

BÖBREK AMİLOİDOZİSİNİN SINIFLANDIRILMASINDA POTASYUM PERMANGANAT REAKSİYONU

Hasan Altun*

A. İlhan Özdemir**

Kronik iltihabi hastalıkların seyri esnasında, bazı hastalarda karaciğer ve dalakta büyüme olduğu ondokuzuncu yüzyıl başlarından itibaren birçok patoloğ tarafından biliniyordu. Bu durum ilk kez 1842 yılında «amyloidosis» terimi ile patolojik bir antite olarak Rokitansky tarafından tarif edilmiştir (5). Wild (1886), herhangi bir neden olmadan da amiloidozisin oluşabileceğini bildirmiş ve Hildebrand (1895) multipl myeloma ile birlikte görülen amiloidozisi tarif etmiştir (19). Bu gözlemler sonucu, tüberküloz, rumatoid artrit, kronik osteomyelit gibi uzun süreli iltihabi hastalıkların seyri sırasında görülen amiloidozisin, «sekonder» veya «tipik» amiloidozis olarak; herhangi bir nedene bağlı olmadan görülen amiloidozisin ise «primer» veya «atipik» amiloidozis olarak adlandırılması düşüncesi öncelik kazanmıştır. Multipl myelomaya bağlı olarak gelişen amiloidozis ise dağılım ve yapısı bakımından primer amiloidozise benzediği, fakat iyi tanımlanmış bir hastalıkla birlikte görülmesi nedeni ile primer olarak adlandırılmıyacağı için «miyelomaya bağlı amiloidozis» olarak adlandırılmıştır. Ayrıca, yaşlanma ile birlikte olan amiloid, «senil amiloid» olarak tanımlanmış, bazı «heredofamilyal amiloid» olguları da tarif edilmiştir (4,5,24).

Bu şekilde yapılan bir sınıflandırmanın geçerliliği hiçbir zaman tam olarak kabul edilmemiş ve klinisyenler amiloidin değişik birtakım antiteler sonucunda mı geliştiği, yoksa tek bir hastalık durumunun değişik görünüşleri mi olduğu konusunda anlaşamamışlardır.

Son yirmi yılda elektron mikroskopla, ileri analitik ve fizikokimyasal yöntemlerle, immünolojik çalışmalarla amiloid maddesi hakkındaki anlayış oldukça aydınlatılmış; hastalığın patogenezinde rol oynayan etkenler konusunda ilerlemeler sağlanmış; elde edilen bilgilere göre değişik sınıflandırmalar yapılmıştır (1,2,3,14, 15,18,21).

* A. Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kürsüsü Asistanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Profesörü

Bu yeni tekniklerin uygulanması oldukça zor ve pahalıdır. Ayrıca birçok durumlarda, tanı için hastalardan alınan doku parçası amiloid maddesinin izolasyonuna ve kimyasal özelliğinin tanımlanmasına izin vermiyecek kadar küçük olur. Bu nedenlerle amiloid maddesinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılacak daha basit yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan birisi Romhânyî'nin amiloidi, tripsin sindirimine duyarlılık göstermeme esasına göre sınıflandırmasıdır (7). Bu yöntemin doku harabiyeti yaptığını gören Wright ve arkadaşları, bu yöntemi modifiye ederek, doku harabiyeti yapmayan, uygulanması daha kolay olan «Potasyum permanganat metodu»nu geliştirdiler (24).

Ülkemizde, özellikle böbrek amilodizosinin beklenmedik oranda daha fazla bulunması nedeni ile bu olguların potasium permanganat yöntemine göre sınıflandırmak, elde edilen sonuçların literatürde bildirilen sonuçlara uyup uymadığını saptamak, bu yöntemle yapılan sınıflandırmayı klinik verilere dayanılarak yapılan sınıflandırma ile karşılaştırmak için böyle bir çalışmanın yapılmasına karar verildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine başvuran, parankimal böbrek hastalığı düşünülen ve yapılan iğne biyopsisi ile «böbrek amiloidozisi» tanısı konan toplam 22 olguda yapıldı. Biyopsi, kontrendikasyonu olmayan hastalara Necker biyopsi iğnesi ile yapıldı. Biyopsi materyali % 70 lik etil alkolde tesbit edildikten sonra parafin bloka alınarak 5-6 mikron kalınlığında kesildi (13,22). Amiloid tanısı doku kesitinin gention violet ile boyanıp incelenmesi ile konulmuştur.

