

Böbrek Tutulumlu Amiloidoz Olgularının Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

The Evaluation of Amyloidosis Cases with Renal Involvement: A Single-Center Experience

ÖZ

AMAÇ: Amiloidoz proteinüri ile seyreden ve böbrek yetmezliğine kadar giden kronik hastalık grubu arasında yer almaktadır. Bu yüzden altta yatan nedenin saptanması ve tedavisi önemlidir. Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde böbrek biyopsisi ile amiloidoz tanısı konulan hastaların özellikleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: 69 (42 erkek, 27 kadın, ortalama yaş: 51,7±14,8 yıl) hastaya böbrek biyopsisi ile amiloidoz tanısı konuldu. Biyopsi endikasyonları hastaların 42'sinde (%60,9) nefrotik sendrom, 27'sinde (%39,1) nefritik sendrom ve 31'inde (%44,9) proteinüri ile birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu idi.

BULGULAR: En sık sekonder amiloidoz nedenleri; 62 hastanın 17'sinde Ailevi Akdeniz Ateşi, 17'sinde kronik inflamatuvar hastalık ve 13'ünde kronik enfeksiyondü. 12'sinde neden saptanamadı. Primer amiloidozlu 5 hastada multipl myelom mevcuttu. Tanı anında amiloidozlu hastaların 19'u evre 1, 15'i evre 2, 5'i evre 3A, 12'si evre 3B, 10'u evre 4 ve 8'i evre 5 idi. Primer ve sekonder amiloidozlu hastaların bazal hemoglobin, serum albümin, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, PTH, SAA ve CRP düzeyleri ile ortalama günlük idrar protein atılımı ve bazal GFR değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların %62,3'ü medikal, %31,9'u diyaliz ve %5,8'i böbrek nakli tedavisi oldu.

SONUÇ: Amiloidoz tanısı koymada böbrek biyopsisinin güvenilirliği yüksektir. Ancak idiyopatik olgulara tanı konulması için genetik çalışmalar ve özel histopatolojik boyama yöntemleri gündeme getirilmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Amiloidoz, Böbrek biyopsisi, Proteinüri, Kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

OBJECTIVE: Amyloidosis is a chronic disease associated with proteinuria and can progress to renal failure. The diagnosis and treatment of the underlying cause is therefore important. In this study at a university hospital, the diagnosis of amyloidosis patients with renal biopsies was evaluated retrospectively.

MATERIAL and METHODS: 69 (42 males, 27 females, mean age: 51.7 ± 14.8 years) patients were diagnosed with amyloidosis with renal biopsy. Indications for biopsy was nephrotic syndrome in 42 patients (60.9%), nephritic syndrome in 27 (39.1%) and renal dysfunction with proteinuria in 31 (44.9%).

RESULTS: The most common causes of secondary amyloidosis were Familial Mediterranean Fever in 17 of the 62 patients, chronic inflammatory diseases in 17 patients and chronic infection in 13 patients. No cause was determined in 12 patients. Multiple myeloma was present in 5 patients with primary amyloidosis. At the time of diagnosis with amyloidosis, 19 patients were stage 1, 15 stage 2, 5 stage 3A, 12 stage 3B, 10 stage 4 and 8 stage 5. The baseline hemoglobin, serum albumin, creatinine, sodium, potassium, calcium, phosphorus, AST, ALT, PTH, SAA, CRP levels, average daily urinary protein excretion and baseline GFR values were not significantly different in primary and secondary amyloidosis patients. The treatment was medical in 62.3% of the patients, dialysis in 31.9% and renal transplantation in 5.8%.

