

Amiloidoz ve Gastrointestinal Sistem

Dr. Kuddusi CENGİZ, Dr. Cem ŞAHAN, Dr. Ertuğrul GÜNER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

- ✓ Sistemik amiloidoz tüm sistemleri etkileyebilir. Sistemik amiloidozda gastrointestinal tutulum sıktır. Otopsi çalışmalarında %70 ile %100 arasında gastrointestinal tutulum gösterilmiştir. Amiloid gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini etkileyebilir. Abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare, kilo kaybı, anoreksi, konstipasyon, üst ve alt gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Motilite bozukluğu sıktır.

Anahtar kelimeler: Sistemik amiloidoz, gastrointestinal sistem, karaciğer

✓ Amyloidosis and The Gastrointestinal Tract

Systemic amyloidosis is not a single disease but results from a variety different diseases. Involvement of the gastrointestinal tract is commonly reported in systemic amyloidosis. Autopsy studies show amyloid deposition in the gastrointestinal tract and liver, %70 to %100. It may cause abdominal pain, vomiting, anorexia, diarrhea, constipation and gastrointestinal bleeding. Systemic amyloidosis affects every part of the gastrointestinal tract from the mouth to the anus.

Key words: Systemic amyloidosis, gastrointestinal tract, liver

Amiloidoz terimi, vücut dokularında homogen eozinofilik materyal depolanması ile karakterize farklı hastalıklar ailesini tanımlar. Bu maddenin diagnostik belirleyicisi kıvrımlı konfigürasyon gösteren fibrillerdir. Virchow tarafından ilk kez tanımlanan bu depozitlerin nişasta gibi iyoda olan affinitesinden dolayı bu isim verilmiştir⁽¹⁾. Amiloid fibrilleri tüm tiplerinde rijid, linear, dallanmamış, keçe gibi sıralanmış görülür⁽²⁻⁴⁾. Amiloid, fibrillerini oluşturan proteinlere göre değişik tiplere ayrılır (Tablo I).

İmmunglobulin hafif zincirinden modifiye olan AL ilk tanımlanan amiloid fibrilidir⁽⁵⁾. Kimyasal yapısının analizinde majör protein komponentin Ig hafif zinciri olduğu gösterilmiştir. Bu zincirin N-terminal ya da Variable (V₁) parçaları veya her iki bölümü taşıdığı görülür. Bunların Bence-Jones proteini ile ilişkisi vardır. %80 vakada nonherediterdir. Primer amiloidozda M komponenti serum ya/ ya da idrarda bulunur. AL iki klinik durumda

bulunur: 1) Plazma hücre diskrazileri 2) Sistemik amiloidozun nonherediter formu.

Sekonder amiloidozda temel protein amiloid A (AA)'dır^(6,7). Kronik enfeksiyon ve inflamatuvar bozukluklarda bu tip görülür. Özellikle AA proteini tüberküloz, lepra, kronik osteomyelit, bronşiektazi, hipogamaglobulinemi, ailevi akdeniz ateşi, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda görülür. AA proteini 76 aminoasitten meydana gelir. AA normal plazma proteini olan serum amiloid A'nın (SAA) proteolitik bölünmesi sonucu oluşur. SAA bir akut faz reaktanıdır ve üretimi inflamatuvar sitümilasyon ile 1000 kattan fazla artar. Artan SAA konsantrasyonu AA'nın oluşmasında öncüdür. Fakat, yükselmiş AA amiloidoza giden yolda tek gereksinim değildir. AA fibroblast, plazma hücreleri, kuppfer hücreleri ve parçalı lökositlerden idendifiye edilebilir fakat üretimi interlökin-1'in makrofaj hücrelerinde üretimini takiben

Tablo I. Amiloidin Sınıflandırılması.

Klinik tanımlar	Amiloid fibrilleri
Primer sistemik amiloidoz	AL
Sekonder sistemik amiloidoz	AA
Diyaliz ile ilişkili amiloidoz	β 2 mikroglobulin
Senil sistemik amiloidoz	TTR
Otosomal dominant polinöropati	TTR
	Apolipoprotein A1
Santral sinir sistemi amiloidleri	
Alzheimer hastalığı	β protein (A4)
Down sendromu	β protein (A4)
Hereditere serebral amiloid anjiyopati	
Dutch tipi	β protein (A4)
İzlanda tipi	Sistain
Amiloidin lokal tipleri	
Medüller karsinom	Prokalsitonin
İslet hücreli tümör	İAPP
Senil kardiyak amiloidoz	ANP
Kutanöz amiloidoz	Keratin

hepatosit hücrelerinin sitümlasyonu sonucu hepatositlerde oluşur. Bazı amiloid formlarının tedavisinde kullanılan kolşisin SAA üretimini ve akut faz reaktanı oluşumunu bloke ederek etkili olur.