Kongo kırmızısı ile boyama yöntemi: Hazırlanan preparatlar xylolde 3 kez deparafinize edildikten sonra, sıra ile absolu etil alkolde, %95 etil alkolde, %90 etil alkolde birer dakika, distile suda iki dakika tutulup rehidrate edildi. Harris'in hematöksilen boyasında 5 dakika tutulup kurulandı. Asid-Alkol solusyonuna birkaç kez batırılıp çıkarılarak fazla boyası alındıktan sonra ılık sudan geçirildi. Sodyumklorür solusyonunda 20 dakika, kongo kırmızısı boyasında 20 dakika tutuldu. Sıra ile distile suda, % 90 etil alkolde, % 95 etil alkolde, absolu etil alkolde ve xylolden geçirilip kapatıldı (16).

Potasyum permanganat reaksiyonu için boyama yöntemi : Xylolde deparafinize edilen, alkol solusyonlarından ve distile sudan geçirilerek rehidrate edilen preparat % 5 potasyum permanganat solusyonunda 3 dakika bekletilip, % 5 oxalik asid ile temizlendikten sonra ve distile sudan geçirildikten sonra, kongo kırmızısı boyama yöntemi ile boyandı (24).

BULGULAR

Çalışmaya 22 olgu alınmış olup, olguların 9'u kadın, 13'ü erkekti. Kadın erkek oranı 1/1.4 idi. Hastaların yaşları 17 ile 61 arasında değişmekte olup, ortalama yaşları 34 idi.

Klinik verilere göre 22 olgunun 6'sı primer amiloidozis, 8'i sekonder amiloidozis, 3'ü ailevi Akdeniz Humması (FMF) bağlı amiloidozis olarak kabul edilmiş, diğer 5 olgu ise klinik verilerle sınıflandırılamamıştı. Sekonder amiloidozisli hastaların dağılımı şu şekildedir : 2 rumatoid artrit, 2 tüberküloz, 1 bronşektazi, 1 Behçet hastalığı, 1 ankilozan spondilit, 1 siroz ve bacakta kronik süpürasyonu olan hastalardı. Primer veya sekonder olduğu belirlenemeyen 5 hastanın 3'ü uzun süredir eklem ağrıları olan ve akut eklem rumatizması tedavisi gören hastalardı.

Her olgu için iki preparat alınıp, biri direkt alkali kongo kırmızısı ile, diğeri potasyum permanganat ile birleşme alındıktan sonra alkali kongo kırmızısı ile boyandı; iki preparat karşılaştırmalı olarak incelendi.

Çalışmada, klinik verilere göre yapılan sınıflandırma ile potasyum permanganat yöntemi ile yapılan sınıflandırmanın karşılaştırılması çift kör metodu ile yapıldı. Klinik verilere göre yapılan sınıflandırma bilinmeden, olgular potasyum permanganat yöntemi ile sınıflandırıldı. Bu sınıflandırma daha sonra klinik verilere göre yapılan sınıflandırma ile karşılaştırıldı.

Primer amiloidozisli 6 olgu da potasyum permanganata dirençli görüldü; kongo kırmızısı ile boyanmada herhangi bir değişme olmadı.

Sekonder amiloidozisli 8 olgunun 5'i potasyum permanganattan sonra kongo kırmızısını hiç almamış, 1'i boyayı az miktarda almış (mixed tip), 2'sinde ise boyanmada herhangi bir değişme olmamıştı. Boyanmada değişme olmayan hastalardan birisi 2 yaşından itibaren bronşiti olan ve 21 yaşında bronşektazi nedeni ile lobektomi ameliyatı yapılan hasta, diğeri Behçet hastalığı olan hasta idi.

Ailevi Akdeniz humması (FMF) sonucu amiloidozis gelişen 3 olgunun 2'si potasyum permanganata duyarlı olup, potasyum permanganattan sonra kongo kırmızısı ile boyanma olmamış, 1'inde boyanmada belirgin bir azalma olmuş (mixed tip), 1'inde ise boyanmada değişme görülmemiştir. Bu grupta potasyum permanganata duyarlı olan 3 olgu uzun süredir eklem ağrıları olan ve akut eklem rumatizması tedavisi gören olgulardı.