Yavuz AYAR¹
Alparslan ERSOY¹
Abdölmecit YILDIZ²
Emel İŞIKTAŞ SAYILAR¹
Sedat ÇELİKÇİ³
İsmail ARSLAN³
Mustafa Ferhat ÖKSÜZ⁴
Mustafa GÜLLÜLÜ¹

- 1 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 2 Bursa Çekirge Devlet Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Bursa, Türkiye
- 3 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 4 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye



Geliş Tarihi : 21.06.2014

Kabul Tarihi : 19.08.2014

Yazışma Adresi:

Yavuz AYAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel : +90 505 541 60 75

E-posta : yavuzayar@hotmail.com

CONCLUSION: The reliability of renal biopsy in the diagnosis of amyloidosis is high. However, genetic studies for the diagnosis of idiopathic cases and special histological staining methods should be considered.

KEY WORDS: Amyloidosis, Kidney biopsy, Proteinuria, Chronic kidney disease

GİRİŞ

Amiloidoz normal olarak çözünebilir protein fragmanlarının, organ ve dokuların fonksiyonunu bozacak bir şekilde, çözülmeyen fibriller olarak hücre dışında bir bütün veya protein katlanması halinde biriktiği, edinsel veya kalıtsal bir hastalık grubudur (1-3). Günümüzde amiloidoz en sık AA ve AL şeklinde olmakla birlikte, serebral, nörodejeneratif, transthyretin, diyaliz, diyabet, Alzheimer ve Creutzfeldt-Jakob hastalığı başta olmak üzere 28 değişik amiloid proteini izole edilmiştir (4). AA tipi amiloidoz, kronik enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda serum amiloid A (SAA) gibi akut faz reaktanlarının aşırı üretimi ile kendini gösterir. AA tipi amiloid SAA'nın N-terminal kısmından oluşan, yüksek dansiteli lipoprotein apolipoprotein parçasıdır. C-reaktif protein (CRP) ile beraber SAA karaciğerde sentezlenmektedir. Bu amiloidoz türünde en sık tutulan organ böbrek olup, kalp ve sinir sistemi de nadiren etkilenebilir (5,6). AL amiloidoz monoklonal gammopatinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir ve multipl myelomda olduğu gibi malign bir süreç içerebilir. AL immünglobülin salgılayan plazma hücreleri tarafından yapılır. Fibriller monoklonal hafif zincir fragmanlarından oluşmaktadır. Beyin dışında bütün organları tutabilir ve genellikle kötü seyirlidir (7,8).

Böbrekler AA amiloidozlu hastaların çoğunda etkilenirken, AL amiloidozlularda daha az sıklıkla tutulur. Böbrek tutulumu sıklıkla asemptomatik proteinüri veya klinik aşikar nefrotik sendrom şeklindedir. Ancak, primer birikimin kan damarları veya tübüllere sınırlı olduğu olgularda proteinüri olmadan veya hafif proteinüri ile birlikte böbrek yetmezliği görülebilir. Son dönem böbrek hastalığı hastaların küçük bir kısmında ölüme yol açar. Literatürde amiloidozlu olguların özellikleri nispeten küçük hasta kohortlarında incelenmiştir (9). Bu çalışmada, merkezimizde böbrek biyopsisi sonucu AA ve AL amiloidozu gelen hastalar retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Nefroloji Bilim Dalı'nda 2006-2014 yılları arasında çeşitli nedenlerle perkütan böbrek biyopsisi yapılan 511 biyopsi örneği retrospektif olarak tarandı. Biyopsi raporunda AA ve AL amiloidozu tanısı alan 69 hastanın elektronik dosya kayıtları incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, biyopsi endikasyonu, tanı anında eşlik eden hastalıklar, serum albümin, SAA, kreatinin, C-reaktif protein (CRP) ve paratiroid hormon (PTH) düzeyleri ile böbrek fonksiyonları kaydedildi. Glomerül filtrasyon hızı (GFR), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formülüyle tahmin edildi. Kronik böbrek hastalığı evresi, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) sınıflamasına göre yapıldı (10).

