

DIABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SEKONDER AMİLOİDOZİS

Dr. Mehmet GÜNDOĞDU (x)
Dr. Aydoğan ALBAYRAK (xx)
Dr. Nihat OKÇU (xx)

ÖZET:

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine yatırılarak tedavi gören diabetes mellituslu 37 hastada sekonder amiloidozis insidensi tesbit edilmeğe çalışıldı.

Sonuç; Hastalık süresi, hastaların yaşı, diabetesin cinsi, dejeneratif komplikasyonları ve hastalardaki genel durum bozukluğu ile amiloid varlığı arasında bir ilişkinin bulunduğunu gösterdi. Vakalarımızda amiloid insidensi % 10,8 olarak bulundu. Tüm hastalarda rektal biopsilerin histopatolojik incelemelerde plazma hücreli infiltrasyonu tesbit edildi.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Amiloidozis, kesin etyopatogenezi bilinmeyen, amiloid maddesinin organizmada ekstrasellüler olarak depolanmasıyla karakterize bir hastalıktır. Amiloidozis'in etiyolojik spektrumu geniş bir dağılım alanı göstermektedir. Primer olabileceği gibi birçok hastalıklar sonucu sekonder olarak da meydana gelebilmektedir (1,2,3,4,5).

Amiloid materyali doku ve organlarda birikince, ilgili organda büyüme ve fonksiyonel bozukluk meydana getirir. Sekonder amiloidoziste, temeldeki hastalığa bir de amiloidozis eklenince, hastalığın gidişi değişebilmekte ve bazen hasta, primer hastalıktan değil de amiloidozisten kaybedilmektedir.

MATERYAL VE METOD

Vakalarımızı kliniğimize müracaat eden ve yaşları 18-75 arasında değişen toplam 37 Diabetes mellituslu hasta oluşturdu. Bu hastaların 16'sı (% 43,2) tip

(x)	Ata. Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Y. Doçenti
(xx)	" " " " " " " " Öğretim Üyesi
(xxx)	" " " " " " " " Uzmanı

1,21 i ise (% 56,7) tip 2 idi. Tip 1 (D.M.) li hastaların 5i kadın, 11 i erkek ve yaş ortalamaları 30,9; Tip 2 (D.M.) li hastaların ise 10 u erkek, 11'i kadın, yaş ortalaması 52,1 idi.

Tip 1 (D.M.) li hastaların ortalama hastalık süresi 8,8, Tip 2 (D.M.) li hastaların ortalama hastalık süresi ise 9, 3 yıl idi.

Kontrol grubu olarak seçilen vakaların ise yaşları 25-45 arasında değişmekte olup bunların 5 i kadın 5 i erkekti.

Hastaların tam bir klinik muayenesi yapıldıktan sonra, idrar tetkiki, Hb, Bk, lökosit formülü, sedim, koagülasyon testleri, total protein, albumin, globülin değerleri bakıldı ve kan şekeri takip edildi. Daha sonra tüm vakalara rektal biyopsi yapılarak hazırlanan preparatlar histopatolojik ve amiloid materyali yönünden fakültemizin patoloji kürsüsünde incelendi.

BULGULAR

1-37 D.M.'lu vakanın 4 ünde, rektal biyopsi ile amiloid birikimi tesbit edildi. Bunlarda 3 ü tip 1,1 i tip 2 D.M.'lu vakalardı. Kontrol grubu olarak alınan 10 vakanın hiç birinde amiloid maddesine rastlanmadı. Amiloid bulunan vakaların 2 si kadın 2 si erkekti.

2- Amiloid bulunan hastaların yaşları 40 ın üzerinde idi.

3- Amiloid tesbit edilen hastaların, hastalık süresi 15 yılın üzerinde idi.

4- Amiloid bulunan hastaların % 50 sinde diabetik nefropati % 25.7 sinde diabetik retinopati, % 25 inde ise koroner iskemi mevcuttu.

