



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYAK AMİLOİDOZLU OLGULARDA SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA DAİR İLERİ EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Dr. Ertan Andaç AL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA ŞEHİR HASTENESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYAK AMİLOİDOZLU OLGULARDA SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARINA DAİR İLERİ EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELERİN İNCELENMESİ

Dr.Ertan Andaç AL

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji kliniğinde tıpta uzmanlık eğitimim sürecinde eğitimime katkısı bulunan ailem, hocalarım ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Öncelikli olarak bugüne kadar hiçbir konuda benden desteklerini esirgemeyen annem Nilgün AL'a ve babam Nevzat AL'a şükranlarımı sunarım.

Kardiyoloji eğitimim sırasında deneyimlerini benimle paylaşıp bakış açımı genişleten, bir hocadan öte ailemden biri olarak gördüğüm Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Tanıştığımız ilk günden bu yana her daim yanımda olan ve asistanlık sürecimde tüm sıkıntılarıma ortak olan sevgili eşim Dr.Ceren ÖZDEMİR AL'a çok teşekkür ederim.

Tıp ve Kardiyoloji eğitimlerim sırasında üzerimde emeği geçen isimlerini yazmakla bitiremeyeceğim tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma şükranlarımı sunarım.

Başta asistanlıktaki yol arkadaşlarım olan eş kıdemlerim Dr.Mehmet Uğur ÇALIŞKAN ve Dr.Ceren Yağmur DOĞRU YILMAZ olmak üzere tüm Yüksek İhtisas ailesine ve Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ailesine teşekkürlerimi iletirim.

ÖZET

Kardiyak Amiloidozlu Olgularda Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Dair İleri Ekokardiyografik Parametrelerin İncelenmesi

Giriş: Sistemik amiloidoz; birçok farklı organ sistemini tutan, nadir görülen ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Hücreler arası boşlukta amiloid fibrillerinin birikimiyle karakterizedir. Kalp en sık tutulan organdır. Kardiyak tutulum hastalık için sağkalımı belirleyen en önemli faktördür. Kardiyak tutulumun ciddiyeti arttıkça prognoz kötüleşir. Bu yüzden hastalığın erken tanı alması, tedavi sonuçlarını belirlemede büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada kardiyak amiloidozun tanısında ve prognozunu belirlemede kullanılmak üzere miyokardiyal iş indeksleri, ventriküloarteriyel eşleşme gibi ileri ekokardiyografik parametreleri incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 01.03.2019 ile 30.12.2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi kardiyoloji kliniğinde kardiyak amiloidoz tanısı almış 18 yaş üstü 29 Kardiyak AL amiloidozlu hasta ve amiloidoz tanısı olmayan fakat ekokardiyografide duvar kalınlıkları artmış (>12mm) izlenen 29 sağlıklı gönüllü dahil edildi. EF'nin %20'nin altında olması ve ciddi kapak patolojisi izlenmesi dışlama kriteri olarak belirlendi. Hastaların ilk başvurularındaki detaylı ekokardiyografik incelemeleri tecrübeli bir ekokardiyograf tarafından yapılmıştı. Hastaların ekokardiyografik görüntüleri, başvuru anındaki kan değerleri, kayıt altına alınmış komorbid hastalıkları retrospektif olarak incelendi. MAPSE, global longitudinal strain, miyokardiyal iş indeksleri ve ventriküloarteriyel eşleşme gibi parametrelerin öncelikle tanı koydurmadaki gücü test edildi. Ardından kardiyak amiloidozlu grupta bu parametrelerin sağkalımla olan ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerden ventriküloarteriyel eşleşme hariç hepsi hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi. ROC analizlerinde GCW (global constructive work), MAPSE ve E/e'nin tanı koymadaki gücü GLS (global longitudinal strain) ve GWI (global work index)'ten daha yüksek bulunmuştur. Literatürde bu hasta grubunun ayrımı için önerilen yeni bir parametre olan EF/GLS'yi test ettiğimizde bu

parametrenin GLS'den daha spesifik ve onunla benzer sensitivitede olduğunu gördük. Çalışmamız ek olarak EF/MAPSE oranının kardiyak amiloidoz ayrımın kullanıldığı ilk çalışmadır. Yaptığımız analizler sonucunda kardiyak amiloidoz tanısı koymada EF/MAPSE'yi 5,65 ve üzeri değerler için %89,7 sensitif %89,7 spesifik bulduk (AUC:0,913, p<0,001). Bununla birlikte bu parametre araştırmamızdaki tanısal gücü en yüksek parametre olmuştur. Öte yandan bu parametrelerin sağkalımla ilişkisi araştırıldığında herhangi bir istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bu durumun örneklem sayısın düşük ve hasta grubunun geç tanı almış ileri evre hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç: Çalışmamızda EF/MAPSE, MAPSE, E/e' gibi ölçümü daha kolay parametreler kardiyak amiloidoz tanısında GLS'den üstün sensitivite spesifite oranları göstermiştir. Özellikle EF/MAPSE indeksi literatürde bu konuda daha önce değerlendirilmemiş olup daha geniş çaplı araştırmalarda test edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz. GCW ise bu ölçümlere kıyasla daha çok teknik gerektiren fakat ileri merkezlerde GLS'ye ek yeni tanısal bilgiler sağlayabileceğini düşündüğümüz bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak amiloidoz, ekokardiyografi, strain görüntüleme, MAPSE

ABSTRACT

Analyzing Advanced Echocardiographic Parameters of Left Ventricular Functions in Patients with Cardiac Amyloidosis

Aim: Systemic amyloidosis is rare disease which affects multiple organ systems and has a substantially high mortality rate. It is characterized with extracellular deposition of amyloid fibrils. Heart is the most affected organ. Cardiac involvement is the main factor which determines the survival rates. Advanced cardiac involvement portends a worse prognosis. Thus, early diagnosis of disease has utmost importance about treatment outcomes. In this study, we have aimed to research the diagnostic and the prognostic value of advanced echocardiographic parameters like GWI, GCW, Ventriculoarterial coupling.

Materials and Methods: Research data has been collected between 01.03.2019 and 30.12.2022. We have included patient greater than 18 years old. 29 AL cardiac amyloidosis patients which are diagnosed at Ankara City Hospital Cardiology Department and 29 healthy volunteers which have left ventricular hypertrophy (>12mm) were included. Our exclusion criteria was having severe heart failure (EF less than %20) or having severe valvular disease. First echocardiographic examination of all patients were performed by an experienced echocardiographer. We have retrospectively analyzed the echocardiographic images, blood test results and comorbid diseases. Firstly, we have investigated the diagnostic value of MAPSE, global longitudinal strain, myocardial work indices and ventriculoarterial coupling. Later, We have looked for the relation between these parameters and survival in cardiac amyloidosis patients.

Results: There was a statistically significant difference between groups in terms of echocardiographic parameters except ventriculoarterial coupling value. ROC Curve analyzes showed that MAPSE, GCW, E/e' have a greater sensitivity and specifity than GLS and GWI for the diagnosis of cardiac amyloidosis. When we tested a novel parameter –EFSR (EF-strain ratio or EF/GLS) -which has recently published, we found that it has a similar sensitivity with GLS but has a better

specificity. Our research seems to be first in literature at using EF/MAPSE ratio to discriminate cardiac amiyloidosis and other LVH patients. We have found that it has %89.7 sensitivity and specificity value for a cuttoff value greater than 5.65 (AUC:0.913, p:0.001). Thus EF/MAPSE has been found to have a better diagnostic value than other parameters in our study. However we couldn't find any relation between survival and these parameters we have investigated. A relatively small sample size and having mostly advanced stage patients in our population may have contributed to this result.

Conclusion: In our study EF/MAPSE, MAPSE and E/e' values has showed a greater diagnostic value with a higher sensitivity and specificity than GLS. Especially the EF/MAPSE ratio has not been investigated before and we think that it may prove more useful information in other studies with a prospective design and a bigger sample size. GCW is a more complicated technique than those mentioned above, and it may has additional diagnostic value on top of GLS in the advanced referal centers.

Keywords: Cardiac amyloidosis, echocardiography, strain imaging, MAPSE.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
KISALTMALAR VE SEMBOLLER vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. AMİLOİD PATOGENEZİ: 3
2.2. LOKALİZE AMİLOİDOZ 4
2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ: 5
2.4. AMİLOİDOZDA ORGAN TUTULUMLARI ve KLİNİK PREZENTASYONLAR 7
2.5. TANIDA KULLANILAN TETKİKLER 12
2.6. TANI ALGORİTMASI 24
2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER 30
2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE KARDİYAK PROBLEMLERİN YÖNETİMİ 32
3. MATERYAL VE METOD 40
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
5. BULGULAR 43
6. TARTIŞMA: 52
7. SONUÇ: 57
KAYNAKLAR 58
ÖZGEÇMİŞ 65
EKLER 67
EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU 67
EK 2. ETİK KURUL ONAYI 73

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

AApo	Apolipoprotein amiloidozu
AF	Atrial fibrilasyon
ALect2	Lökosit kemotaktik faktör 2 ilişkili amiloidoz
EKG	Elektrokardiyogram
GCW	Global Constructive Work
GİS	Gastrointestinel Sistem
GLS	Global Longitudinal Strain
GWI	Global Work Index
ICD	İmplantabl kardiyoverter defibrilatör
KEF-KY	Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SAP	Serum Amiloid Proteini
vATTR	Varyant tip transtiretin amiloidoz
VT	Ventriküler Taşikardi
wtATTR	Vahşi tip transtiretin amiloidoz

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo **Sayfa**

Tablo 2.1. Kardiyak amiloidozun non-invaziv ve invaziv (ekstrakardiyak biyopsi ile amiloidoz tanısı kesinleşmiş) tanısında ekokardiyografi ve Kardiyak Mr kriterleri 19

Tablo 2.2. Transtiretin Kardiyak Amiloidozunu Saptamada Bifosfonat Sintigrafisinin Muhtemel Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatiflikleri..... 21

Tablo 2.3. Kardiyak ve Ekstrakardiyak Amiloidozun Kırmızı Bayrakları..... 25

Tablo 2.4. Hafif-Zincir ve Transtiretin Amiloidozunda prognostik evreleme skorları..... 31

Tablo 2.5. Otolog Kök Hücre Nakli İçin Uygunluk Kriterleri 33

Tablo 2.6. Amiloidozu Olan Hastalarda Uygun Tedavi Seçenekleri 34

Tablo 5.1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgilerin dağılımı 43

Tablo 5.2. Kardiyak Amiloidozlu grubun Mayo Clinic 2012 Evrelerinin Dağılımları 44

Tablo 5.3. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması 45

Tablo 5.4. Ekokardiyografik Bulguların Karşılaştırılması 46

Tablo 5.5. Çeşitli Ekokardiyografik Değerlerin Amiloidoz Tanısını Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi..... 47

Tablo 5.6. Amiloidoz Tanısı Alanlarda BNP ve Troponin Değerlerinin mortaliteye göre Karşılaştırılması 48

Tablo 5.7. ES/GLS ve EF/MAPSE Parametrelerinin Amiloidoz Tanısını Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi..... 51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 2.1. AL amiloidozlu ve kardiyak tutulumu olan bir hastanın EKG örneği. ... 13

Şekil 2.2. Kardiyak amiloidozlu bir olguya ait ekokardiyografi görüntüleri 17

Şekil 2.3. Bull's Eye haritalamada apikal korunum paterni 18

Şekil 2.4. ATTR kardiyak amiloidozlu olgunun 99mTc-PYP PET bulguları..... 22

Şekil 2.5. Kardiyak amiloidoz için tarama önerilen durumlar 26

Şekil 2.6. Kardiyak amiloidoz tanı algoritması 29

Şekil 5.1. Çeşitli ekokardiyografik parametrelere ait amiloidoz tanısı öngördürmedeki ROC-Eğrileri..... 49

Şekil 5.2. MAPSE ile GLS değerlerinin korelasyon grafiği 50

Şekil 5.3. GCW ile GLS değerlerinin korelasyon grafiği 50

Şekil 5.4. EF/MAPSE ve EF/GLS değerlerin amiloidoz tanısını ayırt etmede öngörücü değerlerinin analizi..... 51

1. GİRİŞ

Sistemik amiloidoz; farklı türde protein öncüllerinin yanlış katlanmaları sonucu vücuttaki normal fizyolojik süreçlerle yıkılamayan amiloid fibrilleri halinde hücrelerarası boşlukta birikmesiyle karakterize, birçok farklı organ sistemini tutan, ilerleyici bir hastalıktır. Hemen hemen her organ sistemini tutabilmesi ve buna bağlı farklı klinik bulgulara yol açması tanı ve tedavi sürecini güçleştirmektedir [1].

Kardiyak amiloidoz; vakaların %98'inden çoğunun kalpte immünglobulin hafif zincir veya TTR (transtretin) birikimlerine bağlı olduğu, fenotipik olarak hipertrofi ve restriksiyona bağlı özelliklerin görüldüğü, nihai olarak kalp yetersizliğine ilerleyen spesifik bir infiltratif kardiyomyopati tipidir [2].

Genel toplumda sıklığının oldukça nadir olduğu düşünülmesine rağmen; hipertrofik kardiyomyopati, aort darlığı, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları veya karpal tünel cerrahisi uygulanan hastalar gibi özel populasyonlardaki taramalarda daha yüksek prevelans oranları bildirilmiştir [3].

Klinik pratikte kardiyak amiloidoz vakaları büyük oranda tanısız kalmakta ve hastalar şikayetleri başladıktan sonra tanı alana kadar birçok farklı sağlık sağlayıcısı tarafından aylar hatta yıllar boyu görülmelerine rağmen halen son dönem kalp hastalığı ile başvurular devam etmektedir [4].

Kardiyak amiloidozda tanıda geç kalınan vakalarda kardiyak hasarın geri dönüşsüz olduğu ve bu hastaların spesifik tedaviye kötü yanıt verdiği bilinmektedir. Günümüzde hastalığa özgü tedaviler ile erken dönemde tanı alan hastalarda mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı düşüşler sağlanmaktadır. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda doktorlar arasında amiloidoz farkındalığının artırılmasının büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

Kardiyak amiloidoz tanısı altın standart olarak endomyokardiyal biyopsi ile konmaktadır. Kalp dışı bir organın veya dokunun biyopsisinde amiloid birikimi gösterilmesi ve beraberinde destekleyici görüntüleme yöntemlerinin bulunması da tanı koydurucudur. Fakat günümüzde klinik bulgular ve laboratuar bulgularına ek olarak kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, strain ekokardiyografi ve

teknesyum-99m-pirofosfat işaretli sintigrafi gibi invaziv olmayan yöntemlerle de amiloidoz tanısı konulabilmektedir [2].

Bu çalışma ile kardiyak amiloidoz tanısında standart ekokardiyografik parametrelere ek olarak "sol ventrikül myokardiyal iş indeksi ve ventriküler-arteriyel eşleşme" gibi ileri ekokardiyografik parametrelerin tanısal değerlerinin incelenmesi ve mümkünse hastalığa özgü eşik değerlerinin saptanması amaçlanmıştır. Böylece invaziv olmayan, ucuz ve kolay erişilebilir bir yöntem olan ekokardiyografi ile hastalığın daha erken evrelerde tanısına yönelik yeni veriler elde edilebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

Amiloid kelimesi (latince “amylum” nişasta kelimesinden türetilmiş) ilk defa 1854 yılında Alman patolog Dr.Rudolf Virchow tarafından başta sellüloz veya nişasta ilişkili olduğuna inanılan fakat daha sonraları protein yapısında olduğu gösterilen patolojik bir örnek için kullanılmıştır. Amiloid hakkındaki modern çalışmalar histolojik olarak amorf görünüme sahip bu maddenin submikroskopik fibriller yapılarının gösterilmesiyle başlamıştır. 1974 yılında Helsinki’de düzenlenen “2.Uluslararası Amiloidoz Sempozyumu”nda ilk iki amiloid fibriller proteini tanımlanmış ve modern amiloid sınıflandırması ortaya çıkmıştır [5].

Uluslararası Amiloidoz Derneği’nin 2022 yılındaki son toplantısında şu ana kadar tanımlanmış amiloid fibril proteinlerinin sayısı 42 olarak belirtilmiş olup, bunlardan 14’ü sadece sistemik birikim gösterirken, 24’ü sadece lokal amiloid birikimlerine yol açmakta, 4 tanesi ise hem lokal hem de sistemik amiloid birikimlerinde izlenebilmektedir [6].

Patolojik örneklerde hücreler arası boşlukta biriken bu amiloid fibrillerinin kongo kırmızısı ile boyandıktan sonra polarize ışık mikroskobunda birefrenjans vermesi patognomoniktir. Günümüzde kongo boyaması halen tanıda altın standart olmayı korusa da “Western Blot” tekniği, immünhistokimya, immünelektron mikroskopisi, kütle spektrometrisi gibi yöntemlerle amiloid fibrillerinin yapısının daha detaylı incelenmesi mümkün kılınmıştır [7, 8].

Sistemik amiloidoz; farklı türde protein öncüllerinin yanlış katlanmaları sonucu vücuttaki normal fizyolojik süreçlerle yıkılamayan amiloid fibrilleri halinde hücreler arası boşlukta birikmesiyle karakterize, birçok farklı organ sistemini tutan, ilerleyici bir hastalıktır [1].

2.1. AMİLOİD PATOGENEZİ:

Amiloidogenez; normal fizyolojik protein katlanması sürecine paralel veya ona alternatif olarak meydana gelen ve hücreler arası mesafede çözünemeyen, toksik agregatların birikimiyle sonuçlanan bir süreçtir. Altta yatan etyolojiden bağımsız olarak tüm amiloid tiplerinde ekstrasellüler birikim klasik olarak β-katman ikincil

formasyonundaki protofilamentlerin bir araya gelerek oluşturduğu 7,5-10 nm çapındaki amiloid fibrillleri şeklinde olur [9].

Amiloidozda proteinlerin yanlış katlanma süreçleri farklı mekanizmalar sonucu karşımıza çıkabilir. Örneğin senil amiloidozu olan hastalarda normal transtiretin proteini yaşla birlikte artan patolojik katlanma eğilimine sahip olabilir. Buna ek olarak herediter amiloidozda tek bir aminoasitin bir başkasıyla yer değiştirmesi ile yanlış katlanma eğilimi artmış bir protein sentezi karşımıza çıkabilir. Ayrıca kronik hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi uzun süre yüksek serum konsantrasyonlarına sahip bir protein de (bu örnekte β2-mikrogloblulin) amiloidogenez için öncül bir basamak oluşturabilmektedir. Bir diğer mekanizma olarak bir protein öncülünün proteolitik remodeling süreci sonucu ortaya çıkan (Alzheimer hastalığında görülen β-amiloid prekürsör proteini gibi) amiloidojenik proteinler örnek verilebilir [10].

Tüm amiloid birikimleri köken aldıkları protein yapıdan bağımsız olarak yapılarında serum amiloid proteini (SAP) adı verilen bir glikoprotein içerirler. SAP'ın yapısında amiloid fibrillerine spesifik bağlanma noktası mevcuttur [11]. Bu özellik sayesinde radyoizotop işaretli SAP amiloid birikimlerini göstermek için bir görüntüleme modalitesi olarak kullanılabilmektedir [12].

SAP proteolize karşı korunmuş yapısı sayesinde amiloid fibrillerini yıkıma dirençli hale getirir. Proteoglikan yapısındaki maddeler de amiloid birikimlerinde oldukça sık karşımıza çıkarlar ve amiloid birikimlerinin karbonhidrat bileşimine katkıda bulunurlar. Bunlar içerisinde özellikle heparan sülfat proteoglikanlar dokuda fibriler proteinlerinkine benzer birikme kinetiğine sahiptir ve laminin, entaktin ve kollajen IV gibi hücre dışı matrisin kurucu elemanları ile lokalize olur. Bu moleküller fibril oluşumunun başlangıç basamağında bir iskelet görevi görerek, doku içerisinde amiloid fibrillerinin birikmesi için bir hedef görevi görebilir [13-15].

2.2. LOKALİZE AMİLOİDOZ

Amiloidoz tuttuğu organ sistemlerine göre lokalize amiloid birikimi ve sistemik amiloidoz olarak ikiye ayrılabilir. Lokalize amiloid birikimleri oldukça nadir görülmektedir ve tüm amiloidoz vakalarının %7-12'sini temsil etmektedir. Lokalize hafif zincir birikimleri lokal bir B-hücre klonu tarafından salgılanan ve

üretildiği organda biriken immünglobulin hafif zincirleridir. Sistemik amiloidozun aksine dolaşımda immünglobulin hafif zincirleri izlenmez. Lokalize amiloidde klinik bulgular tutulumun yerine göre değişmektedir. Larinks, trakea, akciğerler, cilt ve üriner yol en çok tutulan yerlerdir. Lokalize amiloid birikimleri tümör benzeri kitleler oluşturarak bası etkisine bağlı semptomlar oluşturabilirler. Büyük merkezlerin serilerinde ortalama tanı yaşı 58-59,5 bildirilmiş olup hastaların iki cinsiyet arasındaki dağılımı birbiriyle benzerdir. Bir hastada lokalize amiloid açısından tanısal araştırma yapılırken mutlaka sistemik amiloidozun dışlanmasına yönelik hematolojik incelemeler de yapılmalıdır. Ürotelyum, larink, farinks gibi lokalize amiloid birikimin sık görüldüğü yerlerin tutulumunda serum ve idrarda monoklonal protein bulunmayışıyla sistemik amiloidoz tanısı kolaylıkla dışlanabilir, fakat atipik organ tutulumlarında daha detaylı bir araştırma gerekmektedir. Başlıca tedavi endikasyonunu semptom kontrolü oluşturmaktadır ve hastaların %50 ila %75'inde tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. En sık yöntem cerrahi eksizyon olmakla birlikte radyoterapi, sistemik veya lokal steroid uygulamaları da tedavide kullanılabilmektedir. Lokalize amiloidozlu hastalarda ortalama yaşam beklentisi büyük oranda genel topluma benzerdir ve sistemik amiloidoza ilerleyiş oldukça azdır [16-18].

2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ:

Sistemik amiloidoz farklı tipte protein öncüllerine bağlı gelişebilen birden çok organ sisteminin tutulduğu amiloidoz tipidir. Birçok farklı proteinle ilişkili sistemik amiloidoz gösterilmiş olmakla birlikte Birleşik Krallık Ulusal Amiloidoz Merkezinin verilerine göre en sık görülen tipler olan AL, AA ve ATTR amiloidoz ülkedeki vakaların yaklaşık %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Yine aynı verilere göre 1987'deki ilk verilerden bu yana AL amiloidoz sıklığı yatay bir seyir göstermekteyken AA amiloidoz sıklığında belirgin bir azalma ve ATTR amiloidoz sıklığındaysa tam tersi bir artış bildirilmektedir. Bunun muhtemel sebebi olarak inflamatuar hastalıkların tedavisinde kullanılan yeni biyolojik ajanlarla inflamatuar sürecin daha iyi kontrol altına alınması gösterilebilir. Öte yandan kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik yöntemler gibi invaziv olmayan tanı yöntemlerinin gelişimine bağlı olarak ATTR daha sık saptanır olmuştur [19].