Biyopsi örnekleri önce ışık mikroskopunda incelenmiş daha sonra periodic acid schiff (PAS) ve hemotoksilen-eozin kongo kırmızı ile boyanıp polarize mikroskopta değerlendirilmiştir. Dokuda amiloidin görüldüğü olgularda ek bir kimyasal işlem yapılmış, amiloidli doku potasyum permanganata maruz bırakıldığında amiloidin dokudan çözündüğü olgularda AA amiloidoz tanısı konulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Gruplarda sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelenmiştir. Hastalara ait sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri parametrik verilerde ortalama ve standart sapma olarak, parametrik olmayan verilerde medyan ve (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. Kategorik veriler; gruplar arasında yüzde (%) ve frekans ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin analizlerinde iki grup karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizlerinde IBM SPSS versiyon 22 (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

2006-2011 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan 511 hastanın %13,3'ünde AA ve AL tipi amiloidoz saptandı. Tüm olgularda tanı böbrek biyopsisi ile konuldu. Yaş ortalaması AA tipinde ($50,1 \pm 14,8$ yıl, oran: 22-83), AL tipine ($63,4 \pm 7,8$ yıl, oran: 53-73) göre anlamlı daha düşüktü ($p = 0,015$). Sekonder amiloidoz grubunda 39 erkek, 23 kadın, primer amiloidoz grubunda 3 erkek, 4 kadın hasta vardı. Grupların cinsiyet dağılımları benzerdi ($p = 0,420$). Başvuru anında hastaların 42'sinde (%60,9) nefrotik sendrom ve 27'sinde (%39,1) nefritik sendrom mevcuttu. 31'inde (%44,9) proteinüri ile birlikte serum kreatinin değerleri 1.5 mg/dL 'nin üzerindeydi. Gruplarda nefrotik ve nefritik sendrom ile kreatinin yüksekliği oranları arasında fark yoktu (Tablo I, Şekil 1).

Sekonder AA amiloidoz hastalarının 17'sinde (%24,6) FMF, 8'inde (%11,5) romatoid artrit, 7'sinde (%10,1) kronik enfeksiyon (geçirilmiş tüberküloz ve osteomyelit), 6'sında (%8,7) bronşiektazi, 3'ünde (%4,3) psöriatik artrit ve 3'ünde malignite (%4,3) (lenfoma, yassı hücreli akciğer kanseri ve bronkoalveolar kanser) mevcuttu. Diğer sekonder AA amiloidoz nedenleri; Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı vb. yer almaktaydı. 12'sinde (%17,3) tanı ve takiplerinde sistemik hastalık tespit edilemedi ve idiyopatik olarak

sınıflandırıldı. Primer AL amiloidoz grubunda 5 hastaya (%5,8) multipl myelom, 2 hastaya (%2,9) idiopatik AL amiloidoz tanısı konuldu (Tablo II, Şekil 2, 3).

Tanı anında amiloidozlu hastaların GFR değerlerine göre kronik böbrek hastalığı evrelendirildi. 19 (%27,5) hasta evre 1, 15 (%21,7) hasta evre 2, 5 (%7,2) hasta evre 3A, 12 (%17,4) hasta evre 3B, 10 (%14,5) hasta evre 4 ve 8 (%11,6) hasta evre 5 (diyaliz) kronik böbrek hastalığı evresindeydi. Gruplarda kronik böbrek hastalığı evresi oranları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,098$, Tablo III).

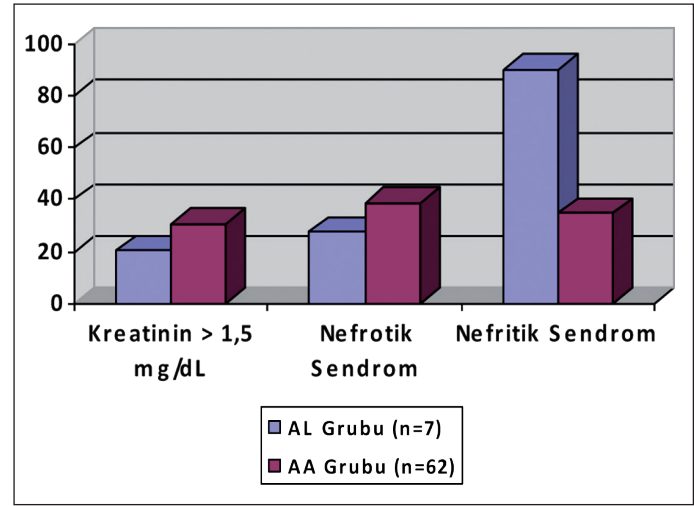
Biyopsi öncesi primer ve sekonder amiloidozlu hastaların ortalama hemoglobin, serum albümin, kreatinin, sodyum,