5- Vakalarımızda amiloid insidensi % 10.8 olarak bulundu.

6- Amiloid bulunan vakaların albumin değerleri amiloid bulunmayanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Globulin değerleri ise amiloid bulunan hastalarda diğer gruplara göre hafif yüksekti.

7- Histopatolojik değişikliklere gelince, amiloid bulunan hastalarda daha bariz olmak üzere tüm diabetik hastaların rektum biyopsilerinde yoğun plazma hücreli infiltrasyonu görülmüştü.

TARTIŞMA:

D.M. lu hastalarda, sekonder amiloidozise neden olabilecek durumların başında infeksiyöz ajanlara bağlı kronik antijenik stimülasyonların geldiği düşünülebilir.

Sekonder amiloidozis insidensi tip1 D.M. lu hastalarda daha yüksek bulunmuştur. (% 8,1). Moddo ve arkadaşları da (6) iyi kontrol edilmemiş ve insüline

bağımlı olan D.M.'lu hastalarda, amiloid birikiminin daha yoğun olduğunu rapor etmişlerdir. Schneider ve Fitchen da (7,8) bu bulguyu teyid etmişlerdir.

Hastaların yaşı ve hastalık süresi ile amiloid varlığı arasında doğru orantılı bir ilişki tesbit edilmiştir. Bu ilgi, muhtemelen hastalığın uzun sürmesi ve yaşlılık-ları artan kronik antijenik stimülasyonların bir sonucu olarak görülmektedir. Diğer taraftan bizzat insülin kullananlarda da amiloid depozisyonuna daha sıklıkla rastlanabilir. (9)

Diabetin dejeneratif komplikasyonları ile amiloid varlığı arasında yakın bir paralelizm saptandı. Şöyleki amiloid bulunan 4 hastanın hepsinde hem nefropati hemde retinopati, ikisinde ise nöropati mevcuttu.

Dejeneratif komplikasyonlarla, amiloid birikimi arasındaki ilginin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte yaşlı, uzun süreli ve iyi kontrol edilmemiş diabetik hastalarda amiloid birikimi ile yukarıda bahsedilen dejeneratif komplikasyonların görülmesinin, bir hastada aynı zamana raslayacağı mantıklı görünmektedir. Bertani ve arkadaşları (10) diabetik glomeruloskleroza olan bir hastada aynı anda sistemik amilodoz tablosunun birlikte bulunduğunu rapor ederlerken, bu iki antitenin bir arada bulunmasının fizyopatolojisini kesin olarak açıklayamamışlardır. Diğer taraftan Ehrlich (11) diabetes mellituslu hastalarda görülen pankreas odacığı amiloidozu (insüler amiloid) ile aterosklerotik değişiklikler arasında doğru bir ilişkinin olduğunu bazı yazırların kabul ettiğini bazı yazarların ise bunu kabul etmediğini bildirdi. Bell ve arkadaşları (12) ise diabetik glomeruloskleroza ve diğer aterosklerotik komplikasyonlarla ada amiloidozu arasında bir ilişki kuramamışlardır.

Amiloidozlu hastalar da albumin değeri, amiloid bulunmayan vakalara göre düşük, globulin değeri ise anlamlı olmakla birlikte ($p > 0,05$) daha yüksek bulundu. Diğer taraftan amiloid bulunan vakalarda daha belirgin olmak üzere, tüm diabetik hastalarda, rektum submukoza ve muskularis tabakasında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde, aşikar plazma hücresi infiltrasyonu görüldü. Bilindiği gibi, plazma hücresi infiltrasyonu, spesifik olmamakla birlikte kronik infeksiyon ve inflamasyonlarda sık olarak görülmektedir. Öte yandan plazma hücresi hastalıkları ile amiloid birikimi arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Yine diabetik hastalarda amiloid proteini (p komponenti) yüksektir. (13) Bu protein inflamatuvar hastalıklarda yükselen bir akut faz proteini olup sekonder amiloid depolarında bol miktar da bulunmaktadır. (14,15) Amiloid tesbit edilen vakalarda bu bulgular, globulin yüksekliği ile birleştirilirse bu hastaların amiloid bulunmayan hastalara göre daha fazla antijenle hastalara göre stimülasyonlara maruz kaldıkları düşünülebilir. Keza amiloid bulunmayan diabetik hastalarda da globulin değerleri kontrol grubuna göre hafif derecede yüksektir.

