

BÖBREK AMİLOİDOZİSİNDE SERUM ALFA-1-ANTİTRİPSİN

A. İlhan Özdemir*

M. Faruk Aykan**

Alfa-1-antitripsin (A-1-AT) enzimi bir ana proteaz inhibitörüdür (24,33,42). Bu enzimin akciğer enfizemi, juvenil karaciğer sirozu gibi hastalıklarda azaldığı bildirilmiştir (10,15,19,35). Bazı durumlarda da A-1-AT düzeyi artmaktadır. Örneğin : Östrojen tedavisi, hamilelik, bazı neoplazik hastalıklar (4,20).

Adinolfi ve ark (1), A-1-AT'i akut faz proteini olarak belirlemelerinden sonra yapılan çalışmalar, A-1-AT'nin iltihabi durumlarda parankimal dokuyu koruyucu bir globulin olarak arttığını göstermiştir (6,7). Ayrıca lepramatöz lepra ve tüberkülozun çeşitli organ lokalizasyonlarında A-1-AT düzeylerinin yüksek bulunması, bu globulinin yalnız akut olaylara özgü olmadığını ortaya koymaktadır (7,8).

Böbrek hastalıklarında serum A-1-AT düzeyindeki değişmelerle ilgili araştırmalar oldukça azdır. Ailevi kistik böbrek ve karaciğer hastalığında serum A-1-AT düzeyi normal ve yüksek, membranoproliferatif glomerulonefritte düşük bulunmuştur (23,36).

Ülkemizde, son yirmi yılda böbrek amiloidozisi beklenmedik oranda yüksek bulundu (26,27,29,31,37). Bu nedenle böbrek amiloidozisinde bu enzim düzeyinde ne gibi değişikliklerin olduğunu amiloid tiplerinin ayırımında yararlı olup olmadığını saptamak amacı ile bu çalışmanın yapılmasına karar verildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatan ve perkütan böbrek iğn ebiyopsisi ile amiloidozis tanısı konulan 24 hasta üzerinde yapılmıştır. Ayrıca 20 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Böbrek biyopsileri Necker iğnesi ile yapıldı (28). Olgulara amiloid tanısı, hazırlanan bloklardan 5 mikron kalınlığında kesilen dokuların gentian violet veya kongo kırmızısı ile boyanıp incelenmesiyle konulmuştur (37).

* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Profesörü ve Yöneticisi.

** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Eski Asistanı.

Serumda A-1-AT düzeylerinin ölçümü için hasta ve normal olguların açlık serumları, inceleninceye dek -20°C nin altında saklandı. Serum A-1-AT konsantrasyonu radial-immüdiffüzyon yöntemi ile saptandı (22). Bu amaçla Behringwerke firmasının M-Partigen Alfa-1-antitripsin immüdiffüzyon plakları kullanıldı. İki-Sekiz C° de saklanan immüdiffüzyon plakları, ölçüm yapılmadan önce normal oda ısısında 3-5 dakika bekletildi. İçinde Alfa-1-antitripsin antiserumu içeren plaklardaki ilk üç deliğe değişik dilüsyonlarda standart serum, öbürlerine ise 1/10 oranında sulandırılmış çalışma serumlarından mikropipetle 0.005 ml serum konularak oda ısısında 48 saat bekletildi. Bu sürenin sonunda oluşan presipitasyon halkalarının çapları özel cetvelle milimetrik olarak ölçüldü. Sonuçlar üç standarda göre hazırlanan «konsantrasyon-çapların kareleri» standard eğrisinden yüzde miligram olarak hesaplandı (22).

Serumda IgG, IgA ve IgM düzeyleri aynı radial-immüdiffüzyon yöntemi ile, Behringwerke firmasının Tri-Partigen immüdiffüzyon plakları kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar yüzde miligram olarak değerlendirildi (22).

Rutin tetkikleri ile total serum proteini, serum protein elektroforezi, üre, kreatinin, total lipid, total kolesterol ve 24 saatte idrardan atılan protein gram olarak saptandı.

BULGULAR

Çalışmayı oluşturan 24 hastanın 14 ü erkek, 10 u kadındı. Hastaların yaşları 15-67 arasında olup ortalama yaş 30 ± 12 yıldır. Yirmi olguluk kontrol grubunda kadın-erkek oranı eşitti ve ortalama yaşı 36 yıldır. Yirmi dört hastanın amiloid tiplerine göre dağılımı topluca tablo 1 de gösterildi.

Tablo 1. Hastaların amiloid tiplerine ve serum üre düzeyine göre dağılımı.

