

AMILOIDOSISIN MUHTELİF METOTLARLA ARAŞTIRILMASI

Dr. Orhan Seyfi Şardaş *

Dr. Ergün Ertuğ ***

Dr. Bülent Erbay *****

Dr. Cavit Sökmen **

Dr. Güner Kurtdere ****

Dr. İlhan İmamoğlu *****

Amiloidosis, vücut organlarını değişik derecede tutan ve eozinofilik bir materyelin ekstrasellüler olarak dağılım gösterdiği tüberküloz, bronşektazi, rheumatoid arthritisi, lepra, ülseratif kolitis, osteomiyelitis gibi kronik enfeksiyonların veya multipl myelom, hodgkin hastalığı gibi malign hastalıkların seyri esnasında zühreden, bazan hiç bir predispozan faktör bulunmaksızın hasıl olabilen, birtakım genetik bozukluklara bağlı olarak da zuhur edebilen serum ve immün globulinlerde artma ve disproteinemi gibi kan proteinlerinin değişikliklerine, plazma hücrelerinde ve retikulo - endotelial hücrelerde hasıl olan anormalliklere, antijen - antikor reaksiyonlarında zuhur eden patolojik hallere bağlı olarak husule geldiği kabul edilen bir hastalıktır.

Genetik defektten dolayı husule gelen «herediter amiloidosisi» diye isimlendirilen ve tipik örneğini Ailevi Akdeniz Hummasının teşkil ettiği bu grup amiloidosiste amiloid materyeli arteriollerin intimasının altında, konnektif dokuda, endothelial bazal membran da ve medianın düz adele liflerinde dairevi flamantlar halinde birikirse bu tip herediter amiloidosise «Perireticulin amiloidosis» denir. Sinir sistemi ve kalb tutan herediter amiloidosiste ise amiloid materyeli kollogen liflerin arasında ve bu liflere paralel istikamette flamantlar halinde bulunduğundan dolayı «herediter pericollagen amiloidosis» ismi verilir.

-
- * A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Doçenti.
** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Kürsü Profesörü.
*** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Uzman Asistanı.
**** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Doçenti.
***** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kürsüsü Asistanı.
***** A. Ü. Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Kürsüsü Doçenti.

Primer veya idiopatik amilodosis ismi verilen ikinci grupta «underlying disease» olmaksızın nefropati ile müterafık olanlarına «Perireticulin» tip, malabsorbsiyon, kadiopati ve tümöe benzer şekilde olanlarına ise «Pericollagen» tip denir.

Sekonder veya akiz amiloidosis olarak tanınan üçüncü grupta enfeksiyonların (tuberkuloz, osteomiyelitis gibi), rheumatoid arthritis ve neoplazmaların (hodking, kanser) sebep olduğu amiloidozis «Perireticulin» tipte olup multiple myelom ile müsterek alanda ise «Pericollegan» tiptedir (6, 7).

Memleketimizde böbrek hastalıklarının etyolojik araştırması sırasında amiloidin yüksek bir insidansa sahip olduğu bariz bir gerçek olarak ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı amiloidozisin teşhis metotlarını teşkil eden Congo-red testi, diş eti, rektum ve böbrek biopsileri yapmak suretiyle teşhis koyduğumuz 26 vak'adan elde ettiğimiz neticelerin mukayesesini yaparak bu metotların amiloid teşhisindeki değerini araştırdık.

METOD

Congro-red testi Paunz's metodunun modifiye edilen tekniği ile 0,2 gr. Congro-red'in 20 ml. apirojen distile sudaki eriyiğiden kg. başına 0,2 ml. olarak interavenöz enjekte edilmek suretiyle tatbik edildi. 4 ncü ve 60 ncü dakikalarda alınan serum numunelerinin 520 milimicronda optik dansiteleri ölçülmek suretiyle boyanın vücutta tutulma değeri hesap edildi (1, 2, 3).

Sigmoidoskopi vasıtasıyla rektumun 5-15 cm arasındaki kısmından numuneler alınmak suretiyle rektum biopsisi yapıldı. Alınan parçalar % 10 formalin içinde tesbit edildikten sonra gention-viole ve hemotoksilen-eozin boyları ile boyanmak suretiyle amiloid arandı.