Tablo I: Başvuru sırasında gruplarda günlük idrar protein atılımı ve serum kreatinin yüksekliği dağılımı.

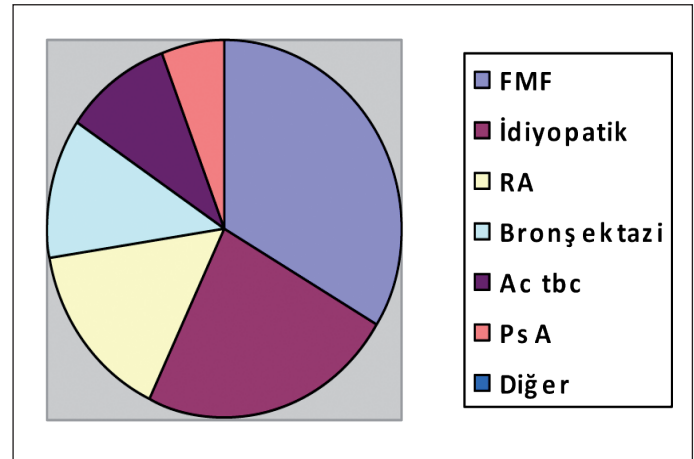
	AL Grubu (n=7)	AA Grubu (n=62)	p değeri
Kreatinin >1,5 mg/dL n(%)	4(57,1)	27(43,5)	0,926
Nefrotik sendrom n(%)	3(42,9)	39(62,9)	0,420
Nefritik sendrom n(%)	4(57,1)	23(37,1)	0,420

Tablo II: Hastalarda amiloidozun etiyolojik nedenlerinin dağılımı.

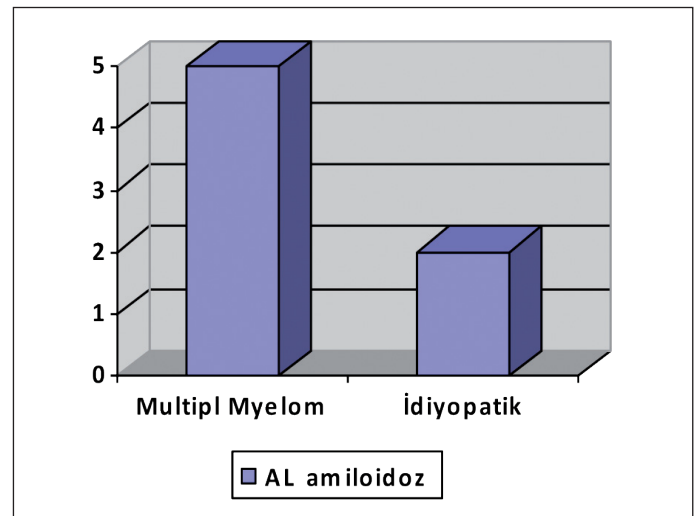
Sekonder (AA) amiloidoz n(%)	n=62
Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)	17 (24,6)
İdiyopatik	12 (17,3)
Romatoid Artrit (RA)	8 (11,5)
Bronşiektazi	6 (8,7)
Akciğer tüberkülozu (AC tbc)	5 (7,4)
Psöriatik artrit (PsA)	3 (4,3)
Osteomiyelit	2 (2,9)
Ankilozan spondilit	2 (2,9)
Behçet Hastalığı	2 (2,9)
Lenfoma	1 (1,4)
Akciğer yassı hücreli kanser	1 (1,4)
Bronkoalveoler kanser	1 (1,4)
Crohn Hastalığı	1 (1,4)
Gluten Enteropatisi	1 (1,4)
Primer (AL) amiloidoz n(%)	n=7
Multipl myelom	5 (71)
İdiyopatik	2 (29)



Şekil 1: Hastaların kreatinin ve proteinüriye göre dağılımı.