Olguların potasyum permanganat reaksiyonuna yanıtı «Tablo I» de gösterilmiştir.

Tablo I : Amiloidin klinik sınıflandırılması ile potasyum permanganat reaksiyonu sonucunun kıyaslanması :

Klinik Sınıflandırma	Total	Potasyum Permanganat Reaksiyonu		
		Dirençli	Duyarlı	Mixed
Primer	6	6	—	—
Sekonder	8	2	5	1
FMF	3	—	2	1
Belirlenemiyen	5	1	3	1
TOPLAM	22	9	10	3

Bu yeni boyama yöntemine göre 22 olgu yeniden değerlendirildiğinde şöyle bir durum ortaya çıkmaktadır : Primer amiloidozis 9 olgu, sekonder amiloidozis 8 olgu, ailevi Akdeniz Hummasına bağlı amiloidozis 2 olgu (Tablo II).

Tablo II : Böbrek amiloidozisin potasyum permanganat yöntemi ile yeniden sınıflandırılması

Amiloidin tipi	Olgu sayısı	Yüzdesi
Primer amiloidozis	9	40,9
Sekonder amiloidozis	8	36,4
Ailevi Akdeniz Humması	2	9,1
Miks reaksiyon gösteren	3	13,6
TOPLAM	22	100,0

TARTIŞMA

Bindokuzyüzellidokuz yılında Cohen ve Calkins'in amiloid maddesini elektron mikroskopla incelemesi ve daha sonra yapılan fizikokimyasal, immünokimyasal ve immünolojik çalışmalar amiloid maddesinin yapısını aydınlatmış ve aynı zamanda patogeneze rol oynayan etkenler konusunda önemli ilerlemeler sağlamıştır (2).

Işık mikroskopunda homojen görülen amiloid maddesi elektron mikroskopla incelendiğinde karakteristik uzun fibrillerden oluştuğu görülmüştür. Bu fibrillerin çapı 100 - 150 Å kadar olup, birbirlerinden 25 - 50 Å'lık aralıklarla ayrılan 40 - 60 Å çaplı 2 subüniteden yapıdır (2,15,18,21).

Amiloid maddesinin % 95'i yukarıda tarif edilen karakteristik fibrillerden oluşur. Bu fibriller dokudan yüksek saflıkta elde edilerek bunların protein içeriği incelenmiş ve birden çok amiloid proteininin varlığı gösterilmiştir (1,3,14).

Genel olarak amiloid fibrilleri iki ana proteinin birinden veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Bu proteinlerden biri, primer ve myeloma ile birlikte görülen amiloidin ana, ya da tek bileşeni olup, immüoglobülin hafif zinciri fragmanlarından oluşur. Bu grup proteinlere Amiloid L (AL) proteinleri denilmekte ve genellikle, her zaman değil, ona benzer L zinciri bulunduran serum globulini ile birlikte bulunur (6). Bu AL proteinlerinin molekül ağırlıkları 5000 - 25000 dalton arasında değişip, hafif zincirin (L chain), sabit kısmının bir kısmını veya tamamını, bazen de L zincirinin tamamını yapılarında bulundururlar (6,23). Amiloid fibrillerinden izole edilen subünitelerin amino asit dizilerinin incelenmesinde bunların L zincirlerinin değişken bölgeleri ile özdeş oldukları görülmüş, peptit haritaları ve molekül ağırlıklarına dayanılarak bu proteinlerin karboksil terminal yarısının bir kısmını içine alan hafif zincir fragmanları olduğu bildirilmiştir (7,9,12,23).

Sekonder tip amiloidozis ve bazı ailevi tip amiloidozis olgularındaki amiloid fibrilleri, bilinen immüoglobulinlerle ilgili olmayan başka proteinlerden yapılmıştır. Bu proteinlere Amiloid A (AA) proteini adı verilir, molekül ağırlığı 8500 daltondur (10,19). Değişik şahıslarda elde edilen AA proteinlerinin amino asit dizilişinin incelenmesinde, bu proteinlerin karboksil terminallerinin homojen yapıda olduğu, amino terminallerinin ise heterojen yapıda olduğu görülmüştür (9,19). Amiloid A proteinine karşı antiserum kullanılarak, serumda antijenik olarak bu, nunla bağlantılı SAA diye adlandırılan daha büyük bir komponentin varlığı saptanmış, bu protein pfüriye edilerek dokuda toplanmış olan AA'nın prekürsörü olduğu gösterilmiştir (8,11). Radioimmunoassey (RIA) kullanılarak AA'nın serumda bulunan bu prekürsörünün miktarının tayini mümkündür. SAA proteinin serum seviyesi kronik bazı hastalıklarda, akut infeksiyonlarda, gebelikte artması nedeni ile bunun serumdaki artışı tek başına diagnostik bir test olarak kullanılamaz.

