

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

## Metabolizma

### Amiloidozis ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Dr.Süleyman BÜYÜKBERBER\*

Dr.Şükrü DURLU\*\*

Doç. Dr. Necati ÖRMECI\*\*

#### AMİLOİDOZİS HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Amiloidozis amiloid denilen insoluble yapıdaki protein materyalinin vücutta çok çeşitli organ ve dokularda hücreler arasında depolanması ile tanımlanan bir grup hastalıktır (1).

##### Amiloidin Yapısı

Amiloid, ışık mikroskopunda, standart doku boyaları ile amorf, eozinofilik, hyaline, dallanmayan ve uzunluğu saptanamayan fibriller şeklinde görülür. Bu dallanmayan silindirik fibrillere ek olarak amiloidde P komponenti denilen minör ikinci bir komponent daha vardır. Amiloid maddesinin %90'ı fibril proteinlerinden, %10'u P komponenti denilen glikoproteinden oluşur. Kimyasal olarak amiloid fibril proteinleri 2 majör gruba ayrılmıştır. Birincisi AL diye adlandırılan "Amyloid light chain" plazmositlerden üretilir ve immunoglobulin hafif zincirlerini içerir, ikincisi AA diye adlandırılan "Amyloid associated" karaciğerde sentez edilen nonimmunglobulin bir proteindir. Bu iki amiloid proteini ayrı klinikopatolojik şekilde depolanırlar (1).

AL proteini analiz edildiğinde çoğunlukla Lamda hafif zincirden oluştuğu (özellikle Lamda VI) ancak bazı vakalarda Kappa zincir içerdiği görülmektedir. AL tip amiloid fibril proteininin, Ig sentezleyen hücreler tarafından salgılandığı düşünülmektedir. Çünkü Beta hücre diskrazilerinde AL depolanması sıklığıdır (2).

AA ikinci majör amiloid fibril proteini olup yapısal olarak Ig'lere ve bilinen proteinlerin hiçbirisine benzerlik göstermez. AA proteini sekonder amiloidozis vakalarında bulunur. AA proteini SAA (Serum Amyloid Associated) denilen uzun bir prekürsörden üretilir. SAA karaciğerde sentez edilir ve dolaşımında HDL 3 lipoprotein alt sınıfı ile taşınır.

iki majör amiloid fibril proteini dışında amiloid depolarında, Transthyretin, Beta 2 mikroglobulin, A4 pro-

teini gibi başka proteinlerde bulunmaktadır (Familial amiloid nöropatileri, hemodializ amiloidozisi, Alzheimer hastalıklarında gösterilmiştir) (3,4).

Amiloidin yapısında %10'u oluşturan P komponenti fibrillerden ayrı yapıdadır. Serum Alfa 1 glikoproteini yapısındadır.

##### Amiloidozisin Sınıflandırılması

Amiloidozisin sınıflandırılması klinik ve kimyasal olarak yapılmıştır. Klinik sınıflamada, amiloidin organlara göre dağılımı ve amiloid yerleşimini kolaylaştıran, bilinen bir predispozan durumun varlığı ya da yokluğu göz önüne alınmıştır. Bu yönüyle amiloidozis sistemik ve lokalize diye ayrılmıştır. Sistemik amiloidozis alt sınıf olarak primer ve sekonder olarak ayrılabilir.

Primer amiloidoziste Ig hafif zincir birikimi vardır. Başlıca fibril proteini AL olup Multiple Myeloma ve diğer beta hücre diskrazileri ile birlikte bulunabilir.

Sekonder amiloidozise ise "reaktif sistemik amiloidozis" de denir. Amiloidozis altta yatan kronik olaya sekonder gelişmiştir. Sekonder amiloidoziste başlıca fibril proteini AA'dır. Herediter amiloidozisler ayrı özellikler göstermelerine rağmen sekonder amiloidozis grubunda incelenmektedir (5,6) (Tablo 1),

Sekonder amiloidoziste önceleri Tbc, bronşektazi, kronik osteomyelit en önemli sebepler iken günümüzde en sık neden romatoid artritir. Diğer konnektif doku hastalıkları özellikle ülseratif kolit ve crohn daha az görülen nedenler arasındadır (6,7).

En iyi bilinen herediter amiloidozis formu otozomal resesif geçişli FMF (Familial Mediterranean Fever)'dir. Sebebi bilinmeyen, periton, plevra, sinoviyal membranlar gibi serozal yüzeylerde inflamasyonla birlikte ateş ve karın ağrısı atakları vardır.