Serum Üresi	Primer Amiloidozis	Sekonder Amiloidozis	FMF'e bağlı Amiloidozis	Toplam
Normal	1	5	10	16
Yüksek	4	3	1	8
Toplam Olgu	5	8	11	24

Hastalarda böbrek fonksiyonları tablo 1 de gösterildi. Buna göre 24 hastanın yalnız sekizinde böbrek yetmezliği vardı.

Kontrol grubunda serum A-1-AT ortalaması yüzde 359.00 ± 61.38 miligram olup değişme sınırları yüz de 250 - 460 miligram arasındaydı. (Tablo 2).

Tablo 2 : Kontrol grubunda saptanan serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri,

Sıra No.	Yaş, Cins	A-1-AT (% mg)	İmmünoglobulin (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	16, K	310	1560	201	218
2	14, K	400	1100	124	156
3	48, K	440	1820	334	229
4	51, E	380	1050	253	284
5	29, E	390	1440	292	162
6	20, E	320	1220	351	142
7	50, K	320	1320	162	156
8	48, K	300	1470	246	198
9	45, K	330	970	180	119
10	32, K	390	1050	168	243
11	50, K	390	1900	380	310
12	56, E	460	1350	180	101
13	48, E	450	780	370	119
14	44, K	400	2200	302	314
15	31, E	400	1120	253	190
16	45, K	380	1730	292	136
17	25, E	250	1650	287	266
18	19, E	260	2200	435	381
19	24, E	320	1650	295	305
20	32, E	290	1700	225	100
Ortalama		359.00	1464.00	271.50	206.45
S.D.		61.38	397.66	86.99	82.17

Hastalarda serum A-1-AT ortalaması yüzde 398.33 ± 134.86 mg olup değişme sınırları yüzde 190 - 690 mg arasındaydı (Tablo 3).

Kontrol grubunda serum IgG ortalaması yüzde 1464.00 ± 397.66 mg olup değişme sınırları 780-2200 mg, IgA ortalaması yüzde 271.50 ± 86.99 mg olup değişme sınırları 124-435 mg, IgM ortalaması yüzde 206.45 ± 82.17 mg olup değişme sınırları 100-381 mg arasındaydı (Tablo 2).

Hasta grubunda serum IgG ortalaması yüzde 1057.92 ± 461.35 mg olup değişme sınırları yüzde 210-1890 mg, IgA ortalaması yüzde 289.92 ± 86.86 mg olup değişme sınırları 107-422 mg, IgM ortalaması yüzde 199.13 ± 72.18 mg olup değişme sınırları yüzde 85-338 mg idi (Tablo 3).

Tablo 3 : Çalışmayı oluşturan olgularda bulunan serum A-1-AT, IgG
IgA ve IgM düzeyleri.

Olgu No.	Yaş, Cins	Amiloid tipi	A-1-AT (% mg)	İmmunoglobulin IgG	IgA	(% mg) IgM
1	20, E	FMF	570	1810	193	85
2	33, E	Sekonder	260	1770	368	212
3	28, E	Sekonder	350	650	285	182
4	28, E	FMF	260	690	201	264
5	15, K	FMF	600	1890	325	198
6	15, K	FMF	210	690	318	203
7	28, E	Sekonder	220	810	310	235
8	45, K	FMF	690	910	175	121
9	27, K	Primer	320	1230	253	132
10	30, E	FMF	540	910	302	156
11	24, E	Primer	310	1030	231	101
12	34, E	FMF	535	1210	216	177
13	67, E	Primer	190	870	380	322
14	45, E	Sekonder	410	740	370	182
15	16, E	Sekonder	530	550	107	90
16	26, K	Primer	520	1440	137	191
17	31, K	FMF	430	210	368	314
18	38, K	FMF	380	1400	380	264
19	39, K	Primer	310	520	368	137
20	25, E	Sekonder	360	600	253	155
21	21, E	FMF	390	1200	398	338
22	32, K	Sekonder	490	1440	422	280
23	18, K	FMF	370	1060	328	242
24	60, E	Sekonder	315	1760	270	198
Ortalama			398.33	1057.92	289.92	199.13
S.D.			134.86	461.35	86.86	72.18

Primer amiloidozis grubunda A-1-AT ortalaması yüzde 330.00 ± 118.95 mg olup değişme sınırları yüzde 190-520 mg, IgG ortalaması yüzde 1018.00 ± 351.10 mg olup değişme sınırları yüzde 520-1440 mg. IgA ortalaması yüzde 273.80 ± 101.40 mg olup değişme sınırları yüzde 137-380 mg, IgM ortalaması yüzde 176.60 ± 87.50 mg olup değişme sınırları 101-322 mg bulundu (Tablo 4).