Gerek amiloid maddesinin elektron mikroskopla incelenerek ve gerekse amiloid maddesinin dokulardan izole edilerek fizikokimyasal, immünokimyasal ve immünolojik yapılarının incelenerek sınıflandırılması ideal gibi görünmekte ise de, bu çalışmalar oldukça karışık ve pahalı tekniklerle yapılabilmekte, zaman almakta ve yeterli büyüklükte doku parçası gerektirmektedir. Bu nedenlerle daha kolay uygulanabilir ucuz ve zaman almayan yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Romhanyi, 1972'de sekonder amiloidozisli 11 olgudan hazırladığı doku kesitlerin potasyum permanganatla hafif peroksitledikten sonra tripsin ile işleme almış ve amiloid maddesinin çözüldüğünü, kaybolduğunu göstermiştir (17). Yine bu çalışmada 3 primer amiloid olgusuna aynı işlem uygulanmış, bunlarda amiloid maddesinde bir değişme görülmemiştir. Wright ve arkadaşları, 67 amiloidozis olgusunda yaptıkları çalışmada aynı sonuçları aldıklarını bildirmişlerdir (24). Bu araştırmacılar, Romhanyi'nin metodunu modifiye ederek tripsin basamağını kal-

dırılmışlar, uygulanması daha kolay, doku harabiyeti yapmayan, patoloji laboratuvarında rutin olarak kullanılabilecek histokimyasal bir yöntem «Potasium permanganat» yöntemini geliştirmişlerdir (24). Bu yöntem Romhânyî'nin tripsin yöntemi ile aynı sonuçları veriyordu.

Robert ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; primer, myeloma bağlı ve senil amiloidozis olgularının potasyum permanganat reaksiyonuna dirençli, sekonder ve familial amiloidozis olgularının ise duyarlı olduğu görülmüştür (20).

Bu çalışmalarla, immunoglobulin hafif zinciri orijinli amiloid maddesinin (Amiloid L), potasium permanganat reaksiyonuna dirençli olduğu, orijini bilinmeyen amiloid maddesinin (Amiloid A), ise potasium permanganat reaksiyonuna duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (20,24).

Bu çalışmada 22 böbrek amiloidozisli olguya potasyum permanganat yöntemi uygulandı. Klinik olarak herhangi bir nedene bağlanamayan ve primer olarak tanımlanan 6 olgunun tümünün potasyum permanganat reaksiyonuna dirençli olduğu görüldü, yani primer amiloid olduğu desteklendi (Tablo II).

Çeşitli hastalıklarla birlikte olması nedeni ile sekonder olduğu kabul edilen 8 amiloidozisli olgunun 6'sı potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, 2'sinin ise dirençli olduğu saptandı. Bu da her kronik süpürasyonla birlikte olan amiloidozisin sekonder olamayacağı, primer veya klinik bulguları belirgin olmayan başka tip amiloidozis olabileceği ve süpürasyonun amiloid oluşumu ile direkt ilgisinin olamayacağı gerçeğini ortaya çıkarmaktadır.

Ailevi Akdeniz humması ile birlikte amiloidozis gelişen 3 olgunun 2'si potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, birinin dirençli olduğu görüldü. Burada şunu da belirtmek gerekir ki, klinik bulguları belirgin olmayan ileri yaşlardaki ailevi Akdeniz hummalı hastalarda amiloidozis gelişirse, belirgin olmayan klinik bulgular gözden kaçacağından, bu olgular primer amiloidozis grubuna alınabilir. Potasyum permanganat yönteminin uygulanması ile bu tip yanılgıları önleme olasılığı vardır.

Bu çalışmada alınan sonuçlar literatürdeki sonuçlara uymaktadır (20,24). Bu da klinik değerlendirmenin primer amiloidlerde iyi yapıldığını, tanının yerinde konulduğunu göstermektedir.