Şekil 2: AA amiloidoz nedenleri.



Şekil 3: AL amiloidoz nedenleri.

Tablo III: Başvuru sırasında hastaların GFR değerine göre kronik böbrek hastalığı evresi.

Kronik Böbrek Hastalığı Evresi	AL Grubu (n=7)	AA Grubu (n=62)
Evre 1 n(%)	1(14,3)	18(29)
Evre 2 n(%)	0(0)	15(24,2)
Evre 3A n(%)	2(28,6)	3(4,8)
Evre 3B n(%)	1(14,3)	11(17,7)
Evre 4 n(%)	2(28,6)	7(12,9)
Evre 5 n(%)	1(14,3)	8(11,3)

potasyum, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, PTH, SAA ve CRP düzeyleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). 6 AA'lı hastada serum AST ve ALT yüksekliği, 1 AA'lı ve 1 AL'li hastada hafif AST yüksekliği vardı. AA amiloidoz hastaların ortalama günlük idrar protein atılımı ve bazal GFR değerleri, AL hastalarındakinden yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo IV).

Hastaların son dönem kronikböbrek yetmezliğine (SDKBY) ye gidişine baktığımız zaman FMF bağlı AA amiloidozu olanlarda ortalama $4,5\pm 2,1$ yıl iken, diğer hasta gruplarında $7\pm 3,4$ yıl idi. Multipl myelom olan AL amiloidozu olanlarda SDKBY gelişme süresi ortalama $1,5\pm 0,6$ yıl iken, idiopatik AL amiloidoz

hastalarında bu ortalama $3\pm 1,6$ yıl idi. FMF hastalarında sürvi ortalama $10\pm 5,3$ yıl iken, diğer hasta gruplarında $12\pm 5,9$ yıl idi. Multipl myelom hastalarında ortalama sürvi $2\pm 0,6$ yıl iken, idiopatik grupta $5\pm 2,7$ yıl idi. Hastaların sürvi ve SDKBY ye ilerleyişlerinde başka kliniklerde takibi (Hematoloji, Romatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları vb.) ve kliniğimize geç baş vurmuş olmaları neden olabilir. Hastalarımızın 22'si (primer grupta 2, sekonder grupta 20 hasta: %31,9) diyaliz, 43'ü (primer grupta 5, sekonder grupta 38 hasta, %62,3) medikal ve 4'ü (sekonder grupta, %5,8) transplant tedavisi yapıldı ($p>0,05$). Nakil sonrası belirgin ödem, natif böbrekten masif proteinüri ve hipoalbuminemi (albumin replasmanı ile maksimum serum albumin düzeyi 2,6 g/dL) gelişen 1 hastaya nefrektomi yapılması gerekti. Natif böbrek nefrektomisi sonrası bu bulgular düzeldi.

TARTIŞMA

Amiloidoz görülme sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle beraber %0,85-4,8 arasındadır (3,4,6). Sistemik amiloidozda böbrek tutulumu kötü prognoza işaret eden ve sık görülen bir komplikasyondur (11-13). Çin'de 1983-2010 yılları arasında böbrek biyopsisi yapılan 5844 hasta incelendiğinde bunların %0,68'inde amiloidoz (18 AL, 22 AA) saptanmıştır (14). Mısır'da yapılan bir çalışmada böbrek biyopsisi yapılan hastaların %2,5'inde amiloidoz (32 AA, 8 AL) bulunmuştur (9). Potsaya ve ark. (13) 1995-2006 yılları arasında biyopsi yaptıkları 2128 hastanın %4,65'inde amiloidoz saptamıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 69 tanesi böbrek olmak

Tablo IV: Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.