Direkt batın grafisi ve müsait vak'alarda pyelografi çekilmek suretiyle böbreklerin lokalizasyonu yapıldıktan sonra daha önceki neşriyatlarımızda tekniğini bildirdiğimiz usul ile böbrek biopsisi yapıldı (4, 5).

MATERYEL

Kliniğimizde 1967-1970 yılları arasında böbrek biopsisi yapılmak suretiyle amiloid teşhisi koyduğumuz 26 vak'anın 12 sinde amiloid Ailevi Akdeniz Hummasına, 7 vak'ada kronik enfeksiyonlara, 3 vak'ada da Rheumatoid arthritis'e ve 3 vak'ada da primer amiloidoze bağlı idi. 1 vak'ada ise nefrotik sendromla seyreden ve sebebi belli olmayan amiloid vak'ası idi. Vak'alarımızın 15 ini erkek, 11 ini kadın, en küçüğü 12 yaşında bir erkek çocuğu en büyüğünü de 60 yaşında bir erkek hasta teşkil etti.

Tablo I: 26 amiloid vak'asında hastalığa sebep olan faktörlerin nisbeti

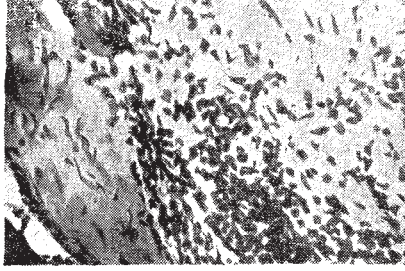
	Amiloidozise Sebeplere olan hastalık	Vak'a sayısı	Vak'a yüzdesi
1	Ailevi Akdeniz Humması	12	46
2	Kronik Enfeksiyon	7	28
3	Rheumatoid Arthritis	3	11
4	Primer Amiloidosis	3	11
5	Sebebi belli olmayan	1	4

MÜNAKAŞA

Congo-red testi tatbik edilen 22 vak'anın 6 sında boyanın bir saatlik zaman hitamında dokularda tutulma nisbeti % 90-1000 arasında olduğu için kati olarak amiloid teşhisi kondu. Bu vak'alara ait nisbet % 27,3 dır. Kati amiloid vak'alarına göre % 72,7 oranında false negatif netice elde edildi. 5 vak'ada ise boyanın tutulma nisbeti % 70 - 90 arasında olduğu şüpheli pozitif olarak kabul edildi. Zira Cohen ve Hamburger gibi birçok araştırmacılar boyanın dokularda tutulma nisbetinin at sınırı % 80 olarak kabul etmektedirler (18). 11 vak'ada ise kati false negatif netice elde edildi. Gafni ve Sohar Congo-red testi tatbik ettikleri 20 amiloid vak'asının 5 ini müsbet bulmuşlardır (9). Amiloid vak'alarında kan dolaşımının iyi olmaması (11) ve hiposerineminin (12) mevcudiyeti testin false negatif netice vermesine sebep olabilir. Pozitif nisbetin düşük olmasına rağmen tekniğin basit olmasından dolayı amiloidin teşhis metodu olarak Congo-red testi yaygın olarak tatbik edilmektedir. Testin false negatif neticelerini ortadan kaldırmak için Unger ve mesai arkadaşları başlangıç konsantrasyonunu olarak 30 uncu dakikayı ve aseton dilusyonundan sarfınazar edilmek suretiyle modifiye ongo - red medodu tavsiye etmişlerdir (16). Daha sonraları bilhassa lokal amiloidozisi ortaya koymak için Tubis ve arkadaşları ³⁵S ve ¹³¹I izotoplarının Congo - red boyasına bağlanmış komplekslerini kullandılar.

Dişeti biopsisi yapılan 21 vak'adan ancak bir vak'ada amiloid müsbet bulunmuş, 20 vak'ada ise amiloid negatif bulunmuşturki, nisbet % 95.24 dır. Her ne kadar literatürde bu metodu amiloid teşhisi için ileri süren Selikof ve Robitzek (8) gibi araştırmacılar 29 vak'anın 19 unda pozitif netice aldıklarını bildirmelerine rağmen Gafni ve Sohar (9) 9 amiloidozis vak'asının hiçbirinde amiloid tesbit ede-

memişlerdir. Aynı şekilde Ducrot ve Montera (10) gibi Fransız araştırmacıları da amiloidozis vak'alarında diş eti biopsi materyelinde amiloide rastlamadılar. Burada şu gerçek ortaya çıkmalıdır ki diş eti biopsisi amiloid teşhisi için yeterli bir metot değildir.