Uzun süreli dializ yapılan kronik böbrek yetmezlikli hastaların %70'inde özellikle sinoviyum, eklem ve tendon kılıflarında amiloid birikmektedir (8).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD  
\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD  
ANKARA

Tablo 1. Amiloidozisin sınıflandırılması

Klinik ve Patolojik Sınıf	Major Fibril Proteini	Birlikte Olduğu Hastalıklar	Prekürsör Protein
Sistemik amiloidozis. Primer Amiloidozis	AL	Multiple Myeloma ve diğer Monoklonal B hücre proliferasyonu Gösteren Hastalıklar	Ig Hafif Zincir (Özellikle lamda tip)
Sekonder Amiloidozis (Reaktif sistemik amiloidozis) Hej£djter.AmJjojd£zi£ 1.FMF	AA AA Transthyretin	Kronik inflamatuvar Olaylar	SAA SAA Transthyretin
Hemodiyalizle Birlikte Görülen Amiloidozis t.okalize Amiloidozis	Beta 2 Mikroglobulin	Kronik Böbrek Yetmezliği	Beta 2 Mikroglobulin
Senil Kardiyak Amiloidozis Senil Serebral Amiloidozis Endokrin Amiloidozis (Tiroid Medüller Ca, vs.)	Transthyretin A 4 Proteini Prokalsitonin	Alzheimer Hastalığı	Transthyretin ? Kalsitonin

## AMİLOİD OLUŞUMUNUN PATOGENEZİ

Amiloid oluşumunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak tüm amiloid formlarının dolaşımda bulunan soluble prekürsörlerden türetildiği ve bazı vakalarda serum prekürsör (Ig hafif zincir, SAA, beta 2 mikroglobulin) miktarında artış olduğu bilinmektedir. Prekürsörler ise proteolitik yıkımla veya bazı süreçlerle amiloid formlarına dönüştürülmektedir. Ancak birkaç soru henüz cevapsızdır. Şöyle ki prekürsörlerden SAA aynı zamanda akut faz reaktanlarındandır ve sağlıklı kişilerde inflamasyonu takiben yaklaşık 100 kat artmaktadır. Bu artış makrofajlardan IL-1 salınımına bağlı olup IL-1 de karaciğerden SAA sentezini başlatmaktadır. Kronik inflamasyon veya doku yıkımında da devamlı makrofaj aktivasyonuna bağlı artmış SAA düzeyi vardır. Ancak her kronik inflamasyon sonucu amiloid gelişmemektedir. Çünkü artmış SAA düzeyi amiloid depolanması için yeterli değildir. SAA monositler tarafından serin esterazlar ile yıkılmaktadır. Amiloidozis gelişen hastalarda SAA'nın metabolize edilmesinde bir yetersizlik vardır. Ancak defektin natürü bilinmemektedir.

İmmünosit kökenli amiloidoziste (AL), patogenez daha az karışıktır. Bazı bilinmeyen karsinojenlere bağlı kontrol edilemeyen beta hücre proliferasyonu sonucu aşırı prekürsör sentezi vardır. Bu hafif zincirlerden türeyen amiloid like fibrillerin sınırlı proteoliz edildiği gösterilmiştir. Ancak dolaşımında hafif zincir taşıdığı halde amiloidozis gelişmeyen vakalar vardır. Yani bazı hafif zincirler daha mı amiloidojeniktir? Gerçekten de lamda VI hafif zincirinden daha çok amiloid proteini türetildiği gösterilmiştir. Henüz gösterilmemiş olmasına rağmen lamda VI hafif zincirin mononükleer fagosit sistem tarafından parçalanmasında bir defekt varolabilir (9,10).

Sonuç olarak amiloid oluşumunda çeşitli faktörler rol oynamaktadır. Bunlar prekürsör proteinlerinin kanti-

tatif veya kalitatif değişikliği, yıkımlarında defekt veya yetmezlik gibi henüz açıklanamamış etkenlerdir (Tablo 2).