Değişken	Toplam	AL Grubu (n=7)	AA Grubu (n=62)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	11,0 $\pm$ 1,9	11,1 $\pm$ 2,3	11,0 $\pm$ 1,9	0,976
Kreatinin (mg/dL)	1,43(0,4-8,6)	1,6(0,7-3,8)	1,27(0,4-8,6)	0,320
GFR (ml/dak)	55 (7,1-212)	35 (12,5-120)	65(7,1-212)	0,270
Albumin (g/dL)	2,47 $\pm$ 1,05	3,11 $\pm$ 1,18	2,40 $\pm$ 1,02	0,101
Proteinüri (g/gün)	4,24(0,2-28)	2,16(0,57-7,72)	4,3(0,2-28)	0,123
Sodyum (mEq/L)	137(118-145)	137(123-141)	137(118-145)	0,818
Potasyum (mEq/L)	4,3 $\pm$ 0,73	4,3 $\pm$ 0,36	4,3 $\pm$ 0,76	0,944
AST (IU/L)	17(8-345)	14(10-53)	17(8-345)	0,683
ALT (IU/L)	16(5-153)	14(8-24)	16(5-153)	0,403
PTH (pg/dL)	117(3,3-654)	108(3,3-616)	119(11,3-654)	0,450
Kalsiyum (mg/dL)	8,3 $\pm$ 0,86	8,8 $\pm$ 1,03	8,2 $\pm$ 0,82	0,141
Fosfor (mg/dL)	4,1(2,1-8,2)	4,4(3,4-7,8)	4,0(2,1-8,2)	0,811
CRP (mg/dL)	1,83 $\pm$ 0,85	1,86 $\pm$ 0,9	1,80 $\pm$ 0,8	0,815
Serum amiloid A (mg/dL)	49,1 $\pm$ 49,4	34,0 $\pm$ 33,9	50,8 $\pm$ 50,8	0,438

üzere değişik organlardan 128 biyopsi ile hastalara amiloidoz tanısı konulmuştu. Bu hastaların 65'inde AA, 4'ünde karışık (2 AL+AA, 2 AA+ATTR) tip amiloidoz vardı (15). Çalışmamızda, 8 yıllık dönemde böbrek biyopsisi yapılan 511 hastanın 69'unda (%13,5) amiloidoz tanısı konuldu. Biyopsi serimizde amiloidoz oranımızın yüksek olması, Güney Marmara bölgesindeki tek referans merkez olmamız nedeniyle açıklanabilir. Serimizde sekonder amiloidoz daha sıkı, erkek kadın cinsiyet oranı 1,55 idi.

Mısır'da yapılan bir çalışmada; AA amiloidoz hastalarının %30'unda FMF, %20'sinde akciğer tüberkülozu, %10'unda bronşiektazi, %10'unda osteomyelit, %3'ünde romatizmal hastalık tanısı konulmuştur (9). AL amiloidoz hastalarında ödem, asit ve proteinüri semptomları sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da amiloidoz tanısı alan hastalarda FMF, tüberküloz, bronşiektazi ve romatoid artrit daha sık olduğu bildirilmiştir (15). Portekiz ve Japonya'da proteinüri olan romatizmal hastalarla ilgili 16 ve 9 hastalık sekonder amiloidoz olgu bildirimleri olmuştur (16,17). Hopfer ve ark. (12) retrospektif olarak biyopsi ile 68 sekonder ve 84 primer amiloidoz tanısı koymuştur. AA amiloidoz hastalarının %42,6'sında kronik inflamatuvar hastalık (romatoid artrit, ankilozan spondilit vb.), %7,4'ünde FMF, %5,9'unda malignite (endometrium, plazma hücre vb.) tanısı konulmuştur. %32,4'ünde herhangi bir neden tespit edilememiştir. AL amiloidoz hastalarının %26,2'si multipl myelom ve lenfoma, %16,7'si paraproteinemi tanısı alırken, %48,8'inde bir sebep bulunamamıştır. Çalışmamızda sekonder amiloidoz hastaları içinde sırasıyla FMF, kronik inflamatuvar hastalıklar, kronik enfeksiyonlar ve malignite daha sık görüldü. %12'sinde neden saptanamadı. Bu çalışmalarda etiyolojik dağılım oranlarındaki farklılıklar; coğrafi özellikler, tedavi uyumu, yaş ve kronik hastalıklara tedavi yaklaşımları ile ilişkili olabilir. Serimizde primer amiloidozlu hastalarda multipl myelom daha sıkı. Genel olarak myelom ilişkili AL amiloidoz oranının vakalarımızın daha düşük sayıda olmasının muhtemel nedeni, bu hastaların ilk başvuru yerlerinin genellikle Hematoloji klinikleri olması ve kemik iliği ile tanı sonrası böbrek biyopsisi yapılmaması olabilir.

