

DOĞU ANADOLU BÖLGESİNDE AMİLOİD NEFROZ ETYOLOJİSİ

Dr. Ayla SAN (*)
Dr. Yılmaz SELÇUK (**)
Dr. Güngör AKÇAY (***)
Dr. H. Zeki TONBUL (**)
Dr. M. Akif ÇİFTÇİOĞLU (****)

ÖZET :

1985-1990 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğinde Nefrotik Sendrom (NS) tanısı ile takip edilen ve renal biopsi ile Amiloid Nefroz (AN) tanısı konan 14 hastada AN'un etyolojisi ve çeşitli klinik özellikleri araştırıldı.

Vakaların 10'u erkek (%71), 4'ü kadın (% 29) olup, yaşları 14-57 (31 ± 13) yıl arasında değişmekte idi. Olguların tümünde amiloidosis sekonder (reaktif) tipte olup, ilk sırada % 57 ile Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 2. sırada % 21 ile Akciğer tüberkülozu, % 21 ile de diğer nedenler yer almaktaydı. Hastalarda kreatinin klirensi 15-120 ml/dk, 24 saatlik idrar proteini 2,9-14 (6 ± 3) g/gün olarak bulundu. 5 olguda orta derecede renal yetersizlik vardı. 6 vakada ise hipotansiyon (% 43) tesbit edildi.

Sonuç olarak; AN vakaları genellikle NS tablosu geliştikten sonra tesbit edilebilmektedir. Bölgemizde AN'da etyolojik faktör olarak FMF ilk sırada yer almaktadır. Bu nedenle, izah edilemeyen proteinürisi olan vakalar amiloid yönünden incelenmeli ve etyolojik faktöre yönelik tedaviye erkenden başlanmalıdır.

GİRİŞ ve AMAÇ:

Renal Amiloidozis ülkemizde çok sık görülmekte ve parankimal böbrek hastalıkları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Bunun başlıca sebepleri arasında Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) gelmektedir (1,2).

(*) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. A.B.D. Öğretim Üyesi (Prof. Dr.)

(**) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. A.B.D. Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.)

(***) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. A.B.D. Uzmanı

(****) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. İç Hast. A.B.D. Öğretim Üyesi (Yrd. Doç. Dr.)

(*****) 1991-Nefroloji Kongresinde (12-14 Haziran, İstanbul) tebliğ edilmiştir.

Biz bu çalışmamızda, 1985-1990 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniğinde Nefrotik Sendrom tanısı ile takip ettiğimiz renal biopsi ile Amiloid Nefroz (AN) tanısı kesinleşen 14 hastada AN'un etyolojisi ve çeşitli klinik özelliklerini araştırarak sonuçlarımızı literatür ışığında tartıştık.

MATERYAL VE METOD :

Klinikte laboratuvar olarak Nefrotik Sendrom tanısı konan hastalara ultrason eşliğinde tru-cut biopsi iğnesi kullanılarak perkütan renal biopsi yapıldı. İşlem esnasında ve sonrasında önemli bir komplikasyon gelişmedi. Alınan materyal % 70'lik etil alkolde tesbit edilerek Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalında incelendi. Amiloid Nefroz tanısı, Kongo kırmızısı ve gention violet ile boyanan dokunun histopatolojik incelenmesi ile kondu.

BULGULAR :

Amiloid Nefrozlu 14 vakanın 10'u erkek (% 75) 4'ü kadın (% 29) olup, hastaların yaşları 14-57 (31±13) yıl arasında değişmekte idi.

8 olgunun anamnezinde tekrarlayan karın ağrısı ve ateş nöbetleri mevcuttu. Bunlar, evvelce FMF tanısı konup halen kolşisin kullanmakta olan vakalardı.