Sistemik amiloidoz insidansı ile ilgili ilk toplum temelli çalışma Mayo Clinic ve bağlı hastaneleri tarafından 1950-1989 arasında Olmsted County, Minnesota'da yürütülmüş ve 1992 yılında yayınlanmıştır. Burdaki verilere göre AL amiloidoz sıklığı milyonda 3 ila 5 olarak bildirilmiştir [20]. Kyle ve arkadaşlarının yürüttüğü ve yine Olmsted County'deki kayıtların incelendiği 1990-2015 yılları arasını kapsayan bir diğer çalışmada AL amiloidozun yaş ve cinsiyete göre uyarlanmış insidansı milyonda 12 olarak bildirilmiştir [21]. Duhamel ve arkadaşlarının 2012-2016 yılları arasındaki Fransa'nın Limousin bölgesindeki AL amiloidoz vakalarını inceledikleri toplum temelli bir başka çalışmada insidans milyonda 12,5 vaka olarak bildirilmiştir [22].

Yıllar içerisinde insidansta görülen bu artış gelişen tanı yöntemleri ve doktorların amiloidoz hakkındaki farkındalıklarının artışı ile açıklanabilir.

ATTR amiloidozda ise varyant tip ve vahşi tip arasında belirgin bir epidemiyolojik fark izlenmektedir. Varyant tip ATTR'nin avrupa genelindeki görülme sıklığının 1:100.000 olduğu düşünülmektedir [19]. Fakat farklı toplumlardaki gen mutasyonlarına bakıldığında mutant gen taşıyıcılarının sıklığı arasında coğrafi bölgelere göre belirgin farklar olduğu görülmektedir. ABD'de afro-amerikan toplumda %3-4 sıklığında izlenen Val122Ile mutasyonu oldukça düşük bir penetransa sahiptir ve geç başlangıçlı amiloid kardiyomyopatisi ile ilişkilidir [23]. ABD dışında en sık izlenen mutasyon ise Val30Met olup Brezilya, Japonya, İsveç'in kuzeyi ve Portekizde endemiktir. Bu varyantın Portekizdeki görülme sıklığı 1:538 iken İsveç'in kuzeyinde %4 oranında görülmektedir [24, 25]. Fakat bu iki ülke arasında Val30Met taşıyıcılarının hastalık penetrası arasında ciddi bir fark mevcuttur. İsveç'de penetrans %11 iken Portekiz'de %80 olarak izlenmektedir [26].

wtATTR(Vahşi tip amiloidoz)'da ise yeterli sayıda toplum temelli insidans çalışması bulunmasa da spesifik popülasyonlara ait insidans verileri bu tipin sanıldığından daha sık görüldüğünü göstermektedir. Otopsi serilerinde yaşla artan bir insidans görülmektedir ve 80 yaş üstü %20-25, 95 yaş üstünde ise %37 oranında wtATTR bildirilmiştir [27] [28]. KEF-KY(Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği) tanısı alan 60 yaş üstü sol ventrikül hipertrofisi (>12mm) olan hastaların incelendiği prospektif bir çalışmada çalışmaya alınan 120 hastanın 16'sında sintigrafik inceleme

ile orta-ciddi tutulum gösterilmiş olup bu grupta %13,3'lük bir sıklık bildirilmiştir [29]. Ciddi aort darlığı nedeniyle cerrahi kapak replasmanı yapılan hastalara ait retrospektif çalışmalarda %6-12'lik bir wtATTR sıklığı bildirilmiştir ve bu durumun kötü sonlanım noktaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30, 31]. Transkatater aort kapak implantasyonu (TAVI) yapılan 151 hastada yürütülen bir tarama çalışmasında ise %16 hastada ATTR amiloidoz ile uyumlu sintigrafik tutulum izlenmiştir. Bu hastaların %62'sini düşük akım düşük gradiyentli aort darlıklıklı hastalar oluşturmaktadır [32].

Lumbar spinal stenoz ve bilateral karpal tünel sendromu amiloidoz için kırmızı bayraklardan bazılarıdır ve bu hastalıklar için cerrahi girişime giden hastalarda da artmış amiloidoz sıklığı bildirilmektedir. Karpal tünel cerrahisine giden hastaların incelendiği çalışmalarda amiloidoz sıklığı %7 olarak saptanmış olup bu oran 60 yaş üzerinde, sol ventrikül hipertrofisi olan ve bilateral karpal tünel sendromu nedeniyle opere edilen hastalarda %14'e, sol ventrikül hipertrofisi bulunan ve her iki elinden opere edilen erkek hastalarda ise %33'e kadar çıkmaktadır [3].

2.4. AMİLOİDOZDA ORGAN TUTULUMLARI ve KLİNİK PREZENTASYONLAR

Amiloidozun beyin dışında bütün organları etkileyebilmesiyle beraber sıklıkla etkilenen organ sistemleri böbrekler, kalp, sinir sistemi, karaciğer, ve gastrointestinal sistemdir. Yumuşak doku ve akciğerler de etkilenebilen organlar arasında yer almaktadır. Amiloidozda başvuru semptomları genel yorgunluk, kilo kaybı, egzersiz dispnesi ve ortostotik hipotansiyon gibi tek bir hastalığı özgü olamayan sistemik şikayetlerdir. Takip eden dönemde organ tutulumlarının yeri ve ilerleyişine bağlı farklı semptomatoloji ile karşılaşılabilir.

Böbrek amiloidozda sıklıkla tutulan organlardan biridir. Böbrek tutulumu en sık AL ve AA amiloidozda görülür. ATTR, ALECT2, Fibrinojen A-alfa, Apolipoprotein A1-A2-A4 amiloidoz tipleri ise daha nadir görülen renal amiloidoz sebepleridir. AL amiloidozda yaklaşık %57 oranında renal tutulum görülürken; AA tip amiloidozda renal etkilenim ön planda olup hastaların %97'den fazlasında hastalık proteinürik renal bozuklukla karşımıza çıkar. Renal tutulum çoğunlukla asemptomatik proteinüri veya klinik olarak aşikar nefrotik sendrom olarak karşımıza

çıkar. Diyabetik olmayan bir kişi nefrotik düzeyde proteinüri ile başvurduğunda ayırıcı tanı mutlaka renal amiloidoz da düşünülmelidir. Amiloidoz hastalarının üçte birinde kan kolesterol seviyelerinde dramatik bir artışla prezente olan nefrotik sendrom görülür. Bu yüzden takipleri esnasında kolesterol seviyelerinde ani bir artış izlenen hastalarda idrar analizi ile proteinüri varlığı araştırılmalıdır. Amiloidozun böbrek tutulumunda son dönem böbrek hastalığına bağlı ölüm hastaların küçük bir kısmında görülür. ALECT2 ise son zamanlarda tanımlanmış olan bir renal amiloidoz tipidir. AA ve AL'den sonra en sık rastlanılan tiplerdendir. ALECT2'ye bağlı renal amiloidozda tüm vakalarda renal kortikal interstisyumda birikim gözlenmiştir. Bu tipe bağlı böbrek tutulumunda diğer renal amiloidozların aksine çoğunlukla nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ile birlikte böbrek yetersizliği izlenir ve bu yüzden ALECT2 tanısı sıklıkla atlanmaktadır [33-35].

Hem periferal hem de otonomik sinirler amiloidoza bağlı etkilenebilirler. Periferal nöropati AL amiloidozda yaklaşık %17-35 oranında görülür ve tipik olarak alt ekstremitenin uzun sinirlerinin öncelikli olarak tutulduğu bilateral sensoryel veya miks sensorimotor nöropati ile karşımıza çıkar [36, 37]. Bu tablo başlangıçta ısı duyusu kaybına yol açar ve ağrılı olabilir. Tablo ilerledikçe hissizlik, güçsüzlük ve denge problemleri görülmeye başlar. Başka organ tutulumu olmaksızın izole nöropati AL amiloidoz için nadir görülen bir durumdur. Nöropati ayrıca ATTR ve AApoA1 gibi bazı herediter tiplerde de izlenebilir.

Periferik sinir tutulumlarının yanı sıra otonom sinirlerin tutulumuna bağlı çeşitli semptomlar görülebilir. Bunlar; ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu, seksüel disfonksiyon ve özellikle geceleri olan diyare veya birbirini izleyen diyare-kabızlık atakları şeklinde görülebilir.

Korneal lattice distrofisi ve cutis laxa ile birliktelik gösteren herediter gelsolin amiloidozunda (AGel) kranial nöropati de izlenebilir [38].

Nadir olarak bazı vATTR tiplerinde koroid pleksus tarafından üretilen transtiretinin leptomeningeal birikimi sonucu baş ağrısı, nöbetler, ataksi, parezis, demans ya da ineme gibi santral sinir sistemi etkilenimleri görülür. Burada beyin dokusunun direkt etkilenimi söz konusu değildir [39].

Yumuşak doku tutulumları altta yatan amiloidoz tipine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Periorbital purpura, makroglossi birlikteliği AL amiloidoz için spesifik bir bulgu olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür ve hastaların yalnızca küçük bir kısmında görülür [40].

Submandibular şişlik ve çene kladikasyosu da amiloidozda görülebilen bulgular arasındadır.

Öte yandan bilateral karpal tünel sendromu, lumbar spinal stenoz ve biceps tendon rüptürü gibi durumlar wtATTR'nin önemli kalp dışı tutulumlarıdır [41, 42].

Amiloidozda gastrointestinal sistem (GİS) bulguları direkt mukozal tutuluma bağlı olabileceği gibi, otonomik disfonksiyon, vaskülopati gibi diğer sebeplere bağlı da olabilir. En sık bildirilen GİS semptomları erken doyma, kilo kaybı, bulantı, abdominal ağrı, kabızlık ve diyaredir. [43] GİS şikayetleri temelde 3 farklı mekanizmayla olur. Mukozal tutulum ile malnütrisyon, protein kaybettirici enteropati, şişkinlik, bulantı-kusma, ishal görülebilir. Otonom nöropatiye bağlı olarak da şişkinlik, bulantı-kusma, diyare-kabızlık atakları izlenebilir. Ve bu durum direkt GİS sistemi tutulmaksızın görülebilir. Son olarak vasküler tutuluma bağlı GİS kanama veya barsak iskemisine sekonder postprandial karın ağrıları görülebilir. Amiloid birikimi karaciğerde homojen bir tutuluma yol açması nedeniyle görüntüleme yöntemleri ile saptanmayabilir. Bu nedenle normal görüntüleme bulguları saptanmış olan hepatomegali ve alkalen fosfataz yüksekliğine sahip hastalarda ayırıcı tanıda amiloidoz da düşünülmelidir. Hali hazırda amiloidoz tanısı olan hastalarda bu özellikler hepatik tutulum tanısı için yeterlidir. Daha önceden amiloidoz tanısı almamış birinde ise karaciğer biyopsisi gerekebilir.

Amiloidozda kardiyak tutulum sonucu artmış dolum basınçları ve sağ yetmezlik tablosunun da direkt GİS tutulumu olmaksızın hepatomegali, batında şişkinlik, iştahsızlık gibi şikayetlere yol açabileceği unutulmamalıdır. Bu sebepten ötürü bu tarz şikayetlerin altında yatan neden her zaman net olarak ortaya konamaz.

GİS tutulumu olsun olmasın tedavi genellikle amiloidoza spesifik olmayıp destekleyicidir. Bu noktada amiloidoz hastalarının nutrisyonel durumlarının saptanması büyük önem arz etmektedir. Bu hastalarda konvensiyonel olarak vücut kitle indeksi (VKİ) değerlendirmesi eşlik eden ödem nedeniyle yanlış yüksek sonuç

vereceğinden önerilmez. Bunun yerine VKİ ile serum albumin düzeyinin çarpılmasıyla elde edilen modifiye VKİ ile değerlendirme yapma daha iyi sonuçlar verecektir. Modifiye VKİ'nin 600kg/m^2*g/L'nin altında olması kötü nutrisyonel durumu gösterir ve kötü prognozla ilişkilidir [44].

Kalp amiloidozda en sık tutulan organdır. Kardiyak tutulumun derecesi sağkalıma etki eden en önemli parametredir. Kardiyak tutulum erken dönemde yalnızca yorgunluk ve hafif egzersiz intoleransı gibi aşikar olmayan semptomlarla karşımıza çıkabileceği için kolayca gözden kaçabilir. Tutulumun ilerleyen evrelerinde ise ciddi kalp yetersizliği bulguları, aritmiler ve ileti defektleri karşımıza çıkabilir. Kardiyak amiloidoz temel olarak infiltratif-restriktif kardiyomyopati tipi olup başlangıçta düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliğine ait görüntüleme özelliklerini taşımaz. Fakat ilerleyen dönemlerde hastalarda EF düşüşü de tabloya eklenebilir. Bu durum özellikle AL amiloidozda daha belirgindir. ATTR'ye bağlı kardiyak tutulumda sol ventrikül kütlesinin (dolayısıyla ekstrasellüler amiloid birikiminin) daha çok olmasına rağmen AL amiloidozun kardiyak tutulumunun daha ağır seyretmesi; bu tipte interstisyel birikime ek olarak immünglobulin hafif zincirlerine bağlı myokardiyal toksisite olabileceğini gündeme getirmiştir [45].

Bu teori daha sonraları amiloidoz hastalarından elde edilen hafif zincirlerin izole edilmiş fare kalplerine infüzyonunun sonuçlarının incelendiği bir hayvan deneyi ile desteklenmiştir [46].

Kalpteki amiloidoz birikimi yalnızca ventriküllerle sınırlı olmayıp kapaklar üzerinde ve atriumda da görülür. Bu durum ekokardiyografik incelemede kapakların kaba kalınlanmış izlenmesiyle ve interatrial septum üzerindeki drop-out görüntüsünün kaybolup kalın bir interatrial septumun görülmesiyle kendini belli edebilir.

Kardiyak amiloidozda sinüs ritmindeki hastalarda dahi sol atrium kaynaklı tromboemboli gerçekleşebileceği bildirilmiştir. Bu durumun atrial amiloid birikimine sekonder atrial fonksiyonların bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda yapılan ekokardiyografik incelemelerde mitral kapaktaki A velositesinin neredeyse tamamen kaybolduğu ve atrial sistol katkısının izlenmediği "atrial stand-

still" fenomeninin görüldüğü bildirilmiştir [47]. İntrakardiyak trombüs ve fatal tromboemboli riskinin özellikle AL tipi amiloidozda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [48].

Kardiyak ileti sisteminin tutuluma bağlı olarak hastalar farklı aritmi tipleriyle de prezente olabilirler. Bunlar arasında en sık atrial fibrilasyon (AF) izlenmektedir. Farklı prospektif ve retrospektif çalışmalarda AF sıklığı %10-69 arasındaki sıklıklarda bildirilmiş. Amiloid tiplerine göre bakıldığında wtATTR'de diğer tiplere kıyasla AF daha sık izlenmektedir. Bu durum wtATTR hastalarının daha yaşlı ve daha çok komorbid duruma sahip olmasıyla açıklanabilir [49]. Kardiyak amiloidozu olan hastalarda AF nedeniyle elektriksel kardiyoversiyon uygulanması öncesi yapılan transözefagial ekokardiyografilerin incelendiği ardışık 100 hastalık bir seride bu hasta grubunda sol atrial trombüs riskinin CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız olduğu gösterilmiştir [50]. Bu sebeple AF'si olan kardiyak amiloidoz hastalarında ciddi bir kanama riski olmadıkça CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız olarak antikoagülasyon verilmesi faydalı olacaktır. Bunun dışında kardiyak amiloidoz hastalarında atrioventriküler blok gelişimi de yaygındır. Tek merkezli retrospektif bir çalışmada 369 ATTR kardiyak amiloidoz hastasının %9,5'ine primer hastalığın tanısı konulmadan önceki dönemde yüksek dereceli atrioventriküler blok sebebiyle pacemaker takılmış olduğu izlenmiştir. Bu hasta grubunun 28 aylık takip periodunda %11 hastada daha, yeni gelişen yüksek dereceli atrioventriküler bloğa bağlı pacemaker implantasyonu gerekmiştir [51].

Bu veriler ışığında klinikte sıkça karşımıza çıkan ve altta yatan aşikar bir sebebin olmadığı yaşlı atriventriküler blok hastalarında ayrıcı tanıda kardiyak amiloidoz mutlaka düşünülmelidir.

Kardiyak amiloidoz zemininde hastalarda ventriküler aritmiler de görülebilir. Fakat bu grupta ventriküler aritmilerle ilgili veriler birkaç küçük retrospektif çalışmayla sınırlıdır. Bu yüzden ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölümü önlemek için kardiyak amilodozlulara implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) takılması konusunda birbiriyle çelişen veriler mevcuttur. Mevcut kılavuz önerileri içerisinde bu grupta primer koruma amaçlı ICD implantasyonu için bir öneri bulunmazken; sekonder koruma için ise 2A düzeyinde uzman görüşü ile ICD

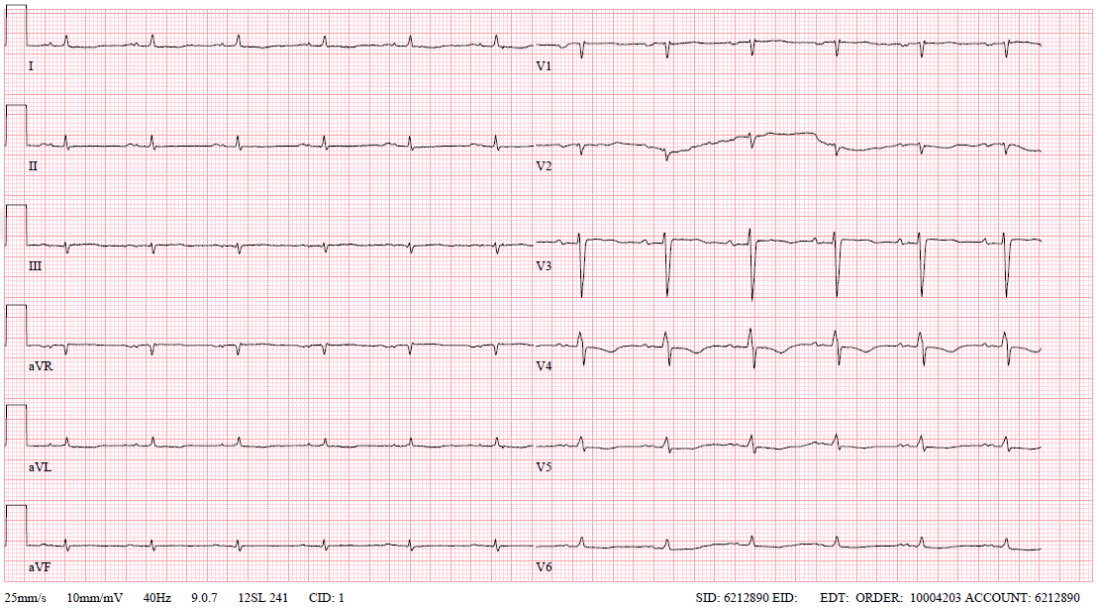
implantasyonu önerilmektedir. Presenkop-senkop şikayeti ile implante edilebilir loop-recorder takılan kardiyak amiloidozlu hastaların incelendiği bir çalışmada ölümlerin %62,2'sinin hemen öncesi bradikardi atağını takip eden nabızsız elektriksel aktivite olduğu izlenmiş ve 272 loop-recorder kaydında yalnızca 1 adet non-sustained ventriküler taşikardi (VT) izlenmiştir [52]. Amerikan sağlık kayıt verileri ile yapılan bir çalışmada ise ICD'si olan kardiyak amiloidozlu ve non-iskemik kardiyomiyopatili hasta grupları arasında yapılan analizlerde kardiyak amiloidozluların 1 yıllık mortalitesinin kontrol grubuna göre 2 katın üzerinde olduğu görülmüştür [53].

2.5. TANIDA KULLANILAN TETKİKLER

Kardiyak amiloidozda sıklıkla görülen elektrokardiyogram (EKG) bulguları arasında daha çok ekstremite derivasyonlarında görülen düşük voltaj, anterior ve inferior derivasyonlardaki psödoinfarkt paterni ve fasiküler blok veya çeşitli derecelerdeki atriyoventriküler bloklar sayılabilir [54]. Bunların dışında QRS süresinde uzama olmaksızın RsR' paterni veya QRS'te çentiklenme görülmesi gibi spesifik olmayan fragmente QRS kompleksleri izlenebilir. 375 adet yeni tanı almış AL amiloidoz hastası üzerinde yürütülen bir çalışmada EKG'de fragmente QRS komplekslerinin artmış mortalite ile ilişkili bağımsız bir prognostik parametre olduğu gösterilmiştir [55].

Hipertrofik bir kalbe rağmen EKG'de düşük amplitüdün izlenmesi amiloid fibrillerinin elektriksel olarak inert olması ve ekstrasellüler birikimi ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde AL kardiyak amiloidozda EKG'de düşük voltaj varlığı %45 ila %70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir [54, 56]. Şekil 2.1'de kliniğimizde takip edilen AL amiloidozlu bir hastanın ekg örneği görülmektedir. ATTR tipi için bu oran %25'ler gibi daha düşük oranda bildirilmiştir. Fakat bu EKG bulgularının kardiyak amiloidoz dışında da görülebileceği unutulmamalıdır. Örneğin kalp dışı AL amiloidozlu hastalarda yapılan bir çalışmada %19 oranında, hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofili hastaların olduğu bir başka çalışmada da %16 oranında EKG'de düşük voltaj izlendiği bildirilmiştir. Bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta da düşük voltaj tanımı için kabul edilen değerlerin çalışmalar arasında birbirinden farklılık gösterdiğidir. Literatürde düşük voltaj kriterini

ekstremite derivasyonlarının hiçbirinde QRS amplitüdünün 5mm'yi geçmemesi şeklinde kabul eden çalışmalar olduğu gibi Sokolow kriterini veya QRS'in her bir parçasının ayrıca değerlendirildiği QRS skorunu kullanan çalışmalar da mevcuttur ve bu konuda ortada net bir uzlaşı yoktur [57]. Son olarak EKG'deki amplitüdün sol ventrikül kitlesine oranlandığı değerlendirme yöntemleri mevcuttur fakat bunların pratikte kullanımlarıyla ilgili yeterli veri henüz bulunmamaktadır.



Şekil 2.1. AL amiloidozlu ve kardiyak tutulumu olan bir hastanın EKG örneği.