## AMİLOİDOZİSTE KLİNİK TANI

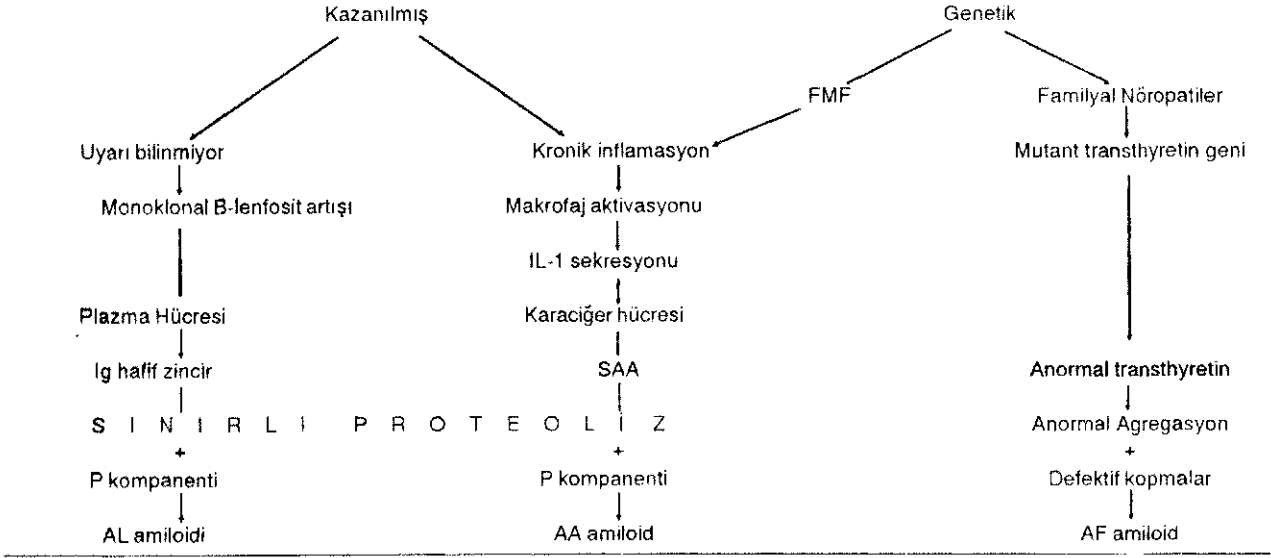
**Yaş ve Seks:** AL daha çok erkeklerde görülmektedir. Ortalama teşhis yaşı 65'tir. Hastaların %99'u 40 yaşın üstündedir. Ancak çok nadiren çocuklarda da AL görülebilir. AA amiloidozisler için bu şekilde belli bir yaş grubu ve cinsiyet belirtmek mümkün değildir (7,11,12,13).

**Anamnez:** Kilo kaybı, halsizlik en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. Hastaların yaklaşık %20'sinde 10 kg'dan daha fazla bir kilo kaybı vardır. Bunun dışında purpura, gross kanamalar, baş dönmeleri, senkoplar başlangıç semptomları olarak görülebilirler. Daha spesifik semptomlar zamanla belirginleşir. Hastalarda renal kardiyak, gastrointestinal sistem tutulumuna ait çok çeşitli semptomlar görülebilir. Dirençli diareler, bulantı, kusma, pedal ödem, paresteziler, efor sırasında senkop, gastrointestinal sistem kanamaları, ortostatik hipotansiyon anamnezde alınabilir (7,13) (Tablo 3).

**Fizik Muayene Bulguları:** Hastaların 1/3'ünde karaciğer palpabl'dır. Yaklaşık %12'sinde karaciğer 5 cm'den daha fazla olmak üzere kosta altında palpe edilir. Splenomegali yaklaşık %4-5 hastada bulunabilir. Makroglossi hastaların %7-22'sinde bildirilmektedir. Dil büyük ve oldukça damarlı görünümündedir. Purpura yüz ve boyunda genellikle üst göz kapakları ve orbita çevresinde görülmektedir. Ayrıca periferik nöropatiye bağlı his kusurları tespit edilebilir (7,13) (Tablo 4).

**Amiloidoziste Tutulum Yerleri:** Tiplere göre organ ve doku tutulumu pek farklılık göstermez. Ancak sekonder amiloidoziste böbrek, karaciğer, dalak, lenf nodu, adrenaller başta olmak üzere tüm organlar tutulabilir. Primer amiloidoziste ise kalp, GİS, solunum sis-

Tablo 2. Amiloidozisin patogenezi



Tablo 3. Amiloidozisli hastalarda başlangıç semptomları

Halsizlik	%54
Kilo kayt, (ort.10 kg üzerinde)	%42
Purpura	%16
Ağrı	%15
Gross kanama	%8

Tablo 4. Amiloidozisli hastalarda başlangıç fizik muayene bulguları

Bulgu	%Oranı
Palpabl karaciğer	%34
Makroglossi	%22
Palpabl dalak	%4
Lenfadenopati	%4

temi, deri, dil, sinir tutulumları daha sıktır. Ancak bu bilgilerin ayırıcı tanıda bir anlamı yoktur.

## AMİLOİDOZİSTE GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Amiloidoziste GİS tutulumu oldukça sık olmasına rağmen genellikle asemptomatiktir (13).

Makroglossi dilde noduler amiloid birikimine bağlı ortaya çıkar. Çok karakteristik bir bulgu olup, yemeye engel olma, sadece sulu ve yumuşak gıdaların yutulabilmesi, devamlı ağız sıvısının dışarıya akmasına neden olur. Dilin damarlanması artmıştır. Küçük travmalarla çok uzun durdurulamayan kanamalar oluşabilir. Sırt üstü yatıldığında havayolunun dil ile tıkanması en ciddi problemdir (7).