Klinik verilerle primer veya sekonder olduğu belirlenemeyen 5 olgudan 3'ünün potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, 2'sinin dirençli olduğu görüldü. Potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı 3 olgunun öyküsünde, uzun süreli eklem ağrılarının olduğu ve akut eklem romatizması tedavisi gördükleri belirtiliyordu. Bu üç olgunun da büyük olasılıkla sekonder dağılım gösteren amiloidozisli

olgular olduğu sanılmaktadır. Bu 3 olgu, kronik süpürasyonla birlikte olmadığına göre, genetik veya immunolojik bir tip olduğu ortaya çıkmaktadır. Klinik belirtileri belirgin olmayan ve sınıflandırılamayan amiloid olgularının değerlendirilmesinde bu yöntemin çok değerli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Potasyum permanganatın AA proteini üzerine etki mekanizması bilinmemektedir. Muhtemelen proteinin üç boyutlu yapısını, beta pilli tabakalardan oluşan şeklini (B-pleated sheet conformation), değiştirerek ve bu yapı değişikliği ile proteinin kongo kırmızısına olan ilgisini kaybettirerek etkisini göstermektedir (24).

Amiloidozis için etkili bir tedavi yaklaşımı bulunduğunda hastadaki major amiloid protein tipinin tayin edilmesi gerekebilir. Bu durumda biyopsi ile alınan doku parçasına bu yöntem uygulanarak amiloid proteinin tipi tayin edilebilir.

Türkiye’de amiloidozis, özellikle böbrek amiloidozisi, diğer ülkelere göre sık görülmektedir (22). Bu olgulardaki amiloid proteininin tiplendirilmesinde, uygulanması kolay, ucuz, her patoloji laboratuvarında rutin olarak uygulanabilecek olan potasyum permanganat yönteminin kullanılması uygun görülmektedir. Bu yöntemin, klinik sınıflandırmada güçlük çekilen olguları sınıflandırmada ve klinik sınıflandırmanın doğruluğunun kanıtlanmasında yararlı ve kesin sonuca götüren bir yöntem olduğu söylenebilir.

ÖZET

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde perkütan böbrek iğne biyopsisi ile amiloidozis tanısı konan 22 olgu üzerinde yapıldı. Klinik sınıflandırması yapılan böbrek amiloidi olguları, amiloidozisi sınıflandırmada kullanılan yeni bir yöntemle, potasyum permanganat reaksiyonu, incelendi. Bu iki sınıflandırma, klinik ve boya reaksiyonu ile, birbirleri ile kıyaslanarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Klinik olarak primer amiloid tanısı konan 6 olgunun hepsinin potasyum permanganat reaksiyonuna dirençli olduğu görüldü; bu bulgu klinikte primer amiloid tanısının yerinde konulduğunu göstermektedir.

Sekonder olarak değerlendirilen 8 olgunun 6’sı potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, 2’si dirençli; ailevi Akdeniz humması ile birlikte olan 3 amiloid olgusunun 2’si potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, 1’inin dirençli; klinik olarak sınıflandırılamayan 5 olgunun 3’ünün potasyum permanganat reaksiyonuna duyarlı, 2’sinin dirençli olduğu saptandı. Bu bulgular her kronik süpürasyonla birlikte olan amiloidin sekonder olamayacağı, primer veya başka tip amiloidozis olabileceği ve kronik süpürasyonun amiloid oluşumu ile direkt ilgisinin olmayacağı gerçeğini ortaya çıkarmaktadır.

SUMMARY

Classification of Amyloidosis Based on Potassium Permanganate Reaction

This study was carried out in the Department of Internal Medicine, University of Ankara Medical School, Turkey.

The permanganate reaction was applied to a series of amyloid samples. Tissue were obtained from 22 patients in whom the diagnosis of amyloid had been made at renal biopsy.

In clinical classification, of these 22 patients six were primary amyloidosis, 8 secondary forms, 3 familial Mediterranean fever (FMF) and 3 were unclassified.