Resim 1: Vak'a No. 6 (H. A.) ait diş etinde amiloid

Son zamanlarda amiloid teşhisi için kullanılan seçkin metotlardan biri de rektum biopsisidir. Gafni ve Sohar 30 amiloid vak'asında rektum biopsisinin 26 sında amiloid tesbit etmişlerdir (9). Blum ve arkadaşarı 62 vak'ının 47 sinde yani % 75 oranında rektum biopsisi ile amiloid teşhisi koymuşlardır (13). Ducrot ve Montrea glomerüler nefropati gösteren 19 vak'ının 7 sinde rektum biopsisi ile amiloidin mevcudiyetini gösterdiler (10). Keza Fenten ve arkadaşları (14) 24 nefropati vak'asının 6 sında, Hamburger ve arkadaşları 127 nefropati vak'asının 27 sinde rektal biopsi ile amiloidi tesbit etmişlerdir. Amiloidin negatif olduğu 100 vak'ının 43 ünde böbrek biopsisi yapmışlar ve 2 vak'ada pozitif netice elde etmişlerdir (3).



Resim 2: Vak'a No. 4 (M. K.) rektum materyelinde amiloid



Resim 3: Vak'a No. 11 (A. K.) rektum materyelinde amiloid

TABLO II: 26 Amiloid vak'asına ait klinik ve histolojik bulgular

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Proteinüri (gr/lt.)	NPN (% mg)	Serum Alb (% gr.)	abs. (%)	Dişeti biopsisi	Rektum biop.	Böbrek biop.	Hepato- megali	Spleno- megali	Nefrotik sendrom	Amiloidosise sebep olan Hast.
1	T. V	27	K	0,5-1,5	30	3,00	85	—	+	+	—	—	+	Bronşektazi
2	A. K	35	K	3-5	110	2,50	78,4	yapılmadı	+	+	+	+	+	Rheumatoid arthritis
3	K. I	29	E	Eser	30	5,00	21	—	+	+	0	0	0	Ailevi Akdeniz Humması
4	H. K	23	K	1-2	210	2,20	96	yapılmadı	+	+	++	++	+	Akciğer tb. Otopside: Karaciğerde amiloid
5	M. K	20	E	4-5	48	3,50	74	—	+	+	+	0	+	Ailevi Akdeniz Humması
6	H. A	29	K	4,00	36	4,20	44	+	+	+	0	0	0	Primer Amiloidosis
7	'S. A	27	K	2,5	30	3,50	yapılmadı	—	+	+	+	0	0	Ailevi Akdeniz Humması
8	M. K	18	E	12	27	3,70	26	—	+	+	+++	0	+	Akciğer Tb.
9	C. A	12	E	7-12	27	2,44	78	—	+	+	0	0	+	Ailevi Akdeniz Hum- ması + Prömoni
10	A. T	18	K	0,5	27	4,20	42	—	+	—	0	0	0	Primer amiloidosis
11	B. S	40	E	10-11	34	1,61	49	—	+	+	+	0	+	Primer amiloidosis
12	H. K	18	K	2-25	78	2,40	100	—	+	+	0	0	+	Ailevi Akdeniz Humması
13	M. O	39	K	3	68	2,20	94	—	+	+	0	0	0	Ailevi Akdeniz Humması
14	G. E	30	E	0,5-1	76	2,80	99	yapılmadı	+	+	0	0	0	Ailevi Akdeniz Humması
15	G. K	25	K	Eser	42	3,50	25	—	—	+	0	0	0	Ailevi Akdeniz Humması
16	H. Ö	17	E	6-10	36	2,20	92	—	—	+	0	0	+	Akciğer tb.