Amiloid oral kavitede rekürrent hemorajik büllere, ağız tavanında şişme veya dil ve bukkal mukozada papüller lezyonlara neden olabilir. Bir başlangıç semptomu olarak amiloidozise bağlı disfaji görülebilir. Amiloidozis alt özofagus sfinkteri üzerinde akalazyanın etkilerini taklit edebilir. Primer amiloidozisli çok az sayıdaki vakada sfinkter tonusunda artma ve yutma sonrası geyşemesinde bozukluk bildirilmiştir (14).

Midede amiloidozise bağlı özellikle endoskopik bulgular ile ilgili çok sayıda makale vardır. Midede mukozal kıvrımlarda belirginleşme, küçük mukozal kanamalar, frajilite ve sarımsı beyaz nodüler lezyonlar tanımlanmaktadır. Tada ve arkadaşlarının 1990 yılında bildirdikleri 37 vakalık bir seride vakaların %35'inde ince granüler görünüm, %62'sinde erozyonlar, %16'sında ülserasyon, %14'ünde mukozal frajilite bildirmişlerdir. Baryumlu grafilerde midede özellikle antral kitle görünümü olabilir. Ultrasonografiyle antrumda submukozal kitle, antrum duvarında sirküler kalınlaşma, antral stenoz tespit edilebileceği bildirilmiştir (11,15,16).

Duodenumda endoskopik olarak ince granüler görünüm %70, erozyonlar %57, ülserasyonlar %14, mukozal frajilite %16, polipoid çıkıntı %5 vakada bildirilmiştir. Endoskopik ve histolojik tanıda en diagnostik bulgular duodenuma aittir. Duodenumda endoskopik bulgular ile biyopsi bulguları karşılaştırıldığında endoskopik bulgular oldukça anlamlıdır (15) (Tablo 5).

İnce barsakta motor aktivitede azalma, Treitz ligamentinde kitleye bağlı parsiyel obstrüksiyon, pseudoobstrüksiyonlar bildirilmiştir. Otonomik nöropatiye bağlı diareler ön planda olmakla birlikte submukoza ve damar duvarının infiltrasyonuna bağlı diare sıklığı %43 civarındadır. Nadiren intestinal perforasyon, muhtemel hipotansiyona bağlı olarak intestinal infarktlar bildiril-

Tablo 5. Duodenumda amiloid depolanmasının derecesi ile endoskopik bulgular arasındaki ilişki

Endoskopik bulgu	Amiloid depolanmasının derecesi	
	Hafif	Belirgin
ince graniiler görünüm veya polipoid çıkıntılar	%16	%84
Değişiklik olmayan	%78	%22

Tablo 6. Amiloidozis kolon tutulumunda radyolojik ve endoskopik bulgular

Baryumlu kolon grafisi	—	Haustrasyonlarda azalma
Kolonoskopi	—	Mukozal düzensizlikler
	—	Mukoza kıvrımlarında kabalaşma
	—	Ülseratif kolit veya Crohn hastalığı düşündürülen bulgular
Ultrasonografi	—	Hafif ödematöz ve granüler görünüm
	—	Haustrasyonların kaybi
	—	Mukozal kıvrımlarda kabalaşma
CT	—	Barsak duvarında segmenter veya total kalınlaşma
	—	Barsak içeriğinin geçişinde azalma
	—	Özellikle inen kolonda segmenter veya total duvar kalınlaşması

mistir. Tüm gastrointestinal traktusta olabileceği gibi, İnce barsakta da kanamalar olabilir. USG ile incebarsakta segmenter veya total dilatasyon ve barsak duvarında kalınlaşma, gıda geçişinde azalma, obstrüksiyon görülebilir. Amiloidozisli hastaların yaklaşık %5'inde malabsorpsiyon görülmektedir (7,11,13,17,18).

Kolorektal tutulum kanama ve diare gibi nedenlerle Crohn ve Ülseratif Kolit ile karışabilir. Rektal mukozal prolapsusu görülebilir (19). Kolon tutulumunun radyolojik bulguları Tablo 6'da özetlenmiştir (20,21).

Amiloidoziste karaciğer tutulumu sıktır. Hastaların 1/3'ünde karaciğer palpe edilir. Dev bir karaciğer, amiloidozisin ilk bulgusu olabilir. Hepatik fonksiyonlar genellikle normal ya da hafif bozuktur, ilerlemiş vakalarda intrahepatik kolestazise bağlı sarılık bildirilmiştir. Karaciğerde amiloid genellikle periportal mesafede yerleşir. Fakat sentrilobuler depolanmaya bağlı intrahepatik kolestazis görülebilmektedir. Amiloidoziste portai hipertansiyona bağlı özofagus varis kanamaları olabilir. Ayrıca karaciğer iğne aspirasyon biyopsileri sırasında ya da spontan karaciğer rüptürleri bildirilmiştir (6,7,22,23,24).