Sekonder amiloidozis grubunda A-1-AT ortalaması yüzde 366.88 ± 106.67 mg olup değişme sınırları yüzde 220-530 mg, IgG ortalaması yüzde 1040.00 ± 526.44 mg olup değişme sınırları yüzde 550-1770 mg, IgA ortalaması yüzde 298.13 ± 96.41 mg olup değişme sınırları yüzde 107-422 mg, IgM ortalaması yüzde 191.75 ± 56.06 mg olup değişme sınırları 90-280 mg bulundu (Tablo 4).

Ailevi Akdeniz hummasına (FMF) bağlı amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalaması yüzde 425.27 ± 147.91 mg olup değişme sınırları yüzde 210-690 mg, IgG ortalaması yüzde 1089 ± 494.07 mg olup değişme sınırları 210-1890 mg, IgA ortalaması 291.27 ± 80.91 mg olup değişme sınırları yüzde 175-398 mg, IgM ortalaması yüzde 214.73 ± 78.46 mg olup değişme sınırları yüzde 85-338 mg bulundu (Tablo 4).

Tablo 4 : Primer, sekonder ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozis olgularında serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM ortalamaları.

Amiloid tipi	A-1-AT (% mg)	IgG	İmmünoglobulinler (% mg)	
			IgA	IgM
Primer	330.00 ± 118.95	1018.00 ± 351.10	273.80 ± 101.40	176.60 ± 87.50
Sekonder	366.88 ± 106.67	1040.00 ± 526.44	298.13 ± 96.41	191.75 ± 56.06
F.M.F	452.27 ± 147.91	1089.09 ± 494.07	291.27 ± 80.91	214.73 ± 78.46

Böbrek fonksiyonları normal ve nefrotik sendrom olmayan 9 olguda A-1-AT ortalaması yüzde 497.22 ± 129.40 mg olup değişme sınırları 260-690 mg, IgG ortalaması yüzde 1342.22 ± 428.45 mg olup değişme sınırları yüzde 740-1890 mg, IgA ortalaması yüzde 305.67 ± 90.33 mg olup değişme sınırları yüzde 175-422 mg, IgM ortalaması yüzde 186.11 ± 62.41 mg olup değişme sınırları yüzde 85-280 mg bulundu (Tablo 5).

Böbrek fonksiyonları normal ve nefrotik sendromlu 7 olguda A-1-AT ortalaması yüzde 327.14 ± 83.81 mg olup değişme sınırları yüzde 210-430 mg, IgG ortalaması yüzde 835.71 ± 362.03 mg olup değişme sınırları 210-1230 mg, IgA ortalaması yüzde 322.86 ± 48.67 mg olup değişme sınırları yüzde 253-398 mg, IgM ortalaması yüzde 235.14 ± 72.27 mg olup değişme sınırları yüzde 132-338 mg bulundu (Tablo 6).

Böbrek yetmezliği olan 8 olguda A-1-AT ortalaması yüzde 349.38 ± 119.24 mg olup değişme sınırları yüzde 190-530 mg, IgG ortalaması 932.50 ± 453.80 mg olup değişme sınırları yüzde 520-1760 mg, IgA ortalaması yüzde 243.38 ± 97.73 mg olup değişme sınırları 107-380 mg, IgM ortalaması yüzde 182.25 ± 79.68 mg olup değişme sınırları yüzde 90-322 mg bulundu (Tablo 7).

Tablo 5 : Semptomsuz proteinüri olgularında serum A-1-AT, IgG, IgA ve IgM düzeyleri.

Sıra No :	Olgu No :	A-1-AT (% mg)	IgG	İmmünoglobulinler (% mg) IgA	IgM
1	1	570	1810	193	85
2	2	260	1770	368	212
3	5	600	1890	325	198
4	8	690	910	175	121
5	10	540	910	302	156
6	12	535	1210	216	177
8	18	380	1400	380	264
9	22	490	1440	422	280
Ortalama		497.22	1342.22	305.67	186.11
S.D.		129.40	428.45	90.33	62.41

Tablo 6 : Böbrek fonksiyonları normal 7 nefrotik sendromlu olguda serum A-1-AT, IgA, IgM düzeyleri.