Prealbümine bağlı amiloid de temel protein tiroksin bağlayıcı prealbümin olan transthyretindir⁽⁸⁾. Karaciğerde 127 aminoasitli tek polipeptit olarak sentez edilir. Negatif bir akut faz reaktanıdır.

Senil sistemik amiloidozda amiloid fibrilleri transthyretinden oluşur⁽⁹⁾. Senil kardiyak amiloidoz, 80 yaşından sonra ki popülasyonda %25 oranında bulunur. Özellikle hastalık başlangıçta semptomsuzdur. Bazı hastalarda kardiyomegali ve kalp yetmezliği gelişebilir. Transthyretin ayrıca otosomal dominant polinöropatili hastalarda da bulunur. Iowa tipi polinöropati; alt ekstremitte nöropatisi, peptik ulkus ve nefrotik sendrom ile karakterizedir. Bu tipte apo-A1 temel proteindir.

β 2 mikroglobulin, kronik diyaliz hastalarında önemli bir klinik sorun olan amiloidozun patogenezinde rol oynar⁽¹⁰⁾. Özellikle bu amiloid birikimi, karpal tünel sendromu, kistik kemik değişiklikleri ve osteoartropatiye yol açar. Miyokard, karaciğer, dalak ve intestinal mukozada amiloid birikimi gözlenmiştir. β 2 mikroglobulin, HLA A, B, C histokompatibilite klas-1'in hafif zinciridir. 100 aminoasitten oluşur ve molekül ağırlığı 11700 daltondur. β 2 mikroglobulin plazma membranının dışında lokalize olur. Bu nedenle dolaşım havuzunda ki değişikliklerden etkilenir. Dolaşımdaki β 2 mikroglobulinin ana kaynağı immun sistem hücreleri ve hepatositlerdir. Dolaşımdan glomerüler filtrasyon ile temizlenir. Erişkinde günlük üretimi 150-200 mg arasında değişir ve serum konsantrasyonu renal fonksiyonlara göre 1 ile 2 mg/litre arasındadır. β 2 mikroglobulin %97 glomerüllerden filtre olup, proksimal tubülden absorbe edilir ve burada katabolize olur. Bu bakımdan renal yetmezlikte 40 ile 60 kat artar. Diyalizde bu molekül azalmaz, göreceli olarak konsantrasyonu artar. Artan konsantrasyonu sonucu özellikle diyalizde ki hastalarda amiloidoza sebep olur.

Amiloidozun lokalize formu önemli hastalıklarda bulunabilir. Medüller tiroid karsinomunda lokalize amiloid birikir ve bu prokalsitoninden köken alır. Pankreasın adacık hücre tümörlerinde de İAPP (İslet hücreli amiloid polipeptit)'den köken alan amiloidoz bulunabilir. Atriumda bulunan senil atrial amiloidoz tipi de, atrial natriüretik faktörden köken alır.

Sistemik amiloidozda gastrointestinal sistem tutulumu siktir, gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar tüm bölgelerini tutabilir. Otopsi çalışmalarında %70 ile %100 arasında amiloid depolanması gösterilmiştir⁽¹¹⁻¹³⁾. Amiloidozda gastrointestinal semptom-

lar çeşitlidir. Yaygın semptomlar; kilo kaybı, kusma, diyare, konstipasyondur⁽¹⁴⁾. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında 40 hastanın 31'inde kilo kaybı ve anoreksi, 18'de değişmiş ince barsak tipi diyare ve konstipasyon, 16'da kusma ve 12'de abdominal ağrı saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

Oral Lezyonlar:

Makroglossi sıklıdır. Primer amiloidozda %20 ile %50 arasında oluşur. Buna bağlı olarak konuşma, çiğneme, yutma bozukluğu olabilir. Makroglossi, konjenital hipotroidi, glikojen depo hastalıkları, akromegali, Down sendromu, lenfanjioma, nörofibromatozis gibi hastalıklarda da görüldüğünden bunlarında ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Ciddi hava yolu obstrüksiyonu yapmadıkça, hemoraji riski ve yara iyileşmesi zorluğu nedeniyle cerrahi olarak düzeltme önerilmez.

