sci* 2005; 14:1.
- 52) Gertz MA, Skinner M, Sipe JD ve ark. Serum amyloid A protein and C-reactive protein in systemic amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3:317.
- 53) De Beer FC, Mallya RK, Fagan EA ve ark. Serum amyloid-A protein concentration in inflammatory diseases and its relationship to the incidence of reactive systemic amyloidosis. *Lancet* 1982; 2:231.
- 54) Ajiro J, Narita I, Sato F ve ark. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2006; 16:294.
- 55) Shirahama TS, Cohen AS. Intralysosomal formation of amyloid fibrils. *Am J Pathol* 1975; 81:101.

- 56) Röcken C, Stix B, Brömme D, Ansorge S, Roessner A, Bühling F. A putative role for cathepsin K in degradation of AA and AL amyloidosis. *Am J Pathol* 2001; 158:1029.
- 57) Westermark GT, Engström U, Westermark P. The N-terminal segment of protein AA determines its fibrillogenic property. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182:27.
- 58) Yamada T, Kluve-Beckerman B, Liepnieks JJ, Benson MD. Fibril formation from recombinant human serum amyloid A. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1226:323.
- 59) Westermark GT, Sletten K, Westermark P. Massive vascular AA-amyloidosis: a histologically and biochemically distinctive subtype of reactive systemic amyloidosis. *Scand J Immunol* 1989; 30: 605.
- 60) Kisilevsky R. Amyloidogenesis: unquestioned answers and unanswered questions. *J Struct Biol* 2000; 130:99.
- 61) Asmundsson P, Snaedal J: Persistent water diuresis in renal amyloidosis. A case report. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15:77.
- 62) Westermark P, Sletten K, Eriksson M: Morphologic and chemical variation of the kidney lesions in amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1979; 41:427.
- 63) Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134:545.
- 64) Westermark P. Amyloid diagnosis, subcutaneous adipose tissue, immunohistochemistry and mass spectrometry. *Amyloid* 2011; 18:175.
- 65) Van Gameren II, Hazenberg BPC, Bijzet J, van Rijswijk MH. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2015.
- 66) Yilmaz M, Unsal A, Sokmen M ve ark. Duodenal biopsy for diagnosis of renal involvement in amyloidosis. *Clin Nephrol* 2012; 77:114.
- 67) Foli A, Palladini G, Caporali R ve ark. The role of minor salivary gland biopsy in the diagnosis of systemic amyloidosis: results of a prospective study in 62 patients. *Amyloid.* 2011; 18 (Suppl 1):75.
- 68) Sacaquispé SJ, Antunez-de Mayolo EA, Vicetti R, Delgado WA. Detection of AA-type amyloid protein in labial salivary glands. *Med Oral Pat Oral Cir Bucal.* 2011; 16:e149.
- 69) Tanaka F, Migita K, Honda S ve ark. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:343.
- 70) Falck HM, Maury CP, Teppo AM, Wegelius O. Correlation of persistently high serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations with rapid progression of secondary amyloidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1391.
- 71) Livneh A, Zemer D, Langevitz P ve ark. Colchicine in the treatment of AA and AL amyloidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:206.
- 72) Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK ve ark. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71:261.

- 73) Tasdemir I, Sivri B, Turgan C ve ark. The expanding spectrum of a disease. Behçet's disease associated with amyloidosis. *Nephron* 1989; 52:154.
- 74) Tan AU Jr, Cohen AH, Levine BS. Renal amyloidosis in a drug abuser. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5:1653.
- 75) Iwakiri R, Sakemi T, Fujimoto K. Dimethylsulfoxide for renal dysfunction caused by systemic amyloidosis complicating Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:1031.
- 76) Amemori S, Iwakiri R, Endo H ve ark. Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review. *J Gastroenterol* 2006; 41:444.
- 77) Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C ve ark. Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* Mar 1987; 6(1):27.
- 78) Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V ve ark. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med.* 2005; 118(5):552.
- 79) Kuroda T, Otaki Y, Sato H ve ark. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int.* 2008; 28(11):1155.
- 80) Shimoyama M, Ohtahara A, Fukui H ve ark. Acute secondary gastrointestinal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci Sep* 2003; 326(3):145.
- 81) Gandhi NS, Mancera RL. Heparin/heparan sulfate-based drugs. *Drug Discov Today* 2010; 15(23-24):1058.
- 82) Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP ve ark. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356(23):2349.
- 83) Toker O, Hashkes PJ. Critical appraisal of canakinumab in the treatment of adults and children with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Biologics.* 2010; 4:131.
- 84) Fernandez-Nebro A, Olivé A, Castro MC ve ark. Long-term TNF- α blockade in patients with amyloid A amyloidosis complicating rheumatic diseases. *Am J Med* 2010; 123:454.
- 85) Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M et al. Renal involvement in systemic amyloidosis: an Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transpl* 2008; 23:941.
- 86) Kuroda T, Tanabe N, Sato H ve ark. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 2006; 26:1147.
- 87) Gertz MA, Comenzo R, Falk RH ve ark. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol* 2005; 79(4):319.
- 88) Touitou I, Sarkisian T, Medlej-Hashim M ve ark. International Study Group for Phenotype-Genotype Correlation in Familial Mediterranean Fever.

- Country as the primary risk factor for renal amyloidosis in familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1706.
- 89) Akpolat T, Özkaya O, Özen S. Homozygous M694V as a risk factor for amyloidosis in Turkish FMF patients. *Gene* 2012; 492(1):285.
- 90) Dilek K, Usta M, Ersoy A ark. M. Scand Long-term effects of losartan on proteinuria and renal function in patients with renal amyloidosis. *J Urol Nephrol*. 2002; 36(6):443.
- 91) Odabas AR, Cetinkaya R, Selcuk Y, Bilen H. Effect of losartan treatment on the proteinuria in normotensive patients having proteinuria due to secondary amyloidosis. *Ups J Med Sci*. 2001; 106(3):183.