Yapılan inceleme sonucu 3 olguda Akciğer tüberkülozu, 1 olguda bronşektazi, 1 olguda Romatoid Artrit, 1 olguda ise Hodgkin Lenfoma tesbit edildi. AN'lu 14 olgunun etyolojik dağılımı tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: Vakaların etiyolojik dağılımı

Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
FMF	8	57
Akciğer tüberkülozu	3	21
Bronşektazi	1	7
Romatoid Artrit	1	7
H. Lenfoma	1	7

Görüldüğü gibi vakaların tümünde amiloidozis sekonder (reaktif) olup, ilk sırada % 57 ile FMF, 2. sırada % 21 ile Akciğer tüberkülozu yer almaktadır. Predispozan hastalığın başlangıcı ile amiloidozis oluşumu arasında geçen süre tesbit edilemedi.

5 Hastada orta derecede kronik renal yetersizlik mevcuttu. 9 vakada ise böbrek fonksiyonları normal bulundu. Hipertansiyona rastlanmadı. Hastalarımızdaki fizik

muayene bulguları tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II: Vakalarımızdaki Fizik Muayene Bulguları (%)

Pretibial ödem	14	%100
Asit	3	% 21
Plevral efüzyon	4	% 28
Kronik diyare	1	% 7
Hepatomegali	2	% 14
Hipotansiyon	6	% 43
(sistolik<100 mmHg)		
Kalp yetmezliği	1	% 7

Vakaların hepsinde 2,9 gr/günün üzerinde proteinüri ve hipoalbuminemi mevcuttu. 3 olguda mikroskopik hematüri tesbit edildi. Laboratuvar bulguları Tablo III'de görülmektedir.

Tablo III: Laboratuvar Bulguları $X \pm SD$

Hemoglobin (% gr)	11,3 $\pm$ 3,2(8-15)
S. Kreatinin (% mg)	2,5 $\pm$ 2,1 (0,8-7)
S. Albumini (% gr)	1,9 $\pm$ 0,9 (1,5-2,4)
Proteinüri (gr/gün)	6,0 $\pm$ 3 (2,9-14)
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	70 $\pm$ 45 (15-20)

Vakaların 6'sı Erzurum, 8'i ise Doğu Anadolu bölgesinde bulunan diğer illerden gelmişti. (Erzincan 3, Kars 2, Artvin 2, Muş 1).

FMFe bağlı amiloid nefroz ile diğerleri arasında ; yaş 24 saatlik idrar proteini, serum albumini ve kreatinini yönünden istatistiki olarak önemli bir farklılık tesbit edilemedi ($p>0,05$).

TARTIŞMA :

Sistemik Amiloidozis ciddi ve özellikle böbrek ve kalbi tuttuğunda fatal bir hastalıktır (1,3). Çoğu çalışmada sekonder (reaktif) amiloidozisli vakaların hemen hemen tamamında renal tutulumun olduğu gösterilmiştir (1,4,5).

Amiloid Nefrozun patogeneğinde immünolojik ve herediter faktörler rol oynamakla birlikte ekonomik yönden yetersiz bölge ve kişilerde daha sık görüldüğü gibidirilmektedir. Bu da beslenme faktörünün de etkili olabileceğini düşündürmektedir. (2)

Nefrotik Sendromu olan hastalarda yapılan renal biopsilerde amiloid oranı batı ülkelerinde % 3-13 arasında değişmekte iken, ülkemizde bu oranın % 30-50 kadar olduğu bildirilmektedir. (1,6). 1988-1990 yılları arasında kliniğimizde yaptığımız bir çalışmada bu oranın Doğu Anadolu bölgesinde % 21 olduğunu tesbit ettik (7).

Ülkemizde saptanan amiloid vakaları arasında 1. sırayı FMF'e bağlı amiloidozis, 2. sırayı sekonder formlar, 3. sırayı ise primer amiloidozis oluşturmaktadır (3). Dışarıdaki en geniş kapsamlı yayın olan Sohar ve arkadaşlarının geniş hasta serisinde FMF'e bağlı amiloidozis % 26.5 oranında görülmesine rağmen Türkiyede bu oran ortalama % 60 civarındadır (1,4,8,9).

Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada amiloid nefroz tanısı konan 150 hastada % 47 FMF, % 29 sekonder Amiloidoz, % 16 Primer amiloidozis tesbit edilmiştir. Sekonder amiloidler içerisinde ise ilk sırada (% 58) tüberküloz bulunmaktadır (1).