Dalak tutulumu daha azdır. Dalakta amiloid öncelikle ve sıklıkla perifoliküler bölgeye yerleşir. Daha az olarak sinüzoid duvarlarına ve folliküller arası boşluğa yerleşir. Çoğunlukla orta büyüklükte bir splenomegali gelişir. Hastalarda fonksiyonel hiposplenizmin bir göstergesi olarak periferik kanda Howel-Jolly cisimcikleri görülebilir. Hiposplenizm tespit edilen hastaların survive'ı normal dalaklı amiloidozisli vakalara oranla anlamlı

T Klin Tıp Bilimleri 1992, 12

şekilde kısa bulunmuştur. Erişkin hiposplenizm bulgusu olan hastalarda amiloidozis düşünülmelidir (6,7,13).

## HİSTOLOJİK TANI

Amiloidozisin kesin tanısı histolojiktir. Amiloid karakteristik boyanma özelliklerine sahiptir. En sık kullanılan spesifik boya Kongo kırmızısıdır. Kongo kırmızısı ile ışık mikroskopunda kırmızı ve pembe renkli görülür. Amiloid polarize ışık altında yeşil bir ışık halkası verir. Amiloidozisin diğer hyalen depolarından ayırt edilmesinde daha az spesifik kimyasal metodlar kullanılır. Kristal viyole veya metil viyole ile amiloid metakromatik olarak boyanır. Thioflavin T ve S boyaları ile amiloid, ultraviyole ışıkta ikinci bir flouresans verir. Elektron mikroskopla hyalen tipleri ayırt edilemez. AA, AL ve transthyretin amiloid histolojik kesitlerde çeşitli metodlarla ayrılabilir. AA proteininin potasyum permanganatla muamele edilmesinden sonra Kongo kırmızısına hassasiyeti azalır. Bu test diğer amiloid formlarını ayıramaz. Ancak spesifik anti serum reaktifleri ile immünperoksidaz boyama tekniği ile amiloid fibrilleri birbirinden ayrılabilir (6).

### Amiloidozis Tanısında Biyopsi

Rektal biyopsi yapılacak ilk girişim olarak kabul edilir. Çok az komplikasyonlu olmasının yanısıra %73-91 oranında pozitif olduğu bildirilmektedir. Rektum biyopsi materyali mutlaka submukozayı içermelidir. Çünkü submukoza daha sık tutulmaktadır. Rektum biyopsisi negatif bile olsa tutulum olduğu düşünülen dokudan mutlaka biyopsi alınmalıdır (7).

Diğer endoskopik biyopsiler daha zor olmakla birlikte daha hassas olarak bildirilmektedir (1).

Mide biyopsisi %85-95 oranında pozitif bulunabilmektedir (15,16).

Duodenum biyopsisi; geniş bir seride Tada ve arkadaşları duodenum biyopsisi ile %100 pozitiflik bildirmişlerdir (15) (Tablo 7,8).

incebarsak biyopsisi; Gilat ve arkadaşlarının post-mortem yaptıkları bir çalışmada ve Mayo kliniklerinde yapılmış 229 vakalık bir seride incebarsak tutulumu %100 olarak bildirilmiştir (7,15).

Tablo 7. Biyopsi sonuçları

Yer	% Pozitiflik
Duodenum	%100
ince barsak	%100
Sural sinir	%100
Böbrek	%98
Karpal ligament	%95
Karaciğer	%92-98
Mide	%85-95
Rektum	%73-91
Gingiva	%73-87
Deri	%41-83
Kemik iliği	%30

Tablo 8. Amiloidozisli hastalarda endoskopi ve biyopsi bulguları

Endoskopik bulgu	Ozofagus	Mide	Duodenum	Kolorektum
İnce granüler görünüm	%16	%35	%70	%36
Polipoid çıkıntı	%0	%0	%5	%0
Erozyonlar	%5	%62	%57	%11
Ülserasyonlar	%3	%14	%16	%9
Mukozal frajilite	%3	%14	%16	%9
Değişiklik yok	%84	%30	%24	%46
Biyopsi bulgusu				
Pozitif	%72	%95	%100	%91
Negatif	%28	%5	%0	%9

Renal biyopsi; Renal tutulum düşünülen vakalarda diğer kolay biyopsilerle tutulum gösterilememişse renal biyopsi gereklidir. %98 gibi yüksek pozitiflik oranına sahiptir. Ancak biyopsi sonrası amiloid olmayan hastalara göre daha yüksek oranda ve daha uzun süreli hematüri bildirilmektedir (7).