Sıra No.	Olgu No.	A-1-AT (% mg)	İmmünoglobulinler (% mg) IgG	IgA	IgM
1	3	350	650	285	182
2	6	210	690	318	203
3	7	220	810	310	235
4	9	320	1230	253	132
5	17	430	210	368	314
6	21	390	1200	398	338
7	23	370	1060	328	242
Ortalama		327.14	835.71	322.71	235.14
S.D.		83.81	362.03	48.67	72.27

Hastalarda saptanan A-1-AT ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Çalışmayı oluşturan 24 olguda saptanan IgG ortalaması kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu düşüklük istatistiki bakımdan anlamlıydı. ($p < 0.01$).

Hasta grubunda saptanan ortalama IgA ve IgM değerleri ile kontrol grubunda bulunan değerler arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 7 : Kronik böbrek yetmezliği olan amiloid nefroz olgularında serum A-1-AT,, IgG, IgA ve IgM düzeyleri.

Sıra No.	Olgu No.	A-1-AT (% mg)	İmmünoglobulinler (% mg)		
			IgG	IgA	IgM
1	4	260	690	201	264
2	11	310	1030	231	101
3	13	190	970	380	322
4	15	530	550	107	90
5	16	520	1440	137	191
6	19	310	520	368	137
7	20	360	600	253	155
8	24	315	1760	270	198
Ortalama		349.38	932.50	243.38	182.25
S.D.		119.24	453.80	97.73	79.68

Böbrek fonksiyonları normal ve nefrotik sendrom olmayan 9 olguda saptanan ortalama serumu A-1-AT değeri, kontrol grubuna göre yüksek bulundu ve bu istatistik yönünden anlamlıydı ($p < 0.001$). Aynı olgu grubu IgG, IgA ve IgM ortalamalarıyla kontrol grubu arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Aynı olgu grubunda IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$). IgA ve IgM ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Böbrek fonksiyonları normal olan 7 nefrotik sendromlu olguda A-1-AT ortalaması ile, kontrol grubu arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Aynı olgu grubunda IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.01$). IgA ve IgM ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Böbrek yetmezliği olan 8 olguda saptanan A-1-AT ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiki yönden bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Aynı olgu grubunda IgG ortalaması kontrol grubuna göre düşük saptandı ($p < 0.01$). IgA ve IgM ortalamasında ise kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Guruplar arası karşılaştırmada, semptomsuz proteinürlü olgu grubu A-1-AT ortalaması, gerek nefrotik sendrom grubuna ($p < 0.01$). gerekse böbrek yetmezliği grubuna göre ($p < 0.05$) istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Aynı olgu grubunda IgG ortalaması nefrotik sendromlu olgu grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamaları ara-

sında farkların istatistiki olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Semptomsuz proteinürili olgularla böbrek yetmezliği grubunda saptanan IgG, IgA ve IgM ortalamaları arasındaki farklar da istatistiki yönden anlamsızdı ($p > 0.05$).

Primer amiloidozis grubunda saptanan A-1-AT ortalaması ile kontrol grubu arasında istatistiki yönden bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Yine IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki yönden anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM değerleri kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamsızdı ($p > 0.05$).

Sekonder amiloidozisli olgularda saptanan A-1-AT ortalaması ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiki yönden anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p > 0.05$). IgA ve IgM ortalamalarında, kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozis grubunda, A-1-AT ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). IgG ortalaması kontrol grubuna göre istatistiki bakımdan anlamlı derecede düşük saptandı ($p < 0.05$). IgA ve IgM ortalamalarında kontrol grubuna göre istatistik ibakımdan bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Primer, sekonder ve ailevi Akdeniz hummasına bağlı amiloidozis olgu grupları arasında gerek A-1-AT, gerekse IgG, IgA ve IgM ortalamaları arasındaki farkları istatistiki bakımdan anlamsız oldukları saptandı ($p > 0.05$).

Tüm hasta grubunda, serum A-1-AT düzeyleri ile IgG, IgA ve IgM düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda, 24 saatte idrarla atılan ortalama protein miktarı litrede 3.52 gram olarak saptandı. Proteinüri miktarı ile A-1-AT düzeyi arasında negatif bir korelasyon bulundu; proteinüri arttıkça serum A-1-AT düzeyinin bununla ilişkili olarak azaldığı saptandı ($r = -0.73$). Proteinüri ile IgA ve IgM düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda, serum protein elektroforezinde albumin ve gama globulinde azalma, alfa-2 ve beta globulin düzeylerinde yükselme saptandı. A-1-AT düzeyi ile alfa-1 globulin düzeyi arasında bir korelasyon saptanmadı ($r < 0.50$).

Tüm hasta grubunda arteriyel kan basıncı, hipotansif 3 olgu dışında normal olarak bulunmuştur.

Tüm hasta grubunun bazı laboratuvar bulguları Tablo 8'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 8 : Tüm hasta grubunda bazı laboratuvar bulguları.