Six patients with primary amyloidosis had uniformly permanganate resistant deposits. Of the 8 patients clinically judged to have secondary amyloidosis, 5 exhibited permanganate sensitivity in all amyloid deposits studied. However, in two patients so categorized the deposits were resistant to potassium permanganate and in another one patient the reaction was mixed. Of the 3 patients associated with FMF, 2 exhibited permanganate sensitivity and in another one patient the reaction was mixed. Of the 5 patients unclassified clinically, 3 exhibited permanganate sensitivity in all amyloid deposits studied, in one patient deposits were resistant to potassium permanganate and in another one patient the reaction was mixed.

In final classification based on the potassium permanganate reaction, 9 were primary, 8 secondary forms, 2 FMF and 3 were mixed. type.

KAYNAKLAR

1. Benditt EP, Eriksen N : Chemical classes of amyloid substances, *Am J Path* 65 : 231-249, 1971
2. Cohen AS, Calkins E : Electron microscopic observation on a fibrous component in amyloid of diverse origin, *Nature* 183 : 1202-1203, 1959
3. Cohen AS, Calkins E : The isolation of amyloid fibrils and a study of the effect of collagenase hyaluronidase, *J Cell Biol* 21 : 481-486, 1964
4. Franklin EC : Amyloidosis. *Bull on the rheumatic diseases*, 26 : 832-837, 1975-76
5. Glenner GG, Page DL : Amyloid, amyloidosis, and amyloidogenesis *Int Rev Exp Path* 15 : 1-12, 1976

6. Glenner GG, Terry WD, Isersky C : Amyloidosis : It's nature and pathogenesis. Seminars Hematol 10 : 65-86, 1973
7. Glenner GG, Terry WD, ve ark : Amyloid fibril proteins : Proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analysis, Science 172 : 1150-1151, 1971
8. Husby J, Natvig JB : A serum component related to non-immunoglobulin amyloid protein AS-A possible precursor of the fibrils. J Clin Invest 53 : 1054-1061, 1974
9. Iserby C, ve ark. : Immunochemical cross-reaction of human amyloid proteins with immunoglobulin light chains. J Immunol 108 : 486-493, 1972
10. Levin M, ve ark : The amino acid sequence of the major non-immunoglobulin component of amyloid. J Clin Invest 51 : 2773-2776, 1972
11. Levin M, Pras M, Franklin EC : Immunologic studies of the major non-immunoglobulin amyloid protein of amyloid, J Exp Med 138 : 373-380, 1973
12. Linke A, ve ark : The formation of amyloid like fibrils in vitro from Bence-Jones proteins of the V Lamda I subclass. J. Ummunol III : 24-26, 1973
13. Özdemir Aİ : Perkütan böbrek biyopsisi tekniği. AÜ Tıp Fak Mec 17 : 650-659, 1964
14. Pras M, ve ark : The characterization of soluble amyloid prepared in water. J Clin Invest 47 : 924-933, 1968
15. Pras, M, ve ark : Physical, chemical and ultrastructural studies of human amyloid fibrils. J Exp Med 130 : 777-795, 1969
16. Puchtler H, Sweat F, Levine M : On the binding of Congo red by amyloid. J Histochem Cytochem 10 : 355-359, 1962
17. Romhanyi G : Differences in ultrastructural organization of amyloid as revealed by sensitivity or resistance to induced proteolysis. Virchows Arch 357 : 29-52, 1972
18. Shirahama T, Cohen AS : High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril, J Cell Biol 33 : 679-709, 1967
19. Sletten K, Husby G : The complete amino acid sequence of non-immunoglobulin amyloid fibril protein AS in rheumatoid arthritis, Europ J Biochem 41 : 117-125, 1974
20. Smith RRL, ve ark : Type and distribution of pulmonary parenchymal and vascular amyloid, Am J Med 66 : 69-104, 1979
21. Spiro D : The structural bases of proteinuria in man. Electron microscopic studies of renal biopsy specimens from patients with lipoid nephrosis, amyloidosis, and glomerulonephritis, Am J Path 35 : 47-73, 1959

22. Sökmen C, Özdemir Aİ : The spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey, Ann Intern Med 67 : 793-605, 1967
23. Terry WD, ve ark : Structural identity of Bence-Jones and amyloid fibril proteins in a patient with plasma cell dyscrasia and amyloidosis, J Clin Invest 52 : 1276-1281, 1973
24. Wright JR, Calkins E, Humprey RL : Potassium permanganate reaction in amyloidosis. A histologic method to assist in differentiating from disease, Lab Invest 36 : 274-281, 1977