Karaciğer biyopsisi; Amiloidozis tanısında çok değerlidir. %92-98 oranında pozitiflik bildirilmektedir. Ancak kanama ve bazı vakalarda karaciğer rüptürü raporları mevcuttur (22-25).

Gingiva biyopsisi; Sık tercih edilen biyopsi şekli olup, %73-87 oranında pozitif olduğu bildirilmektedir (7).

Deri biyopsisi; %41-83 oranında pozitiflik verdiği bildirilmiştir (7).

Kemik iliği biyopsisi; Kolay olmasına rağmen %30 oranında pozitif olduğu gösterilmiştir (7).

Karpal ligament biyopsisi; Amiloidozisli, karpal tunnel sendromu olan vakalarda postoperatif dekompresyon materyalinin amiloid pozitifliği %95 oranında bildirilmiştir (7).

Sural sinir biyopsisi; Periferik nöropatili amiloid hastalarında %100 pozitiflik vermektedir. Bu grişim lokal duyu kaybıyla sonuçlandığı için periferik nöropatiden emin olunmalıdır (7).

Endomyokardial biyopsi çok riskli olduğu için rutin yapılmamaktadır.

Prostatın rektal iğne biyopsisi hakkında geniş seriler olmamasına rağmen rapor mevcuttur (6).

Son zamanlarda abdominal yağ dokusunun aspirasyon biyopsisinin Kongo kırmızısı ile boyanmasıyla amiloid tanısının konulabileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Bu testin oldukça spesifik ve sensitif olduğu bildirilmektedir (26,27).

## AMİLOİDOZİSTE LABORATUAR BULGULARI

Tutulan organa bağlı olarak laboratuvar bulguları değişir. Hastaların %82'sinde proteinüri, %10-16'sında karaciğer fonksiyon testleri ve alkalen fosfataz düzeylerinde hafif yükselme, %40'ında protein elektroforezinde lateralize bir band veya spike görülür. Hastaların

%5'inde steatore vardır. İdrar sediminde amiloid fibrilleri görülebilir. Sekonder amiloidoziste altta yatan hastalığa ait laboratuvar bulguları daha ön plandadır (7).

## AMİLOİDOZİSİN TEDAVİSİ

Amiloidozisin tedavisi henüz tatminkar değildir. Tedavide kolşisin, dimetilsulfoksit, melphalan prednisone kombinasyonu ve bazı proteinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Sekonder amiloidozis vakalarında altta yatan kronik inflamatuvar olayın tedavisiyle amiloidozisin progresyonu durdurulabilir hatta amiloidozis gerileyebilir (28-34). Sekonder amiloidoziste altta yatan inflamatuvar olay tedavi edilmediği halde amiloidoziste spontan gerileme olduğunu iddia eden yayınlar vardır (35).

Sekonder amiloidoziste en çok kullanılan ilaç Kolşisin'dir. 1-2 mg/gün gibi çok küçük dozlarda kolşisinle amiloidozisin ilerleyişinin durdurulduğu ve gerileme sağlandığını bildiren çalışmalar mevcuttur (36-40). intermitan veya sürekli, proflaktik düşük doz kolşisin tedavisi ile özellikle FMF'li hastalarda başlangıçtaki proteinüri- nin kaybolduğunu ve normal serum protein düzeylerinin sağlandığını ve atak sayısının belirgin azaldığını bildiren raporlar mevcuttur (41,42).

Araştırmacıların çoğunluğu FMF'te sürekli düşük doz kolşisin tedavisini önermektedirler (36-38).

Primer amiloidoziste tedavi Ig hafif zincir prekürsörlerinin sentezini durdurmaya yöneliktir. Bu amaçla Multiple Myeloma tedavisinde de kullanılan Melphalan-Prednisone kombinasyonu, Melphalan 6 mg/gün 7 gün ve Prednisone 100 mg/gün 5 gün süreyle şeklinde aylık intervallerle uygulanmaktadır. Kyle ve arkadaşları melphalan-prednisone'nun Kolşisin ile karşılaştırılmalı çalışmalarda daha yüksek oranda survive sağlandığını göstermişlerdir (43).

Melphalan-Prednisone kombinasyonu sekonder amiloidoziste başarılı bulunmamıştır (43,44).

Dimetilsulfoksit primer amiloidoziste yararlı bulunmadığı halde sekonder amiloidoziste subjektif iyileşme yanında renal fonksiyonlarda düzelleme sağlanmıştır (45).

Amiloidozise bağlı dirençli diarelerde somatostatin analogları ile ishalde dramatik bir iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (46).

Özellikle tüberküloz'a sekonder GIS amiloidozisinde epsilon aminokaproik asit gibi proteinaz inhibitörlerinin başarılı olduğu bildirilmektedir (47).