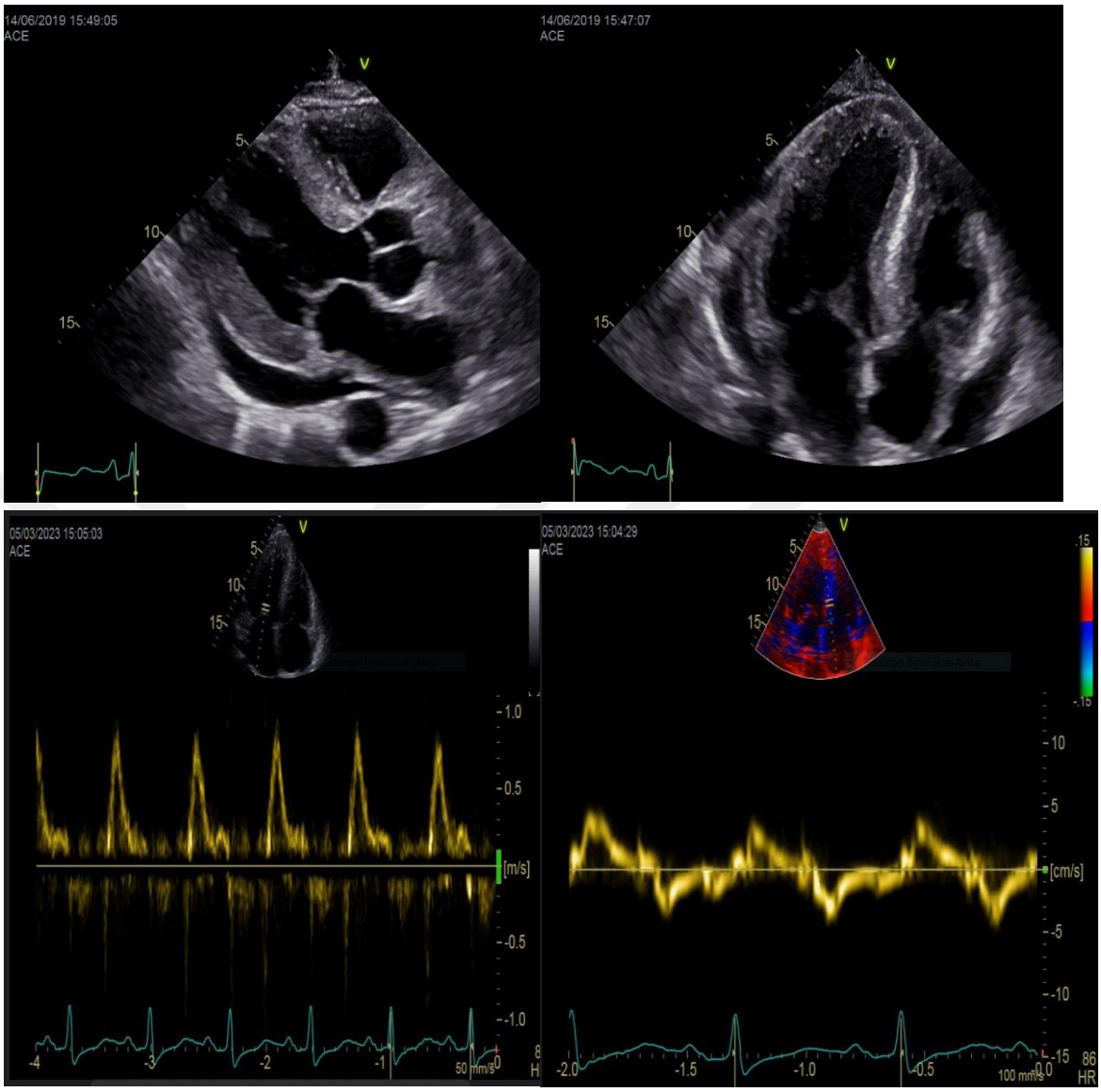
Ekokardiyografi kardiyak amiloidoz değerlendirmesinin temel taşlarındandır. Kolay ulaşılabilen, hızlı sonuç veren, ucuz ve direkt klinisyen tarafından yapılıp değerlendirilebilen bir tetkik olması onu kardiyak amiloidoz taramasında ilk sıra görüntüleme tetkiki yapmaktadır. Ekokardiyografi hastalığın gerek tanısında, gerekse takiplerinde bize önemli bilgiler vermektedir; fakat şu ana kadar çalışılan hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına kardiyak amiloidoz tanısı koymak için yeterli değildir. Ekokardiyografik parametrelerin bir bütün olarak değerlendirilmesi ve inceleme sırasında hastanın öyküsü ve mevcut klinik bulgularının da göz önünde bulundurulması benzer fenotipe sahip hastalıklarla ayrımın yapılması için önemlidir. Kardiyak amiloidozun ekokardiyografik değerlendirmesinde en sık karşılaşılan ve olmazsa olmaz bulgu sol ventrikül hipertrofisidir. Çoğunlukla sağ ventrikül hipertrofisinin de eşlik ettiği konsantrik sol ventrikül hipertrofisi izlenir. Asimetrik

hipertrofi genelde hipertrofik kardiyomyopatiye atfedilse de kardiyak amiloidozda da nadiren görünebileceği akılda tutulmalıdır [58]. Duvar kalınlıkları ATTR amiloidozda AL amiloidoza nazaran daha çok artmış izlenir. AL amiloidozda duvar kalınlıkları genelde 15 mm ve üzerindedir; fakat klinik şüphe varlığında 12 mm üstü sol ventrikül hipertrofilerinin kardiyak amiloidoz açısından ileri tetkiki önerilir. 18 mm'yi aşan duvar kalınlıkları AL amiloidozda da görülebilmesine rağmen daha ziyade ATTR amiloidozda sıktır [59]. Normal veya normale yakın duvar kalınlıklarının amiloidozun kardiyak tutulumunu kesin olarak dışlatmadığı asla unutulmamalıdır. Duvar kalınlığı normal olan kardiyak amiloidoz hastasında çoğunlukla hastalık öncesi döneme göre duvar kalınlığında artış vardır; fakat buna rağmen duvar kalınlığı halihazırda hipertrofik sayılacak seviyeye ulaşmamış olabilir [60]. Amiloid birikimine sekonder miyokardda ekojen granüler bir görünüm görülebilir. Ejeksiyon fraksiyonu genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar korunmuştur. Sol ventrikül çoğunlukla dilate olmaz ve küçük bir end diyastolik çapa sahiptir. Diyastolik disfonksiyona ve artmış sol ventrikül doluş basıncına bağlı atriumlar dilate izlenir. Atriumda normalde apikal 4-boşluk görüntüde "drop-out" olarak tanımlanan görüntüye sahip septal kısım amiloid birikimine bağlı kalınlaşıp 4-boşluk görüntüde net bir şekilde seçilebilir hale gelir ve "drop-out" görüntüsü kaybolur. Benzer bir şekilde kalp kapakçıklarında da kalınlaşma izlenir; fakat genelde kapak fonksiyonları korunmuştur ve kapaklarda ciddi yetersizlik veya darlık nadiren görülür. Atrial amiloid birikimine bağlı yalnızca atrial dilatasyon değil beraberinde atriumun sistolik fonksiyonlarında da bozulma izlenir. Bunun ekokardiyografik yansıması sinüs ritmindeki bir hastada mitral kapak üzerinde "a dalgası"nın veya doku doppler incelemesiyle "a' dalgası"nın izlenmeyişidir. Atrial strain çalışmaları da azalmış atrial kasılma kapasitesini ve buna ek olarak atrial diyastol sırasında yeterli atrial genişlemenin olmadığını gösterebilir. Kardiyak amiloidozda atriumun çoğu zaman salt bir konduit gibi işlev gördüğünü söylemek mümkündür. Kardiyak amiloidozda perikardiyal effüzyon izlenmesi nadir bir durum değildir fakat bu gerek pulmoner hipertansiyonda gerekse diğer spesifik kardiyomiyopatilerde de sıkça karşılaşılan bir durumdur. Hastalardaki effüzyon çoğunlukla küçük miktardadır ve nadiren tamponada yol açabilirler. Tamponad geliştiği durumda ise bunun tanısının konulması daha zor olacaktır. Çünkü artmış

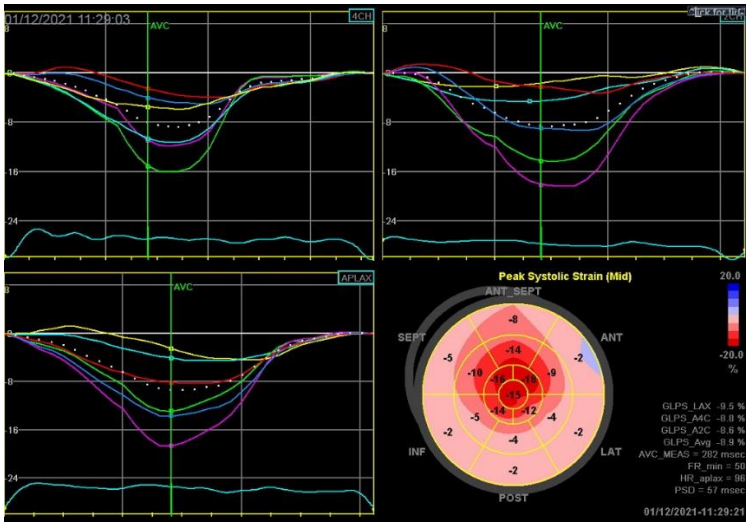
doluş basınçları ve kalp duvarlarının sertliğinin artmış olması ekokardiyografik olarak klasik sağ ventrikül ya da sağ atrium kollapsları görünmeden tamponad kliniğinin olmasına izin verir.

Bunlar haricinde hastalığın temelini oluşturan restriksiyonun ve diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesi için zaman içerisinde birçok farklı parametre kullanılmaya başlamıştır. Bu hastalarda diyastolik fonksiyonun bozulması en erken bulgulardan olup çoğunlukla diyastolik fonksiyonları bozan diğer hastalıklara kıyasla bu parametrelerin bozulması daha hızlı ve keskin olur. E/e' oranı belirgin yüksek olup bu yükseklik mitral kapak velositelerine göre grade-1 diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda dahi oldukça yüksektir. Ayrıca doku doppler görüntülemede hızlar belirgin olarak düşmüş izlenir ve pulsed-wave doppler ise mitral kapak üzerinde alınan kayıtlarda deselerasyon zamanının kısaldığı görülür. Görüldüğü üzere kardiyak amiloidozla ilişkili birçok ekokardiyografik bulgu mevcuttur ve bunların bir kısmı hipertrofik kalp fenotipine yol açabilen diğer hastalıklarda da görülebilirler. Bu alanda ekokardiyografik açıdan yaşanan en önemli gelişmelerden bir tanesi kuşkusuz miyokardiyal deformasyon görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve bunlar üzerinden tanımlanan bulgular olmuştur. Kardiyak amiloidoz hastalarında longitudinal kasılma fonksiyonları EF'de düşüş izlenmesinden çok öncesinde bozulmaya başlar. Kalbin apeksi, amiloid birikimi ve yukarda bahsi geçen longitudinal kasılma bozukluğundan görece korunmuştur. Bu durumun kalp kasındaki fibrillerin ventrikülün farklı bölgelerinde farklı dizilim göstermeleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir miyokardiyal deformasyon incelemesi olan "Speckle-Tracking" yöntemi ile "Longitudinal strain" değerleri incelenerek EF'si tamamen normal hastalarda dahi kalbin kasılma fonksiyonlarındaki erken dönem kayıplar dahi saptanabilir. Bu inceleme bize ayrıyeten sol ventrikülün bazal segmentleriyle apikal segmentler arasındaki etkilenim farkını göstererek; kardiyak amiloidoz için tipik sayılan apikal korunumlu global "strain" azalması paternini ortaya koyar. Phelan D. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada apikal korunum paterninin amiloid kardiyomiyopatisindeki tanısal değeri çalışılmıştır. Bu çalışmada 55 amiloidoz tanılı hasta 15'i aort darlığı olan diğer 15'i hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarla kıyaslandığında apikal korunum paterni varlığının amiloidoz tanısı koymada %82 spesifik %93 sensitif olarak bulunmuştur[61].

Bazal ve apikal segmentler arasında longitudinal “strain”in 2,1 kattan daha fazla fark göstermesi de diğer birçok kardiyomiyopati ile amiloidoz arasında ayrım yaptırabilmektedir [62, 63]. Şekil 2.2 ve şekil 2.3’te kliniğimizde takipli kardiyak amiloidoz tanılı olgulardan seçilmiş ekokardiyografik görüntüler görülmektedir. Şekil 2.2’de üst satırdaki görüntülerde artmış duvar kalınlıkları, miyokardiyal granüler ekojen yapılar ve perikardiyal effüzyon dikkati çekmektedir. Alt satırdaki görüntülerde ise septal “ e’ ” velositesinin oldukça küçüldüğü, mitral kapaktan ölçülen “E” velositesin arttığı ve hasta sinüs ritminde olmasına rağmen “a” dalgasının seçilemediği görülmektedir. Şekil 2.3’te ise “speckle tracking” görüntüleme ile yapılan “bull’s eye” strain haritalamada apeksin görece korunduğu global strain düşüklüğüne ait bir örnek görülmektedir.



Şekil 2.2. Kardiyak amiloidozlu bir olguya ait ekokardiyografi görüntüleri



Şekil 2.3. Bull's Eye haritalamada apikal korunum paterni

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kardiyak amiloidoz araştırılması sırasında kullanılabilecek önemli tetkiklerdendir. Ekokardiyografi ile yeterli görüntü elde edilemeyen hastalarda kalbin boyut ve fonksiyonlarına dair detaylı bilgiler sunabilmesi önemli bir avantajdır. Kardiyak MRG'nin tanıdaki asıl katkısı ise ekstrasellüler volüm artışı değerlendirme, doku karakterizasyonu yapabilme ve kontrast çalışma ile miyokardiyal fibrozisin değerlendirilebilmesidir. Kardiyak amiloidoz açısında kardiyak MRG'de 2 önemli özellik bulunmaktadır. Bunlardan birincisi; atrium ve ventriküllerde belirli bir koroner arter besleme alanına uymayan genelde diffüz subendokardiyal veya transmural geç gadolinyum tutulumu izlenmesidir. İkinci önemli bulgu ise; MRG'de kontrast olarak kullanılan gadolinyum'un miyokarddaki dağılım kinetiğinin değişmesi ve buna bağlı inceleme sırasında sağlam doku ile infiltre dokuyu birbirinden ayırmak için kullanılan "Nulling" işleminin yapılamaması veya zor yapılması durumudur. [64] Ek olarak T1 sinyal haritalaması ve kontrast sonrası T1 haritalama çalışılması ile birlikte miyokardın amiloid yükü ve ekstrasellüler hacim ölçümleri de gerçekleştirilebilmektedir. Bu teknikler kardiyak amiloidozu diğer hipertrofi ile seyreden hastalıklardan ayırma açısından MRG'ye ek tanısal değer katmaktadır. Kardiyak MRG kardiyak amiloidozda yalnızca tanıda kullanılmakla kalmayıp aynı zamanda prognostik veriler de sağlayan bir tanı aracıdır. Transmural geç gadolinyum tutulumunum subendokardiyal tutulum olması ve hiç tutulum izlenmemesi durumuna

kıyasla mortalite riskinde belirgin bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. [65] Başka bir çalışmada ise MRG'de kontrast uygulama öncesi elde edilen T1 değerlerinin ve kontrast sonrası T1 değerleri ile hesaplanan ekstrasellüler hacmin prognozu belirlemede anlamlı sonuçlar verdiği gösterilmiştir. [66]

Tablo 2.1 de ekokardiyografi ve Kardiyak MRG'de amiloidoz tanısı desteklemek için gereken bulgulara dair Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin miyokardiyal ve perikardiyal hastalıklar çalışma grubunun önerileri gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Kardiyak amiloidozun non-invaziv ve invaziv (ekstrakardiyak biyopsi ile amiloidoz tanısı kesinleşmiş) tanısında ekokardiyografi ve Kardiyak Mr kriterleri

Ekokardiyografi
Başka nedenlerle açıklanamayan LV duvar kalınlığı (≥ 12 mm) + 1 veya 2: **1. Karakteristik ekokardiyografik bulgular (a, b veya c maddelerinden ≥2 tanesi olmak zorunda)** **a. Grade 2 veya daha kötü diyastolik disfonksiyon** **b. Azalmış doku Doppler s', e', and a' dalga velositeleri (<5 cm/s)** **c. Azalmış global longitudinal LV strain (mutlak değer < -15%)** **2. Multiparemetrik ekokardiyografi skoru ≥ 8 puan:** **a.Rölatif LV duvar kalınlığı (IVS+SVAD)/LVEDD > 0.6 3 puan** **b. Doppler E /e' dalga velositesi > 11 1 puan** **c. TAPSE ≤ 19 mm 2 puan** **d. LV global longitudinal strain mutlak değeri ≤ - %13 1 puan** **e. Sistolik longitudinal strain apikal/bazal segment oranı > 2.9 3 puan**
Kardiak MR
Karakteristik Kardiak MR bulguları (a ve b olmak zorundadır) **a. Diffüz subendokardiyal veya transmural LGE(geç gadolinyum tutulumu)** **b. Anormal gadolinyum kinetikleri** **c. Ekstraselüler volüm ≥ % 0.40 (yüksek oranda destekleyicidir, ama gerekli/tanı koydurucu değildir.)**
Sayfa 1558, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'ndan uyarlanmıştır.

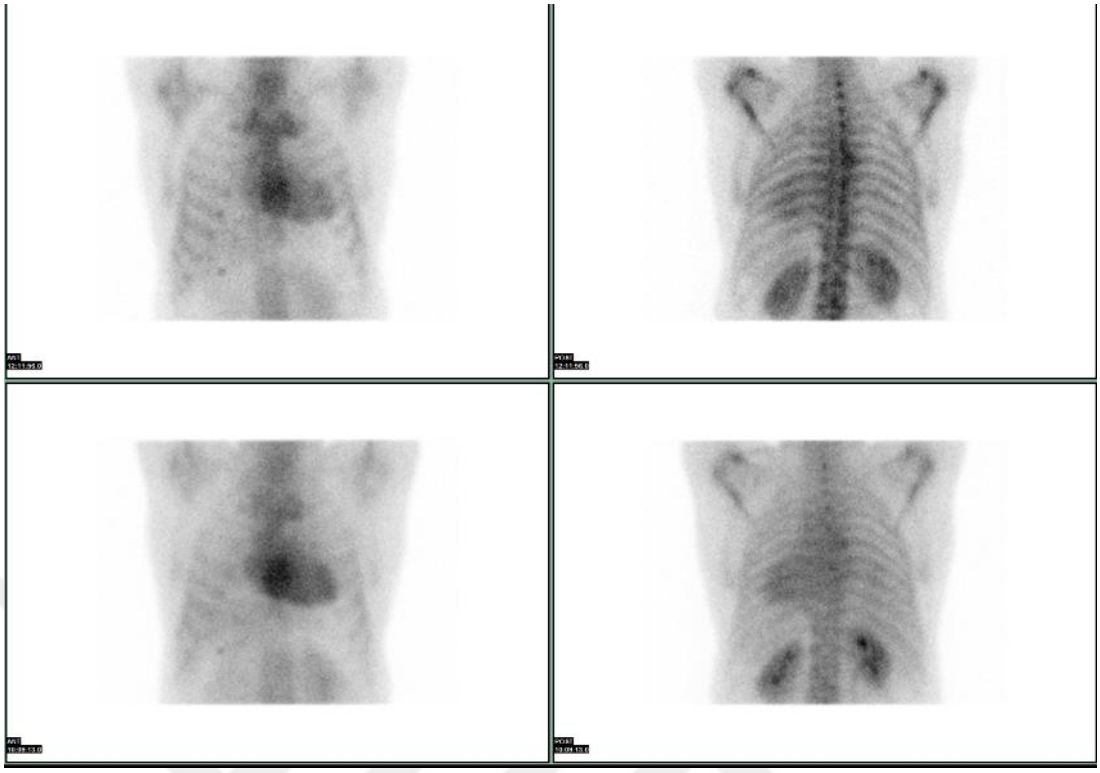
Teknesyum^{99m}-Pirofosfat ile çekilen kemik sintigrafi ile amiloidozun kardiyak tutulumunun gösterilebileceği ilk defa 1980'li yıllarda farkedilmiş olsa da o dönem testin duyarlılığının düşük olduğu düşünülmüş ve rutin tarama için faydalı olmayacağı görüşüne varılmıştır [67]. Daha sonraları kemik sintigrafisinde kullanılan bu işaretli izotopların özellikle ATTR amiloidozda kuvvetli tutulum gösterdikleri, buna karşılık AL amiloidoz tipinde tutulumun hiç olmadığı ya da çok zayıf olduğunun gösterilmesiyle sintigrafik incelemeler tekrardan önem kazanmıştır[68]. Ek olarak görsel sınıflandırmanın yanı sıra kantitatif ölçümlerin kullanılması ve tek başına pozitron emisyon tomografisi ile çekim yapılması yerine bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT) kullanılmaya başlanması ile tetkikin duyarlılık ve özgüllük değerleri artmıştır. Literatüre göre ATTR amiloidoz hastalarında normal popülasyona göre artmış sıklıkta önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) izlenmektedir [69]. Bu durum serum ve idrar protein elektroforezi ve immünglobülin serbest zincir sonuçlarını etkileyerek bu gruptaki ATTR amiloidozlu hastaların yanlışlıkla AL amiloidoz tanısı almalarına neden olabilmektedir. Her iki amiloidoz tipinin tedavi seçeneklerinin birbirinden oldukça farklı olduğu göz önüne alındığında bu iki modalitenin ayrımın önemi daha da iyi anlaşılmaktadır. Sintigrafik tetkiklerin kullanımı bu hasta grubunda amiloidoz tipleri arasındaki ayrım için de faydalı sonuçlar verebilir. Sonuç olarak sintigrafik yöntemler kardiyak amiloidoz tanı algoritmasında temel bir görüntüleme yöntemi olarak yerini almıştır. Şekil 2.4'de kliniğimizde tanı alan bir ATTR kardiyak amiloidoz olgusunun sintigrafik incelemesi görülmektedir. Olguda radyoizotop enjeksiyonu sonrası 1. ve 3.saatte alınan biplanar görüntülerde kalpte artmış tutulum görünmektedir. Hemen hemen her tetkik yönteminde olduğu gibi sintigrafik inceleme yöntemlerinde de yanlış negatif veya pozitif sonuçlar görülebilir. Tablo 2.2'de sintigrafik incelemenin yanlış sonuç verdiği durumlar özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Transtiretin Kardiyak Amiloidozunu Saptamada Bifosfonat Sintigrafisinin Muhtemel Yanlış Pozitif ve Yanlış Negatiflikleri

	DURUM	Nasıl şüphelenilir ve teyit edilir?
Yanlış Pozitif	AL amiloidoz	Anormal SPIE, UPIE veya serum serbest hafif zincir oranı Histolojik konfirmasyon gerektirir.
	Hidroksiklorokin Kardiyak Toksisitesi	Ilaç kullanımı yönünden hikaye alınır. Histolojik konfirmasyon gerektirir.
	AapoAI ve AapoAll amiloidoz	Böbrek yetmezliği eşlik eder. Genetik test gerekebilir
	ApoAIV amiloidoz	Böbrek yetmezliği eşlik eder. Histolojik konfirmasyon gerektirir.
	Aβ2M amiloidoz	Uzun dönem diyaliz (>9 yıl) hastalarında görülür. Histolojik konfirmasyon gerektirir.
	Kan havuzu	Kardiyak disfonksiyon olabilir. Miyokarddaki tutulumu saptamak için SPECT kullanılır. Geç görüntü alınması gerekebilir.
Yanlış Negatif	Kosta kırıkları, valvuler/anüler kalsifikasyonlar	Miyokarddaki tutulumu saptamak için SPECT kullanılır.
	<4 hafta miyokard infarktüs öyküsü	Hikaye alınır. Miyokarddaki tutulumu saptamak için SPECT kullanılır.
	Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv	Eşlik eden nöropati. Ailesel hastalık. Genetik test.
	Çok hafif hastalık	Histolojik konfirmasyon gerektirir.
	Geç görüntü alınması	Görüntü alma intervali kısaltılmalı
	Erken görüntü alıınması	Görüntü alma intervali uzatılmalı

AApoAI, apolipoprotein AI amiloidoz; AApoAII, apolipoprotein AII amiloidoz; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amiloidoz; Ab2M, b2-microglobulin amiloidoz; AL, hafif-zincir amiloidoz; ATTRv, herediter transtiretin amiloidoz; SPIE, serumda immunfiksasyon elektroforezi; UPIE, idrarda immunfiksasyon elektroforezi.