Simon P. ve arkadaşları tarafından 1975-84 yılları arasında Fransa'da yapılan bir başka çalışmada tesbit edilen 22 Renal amiloid vakasında; % 13 primer, % 87 sekonder amiloidoz bulunmuş, FMF'e bağlı amiloidoza rastlanmamıştır. Sekonder amiloidler içerisinde % 42 ile romatoid artrit başta gelirken tüberküloz % 26 ile 2. sırada yer almıştır (10).

EDTA kayıtlarına göre 1987 yılı içerisinde renal replasman tedavisine (RRT) başlanan tüm hastaların % 1,6'sını renal amiloidoza bağlı son dönem böbrek hastaları oluşturmaktadır. Yine aynı yıl içerisinde Türkiye'den bildirilen toplam 690 hastanın 16'sını (% 2,4) amiloide bağlı son dönem böbrek hastaları teşkil etmektedir (11).

EDTA kayıtlarına göre 1980 yılı sonunda hayatta olan ve RRT altında bulunan toplam 784 amiloid nefrozlu hastanın % 76 sını kronik enflamatuvar hastalığa bağlı reaktif amiloidoz, % 19'unun primer amiloid, % 5'ini ise monoklonal gammopati oluşturmaktadır. Kronik enflamatuvar hastalıklar içerisinde % 44 ile romatoid artrit başta gelirken, bunu % 16 ile FMF takip etmektedir. Tüberküloz oranı ise % 10 bulunmuştur (8).

İskandinav ülkelerinde kronik enflamatuvar hastalığa bağlı amiloidozun neden olduğu son dönem böbrek hastalarının % 80'inden fazlasında neden romatoid artrit iken, Mısır-İsrail ve Türkiye'den bildirilen toplam 50 hastada % 76 ile FMF başta, % 16 ile tüberküloz ikinci sırada, % 4 ile romatoid artrit üçüncü sırada yer alıyordu (8).

Yine bu rapora göre RRT'nin başlangıç yaşı FMF'li vakaların çoğunda (% 74) 45'in altında iken, romatoid artritli vakaların çoğunda (% 76) 45 yaşın üzerinde idi. R. artritli olguların % 70 'ini kadınlar oluştururken diğer kronik enflamatuvar hastalıklar se-

konder olarak gelişen amiloid vakalarının % 70'ini erkekler teşkil ediyordu (8).

Özdemir ve arkadaşlarının (1963-1973) 150 vakalık serisinde hastaların yaş ortalaması 28 ± 11 yıl, erkeklerin oranı % 73 bulunmuştur (1). Bizim çalışmamızda ise vakaların yaş ortalaması 31 ± 13 yıl, erkeklerin oranı % 71 idi.

Böbrek hastalıkları içerisinde başlangıç belirtileri en az görülen grubun başında amiloid gelmektedir. Birçok hastada amiloid, şayet proteinüri nedeniyle yapılan inceleme sonucu rastlantı olarak bulunmazsa, ancak nefrotik sendrom tablosu yerleştikten sonra tesbit edilmektedir (2). Prodromal semptom ve bulgular olmaksızın ani gelişen ödem, özellikle hipotansiyon ve normal idrar sedimenti ile birlikte ise amiloid nefrozdan şüphelenilmelidir (1).

Proteinüri, renal tutulumun en olağan belirtisidir ve senelerce tek renal belirti olarak görülebilir (4). Nefrotik sendrom sıklığı çeşitli serilerde farklıdır. Calkins ve arkadaşları sekonder amiloidozlu olgularda Nefrotik Sendrom sıklığını % 50 olarak bildirmişlerdir (4). Özdemir'in serisinde bu oran % 88 bulunmuştur (2). Çalışmamızda olguların tümünde klinik ve laboratuvar olarak Nefrotik Sendrom mevcuttu. İdrarla kaybedilen günlük plrotein miktarı çalışmamızda ortalama 6 gr idi. Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise ortalama idrar proteini 7 gr/gün olarak bulunmuş, glomerüllerdeki amiloid birikimi ile proteinüri arasında bir ilişki tesbit edilememiştir (1,12).