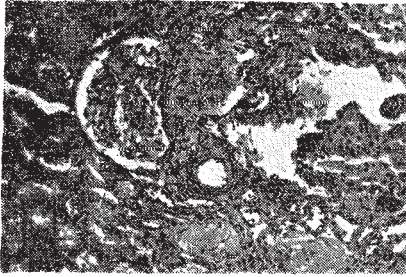
(Tablo II nin devamı)

No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Proteinüri (gr/lt.)	NPN (% mg)	Serum Alb (% gr.)	Congo-Red abs. (%)	Dişeti biopsisi	Rektum biop.	Böbrek biop.	Hepato- megali	Spleno- megali	Nefrotik sendrom	Amiloidosise sebep olan Hast.
17	M. A	46	E	2-3	170	5,40	yapılmadı	—	—	+	+	0	+	Rheumatoid Artritis
18	H. T	57	E	4-5	85	2,40	17	yapılmadı	—	+	+	+	+	Akciğer absesi Enfek- siyoz hepati
19	A. Ö	22	E	0,5-1	60	2,80	53	—	—	+	0	+	0	Ailevi Akdeniz Humması
20	A. A	52	E	5-6	30	2,0	96	—	—	+	+	0	+	Nefrotik sendrom ile mığsterek amiloidosis
21	A. O	23	E	2-3	27	2,55	yapılmadı	—	—	+	0	0	+	Ailevi Akdeniz Humması
22	N. G	30	K	1,5	102	3,25	66	—	—	+	0	0	+	Ailevi Akdeniz Humması
23	S. Y	600	E	1-1,5	160	2,60	yapılmadı	yapılmadı	—	+	+	palpabl	+	Rheumatoid Artritis
24	A. Ö	18	K	2-2,5	34	2,80	94	—	—	+	+	palpabl	+	Akciğer Tb.
25	H. G	47	E	0,5-4	32	4,3	75	—	—	+	+	0	+	Akciğer Tb.
26	M. i	32	E	Eser	27	5,40	32	—	—	+	+	+	0	Ailevi Akdeniz Humması

Yaptığımız bu araştırmada 26 vak'ının hepsine rektum biopsisi tatbik ettik. 26 vak'ının 14 vak'asında % 53,85 nisbetinde amiloid tesbit edildi. 12 vak'ada ise % 46,15 nisbetinde amiloid menfi idi. Gerek literatürdeki vak'aların incelenmesinden gerekse yaptığımız araştırmadan elde edilen neticelere göre rektum biopsisi ile amiloid tesbiti Congo-red ve dış eti biopsisine nazaran oldukça yüksek pozitif netice vermektedir. Rektum biopsisi materyelinde amiloidin tesbit edilebilmesi için numunelerin submukozayı ihtiva etmeleri gerekmektedir. Bir vak'ada böbrek biopsisi ile amiloid tesbit edemediğimiz halde rektum biopsi ile amiloid tesbit ettik.

TABLO III: Böbrek, Congo-red, dışeti biopsisi ve rektum biopsisi yapılan vak'aların yüzde nisbetleri.

Teşhis Metodu	Vak'a sayısı	Amiloid tesbit edilen Vak'anın		Amiloid tesbit edilemeyen vak'anın	
		Sayısı	Yüzdesi	Sayısı	Yüzdesi
Congo-red testi	22	6 (% 90-100)	% 27,3	16	% 72,7
Dışeti biopsisi	21	1	% 4,76	20	% 95,2
Rektum biopsisi	26	14	% 53,85	12	% 46,15
Böbrek biopsisi	26	25	% 96,2	1	% 3,84



Resim 4: Vak'a No. 24 (A. Ö.)
böbrekte amiloid



Resim 5: Vak'a No. 8 (M. K.)
böbrekte amiloid

Böbrek biopsisi 26 vak'ının 25 inde böbreklerde amiloid tesbit edilmek suretiyle % 96.2 oranında pozitif netice elde edildi. Yalnız bir vak'ada böbrek biopsisinden negatif netice alınmasına rağmen rektum biopsisinde amiloid edildi. Yapılan bu araştırmada şu gerçeği ortaya koymuştur ki, amiloidozis teşhisinde komplikasyonları olmasına rağmen en emin ve en yüksek oranda pozitif netice veren metot böbrek biopsisidir.

ÖZET

Böbrek biopsisi ve rektum biopsisi yapılan 26 vak'ada, böbrek biopsisi ile % 96.2, rektum biopsisi ile % 53.85 oranında pozitif netice alınmıştır.

21 vak'aya tatbik edilen diş eti biopsisi ancak bir vak'ada müsbet netice vermiştir. Bu bakımdan diş eti biopsisi amiloid teşhisi için yeterli bir metot değildir.

22 amiloid vak'asına edilen Congo - red testi, 6 vak'ada boyanın % 90 - 100 arasında tutulmasından dolayı kati amiloid teşhisi konmuştur.