Sayfa 1560, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'ndan uyarlanmıştır.



Şekil 2.4. ATTR kardiyak amiloidozlu olgunun 99mTc-PYP PET bulguları

Rutin laboratuar tetkikleri kardiyak amiloidozlu hastalarda genel olarak hastalığa spesifik bulgu vermemektedir. Fakat istisnai olarak tanısal ipuçları verebilen durumlar da mevcuttur. Kardiyak amiloidozlu hastalarda kalp yetersizliğinin birçok diğer formlarında olduğu gibi beyin natriüretik peptit (BNP) veya N-Terminal-proBNP (NTproBNP) seviyelerinde artış mevcuttur. Kardiyak amiloidozda natriüretik peptid yüksekliği yalnızca artmış dolum basınçlarına bağlı olmayıp, aynı zamanda hücresel düzeyde miyositlerin kompresyonu ile ilişkilidir. Bu yüzden kardiyak amiloidozda hastanın kalp yetersizliği kliniği ve yüklenme bulgularıyla orantısız olarak çok yüksek BNP/NTproBNP düzeyleri izlenir. Kardiyak amiloidoz hastalarında sıklıkla düşük seviyeli kronik troponin yükseklikleri de izlenir. Genellikle stabil bir troponin yüksekliği mevcut olup, akut miyokard hasarındaki tipik artış-azalış paterni görülmez. Amiloidoz hastasında böbrek etkilenimi olduğunda hipoalbuminemi ve proteinüri saptanabilir. Eğer klinikte herhangi bir hastanın takiplerinde ani kolesterol yüksekliği ile karşılaşılırsa mutlaka hipotiroidizm ve proteinüri araştırılmalıdır. Böyle bir hastada proteinüri saptanması, hastada amiloidoz dahil olmak üzere sistemik hastalıkların araştırılmasını gerektirir

[59]. Serum ve idrarda immünglobülin serbest zinciri veya monoklonal protein varlığının incelendiği tetkikler amiloidoz tanısının araştırmasında rutin basamaklardan birisidir. Serum ve idrar protein elektroforezlerinin AL amiloidozlu hastaların yaklaşık yarısında normal sonuç verebileceği, bu yüzden normal sonuçlarının hastalığı dışlatmayacağı akılda tutulmalıdır. İmmünfiksasyon yöntemi daha sensitif olup amiloidoz şüphesi olan hastaların değerlendirilmesi için mutlaka çalışılması gerekmektedir. Serumda serbest kappa ve lambda seviyelerinin sağlıklı bir bireyde oranı 0.26-1.65 arasındadır. Hastanın böbrek fonksiyonlarına göre farklı normal değer aralıkları tanımlanmıştır. Ciddi böbrek yetersizliğinde bu oranın normal kabul eden değerleri 0.54-3.30'dur [70]. Serum serbest hafif zincirleri arasındaki oran (kappa/lambda) normalse ve immünfiksasyon elektroforezi ile de monoklonal protein saptanmaz ise %99'luk negatif prediktif değer ile AL amiloidoz dışlanabilir [71]. Serum serbest kappa ve lambda düzeyleri tanısal değerlerinin yanı sıra prognostik öneme de sahiptir. AL amiloidozun prognostik olarak evrelendirilmesinde bugüne kadar farklı sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunların hemen hemen hepsinin ortak noktası troponin ve BNP/NTproBNP değerlerini baz almalarıdır. Mayo Clinic evrelemesinin 2012'de güncellenen halinde bu iki parametreye ek olarak serum serbest hafif zincir konsantrasyonları arasındaki farkın 18mg/dL'den büyük olması üçüncü bir parametre olarak evreleme sistemine eklenmiştir [72]. Bu parametre ayrıca hematolojik tedavinin yanıtını değerlendirmek için de kullanılmaktadır.

AL amiloidozdan şüphelenilen durumlarda kan ve görüntüleme parametreleri tanıyı destekliyorsa tanının kesinleştirilmesi için biyopsi yapılması şarttır. ATTR amiloidozda %20 kadar vakada eşlik eden önemi bilinmeyen monoklonal gamopati (MGUS) olduğu ve bir hastada AL-ATTR amiloidoz tiplerinin nadiren de bir arada bulunabileceği göz önüne alındığında serum ve idrarda monoklonal protein ya da bozulmuş serbest hafif zincir oranı saptanması durumunda non-invaziv tanıya gidilemez. Ek olarak amiloidoz taraması esnasında yeterli pozitif sonuç elde edilememiş olsa dahi, hastada amiloidoz tanısı açısından devam eden kuvvetli klinik şüphe olması halinde biyopsiye başvurulabilir. Biyopsi ile tanı başarısını etkileyen en önemli şey biyopsi alınacak organ seçimidir. Her ne kadar abdominal yağ biyopsisi, kalp veya böbrek gibi amiloidozdan sıklıkla etkilenen organların biyopsisine göre

daha az invaziv olsa da yağ dokudan elde edilen negatif biyopsi sonucu tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Abdominal yağ doku biyopsisinin duyarlılığı AL amiloidozda %84, vATTR'de %45 ve wtATTR'de yalnızca %15'tir [73]. AL amiloidoz şüphesinde kemik iliği biyopsisi hem altta yatan olası hematolojik patolojinin saptanması, hem de kemik iliğinde amiloid birikiminini göstermesi açısından ilk tercih edilebilecek seçenek olarak karşımıza çıkar. Herhangi bir organdan alınmış, amiloidoz için tanısal bir biyopsi varlığında kardiyak tutulumu tespit etmek için endomiyokardiyal biyopsi yapılması şart değildir. Amiloidozun invaziv tanısında önemli bir diğer unsur ise amiloid konusunda deneyimli patologlarla çalışılmasıdır. Patolojik örneklerin boyanmasındaki yetersizlikler veya aşırı boyanma durumunda yanlış negatif ya da yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bu duruma özellikle abdominal yağ doku biyopsisi sırasında tecrübesiz merkezlerde daha sık rastlanır. Amiloid birikimlerinin tiplendirmesi için immünhistokimya ve immünofloresan teknikleri kullanılabilir; fakat tiplendirme için altın standart yöntem kütle spektrometrisi ile proteomik analiz yapılmasıdır. Maalesef bu yöntem kısıtlı sayıda büyük merkezde yapılabilmektedir.

2.6. TANI ALGORİTMASI

Amiloidozun tanı algoritmasında ilk basamağı her zaman için klinik şüphe oluşturur. Birden çok sistemi tutması ve bununla ilişkili olarak başlangıçta birbiriyle ilişkisiz gibi görülen şikayet ve bulgular kümesine sahip olması nedeniyle bütün teknolojik gelişmelere rağmen halen amiloidoz tanısı zor konmaktadır. Yıllar içerisinde klinisyenlerin amiloidoz farkındalığında artış hastalığın insidans sayısına da yansımaktadır. Fakat toplumda şuan tanı alan hasta sayısının çok üstünde bir oranda amiloidoz vakası olduğu tahmin edilmektedir. Tanı sürecini hızlandırmak için büyük merkezlerde kardiyoloji, hematoloji, nefroloji, gastroenteroloji, radyoloji, patoloji gibi bölümlerin arasında iş birliği için amiloidoz ekipleri kurulması ve klinikler arası tecrübe aktarımları yapılması tanı ve tedavi ihtiyacını karşılamak için atılacak önemli adımlardandır.

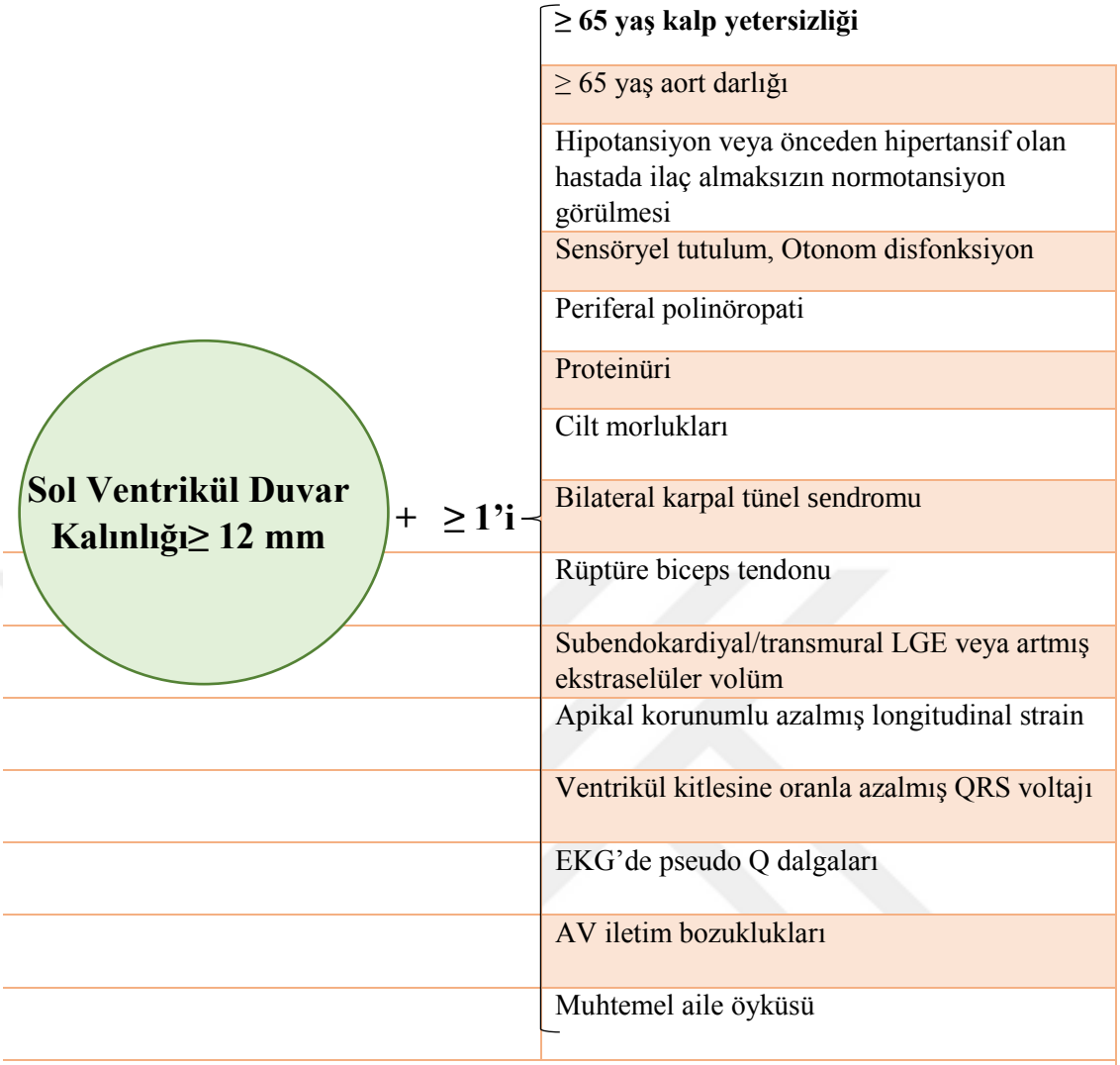
Hastalığın taranması vakit ve maliyet gerektirdiği için bazı klinik senaryolar üzerinde yoğunlaşılması ve bir algoritma temelinde tetkiklerin istenilip değerlendirilmesi önemlidir. Bu yüzden amiloidoz ile karşılaşma ihtimali olan

branşlarca amiloidozdan şüphelenmek için uyarıcı bir takım özellikler olan "amiloidozun kırmızı bayrakları"nın bilinmesi gereklidir. Bu özellikler tablo 2.3'te özetlenmiştir. Şekil 2.5'de ise kırmızı bayraklar üzerinden tarama önerilen klinik senaryolara yer verilmiştir.

Tablo 2.3. Kardiyak ve Ekstrakardiyak Amiloidozun Kırmızı Bayrakları

TİP	KIRMIZI BAYRAK
Ekstrakardiyak	
Klinik	Polinöropati Disotonomi Deride morluklar Cilt diskolorasyonu Kutis Laxa Makroglossi Sağırlık Bilateral karpal tünel sendromu Biceps tendon ruptürü Lumbar spinal stenoz Vitröz depozitler Korneal lattice distrofisi Aile öyküsü
Laboratuar	Renal yetmezlik Proteinüri
Kardiyak	
Klinik	Hipotansiyon varlığı (önceden hipertansiyonu olan kişilerin ilaçsız normotansif olması dahil)
EKG	Psödoinfarkt patterni Sol ventirkül duvar kalınlığı ile uyumsuz düşük/veya azalmış QRS voltajı AV iletim defektleri
Laboratuar	Hastanın kalp yetersizliğinin derecesi ile uyumsuz olarak yükselmiş NT-pro BNP seviyesi Persistan yüksek Troponin seviyesi
Ekokardiyografi	Miyokarttaki granüler parlaklıklar Sağ ventrikül duvar kalınlığında artma Artmış duvar kalınlıkları Perikardiyal effüzyon Longitudinal strainde azalma ve apikal korunum paterni
Kardiyak MR	Subendokardiyal geç gadolinyum tutulumu Native T1 değerinin yüksekliği Artmış ekstraselüler hacim Anormal gadolinyum kinetikleri

Sayfa 1561, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'ndan uyarlanmıştır.



Sayfa 1562, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'ndan uyarlanmıştır.

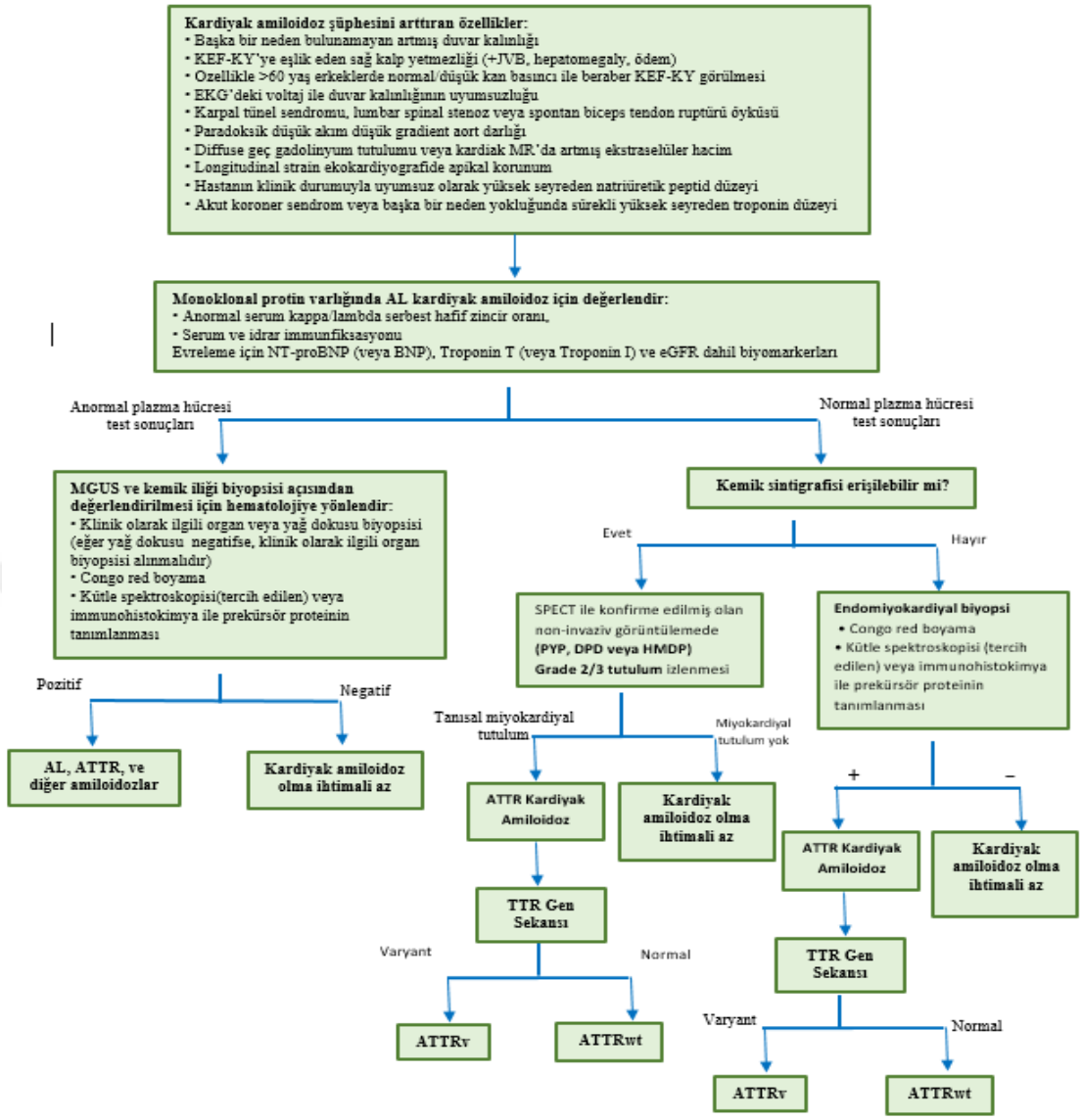
Şekil 2.5. Kardiyak amiloidoz için tarama önerilen durumlar

Kardiyak amiloidozlu hastaların başlangıç şikayetleri genelde spesifik olmayıp eforla çabuk yorulma, efor dispnesi gibi birçok patolojide görülebilen ortak semptomlardır. Hastalarda kalp yetersizliğinin klasik semptom ve bulgularına ek olarak eşlik eden organ tutulumların bağlı şikayetler de görülebilir. Erken doygunluk hissi, karında şişkinlik, ishal-kabızlık atakları, kilo kaybı ve kaşeksi gibi GİS yakınmalarının yanı sıra GİS kanaması ya da intestinal iskemiye bağlı yemek sonrası karın ağrısı gibi şikayetler görülebilir. Nöropatik yakınmalar da oldukça sık olup diyabetik nöropati ile karıştırıldığı olabilir. Klasik olarak alt ekstremitenin uzun

sinirlerinin daha çok etkilendiği ve ilk olarak ısı ve ağrı duyusunun kaybının olduğu zamanla nöropatik ağrı ve sonrasında motor tutulum ve denge problemlerine ilerleyen bir sürece sahiptir. Görüldüğü takdirde periorbital purpura ve dilde büyüme AL amiloidoz için oldukça spesifik bulgulardır; fakat bunların sıklıkları düşüktür. Ayrıca mikroanjiyopati ve edinilmiş Faktör Xa eksikliği nedeniyle kolay berelenme ve ciltte peteşi-purpura şikayetleri ile başvurular olabilir. Mikrovasküler yatağın etkilenimi alt ekstremitede kladikasyo, kalpte ise mikrovasküler anjina olarak karşımıza çıkabilir. Bu hastalar çoğunlukla eşlik eden kronik troponin yükseklikleri de olması nedeniyle tanı konmadan önce koroner arter hastalığı yönünden tetkik edilmiş hatta bazılarına koroner anjiyografi uygulanmış olarak karşımıza gelebilirler. Görüldüğü üzere heterojen bir klinik ile karşımıza çıkabilen bu hastaları geniş bir bakış açısıyla değerlendirip bizim için önemli klinik ipuçlarını yakalamak tanının belki de en önemli adımıdır.

Tanıda istenecek tetkiklerin başında elektrokardiyografi, ekokardiyografi, temel biyokimya parametreleri, idrarda proteinüri varlığı için albümin/kreatinin oranı veya idrarda protein/kreatinin oranı gibi spot idrarda çalışılabilecek tetkikler, troponin, natriüretik peptidler, idrar ve serum immünfiksasyon elektroforezi ve serumda serbest hafif zincir düzeyleri gelmektedir. Eğer ilk değerlendirmede kappa/lambda oranı bozuk saptanır veya immünfiksasyonda monoklonal protein varlığı izlenirse algoritma doku tanısı üzerinden devam eder. Bu aşamada hastanın hematoloji kliniği ile birlikte değerlendirilip kemik iliği biyopsisi, yağ doku biyopsisi veya hedef organ biyopsisi gibi seçeneklerden birisi seçilmeli ve yapılmalıdır. Bu aşamada tanıda karşılaşılan en önemli yanıltıcı ATTR amiloidoza eşlik eden önemi bilinmeyen monoklonal gamopatidir(MGUS). Bu senaryoda istenilecek kemik sintigrafisinde kalpte güçlü tutulum izlenmesi ayırıcı tanı için faydalı olabilir. Bu hastalarda ayrıyeten biyopsi örneklerinden amiloid birikimlerinin tiplendirmesi için immünhistokimya çalışılabilir, fakat bunların yanlış sonuçlar verebileceği de unutulmamalıdır. Bu yüzden klinikler arası işbirliği böyle senaryolarda ayrı bir önem kazanmaktadır. Eğer en başta istenilen tetkiklerde plazma hücre diskrazisi düşünülmez ise tanısal algoritma invaziv olmayan koldan ilerler. Bu aşamada hastada bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi ile teyit edilmiş grade 2-3 Teknesyum-99m pirofosfat (PYP)/Teknesyum-99m 3,3 difosfono 1,2 propanokarboksilik asit

(DPD) tutulumu izlenmesi halinde invaziv olmayan yollarla ATTR kardiyak amiloidoz tanısı konulabilir. Sonrasında hastada genetik araştırma yapılıp ATTR gen mutasyonu bakılarak vATTR ve wtATTR ayrımı yapılmalıdır. Plazma diskrazisi düşünülmeyen hastada sintigrafik tetkiklere ulaşım yoksa endomiyokardiyal biyopsi planlanması gerekecektir. Tanı algoritmasının hem invaziv hem de non-invaziv kolunda kardiyak MRG'den destekleyici tetkik olarak faydalanılabilir; fakat bunun tek başına tanı koydurucu özelliği yoktur. Burada bahsi geçen tanısal algoritmanın akış şeması Şekil 2.6'da özetlenmiştir.



Braunwald Heart Diseases 53.Bölüm şekil 53.1'den uyarlanmıştır.

Kardiyak amiloidoz teşhisi monoklonal protein dışlanması sonrası doku biyopsisi veya non-invaziv metodlarla (kemikte tutulan nükleer izotoplar) konulabilir. Monoklonal proteinlerin uygun teşhisi serum serbest hafif zincir analizleri, serum ve idrar immunfiksasyon elektroforeziyle (serum protein elektroforezi değil) yapılır. Kemikte tutulan nükleer izotoplarla (PYP, DPD, or HMDP) görüntüleme ek bilgi sağlar.