Yukarıda ileri sürülen bir takım ihtimallere rağmen diabetik hastalardaki amiloid birikiminin kesin fizyopatolojisi henüz aydınlığa kavuşmuş değildir.

SUMMARY:

SECONDARY AMYLOIDOSIS IN DIABETIC PATIENTS

In this study, 37 patients with diabetes mellitus in the department of Internal Medicine of Atatürk University Medical Faculty were investigated in order to determine the incidence of secondary amyloidosis. The findings showed that there was a parallelism of amyloidosis with the duration and the type of the disease. The same was also true for the age, degenerative complications and disturbed general condition of the patients. The incidence of amyloidosis was around 10,8 %. In histologic examination all diabetics showed plasma cell infiltration which was regarded as a sign of chronic immune stimulation.

LİTERATÜR

- 1- Robert, A., Kyle, M.D., and Edvin, D.: Amiloidosis Review of 236 cases. *İnt med.* 54/4, July 271-79, 1975.
- 2- Alan, S. Ohen, M.D.: An Update of Clinical Pathology and Biochemical Aspect of Amyloidosis. *İnt. j. of Dermatology* 208, 515-17, 1981.
- 3- Alan, S.C.: Amyloidosis. Harrison, Principles of int. Med Tenth ed. Kosaido, Japan, 1983, p: 368-71.
- 4- İçağasıoğlu, S. Çeşitli neoplastik hastalıklardaki sekonder amiloidozisle ilgili bir çalışma. *Uzmanlık tezi. Erz.* 1979.
- 5- Robert, B.: Amyloidosis. *The Merck Manuel of Diagnos and Therapy.* Thirteenth ed. 1977, p: 1240-42.
- 6- Moddox, J. L., Goette, D.K.: Transepitelial elimination of amyloid. *J. Invest Dermatol.* 120/5, 678, 1984.
- 7- Schneider, S., Will, W.: Das amyloid der Langerhaschen Inseln and seine beziehung zum Diabetes mellitus. *D.M. Wochenschrift* 105/33, 1980.
- 8- Fitchen, J.H. Amyloidosis and granulomatous ileocolitis regression after surgical removal of the involved. *N. Eng. J. Med.* 282: 352, 1975.
- 9- Brownlee, M., Vlassara, H., Vaerumi, A.: Association of insulin pump therapy with raised serum amyloid A. in type I diabetes. *Lancet*, 25: 411-113, 1984.
- 10- Bertani, T., Olesnicky, L. Abu. Regisba S., Gosberg: concomitant presence of three different glomerular diseases in the same patient. *Nephron* 34 (4). p. 260-6, 1983.

- 11- Ehrlich, J., Irving, M., Rutnes. M.D.: Amyloidosis of the Islet of Langerhans Am. J. Pathol. 38, 1-49, 1961.
- 12- Bell, E.T. Hyalinization of islet of langerhans in diabetes mellitus. Diabetes, 1, 341-344 1952.
- 13- Albisser. A.M., Perlman, K., Curson S.; et all: Unanticipated amyloidosis in dogs infused with insülin. Diabetes, 32 (12) 1092, 1983.
- 14- Cohen, A.S., Shiramu, T.S: Amyloid proteins, precursors mediator and enhancer. Lab. Invest. 1983, 48:1-4
- 15- Hind, G.K., Collins, P.M., Renn, D. Cook, R. et al.: Binding specificity of serum amyloid P component for the pyruvate of acetal galactose J. of Exp Med. 159 /4, 1984.