Crohn hastalığında amiloidozisin kontrol altına alınmasında cerrahi rezeksiyonun endikasyonu konusunda tartışmalar vardır. Çünkü bu vakalarda rezeksiyon sonrası renal yetmezliğin progresyonunun hızlandığı veya henüz olmasa bile renal yetmezliğe neden olduğu bildirilmektedir. Rezeksiyon sonrası komplikasyon görülmesine rağmen rezeksiyonun yarar sağlamadığını bildiren yayınlar da vardır (48).

Ancak amiloidozisli hastalarda tedaviyi değerlendirmek çok zordur. Klasik testlerle intracellüler, infiltratif özellikteki amiloid maddesinin ölçülebilmesi mümkün değildir. Kongo Red Uptake testi (Paunz Testi) sensitivite ve spesifitesi düşük bir testtir. Bunun dışında amiloidozis nadiren spontan remisyon gösterebilir. Yine amiloid depolarının organdan organa farklı dağılımı, laboratuvar ve klinik bulgularda düzelme olduğu halde amiloid depolarında artışın devam etmesi tedavinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir.

## AMİLOİDOZİSTE PROGNOZ VE SAĞKALIM

Çeşitli serilerde teşhis sonrası ortalama sağkalım değişik bildirilmektedir. Ortalama olarak tüm serilerde primer amiloidozisli vakalarda vakaların %50'si 1.yılın sonunda, %25'i 3.yılın sonunda %15'i 5.yılın sonunda yaşıyor olup, ortalama sağkalım yaklaşık olarak 14 aydır. AL ve MM birlikte olan vakalarda sağkalım çok daha kötü olup 4-6 ay kadardır (7,11,19,21).

Kronik inflamatuvar olaylara sekonder amiloidozis gelişen vakalarda renal fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak sağkalım belirgin kötü olmakla birlikte altta yatan hastalığa bağlı değişmektedir. Ancak sekonder amiloidoziste sağkalım primere oranla belirgin daha iyidir.

Bir çalışmada malabsorpsiyonlu 10 hastada ortalama sağkalım 7.7 ay bulunmuş olup bu kötü sağkalım malabsorpsiyonun yaygın hastalığın önemli bir göstergesi olduğuna bağlanmaktadır.

Amiloidozisli hastalarda ölüm nedenleri arasında %40 ile kardiyak ölümler başta gelmekte, bunu renal bozukluklar ve enfeksiyonlar izlemektedir (7).

## KAYNAKLAR

- Cohen AS, Connors LE. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. *J Pathol* 1987; 151:1.
- Glennier GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The B fibrinöses. *N Eng J Med* 1980; 302:1333.
- Benson MD. Hereditary amyloidosis-disease entity and clinical model. *Hosp Pract* 1988; 23:125.
- Anderton BH. Alzheimer's disease. Progressin molecular pathology. *Nature* 1987; 325:658.
- Snow AD. Sulfated glycosaminoglycans: a common constituent of all amyloidosis. *Lab Invest* 1987; 56:120.
- Cotran SR, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 4th Ed., Philadelphia: WB Saunders Co, 1989-210-20.
- Kyle RA, Greipp PR. Amyloidosis (AL): clinical and laboratory features of 229 cases. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:665.
- Bardin T. Snovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:1052.
- Kyle RA. Amyloidosis. *Clin Haematol* 1982; 11:151.
- Solomon A, Frangione B, Franklin EC. Bence Jones proteins and light chains of Immunglobulins: preferential association of the V lamda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL. *J Clin Invest* 1982; 70:453.
- Berk JE et al (eds). Bockus Gastroenterology. 4th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1985.
- Wyngaarden JB, Smith LH (eds). Cecil Textbook of Medicine. 18th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1989.
- Sleisenger MH, Fordtran JS (ed). Gastrointestinal disease, 4th ed., Philadelphia: WB Saunders, 1989
- Lefkowitz JR, Brand DL. Amyloidosis mimics achalasia's effect on lower esophageal sphincter. *Digest Dis and Sciences* 1989; 34:630-5.
- Tada S, Lida M, Iwashita A, et al. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amyloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36:10.
- Yamada M, Hatayakema S, Tsukagoshi H. Gastrointestinal amyloid deposition in AL and AA amyloidosis. Diagnostic value of gastric biopsy. *Hum Pathol* 1985; 16:1206.
- Shinoda T, Komatsu M, Aizawa T, et al. Intestinal pseudo obstruction due to dialysis amyloidosis. *Clin Nephrol* 1989; 32:284-9.
- Kahn E, Markowitz J, Simpser E, et al. Amyloidosis in children with inflammatory bowel disease. *J Ped Gastroent and Nutr* 1989; 8:447.
- Sanchez Gonzalez JA, Molinero M, Sayans D, et al. Colonic perforation by amyloidosis. *Dis Colon Rectum* 1989; 32:437.
- Gries E, Singer VM, Goebell H. Amyloidose bei morbus crohn. *Medizinische Klinik* 1989; 84:2.
- Dey C, Duvoisin B. CT findings in primary amyloidosis of the colon. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:1094.
- Ades CJ, Strutton GM, Walker NI, et al. Spontaneous rupture of the liver associated with amyloidosis. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11(1):85.
- Yood RA, Skinner M, Rubinow A, et al. Bleeding manifestation in 100 patients with amyloidosis. *JAMA* 1983; 249:1322.
- Bose S, Kapila K, Verma K, et al. Amyloidosis of the liver diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1989; 33:935.