Böbrek fonksiyonları sıklıkla uzun süre normal olarak kalırsa da, birkez bozulunca süratle böbrek yetersizliği gelişmektedir. Çok kez gastrointestinal kanal ve karaciğerde de olan amiloid birikimi nedeniyle hastalarda absorpsiyon ve sentez bozukluğu da hipalbuminemiye katkıda bulunmaktadır (6).

Teşhis anında genellikle olguların yarısında renal yetersizlik bulunmaktadır (12). Özdemir ve arkadaşlarının serisinde biyopsi anında hastaların % 64'ünde böbrek fonksiyonları normal bulunmuştur (1,2).

Simon ve arkadaşlarının çalışmasında, teşhis anında hastaların % 90'ında proteinüri, % 60'ında nefrotik sendrom, % 41'inde ise renal yetersizlik tesbit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda ise 5 vakada (% 35) orta derecede renal yetersizlik mevcuttu. 8 vakada (% 65) böbrek fonksiyonları normal bulundu.

Amiloid nefrozlu vakaların çoğunda tansiyon arteryel normal veya düşüktür. Hipertansiyon nadirdir (% 10 kadar) (1,612). Vakalarımızın % 43'ünde hipotansiyon (sistolik < 100 mmHg) tesbit ettik.

Sekonder amiloidozda predispozan hastalığın süresi 2-30 yıl arasında değişmekte olup ortalama 10 yıl civarındadır (1,9,13). Renal amiloidozun ortaya çıkması ile FMF ataklarının şiddeti ve süresi arasında bir ilişki tesbit edilememiştir (1,9,13).

Renal amiloidozlu hastalardaki yaşam süresinin diabetik nefropatiye benzer olduğu bildirilmektedir. EDTA kayıtlarına göre 40 yaşın altındakilerin yaklaşık yarısı 5 yıl yaşarken, 45 yaşın üzerindeki dördte birinden daha azı 5 yıl yaşamaktadır. Erkek ve kadınlar arasında yaşam süresi yönünden önemli bir farklılık bulunamamıştır (8).

Amiloid nefrozun prognozu kötüdür. Nefrotik Sendrom terminal fazın başlangıcını gösterir. Hastalar genellikle nefrotik sendrom gelişmesinden sonra yaklaşık 2-3 yıl yaşamaktadır (4). Adult tip primer amiloidozda ölüm genellikle kardiyak tutulumla bağlı iken, FMF ve Sekonder amiloidozda ölüm genellikle üremiye bağlıdır (1).

Özdemir ve arkadaşlarının serisinde Amiloid nefrozlu 95 hastada ölüm sebebinin % 70 vakada üremi % 20 vakada ise enfeksiyon olduğu bildirilmektedir (1).

Reaktif Amiloidozda primer hastalığın tedavisi amiloidozun ilerlemesini yavaşlatabilir (6). FMF'de Colchicin halen en seçkin ilaç olma özelliğini korumakta, yeni amiloid birimini önleyerek böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesine mani olmaktadır. Yerleşmiş renal amiloidoz üzerine ise etkili olmadığı bildirilmektedir (13).

SONUÇ :

Amiloid nefroz Türkiye genelinde olduğu gibi bölgemizde de oldukça sık görülmekte ve Nefrotik Sendromların önemli bir kısmında etyolojik rol oynamaktadır.

Amiloid nefroz etyolojisi içerisinde % 57 ile ilk sırada FMF, 2. sırada % 21 ile tüberküloz yer almaktadır. Ancak vaka sayısı arttıkça daha gerçekçi rakamlar ortaya çıkacaktır.

Vakaların tamamı Sekonder (reaktif) tipte olup, erkeklerde daha sık (% 71) görülmektedir.

Nefroz vakaları genellikle nefrotik sendrom tablosu yerleştikten sonra tesbit edilebilmektedir. Bu nedenle izah edilemeyen proteinüri olan vakalar amiloid yönünden incelenmeli ve etyolojik faktöre yönelik tedaviye erkenden başlanmalıdır.