Diş ağrısı, parestezi, patolojik fraktürler, aftöz lezyonlar, yumuşak doku ve mukozal lezyonlar nadir görülür⁽¹⁶⁾. Diğer nadir bulgu ise tükürük bezlerinin infiltrasyonu sonucu sicca sendromudur⁽¹⁷⁾. Tablo II'de gösterilen tükürük salgısını azaltabilen hastalıklardan, bazı özel semptomların varlığı ile rahatça ayrılabilir.

Özofagus Tutulumu

Temel bozukluk motilitenin etkilenme-

sidir⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Buna bağlı olarak gastroözefagial reflü meydana gelebilir. Rubinow ve arkadaşları sistemik amiloidozlu 30 hastanın 19' da (%63) özofagus alt uç sfinkterinde veya özofagus gövdesinde anormal manometrik bulgular tanımlamışlardır⁽²¹⁾. Regürjitasyon ve retrosternal yanma bu hastalarda sık görülür. Özofagus preepitelyal, epitelyal ve postepitelyal savunma mekanizmalarında defektler olabilir. Amiloid birikimi intersellüler sıkı bileşkelerde bozukluk yaparak epitelyal savunma mekanizmalarını bozabilir. Epitelyal transport mekanizmaları, hücre replikasyonu, epitelyal yenilenme üzerine etkileri açık değildir.

Mide Tutulumu

Amiloidozda kanamaya eğilim artması nedeniyle hematemez ve melana sıklığı da artmıştır. Gastroparezi de sık rastlanan bir bulgudur. Mide boşalma hızları uzamıştır. Gastrik amiloid tümör, peptik ülser, gastrik çıkış obstrüksiyonu diğer bulgulardır. Familial amiloidoz da hipotoni ve gastrik boşalmada gecikme sıklığı daha da fazladır⁽²²⁾. Mayo klinik çalışmasında; 769 AL tipi amiloidli hasta incelenmiş, bunlardan 59'da biyopsi ile gastrointestinal amiloidoz gösterilmiştir. 59 hastanın 8'inde semptomatik gastrik tutulum bulunmuş. Bir hastada tümör formasyonu, bir hastada gastrik çıkış yolu obstrüksiyonu saptanmıştır⁽²³⁾.

İnce Barsakların Tutulumu

Amiloid fibrilleri ince barsakta intrinsik ve ekstrinsik sinir sisteminde, kan damarlarında, ince barsak duvarında toplanabilir. Ülkemizde Canbakan ve arkadaşları böbrek biyopsisi ile amiloid tanısı almış 6'sı erkek 14 hastaya duodenal biyopsi yapmışlar. Hastaların tümünde duodenumda amiloid birikimi saptamışlardır⁽²⁴⁾.

Kronik intestinal psödo-obstrüksiyon;

Tablo II. Tükürük Salgısını Azaltan Nedenler.

• Dehidratasyon
• Diyabet
• Poliüri
• Dispne yapan nedenler
• Avitaminoz
• Plummer-Vinson sendromu
• Sjögren sendromu
• İlaçlar
• Tükürük bezi iltihapları

barsağın içeriğinin iletilmemesi sonucu, gösterilebilir bir obstüriksiyon olmaksızın, intestinal obstüriksiyona ait belirti ve bulguların tekrarlayıcı şekilde ortaya çıktığı bir sendromdur. Primer ve diyalize bağlı amiloidozda daha çok kronik psödo-obstüriksiyon gözlenirken, AA tipinde daha sık akut psödo-obstüriksiyon ortaya gözlenir⁽²⁵⁾.

AA tipi amiloid fibrillerinin myenterik pleksusda birikmesi ile nöropati görülürken, β 2-mikroglobulin ve AL tipi amiloid fibrillerinin barsak düz kaslarını infiltre etmesi nedeniyle miyopati görülür.