25. Sherlock S. Diseases of the liver biliary system. 8 th ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989; 488-91.
26. Duston MA, Skinner M, Shirahama T, et al. Diagnosis of amyloidosis by abdominal fat aspiration. Analysis of four years experience. *Am J Med* 1987; 82:412.
27. Gertz MA, Licy, Shirahama T, et al. Utility of subcutaneous fat aspiration for the diagnosis of systemic amyloidosis (Immunoglobulin light chain). *Arch Intern Med* 1988; 148:929.
28. Fitchen JH. Amyloidosis and granulomatous ileocolitis; regression after surgical removal of the involved bowel. *N Engl J Med* 1975; 292:352-3.
29. Parkins RA, Bywaters EGL. Regression of amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1959; 1:536-40.
30. Lowenstein J, Gallo G. Remission of the nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *N Engl J Med* 1970; 282:128-32.
31. Kennedy JS, Anderson JD. The effect of treatment of the associated disease on the development of amyloidosis in the experimental animal. *J Pathol* 1983; 141:11-5.
32. Cusano AJ, Bland JH, Lapenas DJ, et al. Juvenile rheumatoid arthritis with renal amyloidosis: a 23 years survival. *J Rheumatol* 1982; 9:921-5.
33. Dikman SH, Kahn T, Gribetz D, Churg J. Resolution of renal amyloidosis. *Am J Med* 1977; 63:430-3.
34. Richter GW. The resorption of amyloid under experimental conditions. *Am J Pathol* 1954; 30:239-61.
35. Michael J, Jones NF. Spontaneous remissions of nephrotic syndrome in renal amyloidosis. *Br Med J* 1978; 1:1592-3.
36. Editorial. Colchicine in amyloidosis. *Lancet* 1986; 2:724.
37. Schwartz ER, Neumann KH, et al. Colchicine in the treatment of systemic amyloidosis of Muckle-Wells type. *J Rheum* 1988; 15:1736.
38. Ravid M, Robson M, Kedar I. Prolonged colchicine treatment in four patients with amyloidosis. *Ann Intern Med* 1977; 87:568-70.
39. Rubinow A, Cohen AS, Kayne H, Libbey CA. Colchicine therapy in primary amyloidosis: a preliminary report (abstract). *Arthritis Rheum* 1981; 24(Suppl):124.
40. Cohen AS, Rubinow A, Kayne H, Skinner M. The lifespan of patients with primary (AL) amyloid: treated with colchicine (1976-1984) and untreated (before 1976). Presented at the fourth International Symposium on Amyloidosis. Harriman, New York, November 9 to 12, 1984.
41. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, et al. Colchicine therapy for familial Mediterranean fever. A double-blind trial. *N Engl J Med* 1974; 291:934.
42. Wright DG, Wolff SM, Fauci AS, et al. Efficacy of intermittent colchicine therapy in familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 1977; 86:162.
43. Gertz MA, Kyle RA. Response of primary hepatic amyloidosis to melphalan and prednisone. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:218.
44. Kyle RA, GReipp PR, Garton JP, et al. Primary systemic amyloidosis (AL): a prospective randomised comparison of melphalan-prednisone vs. colchicine in 101 cases. *Am J Med* 1985; 79:708.
45. Morassi P, Massa F, Mesesnel E, et al. Trattamento dell'amiloidosi con dimetil sulfossido. *Min Med* 1989; 80:65.
46. O'Connor CR, O'Doriso TM. Amyloidosis, diarrhea and a somatostatin analogue. *Ann Intern Med* 1989; 110:665.
47. Mazur PE. Amyloidosis lesions of the digestive organs in patients with tuberculosis and chronic nonspecific lung disease. *Probl Tuberk* 1989; 11:46.
48. Mandelstam P, Simmons DE, Mitchell B. Regression of amyloid in Crohn's disease after bowel resection. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11 (3):324.