SUMMARY :

THE ETIOLOGY OF AMYLOID NEPHROSIS IN THE EAST ANATOLIA

The etiology and clinical characteristics of amyloid nephrosis (AN) were researched in 14 patients with nephrotic syndrome (NS) diagnosed as AN with renal biopsy in the years between 1985 and 1990 in our clinic.

10 cases were men (% 71), 4 case were female (% 29) and their ages were 14 and

57 (13±13). In all cases, amyloidosis were secondary (reactive) and the causes of amyloidosis were FMF (57 %), pulmonary tuberculosis (21 %) and the others (21 %) , respectively. In patients creatinin clearance was 15-20 ml/min. (70±45), serum albumin concentration was 1,5-2,4 g/dl. (1,9±0,9), 24-hour urine protein levels were 2,9-14 (6±3) g. In five cases, moderate renal failures were present and 43 percent of cases, hypotension was determined.

Conclusion, the cases of AN generally can be diagnosed after establishing the clinic of NS. FMF takes place in the first order in the etiology of AN in our region. Therefore, the cases with unexplained proteinuria should be investigated by the respect of amyloidosis and the treatment toward the etiologic factor should be initiated earlier.

KAYNAKLAR :

- 1- Özdemir Aİ : Renal Amyloidosis in Turkey, Review of 150 cases, Ankara Tıp Bülteni (Journal of Ankara Medical School) Vo. 1: 269-278, 1979.
- 2- Özdemir Aİ: Böbrek Hastalıklarının Türkiye'deki Durumu ve Coğrafi Dağılışı. 1144 olguda yapılan 1280 biyopsinin sonuçları, Ankara Tıp Mecmuası (The Journal of The Faculty of Medicine) Vol. 33: 365-380, 1980.
- 3- Özdemir Aİ: Böbrek Amiloidozisinin Türkiye'deki Coğrafi Dağılışı, 274 Olgunun incelenmesi, A.Ü. Tıp Fak. Mec. 33: 191-198, 1980.
- 4- Tümer N, Ege B, İmamoğlu A, Ertuğ H, Tulunay O: Çocukluk Evresinde Amiloid Nefroz. Ankara Tıp. Mec. 33: 525-530, 1980
- 5- Kyle RA, Bayrd ED: Amyloidosis review of 236 cases. Medicine. 54: 271-299, 1975.
- 6- Yasavul Ü, Turgan Ç, Çağlar Ş: Sekonder glomerüler hastalıklar: Ş. Çağlar (Ed). Klinik Nefroloji, Ankara, Medial Yayınları, 1985: 179-191.
- 7- Akçay G, Selçuk Y, San A: Doğu Anadolu Bölgesinde Nefrotik Sendrom Etyolojisi, Nefroloji Kongresi, İstanbul, 12-14 Haziran 1991,
- 8- Fassbinder W, Brunner FB, et al: Combined Report On Regular Dialysis and Transplantation in Europe, XX, 1989. Nephrol. Dial. Transplant. /0 31-34, 1991.
- 9- Erkek E: Nefroloji İstanbul, Emek Matbaası, 1988: 146-155.
- 10- Simon P, Ramee MP, Ang KS, Cam G: Incidence, causes and evolution of renal amyloidosis in a population of renal amyloidosis in a population of 250 000, Kidney International: 37 (1): 777, 199 (Abstracts)

- 11- Tufveson G, Geerlings W, Brunner FB, et al: Combined Report on Regular Dialysis and Transplantation in Europa (XIX), 1988. Nephrol. Dial Transplant 4 (4): 5-29, 1989.
- 12- Robert A. Kyle and Morie A. Gertz: Amiloidosis : In: Massry SG, Glasscock RJ (eds.), Textblook of Nephrology (second edition), Baltimore-USA, Williams-Wilkins, 1989; 745-750.
13. Erek E: FMF'de Klasik Bilgiler, Yeni Geliřmeler ve Tedavi: San A (Ed): Nefrolojide Yenilikler Sempozyumu, Erzurum Atatürk Üniversitesi Matbaası, 1985: 304-313.