Tsai ve ark. (14) yaptıkları çalışmada AL ve AL olmayan amiloidozlularda %80 nefrotik sendrom (günlük ortalama proteinüri 6,9±4,73 g) ve %40 oranında düşük GFR (<50 ml/dak.) tespit etmişlerdir. İspanya'da başka bir seride 15 yıllık süreçte değerlendirilen amiloidoz olgularının %69,5'inde nefrotik sendrom (ortalama proteinüri 6 g/gün) mevcut idi ve AL grubunun %50'sinde, AA grubunun %70'inde GFR 60 ml/dak.nın altındaydı (18). Bergesio ve ark. (19) 373 hastalık retrospektif serilerinde AL hastalarının %35,3'ünde, AA hastalarının %43'ünde Evre 5 (diyaliz) kronik böbrek yetmezliği saptamışlardır. AL hastalarında ortalama proteinüri 4,9 g/gün iken, AA hastalarında 5 g/gün bulunmuştur. Olgularımızda AL amiloidozluların %95,2'sinde, AA amiloidozluların %56,8'inde GFR 60 ml/dak.nın altındaydı ve ortalama proteinüri 4,24 g/gün idi. Daha önce kliniğimize üremik yakınmalar ile başvuran

bir hastaya, tek taraflı ve yaşamı tehdit eden spontan perirenal hematoma nedeniyle yapılan nefrektomi sonrası histopatolojik incelemede AA amiloidoz tanısı koymuştuk (20). Hastalarımızın yaklaşık %61'inde nefrotik sendrom vardı. AL grubunda GFR'nin düşük olmasının nedeni bu hastaların daha önce belirtildiği gibi, böbrek yetmezliğine girdikten sonra veya primer tanılarını konulduktan sonra (multiple myelom) kliniğimizde takip edilmeleri idi.

SAA, CRP gibi karaciğerde, hepatositlerden, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, TNFα gibi) aracılığıyla sentezlenen, apolipoprotein yapıda akut faz reaktanıdır (21). Ortalama plazma konsantrasyonu sağlıklı bireylerde 3 mg/L olmakla beraber, inflamatuvar süreçlerde 2000 mg/L'ye ulaşabilmektedir. SAA_{1,3} homozigot alt tipi AA amiloidoz oluşumu risk faktörleri arasındadır. Bunun yanında genetik yatkınlıkla beraber uzun süre inflamatuvar sürece maruz kalma, SAA düzeyini yükselterek, sekonder amiloidoz oluşumunu kolaylaştırır (22-24). CRP, SAA gibi inflamatuvar belirteç olarak amiloidoz olgularında yüksek seyretmektedir (25). Çalışmamızda inflamatuvar belirteç olarak CRP ve SAA düzeyleri yüksek bulundu, ancak AA ve AL grubu arasında anlamlı fark saptamadık.