DPD, ^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit; HMDP, ^{99m}Tc-hidroksil-metilen-difosfonat; MGUS, önemi bilinmeyen monoklonal gammopati; PYP, ^{99m}Tc-pirofosfat

Şekil 2.6. Kardiyak amiloidoz tanı algoritması

2.7. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Amioloidozda prognozu etkileyen ana faktör hastalığın alt grubudur. AL amiloidozu olan hastalar benzer klinik evredeki ATTR hastalarına kıyasla daha kötü sağkalıma sahiptirler. ATTR alt tipinde farklı mutasyonlarda farklı sağkalım oranları görülmektedir.[74] Bugüne kadar birçok farklı çalışmada sağkalımı etkileyen çeşitli ekokardiyografi, elektrokardiyografi, biyobelirteç, eşlik eden komorbiditeler ve yaş gibi parametrelerin varlığı gösterilmiştir. AL amiloidozda prognozla ilgili 3 temel unsur; altta yatan klonal hastalık, başvuru esnasındaki organ tutulumunun tipi ve derecesi ve son olarak da tedaviye yanıt ile belirlenir. Organ tutulumları arasında en önemli prognostik faktör kardiyak tutulumdur. Bu nedenle hastaları basit bir şekilde evrelere ayırmak için kullanılan evreleme sistemleri hep kardiyak biyobelirteçleri baz almıştır. Mayo Clinic grubunun yaptığı 2012 güncelemesi haricinde temel evrelemeler troponin ve natriüretik peptid seviyeleri üzerinden yapılmışken, Mayo Clinic 2012 güncelemesinde bu iki parametreye serum serbest zincir konsantrasyonları arasındaki fark da dahil edilmiştir. ATTR ve AL amiloidoz hastaları için yapılmış kardiyak biyobelirteç temelli parametreler tablo-4'te gösterilmiştir. Bu evrelemelerde ilk evre ile son evre hastalar arasında dramatik sağkalım farkları mevcuttur. Böbrek tutulumu için de evreleme sistemi mevcuttur ve son dönem böbrek hastalığına gidişi ön görme amaçlı kullanılmaktadır. Palladini G. ve arkadaşları tarafından 2012'de yayınlanan makalede AL amiloidoz ile tedavi başlanan hastaların tedavi yanıtları hematolojik ve kardiyak yanıt olarak 2 farklı grupta incelenmiştir. Hematolojik yanıt için tedavi sonrası serbest hafif zincir miktarları arasındaki farkın değişimine bakılmıştır. Kardiyak yanıtı değerlendirmek içinse tedaviye yanıt olarak NTproBNP, troponin, New York Kalp Cemiyeti sınıfındaki değişim ve EF'de %10 luk düşüş olup olmadığı değerlendirilmiştir. Her iki grupta bakılan parametrelerin de mortalite riski ile istatistiksel anlamlılıkları olduğu bildirilmiştir. Tam hematolojik yanıt baz alınarak yapılan analizde; çok iyi parsiyel yanıtı olan grupta 2.67, parsiyel yanıtı olan grupta 6.24, tedavi yanıtı izlenmeyen grupta ise 12.34 kat risk artışı olduğu bildirilmiştir.[75] Bu hastaların risk sınıflandırmaları güncel bir konu olup birçok araştırmacı farklı parametrelerin sağkalıma ilişkisini incelemektedir ve yeni prognostik belirteçler keşfedilmektedir.

Tablo 2.4. Hafif-Zincir ve Transtiretin Amiloidozunda prognostik evreleme skorları

Kumar et al. (Mayo)		Lilleness et al. (BU)		Grogan et al. (Mayo)		Gillmore et al. (NAC)		Cheng et al. (Columbia)	
AL		**AL**		**ATTRwt**		**ATTRv ve ATTRwt**		**ATTRv ve ATTRwt**	
Evreleme parametreleri: FLC-diff ≥ 18 mg/dL Troponin T ≥0.025 ng/mL NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL		**Evreleme parametreleri:** Troponin I > 0.1 ng/mL BNP > 81 pg/mL		**Evreleme parametreleri:** Troponin T > 0.05 ng/mL NT-proBNP > 3000 pg/mL		**Evreleme parametreleri:** eGFR < 45 mL/min/1.73 m² NT-proBNP > 3000 pg/mL		**Evreleme parametreleri:** * Mayo veya NAC skoru (0–2 puan) * Günlük furosemid dozu veya eşdeğeri: 0mg/kg (0 puan), >0–0.5 mg/kg (1 puan), >0.5–1 mg/kg (2 puan), ve > 1 mg/kg (3 puan) * NYHA sınıf I-IV (1- 4 puan)	
Evre	**5 yıllık sağkalım**	**Evre**	**Median Sağkalım**	**Evre**	**4 yıllık sağkalım/ median sağkalım**	**Evre**	**Median Sağkalım**	**Evre**	**Median Sağkalım**
Evre I (0 parametre)	% 68	Evre I (0 parametre)	ulaşılamadı	Evre I (0 parametre)	% 57 66 ay	Evre I (0 parametre)	69.2 ay	Skor 1–3	90.5 ay
Evre II (1 parametre)	% 60	Evre II (1 parametre)	112.8 ay	Evre II (1 parametre)	% 42 40 ay	Evre II (1 parametre)	46.7 ay	Skor 4–6	38.5 ay (Mayo) 36 ay (NAC)
Evre III (2 parametre)	% 28	Evre III (2 parametre)	51.6 ay	Evre III (2 parametre)	% 18 20 ay	Evre III (2 parametre)	24.1 ay	Skor 7–9	20.3 ay (Mayo) 19.8 ay (NAC)
Evre IV (3 parametre)	% 14	Evre IIIb (2 parametre ve BNP > 700 pg/mL)	12 ay						

AL, hafif zincir amiloidozu; ATTRv, herediter transtiretin amiloidoz; ATTRwt, wild-tip transtiretin amiloidozu; BU, Boston Universitesi Tıp Fakültesi; FLC-diff, etkilenen ve etkilenmeyen hafif zincirler arası fark; NAC, UK Ulusal Amiloidoz Merkezi; NT-proBNP, N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid; NYHA, New York Kalp Cemiyeti

Sayfa 1563, Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'ndan uyarlanmıştır.

2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE KARDİYAK PROBLEMLERİN YÖNETİMİ

Amiloidozda tedavi yönetimini iki başlık altında toplayabiliriz. Bunlar hedefe yönelik tedavi seçenekleri ve organ spesifik komplikasyonların yönetimidir. AL amiloidoz için tedavi hedefi anormal monoklonal protein üretimine yol açan hücre klonunun baskılanmasıdır. Bu amaçla kullanılan farklı kemoterapi rejimleri vardır. Hematolojik olarak uzun vadede en iyi sonuçları veren yaklaşım ve aynı zamanda düşük riskli hastalarda standart tedavi yöntemi yüksek doz melfalan rejimi ardından otolog kemik iliği nakli yapılmasıdır [76]. Fakat bu tedavi yöntemi agresif bir yaklaşımdır ve tanıda geç kalınmış, kardiyak etkilenimi yüksek olan hastalar için uygun değildir. Yeni tanı alan hastaların yalnızca %20-30 kadarı ilk tercih tedavi için otolog kemik iliği nakline uygundur [77]. Otolog kemik iliği nakli hazırlıkları sırasında aritmiler, kalp yetersizliğinde kötüleşme, son dönem böbrek hastalığına ilerleyiş, tromboembolik olaylar, hipertansif kriz veya hipotansiyon-senkop görülebilir. Bu nedenle tedavinin kardiyak komplikasyonları açısından kardiyoloji ile yakın iletişim halinde olunması faydalıdır. Otolog kemik iliği nakli için hangi hastaların uygun olduğu Tablo 2.5'de gösterilmiştir [78].

Otolog kemik iliği nakline uygun olmayan hastalar için risk sınıfları ve organ etkilenimlerinin tipine göre farklı kemoterapi rejimleri seçilebilir. Kullanılabilecek rejimler Tablo 2.6'da özetlenmiştir. Burada kardiyoloji bakış açısıyla özellikle dikkat çekilmesi gereken noktalar mevcuttur. Şöyle ki bu rejimlerin büyük çoğunluğu deksametazon içermektedir ve kardiyak etkilenimi olan hastalarda sıvı retansiyonuna yol açarak kalp yetersizliği semptomlarında kötüleşmeye yol açabilirler. İkinci en önemli nokta ise rejimlerde kullanılan diğer ajanların olası kardiyotoksik etkileridir. Bu hasta grubunun Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin yakın zamanda yayınlamış olduğu kardiyo-onkoloji kılavuzunun önerilerine uyularak yakın takipleri gerekmektedir.

Tablo 2.5. Otolog Kök Hücre Nakli İçin Uygunluk Kriterleri

• **< 70 yaş**
• **ECOG performans statüsü < 2 (Eastern Cooperative Oncology Group)**
• **NYHA Sınıfı < III**
• **LVEF > % 45**
• **Sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg**
• **TnT < 0.06 ng/mL veya yüksek-sensitiviteli (hs)-TnT < 75 ng/mL**
• **NT-proBNP < 5000 ng/L**
• **Kreatin klirensi (CrCl) > 50 ml/dk (kronik diyaliz hastası değilse)**
• **Bilirubin < 2 mg/dL**
• **Akciğerlerin karbonmonoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) > %50**
• **Belirgin organ tutulumu 2'den fazla organda olmayacak**

Blood Cancer Journal (2021) dergisi, "Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations" derlemesinden alınmıştır.

Tablo 2.6. Amiloidozu Olan Hastalarda Uygun Tedavi Seçenekleri

İmmunglobulin Hafif Zincir Amiloidoz
Kök Hücre Transplantasyonu (Hastaların %20-25'i uygun)
Bortezomib-melfalan-deksametazon
Siklofosfamid-bortezomib-deksametazon
Daratumumab temelli tedavi
Bortezomid-deksametazon
Pomalidomid-deksametazon
Lenalidomid-deksametazon
Venetoklax (klinik çalışma)
Wild Tip Amiloid Transtiretin Amiloidozu (ATTR)
Tafamidis
AG10 (Deneysel)
Varyant ATTR Amiloidozu
Patisiran (periferal nöropati)
Inotersen (periferal nöropati)
Tafamidis (Amerika'da kardiyak, Avrupa'da kardiyak veya sinir)
Diflunisal (Varyant ATTR amiloid nöropati için off-label kullanım)
Karaciğer transplantasyonu

ATTR amiloidozun spesifik tedavisinde son zamanlarda yeni seçenekler ortaya çıkması klinisyenlerin ATTR amiloidoza bakış açısını değiştirmiştir. Önceleri gerek çok nadir olduğu, gerekse tanı alsa dahi spesifik tedavisi olmadığı düşünceleri ile tanı koyma çabasına girilmezken; bu gelişmelerden sonra ATTR amiloidoz hakkındaki farkındalık artışa geçmiştir. Bu konuda birçok yeni ilaç geliştirme çalışmaları da devam etmektedir. ATTR tedavisinde kullanılan ajanlar temel olarak 3 farklı aşamayı hedef almaktadır. Bunlar dokuda biriken amiloid fibrillerinin ortadan kaldırılması, transtiretin tetramerlerinin monomer formlarına dönüşümünün engellenmesi ve karaciğerde direkt olarak transtiretin sentezinin bloke edilmesidir.

Bu amaçla halihazırda kullanılabilen ajanlar transtiretinin sentezi ve stabilizasyonuna etki eden ajanlar olup dokudaki birikimin tersine çevrilmesi için terapötik ajanların geliştirilmesi devam etmektedir. Karaciğer transplantasyonu mutant transtiretin üretimini azaltmak amaçlı vATTR'de uygulanmıştır; fakat günümüzde eskisi kadar tercih edilmemektedir.

Diflunisal nonsteroid anti-inflamatuar bir ilaç olup transtiretin molekülüne bağlanıp onu stabilize ettiği bulunduktan sonra bu amaçla da kullanılmaya başlamıştır. Transtiretin tetrameri üzerinde dimerlerin etkileşim noktasına bağlanır ve tetramerin çözünerek amiloidojenik monomer ve oligomerlere dönüşmesini engeller. Familyal amiloid nöropatisi için efektif olduğu ispatlanmakla beraber ATTR kardiyomiyopatisi ile ilgisi sınırlı veriye sahiptir. ATTR kardiyomyopatisinde kullanımına dair veriler genellikle tek merkezli ve açık etiketli çalışmalara dayanmaktadır. İlacın yan etki profili ve etkinliği ile kısıtlı veri bulunması kullanımı konusunda tereddütlere yol açmaktadır. Diflunisal GİS kanama, böbrek fonksiyonlarında bozulma, sıvı retansiyonu ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Her ne kadar amiloidozda kullanılırken normalde kullanılan anti-inflamatuar dozlarından daha düşük dozlarda kullanılsa da kullanıldığı hasta popülasyonunun bahsi geçen yan etkilere karşı hassas bir popülasyon olduğu unutulmamalıdır [79].

Tafamidis diflunisale benzer bir şekilde transtiretine bağlanarak onu tetramer formunda tutmayı sağlar. ATTR-ACT isimli çalışması ile hem vATTR hem de wtATTR'de fonksiyonel sınıfı 1-2 olan hastalarda hastaneye yatış ve mortalite faydası gösterilmiştir. İlacın güvenlik profilinin de iyi olduğu bildirilmiştir. Bu şekilde ATTR kardiyomiyopatisinde kullanım onayı almıştır. Çalışmada fonksiyonel sınıfı 4 olan hastalar, kardiyak kaşeksisi olan hastalar, glomerüler filtrasyon hızı 25 ml/dk/m^2'nin altında olan hastalar dışlanmıştır. Çalışma sonuçlarında fonksiyonel sınıfı 3 olan hastalar için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir [80]. Tedavinin erken evrelerde etkin olduğu düşünüldüğünde hastaların erken tanı alması önemlidir. Mevcut maliyet etkinliği şuan için ilacın yaygın kullanımı önünde bir engel teşkil edebilir.

Acoramidis/AG10 geliştirme aşamasında olan transtiretin stabilizi edici bir ajandır. ATTR kardiyomiyopatisi üzerine faz 3 çalışması devam etmektedir. İlaçla

ilgili ilk farmakolojik verilerde ilacın selektiflik ve potens olarak diflunisal ve tafamidisten üstün olduğu yönünde gelmiştir. Transtiretin molekülüne bu iki ilaçtan ve transtiretinin kendi doğal ligandından daha selektif bir şekilde bağlandığı görülmüştür [81]. Şu an için faz 3 çalışmasının sonuçları beklenmektedir.

Patisiran ve inotersen karaciğerde transtiretin üretimini bakılamak amaçlı üretilmiş ilaçlardır. Patisiran intravenöz yolla, inotersen ise subkutan yolla kullanılmaktadır. Şu an her iki ilaç da yalnızca ATTR amiloidoza bağlı nöropatide kullanım onayı almıştır. İnotersenin kardiyak amiloidoz konusundaki araştırmaları yan etki profili ve kısa etki süresi nedeniyle durdurulmuştur. Patisiran'ın nöropatideki etkinliği APOLLO çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmanın post hoc analizinde tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatışlarda azalma sağladığı bildirilmiştir. Şu an ATTR kardiyomiyopatisi olan hasta popülasyonunda randomize kontrollü çift kör çalışması APOLLO-B devam etmektedir. [82] Vutrisiran da benzer mekanizma ile etki eden ve ATTR'ye bağlı kardiyak amiloidozlu hasta grubundaki faz 3 çalışması HELIOS-B devam etmektedir. [79] Bu ilaç grubu da mevcut fiyatlarına göre yapılan maliyet analizlerinde maliyet etkin bulunmamıştır.

PRX-004 ve NI006 yanlış katlanmış transtiretin moleküllerini hedef alan monoklonal antikorlar olup şu an çalışmaları faz 1 aşamasındadır.

Gerek AL amiloidoz gerekse ATTR amiloidoza bağlı kardiyak tutuluma bağlı komplikasyonlar sıktır ve yönetimleri diğer kalp yetersizliği etyolojilerinden farklılıklar gösterir. Bu hastalarda karşılaşılan problemlerin başında standart kalp yetersizliği tedavilerinin iyi tolere edilememesi ve hatta olumsuz etkilerinin izlenmesi gelir. Bu hastalarda kalp yetersizliği yönetiminin temelini diüretik tedavi ile sıvı dengesinin kontrolü oluşturur. Bu amaçla loop-diüretikleri ve ardışık nefron blokajı sağlamak için ek olarak mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanımı düşünülebilir. Dikkat edilmesi gereken önemli nokta bu hastaların volüm durumunun çok hassas olduğudur. Tedaviyle çok kolay bir şekilde hipovolemik tarafa kayabilmeleri nedeniyle sıkı bir takip gerektirirler. Kardiyak amiloidoz hastaları vazodilatasyon karşısında kardiyak debilerini artıramazlar ve debi büyük oranda kalp hızı bağımlıdır. Bu sebeple betablokörler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri bu hasta grubunda iyi tolere edilmezler. Hatta bunları almakta olan

hastaların ilaçlarının kesilmesi hastaların fonksiyonel kapasitelerinde iyileşme sağlayabilir [83]. Spironolaktonun TOP-CAT çalışmasının bir retrospektif analizinde, ekokardiyografik bulguları kardiyak amiloidoz düşündüren KEF-KY'li bir kohortta kardiyak ölümler ve hastaneye yatışlarda azalma izlendiği bildirilmiştir. Lakin burda bahsi geçen hastaların hiçbirinin kesinleşmiş amiloidoz tanıları olmayıp sadece ekokardiyografik bulgularından yola çıkılarak gruplandırılmışlardır [84]. Fakat bu analiz spironolaktonun bu popülasyonda daha ileri araştırılması konusunda yol gösterici olabilir.

Kardiyak amiloidozlu hastalarda artmış AF sıklığı görülmektedir. Bu hastalarda AF varlığında embolik olayları öngörmek için kullanılan CHADS-VASc skorlamasının geçerliliği yoktur. Bu hastalarda normal sinüs ritmindeyken dahi intrakardiyak trombüsler izlenebilir. Artmış embolik riskleri nedeniyle CHADS-VASc skorlarından bağımsız olarak antikoagüle edilmelidirler. Yapılan çalışmalarda kardiyoversiyon planıyla transözefagial ekokardiyografi uygulanan kardiyak amiloidozlu hastalardan trombüs saptananların %46'sının 3 haftadan uzun süredir terapötik düzeyde antikoagülan aldığı veya AF başlangıcının 48 saatten az olduğu saptanmıştır [85]. Bu sebeple kardiyak amiloidozlu hastalarda AF için kardiyoversiyon planı olduğunda aritmi başlangıç süresi ve öncesinde almış oldukları antikoagülan tedaviden bağımsız olarak transözefagial ekokardiyografi ile trombüs varlığı dışlanmalıdır. Bu hastalarda kalp debisi direkt kalp hızı ilişkili olduğu için AF'de hız kontrolü konusunda agresif tedaviden kaçınılmalıdır. Kardiyak amiloidozlu hastalarda yalnızca betablokörler değil aynı zamanda kalsiyum kanal blokörleri ve digoksin de iyi tolere edilmez. Hastalarda dekompanzasyon riski özellikle digoksin ve kalsiyum kanal blokörleri ile daha yüksektir. Bunun sebebi bu moleküllerin amiloid fibrillerine bağlanmasıdır [86]. Digoksine duyarlılığın ve toksikasyon riskinin arttığı bildirilmiştir. O yüzden hız kontrolü stratejilerinde mümkün olan en düşük dozlarda ilaçların başlanması, sıkı bir hız kontrol stratejisinden kaçınılması ve hastaların yakın takibi önemlidir. Yukarda bahsi geçen üç ilaç grubunun da kullanımında sıkıntılar olması nedeniyle bazı uzmanlar ritm kontrolünü ön plana çıkarmaktadırlar. Amiodaron bu hasta grubunda iyi tolere edilir ve antiaritmik ilaç olarak ilk tercih edilecek seçenektir. Fakat ritm kontrolü ile mortalite faydası gösterilememiştir [87]. Elektriksel kardiyoversiyon sonrası 3.ayda

ve 1.yıldaki AF rekürrensleri %55 ve %70 olarak bildirilmiştir. Ayrıca amiloiduzlu grupta kardiyoversiyona bağlı komplikasyonlar artmış oranda izlenmektedir [88].

Ventriküler aritmi sıklığı da bu grupta artmış oranlarda izlenmektedir. Hastaların ritm monitörizasyonunda ventriküler prematür depolarizasyon, "non-sustained" ventriküler taşikardi veya "sustained" ventriküler taşikardi izlenmesi artmış aritmik ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkilidir [89]. Amilodozlu grupta "non-sustained" ventriküler taşikardiler %70'li oranlarda bildirilmiştir. Ventriküler fibrilasyon-ventriküler taşikardi oranları ise farklı çalışmalarda %8 ila %19 civarlarında bildirilmiştir [90, 91]. Fakat bu hastalarda ICD ile ilgili çalışmalarda net fayda gösterilememiştir. Şu an Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin en son kılavuz önerilerine göre primer koruma amaçlı ICD implantasyonu endikasyonu olmayıp hemodinamik olarak tolere edilemeyen ventriküler taşikardilerde sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu 2A endikasyonla uzman görüşü düzeyinde önerilmektedir [92]. ICD çalışmalarında ventriküler taşikardilerin başarılı olarak sonlandırılabildiği gösterilse de hiçbir çalışmada mortalite katkısı gösterilememiştir. Bu durumun kardiyak amiloidozlu hastalardaki arrestlerin bir kısmının elektromekanik dissosiasyona bağlı izlenmesi ve hastalardaki yüksek defibrilasyon eşiklerinin ICD terapilerine yanıtsızlıkla sonuçlandığı yönünde bulgularla açıklanabileceği düşünülmektedir [52, 93]. Sonuç olarak kardiyak amiloidoz hastalarında ICD implantasyonunun hangi durumlarda fayda sağlayabileceğine dair daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

İleti sistemi bozuklukları da bu grupta artmış sıklıkta izlenmektedir. Özellikle ATTR tipinde ileri dereceli bloklara bağlı kalp pili takılması ihtiyacı belirgin olarak daha yüksektir. Kardiyak amiloidozlu hastalara ait elektrofizyolojik çalışmalarda sinüs nod fonksiyonu büyük oranda korunmuşken His-Ventrikül (HV) intervallerinin hastaların %92'sinde artmış olduğu izlenmiştir. Artmış His-Ventrikül intervaline rağmen hastaların büyük çoğunluğunda QRS süresinin 120ms'nin altında olduğu izlenmiştir [94]. Artmış ileti sistemi bozuklukları olmasına rağmen profilaktik kalp pili takılmasının faydasını gösteren veri bulunmamaktadır. Kalp pili ihtiyacı olan hastalarda kardiyak resonkronizasyon tedavisinin mitral yetersizliği, hastanın fonksiyonel sınıfı ve ejeksiyon fraksiyonu üzerine olumlu etkileri olduğuna dair veriler bildirilmiştir [95].