Klinik olarak semptomatoloji daha çok ince barsak tipi obstüriksiyonla ilişkilidir. Diyare, ince barsak içeriğinin staza uğraması sonucu gelişen aşırı bakteriyel çoğalmaya bağlıdır. Tabloya steatore eklenebilir. Jejunumda meydana gelen sekretuar bir cevap da diyareden sorumlu olabilir. Diyare bazen kontrol altına alınamaz. Carrizosa ve arkadaşları antibiyotik ve antimotilite ajanları ile kontrol altına alınamayan inatçı diyareden ölen hastalar tanımlamışlardır⁽²⁶⁾. Transtretin (TTR) tipi amiloidoz ile birlikte inatçı diyare atakları bildirilmiştir. TTR geninde meydana gelen nokta mutasyon sonucu familial amiloidoz meydana geldiği gösterilmiştir. Kaya ve arkadaşları kronik diyare, idrar retansiyonu ve senkopla seyreden TTR tipi amiloidoz vakası bildirmişlerdir⁽²⁷⁾. Bu vaka da gaita yağ miktarı 16 gr/gün olarak saptanmıştır. Ek ve arkadaşları enterostominin diyareyi kontrol altına almada başarılı olduğunu rapor etmişlerdir⁽²⁸⁾. Octreotid ile kontrol edilebilen diyare vakaları da vardır⁽²⁹⁾.

Kolonun Tutulumu

Kolonik amiloid kendini diyare, kabızlık, intestinal pseudo-obstüriksiyon, inkontinans, rektal kanama, iskemik kolit, intestinal infarktüs, ülserasyon şeklinde gösterebilir. Kumar ve arkadaşları, otopsi çalışmalarında

amiloidoza bağlı megakolon ve volvuluslu bir vaka tanımlamışlardır⁽³⁰⁾.

Karaciğer Tutulumu

Sistemik amiloidozda genellikle hepatomegali bulunur. İzole alkalen fosfataz yüksekliği görülse de, genelde hepatik fonksiyonlar normaldir. Karaciğer tutulumu genelde kötü prognozu gösterir. Karaciğer tutulumu olanlarda ortalama yaşam 5 aydır. Kronik karaciğer hastalığının klinik bulguları az görülür. Portal hipertansiyon ve ösefagus varisleri görülebilir. Ciddi intrahepatik kolestaz primer amiloidozlu hastaların %5'inde görülürken, sekonder amiloidozlu hastalarda görülmez. Portal fibrozis AL tipinde %28, AA tipinde %62, parankimal amiloidoz infiltrasyonu AL tipinde %100, AA tipinde %77 oranında görülür.

İNFLAMATUVAR BARSAK

HASTALIKLARI VE AMİLOİDOZ

İlk kez 1949 yılında tanımlanmıştır (38). Bu konuda en büyük seri Greenstein' in serisidir (39). Bu araştırmacı 1960 ile 1985 yılları arasında Mount Sinai Hastanesinde izlenen 3050 inflamatuvar barsak hastasının 16'sında amiloidoz saptamıştır. Crohn hastalığında amiloidoz oranı ülseratif kolitten biraz daha fazladır (%0.07 ülseratif kolitte, %0.9 crohn hastalığında). Bu hastalıklara ait semptomların başlamasında 1-47 yıl arasında amiloidoz gelişebilse de, ortalama süre 15 yıldır. Crohna bağlı amiloidoz vakalarında erkek hakimiyeti vardır.

Crohn'da amiloid daha çok AA tipindedir. Bunu açıklayıcı mekanizmalar arasında, öncü protein SAA'nın ve CRP'nin crohnda ülseratif kolitten daha yüksek oranda bulunması gösterilebilir.

TANI

Amiloidin tanısı doku biyopsilerinde ami-

loidin gösterilmesi esasına dayanır. Bütün dokular alkalın kongo red ile boyanır. Polarize yeşil ışıkta değerlendirilir, daha sonra örneğe potasyum permanganat ya da alkalın guanidin katılır. Potasyum permanganat ile AA proteinleri 30 dakikada kongo red affinitesini kaybederken, AL proteinleri 120 dakikada, β 2-mikroglobulin ise kısa sürede affinitesini kaybeder. Alkalın guanidin ile AA 1 dakikada, AL 2 saatte kongo red affinitesini kaybeder.

Gastrointestinal sistem amiloidozu tanısı için biyopsi almak kolaydır. Lee ve arkadaşları rektal biopside %94, kolonik biyopside %73, ince barsak biyopsisinde %86, karaciğer biyopsisinde %100, dil veya gingiva biyopsisinde %100 sensitivite saptadılar⁽¹⁵⁾. Karaciğer biyopsisi kanamaya eğilimin fazla olması nedeniyle önerilmez. Chopra ve arkadaşları amiloidozlu hastada karaciğer biyopsisine bağlı karaciğer rüptürü bildirmişlerdir⁽³¹⁾.

Serum amiloid P komponenti (SAP) normal bir plazma proteindir. Amiloidli dokularda birikir. İyod 123 ile işaretli SAP sintigrafisi amiloidozda tutulan organları gösterebilir. SAP sintigrafisi AA tipinde %100, AL tipinde %84, familial formlarda %95 sensitiviteye sahiptir^(32,33).