Olgu	Üre (% mg)	Kreatinin (% mg)	Total Koles- terol (% mg)	İdrarda Protid (g/l)	Total Protein (% g)	Alb.	Protein Elektforezi (%)			
							α_1	α_2	β	Gamma
1	25	1.0	120	1.0	5.7	34.0	6.0	17.0	17.0	26.0
2	35	1.0	182	3.0	4.8	11.6	2.2	25.5	22.8	27.9
3	27	0.7	370	6.0	5.1	19.8	5.5	32.6	24.7	17.4
4	52	3.0	300	6.0	5.0	16.9	3.6	42.4	18.4	18.7
5	15	0.5	150	2.0	5.3	28.3	4.7	23.6	19.7	23.7
6	27	1.2	300	6.5	5.0	13.2	4.6	40.7	18.2	22.3
7	34	1.2	300	5.0	5.0	17.4	4.7	32.3	26.0	19.6
8	40	1.0	194	0.5	6.0	50.0	5.0	15.6	14.7	14.7
9	25	0.5	340	3.0	5.0	25.6	3.3	28.4	23.8	18.9
10	23	0.3	365	3.0	5.9	21.5	6.6	35.8	20.5	15.6
11	120	7.5	208	4.0	6.9	33.3	3.9	27.7	15.8	19.3
12	30	1.4	190	3.5	6.3	37.6	6.8	18.8	17.1	19.7
13	80	3.4	245	5.0	5.7	16.4	8.2	45.2	6.8	23.4
14	22	0.5	220	4.5	5.3	29.8	4.8	24.3	25.4	15.7
15	115	17.0	170	3.0	5.0	31.8	7.6	30.4	16.6	13.6
16	75	4.5	160	1.5	5.7	44.3	6.6	11.7	11.7	25.7
17	20	0.9	330	6.0	5.0	13.3	6.5	51.7	19.6	8.9
18	35	1.0	300	3.0	5.1	26.5	4.6	17.7	19.6	31.6
19	51	1.7	360	5.0	5.1	21.8	4.5	37.5	22.7	13.5
20	130	11.0	230	5.5	6.1	28.7	6.8	29.5	17.8	17.2
21	22	0.6	300	4.0	5.5	16.9	5.3	32.7	14.1	31.0
22	27	0.4	300	0.5	6.0	44.1	4.2	13.3	18.9	19.5
23	20	0.5	416	2.0	5.5	27.2	5.2	21.6	18.4	27.6
24	50	3.3	205	1.0	6.5	40.5	5.7	15.8	12.0	26.0

TARTIŞMA

Amiloid maddesinin rezorbsiyonuna yönelik bazı enzimatik çalışmalar yapılmıştır (6,16). Amiloid fibrillerinin, katepsin D ve E, beta glukuronidaz ve asit fosfataz ile de enzimatik bir degradasyona karşı dirençli oldukları bildirilmiştir (18). Amiloid fibrillerinin fizyolojik koşullarda solubl olmaması ve proteolitik sindirime oldukça dirençli olmaları, amiloid maddesinin organlara birikerek parankim hücrelerinin yerini almasını ve bu organlarda görev bozukluklarına sebep olarak ölüme götürmesini açıklar. Zaten kabul edilen bir teoriye göre amiloid fibrilleri, daha önce lizozomlar içerisinde proteolitik sindirime uğrayan immün komplekslerden oluşmaktadır (13).

Her ne kadar amiloidoziste immünolojik mekanizmadaki değişiklikler henüz yeterince aydınlığa kavuşmamışsada, amiloid depolarında immünfluoresan yöntemlerle IgG'nin (40), immünglobulin hafif zincirlerinin (12) ve komplemanın C₃ kom-

ponentinin (14,41) saptanmış olması, serum C₄ düzeyinin yükselmiş bulunması (39), amiloidozisli rumatoid artrit olgularında kanda dolaşan immün komplekslerin varlığı (40), karşıt görüşlerin de bulunmasına rağmen en azından bir grup amiloidozisin immün sistem bozukluğu ile sıkı ilişkisi olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca amiloidozisli olgularda, serum immünoglobulin düzeyleri ile ilgili değişik klinik araştırmalar yapılmıştır. Barth ve arkadaşları (2), primer amiloid tanısı konmuş 15 hasta grubunda serum IgG, IgA ve IgM düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulmuşlardır. Cathcart ve arkadaşları (3), primer amiloidozlu 28 hastanın 4'ünde IgG düzeyinde yükselme, 7'si netrotik sendromlu olan öbür 16 olguda IgG düzeyinde anlamlı derecede düşüklük saptamışlardır. Aynı hasta grubunda IgA düzeyleri normal, IgM düzeyi ise anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı seri çalışmada 23 sekonder amiloidoz olgusunda bu üç ana immünoglobulin düzeyinde kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunamamıştır.

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

Çelikoğlu ve arkadaşları (9), sekonder amiloidoz nedenlerinden Behçet hastalığında IgG ve IgM düzeylerinde anlamlı bir artış bulmuşlar, aynı olgu grubunda A-1-AT düzeylerinde anlamlı bir değişime saptamamışlardır. Bunu Behçet hastalığında yaygın bir parankim harabiyetinin bulunmamasıyla açıklamaktadırlar.

Özdemir ve ark. (30) tarafından daha önce yapılmış olan bir araştırmada, tümü nefrotik sendromlu 30 böbrek amiloidozisinde IgG ve IgA değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuş, IgM düzeyinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır.

Bu çalışmamızda, nefrotik sendrom bulguları olmayan ve böbrek fonksiyonları normal 9 böbrek amiloidozisinde saptanan serum A-1-AT düzeyi, gerek kontrol grubuna göre ($P < 0.001$), gerekse nefrotik sendrom ($P < 0.01$) ve kronik böbrek yetmezliği grubuna göre ($P < 0.05$) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı olup da IgG ($P < 0.05$), IgA ($P < 0.05$) ve IgM ($P < 0.05$) düzeyleri normal olarak bulunmuştur. Nefrotik sendromlu ve böbrek fonksiyonları normal 7 olguda IgG düzeyi kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. ($P < 0.01$). Kronik böbrek yetmezliği olan 8 olguda da saptanan IgG düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($P < 0.01$). Her iki grupta saptanan A-1-AT, IgA ve IgM düzeyleriyle kontrol grubu arasında anlamlı bir değişiklik saptanamadı ($P < 0.05$). Bu durum deneysel amiloidoz çalışmalarındaki başlangıç evresi ile uyum göstermektedir (5,17).

Bunun amiloidozisin evresini saptamada yararı olur kanısındayız. Proteinüri ile serum A-1-AT ve IgG düzeyleri arasında negatif bir korelasyon saptanmış-

tır. Bu, her iki proteinin de idrarla fazla atılımına bağlı olabilir. Ancak bu konuda kesin yargıya varabilmek için idrar A-1-AT ve IgG düzeylerinin ölçülmesi gereklidir.

Tüm hasta grubunda 9 olguda (% 37.5) A-1-AT düzeyinin yüksek ve 11 olguda (% 45.8) A-1-AT düzeyinin, proteinüri artışıyla A-1-AT düzeyinin düşmesine rağmen, normal olarak saptanmış olmasıdır. Sadece 4 olguda (% 16.7) A-1-AT düzeyi kontrol grubumuza göre düşük saptanmış, fakat en düşük değer bile (% 190 mg) literatürde bildirilen hereditör A-1-AT eksikliği sınırından (% 180 mg) yüksek bulunmuştur (21). Zaten A-1-AT eksikliğini kesin olarak belirlemek için elektroforetik olarak tip tayini gereklidir (11,38). Burada özellikle vurgulamak istediğimiz nokta, A-1-AT yüksekliğinin amiloidozlu olgularda arteriyel kan basıncı yükselmesini önleyici bir faktör olarak rol oynadığı olasılığıdır. Çünkü A-1-AT güçlü bir renin inhibitörüdür (34).

Bu çalışmada, klinik olarak asemptomatik olan ve yalnız proteinürisi olan böbrek amiloidozisi olgularında serum A-1-AT düzeyi anlamlı derecede yüksek, immüno-globulin düzeyleri ise normal bulunmuştur. Öbür yandan nefrotik sendromlu olgularda serum A-1-AT düzeyi normal, IgG düzeyi ise düşük olarak saptanmıştır. Bu nedenle, böbrek amiloidozisli olgularda serum A-1-AT ve immüno-globulin düzeyi ölçümü, hastanın prognozuna belirlemede ve hastalığın gelişim sürecinin hangi klinik evresinde olduğunu saptamada yararlı olabileceği, amiloid tiplerinin ayrırımında bir faydası olmadığı sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Yirmidört böbrek amiloidli hasta ve 20 kontrol grubunda serum Alfa-1 antitripsin ve serum immüno-globulin değerleri araştırıldı. Araştırmayı oluşturan 24 hastanın 5 i pirimer, 8 i skonder, 11 i ailevi Akdeniz hummasına bağlıydı.

Serum A-1-AT ortalaması bakımından araştırma grubu ile kontrol grubu arasındaki istatistiki yönden farklılık saptanamadı.

Klinik olarak asemptomatik olan ve yalnız proteinürisi olan böbrek amiloidozisi olgularında serum A-1-AT düzeyi anlamlı derecede yüksek, immüno-globulin düzeyleri normal bulundu. Öbür yandan nefrotik sendromlu olgularda, böbrek yetmezliği olsun veya olmasın, serum A-1-AT düzeyi normal, IgG düzeyi ise düşük olarak saptandı.

Serum A-1-AT düzeyindeki değişiklikler amiloid tiplerini birbirini ayırmada yararlı olmadığı görüldü. Bununla beraber serum A-1-AT düzeyinin yüksek olması halinde amiloidin erken evrede olduğunu söylemek olasılığı vardır.

SUMMARY

Serum Alfa-1-Antitrypsine in Renal Amyloidosis

Serum concentrations of alfa-1-antitrypsine and immunoglobulins were studied in 24 patients with renal amyloidosis diagnosed histologically and 20 normal subjects in the Department of Medicine of Ankara Medical School, Turkey.

The serum alfa-1-antitrypsine concentrations showed no significant difference between the patients with amyloidosis and control group. However, serum concentrations of alfa-1-antitrypsine in renal amyloidosis without nephrotic syndrome and normal kidney functions were significantly higher than control group (p less than 0.001), but serum IgG concentrations were normal. On the other hand, serum IgG concentrations were significantly lower (p less than 0.01) in the remaining patients with amyloidosis.

It has been suggested that serum alfa-1-antitrypsine would be valuable in the determination of the stage of renal amyloidosis.

KAYNAKLAR

1. Adinolfi M, Lehner T : Acute phase proteins and C₉ in patients with Behçet's syndrome and aphous ulcers. Clin Exp Immunol 25 : 36, 1976.
2. Barth WF, Glenner GG, Waldmann TA, Zelis RF : Primary amyloidosis : Combined staff conference. Ann Int Med 69 : 787, 1968.
3. Cathcart ES, Ritchie RF, Cohen AS, Brandt K : Immunoglobulins and amyloidosis. Am J Med 52 : 93, 1972.
4. Chastre J, Letenturier P : Les deficits en alpha-1-antitrypsine. Nouv. Presse Med 4 : 3044, 1975.
5. Christensen HE, Rask-Nielsen R : Comparative morphologic histochemical and serologic studies on the pathogenesis of casein induced and reticulosarcoma induced amyloidosis in mice. J Nat Cancer Inst 28 : 1, 1962.
6. Cohen AS, Calkins E : The isolation of amyloid fibrils and a study of the effect of collagenase and hyaluronidase. J Cell Biol 21 : 481, 1964.
7. Çelikoğlu İS : Lepra, tüberküloz ve sarkoidozda serum alfa-1-antitripsin ve majör immunoglobulni seviyelerinin incelenmesi. 5. Göğüs Hastalıkları Yayınları Dizisi, Dilek Matbaası, İstanbul, 1976.
8. Çelikoğlu İS, Göksel MF, Saylan T, Goldberg JD : A preliminary report on a study of serum alpha-1-antitrypsin and immunoglobulin levels in lepromatous Leprosy. Leprosy Rev 47 : 291, 1976.
9. Çelikoğlu İS, Saylan T, Göksel F, Hatemi H, Organcıoğlu M : Behçet hastalığında Alfa-1-antitripsin ve immunoglobulin seviyeleri. İ.Ü. Tıp Fak. Mecm. 41 : 403, 1978.

10. Eriksson S : Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 175 : 197, 1965.
11. Glauser MP : Le deficit en alpha-1-antitrypsine. Consequences physiopathologiques. *Schweiz Med Wechr* 105 : 970, 1975.
12. Glanner GG : The nature and pathogenesis of systemic amyloidosis. *Adv Nephrol*, 4 : 291, 1974.
13. Glenner GG, Ein D, Terry WD : The immunoglobulin origin of Amyloid. *Am J Med* 52 : 141, 1972.
14. Glenner GG, Terry WD, Isersky C : Amyloidosis : Its nature and pathogenesis. *Semin Hematol* 10 : 65, 1973.
15. Jones SH : Pulmonary emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Physical Therapy* 54 : 579, 1974.
16. Kim IC, Franzblau C, Shirahama T, Cohen AS : The effect of papain, pronase, nagrase and trypsin in isolated amyloid fibrils. *Biochem Biophys Acta* 181 : 465, 1969.
17. Lagreu G, Hirbec G : La maladie amyloide, Acquisitions recentes. *Nouv. Presse Med* 1 : 2551, 1972.
18. Laufer A, Fields M, Polliack A : Lysosomal enzymes and their reaction to the distribution and resorption of experimental amyloid. *Acta Path. Microbiol. Scand. Section A* 80 (sup 233) 183, 1972.
19. Laurell CB, Eriksson S : The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J Clin Lab Invest* 15 : 132, 1963.
20. Laurell CB, Kullander S, Thorell J : Effect of administration of a combined estrogen-progestin contraceptive on the level of individual plasma proteins. *Scand J Clin Lab Invest* 21 : 337, 1968.
21. Lieberman J : Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Med Clin N Amer* 57 : 991, 1973.
22. Mancini G, Garbonara AO, Heremans JF : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 2 : 235, 1965.
23. Moroz SP, Cutz E, Balfe JW, Sass-kortsak A : Membranoproliferative glomerulonephritis in childhood cirrhosis associated with Alpha-1-Antitrypsin deficiency. *Pediatrics* 57 : 232, 1976.
24. Musiani P, Tomasi TB. : Isolation, chemical and physical properties of alpha-1-antitrypsin. *Biochemistry*, 15 : 1978, 1976.
25. Önen K, Erkek E : Nefrotik sendrom gösteren periyodik hastalıklı vak'alarda klinik ve laboratuvar bulguları ve Colchicine'le tedavi Cerrahpaşa Tıp Fak. Der. 7 : 331, 1976.
26. Özdemir AI : Böbrek amiloidozisinin Türkiye'deki coğrafi dağılışı, 274 olgunun incelenmesi. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 33 : 191, 1980.
27. Özdemir AI : Böbrek hastalıklarının Türkiye'deki durumu ve coğrafi dağılışı, 1144 olguda yapılan 1280 biyopsinin sonuçları. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 33 : 365, 1980.

28. Özdemir Aİ : Perkütan biyopsi tekniği. A.Ü. Tıp Fak. Mec. 17 : 650, 1964.
29. Özdemir Aİ : Renal amyloidosis in Turkey. Review of 150 cases. Ank. Tıp Bülteni 1 : 269, 1979.
30. Özdemir Aİ : Doğan R. Tokgöz G : Böbrek amiloidozisinin ayırıcı tanısında serum immunoglobulinlerinin değeri. A.Ü. Tıp Fak. Mec. 33 : 203, 1980.
31. Özdemir Aİ, Sökmen C : Familial Mediterranean fever among the Turkish people, Amer J Gastroent 51 : 311, 1969.
32. Özdemir Aİ-Wright JR, Calkins E : Influence of rheumatoid arthritis an amyloidosis of aging. Comparison of 47 rheumatoid patient with 47 controls matched for age. N Engl J Med 285 : 534, 1971.
33. Rowley PT Oette D : Characteristics of antitrypsin activity of human serum. J Clin Path 26 : 48, 1973.
34. Scharpe S Eid M, Coorman W, Lauwers A : Alpha-1-anti-trypsin, an inhibitor of renin, Biochem J 153 : 505, 1976.
35. Sharp HL : Alpha-1-antitrypsin deficiency. Hosp Pract, 6 : 83, 1971.
36. Sharp HL, Bridges RA, Krivit W, Frelr EF : Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin, deficiency : A previously unrecognized inherited disorder. J Lab Clin Med 73 : 934, 1969.
37. Sökmen C, Özdemir Aİ : The spectrum of renal diseases found by kidney biopsy in Turkey. Ann Intern Med 67 : 603, 1967.
38. Talamo RC, Lagley CE, Reed CE, Makino S : Alpha-1-antitrypsin deficiency : a variant with no detectable alpha-1-antitrypsin. Science 181 : 70, 1973.
39. Tokgöz G, Apaydın Ü. : Böbrek hastalıklarında kompleman değerleri (C₃, C₄) Properdin komponentlerinin serum seviyeleri). A.Ü. Tıp Fak. Mec. 31 : 1291, 1978.
40. Turk JL : Immunologie medicale. 2e ed., Masson et Cie, Paris, 1975.
41. Vasques JJ, Dixon FJ : Immunohistochemical anlysis of amyloid by fluorescent technique. J Exp Med. 194 : 727, 1956.
42. Yavuzer S : Hiperoksijenasyon ve serum proteaz inhibitörleri (Alpha-1-antitrypsin ve Alpha-2-Macroglobulni). A.Ü. Tıp Fak. Yayınlarından No : 369, 1978, Ankara.