Aort darlığı olan hasta grubunda; özellikle yaşlı, erkek ve düşük akım düşük gradiyentli aort stenozu olan grupta artmış ATTR kardiyak amiloidoz birlikteliği izlenmektedir. Her iki patolojinin de yaşla birlikte sıklığının arttırdığı düşünülünce bu klinik birliktelik şaşırtıcı değildir. Cerrahi veya perkütan yöntemle aort kapak girişimi hakkında detaylı veri bulunmamaktadır; fakat çalışmalar girişim yapılan grupta medikal izlenen gruba göre mortalite katkısı olduğunu göstermektedir. Yakın zamanda Avrupa'da yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada 200 aort darlığı hastası incelenmiştir. Bunların %13'lük kısmınında eşlik eden ATTR amiloidoz olduğu bildirilmiştir. Transkatater aort kapak replasmanının değerlendirildiği bu çalışmada izole aort darlığı olan grupla eşlik eden kardiyak amiloidozu olan hastaların işlem komplikasyonları ve periprosedürel mortalite risklerinin benzer olduğu ve median 19 aylık takipte sağkalımların benzer olduğu bildirilmiştir [96]. Başka bir çalışmada ise izole aort darlığı olan grupla kıyaslandığında median 1,7 yıllık takipte kardiyak amiloidozlu grupta tedavi modalitesinden bağımsız olarak 2 kat artmış mortalite riski mevcuttur [97]. Yine de kardiyak amiloidozlu grupta aort kapak replasmanı yapılanların medikal takip edilenlere göre daha düşük mortalitesi olduğu bildirilmiştir. Bu sebeple kardiyak amiloidoz varlığı kapak girişimi kararında tereddüt oluşturmamalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Araştırmaya 01.03.2019 ile 30.12.2022 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi kardiyoloji kliniğinde kardiyak amiloidoz tanısı almış 18 yaş üstü 38 hasta ve amiloidoz tanısı olmayan fakat ekokardiyografide duvar kalınlıkları artmış (>12mm) izlenen 76 sağlıklı gönüllü dahil edilmesi planlandı. Fakat dosyalarındaki verilerde eksiklik bulunması nedeniyle hasta gruptan 9 kişi analize dahil edilmedi. Kontrol grubunda yeterli hasta verisi olmaması nedeniyle grupların 1:1 oranında seçilmesine karar verildi. Ciddi sistolik disfonksiyonu (ejeksiyon fraksiyonu 20'nin altında olanlar) ve ciddi kapak patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu tarihler arasında deneyimli bir ekokardiyografi operatörü tarafından katılımcıların görüntü kayıtları Vivid^{TM} E95 (GE Healthcare) cihazı ile 2D M5Sc probu kullanılarak alındı. Hastaların değerlendirme sırasındaki tansiyon değerleri kaydedildi. Çalışma sırasında retrospektif olarak hastaların ekokardiyografik bulguları, başvuru esnasındaki böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tam kan tetkiki parametreleri, idrar tetkikleri, elektrokardiyogramlarındaki QRS süreleri, ekstremite derivasyonlarında düşük voltaj kriteri olup olmadığı ve atrial fibrilasyon varlığı incelendi. Düşük voltaj 10mm/mV-25mm/sn ile çekilmiş elektokardiyografilerde QRS amplitüdünün her ekstremite derivasyonunda 5mm'nin altında olması şeklinde kabul edildi. Kardiyak amiloidoz tanısı olan grupta başvuru esnasındaki troponin, NTproBNP ve serbest hafif zincirler arasındaki fark incelendi. Her iki grubun ekokardiyografik görüntüleri üzerinden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti ve Avrupa Kardiyoloji Derneğinin kardiyak görüntüleme grubunun önerileri doğrultusunda ekokardiyografik ölçüm ve analizler Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU ile Dr.Ertan Andaç AL tarafından yapıldı. Ekokardiyografik görüntülerin analizi ekokardiyografi cihazı üzerinde yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları ve stroke volümleri AutoEF özelliğinden faydalanılarak hesaplandı. "Global longitudinal strain" (GLS) ve "myocardial work" hesaplamaları için aort ve mitral kapak açılış-kapanış zamanları aort ve mitral kapaktan elde edilen "Pulse Wave" doppler kayıtları üzerinden hesaplandı. "Global Longitudinal Strain" değerleri apikal 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk görüntülerden "Speckle Tracking" ile hesaplanıp "Bull's Eye" haritalama yapıldı ve hastalarda apikal korunumlu global

strain azalması olup olmadığı incelendi. Sonrasında "Myocardial Work" yazılımı ile strain değerleri üzerinden ekokardiyografi kaydı esnasında ölçülen tansiyon değerleri ve analiz esnasında belirlenen aort-mitral kapak açılış-kapanış zamanlamaları ile "Global Work Index" (GWI), "Global Constructive Work" (GCW)ve "Global Work Efficiency" (GWE) değerleri hesaplandı. Ventriküloarterial eşleşme "Chen et al. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans." yazısında belirtildiği üzere ejeksiyon fraksiyonu, stroke volüm, aort kapak doppler görüntülerinden elde edilmiş pre-ejeksiyon ve ejeksiyon süreleri ve hastaların ölçüm esnasındaki tansiyon değerleri kullanılarak hesaplandı. İnterventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ile sol ventrikül diyastol sonu çap 2D görüntülerden ölçüldü. Mitral kapaktan doppler ile E velositesinin değeri elde edildi. Doku doppler incelemesi kayıtlarından septal ve lateral e' velositeleri hesaplandı ve ortalamaları alındı. Bu işlemlerden sonra ortalama değerler kullanılarak E/e' değeri hesaplandı. MAPSE (mitral anular plane systolic excursion) apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüler üzerinden septal, lateral, anterior ve posterior anuluslardan "post-process" M-mod incelemesiyle elde edilen 4 değerin ortalaması alınarak elde edildi. Sistolik pulmoner arter basıncı triküspid yetersizlik jeti üzerinden modifiye Bernoulli denklemi elde edilen değer ve inferior vena kava çap ve solunumsal varyasyonlarından hesaplanan tahmini sağ atrial basınç üzerinden hesaplandı. Dijital kayıtlardan hastaların ilk tanı aldıkları tarihler ve ölüm tarihleri incelendi. Kardiyak amiloidozlu hastaların başvuru esnasındaki NTproBNP, troponin ve serbest hafif zincirleri arasındaki farklar üzerinden Mayo Clinic 2012 evreleme sistemine göre evreleri belirlendi.

Bu çalışmayla ilgili olarak Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU ve Dr.Ertan Andaç AL'ın herhangi bir maddi-manevi çıkar çatışması beyanı bulunmamaktadır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler "IBM SPSS Statistics for Windows. Version 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., Armonk, NY, ABD)" kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için n ve %, sürekli değişkenler için Mean±SD ya da Median (IQR) olarak sunulmuştur. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelendiğinde, mortalite ve amiloidoz gruplarına göre karşılaştırmalarda parametrik testlerden Independent t testi, nonparametrik testlerden Mann whitney U test kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi Square test ya da Fisher's Exact test kullanılmıştır. Çeşitli klinik skorların mortalite ve amiloidoz tanısını öngörmesine ait ROC Curve analizi sonuçları verilmiştir. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin ortalama yaşları 59,3'tü. Grubun %34,5'unu kadın cinsiyet oluşturmaktaydı. Hipertansiyon öyküsü %58.6, diyabet %15.5, koroner arter hastalığı %34.5 oranında izlendi. Temel demografik özellikleri Tablo 5.1'de görebilirsiniz.

Tablo 5.1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgilerin dağılımı

	n	**%**
Cinsiyet		
Erkek	38	65,5
Kadın	20	34,5
HT		
Yok	24	41,4
Var	34	58,6
DM		
Yok	49	84,5
Var	9	15,5
KAH		
Yok	38	65,5
Var	20	34,5
Amiloidoz tanısı		
Yok	29	50,0
Var	29	50,0
	Mean±SD	**Median (IQR)**
Yaş	59,37±12,44	61,00 (18,50)

Kardiyak amiloidoz grubunun prognostik evrelemesi Tablo 5.2'de yer almaktadır. Tabloda görüldüğü üzere amiloidoz grubu büyük çoğunlukla ileri evre hastalardan oluşmaktaydı.

Hastaların temel klinik özellikleri ve laboratuar tetkiklerinin gruplar arası dağılımına Tablo 5.3'de yer verilmiştir. Kardiyak amiloidoz grubu ile kontrol grubunun yaşları benzer dağılmaktaydı. Amiloidoz hastalarının GFR'si sayısal olarak

daha düşük olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel bir fark yoktu. Hemoglobin değeri amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşüktü. Diyabet sıklığında her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmezken hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü kontrol grubunda daha fazlaydı. Atrial fibrilasyon oranı her iki grup arasında fark göstermemekteydi. Fakat amiloidoz grubunda yalnızca 1 (%3,4) hastada tanı esnasında AF izlenmiş olup bu değer amiloidozlu hastalar için literatürde bildirilen sıklıktan oldukça düşüktür. Elektrokardiyografide düşük voltaj kriterini sağlayan hasta sayısı iki grup arasında anlamlı farklılık göstermekte ve amiloidoz grubunda daha sık izlenmekteydi. Amiloidozlu grupta 29 hastanın 20'si çalışmanın bitiş tarihine kadar hayatını kaybetmişti. Hayatını kaybeden hastaların tanıdan ölümlerine kadar geçen ortalama süre 203 gün iken çalışma sonunda halen hayatta olan amiloidozlu hastalarda takip süresi ortalama 462 gün idi.

Tablo 5.2. Kardiyak Amiloidozlu grubun Mayo Clinic 2012 Evrelerinin Dağılımları

Mayo Clinic 2012 Evresi	n	%n
Evre 1	2	%6,9
Evre 2	2	%6,9
Evre 3	13	%44,8
Evre 4	12	%41,4

Tablo 5.3. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması

	Amiloidoz		
	Yok n=29	**Var n=29**	**p**
Yaş, Mean±SD	59,48±13,68	59,27±11,31	0.950[b]
GFR, Median (IQR)	94,80 (32,40)	84,00 (32,55)	0.181[c]
AST, Median (IQR)	19,00 (15,50)	26,00 (11,00)	**0.037[c]**
ALT, Median (IQR)	22,00 (13,50)	23,00 (21,50)	0.488[c]
WBC, Mean±SD	8,35±2,30	7,54±2,38	0.190[b]
Hgb, Mean±SD	14,19±1,90	12,47±1,73	**0.001[b]**
PLT, Median (IQR)	249,00 (92,00)	266,00 (137,00)	0.437[c]
Cinsiyet, n(%)			
Erkek	22 (75,9)	16 (55,2)	0.097[a]
Kadın	7 (24,1)	13 (44,8)	
HT, n(%)			
Yok	8 (27,6)	16 (55,2)	**0.033[a]**
Var	21 (72,4)	13 (44,8)	
DM, n(%)			
Yok	25 (86,2)	24 (82,8)	0.500[d]
Var	4 (13,8)	5 (17,2)	
KAH, n(%)			
Yok	13 (44,8)	25 (86,2)	**0.001[a]**
Var	16 (55,2)	4 (13,8)	
Atrial Fibrilasyon, n%			
Yok	27 (93,2)	28 (96,6)	0.500[d]
Var	2 (6,8)	1 (3,4)	
EKG'de Düşük Voltaj, n%			
Yok	21	8	**0.001[a]**
Var	8	21	
QRS Süresi, Median(IQR)	92 (21)	92 (19)	0.913[c]

a:Chi Square test, b:Independent t test, c:Mann Whitney U test, d:Fisher's Exact test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Her iki gruba ait ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 5.4'de verilmiştir. Ventriküloarteryel eşleşme dışındaki parametreler her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Amiloidozlu grupta EF değeri daha düşük, sol ventrikül hipertrofisi daha fazla izlenmiştir. Amiloidoz grubunda septal ve lateral E' velositeleri daha düşük mitral E dalgası ise daha yüksek

değerde bulunmuştur. Diyastolik disfonksiyonu gösteren önemli parametrelerden biri olan E/e' oranına bakıldığında her iki grubun birbirinden büyük ölçüde ayrıştığı görülmektedir. Amiloidoz grubu için bu oran 16,4 median değere sahipken kontrol grubunda 9 median değeri izlenmiştir. Amiloidoz grubunda MAPSE, "global longitudinal strain", "global work index" ve "global constructive work" belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Her iki grup arasında ventriküloarteryel eşleşme oranı arasında sayısal değer olarak fark bulunmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her iki grubun da ventriküloarteriyel eşleşme değerleri bozuk saptanmıştır. "Bull's eye" haritalama ile apikal korunum paterni incelendiğinde amiloidoz grubunda 29 hastanın 28'inde kontrol grubunda ise 29 hastanın 3'ünde apikal korunum paterni olduğu izlendi. İki grup arasındaki sayısal fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (Fisher's exact test, p:0,001).

Tablo 5.4. Ekokardiyografik Bulguların Karşılaştırılması

	Amiloidoz		
	Yok n=29	**Var n=29**	**p**
Ejeksiyon Fraksiyonu(%),Median (IQR)	60 (14,5)	51 (19)	**0.034**[a]
Septum kalınlığı(mm), Median (IQR)	14 (2)	16 (2)	**0.001**[a]
Arka duvar kalınlığı(mm), Median (IQR)	13 (1,5)	15 (2)	**0.001**[a]
End-diyastolik çap (mm) Mean±SD	43±3,8	39±5,4	**0.002**[b]
Atım hacmi (ml), Mean ± SD	44,5±12,6	34,3±19,7	**0.024**[b]
E' septal(cm/s), Median (IQR)	6 (2,5)	5 (1,2)	**0.001**[a]
E' lateral(cm/s), Median (IQR)	8 (3,5)	6 (2)	**0.001**[a]
E velositesi(cm/s), Mean±SD	70,4±16,9	89,3±18,3	**0.001**[b]
E/e', Median (IQR)	9 (3,8)	16,4 (7,5)	**0.001**[a]
MAPSE (mm),Median (IQR)	12 (2,9)	6,5 (3)	**0.001**[a]
SPAB (mmHg), Mean±SD	28,3±8,2	37±5,9	**0.001**[b]
GLS (%), Mean±SD	-18,2±3,5	-13±3,9	**0.001**[b]
GWI (mmHg%), Mean±SD	1697±453	1076±450	**0.001**[b]
GCW (mmHg%), Mean±SD	2003±521	1185±480	**0.001**[b]
Ventriküloarteriyel Eşleşme, Mean±SD	1,24±0,2	1,33±0,3	0.263[b]
Rölatif Duvar Kalınlığı, Median (IQR)	0,64 (0,10)	0,83 (0,27)	**0.001**[a]
EFSR (EF/GLS), Median (IQR)	3,2 (0,6)	4 (1,4)	**0.001**[a]
EF/MAPSE, Median (IQR)	4,94 (0,65)	8 (1,97)	**0.001**[a]

a: Mann Whitney U test, b: Independent t test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5.5. Çeşitli Ekokardiyografik Değerlerin Amiloidoz Tanısını Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi

	AUC	%95 CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
E/e'	0.923	0.846-1.000	≥13.21	89,7	86,2	**<0.001**
GLS	0.838	0.736-0.940	≤16,20	75,9	72,4	**<0.001**
GWI	0.827	0.721-0.933	≤1382,00	75,9	75,9	**<0.001**
GCW	0.869	0.779-0.959	≤1579,00	79,3	79,3	**<0.001**
MAPSE	0.916	0.842-0.989	≤9,35	82,8	82,8	**<0.001**

AUC, Eğrinin altında kalan alan ; %95CI, Güven aralığı.

Tablo 5.5'de Amiloidoz tanısının ayrımını yapmak için, E/e', GLS, GWI, GCW ve MAPSE skor parametreleri tahmini istatistikçe anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0.001;p<0.001;p<0.001;p<0.001;p<0.001). E/e'değerlerinin amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,923 (% 95[CI], 0,6846-1,000)'dir. Amiloidoz tanısında ≥13.21 kesme değerindeki E/e' değerlerinin duyarlılığı % 89,7, Seçiciliği ise % 86,2 'dir. GLS değerlerinin amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,838 (% 95[CI], 0,736-0,940)'dir. Amiloidoz tanısında ≤16,20 kesme değerindeki GLS değerlerinin duyarlılığı % 75,9, Seçiciliği ise % 72,4 'tür. GWI değerlerinin amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,827 (% 95[CI], 0,721-0,933)'dir. Amiloidoz tanısında ≤1382,00 kesme değerindeki GWI değerlerinin duyarlılığı % 75,9, Seçiciliği ise % 75,9 'dur. GCW değerlerinin amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,869 (% 95[CI], 0,779-0,959)'dur. Amiloidoz tanısında ≤1579,00 kesme değerindeki gcw değerlerinin duyarlılığı % 79,3, Seçiciliği ise % 79,3 'tür. MAPSE değerlerinin amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanan ROC analizinde AUC 0,916 (% 95[CI], 0,842-0,989)'dır. Amiloidoz tanısında ≤9,35 kesme değerindeki MAPSE değerlerinin duyarlılığı % 82,8, Seçiciliği ise % 82,8 'dir. Bu parametrelere ait ROC eğrileri Şekil 5.1'de görülmektedir. Şekil 5.3'te görüldüğü üzere GCW-GLS değerlerine dair korelasyon analizlerinde bu iki parametre istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir. EF/MAPSE ve EF/GLS parametrelerinin amiloidoz

tanısınını ayırt ettirmede öngördürücü değerlerine ilişkin analizler şekil 5.4 ve tablo 5.7'de görülmektedir.

Daha sonrasında kardiyak amiloidozu olan grupta mortalite üzerine hangi parametrelerin etkisi olduğu test edildi. Çalışmamızda toplanan hiçbir ekokardiyografik parametre ve laboratuar değeri exitus olan grupla çalışma bitiminde halen hayatta olan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi. Bunlara kardiyak amiloidozlu hastaların evrelemesinde kullanılan troponin ve NTproBNP de dahildi. Tablo 5.6'da görüldüğü gibi amiloidoz tanısı alanlarda mortalite gruplarına göre BNP ve Troponin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0.05).

Tablo 5.6. Amiloidoz Tanısı Alanlarda BNP ve Troponin Değerlerinin mortaliteye göre Karşılaştırılması

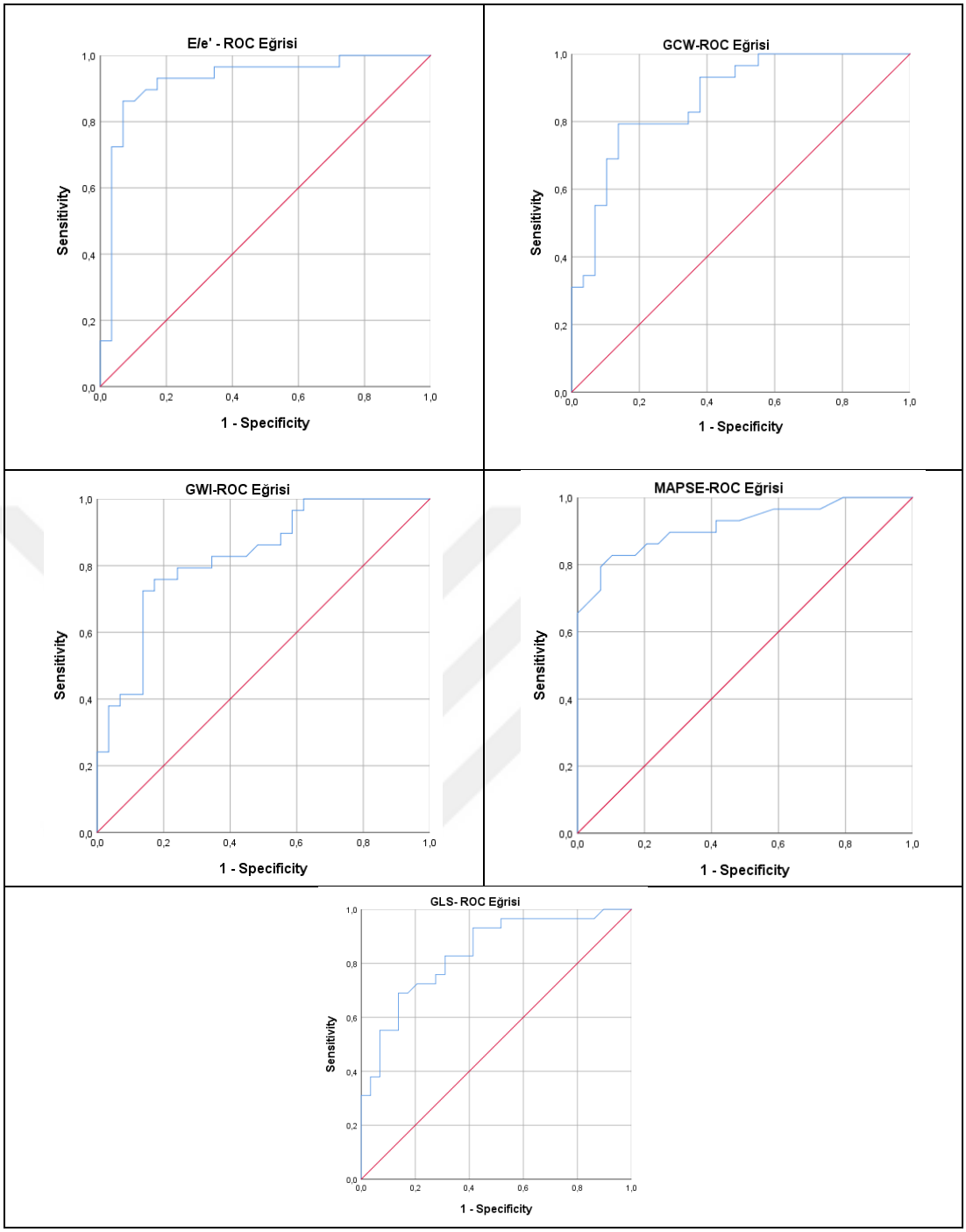
	Mortalite		
	Sağ n=9	**Ex n=20**	**p**
NTproBNP, Median (IQR)	4451,13 (3441,50)	6294,50 (7113,00)	0.144
Troponin, Median (IQR)	140,00 (165,00)	110,00 (185,50)	0.888

Mann Whitney U test, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

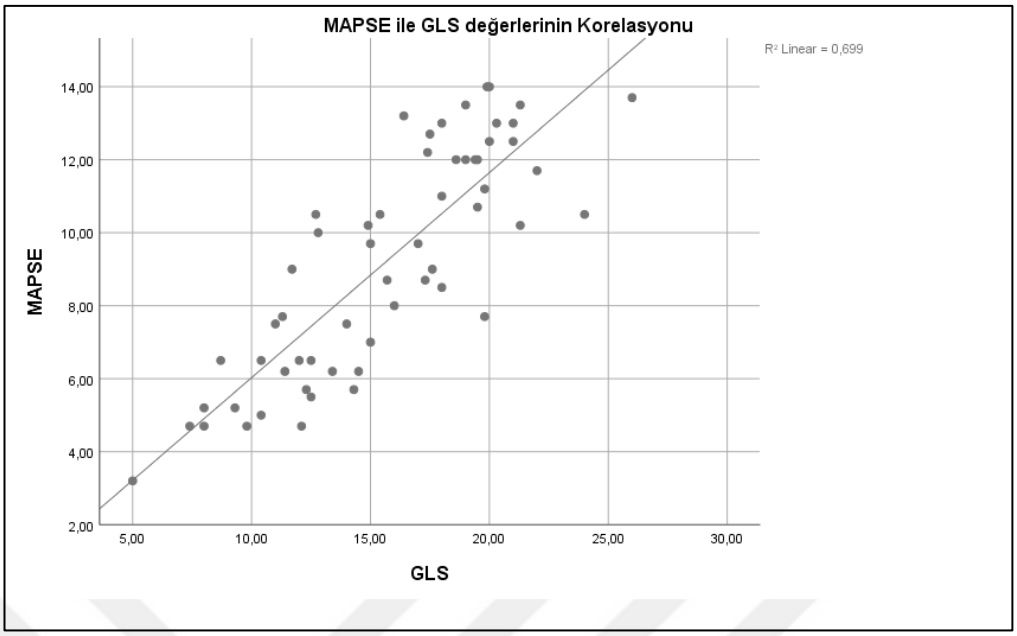
Şekil 5.2'de yapılan korelasyon analizlerinde GCW,GWI,GLS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı (p=0.001) bir korelasyon izlenmiş olup bu değerlerin birbiriyle iyi korele olduğu gösterilmiştir.