RADYOLOJİ

Ösefagografide reflü ve ösefagial dilatasyon saptanabilir. Genelde ösefagus peristaltizmi azalmıştır.

Midede dilatasyon, prepylorik ve pylorik sahada daralma görülebilir.

İnce barsak grafilerinde keskin kenarlı kalınlaşma, dilatasyon ve nodüller görülebilir. Özellikle familial amiloidozda duodenal bulbus hipotonik ve dilatedir⁽³⁴⁾.

Kolonda multipl dolma defektleri, ülserasyon, daralma ve rigidite oluşabilir. Bu daha çok sigmoid kolon ve rektumda be-

lirgindir⁽³⁵⁾. Monteiro ve arkadaşları sol kolonun baryumlu grafiden 17 gün sonra dahi baryum ile dolu olduğu bir vaka rapor etmişlerdir⁽³⁶⁾.

ENDOSKOPI

Tada ve arkadaşlarının AA ya da AL tipi amiloidozlu 37 hastada endoskopi bulguları tablo III'de gösterilmiştir⁽³⁷⁾.

Tablo III. Amiloidozda Endoskopi Bulguları.

ÜST ENDOSKOPI	
Ösefagusta:	
•	%6 granüler görüntü
•	%5 erozyon
•	%3 mukozal fragilite
•	%3 yüzeysel ülser
Midede:	
•	%35 granüler görüntü
•	%62 multipl erozyonlar
•	%16 ülserasyon
•	%14 mukozal frajilite
Duodenumda:	
•	%70 granüler görüntü
ALT ENDOSKOPI	
•	%34 granüler görüntü
•	%11 erozyon
•	%9 ülserasyon
•	%9 mukozal frajilite

TEDAVİ

Güz çiğdemi denilen colchium autumnale den elde edilen bir alkaloid olan kolşişin sekonder amiloidozda kullanılabilir. İlacın kendisinde gastrointestinal bulgulara yol açabilir. Barsak epitel hücrelerinin mitozunu metafaz döneminde durdurduğu için diareye sebep olabilir. Karın ağrısı, bulantı, kusma, paralitik ileus, hepatoselüler bozukluk, pankreatit yapabilir. Yan etkileri tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Kolşisinin Yan Etkileri.

Gastrointestinal:
Karın ağrısı, paralitik ileus, karaciğer fonksiyon bozukluğu, diyare, bulantı, kusma, pankreatit.
Hematolojik:
Hemolitik anemi, koagülopati, kemik iliği hipoplazisi, lökositoz
Kardiyovasküler:
Vazodilatasyon, aritmi, hipovolemi, hipotansiyon, miyokard kasılmasında azalma, myokardit
Respiratuvar:
Dispne, ARDS
Renal:
Proteinüri, hematüri, akut böbrek yetmezliği
Nöromusküler:
Mental durumda değişiklik, koma, konvülsiyon, nöropati, rabdomiyoliz
Metabolik:
Metabolik asidoz, hiponatremi, hipokalsemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi
Diğer:
Ateş, hipotermi, azospermi, sterilite, alopesi

Geliş tarihi : 06.08.1999

Yayına kabul tarihi : 18.04.2000

Yazışma adresi:

Dr. Kuddusi CENGİZ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

55139 Kurupelit, SAMSUN

KAYNAKLAR

1. Friedreich N, Kekule A. Zur Amyloidfrage. Virchows Arch 1859; 16: 50.
2. Cohen AS. High resolution ultrastructure, immunology and biochemistry of amyloid. In Mondema E, Ruinen L, Scholthen JH, Cohen AS, editors: Amyloidosis. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1968.
3. Shirahama T, Cohen AS. High resolution electron microscopic analysis of the amyloid fibril. J Cell Biol 1967; 33: 679.
4. Glenner GG. Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrilloses. N Eng J Med 1980; 302: 1283-1292.
5. Glenner GG. Human amyloid protein: Diversity and uniformity. Biochem Biophys Res Commun 1970; 41: 1013.
6. Stone MJ. Amyloidosis: A final common pathway for protein deposition in tissues. Blood 1990; 75: 531.
7. Cohen AS, Connors LH. The pathogenesis and biochemistry of amyloidosis. J Pathol 1987; 151: 1.
8. Buxbaum J. The amyloidoses. Mt Snia J Med. 1996; 63: 16-23.
9. Westermak P. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 2843.
10. Grovic PD. Polymerization of intact β 2-microglobulin in tissue causes amyloidosis in patients on chronic hemodialysis. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 7908.
11. Cooley RN. Primary amyloidosis with involvement of the stomach. Am J Roentgenol 1953; 70: 428.
12. Rocken C, Saeger W, Linke RP. Gastrointestinal deposits in old age. Pathol Res Pract 1994; 190: 641.
13. Yamada M, Hatakenyama S, Tsukagoshi H. Gastrointestinal amyloid deposition in AL (primary or myeloma-associated) and AA (secondary) amyloidosis. Hum Pathol 1985; 16: 1206.
14. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidosis. N Engl J Med 1997; 337: 898.
15. Lee JG, Wilson JAP, Gottfried MR, et al. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. South Med J 1994; 87: 243.
16. Al-Hashimi I, Drinnan AJ, Uthman AA, et al. Oral amyloidosis: Two unusual case presentations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63: 586.
17. Alvi A, Myssiorek D, Bhuiya T. Primary salivary gland amyloidosis causing sicca syndrome. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 487.
18. Gilat T, Spiro H. Amyloidosis and the gut. Am J Dig Dis 1968; 13: 619.
19. Gitking MJ, Wright SC. Amyloidosis complicating inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1990; 35: 906.

20. Goffin YA. Amyloid proteins and amyloidosis. Complexity updated. *Acta Clin Belg* 1989; 44: 37.
21. Rubinow A, Burakoff R, Cohen AS, et al. Esophageal manometry in systemic amyloidosis: A study of 30 patients. *Am J Med* 1983; 75: 951.
22. Steen L, Ek BO. Familial amyloidosis with polyneuropathy: A long term follow up of 21 patients with special references to gastrointestinal symptoms. *Acta Med Scand* 1983; 214: 387.
23. Menke DM, Kyle RA, Fleming CR, et al. Symptomatic gastric amyloidosis in patients with primary systemic amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 763.
24. Canbakan B, Karahisar S, Seçkin S, Oğuz D, Eskiöglu E, Adanalı S. Duodenal biopsy findings in patients with renal amyloidosis. *The Turkish J of Gastroenterol* 1997; 8: 185-187.
25. Tada S, Lida M, Yao T, et al. Intestinal pseudo-obstruction in patients with amyloidosis: clinicopathologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gut* 1993; 34: 1412.
26. Carrizosa J, Lin KY, Myerson RM. Gastrointestinal neuropathy in primary amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1973; 59: 541.
27. Kaya M, Çetinkaya H, Aras D ve ark. Kronik diyare, idrar retansiyonu ve senkopla seyreden TTR tipi amiloidoz vakası. *Güncel Gastroenteroloji* 1997; 4: 601-606.
28. Ek BO, Holmlund DEW, Sjodin JG, et al. Enterostomy in patients with primary neuropathic amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 1978; 70: 365.
29. Yam LT, Oropilla SB. Octreotide for diarrhea in amyloidosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 577.
30. Kumar SS, Appavu SS, Abcarian H, et al. Amyloidosis of the kolon: Report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 541.
31. Chopra S, Rubinow A, Koff RA, et al. Hepatic amyloidosis. *Am J Pathol* 1984; 15: 186.
32. Friedman S, Janowitz HD. Systemic amyloidosis and gastrointestinal tract. *Gastro Chn North Am* 1998; 27: 595-614.
33. Hawkins PN, Pepys MB. Imaging amyloidosis with radiolabeled SAP. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 595.
34. Steen LE, Oberg L. Familial amyloidosis with polyneuropathy: Roentgenological and gatroscopic appearance of gasrointestinal involvement. *Am J Gastroenterol* 1983; 78: 417.
35. Seliger G, Krassner RL, Beranbaum ER, et al. The spectrum of roentgen appearance in amyloidosis in the small and large bowel. *Radiology* 1971; 100: 63.
36. Monteiro JG. The digestive system in familial amyloidotic polyneuropathy. *Am J Gastroenterol* 1971; 60: 47.
37. Tada S, Lida M, Yao T, et al. Endoscopic features in amyloidosis of the small intestine: Clinical and morphologic differences between chemical types of amyloid protein. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 45.
38. Cohen H, Fishman AP. Regional enteritis and amyloidosis. *Gastroenterology* 1949; 12: 502.
39. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: A 50 year experience with 25 patients. *Medicine* 1992; 71: 261.