Sonuç olarak amiloidoz hastalarında böbrek biyopsisi tanı açısından güvenilirliğini korumaktadır. Özellikle ülkemizde yaşlı nüfus ile birlikte kronik inflamatuvar hastalık ve malignite sıklığı da artmaktadır. Bu nedenle, nefrotik sendrom klinik tablosuyla başvuran veya açıklanamayan üremisi olan hastalarda ayırıcı tanıda amiloidoz da düşünülmeli ve doku biyopsisi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baker KR, Rice L: The Amyloidoses: Clinical features, diagnosis and treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2012;8(3):3-7
2. Khan MF, Falk RH: Amyloidosis. *Postgrad Med J* 2001;77:686-693
3. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA: Amyloidosis: Pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol* 2011;29(14):1924-1933
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P: Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid* 2010;17:101-104
5. Obici L, Merlini G: AA amyloidosis: Basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med Wkly* 2012;142:1-8
6. Simons JP, Al-Shawi R, Ellmerich S, Speck I, Aslam S, Hutchinson WL, Mangione PP, Disterer P, Gilbertson JA, Hunt T, Millar DJ, Minogue S, Bodin K, Pepys MB, Hawkins PN: Pathogenetic mechanisms of amyloid A amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(40):16115-16120
7. Mahmood S, Palladini G, Sanchowala V, Wechalekar A: Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica* 2014;99(2):209-221

8. Suzuki K: Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin Exp Nephrol* 2012;16:659-671
9. Abdallah E, Waked E: Incidence and clinical outcome of renal amyloidosis: A retrospective study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2013;24(5):950-958
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150
11. Kyle RA: Amyloidosis: A convoluted story. *Br J Haematol* 2001;114(3):529-538
12. Hopfer H, Wiech T, Mihatsch M: Renal amyloidosis revisited: Amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2877-2884
13. Potysova Z, Merta M, Tesar V, Jancová E, Honsová E, Rysavá R: Renal AA amyloidosis: Survey of epidemiologic and laboratory data from one nephrology centre. *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):941-945
14. Tsai SF, Wen MC, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, Yu TM, Chuang YW, Huang ST, Shu KH: Clinical features of renal amyloidosis: An analysis of 40 patients in a 28-year follow-up. *Intern Med* 2011;50:2511-2517
15. Ensari C, Ensari A, Tümer N, Ertug E: Clinicopathological and epidemiological analysis of amyloidosis in Turkish patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1721-1725
16. Silva L, Sampaio L, Terroso G, Almeida G, Lucas R, Rios E, Bernardes JM, Bernardo A, Mariz E, Brito I, Pinto J, Maia C, Brito JS, Ventura FS: Amyloidosis secondary torheumatic diseases-16 cases. *Acta Reumatol Port* 2010;35:518-523
17. Ueno T, Takeda K, Nagata M: Remission of proteinuria and preservation of renal function in patients with renal AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:633-639
18. Siddique N, Gillmore JD, Sattianayagam PT: Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest* 2013;43(12):767-773
19. Bergesio F, Ciciani AM, Manganaro M, Palladini G, Santostefano M, Brugnano R, Di Palma AM, Gallo M, Rosati A, Tosi PL, Salvadori M; Immunopathology Group of the Italian Society of Nephrology: Renal involvement in systemic amyloidosis: An Italian collaborative study on survival and renal outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:941-951
20. Kahvecioglu S, Ersoy A, Akdag I, Vuruskan H, Calisir B: Spontaneous perirenal hematoma with AA amyloidosis in a hemodialysis patient after unilateral nephrectomy. *Amyloid* 2008;15:65-68
21. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y: Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-69
22. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, Poulin SE, Collins MF, Rifai N: Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Ann Clin Biochem* 1998;35:745-753
23. Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, Uesato M, Nakajima A, Inada S, Nishinarita M, Uchida S, Nakajima A, Kim SY, Chen CL, Kamatani N: Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Genet* 1999;105:360-366
24. Pinney JH, Lachmann HJ: Systemic AA amyloidosis. *Subcell Biochem* 2012;65:541-564
25. Bunker D, Gorevic P: AA amyloidosis: Mount Sinai Experience, 1997-2012. *Mt Sinai J Med* 2012;79(6):749-756