MAPSE ile GLS arasındaki korelasyon analizi de p=0.001 anlamlılık düzeyinde iyi ölçüde korelasyon göstermekteydi.

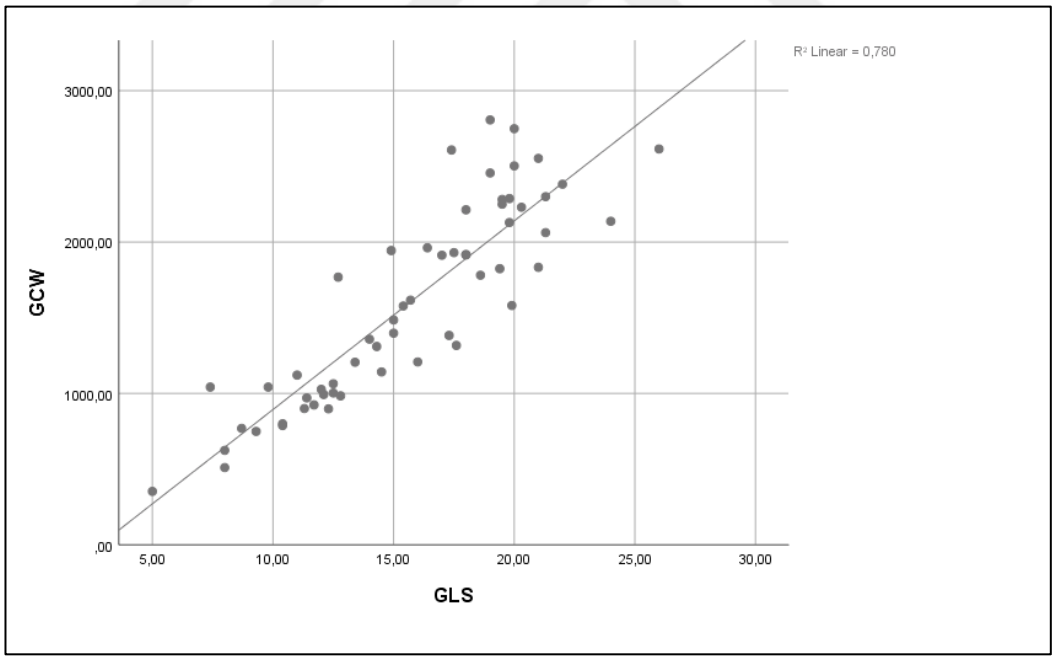
MAPSE ile GLS arasındaki korelasyon analizi Spearman yöntemiyle yapılmış ve korelasyon katsayısı 0,834 p değeri 0.001 bulunmuştur.



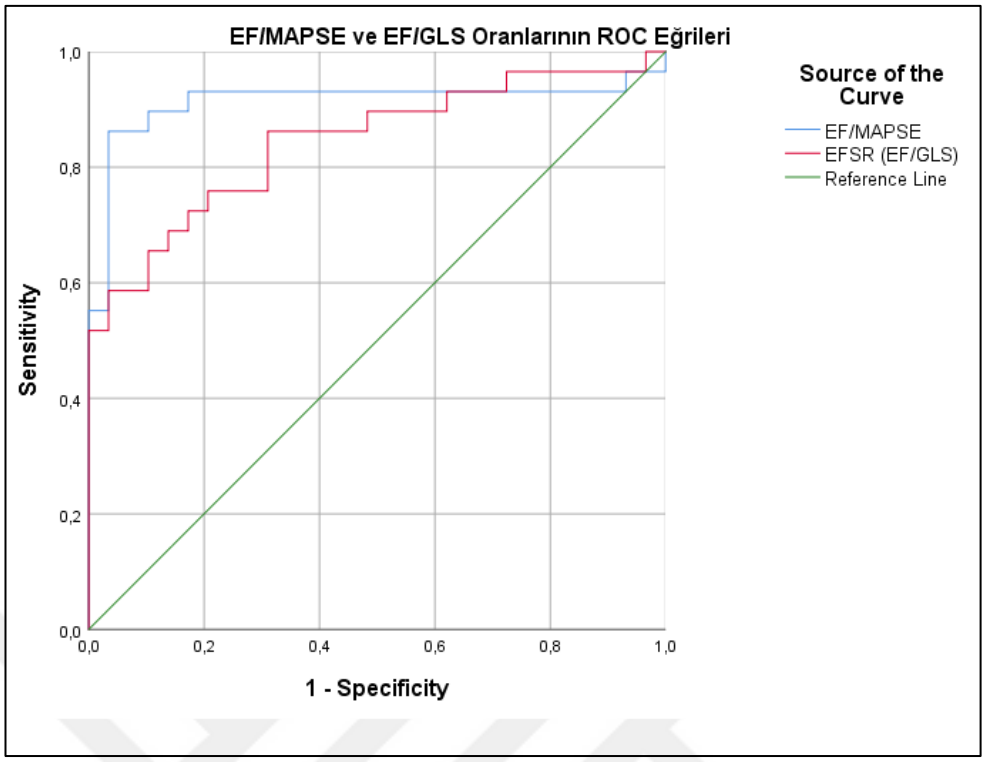
Şekil 5.1. Çeşitli ekokardiyografik parametrelere ait amiloidoz tanısı öngördürmedeki ROC-Eğrileri



Şekil 5.2. MAPSE ile GLS değerlerinin korelasyon grafiği



Şekil 5.3. GCW ile GLS değerlerinin korelasyon grafiği



Şekil 5.4. EF/MAPSE ve EF/GLS değerlerin amiloidoz tanısını ayırt etmede öngörücü değerlerinin analizi

Tablo 5.7. ES/GLS ve EF/MAPSE Parametrelerinin Amiloidoz Tanısını Ayırt Etmede Öngörücü Değerlerinin Analizi

	AUC	%95 CI	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P
EFSR(EF/GLS)	0.844	0.741-0.947	≥3,48	75,9	79,3	**<0.001**
EF/MAPSE	0.913	0.821-1.000	≥5,65	89,7	89,7	**<0.001**

AUC, Eğrinin altında kalan alan ; %95CI, Güven aralığı.

6. TARTIŞMA:

Sistemik amiloidoz birçok farklı organ sistemini etkileyen, tanı konulması zor olan ve geç tanı aldığında prognozu oldukça kötü seyreden bir hastalıktır. Başta kalp olmak üzere, böbrekler, karaciğer, periferik ve otonom sinir sistemi gibi birçok alanı tutup farklı şikayet ve semptomlarla prezente olması nedeniyle birçok farklı branşı ilgilendirmektedir. Klinik prezentasyonlar genelde başlangıç aşamasında hastalığa özgü olmadığı için bu hasta grubu uzun süren tetkik süreçlerinden sonra tanı alabilmektedirler [39].

Hastalarda sağkalımı belirleyen temel parametreler kardiyak tutulumun varlığı ve derecesidir. Hastalığın tanısı koyma sürecinde ilk adım amiloidoz varlığından şüphelenmektir. Amiloidoza ait kırmızı bayrak bulguları varlığında tarama için hastalara ekokardiyografik inceleme yapılması tanı algoritmasının ilk basamaklarındandır [2]. Ekokardiyografi kolay ulaşılabilir, ucuz, hızlı sonuç veren, hastaya herhangi bir risk oluşturmayan bir tetkiktir.

Ekokardiyografik olarak tek başına kardiyak amiloidoz tanısı koyduracak bir parametre olmayıp hastanın farklı ekokardiyografik parametrelerini ve klinik özelliklerinin göz önünde bulundurulduğu bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Klasik olarak sol ventrikül deformasyon görüntülemesinde apikal strain değerlerinin görece korunduğu GLS düşüklüğü durumu amiloidoz için uyarıcı bir bulgudur [63].

GLS değerlerinin sistemik amiloidozlu hastaların hem tanısında hem de prognostik değerlendirmesinde faydası olduğu bildirilmiştir [98]. Fakat GLS değerleri hastanın ard yük durumunu hesaba katmayan bir ölçümdür. “Myocardial Work Index” ise basınç-strain eğrisi üzerinden elde edilen ve sol ventrikül sistolik miyokardiyal deformasyon değerinin o anki ard yükle ilişkisini gösteren invaziv olmayan yeni bir ekokardiyografik ölçümdür [99]. Ard yükün de hesaba dahil edilmesi nedeniyle “myocardial work index” ile kardiyak amiloidoz gibi genellikle hipotansiyon-normatansiyon ile seyreden hipertrofik bir hastalığın diğer hipertrofik fenotipe sahip hastalıklardan daha iyi bir şekilde ayırt edebileceği düşünülmüştür. Literatürde farklı ülkelerden çeşitli ekokardiyografik parametrelerin tanısal ve prognostik değerleri ile ilgili veriler mevcuttur. Fakat bu çalışmalar genellikle AL-

ATTR amiloidozları ortak bir kohortta değerlendirmişlerdir. Benzer klinik evreye sahip olsalar dahi bu iki amiloidoz tipi arasında sağkalım arasında belirgin farklar olduğu bilinmektedir. GLS değerlerinin kardiyak tutulum ayırımı yapılammış genel amiloidoz kohortunda sağkalımla ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar da bulunmaktadır [100]. Sistemik amiloidozda kardiyak tutulumun sağkalımla yakın bir ilişkisi olması sebebiyle seçilmemiş multiple myelom veya sistemik amiloidoz popülasyonlarında GLS, GWI veya diyastolik fonksiyon belirteçlerindeki bozukluklar kardiyak tutulumu yansıtacaklarından, doğal olarak birer prognostik araç olarak karşımıza çıkacaklardır.

Biz bu çalışmayla ilk olarak belirli ekokardiyografik parametrelerin amiloidoz tanısı koymadaki tanısal değerlerini değerlendirmeyi; ikincil olarak da bu parametrelerin AL kardiyak amiloidozlu hasta grubundaki mortaliteyi öngördürücülüğünü değerlendirmeyi amaçladık.

Tanısal etkinliğin değerlendirmesi için literatürdeki bir çok çalışma gibi bizde de kontrol grubu olarak duvar kalınlığı 12mm üzerinde olan insanlar seçildi. Kardiyak amiloidozlu grubumuzun ekokardiyografik özellikleri genel olarak literatürde bildirilen değerlere benzer seyretmekteydi [101-103]. Çalışmamızda kontrol grubunun duvar kalınlıkları septum için 14mm arka duvar için 13mm median değerlerine sahipti. 2 grup arasındaki ekokardiyografik parametrelerin kıyaslanmasında her iki grubun da hipertrofik olmasına rağmen aralarındaki belirgin longitudinal sistolik fonksiyon ve diyastolik fonksiyon farkı dikkat çekmekteydi. Bu anlamda GLS, GWI, GCW, MAPSE ve E/e' değerleri iki grup arasında belirgin fark göstermekteydi. Kontrol grubunun GLS'si -18,3 ortalamayla normal sınır değerlerinin biraz altında izlendi. Bu durumunun kontrol grubunda %55 hastada koroner arter hastalığı öyküsünün olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Kontrol grubunda 3 hastada "bull's eye" strain haritalamasında apikal korunum paterni izlendi. Bu hastalarda koroner arter hastalığına bağlı 2D ekokardiyografide de aşikar olarak saptanan duvar hareket kusuru mevcuttu. Apikal korunumlu global strain azalmasının kardiyak amiloidozda daha sık karşılaşılan bir özellik olmasına rağmen diğer durumlarda da görülebileceği unutulmamalıdır.

Pagourelias ED. ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlamış oldukları yazı da kardiyak amiloidozlu hastalar, hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında ekokardiyografik parametreleri incelemişlerdir. Yaptıkları analiz sonrası EF/GLS oranının (EFSR: Ejection fraction strain ratio) kardiyak amiloidozlu hastalar ile hipertrofik kardiyomiyopatili grubu birbirinden ayırt ettirebilecek yeni bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir. Ardından Martel H ve arkadaşları bu teoriyi test etmiş ve EF/Bazal segment strain değerlerinin oranının EF/GLS oranına göre benzer hasta grubunda tanısal değerinin daha iyi olduğunu bildirmişlerdir [104, 105]. Çalışmamızın bulgular kısmında görüldüğü üzere bizim çalışma populasyonumuzda MAPSE ve GLS değerleri istatistiksel olarak anlamlı ve çok güçlü ilişki saptadık (Şekil 5.2). Çeşitli ekokardiyografik parametrelerin tanısal değerlerini analiz ettiğimizde hasta populasyonumuzda MAPSE'nin sensitivite spesifite değerlerinin ve ROC grafiğinde eğri altında kalan alanın GLS'den daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 5.5, Şekil 5.1). GLS'ye kıyasla MAPSE'nin daha kolay ve hızlı ölçülebilen bir parametredir. Ek olarak farklı üreticilerin ekokardiyografi yazılımlarında strain değerleri farklı hesaplanabilmekte ve birbirleriyle birebir kıyaslanamamaktadır. GLS ve MAPSE arasındaki yüksek korelasyon, MAPSE'nin daha basit ölçülmesi ve daha kolay standardize edilebileceği düşüncesiyle bu noktada EF/MAPSE parametresinin istatistiksel olarak anlamlılığını test etmeye karar verdik. Tablo 5.4'te görüleceği üzere hem EF/GLS hem de EF/MAPSE parametreleri amiloidoz tanısı olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi.

Pagourelias ED. ve arkadaşlarının öne sürdüğü EF/GLS ile EF/MAPSE eğrilerinin ROC analizini yaptığımızda (Şekil 5.4, Tablo 5.7) EF/MAPSE'nin EF/GLS'ye kıyasla daha yüksek eğri altında kalan alana ve daha yüksek sensitivite spesifite değerlerine sahip olduğunu gördük. EF/MAPSE'ye ait sensitivite ve spesifite Tablo 5.7'de analizini yaptığımız diğer parametrelerden de yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda ikinci aşama olarak amiloidozlu hastalarda hangi parametrelerin prognoz üzerine etkisinin olduğunu inceledik. Bu aşamada analizi yapılan parametrelerin hiçbirinin sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı. Bu durum troponin, NTproBNP ve serbest hafif zincir düzeyleri

arasındaki fark için de geçerliydi. Bu kan parametrelerinin ve GLS'nin ve GWI'nin prognostik değerlerini gösteren çalışmalar mevcuttur [72, 103, 106]. Fakat bunlar ve literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde bu parametrelerin prognostik yararının gösterildiği yayınlarda incelenen hasta populasyonunun ya seçilmemiş sistemik amiloidozlu hastalardan oluştuğu, ya da kardiyak amiloidozlu hasta grubu olup ATTR-AL amiloidoz gruplarını bir arada içermektedir. Bu bahsedilen durumlarda çalışma kohortlarında mortalite riski düşük olan hastalar da yeterli oranda temsil edilmektedir. Seçilmemiş sistemik amiloidoz veya multiple myelom kohortlarında kardiyak tutulumun olması tek başına sağkalım üzerine en büyük olumsuz parametre olduğundan; gerek kan parametreleri gerekse ekokardiyografik parametrelerle kardiyak tutulumun gösterilmesinin prognostik önemi ön plana çıkmaktadır. Sadece kardiyak amiloidozlu hastaların izlendiği çalışmalara bakacak olursak da bunların bir çoğunun hem AL hem de ATTR amiloidozlu hastaları içerdiğini görmekteyiz. ATTR kardiyak amiloidozu olan hastaların benzer evredeki AL amiloidozlu hastalara nazaran daha iyi bir sağkalımları olup bu gruplarda değerlendirilen parametrelerden bu iki grup arasında (AL ve ATTR) istatistiksel olarak farklılık gösterenlerin doğal olarrak prognostik olarak anlamlı çıkma olasılığı da artmaktadır. Bizim çalışmamızda incelemeye dahil edilen kardiyak amiloidozlu hastaların tablo-8'de görüldüğü üzere yaklaşık %85'lik kısmı Mayo Clinic 2012 evrelemesine göre evre 3 ve 4 hastalardan oluşmaktaydı. Ayrıca çalışmamızdaki hasta grubunun önemli bir kısmı çeşitli sebeplerle tetkik edilirken yapılan ekokardiyografik incele sonrası amiloidoz araştırılmaya başlanan ve sonrasında doku tanısı ile amiloidoz tanısı konulup hematoloji bölümüne refere edilmiş hastalardan oluşmaktaydı. Geç evrede başvuru neticesinde hasta grubumuzda %68'lik bir mortalite mevcut idi. Lee Chuy ve arkadaşlarının çalışmasında hasta grubu bizim çalışmamıza benzer şekilde çoğunlukla Mayo Clinic Evre 3-4 hastalardan oluşmaktaydı. Bizim çalışmamıza benzer olarak bu çalışmada 94 hastanın 64'ünün (%68) takip sırasında hayatını kaybettiği bildirilmiştir. Fakat median genel sağkalım bizim çalışmamızda 7 ay, Lee Chuy ve arkadaşlarının çalışmasında ise 11.2 ay olarak izlenmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışma prospektif bir dizayna sahipti ve hastaların takibi onkoloji konusunda uzmanlaşmış tek bir merkezde yürütülmüştü. İki çalışmayı kıyasladığımızda gerek sağkalım sürelerinin daha iyi olması gerekse örneklem

büyüklüğünün 3 katı fazla oluşu sağkalım üzerine istatistiksel verilerimiz arasındaki farkı açıklayabilir. Bu sebeple çalışmamızda analizi yapılan parametrelerin, daha geniş bir populasyonda prospektif olarak incelenmesi hem tanısal hem de prognostik anlamlı daha iyi sonuçlar verebilir.

7. SONUÇ:

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyak amiloidoz tanısı koymada değişik ekokardiyografik parametreler incelenmiş ve EF/MAPSE, E/e', MAPSE, GCW değerleri tanısal açıdan GLS'den daha yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahip bulunmuştur. Çalışmamızda bakılan parametreler sağkalımı ön gördürememiştir. Bunun en önemli sebepleri çalışma örnekleminin küçüklüğü ve hastaların çoğunu geç tanı almış ileri evre hastaların oluşturması olarak düşünmekteyiz.

Literatürde kardiyak amiloidozla ilgili birçok yayında strain çalışmaları ön plana çıkmaktadır. Fakat bu çalışma göstermiştir ki klinik pratikte hesaplanması daha basit ve cihaz bağımlı olmayan bir parametre olan MAPSE ve ondan elde edilmiş EF/MAPSE oranı gibi değerler tanısal anlamda en az strain değerleri kadar iyi ve hatta onlardan daha iyi tanısal performans sergileyebilir. Strain inceleme "Bull's eye" haritalama ile apikal korunumu göstermesi nedeniyle sadece salt bir GLS cutoff değeri sağlamayıp tanı için önemli ek bilgiler de vermektedir. Strain incelemenin her merkezde yapılamadığı ve belirli bir tecrübe gerektirdiği düşünüldüğünde görece küçük olan merkezlere başvuran hipertrofik fenotipe sahip hataların daha basit olan EF/MAPSE, MAPSE, E/e' gibi parametrelerle hastaların seçilip ileri merkeze refere edilmelerinin faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. İleri merkezlerde de özellikle erken evre hastalık tanısında hastanın ard yükünün de işin içine katıldığı "myocardial work index" in hastaların ileri ayrımında kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu konuda özellikle strain görüntülemedekine benzer şekilde bazal ve apikal segmentler arasındaki miyokardial iş yükünün oranlanması ya da "bull's eye" haritalamaya benzer şekilde pik straine ulaşma zamanının incelendiği miyokardiyal iş incelemeleri bu alanda ek faydalar sağlayabilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak düşük örneklem sayısı, retrospektif dizayn ve geç dönemde başvuran hastaların oluşturduğu mortalite açısından yüksek riskli hasta grubuna sahip olup erken evrelerdeki hastaları yeterli temsil edememesi sayılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lachmann, H.J. and P.N. Hawkins, *Systemic amyloidosis.* Current opinion in pharmacology, 2006. **6**(2): p. 214-220.

2. Garcia-Pavia, P., et al., *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases.* European heart journal, 2021. **42**(16): p. 1554-1568.

3. Aimo, A., et al., *Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies.* European Journal of Heart Failure, 2022.

4. Maurer, M.S., et al., *Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis.* Circulation, 2017. **135**(14): p. 1357-1377.

5. Benson, M.D., et al., *Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee.* Amyloid, 2020. **27**(4): p. 217-222.

6. Buxbaum, J.N., et al., *Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee.* Amyloid, 2022. **29**(4): p. 213-219.

7. Sipe, J.D., et al., *Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines.* Amyloid, 2016. **23**(4): p. 209-213.

8. Abildgaard, N., et al., *Immunoelectron microscopy and mass spectrometry for classification of amyloid deposits.* Amyloid, 2020. **27**(1): p. 59-66.

9. Westermark, P., et al., *Amyloid fibril protein nomenclature--2002.* Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis, 2002. **9**(3): p. 197-200.

10. Merlini, G. and V. Bellotti, *Molecular mechanisms of amyloidosis.* New England Journal of Medicine, 2003. **349**(6): p. 583-596.

11. Pepys, M.B., et al., *Amyloid P component. A critical review.* Amyloid, 1997. **4**(4): p. 274-295.

12. Hawkins, P., et al., *Diagnostic radionuclide imaging of amyloid: biological targeting by circulating human serum amyloid P component.* The Lancet, 1988. **331**(8600): p. 1413-1418.

13. Tennent, G.A., L. Lovat, and M. Pepys, *Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. **92**(10): p. 4299-4303.

14. Snow, A.D., et al., *Characterization of tissue and plasma glycosaminoglycans during experimental AA amyloidosis and acute inflammation. Qualitative and quantitative analysis.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1987. **56**(6): p. 665-675.

15. McLaurin, J., et al., *Modulating factors in amyloid-β fibril formation.* Journal of Structural Biology, 2000. **130**(2-3): p. 259-270.

16. Kourelis, T.V., et al. *Presentation and outcomes of localized immunoglobulin light chain amyloidosis: the Mayo Clinic experience*. in *Mayo Clinic proceedings*. 2017. Elsevier.

17. Basset, M., et al., *Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression.* American Journal of Hematology, 2020. **95**(10): p. 1158-1169.

18. Martínez, J.C. and E.I. Lichtman, *Localized light chain amyloidosis: A self-limited plasmacytic B-cell lymphoproliferative disorder.* Frontiers in Oncology, 2022. **12**.

19. Wechalekar, A.D., J.D. Gillmore, and P.N. Hawkins, *Systemic amyloidosis.* The Lancet, 2016. **387**(10038): p. 2641-2654.

20. Kyle, R.A., et al., *Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989 [see comments]*. 1992.

21. Kyle, R.A., et al. *Incidence of AL amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Elsevier.

22. Duhamel, S., et al., *Incidence and prevalence of light chain amyloidosis: a population-based study.* Blood, 2017. **130**: p. 5577.

23. Jacobson, D.R., et al., *Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans.* New England Journal of Medicine, 1997. **336**(7): p. 466-473.

24. Sousa, A., et al., *Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoa do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal).* American journal of medical genetics, 1995. **60**(6): p. 512-521.

25. Holmgren, G., et al., *Geographical distribution of TTR met30 carriers in northern Sweden: discrepancy between carrier frequency and prevalence rate.* Journal of medical genetics, 1994. **31**(5): p. 351-354.

26. Hellman, U., et al., *Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population.* Amyloid, 2008. **15**(3): p. 181-186.

