

BÖBREK AMİLOİDOZİSİNİN AYIRICI TANISINDA SERUM İMMUNOGLOBULİNLERİNİN DEĞERİ

A. İlhan Özdemir*

Rasim Doğan**

Güner Tokgöz*

Son yıllarda amiloidozisle immünolojik bozukluklar arasında bir ilginin olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır (2-4, 6-11, 13-15,30). En azından bir grup amiloidozisin immün sistem bozukluğu ile sıkı ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (2, 18,21,23,24,32).

Vasques ve ark (35), amiloid birikiminde gammaglobulinin bulunduğunu göstermişlerdir. Son yıllarda SAA tipi amiloidin immünolojik olduğu yayınlanmıştır (2, 21,32). Bununla beraber kesin bir sonuca henüz ulaşılammıştır.

Ülkemizde beklenmedik oranda böbrek amiloidozisi saptanmaktadır (25,27-29,33). Bunların çoğunu ailevi Akdeniz humması oluşturmakta ise de sekonder, primer ve nedeni belli olmayan gruplarda oldukça kabarıktır (27-29,33). Amiloid tiplerini birbirinden ayırmak için kullanılan yöntemlerin başında klinik ve laboratuvar bulguları gelmektedir (20). Bunların bir bölümü hekimin yargılama ve değerlendirmesine bağlı kalmaktadır (20,27). Son yıllarda amiloid tiplerinin ayrılmasında potasyum permanganat boya tekniği kullanılmaya başlamış, fakat henüz yaygın duruma gelmemiştir (1). Bu teknik oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Ülkemizde çok bulunan çeşitli amiloid tiplerinin birbirinden ayrılmasında gammaglobulin tiplerinin bir özellik gösterip göstermediği, gösteriyorsa ayırıcı tanıda ne kadar değerli olup olmadığını saptamak için bu çalışmanın yapılmasına karar verildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine yatan ve tanıları perkütan böbrek iğne biyopsisi ile konulan 30 amiloidli hastada yapıldı.

Böbrek iğne biyopsisi Necker iğnesi ile yapıldı (26). Olgulara böbrek amiloid tanısı önce betimlenen yöntemle konuldu (28,33).

Böbrek amiloidli olgularda saptanan bulguları karşılaştırma olanağını bulmak için 19 normal kişi de kontrol olarak alındı.

Serum IgG, IgA, IgM değerlerini saptamak için hasta ve kontrollardan alınan kanlar yonteme uygun santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serum ör-

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

**A. Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Eski Asistanı

nekleri, ölçüm yapılncaya dek, - 20 C° in altında saklandı. Yeterince serum toplanınca Behringwerke firmasının Tri-Partigen immunodiffusion plağı kullanılarak radial immunodiffüzyon yöntemiyle kantitatif serum IgG, IgA IgM değerleri ölçüldü. (Ölçüm için serumlar IgA, IgM tayininde 1/2, IgG tayininde de 1/20 oranında serum fizyolojik ile sulandırıldı (19).

Hasta grubunda ek olarak rutin biyokimya tetkikleri ile kan proteinleri, serum protein elektroforezi, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol ve 24 saatlik idrardaki protein miktarı klinikte yapılmakta olan günlük yöntemlerle yapıldı.

BULGULAR

Çalışmayı oluşturan 30 hastanın 18 i erkek, 12 si kadındı. Yaşları 12-50 arasında olup yaş ortalaması 31 yıldır. Bu 30 olgunun amiloid tipleri tablo 1 de gösterildi.

Hastaların 16 sında serum üresi ve kreatinin düzeyleri normal, geri kalan 14 ünde yüksekti (Tablo I).

Tablo I : Olguların etiyoloji ve üre düzeylerine göre dağılımı

Üre düzeyi	Primer Amiloidozis	Sekonder Amiloidozis	FMF'e bağlı Amiloidozis	Toplam
Üresi normal olan olgular	3	5	7	16
Üresi yüksek olan olgular	1	6	8	14

Kontrol grubunda saptanan normal gamma globulin değerleri : IgA : 334,95 ± 100.12, IgG : 1718.68 ± 476.38, IgM : 250.63 ± 145.01.

Böbrek amiloidli hastalarda saptanan gamma globulin değerleri ve standart sapmaları tablo II de gösterildi.

Bu çalışmayı oluşturan 30 amiloid oğlusunun tiplerine göre, primer amiloidli 8 olgu, sekonder amiloidli 8 olgu, ailevi Akdeniz hummasına bağlı 14 olgu, ayırım yapıldı ve gruplarda saptanan ortalama IgG, IgM, IgA değerleri ve standart sapmaları tablo III de gösterildi.

Olgular, ek olarak kronik böbrek yetmezliği olanlar ve olmayanlar olarakta iki gruba ayrıldı. Kronik böbrek yetmezliği olan amiloid nefrozlarda saptanan serum immünoglobulin düzeyleri tablo IV de gösterildi. Normal böbrek fonksiyonu ile seyreden amiloid nefrozlarda saptanan serum immünoglobulin düzeyleri de tablo V de gösterildi.

Tablo II : Tüm hasta grubunda bulunan serum immunoglobulin düzeyleri

Olgu No	Yaş, Cins	Amiloid tipi	İmmunoglobulinler (% mg)		
			IgA	IgM	IgG
1	28 E	Primer	215	285	1450
2	18 E	FMF	205	335	300
3	30 E	FMF	275	115	680
4	24 E	FMF	115	224	500
5	26 E	FMF	235	160	750
6	50 E	Sekonder	240	205	500
7	27 K	Primer	200	127	400
8	18 E	Sekonder	190	160	530
9	22 E	FMF	250	88	550
10	33 E	Sekonder	260	152	400
11	50 K	FMF	125	92	550
12	15 K	FMF	275	180	400
13	25 E	Primer	262	152	700
14	24 E	Primer	380	440	520
15	60 K	Primer	60	450	1000
16	28 E	Sekonder	320	222	400
17	12 K	Sekonder	275	460	450
18	22 E	FMF	235	285	500
19	26 E	Sekonder	350	340	450
20	32 E	FMF	380	190	550
21	25 K	Primer	295	205	780
22	15 K	FMF	352	372	1460
23	28 K	FMF	250	322	960
24	26 E	FMF	292	241	1460
25	28 K	Sekonder	234	390	760
26	25 K	FMF	146	190	910
27	39 K	Sekonder	352	322	540
28	17 K	FMF	292	158	760
29	57 E	Primer	116	94	760
30	38 E	Primer	116	224	540
Ortalama			243.0	239.33	712.56
S.S.			83.58	109.95	326.56

Tüm hasta grubunda IgA ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiki bakımından anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$).

Tüm hasta grubunda IgG ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiki bakımından anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.001$).

Tablo III : Primer, sekonder ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidoz olgularında serum immunoglobulin değerleri

Amiloid tipi	Olgu sayısı	Immunoglobulinler (% mg)		
		IgA	IgG	IgM
Primer	8	205.500 ± 106.210	768.750 ± 332.241	247.011 ± 140.20
Sekonder	8	277.625 ± 58.407	503.750 ± 116.489	281.350 ± 144.76
Ailevi Akdeniz humması	14	244.357 ± 78.476	737.857 ± 356.353	210.800 ± 110.82

Tüm hasta grubunda IgM ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

Üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan olgu grubunda IgA ortalaması, kontrol grubuna göre, istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$).

Üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan olgu grubunda IgG ortalaması, kontrol grubuna göre, istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.001$).

Tablo IV : Kronik böbrek yetmezliği olan amiloid nefrozlarda saptanan serum immunoglobulin düzeyleri

Olgu No.	Üre (%mg)	Kreatinin (%mg)	Immunoglobulinler (%mg)		
			IgA	IgM	IgG
1	160	16.6	215	285	1450
2	180	4.0	115	224	500
3	130	4.0	235	160	750
4	140	6.3	250	88	550
5	85	4.0	262	152	700
6	66	3.0	380	440	520
7	71	3.1	60	450	1000
8	140	4.5	275	460	450
9	224	8.6	235	385	500
10	115	4.0	380	180	550
11	52	3.0	250	322	960
12	150	7.0	292	241	1460
13	80	4.0	146	190	910
14	168	6.0	116	94	760
Ortalama			229.36	255.78	790.00
S.S			94.11	125.15	324.48

Tablo V : Normal böbrek fonksiyonu ile seyreden amiloid nefrozlarda saptanan serum immunoglobulin düzeyleri

Olgu No.	Üre (%mg)	Kreatinin (%mg)	IgA	İmmunoglobulinler	
				IgM	IgG
1	20	0.3	205	335	300
2	23	0.3	275	115	680
3	40	1.0	240	205	500
4	20	0.5	200	127	400
5	35	1.1	190	160	550
6	35	1.1	260	152	400
7	40	1.1	125	92	550
8	28	0.7	275	180	400
9	27	0.3	320	222	400
10	34	0.3	350	340	450
11	42	0.9	295	205	780
12	50	1.0	352	372	1460
13	36	0.6	234	380	760
14	35	0.3	352	322	540
15	30	0.3	292	158	760
16	22	0.3	116	224	540
Ortalama			255.16	224.94	590.63
S.S.			74.16	96.55	273.90

Üre ve kreatinin düzeyleri yüksek olan olgu grubunda IgM ortalaması, kontrol grubuna göre, istatistiki bakımdan bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Üre ve kreatinin düzeyleri normal olan olgu grubunda IgA ortalaması, kontrol grubuna göre, istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$).

Üre ve kreatinin düzeyleri normal olan olgu grubunda IgG ortalaması, kontrol grubuna göre, istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.001$).

Üre ve kreatinin düzeyleri normal olan olgu grubunda IgM ortalaması, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$).

Primer, sekonder ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidoz olgu grupları arasında IgG ve IgA ortalamaları arasındaki farkların istatistiki bakımdan anlamsız oldukları saptandı ($p > 0.05$).

Tüm hasta grubunda 24 saatte idrarla atılan ortalama protein miktarı 6.0 gram olarak saptandı. Proteinüri miktarı ile, serum immunoglobulin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p > 0.05$).

Serum protein elektroforezinde albumin ve gamma globulinde azalma, alfa-2 ve beta globulin düzeylerinde yükselme saptandı.

Tüm hasta grubunun biyokimya tetkiklerinin serum düzeyleri ve proteinüri değerleri topluca Tablo VI de gösterildi.

Tablo VI : Tüm hasta grubunda bazı laboratuvar bulguları

Olgu No.	Total Protein (% mg)	Protein Elektroforezi (%)	(%)	Üre (% mg)	Krea- tinin (% mg)	İdrarda Protid (% mg/L)	Total Lipid (% mg)	Total Koles- terol (% mg)			
1	7.0	38.8	3.6	18.0	18.0	21.6	160	16.6	3.5	650	158
2	5.1	35.5	5.7	26.3	21.7	10.8	20	0.3	10.0	1046	310
3	5.9	29.8	5.2	29.4	19.0	16.6	23	0.3	8.0	1100	300
4	5.0	35.0	5.0	25.0	16.4	18.6	130	4.0	7.5	1000	280
5	5.0	48.5	9.2	10.0	12.3	20.0	130	4.0	5.5	950	280
6	5.2	22.3	6.3	30.4	19.6	21.4	40	1.0	6.0	1100	320
7	5.0	33.8	2.2	31.5	17.3	15.2	20	0.5	6.0	1200	340
8	6.5	42.9	3.9	21.2	15.6	16.4	35	1.1	7.5	1150	300
9	6.7	41.5	4.0	18.3	14.0	19.2	140	6.3	6.5	1200	300
10	4.8	10.3	7.2	39.3	18.5	24.7	35	1.1	6.5	1100	300
11	5.7	30.7	7.7	17.9	15.8	20.7	40	1.1	6.0	700	194
12	5.0	18.0	3.5	42.3	20.8	15.4	28	0.3	4.5	1150	315
13	6.5	35.4	6.0	22.1	12.0	24.5	85	4.0	3.5	870	260
14	5.7	18.7	4.6	21.8	31.3	23.6	66	3.0	5.0	970	310
15	5.1	18.3	5.3	28.2	9.9	38.3	71	3.1	3.5	950	295
16	5.1	34.0	4.1	21.9	21.6	17.4	27	0.3	14.0	1250	330
17	4.8	30.0	6.0	22.0	13.0	29.0	140	4.5	6.0	1175	360
18	5.2	34.0	6.0	24.0	10.0	26.0	224	8.6	5.0	620	175
19	5.0	15.6	4.0	34.0	20.6	25.8	34	0.3	5.0	1100	320
20	5.1	52.4	16.6	12.0	7.0	12.0	115	4.0	6.0	1000	300
21	6.3	25.4	9.3	25.7	22.0	17.0	42	0.9	9.0	950	290
22	5.3	31.7	4.7	21.4	15.8	26.4	50	1.0	3.5	1200	300
23	6.5	37.7	6.5	17.4	10.1	28.3	150	7.0	6.0	670	160
24	5.0	23.1	5.6	37.5	17.5	16.3	52	3.0	6.0	1120	300
25	5.5	26.8	4.5	32.6	17.2	18.9	36	0.6	6.0	1000	300
26	5.1	25.8	5.5	31.6	18.2	18.9	80	4.0	6.0	600	150
27	6.5	29.4	5.4	24.5	17.5	23.0	30	0.3	6.5	780	200
28	5.3	23.6	6.2	30.9	24.5	15.0	35	0.3	5.5	2000	400
29	5.0	24.7	4.7	21.2	21.0	28.4	168	0.3	5.0	1000	280
30	5.5	25.7	4.3	28.2	23.9	17.9	22	0.3	8.5	780	240

TARTIŞMA

Amiloidozisin patogeneğinde immünolojik olayların rolünün bulunup bulunmadığını anlamak amacıyla amiloidozisli olgularda ve deneysel amiloidlerde immün sistem fonksiyonları üzerinde çok yönlü çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla, amiloidin toplandığı dokularda immunoglobulinlerin araştırılması, amiloid fibrilleri ile immunoglobulinler veya bunların hafif zincirleri ile Bence-Jones proteini arasında bir ilişki olup olmadığı şeklindedir (2-4,6-16,18,21,23,24,31,32).

Barth ve arkadaşları (3), primer amiloidli hastalarda serum IgG, ve IgM düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Cathcart ve arkadaşları da (9), 62 olguluk serilerinde serum immunoglobulin düzeylerini incelemişler, primer amiloidli 28 hastanın 4 nünde IgG düzeyi yüksek (bir olgu nefrotik sendrom), 9 olguda normal, 16 sında da (7 si nefrotik sendrom) anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Aynı hasta grubunda IgA düzeyleri normal değerlerde, IgM düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada, 23 sekonder amiloid olgusunda serum immunoglobulinleri (IgG, IgA, IgM) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamsız bulunmuştur (9).

Osserman ve arkadaşları (18,23,24), 27 amiloidli hasta grubunda serum gamma globulin düzeyini düşük bulmuşlardı. Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında, 14 primer amiloidli hastadan 11 inde serum gamma globulin düzeyi düşük bulunmuştur.

Önen ve Erkek (25), ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloid nefrozlu 11 hastada IgA ve IgG düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmamızda, tümü nefrotik sendromlu 30 böbrek amiloidozisli olguda, kontrol grubuna göre IgA düzeyi ($p < 0.01$) ve IgG düzeyi ($p < 0.001$) anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Öbür yandan IgM düzeyinde ise anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuçlar, literatürde ileri sürüldüğü gibi her amiloid olgusunda M komponentinin arttığı iddiasına uymamaktadır.

İmmunofloresan tekniği ile insan ve deney hayvanlarından elde edilen amiloidli dokularda gamma globulin bulunduğu gösterilmiş olmasına rağmen (17,35), Schultz ve arkadaşları (31), amiloidli dokuda çok az miktarda gamma globulinin bulunduğunu, fakat amiloid miktarı ile aralarında hiç bir ilişkinin bulunmadığını göstermişlerdir.

İmmunoglobulinlerin amiloidle direkt ilgili olmadığı kanıtlanmıştır. Saf amiloid fibrilleri ile immunoglobulinlere karşı elde edilmiş antikorların bir reaksiyon vermediği gösterilmiştir (6). Bu bulgular ve ayrıca hipogammaglobulinemi ve agammaglobulinemi olgularında da amiloidozisin gelişmesi, amiloidli hastalardaki serum immunoglobulin değişikliklerinin primer olmaktan çok sekonder nedenlere bağlı olduğunu göstermektedir (22,34).

Bu olumsuz bulgulara karşın son 3-4 yıl içinde, özellikle sekonder amiloid birikintilerinde AA protcini bulunmuştur (2,21,32). Normal serumda az miktarda bulunduğu kabul edilen SAA'nın amiloidli olgularda belirgin oranda arttığı gösterilmiştir (2,21,32). Bu SAA'nın sekonder amiloidlerde AA'nın bir prekürsoru olduğu kabul edilmektedir. Bu tip protein, izole amiloid fibrillerinin ana maddelerinden biri olduğu gösterilmiştir (2,21,32). Bu çalışmalarda amiloidin, önceki çalışmalarda elde edilen olumsuz sonuçlara rağmen hâlâ immünolojik bir bozukluk sonucu olabileceği olasılığının devamını sağlamaktadır.

Nefrotik sendromlu olgularda idrarla kayıba bağlı olarak serum gamma globulin düzeyi düşebilmektedir (12,16). Nefrotik sendromlu olgularda IgG ve IgA'nın idrarda % 30, IgM'in ise % 2 oranında idrara geçebildiği saptanmıştır (5,12,32). Böbrek amiloidine bağlı nefrotik sendrom olgularında, radyoaktif iyot bağlanmış IgG kullanılmış, bunun idrarla atılarak serumda hızla azaldığı saptanmıştır. Aynı durumda IgA'nın da azaldığı görülmüştür (3).

Serum üre ve kreatinin yüksekliğinin, serum immunoglobulin düzeyine etkisi olmadığı saptanmış olup, bu bulgularda literatüre uygunluk göstermektedir (16,19).

Sonuç olarak, böbrek amiloidozisli hastalardaki serum immunoglobulin değişikliği non-spesifik olup, yüksek, normal veya düşük bulunabilir (16,24,27,28). Bununla beraber, genellikle primer ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı olgularda düşük, sekonder amiloidoz olgularında yüksek bulunmaktadır (27,28). Serum düzeyindeki azalma böbrek veya barsak yolu ile kayıba veyahut her ikisine bağlı olabilir (3).

Bu çalışmamızda, primer, sekonder ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı böbrek amiloidli olgularda serum IgG ve IgA düzeylerinde düşüklük saptanmış olup, bu bulgular, sekonder amiloid grubu dışında literatüre uymaktadır. Sekonder amiloidoz grubundaki azalma, olgu sayısının az olmasına bağlı olabilir. Çünkü daha önceki bir çalışmada sekonder amiloidli olgularda yapılan kağıt elektroforezinde saptanan gamma globulin değeri, öbür tiplere göre istatistiki olarak anlamlı bulunmuştu (27).

ÖZET

Bu çalışmada, 30 amiloid nefrozlu hastada serum IgG, IgA, IgM düzeyleri ölçüldü. Olgular, 8 i primer, 8 sekonder ve 14 ü ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidden oluşmaktadır.

Hastalarda saptanan IgG ve IgA değerleri, kontrol grubuna göre, istatistiki yönden anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.001$, $p < 0.01$), fakat serum IgM değeri ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı.

Serum üre ve kreatinin düzeyleri ile serum immunoglobulin değerleri arasında olumlu bir ilişki bulunamadı.

Serum immunoglobulinlerinin amiloid tiplerini birbirinden ayırmada yardımcı

olmadığı görüldü, fakat olgu sayısı az olduğundan kesin sonuca gidebilmek için çalışmanın sürdürülmesi gerekmektedir.

SUMMARY

SERUM IMMUNOGLOBULINS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RENAL AMYLOIDOSIS

Serum immunoglobulin concentrations in the 30 patients with renal amyloidosis were studied in the Department of Medicine, University of Ankara Medical School, Turkey. Out of these patients, 14 were associated with familial Mediterranean fever, 8 primary, 8 secondary forms.

Serum IgG and IgA concentrations in amyloid nephrosis were significantly lower than control group ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ respectively), but serum IgM was not significant statistically.

No significant correlations were found between serum immunoglobulins and serum urea and creatinine concentrations.

Serum immunoglobulins in renal amyloidosis had no value in the differential diagnosis of amyloid types in this study, but more cases are necessary in order to get reliable results.

KAYNAKLAR

1. Altun, H, Özdemir Aİ : Böbrek amiloidozisinin sınıflandırılmasında potasyum permanganat reaksiyonu, A Ü Tıp Fak Mec 33 : 40, 1980
2. Anders RF ve ark : Amyloid-related serum protein SAA from three animal species : Comparison with human SAA, J Immunology 118 : 229, 1977
3. Barth WF ve ark : Primary amyloidosis : Combined staff conference, Ann Intern Med 69 : 787, 1968
4. Barth WF ve ark : Primary amyloidosis, Clinical, immunological and immunoglobulin metabolism studies in fifteen patients, Amer J Med 47 : 259, 1969
5. Camerson JS, Whiter R : Selectivity of proteinuria in children with nephrotic syndrome, Lance I : 463, 1965
6. Cathcart ES, Cohen AS : The relation between isolated human amyloid fibrils and human gamma-globulin and its subunits, J Immunology 91 : 239, 1966
7. Cathcart ES ve ark : Immunoglobulins and amyloidosis, Arthrit Rheum 11 : 472, 1968
8. Cathcart ES, Mullarkey M, Cohen AS : Amyloidosis : An expression of immunological tolerance, Lancet II : 639, 1970
9. Cathcart ES ve ark : Immunoglobulins and amyloidosis, Amer J Med 52 : 93, 1972
10. Cohen AS, Cathcart ES : Amyloidosis and immunoglobulins, Adv Intern Med 19:41, 1974
11. Franklin EC, Zucker-Franklin D : Current concepts of amyloidosis, Adv Immunology 15 : 249, 1972
12. Giangiacomo J. ve ark : Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome : Possible cause of minimal change nephrotic syndrome Eng J Med 293 : 8, 1975
13. Glennen GG, Ein D, Terry WD : The immunoglobulin of amyloid, Amer J Med 52 : 141, 1972

14. Glenner GG, Terry WD, Isersky G : Amyloidosis : Its nature and pathogenesis, *Semin Hematol* 10 : 65, 1973
15. Glenner GG : The discovery of the immunoglobulin origine of amyloid fibrils and its pathogenetic significance, *Acta Path Microbiol Scand* 80 : Supp 223, 114, 1972
16. Hardwicke J : Glomerular filtration of macromolecules, *Advance Nephology* 2 : 61, 1972
17. Horowitz RE ve ark : Fibrinogen as a component of amyloid, *Aroh Path Lab Med* 79 : 238, 1965
18. Isobe T, Osserman EF : patterns of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasias, monoclonal immunoglobulins and Bence-Jones proteins, *N Eng J Med* 190 : 473, 1974
19. Kaliakmanis N ve ark : Quantitation determination of immunoglobulins in chronic renal failure, *Acta Haematol* 53 : 336, 1975
20. Kyle RA, Bayrod ED : Amyloidosis : Review of 236 cases, *Medicine (Baltimore)* 54 : 271, 1975
21. Linder E, Anders RF, Natvig JB : Connective tissue origine of amyloidrelated protein SAA, *J Exp Med* 114 : 1336, 1976
22. Murray WD, Cook IA : Primary acquired hypogammaglobulinemia and-amyloidosis, *I Clin Path* 21 :32, 1968
23. Osserman EF, Takatsuki K, Talal N : The pathogenesis of amyloidosis, *Sem Hematol* 1 : 3, 1964
24. Osserman EF, Talal N, Takatsuki K : Amyloidosis Tissue proteinosis : Gammaloidosis (Editorial), *Ann Intern Med* 55 : 1033, 1961
25. Önen K, Ereğ E : Nefrotik sendrom gösteren periyodik hastalıklı vakalarda klinik ve laboratuvar bulguları ve colchicinele tedavi, *Cerrahpaşa Tıp Fak Dergisi* 7 : 331, 1976
26. Özdemir, Aİ : Perkütan böbrek biyopsi tekniği, *A Ü Tıp Fak Mec* 17 : 650, 1964
27. Özdemir Aİ : Ailevi Akdeniz humması ve kronik süpürasyonlara bağlı böbrek amiloidozisinin mukayeseli incelenmesi, Doçentlik etzi, *A Ü Tıp Fak Kütüphanesi*, Ankara, 1970
28. Özdemir Aİ : Renal amyloidosis in Turkey. Review of 150 cases, *Ankara Tıp Bül* 1 : 269, 1979
29. Özdemir Aİ, Sökmen C : Familial Mediterranean fever among the Turkish people, *Amer J Gastroent* 51 : 311, 1969
30. Schleinberg MA, Cathcart ES : Comprehensive study of humoral and cellular immun abnormalities in 26 patiens with systemic amyloidosis, *Arthrit Rheu* 19 : 173, 1976
31. Schultz RT ve ark: Association of gamma globulin with amyloid, *Amer J Path* 48: 1, 1966
32. Sipe JD ve ark : Conformational flexibility of hte serum amyloid precursor SAA, *Brit J Exp Path* 57 : 582, 1976
33. Sökmen C, Özdemir Aİ : The spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey, *Ann Intern Med* 67 : 603, 1967
34. Teilmum G : Amyloidosis secondary to gammaglobulinemia, *J Path Bacteriol* 88: 317, 1964
35. Vazques JJ, Dixon FJ : Immunohistochemical analysis of amyloid by hte fluorescent technique, *J Exp Med* 194 : 727, 1957