Böbrek amiloidozisin teşhisinde en emin ve kati yol böbrek biopsisidir. Böbrek biopsisi yapılmayan vak'alara rektum biopsisi ve Congo - red testinin tatbiki uygundur.

SUMMARY

Investigation of renal amyloidosis with different methods.

In a series of 26 patients who had both renal and rectal biopsies, a positif result was obtained in 96, 2 % of renal and in 53, 85 % of rectal biopsies.

The gingival biopsy done on 21 patients were all negative except in one. For this reason gingival biopsy is an unsatisfactory test for the diagnosis of renal amyloidosis.

The congo - red test was carried on the 22 patients and the correct diagnosis was arrived only in 6 patients whom there was 90 - 100 % retantion of the dye.

In our hands, the renal biopsy turn out to be a reliable test in the diagnosis of renal amyloidosis.

Rectal biopsy and congo - red test is recommended only in the patients who had not a renal biopsy.

LİTERATÜR

- 1 — PAUNZ, L: Kreislauf probleme der niere. Magy, orv. Arch. 32, 25, 1931.
- 2 — STRAUST, M. AND WELT, L: Disease of the kidney, Little, Brown and Company. Boston. 1963.
- 3 — HAMBURGER, J. RICHET G: Nephrology Volum 11, Saunders Company. 1968.
- 4 — ŞARDAŞ O. S: Perkütan Böbrek Bioplikasyonları. A. Ü. Tıp Fakültesi Mec. Vol: XXII, Sayı: IV, 1969
- 5 — ŞARDAŞ O. S. SÖKMEN C: 304 vak'ada yapılan böbrek biopsisi neticeleri. XX. Milli Tıp Kongresi İstanbul. 1968.
- 6 — MISSMAHL, H. P: Diagnose einer primären, perikollagenen Amiloidose mit Hilfe der rektum biopsie. Dtsch. med. Wschr. 89: 122, 1964.
- 7 — ALY, F. W., BRAUN, H. J. and. MISSMAHL, H. P.: Amyloid involvement and monoclonal immunoglobulins. Bayer-symposium 1, Springer-verlag, 1969.
- 8 — SELIKOFF J. J. et ROBITZEK E. H.: Gingival biopsy for the diagnosis of generalized amyloidosis Am. J. Path. 23: 1099, 1947.
- 9 — GAFNI, J. and SOHAR, E.: Rectal biopsy for the diagnosis of amyloidosis The Amer. Jour. of the Med. Scien. 240, 3, 1061, 1960.
- 10 — DUCROT, H., MONTERA, H., MERY, J. et RUEFF, B.: La biopsie rectale est-elle la methode choix pour le diagnostic de la maladie amyloide. Société de Nephrologie. 67, 6, 432, 1961.
- 11 — MORGON, W. K. et MULES, J: E. The intravenous Congo-red test: Amer. J. Med. Sci. 239, 61, 1960.
- 12 — DUCROT, H. et SLAMA, R.: Les Conditions de diagnostic de L'amyloid renale. In Actutualités Nephrologiques L'hospital Necker, 1 vol. Paris 1963, Ed. Med. Flammarion, p. 115.
- 13 — BLUM. A and SOHAR, E.: Diagnosis of amyloidosis Ancillary procedures. Lancet 1: 721, 1962.
- 14 — FENTEM, P. H., TURNBERG L. A. and WORMSLEY, K. G.: Biopsy of the Rectum as an aid to the diagnosis of amyloidosis. Brit. Med. Jour. Feb. 10: 364, 1962.
- 15 — ARAPAKIS, G. et TRIBE, C. R.: Amyloidosis in rheumatoid arthritis. Ann. Rheu. Dis. 22: 256, 1963.
- 16 — UNGER, P. N., ZUCKERBROD, M, BECK, G. J., and STELLE, J. M.: Study of disapperance Congo red from blood of non-amyloid subjects and petients with amiloidosis J. Clin. Inves 27: 111, 1948.
- 17 — TUBİS, M, BLAHD, W. H., and ENDOW, J. S.: Use of radioiodinated, Congo red in study of amyloidosis. Nuclear Medicine 3: 25, 1962.
- 18 — COHEN, A. S.: Amyloidosis The New Eng. Lou. of Med. 277, 12: 628, 1967.