27. Tanskanen, M., et al., *Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: a population-based autopsy study.* Annals of medicine, 2008. **40**(3): p. 232-239.

28. Cornwell III, G.G., et al., *Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: a clinicopathologic correlation.* The American journal of medicine, 1983. **75**(4): p. 618-623.

29. González-López, E., et al., *Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction.* European heart journal, 2015. **36**(38): p. 2585-2594.

30. Treibel, T.A., et al., *Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement.* Circulation: Cardiovascular Imaging, 2016. **9**(8): p. e005066.

31. Ruberg, F.L., et al., *Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **73**(22): p. 2872-2891.

32. Castano, A., et al., *Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement.* European heart journal, 2017. **38**(38): p. 2879-2887.

33. Gillmore, J.D. and P.N. Hawkins, *Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis.* Nature Reviews Nephrology, 2013. **9**(10): p. 574-586.

34. Małyszko, J., K. Kozłowska, and J.S. Małyszko, *Amyloidosis: a cancer-derived paraproteinemia and kidney involvement.* Advances in medical sciences, 2017. **62**(1): p. 31-38.

35. Said, S.M., et al., *Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis.* Kidney international, 2014. **86**(2): p. 370-377.

36. Kyle, R.A. and M.A. Gertz. *Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases*. in *Seminars in hematology*. 1995. [Sheboygan, Wis.]: Grune & Stratton,[c1964-.

37. Matsuda, M., et al., *Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study.* European journal of neurology, 2011. **18**(4): p. 604-610.

38. Rowczenio, D., et al., *Clinical characteristics and SAP scintigraphic findings in 10 patients with AGel amyloidosis.* Amyloid, 2014. **21**(4): p. 276-281.

39. Muchtar, E., et al., *Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review.* Journal of Internal Medicine, 2021. **289**(3): p. 268-292.

40. Merlini, G., et al., *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis.* Nature reviews Disease primers, 2018. **4**(1): p. 38.

41. Westermark, P., et al., *Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis.* Upsala journal of medical sciences, 2014. **119**(3): p. 223-228.

42. Geller, H.I., et al., *Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis.* Jama, 2017. **318**(10): p. 962-963.

43. Wixner, J., et al., *THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis-common complications of a rare disease.* Orphanet journal of rare diseases, 2014. **9**: p. 1-9.

44. Suhr, O., et al., *Malnutrition and gastrointestinal dysfunction as prognostic factors for survival in familial amyloidotic polyneuropathy.* Journal of internal medicine, 1994. **235**(5): p. 479-485.

45. Dubrey, S.W., et al., *Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes.* Heart, 1997. **78**(1): p. 74-82.

46. Liao, R., et al., *Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts.* Circulation, 2001. **104**(14): p. 1594-1597.

47. Dubrey, S., et al., *Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation.* Heart, 1995. **74**(5): p. 541-544.

48. Feng, D., et al., *Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis.* Circulation, 2007. **116**(21): p. 2420-2426.

49. Donnellan, E., et al., *Atrial fibrillation in transthyretin cardiac amyloidosis: predictors, prevalence, and efficacy of rhythm control strategies.* Clinical Electrophysiology, 2020. **6**(9): p. 1118-1127.

50. Donnellan, E., et al., *No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis.* JACC: Clinical Electrophysiology, 2019. **5**(12): p. 1473-1474.

51. Donnellan, E., et al., *Prevalence, incidence, and impact on mortality of conduction system disease in transthyretin cardiac amyloidosis.* The American journal of cardiology, 2020. **128**: p. 140-146.

52. Sayed, R.H., et al., *A study of implanted cardiac rhythm recorders in advanced cardiac AL amyloidosis.* European heart journal, 2015. **36**(18): p. 1098-1105.

53. Higgins, A.Y., et al., *Survival Following Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Amyloid Cardiomyopathy.* Journal of the American Heart Association, 2020. **9**(18): p. e016038.

54. Dubrey, S., et al., *The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement.* QJM: monthly journal of the Association of Physicians, 1998. **91**(2): p. 141-157.

55. Perlini, S., et al., *Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis.* International journal of cardiology, 2013. **167**(5): p. 2156-2161.

56. Cheng, Z., et al., *Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis.* Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2011. **16**(1): p. 25-29.

57. Mussinelli, R., et al., *Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis.* Annals of Noninvasive Electrocardiology, 2013. **18**(3): p. 271-280.

58. Philippakis, A.A. and R.H. Falk, *Cardiac amyloidosis mimicking hypertrophic cardiomyopathy with obstruction: treatment with disopyramide.* Circulation, 2012. **125**(14): p. 1821-1824.

59. Falk, R.H., et al., *AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy.* Journal of the American College of Cardiology, 2016. **68**(12): p. 1323-1341.

60. Lee, G.Y., et al. *Cardiac amyloidosis without increased left ventricular wall thickness*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. Elsevier.

61. Phelan, D., et al., *Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis.* Heart, 2012. **98**(19): p. 1442-1448.

62. Çavuşoğlu, Y., et al., *Kardiyak amiloidoz: Tanı ve tedavide yenilikler.* Turk Kardiyol Dern Ars, 2019. **2**: p. 1-34.

63. Koyama, J., S.-i. Ikeda, and U. Ikeda, *Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidoses.* Circulation Journal, 2015. **79**(4): p. 721-734.

64. Maceira, A.M., et al., *Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis.* Circulation, 2005. **111**(2): p. 186-193.

65. Fontana, M., et al., *Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis.* Circulation, 2015. **132**(16): p. 1570-1579.

66. Banypersad, S.M., et al., *T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis.* European heart journal, 2015. **36**(4): p. 244-251.

67. Gertz, M.A., et al., *Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis.* Archives of internal medicine, 1987. **147**(6): p. 1039-1044.

68. Rapezzi, C., et al., *Usefulness and limitations of 99m Tc-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2011. **38**: p. 470-478.

69. Phull, P., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR).* Amyloid, 2018. **25**(1): p. 62-67.

70. Long, T.E., et al., *Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study.* Blood Cancer Journal, 2022. **12**(9): p. 133.

71. Committee, W., et al., *2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee.* Journal of the American College of Cardiology, 2023. **81**(11): p. 1076-1126.

72. Kumar, S., et al., *Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements.* Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(9): p. 989.

73. Quarta, C.C., et al., *Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis.* European Heart Journal, 2017. **38**(24): p. 1905-1908.

74. Gillmore, J.D., et al., *A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis.* European heart journal, 2018. **39**(30): p. 2799-2806.

75. Palladini, G., et al., *New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes.* J Clin Oncol, 2012. **30**(36): p. 4541-4549.

76. Dispenzieri, A., et al., *Patients with immunoglobulin light chain amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation have superior outcomes compared with patients with multiple myeloma: a retrospective review from a tertiary referral center.* Bone marrow transplantation, 2013. **48**(10): p. 1302-1307.

77. Gertz, M., *How to manage primary amyloidosis.* Leukemia, 2012. **26**(2): p. 191-198.

78. Al Hamed, R., et al., *Comprehensive review of AL amyloidosis: some practical recommendations.* Blood Cancer Journal, 2021. **11**(5): p. 97.

79. Griffin, J.M., et al., *ATTR amyloidosis: current and emerging management strategies: JACC: CardioOncology state-of-the-art review.* Cardio Oncology, 2021. **3**(4): p. 488-505.

80. Rapezzi, C., et al., *Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: further analyses from ATTR-ACT.* Heart Failure, 2021. **9**(2): p. 115-123.

81. Penchala, S.C., et al., *AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. **110**(24): p. 9992-9997.

82. Solomon, S.D., et al., *Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: analysis of the APOLLO study.* Circulation, 2019. **139**(4): p. 431-443.

83. Cheng, R.K., et al., *Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis.* Journal of the American Heart Association, 2021. **10**(24): p. e022859.

84. Sperry, B.W., et al., *Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis: results from TOPCAT.* Heart Failure, 2021. **9**(11): p. 795-802.

85. El-Am, E.A., et al., *Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis.* Journal of the American College of Cardiology, 2019. **73**(5): p. 589-597.

86. Rubinow, A., M. Skinner, and A.S. Cohen, *Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy.* Circulation, 1981. **63**(6): p. 1285-1288.

87. Mints, Y.Y., et al., *Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience.* ESC heart failure, 2018. **5**(5): p. 772-779.

88. Sanchis, K., et al., *Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality.* Amyloid, 2019. **26**(3): p. 128-138.

89. Palladini, G., et al., *Holter monitoring in AL amyloidosis: prognostic implications.* Pacing and Clinical Electrophysiology, 2001. **24**(8): p. 1228-1233.

90. Goldsmith, Y.B., et al., *Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring.* The American journal of cardiology, 2009. **104**(7): p. 990-994.

91. Varr, B.C., et al., *Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis.* Heart rhythm, 2014. **11**(1): p. 158-162.

92. Zeppenfeld, K., et al., *2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC).* European heart journal, 2022. **43**(40): p. 3997-4126.

93. Dhoble, A., et al., *Cardiac amyloidosis treated with an implantable cardioverter defibrillator and subcutaneous array lead system: report of a case and literature review.* Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease, 2009. **32**(8): p. E63-E65.

94. Reisinger, J., et al., *Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement.* Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(4): p. 1046-1051.

95. Donnellan, E., et al., *Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality.* Journal of cardiovascular electrophysiology, 2019. **30**(11): p. 2427-2432.

96. Scully, P.R., et al., *Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation.* European Heart Journal, 2020. **41**(29): p. 2759-2767.

97. Nitsche, C., et al., *Prevalence and outcomes of concomitant aortic stenosis and cardiac amyloidosis.* Journal of the American College of Cardiology, 2021. **77**(2): p. 128-139.

98. Bellavia, D., et al., *Independent predictors of survival in primary systemic (Al) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2010. **23**(6): p. 643-652.

99. Russell, K., et al., *A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work.* European heart journal, 2012. **33**(6): p. 724-733.

100. Barros-Gomes, S., et al., *Prognosis of light chain amyloidosis with preserved LVEF: added value of 2D speckle-tracking echocardiography to the current prognostic staging system.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2017. **10**(4): p. 398-407.

101. Hu, K., et al., *Impact of monitoring longitudinal systolic strain changes during serial echocardiography on outcome in patients with AL amyloidosis.* The International Journal of Cardiovascular Imaging, 2015. **31**: p. 1401-1412.

102. Boldrini, M., et al., *Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis.* Cardiovascular Imaging, 2020. **13**(4): p. 909-920.

103. Clemmensen, T.S., et al., *Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis.* European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 2021. **22**(6): p. 695-704.

104. Pagourelias, E.D., et al., *The relation of ejection fraction and global longitudinal strain in amyloidosis: implications for differential diagnosis.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2016. **9**(11): p. 1358-1359.

105. Martel, H., et al., *Ejection Fraction Basal Strain Ratio: A New Composite Echocardiographic Deformation Parameter Allowing Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Hypertrophic Cardiomyopathies.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2023.

106. Lee Chuy, K., et al., *Incremental value of global longitudinal strain for predicting survival in patients with advanced AL amyloidosis.* Cardio Oncology, 2020. **2**(2): p. 223-231.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı **Ertan Andaç AL**

Uyruğu **T.C.**

Medeni durumu **Evli**

Yabancı dili **İngilizce (B2) , İsveççe (A1) , Almanca(A1)**

II- Eğitimi

2018'den itibaren sırasıyla Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi - Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi - Ankara Şehir Hastanesi'nde Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi.

2011-2017 Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi- Tıp Eğitimi

III- Ünvanları

2011-Halen: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

12/03/2018 - Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi - Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi - Ankara Şehir Hastanesi Asistan Doktor

15/11/2017 - 02/03/2018: Hatay Dörtyol Devlet Hastanesi- Pratisyen Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

Vatansever Ağca F, Babur Güler G, Gürsoy MO, Özden Ö, **Al EA**, Altın MP, Can İD, Emren SV, Demir ÖF, Derviş E, Dinçer İ, Kahveci G, Kaplan E, Kılıçgedik A, Akbulut Koyuncu İM, Kozluca V, Tan Kürklü TS, Opan S, Memiç Sancar K, Sarıbaş H, Güvendi Şengör B, Tüfekçioğlu O, Yakar Tülüce S, Yılmaz DÇ. Kardiyovasküler İşlemlerde Görüntüleme. Turk Kardiyol Dern Ars. 2022 Nov;50(Suppl 3):1-56. doi: 10.5543/tkda.2022.S3. PMID: 36540046.

Aslan AO, Merovci I, Tunçez A, Oksuz F, **Al EA**, Kara M, Ozcan Cetin EH, Korkmaz A, Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Aras D, Topaloglu S. Widening of the QRS complex during the wide complex tachycardia: What is the mechanism? J Cardiovasc Electrophysiol. 2022 Jul;33(7):1605-1608. doi: 10.1111/jce.15567. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35671328.

2. Kitap Çevirileri:

FEIGENBAUM Ekokardiyografi, 8.basım. Bölüm 19:Konjenital Kalp Hastalıkları

EKLER

EK 1. TEZ KONUSU ONAY FORMU

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	**Ertan Andaç AL**
Uzmanlık Dalı:	**Kardiyoloji**
Eğitim Kurumu:	**Ankara Şehir Hastanesi**
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	**12/03/2018**
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	**20/04/2023**
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	**Prof.Dr.Sinan AYDOĞDU**
Tez Danışmanının Adı Soyadı: Telefon: E-Posta:	**Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU**

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title) Kardiyak Amiloidozlu Olgularda Sol Ventrikül Fonksiyonlarına Dair İleri Ekokardiyografik Parametrelerin İncelenmesi
1-Araştırma Sorusu (Research problem) Konvansiyonel eko parametrelerine ek ol ventrikül strain analizi, myocardial work index ve ventriculoarterial coupling gibi ileri eko parametreleri sağlıklı kontrol grubu ile kardiyak amiloidoz tanılı hastaları ne oranda ayırt ettirmektedir? Bu tetkiklerin kardiyak amiloidozdan şüphelenilen olgularda tarama amaçlı kullanımı mümkün olabilir mi? Bu tetkikler kardiyak amiloidoz tanısı almış hastalarda risk sınıflandırmasında kullanılabilir mi? Bu tetkiklere ait sağkalımı öngördürücü cut-off değerleri tespit edilebilir mi?
2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale) Sistemik amiloidoz; farklı türde protein öncüllerinin yanlış katlanmaları sonucu vücuttaki normal fizyolojik süreçlerle yıkılamayan amiloid fibrilleri halinde hücreler arası boşlukta

birikmesiyle karakterize, birçok farklı organ sistemini tutan, ilerleyici bir hastalıktır. Hemen hemen her organ sistemini tutabilmesi ve buna bağlı farklı klinik bulgulara yol açması tanı ve tedavi sürecini güçleştirmektedir.

Kardiyak amiloidoz; vakaların %98'inden çoğunun kalpte immünglobulin hafif zincir veya TTR (transtretin) birikimlerine bağlı olduğu, fenotipik olarak hipertrofi ve restriksiyona bağlı özelliklerin görüldüğü, nihai olarak kalp yetersizliğine ilerleyen spesifik bir infiltratif kardiyomyopati tipidir.

Genel toplumda sıklığın oldukça nadir olduğu düşünülmesi rağmen; hipertrofik kardiyomyopati, aort darlığı, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları veya karpal tünel cerrahisi uygulanan hastalar gibi özel populasyonlardaki taramalarda daha yüksek prevelans oranları bildirilmiştir.

Klinik pratikte kardiyak amiloidoz vakaları büyük oranda tanısız kalmakta ve hastalar şikayetleri başladıktan sonra tanı alana kadar birçok farklı sağlık sağlayıcısı tarafından aylar hatta yıllar boyu görülmelerine rağmen son dönem kalp hastalığı ile başvurular devam etmektedirler.

Kardiyak amiloidozda tanıda geç kalınan vakalarda kardiyak hasarın geri dönüşsüz olduğu ve bu hastaların spesifk tedaviye kötü yanıt verdiği bilinmektedir. Günümüzde hastalığa özgü tedaviler ile erken dönemde tanı alan hastalarda mortalite ve morbidite oranlarında anlamlı düşüşler sağlanmaktadır. Bu faktörler göz önünde bulundurulduğunda doktorlar arasında amiloidoz farkındalığının artırılmasının büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir.

Kardiyak amiloidoz tanısı altın standart olarak endomyokardiyal biyopsi ile konmaktadır. Kalp dışı bir organın veya dokunun biyopsisinde amiloid birikimi gösterilmesi ve beraberinde destekleyici görüntüleme yöntemlerinin bulunması da tanı koydurucudur. Fakat günümüzde klinik bulgular ve laboratuar bulgularına ek olarak kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, strain ekokardiyografi ve teknesyum-99m-pirofosfat işaretli sintigrafi gibi invaziv olmayan yöntemlerle de amiloidoz tanısı konulabilmektedir.

Bu çalışma ile kardiyak amiloidoz tanısında standart ekokardiyografik parametrelere ek olarak "sol ventrikül myokardiyal iş indeksi ve ventriküler-arteriyel eşleşme" gibi ileri ekokardiyografik parametrelerin tanısal değerlerinin incelenmesi ve mümkünse hastalığa özgü eşik değerlerinin saptanması amaçlanmıştır. Böylece invaziv olmayan, ucuz ve kolay erişilebilir bir yöntem olan ekokardiyografi ile hastalığın daha erken evrelerde tanısına yönelik yeni veriler elde edilebileceği düşünülmektedir.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışma ile kardiyak amiloidoz tanısında standart ekokardiyografik parametrelere ek olarak "sol ventrikül myokardiyal iş indeksi ve ventriküler-arteriyel eşleşme" gibi ileri ekokardiyografik parametrelerin tanısal değerlerinin incelenmesi ve mümkünse hastalığa özgü eşik değerlerinin saptanması amaçlanmıştır. Ek olarak kardiyak amiloidoz tanılı grupta bu eko parametrelerinin hastalık risk sınıflandırmasında kullanılıp kullanılamayacağı ve sağkalımla ilişkisi araştırılacaktır.

4-Hipotez (Hypothesis)

Kardiyak amiloidoz taramalarında sol ventrikül longitudinal strain değerlendirmesi önemli bir değerlendirme aracı haline gelmiştir. Fakat sol ventrikül strain çalışması hastaların tetkik

esnasındaki hemodinamik durumundan etkilenebileceği bilinmektedir. Bu nedenle myocardial work index ve ventriculoarterial coupling gibi ard yükten daha az etkilenen tetkiklerle bu hastaların daha iyi değerlendirilebileceğine dair ön görüler mevcuttur.

Bu çalışmadaki hipotezimiz yukarda belirtilen tetkiklerin amiloidoz tanısı koydurmada daha iyi tanısal değeri olduğu ve sağkalımı ön gördürmede kullanılabileceğidir.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design)

Araştırmamız tek merkezli, retrospektif tanımlayıcı metodolojik bir çalışmadır.

6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location)

Ankara Şehir Hastanesi

7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population)

18 yaş üstü, kadın ve erkek, Kardiyak amiloidoz tanısı almış olan hastalar

8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome)

Çalışmanın birincil hedefi belirlediğimiz ileri ekokardiyografik parametrelerin kardiyak amiloidozlular ile sağlıklı bireyleri ayırt etmedeki tanısal değeri ve buna dair cut-off değerlerinin belirlenmesidir.

İkincil hedefler ise kardiyak amiloidoz tanısı almış bireyler arasında sağkalımı ön gördürücü olup olmadığının belirlenmesi ve mümkünse sağkalımı öngördürücü cut-off değerlerinin saptanmasıdır.

Tüm katılımcıların yaşı, cinsiyeti, bilinen kardiyovasküler hastalıkları, fizik muayene verileri, sigara kullanımı, vücut ağırlığı, hemoglobin, nötrofil sayısı, lenfositsayısı, lökosit sayısı, üre, kreatin, glomerular filtrasyon hızı, albümin, alanin-aminotransferaz düzeyi(ALT), aspartat-aminotransferaz düzeyi(AST), sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), total kolesterol değerleri değerlendirilecektir. Ayrıca kardiyak amiloidoz tanılı hastalarda troponin- NT-pro-BNP değerleri değerlendirilecektir.

Katılımcıların EKG'lerinde ritm, QRS genişliği, dal bloğu olup olmadığı, QRS voltajları değerlendirilecektir.

Bakılacak ekokardiyografi parametreleri sağ ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları, her iki ventrikül ve atriumun çapları, triküspid anüler sistolik ekskürsiyon değeri (TAPSE), global strain değerleri, sol ventriküle ait doku doppler incelemesi bulguları (sol ventriküle ait E' A' velositeleri), doppler ekokardiyografi ile mitral kapaktan elde edilen E ve A velositeleri, aort ve pulmoner kapağa ait doppler ekokardiyografi velosite kayıtları, sol ventrikül myokardiyal iş indeksi (LMWI), sol ventrikül-aorta ait ventricular-arterial coupling değeridir.

9- Araştırma Süreçleri (Study procedures)

Araştırmamız, retrospektif tanımlayıcı metodolojik bir çalışmadır. Çalışmaya Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran 18 yaş üstü kardiyak amiloidoz tanısı almış

hastalar ile sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir. Ciddi kapak patolojileri olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

Çalışmanın etik kurul onayı alınmıştır.

Hastaların hastanemizdeki tıbbı kayıtlarının incelenmesi, kan sonuçlarının değerlendirilmesi, ekokardiyografik parametrelerin hesaplanması Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU'nun gözleminde Dr.Ertan Andaç AL tarafından yapılacaktır. Geriye dönük arşiv verilerinin incelenmesi dışında hasta takibi olmayacaktır. Araştırma tıbbi müdahale yöntemi içermemektedir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power)

1. Kardiyak amiloidoz vakalarının oldukça nadir olması nedeniyle bu güne denk kliniğimizde ekokardiyografi olarak değerlendirilmeleri sonucu kardiyak amiloidoz tanısı almış 38 birey ve bunun 2 katı büyüklüğünde sağlıklı kontrol grubu alınması planlanmıştır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods)

2. Çalışmada veri analizi için SPSS 25.0 paket programı kullanılacaktır Katılımcıların klinik bilgilerine dair tanımlayıcı veriler frekanslar için (N ve %), Sayısal değişkenler için ise Mean±SD ya da Median (min-max) tabloları şeklinde verilecektir
3. Çalışmanın verileri normallik varsayımları açısından incelenecek normal dağılım göstermesi halinde Laboratuvar parametreleri, transtorasik ekokardiyografi parametreleri sağlıklı kontrol gurubu ve hastalarda anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla Independent t test, normal dağılım göstermemesi halinde ise Mann Whitney U test kullanılacaktır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi Square test ya da Fisher's exact test kullanılacaktır. $p<0.05$ istatistikçe anlamlı kabul edilecektir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilecek ve araştırma etik kuralları ile çelişmeyecektir.

13- Anahtar kelimeler (Key words)

Kardiyak Amiloidoz

Ekokardiyografi

Myocardial Work İndex

Ventricular-arterial coupling

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular "neden ve nasıl" içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılacak gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüsüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontrolsüz, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir.Gruplar yapılacaksa grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçenekli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss ≥500mL/blood loss <500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapılıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MesH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı	Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof.Dr.Omaç TÜFEKÇİOĞLU	Prof.Dr. Sinan AYDOĞDU

EK 2. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-23-3297

3297-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Kardiyak Amiloidozlu Olgularda Sol Ventikül Fonksiyonlarına Dair İleri Ekokardiyografik Parametrelerin İncelenmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

08/02/2023
Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı