T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KARDİYAK AL AMİLOİDOZ TANILI OLGULARDA EKOKARDİYOGRAFİK SOL ATRİAL STRAİN İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Behiç ÇAĞLAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KARDİYAK AL AMİLOİDOZ TANILI OLGULARDA EKOKARDİYOGRAFİK SOL ATRİAL STRAİN İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Behiç ÇAĞLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Her zaman bana koşulsuz destek veren, bu günlere gelmemde en büyük paya ve emeğe sahip olan sevgili aileme sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji eğitimim sırasında desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yol gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU'na teşekkür ederim.

En büyük motivasyon kaynağım, varlığı ve enerjisiyle beni hep destekleyip yanımda olan Dr. Meral ÖKSÜZ'e teşekkür ederim.

Benim için bir arkadaştan çok daha ötesi olan Op. Dr. Ali AMCA'ya uzmanlık sürecimdeki tüm destekleri için teşekkür ederim.

Özellikle tez sürecimde yardımını hiçbir zaman benden esirgemeyen Uzm. Dr. Ertan Andaç AL'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tıp ve uzmanlık eğitimim süresince emeği geçen tüm hocalarım, uzmanlarım ve asistan arkadaşlarıma, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti Lefkoşa Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği ekiplerine katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR VE SEMBOLLER iii
TABLOLAR DİZİNİ v
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
ÖZET vii
ABSTRACT ix
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. PATOGENEZ: 3
2.2. LOKALİZE AMİLOİDOZ: 5
2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ: 6
2.4. AMİLOİDOZDA ORGAN TUTULUMU ve KLİNİK SEYİR 8
2.5. TANIDA KULLANILAN TETKİKLER 14
2.6. TANI ALGORİTMASI 27
2.7. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER 32
2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ 32
3. MATERYAL VE METOD 34
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 36
5. BULGULAR 37
6. TARTIŞMA 48
7. SONUÇ 51
8. KAYNAKLAR 52
9. EKLER 62
10. ÖZGEÇMİŞ 68

KISALTMALAR VE SEMBOLLER

^{99m}Tc –PYP	^{99m}Tc -pirofosfat
^{99m}Tc-DPD	^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit
AA	Serum amiloid A protein amiloidozu
AApo	Apolipoprotein amiloidozu
AF	Atrial fibrilasyon
A-Fib	Fibrinojen ilişkili Amiloidoz
A-Gel	Gelsolin ilişkili Amiloidoz
AL	Hafif zincir amiloidozu
ALECT2	Lökosit kemotaktik faktör 2 ilişkili amiloidoz
A-Lys	Lizozom ilişkili Amiloidoz
ATTR	Transtiretin amiloizu
ATTRm	Mutant tip transtiretin amiloidoz
ATTRwt	Vahşi tip transtiretin amiloidoz
AV	Atriyoventriküler
$A\beta_2M$	Beta-2 Mikroglobulin Amiloidozu
DLCO	Akciğerlerin karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiyogram
FAP	Ailesel Amiloidotik Polinöropati
GİS	Gastrointestinel Sistem
GLS	Global Longitudinal Strain
hs-TnT	Yüksek sensitif Troponin-T
ICD	İmplantabl Kardiyoverter Defibrilatör
KEF-KY	Korunmuş EF'li Kalp Yetersizliği
LAScd	Sol atriyal strain kondüit değeri
LASct	Sol atriyal strain kontraksiyon değeri
LASr	Sol atriyal strain rezervuar değeri
LAVİ	Sol atriyal volüm indeksi
LGE	Geç gadolinyum tutulumu
LV GLS	Sol ventrükül global longitudinal strain

MGUS	Önemi Belirsiz Monoklonal Gammopati
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NT-proBNP	N-Terminal-proBNP
NYHA	New York Heart Association
P-LAScd	P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain kondüit değeri
P-LASct	P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain kontraksiyon değeri
P-LASr	P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain rezervuar değeri
R-LAScd	R dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain kondüit değeri
R-LASct	R dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain kontraksiyon değeri
R-LASr	R dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain rezervuar değeri
ROI	İlgilenilen Bölge
SAP	Serum Amiloid Proteini
SSA	Sistemik Senil Amiloidoz
TnT	Troponin-T
TTR	Transtiretin
VT	Ventriküler Taşikardi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Ekstrakardiyak biyopsi ile amiloidoz tanısı almış hastalarda kalp tutulumunu destekleyici ekokardiyografi kriterleri 23

Tablo 5.1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgilerin dağılımı 37

Tablo 5.2. Kardiyak AL Amiloidoz tanılı grubun Mayo Klinik 2012 Evreleri..... 38

Tablo 5.3. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması 39

Tablo 5.4. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması 39

Tablo 5.5. Ekokardiyografik bulguların hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması. 40

Tablo 5.6. Troponin ve NT-proBNP değerlerinin hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması. 41

Tablo 5.7. Tüm gruplarda mortalite durumuna göre yapılan ekokardiyografik bulguların analizi. 42

Tablo 5.8. Çeşitli ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerin amiloidoz tanısını ayırt etmede öngörücü değerlerin analizi. 42

Tablo 5.9. Sol atriyal strain değerlerinin değişkenlere göre ortalama sağkalımları 46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kardiyak AL amiloidoz tanılı, düşük voltaj örneği olan bir hastanın elektrokardiyogramı..... 15

Şekil 2.2. Kardiyak amiloidoz tanılı bir hastanın ekokardiyografik görüntüsü; miyokardiyal ekojen granüler yapılar, artmış duvar kalınlığı ve perikardiyal efüzyon görülmektedir. 17

Şekil 2.3. Sol atriyal strain (rezervuar kontraksiyon ve kondüit) parametreleri, normal bir hastadaki normal atriyal fonksiyon ve atriyal strain görüntülerine karşılık gelen transmitral doppler paterni 18

Şekil 2.4. Sol atriyal strain komponentlerinin görünümü (LASr, LAScd, LASct). .. 21

Şekil 2.5. Bull's Eye haritalama ile apikal korunum paterni; apikal bölgenin korunduğu global strain azalmasının görünümü. 22

Şekil 5.1. Sol atriyal strain değerlerinin R ve P dalgası üzerinden hesaplanmış amiloidoz tanısını ön gördürmedeki ROC eğrileri. 44

Şekil 5.2. Hasta grubunun sürvi grafiği. 45

Şekil 5.3. Sol atriyal strain değerlerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi eğrileri. 47

ÖZET

KARDİYAK AL AMİLOİDOZ TANILI OLGULARDA EKOKARDİYOGRAFİK SOL ATRİAL STRAİN İLE MORTALİTE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş: Sistemik amiloidoz; multisistemik tutulum gösteren, nadir görülen, ilerleyici ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ekstraselüler alanda katlanma kusuru bulunan endojen proteinlerin amiloid fibriller halinde birikimiyle karakterizedir. En sık tutulum kalpte görülmekle birlikte kardiyak tutulum hastalık için prognozu belirleyen en önemli faktördür. Kalp tutulumunun ciddiyeti arttıkça prognoz kötüleşir. Erken tanı; hastalık seyri, tedavi süreci ve prognozu belirlemede büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada kardiyak AL amiloidoz tanılı olgularda ekokardiyografik sol atrial strain ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya 01.03.2019 ile 30.12.2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi kardiyoloji kliniğinde kardiyak AL amiloidoz tanısı almış, 18 yaş üstü 41 hasta ve AL amiloidoz tanısı olmayan, hipertansiyonu bulunan, hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi dışında herhangi bir son organ hasarı saptanmamış ve düzenli ilaç kullanımı ile kan basıncı değerleri regüle seyreden, transtorasik ekokardiyografide duvar kalınlıkları artmış (≥12mm) izlenen 29 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 ve kayıt altına alınmış ek hastalıkları retrospektif olarak incelendi. Sol atriyal strain değerleri 'LASr (rezervuar), LAScd (kondüit) ve LASct (kontraksiyon)', sol atriyal volüm indeksi (LAVİ) ve sol ventrikül global longitudinal strain (LV GLS) değerlerinin öncelikle tanı koydurmadaki gücü test edildi. Ardından kardiyak AL amiloidoz tanılı grupta bu parametrelerin mortalite ile olan ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda değerlendirdiğimiz parametrelerin tümü hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi. ROC

analizinde sol atriyal strain parametreleri içinde hastalığı ön gördürme açısından en yüksek sensitivite oranı P-LASr'de, en yüksek spesifite oranı da R-LASr'de saptanmıştır. P-LASr değerinin sol atrial strain parametreleri içinde tanı koymadaki gücü en yüksek olan parametre olduğu görülmektedir. P-LASr değeri ≤%16,5 olan gruptaki hastaların sağkalımının istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır (p=0,034). Diğer parametrelerde sağkalım açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır. Çalışmaya alınan hasta grubunun Mayo klinik 2012 evrelemesine göre % 85.3'ünün 3. ve 4. evrede olmasının bu sonuçta etkili olduğu düşünüldü.

Sonuç: Çalışmada kardiyak AL amiloidoz hastalarının tanısında ve mortalite tayininde hem R hem de P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain (LASr, LAScd, LASct), LAVİ %, GLS %, değerleri incelenmiş ve bu değerler hastalığın tanısını koyma açısından anlamlı bulunmuştur. Sol atriyal strain parametreleri içinde P-LASr (rezervuar) değerinin AL amiloidozlu hastalarda sağkalımı belirleme ve tanısal açıdan önemli bir parametre olduğunu düşünmekle birlikte diğer sol atriyal strain değerlerinde anlamsız istatistiksel sonuçlara ulaşmamızın sebebi olarak tanı anında hastaların halihazırda ileri hastalık evresinde (evre 3-4) olduklarından sol atriyum fonksiyonlarının ciddi derecede bozulmuş olarak tespit edilmesiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak amiloidoz, ekokardiyografi, strain görüntüleme, sol atriyal hacim indeksi

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ECHOCARDIOGRAPHIC LEFT ATRIAL STENOSIS AND MORTALITY IN PATIENTS WITH CARDIAC AL AMYLOIDOSIS

Introduction: Systemic amyloidosis is a rare, progressive disease with multisystemic involvement and high mortality. It is characterised by the deposition of endogenous proteins with folding defects in the extracellular space as amyloid fibrils. The heart is the most common organ involved and cardiac involvement is the most important factor determining the prognosis for the disease. As the severity of cardiac involvement increases, the prognosis worsens. Early diagnosis is of great importance in determining the disease course, treatment process and prognosis. In this study, we aimed to investigate the relationship between echocardiographic left atrial strain and mortality in patients with cardiac AL amyloidosis.

Materials and Methods: Between 01.03.2019 and 30.12.2023, 41 patients over the age of 18 who were diagnosed with cardiac AL amyloidosis and 29 volunteers with no AL amyloidosis diagnosis, hypertension, no end-organ damage other than hypertension-related left ventricular hypertrophy, regular medication use, regulated blood pressure values, and increased wall thickness (≥12mm) on transthoracic echocardiography were included in the study in the cardiology clinic of Ankara Bilkent City Hospital. Exclusion criteria were EF below %20 and severe valvular pathology. Detailed echocardiographic examinations of the patients at initial presentation were performed by an experienced echocardiographer. Echocardiographic images, blood values at presentation, and recorded comorbidities were analysed retrospectively. The diagnostic power of left atrial strain values 'LASr (reservoir), LAScd (conduit) and LASct (contraction)', left atrial volume index (LAVI) and left ventricular global longitudinal strain (LV GLS) values were first tested. Then, the relationship between these parameters and mortality in the group diagnosed with cardiac AL amyloidosis was investigated.

Results: All of the parameters evaluated in our study showed statistically significant differences between the patient and control groups. In ROC analysis, P-

LASr had the highest sensitivity rate and R-LASr had the highest specificity rate in terms of predicting the disease among the left atrial strain parameters. It is seen that P-LASr value has the highest diagnostic power among the left atrial strain parameters. The survival of patients in the group with a P-LASr value ≤16.5% was found to be statistically significantly decreased (p=0.034). There was no significant difference in other parameters in terms of survival (p>0.05). The fact that 85.3% of the patient group included in the study was in the 3rd and 4th stages according to Mayo Clinic 2012 staging was thought to be effective in this result.

Conclusion: In this study, left atrial strain (LASr, LAScd, LASct), LAVI %, GLS %, and GLS % values measured on both R and P waves were analyzed in the diagnosis and mortality determination of cardiac AL amyloidosis patients and these values were found to be significant in terms of diagnosing the disease. Among the left atrial strain parameters, we think that P-LASr (reservoir) value is a diagnostically important parameter for determining survival in patients with AL amyloidosis, but we think that the reason for the insignificant statistical results in other left atrial strain values is related to the fact that the left atrial function was found to be severely impaired because the patients were already in the advanced disease stage (stage 3-4) at the time of diagnosis.

Keywords: Cardiac amyloidosis, echocardiography, strain imaging, left atrial volume index

1. GİRİŞ

Amiloidoz; öncül proteinlerin konformasyonel değişime uğraması sonucu hatalı katlanması nedeniyle tetiklenen amiloid fibril oluşumu, oluşan bu fibrillerin katabolik süreçlerden kurtulması sonucu hücrelerarası alanda birikimi ile seyreden, birçok organ ve sistemi etkileyen nadir ve ilerleyici bir hastalıktır(1,2).

Lokalize ve sistemik olarak tutulum gösterebilen amiloidozda prognoz; hastalığın tipi ve organ tutulumunun boyutu ile ilgilidir. En yaygın olarak kalp ve böbrek tutulumu izlenmekte olup bunları otonom sinir sistemi, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, cilt ve yumuşak dokular takip etmektedir(1,3,4).

Kardiyak amiloidoz; prognozu en kötü olan amiloidoz türü olup restriksiyon ve hipertrofi ile birlikte, ileti sistemi patolojileri, aritmiler ve iskemik kalp hastalığı gibi durumların eşlik edebildiği, sonucunda kalp yetersizliğiyle seyreden mortalitesi yüksek, infiltratif bir hastalıktır(5).

Kardiyak amiloidoz; hem doktor, hem de hastalık kaynaklı nedenlere bağlı olarak sıklıkla yanlış veya eksik teşhis edilir. Bu nedenler arasında sağlık çalışanları arasında farkındalığının az olması, tedavi edilemez bir hastalık olduğu algısı ve nadir görülmesi, genotip ve fenotip olarak kendi içindeki heterojenitesi, vakaların büyük bir çoğunluğunda hedef organda histolojik tanı yöntemleri ile tespit edilmesi gibi etkenler sayılabilir(6).

Kardiyak görüntüleme alanındaki gelişmeler kardiyak amiloidozun günlük klinik pratikte daha çok tanınmasına neden olsa da hastalığa yine de son dönemde tanı konuluyor olması erken tanı ve tedavi planlanması yönünde daha çok farkındalık yaratılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle hafif zincir kardiyak amiloidozda erken tanı ve hedefe yönelik plazma hücre tedavisi ile hastalık efektif bir şekilde yönetilebilmektedir(7).

Endomiyokardiyal biyopsi kardiyak amiloidozda oldukça duyarlı ve özgül olup altın standart tanı yöntemidir. Ancak invaziv bir yöntem olması, biyopsinin hastalıkla ilgili ciddi şüphe durumunda tercih edilmesi ve patoloji değerlendirmesi özel uzmanlık gerektirdiğinden hastalığın teşhisinde gecikmelere neden olabilmektedir(8).

Amiloid birikiminin başka bir doku veya organda gösterilmesi ile birlikte destekleyici görüntüleme yöntemlerinin bulunması da tanı koydurucudur. Klinik ve laboratuvar bulgularına ek olarak invaziv olmayan yöntemlerden strain ekokardiyografi, kardiyak MRG ve ^{99m}Tc -PYP işaretli sintigrafi ile de amiloidoz tanısı konulabilmektedir(9).

Bu çalışma ile kardiyak AL amiloidoz tanısı alan hasta popülasyonunda ekokardiyografik standart eko parametrelerine ek olarak; sol atriyal strain değerlerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi ve laboratuvar bulguları incelenerek non invaziv yöntemlerin kullanılmasının erken tanı ve prognozu ön gördürücü gücü ile ilgili verilerin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Amiloid; ışık mikroskobunda homojen ve amorf görünen, hematoksilen-eozin ile pembe renkte boyanan, metil viyole ve kristal viyole ile metakromatik olarak izlenen bir maddedir. Kongo kırmızısı ile polarize ışık altında çift kırılma özelliği göstermesi patognomonik ve tanıda altın standarttır. Elektron mikroskobunda; katı, doğrusal, dallanmayan 7.5-10 nm eninde, boyları belirsiz ve toplanmış fibriller şeklindedir. Bu fibriller çözünmez ve genellikle proteolitik sindirime dirençli durumdadır(10,11).

Tarihçesi 16. yüzyıla kadar uzansa da amiloid terimini ilk olarak 1838 yılında botanikçi Matthias Schleiden bitkilerin nişastaya benzer bileşenini tariflemek için kullanmıştır. 1854 yılında patolog Rudolph Virchow öncelikle nişasta ya da selüloz ile ilgili olduğuna inanılan ancak daha sonra protein yapısında olduğunu gösterdiği patolojik maddeyi amiloid olarak tanımlamıştır(10,12).

Modern amiloid sınıflandırması; 1974 yılında Helsinki'de düzenlenen 2. Uluslararası Amiloidoz Sempozyumu'nda ilk iki amiloid fibril proteinin kimyasal yapısının tanımlanmasıyla başlamıştır. Uluslararası Amiloidoz Derneği İsimlendirme Komitesinin 2022 yılında yaptığı güncelleme ile toplam 42 adet amiloid fibril proteini tanımlanmış olup bunların 24 tanesinin sadece lokal, 14 tanesinin sadece sistemik ve 4 tanesinin de hem lokal hem de sistemik amiloid birikiminden sorumlu olduğu belirtilmiştir(12,13).

2.1. PATOGENEZ:

Amiloidozun temelini oluşturan amiloid fibril oluşumu; prekürsör proteinlerin yanlış katlanma, çekirdeklenme, polimerizasyon, fibrillerin uzaması ve dokuda birikimi olarak sıralanan birçok basamağın gerçekleşmesi ile meydana gelmektedir(14).

Proteinlerin işlev ve niceliklerini düzgün katlanmış, üç boyutlu konformasyonel yapısı korumaktadır. Protein polipeptid zinciri endoplazmik

retikulumda sentezlendikten sonra aminoasit dizilimine göre, termodinamik ilkelere dayalı olarak proteinlerin katlanması kendiliğinden gerçekleşmektedir. Düşük pH, oksidasyon ve yüksek sıcaklık gibi birçok hücre dışı uyarı üç boyutlu yapıyı bozar ve polipeptid zincirlerinin açılmasına neden olur. Amiloid fibril oluşumu için öncül proteinlerin kısmen katlanmamış formda bulunması gerekmektedir. Bu katlanmamış formdaki proteinler çoğu zaman kendiliğinden doğal yapılarına dönse de bazen hatalı katlanma nedeniyle orijinal konformasyondan farklı bir yapıya dönüşmektedir. Yanlış katlanan bu proteinler genellikle proteozom tarafından parçalanarak uzaklaştırılır ancak bazı proteinler bu mekanizmalardan kurtulup ekstraselüler alana salınır ve burada üç boyutlu bir yapı oluşturacak şekilde yeniden birleşirler oluşan β-katmanlardan zengin bu yapılar birbirleri ile polimerleşerek amiloid fibrilleri oluşturur(14,15).

Çekirdeklenme aşamasında yanlış katlanmış protein monomerleri başlangıçta çözünür bir oligomer oluşturmak üzere bir araya gelir ve amiloid fibrillerinin birincil çekirdeği oluşur. Çekirdek oluşumu sonrasında amiloid fibrilleri lif ekseni boyunca monomerlerini sırayla bağlayıp büyüterek yapılarını kopyalayıp çoğaltır. Bu reaksiyon biçimine "çekirdeklenmeye bağımlı polimerizasyon" denir(16).

Öncü proteinden bağımsız olarak amiloid fibrilleri ortak yapısal özelliklere sahiptir. Bunlar; ortalama 7,5-10 nm çapında dallanmamış fibriller ve ikincil çapraz β-katman yapısıdır(17).

Protein monomerleri arasındaki esas zincirde bulunan amid ve karbonil grupları arasındaki molekül içi hidrojen bağları β-katmanları stabilize eder. Birbirlerine bitişik β-katman polipeptid zincirler protofibrilleri oluşturur ve lif eksenine dik olarak β-ipliklerini dizer. Bunun sonucunda da amiloid fibriller oluşur(18).

Amiloid fibril yapısı lif ekseni üzerinde hidrofobik ve hidrofilik parçaların bir kombinasyonunu içerdiğinden kongo kırmızısı boya; ara katmanların mikroskop altında elma yeşili çift kırılma görünümü almasına neden olur(14).

Amiloid fibrillerin depolanmasında organ tutulumunun yönelimi mekanizması tam anlaşılmamış olmakla beraber, amiloid öncü proteininin tipine bağlıdır. Aynı tip amiloidozda dahi amiloid birikiminin hedef organı öncü

proteinlerin aminoasit dizilimindeki küçük farklılıklara göre değişmektedir. ATTR amiloidozdaki TTR genindeki mutasyon bölgesi organları, amiloid birikiminin zamanlamasını ve klinik özelliklerini etkiler. Ek olarak TTR nin proteolizle fragmantasyonu hedef organ karakteristiğini de değiştirmektedir. Diğer taraftan AL amiloidozda hafif zincir üzerindeki aminoasit dizisinin kararsız bölgesinde oluşan gen polimorfizmi dokudaki birikim şeklini de etkilemektedir.

Sistemik amiloidozda; nükleasyon ve fibril oluşumu genellikle öncül proteinlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Bununla birlikte organ tropizmi için fibrillerin varlığına ek olarak doku ortamındaki yeterli konsantrasyon ve düşük pH gibi birden fazla çevresel koşulun karşılanmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Diğer taraftan kümeleşme ve oligomer oluşumunda; hücre dışı matriks (glikozaminoglikan, kollajen), proteaz, kesme kuvveti ve metaller gibi dokuya ait faktörlerin önemli olduğu kabul edilir(19,20).

2.2. LOKALİZE AMİLOİDOZ:

Lokalize amiloidoz; hafif zincir amiloid fibrillerin üretildiği organda birikimi ile karakterizedir. Patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte lokalize ve kendini sınırlayan plazma B hücre klonu olduğu düşünülmektedir. Lokalize amiloidozda tipik olarak idrar ve serumda dolaşan monoklonal immunglobulin yoktur ve klonal plazma hücrelerinin kemik iliği tutulumu ile ilgili de kanıt bulunmamaktadır. Nadir olarak görülen lokalize amiloidoz tüm vakaların yaklaşık %7-12'sini oluşturmaktadır. Önemli ölçüde morbiditeye neden olan lokalize amiloidoz; sistemik amiloidoz tanılı hastaları da etkileyebildiğinden tanısal açıdan zorluk yaratmaktadır.

Lokalize hafif zincir amiloidozda tek bir anatomik bölgede üretilen lokalize amiloid hafif zincirlerin depolanmasıyla amiloidoma adı verilen tek veya birçok tümör benzeri amiloid lezyonları meydana gelir.

Lokalize amiloidozun doğal seyri ilk kez 606 hasta üzerinde tanımlanmıştır. Üriner sistem, akciğer, larenks, trakea ve cilt lokalize amiloidozun en sık ortaya çıktığı organlardır. Ayrıca eşlik eden otoimmün bozukluklarla da prezente

olabilmektedir. Bu otoimmün bozukluklar özellikle; sjögren sendromu, immunlenfoproliferatif hastalıklar, marjinal zon lenfoma ve MGUS olarak sıralanabilir.

Lokalize amiloidozda yaşam beklentisi her ne kadar genel popülasyonla benzer olacak kadar iyi olsa da klinik gidiş lokal ilerlemeler ve daha sık tedavi gereksinimi ile karakterize olmaktadır. Daha da önemlisi, tekrarlanan cerrahi müdahaleler sıklıkla morbidite de artışa ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur. Halen bu kompleks ve heterojen hastalığın lokal ilerleme veya prognoz üzerinde kendine özgü özelliklerinin olup olmadığı net olmayıp bununla ilgili çok az veri mevcuttur. Hastalığın kökeni ile ilgili hala bilinmezlik devam etmekte olup eldeki veriler büyük merkezli çalışmalara dayanmaktadır(21-23).

2.3. SİSTEMİK AMİLOİDOZ:

Tüm sistemik amiloidozlar lokalize amiloidozdan farklı olarak ekstraselüler birikim özelliği göstermekte olup öncül proteinlerin üretilen ve salınan bölgeden farklı bir bölgede depolanmasıyla ortaya çıkmaktadır. Birçok organ sisteminde amiloid birikimi sistemik amiloidozda yaygın olarak görülmektedir. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan birçok semptomun bir arada olabileceği bilinmelidir. Ayrıca kalp ve böbrek tutulumuna bağlı pretibial ödem ve nefes darlığı, sinir sistemi tutulumuna bağlı el ve ayaklarda parestezi gibi spesifik olmayan semptomlar da tanı ve sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Amiloid birikimlerinde kullanılan lazer mikrodiseksiyonu ile kütle spektroskopisindeki gelişmeler, öncül proteinlerin direkt teşhisi ve daha iyi tanımlanmasını sağlamış; bu da yanlış teşhis edilen amiloidoz vakalarını azaltıp ve uygun tedavinin yapılmasına olanak vermiştir(24).

Sistemik amiloidoz tiplerinde diğerlerine göre daha iyi huylu olarak tanımlanabilecek olan uzun süreli hemodiyalizin kronik komplikasyonlarından olan diyalize bağlı amiloidoz; 10 yıldan fazla hemodiyaliz alan hastalarda beta-2 mikroglobulin temizlenme yeteneğinin azalmasıyla birikiminin gelişmesi olarak

tanımlanabilir. Serumda beta-2 mikroglobulin konsantrasyonunda artışa neden olarak beta-2 mikroglobulin birikimlerinin eklemler çevresindeki yumuşak doku etrafında birikmesiyle; karpal tünel sendromu, kronik eklem ağrısı ve destrüktif artropati gibi klinik tablolara neden olmaktadır(25,26).

Serum amiloid A protein (AA) amiloidoz; sekonder ya da inflamasyon ilişkili amiloidoz olarak bilinir. Romatoid artrit, ailesel akdeniz ateşi veya tüberküloz gibi kronik enfeksiyonlara bağlı gelişen kronik inflamatuvar süreçler sonucu meydana gelmektedir. AA amiloidoz serum amiloid A proteininin fibril oluşturan parçalar halinde bölünmesiyle ağırlıklı olarak böbrek, karaciğer ve dalakta depolanması ile meydana gelir(24).

Transtiretin (TTR); tiroksini taşıyan ve retinolü bağlayan homotetramerik proteindir. TTR nin ekstraselüler amiloid birikimi 2 tip amiloidozla ilişkilidir. Bunlar; TTR nokta mutasyonu sonucu oluşan amiloid birikimlerine bağlı ailesel amiloidotik polinöropati (FAP ya da otozomal dominant ATTR amiloidoz) ve Vahşi tip TTR (ATTRwt) birikimi ile seyreden sistemik senil amiloidoz (SSA) olarak sınıflandırılabilir(27,28).

TTR tetramerlerinin ayrışmasında; monomerlerin yanlış katlanmasına ve toplanmasına yol açan 100'den fazla nokta mutasyonu saptanmıştır. Bunlardan; V30M mutasyonu ailesel amiloidotik nöropati'ye en çok yol açan ve V122I mutasyonu ise en çok klinik önemi olan mutasyonlardır(29,30).

Amiloid fibrillller başlıca kalp ve periferik sinirler olmak üzere çeşitli organlarda birikim gösterir. Organ tutulumuna bağlı değişmekle birlikte ATTR amiloidozda ortalama yaşam süresi 5-15 yıl arasında değişmektedir. Sistemik senil amiloidoz daha yavaş ilerlerken daha yaşlı popülasyonu etkilemekte olup kalp tutulumu ile karakterizedir ayrıca ATTRwt amiloidoz da organ hasarına neden olmaktadır.

Daha az görülen sistemik amiloidozlar ise kalıtsal olup; Lizozom, Apolipoprotein AI, Apoliprotein AII, Apoliprotein AIV, Fibrinojen–Aα zinciri, Gelsolin ve Sistatin-c proteinlerinde meydana gelen mutasyon ve delesyonlardan kaynaklanır. ALECT2 ise henüz patofizyolojisi ile ilgili çok az şey bilinmekle birlikte kalıtsal sistemik amiloidozdaki en yeni üyedir(31,32).

Sistemik amiloidoz ile ilgili insidans çalışmalarına bakıldığında; Minnesota da Mayo Klinik tarafından yapılan ve 1992 yılında yayınlanan ilk toplum temelli çalışmada(33) AL amiloidoz insidansı milyonda 3-5 olarak tespit edilmiş olup sonrasında yine aynı bölgede; Kyle R.A. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada(34) milyonda 12 olarak bildirilmiştir. Duhamel S. ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka insidans çalışmasında(35) ise milyonda 12,5 olarak saptanmıştır.

2.4. AMİLOİDOZDA ORGAN TUTULUMU ve KLİNİK SEYİR

AL amiloidoz multiorgan tutulumu ile seyredebilmektedir; kalp (%75), böbrek (%65), karaciğer (%15), yumuşak doku (%15), otonomik ve/veya periferik sinir sistemi (%10) ve gastrointestinal sistem (%5) tutulumu gözlenmektedir(36).

Sistemik AL amiloidozda semptomlar sıklıkla ilerlemiş ve yaygın hastalık aşamasında, geri dönüşümsüz organ hasarı geliştikten sonra ortaya çıkarken aynı zamanda diğer hastalıklara bağlı da sık görülebilen erken yorulma, kilo kaybı, efor dispnesi gibi semptomları taklit ettiğinden çoğunlukla yanlış teşhis konulmasına sebep olur(37).

Tüm kardiyak amiloidoz tipleri ortak patolojik karakteristiğe sahiptir ve ekstraselüler alanda amiloid birikimi ile seyretmektedir. Amiloid'in farklı formları erken dönemde ışık mikroskobunda çoğunlukla kolay ayırt edilememektedir, ancak ciddi kalp yetersizliği geliştikten sonra amiloid birikimleri kolaylıkla görülebilir hale gelir.

Kardiyak AL amiloidoz erkeklerde az bir farkla kadınlara göre daha fazla olup, çoğunlukla 5 ile 7. dekat arasında ortaya çıksa da 4. dekattan itibaren tüm yaş gruplarında görülebilmektedir.

Amiloid birikimi kalpte ekstraselüler alanı genişletir ve sertleştirir. Bunun sonucu olarak da kalpte yeterli kompansatuvar dilatasyon sağlanamaz ve her iki ventrikülde de rekstriktif patofizyolojinin gelişmesine neden olur. Erken dönemde korunmuş EF ile seyretse de hastalık ilerledikçe EF düşüşü de eşlik edebilmektedir.

Atriyal amiloid birikimi de hemen her zaman gözlenmekle birlikte sıklıkla atriyal kasılma fonksiyonunda bozulmaya yol açar. Amiloid birikimleri ayrıca kapak yapıları ve perivasküler alanda da meydana gelmektedir.

Amiloid birikimi üzerinden tip ayrımı kesin olarak yapılamasa da ATTR ve AL amiloidoz farklı birikim modelleri gösterir. AL tipinde yaygın perihücresel, endokardiyal ve arteriyel ve/veya arterioler birikim görülürken, ATTR de nodüler birikim görülür(38).

ATTR nin sol ventrikülde birikiminin daha fazla olmasına rağmen AL nin daha ciddi kalp yetersizliği semptomları ile ilerlediği görülmektedir. Bu da hafif zincirlerin birikim dışında miyokardiyal toksisite özelliği olabileceği ile ilgili fikir vermektedir(39).

Hafif zincir toksisitesi incelendiğinde; tüm hafif zincirlerin kardiyotoksik olmadığı, multipl miyelom hastalarında amiloidoz eşlik etmediği zaman ve hatta sistemik AL amiloidozda miyokardiyal tutulum olmadığında sol ventrikül disfonksiyonunun görülmediği tespit edilmiştir. Bu bulgular da amiloid birikiminin, hafif zincir kardiyotoksisitesine bağlı klinik bulgular ortaya çıkmadan daha önce başladığını göstermektedir(40).

Amiloidojenik hafif zincirlerin vasküler reaktivite üzerinde önemli bir etkisi olduğu özellikle yağ dokusu ve koroner arteriyollerin etkilendiği gösterilmiştir. Yapılan in vitro insan arteriolleri üzerindeki çalışmalarda hafif zincirlere bağlı apopitoz ve nekrotik hasar sonucu oksidatif streste artış ile birlikte vasküler reaktivitede bozulma olmaktadır. Hücresel hasarın güçlü bir antioksidan ile ortadan büyük oranda kaldırıldığı gösterilmiştir. Bu bulgular AL amiloidoz seyrinde oksidatif stresin mikrovasküler koroner arter disfonksiyonunun yaygın ve ciddi olmasındaki patogenezi açıklamaktadır(41,42).

Atriyal ve ventriküler fonksiyonların ekstraselüler alanda biriken amiloid fibrillerle etkilenmesine bağlı olarak özellikle AL amiloidozda sinüs ritminde olsa dahi mitral kapaktaki A dalgasının küçülme veya kaybolması ile E dalga deselerasyon zamanındaki kısalmaya bağlı olarak rekstriktif ventriküler fizyoloji gelişimi ve atriyal kontraktilitedeki bozulma veya kaybolmayla birlikte trombüs gelişimi için kolaylaştırıcı bir ortam oluşmaktadır. Bu da intrakardiyak trombüs

gelişim riskini arttırmaktadır. AL amiloidozda daha sık görülen bu durum ölümcül sistemik embolilere yol açabilmektedir(43,44).

AL amiloidozda ileti sisteminde meydana gelen tutuluma bağlı aritmiler gelişebilmektedir. En sık atriyal fibrilasyon izlense de yüksek dereceli AV blok da gelişebilmektedir. ATTRwt'de diğer tiplere göre AF sıklığı daha fazla görülmekte olup bunun sebebi olarak ATTRwt'nin daha çok yaşlı hastalarda ortaya çıkmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür(45).

Kardiyak amiloidoz tanılı 100 hastada elektriksel kardiyoversiyon planıyla yapılan transözefageal ekokardiyografilerin incelenmesiyle yapılan; Donnellan E. ve arkadaşlarının çalışmasında(46) CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız sol atriyal trombüs riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Bunun sonucunda da atriyal fibrilasyon eşlik eden kardiyak amiloidoz hastalarının CHA2DS2-VASc skorundan bağımsız olarak antikoagüle edilmesi gerektiğine kanaat getirilmiştir.

ATTR tanılı, yüksek dereceli AV blok nedeniyle pacemaker gerektiren hastalarda yapılan; yine Donnellan E. ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada(47) en yaygın ileti sistemi anomalisinin tanı anında geniş QRS kompleksi olduğu belirtilmiş olup bunu 1. Derece AV blok takip etmiştir. Yüksek dereceli AV blok nedenli pacemaker implate edilen hastaların çok değişkenli analizlerinde mortalite; AV blok ile önemli ölçüde ilişkilendirilememiş olup bu hastalarda gelişen tıkayıcı koroner arter hastalığının mortalite ile daha fazla ilişkisi bulunduğu belirtilmiştir. Bu çalışmayla ATTR amiloidoz hastalarının takibinde ileti sistemi anomalilerinin tespiti için yakın monitörizasyonun önemi belirtilmiştir.

Kardiyak amiloidozda elektromekanik disosiyasyon en yaygın ani kardiyak ölüm nedeni olsa da ventriküler aritmiler de sık görülmektedir. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler (ICD) kardiyomiyopatiye bağlı aritmilerde ani kardiyak ölümün önlenmesinde güvenli ve efektif olmakla birlikte kardiyak amiloidozda kullanımları ile ilgili veriler sınırlıdır. Mevcut kılavuzlar amiloidoz hastalarında ICD implantasyonuna yararının belirsiz ve kısıtlı kanıt olduğundan bireyselleştirilmiş değerlendirme ile karar verilmesini önermektedir. Ayrıca beklenen yaşam ömrü 1 yılın altında olan amiloidoz hastalarına ICD takılmaması önerilmektedir. ICD takılan kardiyak amiloidoz ve non iskemik kardiyomiyopatili hastaların karşılaştırıldığı

Higgins A.Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(48) 1 yıllık mortalitenin amiloidoz grubunda daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Primer koruma ICD takılan ATTR kardiyak amiloidoz tanılı 382 hastada, Donnellan E ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(49) ise ICD varlığının beklenen yaşam süresinde artışa neden olmadığı tespit edilmiştir.

Böbrek tutulumu amiloidozda sıklıkla görülmekte olup tedavi edilmediği zaman mortalitesi yüksektir. Renal amiloidoz böbrek biyopsilerinde erişkin yaş grubunda %4, diyalize başlayan hastalar içerisinde de %1,6 olarak saptanmıştır. Böbrek tutulumu ile seyreden amiloidoz tipleri; AA, AL, Lökosit kemotaktik faktör-2 (ALECT2), Fibrinojen-Aα, ATTR, A-Lys, Apolipoprotein A1-A2-A4, A-Gel olarak sıralanabilir. AL amiloidoz hastaların % 50'sinde öncelikle böbrek tutulumu ile başlarken takipte hastaların %75'inde tutulum görülebilmektedir. AA amiloidozda ise hastalık %95'ten fazla hastada öncelikle böbrek tutulumu ile görülmektedir. Kalıtsal sistemik amiloidozlardan; Fibrinojen-Aα, ATTR, A-Lys, Apolipoprotein A1-A2-A4, A-Gel de diğer organ ve sistemlerin tutulumuyla ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu ile seyreder. ALECT2 ise son zamanlarda önemi giderek artan, patogenezi net olarak bilinmeyen, renal korteks interstisyumunda amiloid birikimi (LECT2 protein) ile seyreden, en son tanımlanan, AA ve AL gibi sık görülebilen renal amiloidoz türlerindendir(50,51).

Böbrek tutulumuna ait belirtiler genellikle asemptomatik proteinüri veya nefrotik sendrom şeklinde ortaya çıkar, bazı hastalarda proteinüri olmadan veya ılımlı bir proteinüri ile birlikte uyumsuz böbrek fonksiyon bozukluğu da olabilmektedir bu durumlarda böbrek biyopsisi tanı koymak için endikedir. Son dönem böbrek yetersizliği geliştikten sonra diyaliz veya böbrek nakli tercih edilebilecek tedavi yöntemleridir(51).

Diyaliz ilişkili amiloidoz ise; diyaliz hastalarında görülen cihaz filtrelerinden süzülemeyecek kadar büyük boyutlara sahip olan β_2 mikroglobulin seviylerinin artışı ile eklem ve eklem çevresindeki yapılarda birikimi ile karakterize daha çok lokomotor sistem bulgularına yol açan bir amiloidoz türüdür. Karpal tünel sendromu, amiloid artropati, spondiloartropati ve omurilik basısı gibi semptomlarla prezente olabilmektedir(50).

Amiloid ilişkili nöropatinin en sık sebebi AL amiloidoz olup; kalıtsal olan ATTR ve AApoA1 tiplerinde de görülmektedir. Otonom ve/veya periferik sinir tutulumu izlenebilmekle birlikte daha nadir olarak miyopati de eşlik edebilmektedir. En yaygın nöromüsküler komplikasyonla ilerleyen sistemik kalıtsal geçişli amiloidoz türü ATTRm olup erişkin yaş grubunda başlangıç gösteren, hızlı ilerleyici ve tanı sonrası birkaç yılda ölümcül seyredebilen nöropati gelişimi ile birliktedir. Periferik nöropati; hastalık başlangıcında %15 oranında görülürken seyir sırasında %35'e ulaşabilmektedir. Nöropati öncelikle küçük fibril tutulumuyla ortaya çıkan semptomlarla karakterize olsa da ilerleyen dönemde büyük ve miyelinli fibrilleri de etkiler. AL amiloidozda nöropatik semptomlar başlangıçta sıklıkla ayaklarda simetrik uyuşukluk, yanıcı vasıflı ağrı ve allodini şeklinde prezente olurken tutulum ilerledikçe, titreşim ve propriyosepsiyon algısında bozulma, derin tendon reflekslerinde azalma, yürüyüş bozuklukları ve güçsüzlük gelişir. Otonomik sinir sistemi tutulumu ile yaşam kalitesi belirgin oranda etkilenir. Ortostatik hipotansiyon, gastroparezi ve diyare gibi gastrointestinal sistem motilite bozukluğuna bağlı semptomlar, ağız ve göz kuruluğu, idrar retansiyonu, erektil disfonksiyon, anormal terleme vb. gibi bulgular görülebilmektedir. Periferik veya otonomik semptomlar AL amiloidozda ilk semptomlar olarak ortaya çıkar ise tanı gecikebilmekte ve prognoz kötüleşmektedir. Dünya çapındaki en sık TTR mutasyonu olan Val30-Met; endemik bölgelerde (Portekiz, Brezilya, Japonya, İsveç) erken başlangıç gösterir ve klasik nöropatik fenotiple ilişkildir, endemik olmayan bölgelerde daha geç başlangıç göstermektedir. AL amiloidozun aksine ATTRm'de gözde birikime bağlı vitröz opasiteler, leptomeninks ve beyinde birikime bağlı hemoraji ile santral sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı demans, ataksi, spastisite, nöbet ve inme benzeri ataklar da görülebilir(52-54).

Yumuşak doku ve kemik tutulumu açısından incelendiği zaman amiloidozda; submandibular bezde büyüme, makroglossi (AL için patognomonik), simetrik servikal lenfadenopati, proksimal interfalangeal ve metakarpal eklem çevresindeki sinoviyal membranların kalınlaşmasına bağlı romatoid artrit benzeri amiloid artropati, vertebrada amiloid birikimi, yumuşak doku ve kemik tutulumunun baskın olduğu grupta sıklıkla görülebilmektedir. Amiloid birikimlerinin yumuşak dokuda birikmesine bağlı bilateral karpal tünel sendromu sıklıkla ATTR ve $A\beta_2M$ tiplerinde

görülebilmektedir. Özellikle ATTR birikimlerinin spinal kanalda birikimine bağlı lomber spinal stenoz ve çoğunluğu ATTRwt tipinde biceps tendon rüptürü gelişebilmektedir(55-57).

Amiloidozun gastrointestinal sistem tutulumunda; ağızda en çok makroglossi görülmekle birlikte, konuşma, çiğneme, yutma ve ağzı kapama gibi fonksiyonlarda bozulma olabilmektedir. Özefagusta amiloid birikimi sonucunda sinir fonksiyonlarında bozulma ile motilite sorunları ile seyretmekte; yanma hissi, disfaji gibi semptomlara ve hatta bazı vakalarda nekrozitan özefajit ile özefagus varislerine yol açtığı bildirilmiştir. Primer sistemik amiloidozda mide tutulumuna bağlı; bulantı, kusma, karın ağrısı, hematemez, gastrik çıkış yolunda obstrüksiyon ve gastroparezi meydana gelmektedir. Retrospektif çalışmalar mideyi en çok etkileyen türün AL amiloidoz olduğunu göstermiştir. Gastrik amiloidozun bulguları malignite ile benzer olduğundan; hematemez ve gastrik tümörlerin ayırıcı tanısında amiloidozun değerlendirilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde multipl myelom tanılı belirsiz gastrointestinal kanaması olan hastalarda da gastrik amiloidozdan şüphelenilmelidir. İnce barsak sistemik amiloidozda gastrointestinal sistemin en çok etkilenen bölümüdür. İnce barsak mukozasındaki amiloid birikiminden veya nöral yapılara amiloid birikimlerinin yarattığı direkt basınç hasarına bağlı semptomlar gelişmektedir. Enterik sinir sisteminde otonom nöropati, düz kastaki amiloid birikimine bağlı miyopati, motilite bozukluğuna bağlı bakteriyel çoğalma ve vasküler tutuluma bağlı iskemi görülebilmektedir. Kronik diyare ve buna bağlı malabsorbsiyon tablosu gelişebilmekle birlikte yalancı obstrüksiyona bağlı bulgular da görülebilir. Kolon ile ilgili semptomların çoğu motilite bozukluğu ile ilgilidir; diyare, kabızlık, obstrüksiyon, hematokezya ve perforasyon ile seyredebilir. Pankreas tutulumu nadir olsa da endokrin ya da ekzokrin bölgelerden birini tutabilmektedir. İnsülin salgılayan β adacık hücrelerinin amiloid birikimleri tarafından hasar görmesi sonucu tip 2 diyabet gelişir. Karaciğer tutulumu amiloidozda nadir değildir; amiloidoz hastalarında %70 oranında hepatik tutulum görülür. Hastaların çoğunluğunda hepatomegali ve artmış alkalen fosfataz değerleri mevcuttur. Diğer klinik bulgular ise istemsiz kilo kaybı, proteinüri, sarılık, portal hipertansiyon, assit ve özefagus varislerine bağlı gastrointestinal kanama olarak tanımlanabilir. Hepatik amiloidozda birikim; parankim, stroma ve damar yapısında gerçekleşir. Bazı

vakalarda hepatositler çok miktarda amiloid birikimlerinin bası etkisi sonucu atrofiye uğrar ve safra kanalının pasajını engeller bu durum hiperbilirübinemiye yol açar ve kötü prognozla ilişkilidir. Splenomegali de hepatik tutuluma bağlı gelişebilmekle birlikte depolanan fibriller hiposplenizme neden olmakta ve bu da enfeksiyon riskinde artışa neden olabilmektedir(58-63).

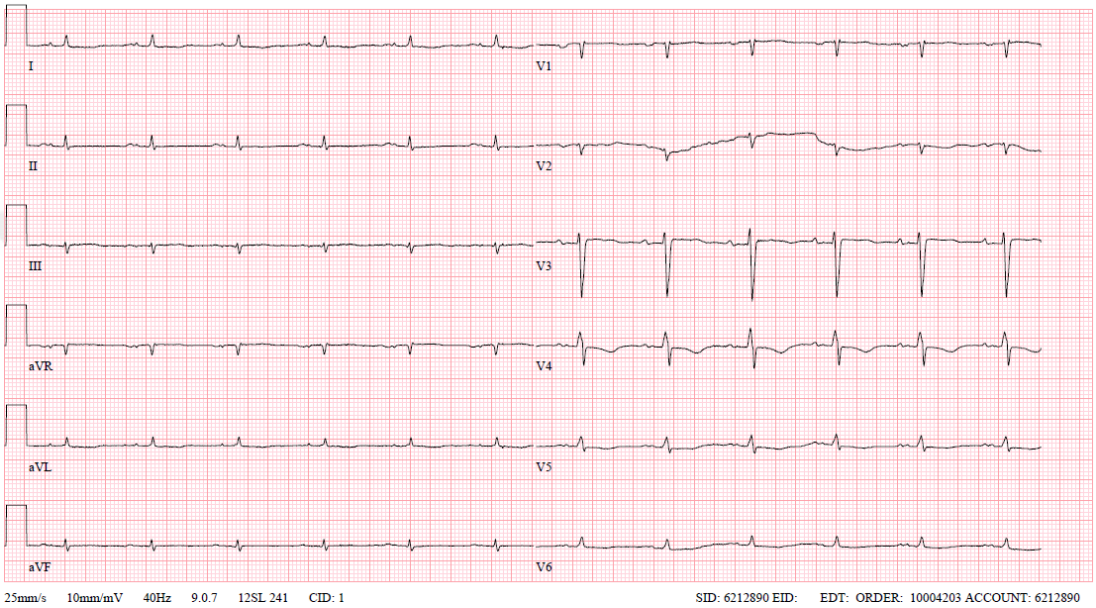
2.5. TANIDA KULLANILAN TETKİKLER

Elektrokardiyogram (EKG) kardiyak amiloidozda en basit ve yaygın olarak kullanılan yardımcı tanı aracıdır. 12 derivasyonlu elektrokardiyogram bulguları incelendiği zaman ekstremite derivasyonlarında düşük voltaj (QRS kompleksi amplitüdü ≤0.5 mV), anterior ve inferior derivasyonlarda ise psödoinfarkt paterni (tıkayıcı koroner arter hastalığı olmadan en az 2 ardışık derivasyonda patolojik Q dalgaları) en sık görülmekle birlikte, değişen derecelerde atriyoventriküler bloklar; sıklıkla da 1. Derece AV blok, fasiküler bloklar ve atriyal aritmiler (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, atriyal taşikardi) görülebilmektedir(64).

Kardiyak AL amiloidoz tanılı, koroner arter hastalığı bulunmayan hastalarda yapılan bir çalışmada; non spesifik fragmante QRS kompleksleri (Q dalgasının eşlik ettiği veya etmediği RsR' paterni, R ve S dalgasında çentiklenme ve 1'den fazla R' nün en az iki ardışık derivasyondaki varlığı) incelenmiş ve mortalite açısından artmış prognostik bağımsız bir gösterge olduğu sonucuna ulaşılmıştır(65).

Kardiyak amiloidozda sol ventrikül kütlesi ile ekg deki QRS voltaj amplitüdü arasında ters bir ilişki saptanmış olup yapılan çalışmalarda amiloid birikiminin miyokardiyal doku biyopsileri ile tutulum oranı arttıkça voltaj düşüklüğüne doğru bir eğilim olduğu gösterilmiştir. Ekstremite derivasyonlarında; prekordiyal derivasyonlara göre çok daha yaygın olarak düşük voltaj izlendiği bildirilmiş ve AL amiloidozda %70'e varan oranlarda düşük voltaj gelişirken ATTR de ise %25 civarında olduğu yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Düşük voltaj kriterleri için sadece QRS amplitüdü ile değerlendirmenin dışında farklı kriterler üzerinden de hesaplamalar önerilen çalışmalar mevcut olsa da net bir görüş birliğine

varılamamştır. EKG değerlendirilirken amiloidoz dışındaki düşük voltaj yapabilecek perikardiyal efüzyon vb. gibi sebeplerin de ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekmektedir. QRS voltajının aksine P dalgası sıklıkla normal voltaj değerlerine sahip olsa da amiloid birikimine bağlı gelişen yavaş atriyal ileti nedeniyle sıklıkla uzamış olarak gözlenmektedir(66-70).



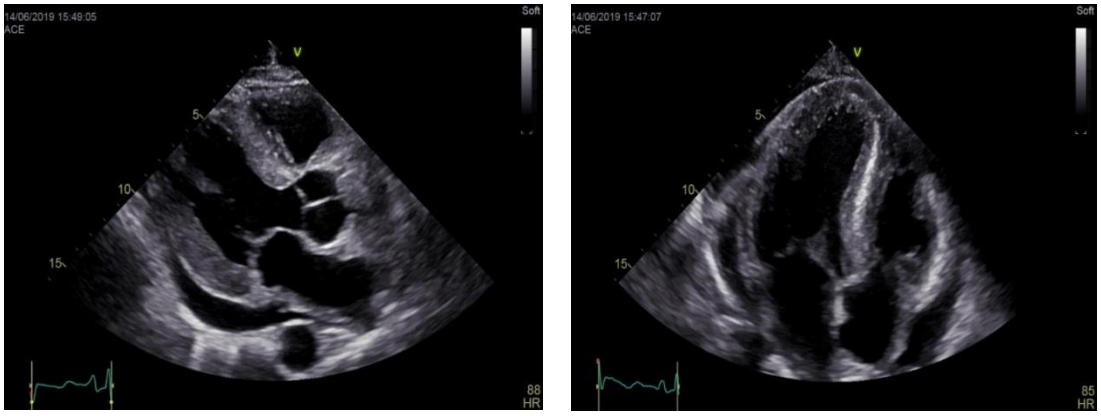
Şekil 2.1. Kardiyak AL amiloidoz tanılı, düşük voltaj örneği olan bir hastanın elektrokardiyogramı.

Ekokardiyografi kardiyak amiloidozun tanı aşamasında genellikle şüpheyi başlatan ilk tetkiktir. Hastalığın eko bulguları arasında en sık görüleni sol ventriküldeki duvar kalınlaşması olup genellikle amiloidoz için iyi bir kuşkulandırıcı ilk bulgu olmakla birlikte spesifik olmayıp; arteriyel hipertansiyon, aort kapak hastalıkları ve bazı miyokardiyal hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu nedenle sol ventrikül kalınlaşması yapan diğer hastalıklardan ayrım yapabilmek adına kardiyak amiloidoz ile ilgili birçok çalışma yapılmış olsa da kesin tanı koydurucu bir ekokardiyografi parametresi belirlenememiştir. Ekokardiyografinin kolay ulaşılabilir, maliyet etkin ve hızlı sonuç vermesi, tanıya yardımcı ve hastalık takibinde yaygın kullanılan önemli bir tetkik konumuna gelmesini sağlamıştır. İnfiltratif bir kardiyomiyopati olan kardiyak amiloidoz; konsantrik sol ve sağ ventrikül

kalınlaşmasıyla karakterize olup hipertofik kardiyomiyopatiye benzer bir şekilde asimetrik hipertrofi ile seyredebileceği gibi sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna da neden olabilmektedir(71,72).

Kardiyak amiloidozda sol ventrikül duvarı diğer hipertrofi yapan hastalıklara göre genellikle amiloid birikimlerine bağlı daha ekojenik görünüme sahiptir. Sol ventrikül duvar kalınlığı sıklıkla 15 mm ve üzerinde izlenir. Hipertansiyona bağlı sol ventrikül kalınlaşmasında genellikle duvar kalınlığının 15 mm'den az olması beklenir. Uzun süreli, ciddi ve sürekli hipertansif olmayan bir hastada ekg deki düşük voltaja sol ventrikül hipertrofisi eşlik ediyorsa kardiyak amiloidozdan şüphelenilmelidir. Sol ventrikül duvar kalınlığının 18 mm ve üzeri olduğu değerler AL amiloidozda görülebilse de bu değerlerdeki kalınlaşmalar daha sık olarak ATTR tipinde görülür(73). Rapezzi C. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada(70) sol ventrikül duvar kalınlıkları AL, ATTRm ve ATTRwt tipleri arasında karşılaştırılmış ve ATTRwt tipinde AL ve ATTRm e göre ortalama 3-4 mm lik duvar kalınlığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

10. Uluslararası Amiloid ve Amiloidozis Sempozyumu'nda AL amiloidozda kardiyak tutulum için pozitif kalp biyopsisi sonucu veya herhangi başka bir kardiyak sebep olmaksızın ≥12 mm sol ventrikül duvar kalınlığı artışınının tanımlanmasıyla sol ventrikül duvar kalınlığı birçok çalışmada klinik pratikte kullanılır hale gelmiştir. Mayo klinik tarafından yapılan bir çalışmada sol ventrikül duvar kalınlığının AL kardiyak amiloidoz tanılı hastaların üçte birinden azında saptandığı ve bu durumun önemli sayıda hastaya tanı koyulamamasına neden olacağı bildirilmiş olup kardiyak MRI veya miyokardiyal biyopsi gibi daha sensitif yöntemlerin erken kardiyak tutulumu değerlendirmede kullanılması gerektiğini ortaya koymuştur(74).



Şekil 2.2. Kardiyak amiloidoz tanılı bir hastanın ekokardiyografik görüntüsü; miyokardiyal ekojen granüler yapılar, artmış duvar kalınlığı ve perikardiyal efüzyon görülmektedir.

Kapak yapıları hafif derecede kalınlaşır ve nadiren ciddi darlık veya kapak yetersizliği gelişir. Hastada kalp pili mevcut ise triküspid yetersizliği hem klinik hem de volümetrik olarak normalden daha ciddi izlenebilir bunu nedeni kısmen triküspit kapaktaki amiloid birikiminin kapak yapılarının pil elektrodu etrafında yeterince şekil alamaması kısmen de volümetrik olarak küçük miktardaki kaçağın sertleşmiş bir atriyumda basıncı arttırmasıyla ilişkilidir. Sinüs ritmindeki bir hastada transmitral A dalgasının ve doku Doppler'de a' nün olmayışı durumunda sol atriyal kasılma fonksiyonundaki bozukluktan şüphelenilmelidir. Normalde apikal 4 boşluk görüntülerde atriyumda septal bölgede izlenen drop-out görünümü amiloid birikimine bağlı kardiyak amiloidoz hastalarında kaybolur. Artmış diyastolik basınçlara bağlı atriyumlar dilate görülür(73,75).



Şekil 2.3. (Sol üst) Ventrikül sistolü sırasında atriyal genişlemenin olmaması (rezervuar fonksiyonu kaybı) ve geç ventrikül diyastolü sırasında atriyal kontraksiyonun olmaması (kontraksiyon fonksiyonu kaybı). Atrium sadece geçiş için kondüit görevi görmektedir. **(Sağ üst)** Normal bir hastadaki normal atriyal fonksiyon. **(Alt orta)** atriyal strain görüntülerine karşılık gelen transmitral doppler paterni. Atriyal kasılma disfonksiyonunu gösteren; normal E dalga deselerasyon zamanına karşın küçük bir A dalgası olması

(Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016;68(12):1323-41'dan alınmıştır)(73).

Transmitral küçük A dalgasının atriyal fonksiyon kaybı mı yoksa rekstriktif sol ventrikül patolojisine mi bağlı olduğunu söylemek güç olsa da kardiyak amiloidoz 4 boşluğu da etkileyen bir hastalık olduğundan, atriyal fonksiyon bozukluğunun en azından bir bileşeni olduğu muhtemeldir. Sol atrial strain değerlendirmede sol ventriküldekine benzer şekilde ilgilenilen bölge (ROI); sol atriyum endokardı iç sınırının, epikardı ile de dış sınırının belirlendiği bölge olarak

tanımlanır. İşaretleme bir taraftaki mitral anulus tan başlayıp endokardı takip ederek karşı taraftaki mitral anulusta tamamlanır. 3 mm lik genişlikte bir alan taranmalı ve perikardın bu alana girmemesine dikkat edilmelidir. Pulmoner venler ve sol atriyal appendiks ağzı da tarama yapılırken dikkat edilmesi gereken faktörlerdir. Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği ve Amerikan Ekokardiyografi Derneğini yayınladığı ortak raporda sol atriyal strain değerlendirmede hem 4 boşluk hem de 2 boşluk görüntülerinin kombinasyonu ile biplan görüntülemenin yapılması önerilmektedir. Sol atriyal strain değerlendirilmesi 3 değer üzerinden yapılmaktadır; Bunlar rezervuar, kondüit ve kontraksiyon fazlarıdır. Yine sol atriyum hacim değerleri de 4 boşluk ve 2 boşluğun kombinasyonu ile biplan olarak veya 3D ekokardiyografi ile alınabilir. Genellikle sol atriyum gerim eğrisi mitral kapak kapanmasıyla aynı zamana denk gelir. Genellikle yazılım programları bunu ekg deki R dalgasının çıkan kolu olarak referans alır ve strain değerlendirmeyi buradan başlatır. Bu zaman referansı dal blokları gibi durumlarda yanıltıcı sonuçlar verebilir. Burada en basit ve uygulanabilir yaklaşım sol atriyum geriminin en çok olduğu zaman olan diyastol sonunu kullanmaktır. Ayrıca P dalgasının başlangıcı da sınırlı veri olsa da referans olarak kullanılabilmektedir. Rezervuar fazı; ventrikül diyastolü (mitral kapak kapanması) ve mitral kapak açılması arasındaki fazdır; bu faz ventrikülün izovolumetrik kasılması ejeksiyonu ve izovolumetrik gevşemesi aşamalarına karşılık gelir. Konduit fazı; mitral kapak açılmasından sol atriyal kasılmaya (hasta sinüs ritminde ise) kadar geçen diyastaz dönemi olarak tanımlanır. Atriyal fibrilasyon mevcutsa bu faz ventrikül sistolü başlangıcına (mitral kapak kapanması) kadar devam eder. Kasılma fazı; sol atriyum kasılmasının başlangıcından ventriküler diyastol sonuna kadar (mitral kapak kapanması) devem eder. Rezervuar fazında atriyum duvarı uzadığı için bu faz pozitif bir değer ile ifade edilirken diğer iki fazda atriyum duvarı kısaldığı için negatif bir değer ile ifade edilir(76).

Sol atriyum strain değerlendirmesinde başlangıç noktası olarak P dalgası ile R dalgasından alınan ölçümlerden ayrı ayrı elde edilen hacimler ile 3D ekokardiyografi ile alınan hacimler arasındaki ilişkinin karşılaştırıldığı bir çalışmada P dalgası ile alınan sol atriyum hacminin 3D ekokardiyografi ölçümleri ile daha uyumlu olduğu ve sol atriyal strain ölçümünde P dalgasının başlangıç referansı olarak alınmasının fizyolojik olarak daha uygun olduğu ve daha doğru sonuçlar verebileceği

öngörülmüş olsa da bu konuda farklı görüşler mevcuttur. Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin konsensus raporlarında bu parametrelerden hangisinin üstün olduğu ile ilgili net bir öneri bulunmamaktadır(77).

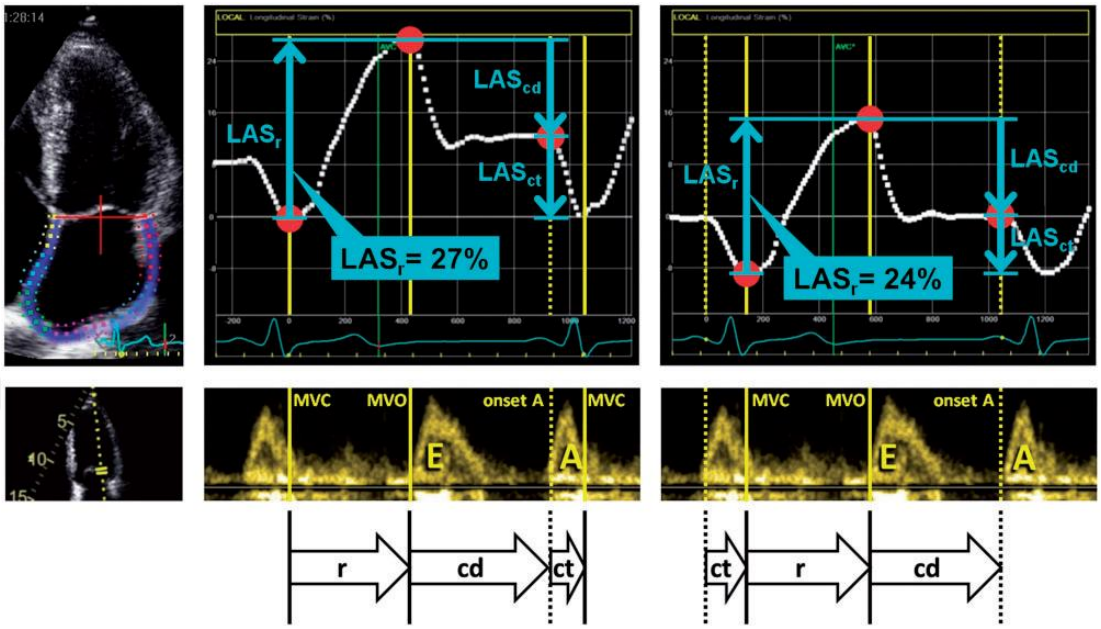
Cassady Palmer ve arkadaşları tarafından yapılan ATTR ve AL amiloidoz hastalarının sol atrial strain değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmada(78) LASr (rezervuar) ve LASct (kontraksyion) değerlerinin ATTR grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildiği. LAScd (konduit) değerinde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.

Kardiyak amiloidoz tanılı hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada sol atriyal strain değerlerinin rölatif apikal sol ventrikül strain ile karşılaştırıldığında hastalığı ayırt etmede daha yüksek tanısal doğruluk göstermiştir(79).

Sol atriyum hacim değerleri birçok hastalıkta prognostik gösterge olarak kullanılmaktadır. Amerikan Ekokardiyografi Derneği Kılavuzlar ve Standartlar Komitesi tarafından sol atriyal hacim hesaplaması için 2D ekokardiyografide biplan (4 boşluk ve 2 boşluk) görüntüler üzerinden ölçüm yapılmasının tercih edilmesi gerektiğini bildirmiştir. Sol atriyal hacim hesaplamada kullanılan 3 yöntem mevcut olup bunlar; biplan alan uzunluk, biplan modifiye simpson ve uzatılmış elips metodudur. Alan uzunluk ve Simpson metodunda hem apikal 4 boşluk hem de 2 boşluk üzerinden ventrikül sistolü sonunda (sol atriyum boyutunun en geniş olduğu an) ölçümler alınırken, uzatılmış elips metodunda apikal 4 boşluktan ve parasternal uzun aks tan yine ventrikül sistolü sonunda ölçümler alınır. Ne Avrupa ne de Amerikan Kardiyoloji Derneklerinin bu 3 değerin karşılaştırılması üzerine bir çalışması mevcut değildir. Günümüzde 3D ekokardiyografi daha kullanışlı hale gelmiş olup 3 boyutlu olarak sol atriyal hacim hesaplamasında kullanılabilmektedir(80,81).

LAVİ (sol atriyal hacim indeksi) biplan alınan sol atriyum hacim değerlerinin vücut yüzey alanı ile oranlanarak (Haycock Formülü) hesaplanmasıyla ortaya çıkar. AL amilodoz tanılı hastalarda yapılan; Paul Geenty ve arkadaşlarının yayınladığı

çalışmada(82) LAVİ'nin bağımsız bir mortalite ön gördürücüsü olduğu sonucuna varılmıştır.

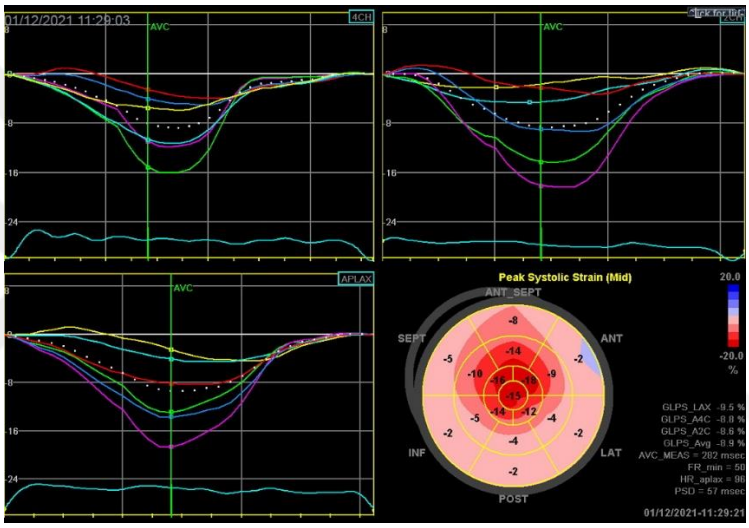


Şekil 2.4. Sol atriyal strain komponentlerinin görünümü (LASr, LAScd, LASct).

(Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(6):591-600'den alıntıdır)(76).

Düşük atım hacmi ve amiloid depolanmasına bağlı düzensiz atriyal endokardiyal yüzey; sinüs ritmindeki hastalarda bile atriyumun trombüs oluşumu için bir kaynak olmasını sağlamaktadır. Doppler ve doku Doppler görüntülemeler hemen hemen tüm kardiyak amiloidoz hastalarında diyastolik disfonksiyon olduğunu göstermektedir. Sıklıkla transmitral pulse dopplerde kısa deselerasyon zamanı ve sol ventrikül duvarında düşük doku doppler velositeleri ile karakterize, ciddi rekstriktif patern ile seyreder. E/e' oranı sıklıka 15'i geçer ve bu da artmış sol ventrikül dolum basıncını gösterir. Speckle strain görüntüleme kardiyak amiolidozda sol ventrikül için alışılmışın dışında bir paterne sahip olup güçlü bir şekilde hastalığı düşündürür.

Bu patern, apikal longitudinal strain in korunmuş olup bazal segmetlerdeki strain değerlerinin azalmış olmasıyla 'Bull's Eye' karakterizedir. Bu görünüm hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda olsa dahi longitudinal kasılma fonksiyonu ciddi derecede azalabilir.(73) Apikal korunum paterni adı verilen bu bulgu ile ilgili yapılan 55 kardiyak amiloidoz tanılı hastanın incelendiği; Phelan D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada(75) bu paternin tanısal açıdan %82 spesifite ve %93 sensitiviteye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.



Şekil 2.5. Bull's Eye haritalama ile apikal korunum paterni; apikal bölgenin korunduğu global strain azalmasının görünümü.

Perikardiyal efüzyon sıklıkla görülmesine rağmen, nadiren tamponat kliniği geliştirecek kadar büyük miktarlara ulaşır. Tamponat gelişirse halihazırda kalp yetersizliği ve buna bağlı juguler venöz basınç yüksekliği mevcut olduğundan tanı konulması zorlaşabilmektedir. Ek olarak duvarlardaki sertliğin artışı ile yüksek atriyal ve ventriküler diyastolik basınçların oluşması tipik ekokardiyografik bulgular olan sağ atriyum ve sağ ventrikül diyastolik kollapsını da engelleyeceğinden tamponat tanısını zorlaştırmaktadır(73).

Tablo 2.1. Ekstrakardiyak biyopsi ile amiloidoz tanısı almış hastalarda kalp tutulumunu destekleyici ekokardiyografi kriterleri

Herhangi farklı bir nedene bağlı olmayan sol ventrikül duvar kalınlaşmasının ≥ 12 mm olması + A veya B
A) Aşağıdaki ekokardiyografik bulgulardan ≥2 tanesinin mevcut olması
1) 2. derece veya üzerinde diyastolik disfonksiyon
2) Doku doppler s', e' ve a' dalga velositelerinde azalma (<5 cm/sn)
3) Azalmış sol ventrikül longitudinal strain (<-%15)
B) Ekokardiyografi skorunun ≥8 puan olması
1) Rölatif sol ventrikül duvar kalınlığının (IVS+SVAD) > 0.6 (3 puan)
2) E/e' velositesi > 11 (1 puan)
3) Tapse ≤ 19 mm (2 puan)
4) Sol ventrikül GLS ≤ -% 13 (1 puan)
5) Sistolik longitudinal strain apikal/bazal >2.9 (3 puan)

(Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'den uyarlanmıştır)(9).

Kardiyak amiloidozun tanısında ekokardiyografinin bazı sınırlamaları mevcuttur; özellikle başka sebeplere bağlı hipertrofi varlığında net fikir verme açısından eksik kalmaktadır. Hastalık histolojik olarak amiloid proteinlerin interstisyumda birikimi ve endomiyokardiyal fibrozis ile seyretmektedir. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede geç gadolinyum tutulum tekniği; miyokardiyal interstisyel alandaki genişleme, miyokard infarktüsü, hipertrofik kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopati gibi hastalıkların miyokard üzerindeki değişimlerini gösterebildiğinden tanısal olarak değerli bir tetkik konumundadır. Gadolinyum

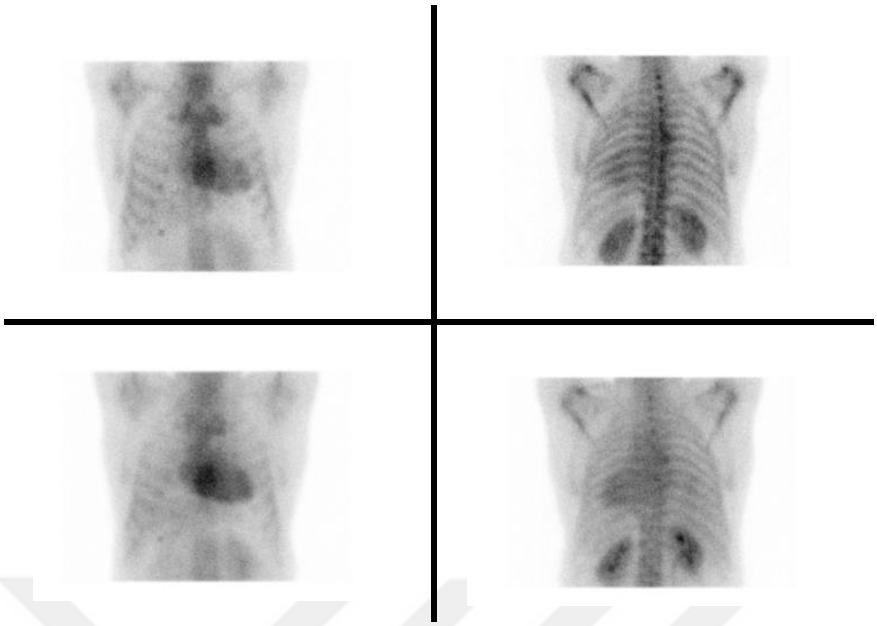
şelatlarının ekstraselüler alanda dağılımı ve zamana bağımlı tutulum kinetiği ile değerlendirme yapılan bu teknikte; amiloidozda biriken anormal yapılı interstisyel proteinlerin yaygın subendokardiyal ve transmural tutulumu gösterilebilmektedir. Geç tutulum karakteristiği, bölgesel tutulum yerine diffüz tutulum göstermesi, T1 haritalama yöntemi ile amiloid miktarı ve hücrelerarası hacim ölçümü yapması gibi özelliklerle koroner arter hastalığı ve diğer kardiyomiyopatilerden kardiyak amiloidozu ayırabilmektedir. Ek olarak hücrelerarası hacim miktarı ve geç gadolinyum tutulumunu artışıyla prognozun doğru orantılı olarak kötüleştiği tespit edilmiştir(83-85).

Tablo 2.2 Ekstrakardiyak biyopsi ile amiloidoz tanısı almış hastalarda kalp tutulumunu destekleyici MR kriterleri

1. ve 2. maddenin mutlak varlığı, 3. madde destekleyici olup tanı koydurmaz
1) Yaygın subendokardiyal veya transmural geç gadolinyum tutulumu
2) Gadolinyum kinetiklerinde anormallik
3) Ekstraselüler hacmin ≥ %0.40 olması

(Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'den uyarlanmıştır)(9).

Amiloidoz tanılı hastalarda kemik sintigrafisi kullanımı farklı tedavi yöntemlerinin kullanıldığı etiyolojik alt tiplerin ayrımında yol gösterici olduğu için önem kazanmıştır. Sık kardiyak tutulum gösteren özellikle 3 amiloidoz tipi olan AL, ATTRm ve ATTRwt de ekokardiyografi non-invaziv tanı yöntemlerinde her ne kadar önerilse de etiyolojik olarak bilgilendirici olmayıp, bunun belirlenmesi ilgili dokunun immünohistokimyasal ve proteomik değerlendirmesi gereklidir. ^{99m}Tc-DPD sintigrafisi ATTR amiloidozda hem mutant hem de vahşi tipte miyokardiyal amiloid birikimlerini gösterirken AL amiloidozda göstermemektedir. Böylelikle günlük klinik pratikte AL ve ATTR amiloidoz arasındaki ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır(86).



Şekil 2.5. Kliniğimizde takipli ATTR kardiyak amiloidoz tanılı olgunun ^{99m}Tc -PYP PET bulguları; radyoizotop enjeksiyonunu takiben 1. ve 3. saatteki kalpte artmış tutulum görünümü.

Amiloidozda genel olarak laboratuvar testleri özgün bulgu vermemekle birlikte nadir de olsa tanı için ipucu verebilmektedir. Nefrotik sendrom gelişmişse hipoalbüminemi ve hiperkolesterolemi görülebilmekte, serum kolesterol değerlerinde ani artış gelişmesi halinde hipotiroidi veya proteinüri araştırılmalı eğer proteinüri tespit edilirse ve buna kalp yetersizliği eşlik ediyorsa sistemik bir hastalık olma olasılığı yüksektir. Bu durumda da amiloidoz öncelikle akla gelecek tanılardan olmalıdır. NT-proBNP değerleri herhangi bir nedenle kalp yetersizliği gelişmesi durumunda yükselebilmekle birlikte, amiloidozda yüksek kardiyak dolum basıncının ek olarak gelişen miyosit basısı sonucu salınımında artış meydana gelip orantısız NT-proBNP yükselişlerine yol açabilmektedir. Troponin seviyeleri sıklıkla düşük seviyelerde stabil olarak pozitif seyir göstermekte olup miyokard infarktüsüne bağlı akut miyokardiyal hasar sonucu olan tipik troponin yükseliş ve düşüşleri ile karıştırabilmekte ve yanlış tanı konulmasına sebebiyet vermektedir. AL amiloidozdaki amiloid birikimleri hatalı katlanmış disfonksiyone immunglobulinlere bağlı olup bu durum plazma protein seviyelerinde artışa neden olmaktadır. AL

amiloidozda birçok immunglobulin alt sınıfı sıklıkla baskılanır. Bunun aksine multipl myelomda genellikle çok miktarda paraprotein dolaşımda bulunmakta olup serum ve idrar protein elektroforezinde anormal bant görünümüne neden olur. AL amiloidozlu hastaların yarısında bu testler paraprotein seviyesinin az olması nedeniyle normaldir ve bu nedenle daha sensitif bir test olan serum ve idrar immunfiksasyonu kullanılır bu da sıklıkla monoklonal bandı gösterir. Bu nedenle amiloidoz şüphesi olan hastalarda mutlaka immunfiksasyon yapılmalı ve serum hafif zincirler ölçülmelidir. Sağlıklı bir insandaki serumda serbest kappa ile lambda oranı 0.20-1.65 aralığında olup ileri evre böbrek yetersizliği durumunda 0.54-3.30 arasındaki değerlerdedir. Serbest kappa/lamda oranı (hafif zincirler) normal sınırlardaysa ve monoklonal protein elektroforezde saptanmazsa AL amiloidoz %99 negatif prediktif değerle dışlanabilmektedir. Mayo Klinik evreleme sistemine troponin ve NT-proBNP ye ek olarak hafif zincirler de eklenmiş olup yeni tanı alan AL amiloidoz hastalarında prognoz tayininide kullanılmaktadır(73,87-89).

Serbest hafif zincir oranında bozulma ile plazma hücre diskrazisi ve eşlik eden tipik ekokardiyografik görünümün varlığı ile birlikte kardiyak manyetik rezonans görüntüleme bulgusu olsun ya da olmasın, yüksek oranda kardiyak AL amiloidozu düşündürür. Ancak benzer bulguların ATTR amiloidozda olabileceği ve %25 oranında MGUS (önemi belirsiz monoklonal gammopati) görülebileceğinden invaziv olmayan yöntemler ile tanı konulamaz. Monoklonal gammopatisi olan kardiyak AL amiloidoz şüphelenilen hastalarda doku biyopsisi ile tanı netleştirilmelidir. Endomiyokardiyal biyopsi tanı için altın standart tetkiktir. Maliyetinin yüksek olması ve değerlendirme için deneyimli kişilerin olması gerekliliği tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. Abdominal yağ dokudan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisinin ucuz, basit ve düşük riskli olması tarama amaçlı yaygın olarak kullanılmasına sebep olmuştur. Rektal, tükrük bezi ya da başka bir yağ doku biyopsisinden farkı ince iğne aspirasyon biyopsisinde cerrahi kesi gerekmemektedir. Yağ dokudan alınan biyopsi negatif olsa bile tanıyı dışlamaz. Biyopsinin duyarlılığı AL de %84'iken ATTRm ve ATTRwt de sırasıyla %45 ve %15'tir. Tiplendirmenin altın standart tanı yöntemi külte spektrometrisi ile proteomik analiz olup az sayıda ve büyük merkezlerde yapılabilmektedir(87,90,91).

2.6. TANI ALGORİTMASI

Tanı algoritması ilk olarak klinik şüphe ile başlayan amiloidoz, ilişkisiz gibi görülen birçok semptom ve bulgunun bir arada toplanması ile tanıya ulaşılan multisistemik tutulum özelliği gösteren bir hastalıktır. Klinisyenlerin hastalık açısından son dönemlerde artan farkındalık seviyesi ile tanı alan hasta sayısında da doğru orantılı bir artış görülmektedir. Kardiyoloji, hematoloji, radyoloji, patoloji, nükleer tıp, nefroloji ve gastroeneteroloji gibi birçok klinik branşın birlikte çalışması ile tanı süreci hızlanmaya başlamış olsa da hala tanı almayı bekleyen birçok hastanın toplumda var olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın yönetiminde multidisipliner bir yaklaşımın tanı ve tedavi başarısını önemli oranda arttırdığı bilinmektedir. Bu gereklilikler nedeniyle hastalıktan şüphe ettirecek bulgular 'kırmızı bayraklar' olarak adlandırılmış ve tanı koyma açısından kolaylaştırılmış bir bulgular kümesi tanımlanmıştır. Kırmızı bayraklar ve tarama önerilen durumlar Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te tanımlanmıştır.

Tablo 2.3. Amiloidozda Kırmızı Bayraklar

TİP	KIRMIZI BAYRAKLAR	SIKLIKLA GÖZLENDİĞİ AMİLOİDOZ TİPİ
Ekstrakardiyak		
Klinik	Polinöropati	ATTRm, AL, AA, AGel
	Disotonomi	ATTR, AL
	Deride morluklar	AL
	Cilt diskolorasyonu	AapoA1
	Kutis Laxa	A-Gel
	Makroglossi	AL
	Sağırlık	ATTRwt
	Bilateral karpal tünel sendromu	ATTRm, ATTRwt
	Biceps tendon ruptürü	ATTRwt
	Lumbar spinal stenoz	ATTRwt
	Vitröz depozitler	ATTRm
	Korneal lattice distrofisi	A-Gel
	Aile öyküsü	ATTRm, AApoAI-AII,
Laboratuvar	Renal yetersizlik	AL, AA, AApoAI-AII-AIV,
	Proteinüri	Aβ2M, A-Fib
		AL, AA, AApoAI-AII, A-Fib
Kardiyak		
Klinik	Hipotansiyon veya önceden hipertansiyonu olan kişilerin ilaçsız olarak normotansifleşmesi	ATTR, AL
EKG	Psödoinfarkt patterni	Tüm tipler
	Sol ventirkül duvar kalınlığı ile uyumsuz düşük/veya azalmış QRS voltajı	Tüm tipler
	AV ileti bozuklukları	Tüm tipler
Laboratuvar	Kalp yetersizliğinin derecesi ile uyumsuz yükselmiş NT-proBNP seviyesi	Tüm tipler ATTR, AL
	Persistan yüksek Troponin seviyesi	
Ekokardiyografi	Miyokarttaki granüler parlaklıklar	Tüm tipler
	Sağ ventrikül duvar kalınlığında artma	Tüm tipler
	Kapak yapılarında kalınlık artışı	Tüm tipler
	Perikardiyal effüzyon	Tüm tipler
	Longitudinal strainde azalma ve apikal korunum paterni	Tüm tipler
Kardiyak MRG	Subendokardiyal geç gadolinyum tutulumu	Tüm tipler
	Yüksek Native T1 değeri	Tüm tipler
	Artmış ekstraselüler hacim	Tüm tipler
	Anormal gadolinyum kinetikleri	Tüm tipler

(Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis:a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'den uyarlanmıştır)(9)

Tablo 2.4. Amiloidozda Tarama Önerilen Durumlar

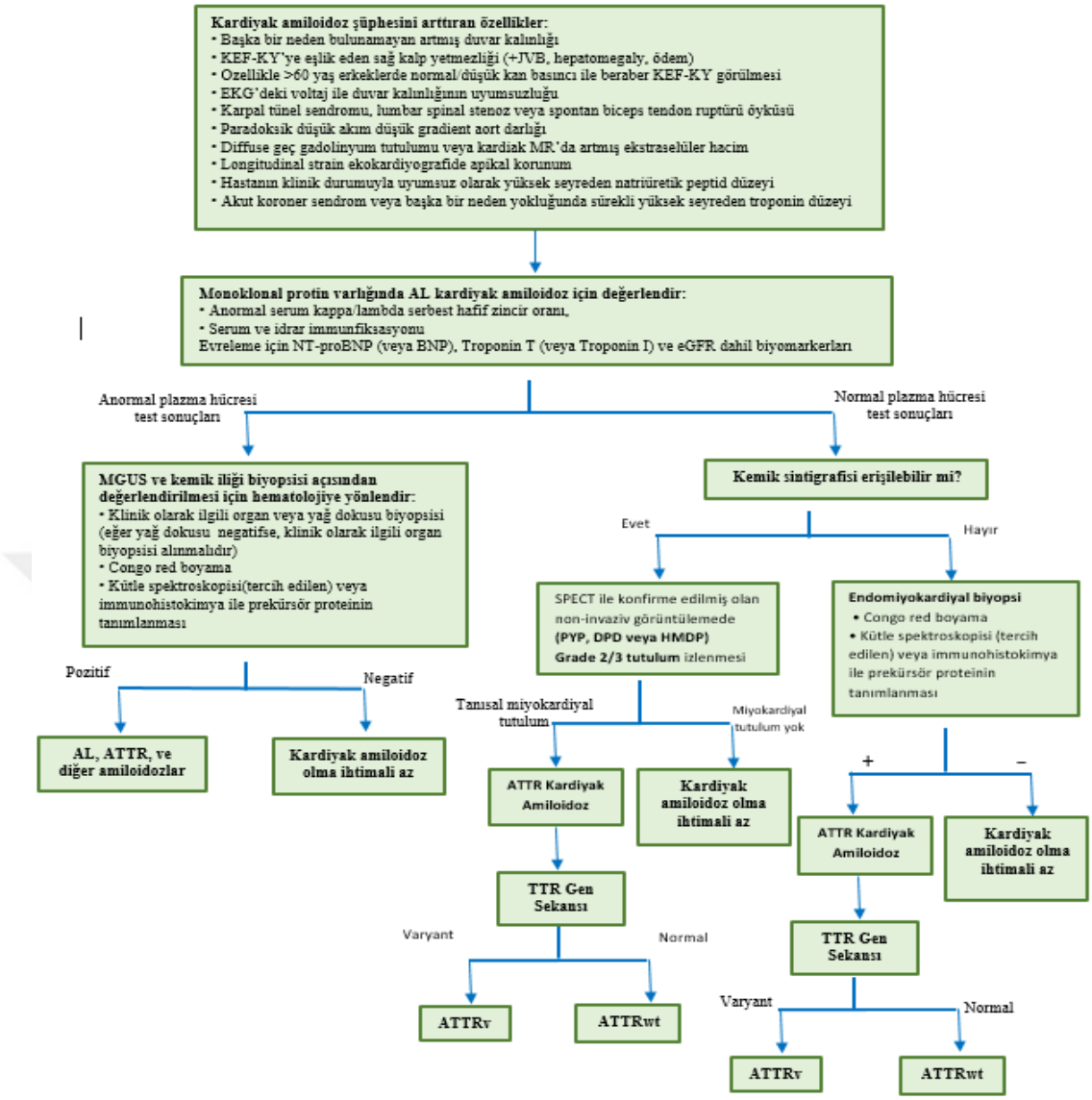
Sol ventrikül duvar kalınlığının ≥ 12 mm olması ile birlikte aşağıdaki kriterlerden 1 veya daha fazlasının birlikteliği;
≥ 65 yaş kalp yetersizliği
≥ 65 yaş aort darlığı
Hipotansiyon veya önceden hipertansif olan hastada ilaç almaksızın normotansiyon görülmesi
Sensöriyel tutulum, Otonom disfonksiyon
Periferal polinöropati
Proteinüri
Cilt morlukları
Bilateral karpal tünel sendromu
Rüptüre biceps tendonu
Subendokardiyal/transmural LGE veya artmış ekstraselüler volüm
Apikal korunumlu azalmış longitudinal strain
Ventrikül kitlesine oranla azalmış QRS voltajı
EKG'de psödo Q dalgaları
AV iletim bozuklukları
Olası aile öyküsü

(Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases'den uyarlanmıştır)(9)

Amiloidozun kardiyak tutulumunda ilk şikayetler çoğunlukla non-spesifiktir. Kalp yetersizliği semptom ve bulguların yanında tutulan organa bağlı şikayetler de bir arada görülebilmektedir. Nadir görülse de özellikle AL amiloidozda orbita çevresinde purpura ve makroglossi gelişebilir. Sıkça diyabetik nöropati ile karışabilen nöropatik semptomlar, özellikle alt ekstremitelerdeki uzun sinir liflerinin tutulumuna bağlı ağrı ve ısı duyusunun kaybına ek olarak ilerleyen aşamalarda motor sistem tutulumu ve dengede bozulma, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık ve ishal atakları ile kilo kaybı, mikrovasküler etkilenmeye

bağlı anjina ve kladikasyo gelişimi görülebilmektedir. Persistan ılımlı troponin pozitifliği ve anjina nedeniyle tanı öncesi mükerrer koroner anjiografi yapılan birçok hasta da mevcut olup tıkayıcı koroner arter hastalığı olmayan ve ılımlı troponin pozitifliği olan hastalarda kardiyak amiloidoz ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Elektrokardiyogram, transtorasik ekokardiyografi, biyokimya, idrar protein/kreatinin değeri, NT-proBNP, troponin, immunfiksasyon elektroforezi ile serum hafif zincir seviyeleri ilk tanısal aşamada istenmesi gereken testler olup bu testlerdeki hafif zincir oranında bozulma veya monoklonal protein mevcudiyeti olursa doku tanısı amaçlı biyopsisi planlanması gerekmektedir. (MGUS) önemi belirsiz monoklonal gammopati'nin ATTR ile karışabileceği ve tanısal olarak yanıltıcı olabileceğinden sintigrafi ile kalp tutulumu gösterilip bu ayrım yapılabilmektedir. Yağ dokusu biyopsisi negatifse ilgili organ biyopsisi alınmalıdır. Plazma hücre diskrazisi yoksa non-invaziv algoritma kolunda devam edilir ve sintigrafi yapılabiliyorsa; miyokardiyal tutulum varlığıyla ATTR amiloidoz tanısı konulur. TTR gen sekansı ile de varyant veya vahşi tip ayrımı yapılabilir. Sintigrafi yapılamıyorsa; endomiyokardiyal biyopsi ile tanıya gidilebilmektedir. Tüm tanı algoritmasında kardiyak MR destekleyici bir tetkik olarak kullanılabilse de tanı koyma açısından tek başına yetersiz kalmaktadır(92).



Şekil 2.6. Kardiyak amiloidozda tanı algoritması

(Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management A Scientific Statement From the American Heart Association'dan uyarlanmıştır)(92).

2.7. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Amiloidoz prognozu ile ilgili en önemli parametre hastalığın alt tipidir. AL tipinde prognoz ATTR tiplerine göre daha kötü seyretmekte olup AL tipinde en önemli prognostik faktör kardiyak tutulumun ciddiyetidir. Dolaşımdaki hafif zincirler, kardiyak troponin, NT-proBNP ve eGFR düzeyleri üzerinden farklı kliniklerce alt tiplerin prognostik evreleme skorları belirlenmiştir. Mayo Klinik 2012 yılında yaptığı son güncelleme ile birlikte evrelemede serbest hafif zincirlerin konsantrasyonları arasındaki fark da troponin ve NT-proBNP değerlerine eklenmiş bulunmaktadır. Buna göre; serbest hafif zincirler arasındaki farkın ≥ 18 mg/dL, Troponin T ≥ 0.025 ng/mL ve NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL olması 3 parametre olarak belirlenmiş ve 5 yıllık sağkalımı; Evre-I için (0 parametre) için %68, Evre-II için (1 parametre) %60, Evre-III için (2 parametre) %28 ve Evre IV için (3 parametre) %14 olarak tanımlanmıştır. Erken evrede tedavi başlanan AL amiloidoz hastalarında, hem hematolojik hem de kardiyak yanıt alınması ayrı ayrı mortalitede anlamlı azalma ile ilişkilidir(9,93-95).

2.8. TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Amiloidoz tedavisinde en önemli nokta; hastalığın geri dönüşümsüz son organ hasarı gelişmeden önce tanı almasıdır. AL amiloidozda, hatalı monoklonal protein yapımına neden olan hücre klonunun baskılanması amaçlanmaktadır. Birçok kemoterapi ajanı bu tedavide tercih edilebilmekle birlikte hematolojik yanıtta en iyi sonuçları veren tedavi otolog kemik iliği transplantasyonudur. Bu yöntem düşük risk grubunda ilk sırada olmakla birlikte uygunluk açısından bakıldığında yeni teşhis edilen hastalarda %20-30 oranında bu tedaviye uygun hasta mevcuttur. Geç tanı alan ve yüksek oranda kardiyak olarak etkilenimi olan hastalar için uygun bir tedavi şekli olmayıp kardiyak komplikasyonlar açısından nakil sürecinde yakın takip edilmelidir. Otolog kök hücre naklinde aranan uygunluk kriterleri; < 70 yaş, ECOG ölçeği< 2, NYHA sınıf < 3, Sol ventrikül EF > %45, Sistolik kan basıncı ≥ 100 mmHg, TnT < 0.06 ng/mL veya hs-TnT < 75 ng/mL, NT-proBNP < 5000 ng/L, kreatinin klirensi >

50 ml/dk, bilirubin < 2 mg/dL, DLCO > %50, belirgin organ tutulumunun 2 den fazla olmaması(96-98).

İmmunglobulin hafif zincir (AL) amiloidozda kök hücre transplantasyonu dışında; bortezomib, melfalan, siklofosfamid, daratumumab, pomalidomid, lenalidomid, deksametazon gibi ajanlar ve bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Çoğu kombinasyonda deksametazon mevcut olduğundan sıvı retansiyonu açısından özellikle kardiyak etkilenimi olan hastalar yakın takip edilmelidir(97).

ATTRwt'de tafamidis ve acoramidis/AG 10 ajanları temel olarak transtiretin stabilizasyonu üzerinden etki ederken, ATTRm'de patisiran ve inotersen transtiretinin karaciğerde üretimini baskılar ve amiloidoza bağlı nöropatide kullanılmaktadır. Diflunisal de tafamidis ile benzer etki mekanizmasına sahip olup transtiretinin tetramer formundaki stabilizasyonunu sağlamaktadır(99-101).

3. MATERYAL VE METOD

Araştırmaya 01.03.2019 ile 30.12.2023 tarihleri arasında Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde kardiyak AL amiloidoz tanısı almış (doku biyopsisi ile doğrulanmış), 18 yaş üstü 45 hasta ve AL amiloidoz tanısı olmayan, hipertansiyonu bulunan, hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisi dışında herhangi bir son organ hasarı saptanmamış ve düzenli ilaç kullanımı ile tansiyon değerleri regüle seyreden, transtorasik ekokardiyografide duvar kalınlıkları artmış (≥12mm) izlenen 35 gönüllü dahil edilmesi planlandı. Ancak verilerde saptanan eksiklikler nedeniyle hasta gruptan 4 kişi, gönüllü gruptan ise 6 kişi analizden çıkarıldı. Ciddi sistolik disfonksiyon (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ≤ %20) ve ciddi kapak patolojisi olan kişiler çalışmaya alınmadı. Görüntü kayıtları 2D M5Sc probu ile Vivid^{TM} E95 (GE Healthcare) cihazı ile alındı. Çalışma sırasında retrospektif olarak hastaların ekokardiyografik bulguları, hipertansiyon ve diyabet varlığı, başvuru esnasındaki hemogram parametreleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrokardiyogramlarındaki QRS süreleri, ekstremite derivasyonlarında düşük voltaj kriteri varlığı (10 mm/mV – 25 mm/sn ile çekilmiş EKG de QRS amplitüdünün her ekstremite derivasyonunda ≤5mm) ve atriyal fibrilasyon varlığı, troponin ve NTpro-BNP değerleri 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. Behiç ÇAĞLAR tarafından yapıldı. Ekokardiyografik görüntülerin analizi ekokardiyografi cihazı üzerinde yapıldı. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları AutoEF özelliği kullanılarak 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 GE EchoPAC yazılımı ile sol atrial strain değerleri (rezervuar, kondüit, kontraksiyon) elektrokardiyografik olarak hem R dalgası tepe hem de P dalgası başlangıcı üzerinden 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerde ve sol atriyal hacim indeksi (LAVİ) değerleri hesaplandı. İnterventriküler septum ve posterior duvar kalınlıkları ile sol ventrikül diyastol sonu çap 2D görüntülerden

ölçüldü. 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. Hastalığın evrelemesi için AL amiloidoz tanılı gruptaki hastaların Mayo Klinik 2012 evreleme parametreleri (troponin, NT-proBNP ve serbest hafif zincirler arasındaki fark) incelendi.

Bu çalışmayla ilgili olarak Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU ve Dr. Behiç ÇAĞLAR'ın herhangi bir maddi veya 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 ortalama (Ort.), standart sapma (SS), medyan (Med.) ve çeyrek yüzdelikleri (Q1-Q3) olarak sunulmuştur. Çalışmanın verilerinin karşılaştırılması için hipotezlerin değerlendirilmesinde kullanılacak istatistiksel analiz yöntemini belirlemek amacıyla veri setine normalliği için, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilks testleri ve varyansların homojenliği için Levene Testi ile uygulandı. Veri seti parametrik dağılım varsayım özelliklerini sağlayamadığından mortalite ve amiloidoz gruplarına göre karşılaştırmalarda parametrik olmayan bir test yöntemi olan Mann Whitney U (MWU) Testi kullanıldı.

Çalışmada sağkalıma dayalı değerler ROC analizleri ile belirlendi. Sağkalım eğrileri ise Kaplan-Meier metodu tarafından oluşturuldu. Gruplar arası farklılık değerlendirilmesinde Log-Rank testi kullanılıp, sağkalım grafikleriyle birlikte ortalama yaşam sürelerine dair tahminleri ortanca (minimum-maksimum) şeklinde sunuldu.

Analiz sonuçları $p<0,05$ değerine göre değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan kişilerin ortalama yaşları 58,4±10,5'ti. Kişilerin %34,3'ünü kadın cinsiyet %65,7'sini erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Diyabet %17,1 oranında, koroner arter hastalığı %32,9 oranında izlendi. Temel demografik özellikleri Tablo 5.1'de bulunmaktadır. AL amiloidoz tanılı grubun mayo klinik 2012 evrelemesi tablo 5.2 de mevcut olup hastaların büyük bölümü ileri evrededir.

Tablo 5.1. Hastalara ait sosyodemografik ve klinik bilgilerin dağılımı

	n	**%**
Cinsiyet		
Erkek	46	65,7
Kadın	24	34,3
DM		
Yok	58	82,9
Var	12	17,1
KAH		
Yok	47	67,1
Var	13	32,9
Amiloidoz tanısı		
Yok	29	41,4
Var	41	58,6
	Ort.±SS	**Med. (Q1-Q3)**
Yaş	58,4±10,5	60,0(49,0-67,0)

Tablo 5.2. Kardiyak AL Amiloidoz tanılı grubun Mayo Klinik 2012 Evreleri

	n	%n
Evre 1	2	%4.9
Evre 2	4	%9.8
Evre 3	4	%9.8
Evre 4	31	%75.5

Hastaların temel klinik özellikleri, ekg bulguları ve laboratuvar tetkiklerinin gruplar arası dağılımına Tablo 5.3 ve Tablo 5.4'te yer verilmiştir. Kardiyak amiloidoz grubu ile kontrol grubunun yaş dağılımının benzer olduğu gözlenmiştir. GFR değeri sayısal olarak amiloidoz hastalarında daha düşük olmasına rağmen gruplar arası istatistiksel bir fark saptanmamıştır. ALT, AST, WBC ve PLT değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış olup hemoglobin değeri incelendiğinde amiloidoz grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğu (p<0,001) tespit edilmiştir. QRS süresi incelendiğinde her iki grup arasında fark bulunmamaktadır. Cinsiyet açısından bakıldığında gruplar arasında hastalık için anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diyabet sıklığında da gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmezken koroner arter hastalığı (p=0,001) öyküsü kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı. Elektrokardiyografide düşük voltaj varlığı hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla (p=0,018) tespit edilmiş olup, atriyal fibrilasyon tespit edilen hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Tablo 5.3. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması

	Amiloidoz					
	Yok (s=29)		Var (s=41)			
Değişken	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**MWU**	***p***
Yaş	60,1±13,8	60,0(50,0:70,0)	58,4±10,5	60,0(49,0:67,0)	-0,465	0,642
GFR	85,9±28,0	94,8(73,0:105,4)	74,7±30,4	81,0(54,8:98,5)	-1,717	0,086
AST	22,9±10,6	19,0(15,0:30,5)	29,4±27,5	23,0(17,0:29,5)	0,865	0,387
ALT	25,1±17,6	22,0(16,0:29,5)	29,8±24,1	22,0(14,0:34,5)	0,239	0,811
WBC	8,4±2,3	7,8(6,34:10,3)	7,3±2,3	7,0(5,7:8,8)	-1,663	0,096
HMG	14,2±1,9	14,2(12,6:15,5)	11,9±2,3	12,5(10,3:14,1)	-3,834	<0,001*
PLT	255,2±62,5	249,0(208,5:300,5)	300,2±147,3	266,0(196,0:348,5)	0,769	0,442
QRS	96,0±19,6	92,0(85,0:106,0)	94,4±15,1	90,0(84,0:103,0)	-0,185	0,853
Takip süresi	489,2±392,3	317,0(297,0:374,0)	365,5±328,4	242,0(106,5:497,0)	-2,593	<0,001*

* *p*<0,05; MWU=Mann Whitney U Test İstatistiği.

Tablo 5.4. Çeşitli klinik değişkenlerin amiloidoz tanılarına göre karşılaştırılması

	Amiloidoz			
	Yok (s=29)	**Var (s=41)**	**Ki-Kare**	***p***
Cinsiyet n(%)				
Erkek	22 (75,9)	24 (58,5)	2,263	0,132
Kadın	7 (24,1)	17 (41,5)		
DM n(%)				
Yok	25 (86,2)	33 (80,5)	0,391	0,532
Var	4 (13,8)	8 (19,5)		
KAH n(%)				
Yok	13 (44,8)	34 (82,9)	11,176	**0,001***
Var	16 (55,2)	7 (17,1)		
Düşük voltaj n(%)				
Yok	21 (72,4)	18 (43,9)	5,596	**0,018***
Var	8 (27,6)	23 (56,1)		
Atriyal Fibrilasyon n(%)				
Yok	27 (93,1)	38 (92,7)	0,005	0,662
Var	2 (6,9)	3 (7,3)		

* *p*<0,05; Ki-Kare Test İstatistiği.

Her iki gruba ait ekokardiyografik parametrelerin karşılaştırılması Tablo 5.5'de mevcuttur. Amiloidoz tanılı grupta EF değeri anlamlı olarak daha düşük, sol ventrikül hipertrofisi'nin ise anlamlı olarak artmış olduğu tespit edilmiştir. Amiloidoz grubunda SPAB değeri anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Sol atrial strain parametreleri olan LASr (rezervuar strain), LAScd (kondüit strain) ve LASct (kontraksiyon strain) değerleri hem R-dalgası hem de P-dalgası üzerinden hesaplandığında hasta grupta tüm değerlerin anlamlı olarak azaldığı görülmektedir (p<0,001). Sol atriyal volüm indeksi % (LAVİ) değerleri incelendiği zaman hasta grupta (34,0±14,9) sağlıklı gruba (25,8±7,7) göre anlamlı olarak artış olduğu (p<0,001) tespit edilmiştir. Sol ventrikül GLS % değerleri incelendiğinde hasta grupta sağlıklı gruba göre anlamlı olarak azalma olduğu (p<0,001) saptanmıştır.

Tablo 5.5. Ekokardiyografik bulguların hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması.

	Amiloidoz					
	Yok (s=29)		**Var (s=41)**			
Değişken	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**MWU**	***p***
EF	57,4±9,3	60,0(49,5:64,0)	52,7±10,0	54,0(46,0:60,0)	-2,204	0,028*
IVS	1,4±0,2	1,4(1,3:1,5)	1,6±0,2	1,6(1,5:1,7)	4,110	<0,001*
SVAD	1,3±0,1	1,3(1,3:1,4)	1,5±0,2	1,6(1,4:1,6)	4,698	<0,001*
EDD	4,3±0,4	4,3(4,1:4,4)	4,1±0,6	4,0(3,7:4,6)	-1,746	0,081
SPAB	28,3±8,2	26,0(24,0:33,0)	37,8±7,6	36,0(33,5:41,0)	5,084	<0,001*
R - LASr	29,8±11,1	30,0(20,5:37,5)	15,6±10,5	13,0(8,0:21,0)	-4,724	<0,001*
R - LAScd	-16,1±6,2	-15,0(-20,5:-11,5)	-9,0±5,6	-8,0(-13,0:-4,5)	4,318	<0,001*
R - LASct	-13,6±7,3	-12,0(-18,5:-8,0)	-6,5±7,2	-4,0(-9,5:-1,0)	3,748	<0,001*
P - LASr	25,7±8,5	26,0(19,0:32,0)	14,2±8,5	13,0(7,5:19,5)	-4,743	<0,001*
P - LAScd	-14,1±5,3	-13,0(-18,5:-10,5)	-8,5±4,9	-8,0(-12,5:-4,5)	3,998	<0,001*
P - LASct	-11,7±5,6	-11,0(-15,5:-8,0)	-5,9±6,5	-4,0(-9,0:-1,0)	3,749	<0,001*
LAVİ %	25,8±7,7	25,1(21,4:30,4)	34,0±14,9	34,4(21,6:44,0)	2,450	<0,001*
LV GLS %	-18,2±3,5	-19,0(-20,2:-15,6)	-13,4±3,9	-14,0(-16,2:-10,4)	4,621	<0,001*

* p<0,05; MWU=Mann Whitney U Test İstatistiği.

Her iki gruptaki hastalarda troponin ve NT-proBNP değerlerinin karşılaştırılması tablo 5.6'da mevcuttur. AL amiloidoz tanılı hasta grubunda troponin (185,7±426,0) ve NT-proBNP (7063,1±6106,1) değerlerinin sağlıklı gruba göre anlamlı olarak arttığı (p<0,001) tespit edilmiştir.

Tablo 5.6. Troponin ve NT-proBNP değerlerinin hasta ve sağlıklı grupta karşılaştırılması.

	Amiloidoz					
	Yok (s=29)		**Var (s=41)**			
Değişken	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**MWU**	***p***
NT-proBNP	496,6±1025,3	141,0(83,5:456,0)	7063,1±6106,1	5071,0(3283,5:10544,5)	6,140	<0,001*
Troponin	41,8±77,1	20,0(8,5:39,5)	185,7±426,0	91,0(50,5:194,0)	4,788	<0,001*

* p<0,05; MWU=Mann Whitney U Test İstatistiği.

Tüm gruplarda mortalite açısından ekokardiyografik bulguların analizi tablo 5.7'de gösterilmiştir. Tüm gruplar mortalite açısından incelendiğinde sol atrial strain parametreleri olan LASr (rezervuar strain), LAScd (kondüit strain) ve LASct (kontraksiyon strain) değerlerinin hem R-dalgası hem de P-dalgası üzerinden alınan ölçümlerde kötüleşmesi ile mortalitenin anlamlı olarak arttığı sonucuna varılmıştır. LAVİ % değerinin tüm gruplarda mortalite artışı ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir. LV GLS % değerindeki azalmanın da mortalite artışı ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmştir (p=0,002).

Tablo 5.7. Tüm gruplarda mortalite durumuna göre yapılan ekokardiyografik bulguların analizi.

Mortalite Durumu						
Ölüm	**Hayatta (s=45)**		**Ex (s=25)**			
	Ort.±SS	**Med.(Q1-Q3)**	**Ort.±SS**	**Med.(Q1-Q3)**	**MWU**	***p***
R - LASr	25,1±12,5	25,0(15,5:33,5)	15,0±10,9	13,0(7,5:18,0)	-3,311	0,001*
R - LAScd	-13,5±7,1	-14,0(-18,0:-8,0)	-9,1±5,1	-8,0(-13,0:-5,0)	2,542	0,011*
R - LASct	-11,4±7,7	-12,0(-17,0:-5,0)	-6,0±7,5	-4,0(-8,5:-1,0)	2,921	0,003*
P - LASr	21,9±9,8	22,0(15,0:29,0)	13,7±8,6	13,0(7,0:17,0)	-3,300	0,001*
P - LAScd	-12,1±6	-12,0(-16,5:-7,0)	-8,5±4,4	-8,0(-13,0:-5,0)	2,273	0,023*
P - LASct	-10,1±6,4	-11,0(-14,5:-4,5)	-5,0±6,1	-3,0(-7,5:-1,0)	3,075	0,002*
LAVİ %	29,9±14,8	25,6(19,0:35,5)	31,9±9,1	31,4(26,0:39,9)	1,465	0,143
LV GLS %	-16,6±4,0	-17,2(-19,5:14,6)	-13,3±4,5	-12,5(-15,5:-9,9)	3,095	0,002*

* $p<0,05$; MWU=Mann Whitney U Test İstatistiği

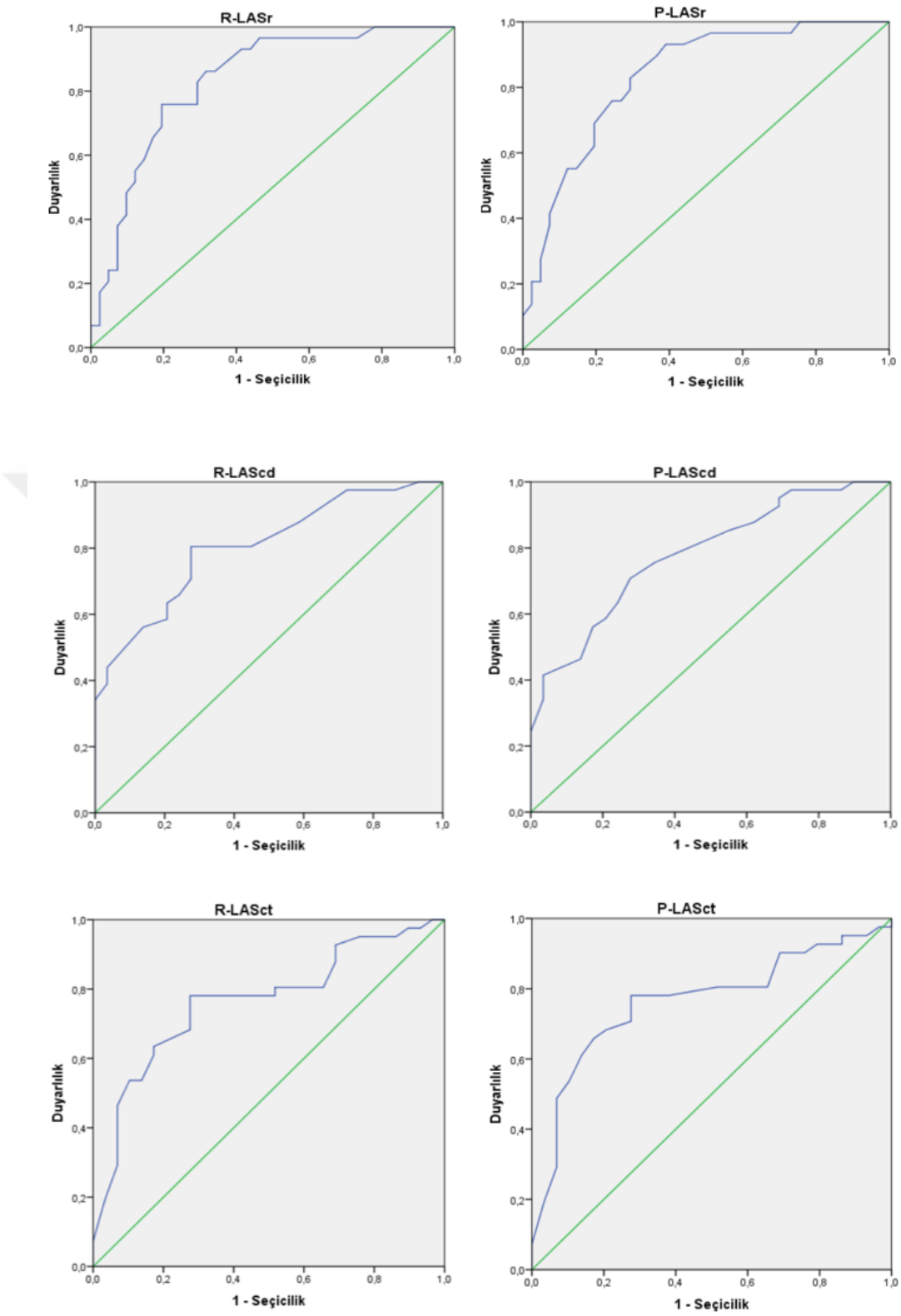
Tablo 5.8. Çeşitli ekokardiyografik ve laboratuvar parametrelerin amiloidoz tanısını ayırt etmede öngörücü değerlerin analizi.

	AUC	%95 GA	Kesim Noktası	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	*p*
R - LASr	0,833	0,738-0,928	≤21,5	75,9	80,5	**<0,001**
R - LAScd	0,804	0,704-0,904	-13,5≤	80,5	72,4	**<0,001**
R - LASct	0,764	0,650-0,877	-10,5≤	78,0	72,4	**<0,001**
P - LASr	0,834	0,740-0,928	≤16,5	82,8	70,7	**<0,001**
P - LAScd	0,781	0,675-0,887	-11,5≤	70,7	72,4	**<0,001**
P - LASct	0,764	0,650-0,878	-9,5≤	78,0	72,4	**<0,001**
LAVİ %	0,673	0,547-0,799	29,5≤	61,0	75,9	**<0,001**
LV GLS %	0,826	0,728-0,924	-17,4<	85,4	69,0	**<0,001**
NT-pro BNP	0,933	0,871-0,995	790≤	90,2	89,7	**<0,001**
Troponin	0,838	0,736-0,940	37,5≤	82,9	75,9	**<0,001**

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

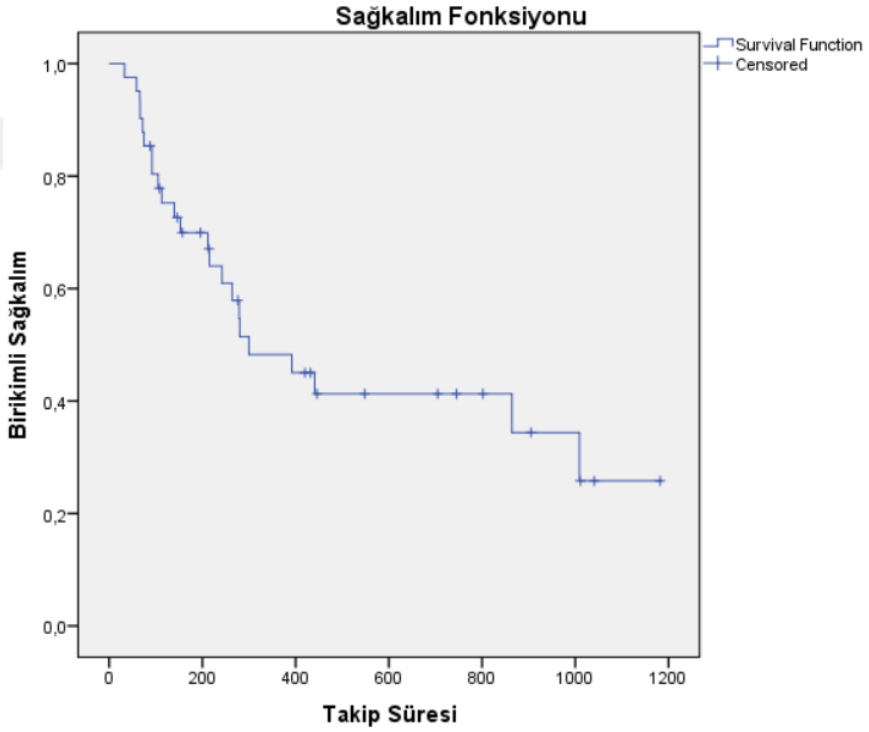
Tablo 5.8'de Amiloidoz tanısı ayrımında sol atriyal strain değerlerinin; R-LASr, R-LAScd, R-LASct, P-LASr, P-LAScd, P-LASct istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). LAVİ %, LV GLS %, NT-proBNP ve Troponin

değerlerinin de amiloidozu ayırt etmede istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0,001). Sol atrial strain değerlerinde amiloidozu ayırt etmesi için tasarlanmış ROC analizinde; R-LASr için AUC 0,833 (%95 (Cl); 0,738-0,928)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında ≤21,5 kesme değerindeki duyarlılığı %75.8, seçiciliği %80.5'tir. R-LAScd için AUC 0,804 (%95 (Cl); 0,704-0,904)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında -13,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı %80,5, seçiciliği %72,4'tür. R-LASct için AUC 0,764 (%95 (Cl); 0,650-0,877)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında -10,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı %78,0 seçiciliği, %72,4'tür. P-LASr için AUC 0,834 (%95 (Cl); 0,740-0,928)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında ≤16,5 kesme değerindeki duyarlılığı %82,8, seçiciliği %70,7'dir. P-LAScd için AUC 0,781 (%95 (Cl); 0,675-0,887)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında -11,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı %70,7, seçiciliği %72,4'tür. P-LASct için AUC 0,764 (%95 (Cl); 0,650-0,878)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında -9,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı duyarlılığı %78,0, seçiciliği %72,4'tür. Ayrıca; LAVİ % değeri için AUC 0,673 (%95 (Cl); 0,547-0,799)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında 29,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı duyarlılığı %85,4, seçiciliği %69,0'dur. LV GLS % değeri için AUC 0,826 (%95 (Cl); 0,728-0,924)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında -17,4< kesme değerindeki duyarlılığı duyarlılığı %61,0, seçiciliği % 75,9'dur. NT pro-BNP değeri için AUC 0,933 (%95 (Cl); 0,871-0,995)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında 790≤ kesme değerindeki duyarlılığı duyarlılığı %90,2, seçiciliği %89,7'dir. Troponin değeri için AUC 0,838 (%95 (Cl); 0,736-0,940)'dir ve bu değerin amiloidoz tanısında 37,5≤ kesme değerindeki duyarlılığı duyarlılığı %82,9, seçiciliği %75,9'dir. Sol atriyal strain değerlerine ait ROC eğrileri şekil 5.1'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Sol atriyal strain değerlerinin R ve P dalgası üzerinden hesaplanmış amiloidoz tanısını ön gördürmedeki ROC eğrileri.

Sağkalım analizine bakıldığında; çalışmaya dahil edilen 41 AL amiloidoz hastanın takip süresi boyunca 23'ü (%56,1) hayatını kaybetti. Çalışmada AL amiloidoza bağlı sağkalım median süresi 300 gün (123-477) idi. Tablo 5.8 de Sol atriyal strain değerleri üzerinden yapılan sağkalım analizinde; P-LASr % değeri incelendiğinde %16,5< grupta 12 (%29,3) ve ≤%16,5 grupta 29 (%70,7) hasta mevcuttu. %16,5< olan gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 441,0 gün (164-1854) iken, ≤%16,5 olan gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 264 gün (91-339) olarak izlendi. ≤%16,5 olan gruptaki hastaların sağkalımının istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p=0,034). Diğer parametrelerde sağkalım açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (p>0,05) (Şekil 5.2'de hasta grubunun sürvi grafiği ve Şekil 5.3'te ise sol atriyal strain değerlerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi eğrileri belirtilmiştir).

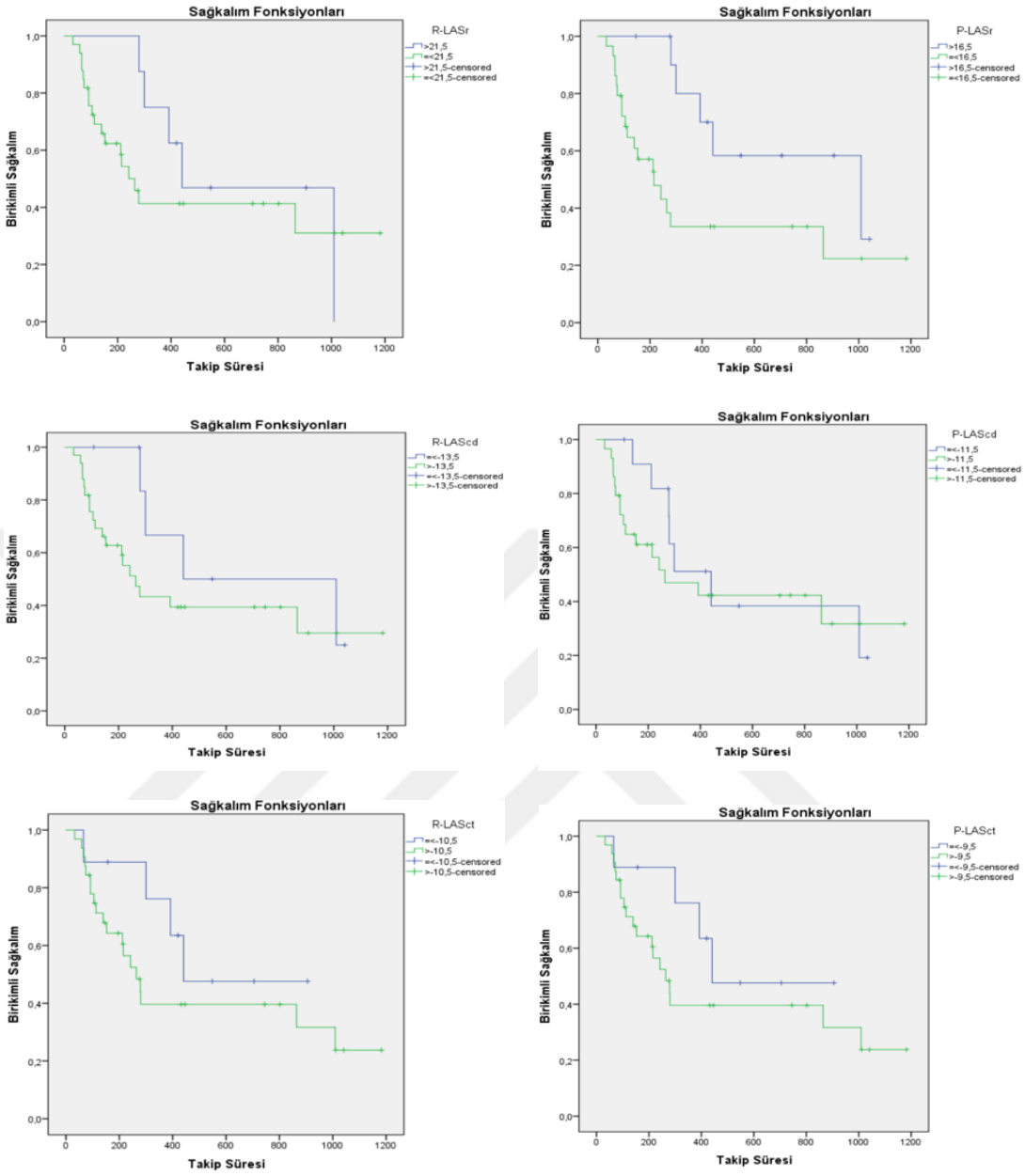


Şekil 5.2. Hasta grubunun sürvi grafiği.

Tablo 5.9. Sol atriyal strain değerlerinin değişkenlere göre ortalama sağkalımları

Değişken	Sayı(n)	Yüzde (%)	Ortanca (gün)	%95 GA	*p*
R-LASr (%)					
21,5<	8	19,5	441,00	(80,10 - 801,90)	0,366
≤21,5	33	80,5	265,00	(191,05 - 336,95)	
R-LAScd (%)					
≤-13,5	8	19,5	441,00	(0,00 - 1121,78)	0,253
-13,5<	33	80,5	264,00	(165,08 - 362,92)	
R-LASct (%)					
≤-10,5	9	22,0	441,00	(- -)	0,264
-10,5<	32	78,0	264,00	(122,86 - 477,14)	
P-LASr (%)					
16,5<	12	29,3	431,15	(163,94 - 1854,06)	**0,034***
≤16,5	29	70,7	63,12	(91,29 - 338,71)	
P-LAScd (%)					
≤-11,5	12	29,3	441,00	(218,78 - 663,23)	0,514
-11,5<	29	70,7	264,00	(16,39 - 511,62)	
P-LASct (%)					
≤-9,5	9	22,0	441,00	(- -)	0,264
-9,5<	32	78,0	264,00	(122,86 - 477,14)	

*: $p<0,05$; - : sağkalım olasılığı 0,5'in altına inmediğinden dolayı, ortanca değerine dair bilgiler hesaplanamamıştır.



Şekil 5.3. Sol atriyal strain değerlerinin Kaplan-Meier sağkalım analizi eğrileri.

6. TARTIŞMA

Amiloidoz hatalı katlanmış proteinlerin amiloid fibriller şeklinde dokuda birikimi ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır. Tutulum şekline göre sistemik ve lokalize olarak gruplandırılabilen amiloidoz un en sık görülen alt tipi; hafif zincir birikimi ile seyreden AL amiloidoz olup kalp başta olmak üzere birçok organ ve sistem üzerinde birikime bağlı semptom ve bulgularla seyredebilmektedir. Semptomların sadece hastalığa spesifik olmayıp birçok başka hastalıkta da görülebiliyor olması amiloidoz tanısını öncelikle akla getirmeyebilmekte ve bu durum da hastalığın geç tanı almasına neden olmaktadır. Hastalığın var olabileceğinden şüphelenilmesi gereken durumları tanımlayan kırmızı bayrak bulgularına sahip hastalarda ileri tetkikle araştırma derinleştirilmelidir. Tanı aşamasının gecikmesi prognozu ciddi şekilde kötüleştirmektedir. Önde gelen mortalite ve morbidite nedeninin kalp tutulumu olduğu amiloidozda, tanı aşamasında ekokardiyografi hastalık için şüphe uyandıracak bulguların görülebileceği en kolay ulaşılabilir, maliyet etkin ve hemen sonuç veren tetkiklerin başında gelmektedir(9,102).

Tanı aşamasında ekokardiyografinin yeri çok önemli olsa da, kesin tanı koymak için tanımlanmış bir eko bulgusu mevcut değildir. Sol ventrikül global longitudinal strain (GLS) değerinde henüz ejeksiyon fraksiyonu bozulmadan azalma ve apikal bölgenin korunumu ile seyretmesi hastalık açısından şüphe uyandırabilecek bir bulgudur. Yapılan çalışmalarda GLS'nin hastalığın prognoz tayini ve tanı aşamasında fayda sağladığı saptanmıştır(103, 104).

Tüm kardiyak amiloidoz tiplerinde ventriküller gibi atriyumlarda da hatalı katlanmış proteinlerin birikimine bağlı fonksiyon kaybı ve ileti sistemi sorunları gelişmektedir. Atriyal tutulumun sonuçları olarak gelişen atriyal fonksiyon kaybı, aritmiler ve trombüs formasyonu morbiditenin önemli sebepleridir. Bu durum sol atriyal fonksiyonların değerlendirilmesinin hastalık tayini ve prognoz açısından önemini ortaya çıkarmaktadır. Hipertansif kalp hastalığına bağlı sol ventrikül hipertrofisi gelişen hastalar ve kardiyak amiloidoza bağlı benzer oranlarda hipertrofik ventriküle sahip hastaların sol atriyal strain değerlerinin karşılaştırıldığı bir

çalışmada; kardiyak amiloidozlu grupta bu değerlerin önemli ölçüde bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bize tanı ve prognoz tayini açısından kardiyak amiloidozda sol atriyal strain değerlerinin anlamlı olabileceğini göstermektedir(105).

Sol atriyum hacim değerleri kardiyak amiloidozda atriyal tutuluma bağlı fonksiyon kaybı sonucu artmakta ve yapılan çalışmalarda mortalite ile ilişkisi öne çıkmaktadır(82).

Çalışmamızda ilk olarak AL amiloidoz tanılı hastalarda sol atriyal strain değerlerinin tanı koyma açısından etkinliğini, ikincil olarak bu değerlerin tüm grupta mortaliteyi ön gördürücü etkinliğini, son olarak da hasta grup içindeki sağkalımı ön gördürücü etkinliğini incelemeyi amaçladık.

Hasta ve kontrol grubu arasında çalışılan hem R hem de P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain (LASr, LAScd, LASct), LAVİ % ve LV GLS %, troponin ve NT-proBNP değerleri belirgin farklılık göstermekte ve tüm bu değerler hastalığın tanısının konulmasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sol atriyal strain parametreleri içinde hastalığı ön gördürme açısından en yüksek sensitivite oranı P-LASr de en yüksek spesifite oranı da R-LASr de saptanmıştır. P-LASr değerinin sol atrial strain parametreleri içinde tanı koymadaki gücü en yüksek olan parametre olduğu görülmektedir. Sol atriyal parametreler ile LAVİ % ve LV GLS % karşılaştırıldığında ise tanı koymadaki gücün yine P-LASr de en yüksek olduğu, spesifitede R-LASr değerinin en yüksek olduğu saptanırken, sensitivite olarak LV GLS % değerinin diğerlerinden daha yüksek sensitivite değerine sahip olduğu görülmektedir. Tüm bu ekokardiyografi parametreleri ile troponin ve NT proBNP karşılaştırıldığında tanı koymadaki gücün, sensitivite ve spesifitede en yüksek olan değerlerin NT-proBNP de olduğu görülmektedir (Tablo 5.7, Şekil 5.1).

İkinci aşamada bu değerlerin tüm grup içindeki mortaliteyi ön gördürücü etkisini araştırdığımızda hem P hem R dalgası üzerinden ölçülen sol atryial strain (LASr, LAScd, LASct) değerlerinin tümünün ve LV GLS % değerinin mortalite ile anlamlı ilişkisi olduğu ancak LAVİ % değerinin anlamlı ilişkisi bulunmadığı saptandı.

Son aşamada hem R hem de P dalgası üzerinden ölçülen sol atrial strain (LASr, LAScd, LASct) değerlerinin hasta grup içinde sağkalımı ön gördürücü gücü

açısından değerlendirilmiş ve P-LASr değeri ≤%16,5 olan gruptaki hastaların sağkalımının istatistiksel olarak anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (p=0,034). Bu durum; mitral kapak kapanma ve açılma döngüsü arasında atriyal gevşemenin olduğu dönemdeki straini tanımlayan rezervuar fonksiyonunun, amiloid birikimlerine bağlı fibrozis artışı sonucu kompliyanstaki azalmanın sağkalımı azalttığı sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Diğer parametrelerde sağkalım açısından anlamlı bir fark ortaya çıkmamıştır (p>0,05) Çalışmaya alınan hasta grubunun Mayo klinik 2012 evrelemesine göre % 85.3'ünün 3. ve 4. evrede olmasının bu sonuçta etkili olduğu düşünüldü.

Kardiyak tutulumun en önemli prognostik faktör olduğu amiloidoz hastalarında tutulumun erken tanınmasında hem laboratuvar testleri hem de ekokardiyografi parametreleri tanısal ve prognostik anlamda önemli destekleyici faktörlerdir. Çalışmada kullandığımız parametrelerin daha büyük hasta gruplarında ve prospektif olarak planlanması ile tanı ve mortalite açısından daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği düşünülmektedir.

7. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyak AL amiloidoz hastalarının tanısında ve mortalite tayininde hem R hem de P dalgası üzerinden ölçülen sol atriyal strain (LASr, LAScd, LASct), LAVİ %, GLS %, NT-proBNP ve troponin değerleri incelenmiş ve bu değerler hastalığın tanısını koyma açısından anlamlı bulunmuştur.

Sol atriyal strain parametreleri içinde hastalığı ön gördürme açısından en yüksek sensitivite oranı P-LASr'de, en yüksek spesifite oranı da R-LASr'de saptanmıştır. P-LASr değerinin sol atriyal strain parametreleri içinde tanı koymadaki gücü en yüksek olan parametre olduğu ve P-LASr değerinin ≤%16,5 olduğu hastalarda sağkalımın anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda sol atriyal strain parametreleri içinde P-LASr (rezervuar) değerinin AL amiloidozlu hastalarda sağkalımı belirleme ve tanısal açıdan önemli bir parametre olduğunu düşünmekle birlikte diğer sol atriyal strain değerlerinde anlamsız istatistiksel sonuçlara ulaşmamızın sebebi olarak tanı anında hastaların halihazırda ileri hastalık evresinde (evre 3-4) olduklarından sol atriyum fonksiyonlarının ciddi derecede bozulmuş olarak tespit edilmesiyle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; örneklem sayısının düşük olması, retrospektif olarak dizayn edilmesi ve hastaların geç dönemde tanı almalarına bağlı, mortalite için yüksek risk oluşturan bir grup olduğundan hastalığın erken dönemindeki bulguları yeterince temsil edememesi olarak sıralanabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Gertz MA, Dispenzieri A. Goldman-Cecil Medicine 2. 27 ed2023. p. 1305-10.e1.

2. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. JAMA. 2020;324(1):79-89.

3. Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. HemaSphere. 2020;4(4):e454.

4. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. Journal of Internal Medicine. 2021;289(3):268-92.

5. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, İkitimur B, Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, et al. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019;47(50):1-34.

6. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. Heart Failure Reviews. 2015;20(2):117-24.

7. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2017;135(14):1357-77.

8. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. Annual Review of Medicine. 2020;71(1):203-19.

9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, 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):1554-68.

10. Kyle RA. Amyloidosis: a convoluted story. Br J Haematol. 2001;114(3):529-38.

11. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-I, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. Amyloid. 2016;23(4):209-13.

12. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid. 2020;27(4):217-22.

13. Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. Amyloid. 2022;29(4):213-9.

14. Ikura H, Endo J, Kitakata H, Moriyama H, Sano M, Fukuda K. Molecular Mechanism of Pathogenesis and Treatment Strategies for AL Amyloidosis. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(11):6336.

15. Dobson CM. Protein folding and misfolding. Nature. 2003;426(6968):884-90.

16. Naiki H, Gejyo F. Kinetic analysis of amyloid fibril formation. Methods Enzymol. 1999;309:305-18.

17. Eisenberg D, Jucker M. The Amyloid State of Proteins in Human Diseases. Cell. 2012;148(6):1188-203.

18. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. Annu Rev Biochem. 2006;75:333-66.

19. Bergström J, Gustavsson A, Hellman U, Sletten K, Murphy CL, Weiss DT, et al. Amyloid deposits in transthyretin-derived amyloidosis: cleaved transthyretin is associated with distinct amyloid morphology. J Pathol. 2005;206(2):224-32.

20. Stevens* FJ, Kisilevsky R. Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS. 2000;57(3):441-9.

21. Kourelis TV, Kyle RA, Dingli D, Buadi FK, Kumar SK, Gertz MA, et al. Presentation and Outcomes of Localized Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: The Mayo Clinic Experience. Mayo Clin Proc. 2017;92(6):908-17.

22. Basset M, Hummedah K, Kimmich C, Veelken K, Dittrich T, Brandelik S, et al. Localized immunoglobulin light chain amyloidosis: Novel insights including prognostic factors for local progression. American Journal of Hematology. 2020;95(10):1158-69.

23. Martínez JC, Lichtman EI. Localized light chain amyloidosis: A self-limited plasmacytic B-cell lymphoproliferative disorder. Frontiers in Oncology. 2022;12.

24. Blancas-Mejía LM, Ramirez-Alvarado M. Systemic amyloidoses. Annu Rev Biochem. 2013;82:745-74.

25. Floege J, Ketteler M. beta2-microglobulin-derived amyloidosis: an update. Kidney Int Suppl. 2001;78:S164-71.

26. Morgan CJ, Gelfand M, Atreya C, Miranker AD. Kidney dialysis-associated amyloidosis: a molecular role for copper in fiber formation. J Mol Biol. 2001;309(2):339-45.

27. Serag AA, Altenbach C, Gingery M, Hubbell WL, Yeates TO. Identification of a subunit interface in transthyretin amyloid fibrils: evidence for self-assembly from oligomeric building blocks. Biochemistry. 2001;40(31):9089-96.

28. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. Neurology. 2001;56(4):431-5.

29. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. Amyloid. 2003;10(3):160-84.

30. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Kametani F, Sekijima Y, Ikeda S. Wild-type transthyretin significantly contributes to the formation of amyloid fibrils in familial amyloid polyneuropathy patients with amyloidogenic transthyretin Val30Met. Hum Pathol. 2011;42(2):236-43.

31. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluve-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. Kidney International. 2008;74(2):218-22.

32. Murphy CL, Wang S, Kestler D, Larsen C, Benson D, Weiss DT, et al. Leukocyte Chemotactic Factor 2 (LECT2)-Associated Renal Amyloidosis: A Case Series. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(6):1100-7.

33. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 1992;79(7):1817-22.

34. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. Mayo Clinic Proceedings. 2019;94(3):465-71.

35. Duhamel S, Mohty D, Magne J, Lavergne D, Bordessoule D, Aboyans V, et al. Incidence and Prevalence of Light Chain Amyloidosis: A Population-Based Study. Blood. 2017;130:5577-.

36. Mahmood S, Bridoux F, Venner CP, Sachchithanantham S, Gilbertson JA, Rowczenio D, et al. Natural history and outcomes in localised immunoglobulin light-chain amyloidosis: a long-term observational study. Lancet Haematol. 2015;2(6):e241-50.

37. Oran B, Wright DG, Seldin DC, McAneny D, Skinner M, Sanchorawala V. Spontaneous rupture of the spleen in AL amyloidosis. American Journal of Hematology. 2003;74(2):131-5.

38. Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S, Fayyaz AU, Theis JD, Vrana JA, et al. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. Histopathology. 2016;68(5):648-56.

39. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. Heart. 1997;78(1):74-82.

40. Liao R, Jain M, Teller P, Connors LH, Ngoy S, Skinner M, et al. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 2001;104(14):1594-7.

41. Migrino RQ, Truran S, Gutterman DD, Franco DA, Bright M, Schlundt B, et al. Human microvascular dysfunction and apoptotic injury induced by AL amyloidosis light chain proteins. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;301(6):H2305-12.

42. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J, Jr., Quarta C, Kruger J, Padera R, et al. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. JACC Heart Fail. 2014;2(4):358-67.

43. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. Br Heart J. 1995;74(5):541-4.

44. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac Thrombosis and Embolism in Patients With Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2007;116(21):2420-6.

45. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Elshazly MB, Puri R, Saliba W, et al. Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Predictors, Prevalence, and Efficacy of Rhythm Control Strategies. JACC Clin Electrophysiol. 2020;6(9):1118-27.

46. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. JACC Clin Electrophysiol. 2019;5(12):1473-4.

47. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Hanna M, Kanj M, Patel DR, et al. Prevalence, Incidence, and Impact on Mortality of Conduction System Disease in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Am J Cardiol. 2020;128:140-6.

48. Higgins AY, Annapureddy AR, Wang Y, Minges KE, Lampert R, Rosenfeld LE, et al. Survival Following Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients With Amyloid Cardiomyopathy. J Am Heart Assoc. 2020;9(18):e016038.

49. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Saliba W, Jaber W, Kanj M. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43(11):1401-3.

50. Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. Nat Rev Nephrol. 2013;9(10):574-86.

51. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Chang A, Nast CC, Krahl L, et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. Kidney Int. 2014;86(2):370-7.

52. Namiranian D, Geisler S. Neuromuscular Complications of Systemic Amyloidosis. The American Journal of Medicine. 2022;135:S13-S9.

53. Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. European Journal of Neurology. 2011;18(4):604-10.

54. Benson MD, Kincaid JC. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. Muscle Nerve. 2007;36(4):411-23.

55. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: Probably a common cause of lumbar spinal stenosis. Upsala Journal of Medical Sciences. 2014;119(3):223-8.

56. Prokaeva T, Spencer B, Kaut M, Ozonoff A, Doros G, Connors LH, et al. Soft tissue, joint, and bone manifestations of AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. Arthritis Rheum. 2007;56(11):3858-68.

57. Geller HI, Singh A, Alexander KM, Mirto TM, Falk RH. Association Between Ruptured Distal Biceps Tendon and Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Jama. 2017;318(10):962-3.

58. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2016;28(10):1109-21.

59. Seon CS, Park YS, Jung YM, Choi JH, Son BK, Ahn SB, et al. Gastric Outlet Obstruction Due to Gastric Amyloidosis Mimicking Malignancy in a Patient with Ankylosing Spondylitis. Clinical Endoscopy. 2013;46(6):651.

60. Said SM, Grogg KL, Smyrk TC. Gastric amyloidosis: clinicopathological correlations in 79 cases from a single institution. Hum Pathol. 2015;46(4):491-8.

61. Björnsson S, Jóhannsson JH, Sigurjónsson F. Localized primary amyloidosis of the stomach presenting with gastric hemorrhage. Acta Med Scand. 1987;221(1):115-9.

62. Yamaguchi T, Inoue T, Nishida T, Kato M, Hayashi Y, Tsujii Y, et al. Localized gastric amyloidosis mimicking a submucosal tumor-like gastric cancer. Gastrointest Endosc. 2015;82(1):175-7.

63. Chang SS, Lu CL, Tsay SH, Chang FY, Lee SD. Amyloidosis-induced gastrointestinal bleeding in a patient with multiple myeloma. J Clin Gastroenterol. 2001;32(2):161-3.

64. Cheng Z, Zhu K, Tian Z, Zhao D, Cui Q, Fang Q. The findings of electrocardiography in patients with cardiac amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2013;18(2):157-62.

65. Perlini S, Salinaro F, Cappelli F, Perfetto F, Bergesio F, Alogna A, et al. Prognostic value of fragmented QRS in cardiac AL amyloidosis. Int J Cardiol. 2013;167(5):2156-61.

66. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. Qjm. 1998;91(2):141-57.

67. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. Am J Cardiol. 2005;95(4):535-7.

68. Cheng Z, Kang L, Tian Z, Chen W, Guo W, Xu J, 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):25-9.

69. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Low QRS Voltages in Cardiac AL Amyloidosis. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2013;18(3):271-80.

70. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120(13):1203-12.

71. Melero Polo J, Roteta Unceta-Barrenechea A, Revilla Martí P, Pérez-Palacios R, Gracia Gutiérrez A, Bueno Juana E, et al. Echocardiographic markers of cardiac amyloidosis in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. Cardiology Journal. 2023;30(2):266-75.

72. Philippakis AA, Falk RH. Cardiac Amyloidosis Mimicking Hypertrophic Cardiomyopathy With Obstruction: Treatment With Disopyramide. Circulation. 2012;125(14):1821-4.

73. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 2016;68(12):1323-41.

74. Lee GY, Kim K, Choi JO, Kim SJ, Kim JS, Choe YH, et al. Cardiac amyloidosis without increased left ventricular wall thickness. Mayo Clin Proc. 2014;89(6):781-9.

75. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, 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):1442-8.

76. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(6):591-600.

77. Hayashi S, Yamada H, Bando M, Saijo Y, Nishio S, Hirata Y, et al. Optimal Analysis of Left Atrial Strain by Speckle Tracking Echocardiography: P-wave versus R-wave Trigger. Echocardiography. 2015;32(8):1241-9.

78. Palmer C, Truong VT, Slivnick JA, Wolking S, Coleman P, Mazur W, et al. Atrial function and geometry differences in transthyretin versus immunoglobulin light chain amyloidosis: a cardiac magnetic resonance study. Sci Rep. 2022;12(1):140.

79. Brand A, Frumkin D, Hübscher A, Dreger H, Stangl K, Baldenhofer G, et al. Phasic left atrial strain analysis to discriminate cardiac amyloidosis in patients with unclear thick heart pathology. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(6):680-7.

80. Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS, Hurst RT, Chaliki HP, Grill DE, et al. Three methods for evaluation of left atrial volume. Eur J Echocardiogr. 2008;9(3):351-5.

81. Hu J, Olaisen SH, Smistad E, Dalen H, Lovstakken L. Automated 2-D and 3-D Left Atrial Volume Measurements Using Deep Learning. Ultrasound in Medicine & Biology. 2024;50(1):47-56.

82. Geenty P, Sivapathan S, Stefani LD, Zada M, Boyd A, Richards D, et al. A novel echocardiographic risk score for light-chain amyloidosis. European Heart Journal Open. 2023;3(3).

83. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. Circulation. 2005;111(2):186-93.

84. Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Banypersad SM, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2015;132(16):1570-9.

85. Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. Eur Heart J. 2015;36(4):244-51.

86. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, et al. Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011;38(3):470-8.

87. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. J Clin Oncol. 2012;30(9):989-95.

88. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, 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. J Am Coll Cardiol. 2023;81(11):1076-126.

89. Long TE, Indridason OS, Palsson R, Rognvaldsson S, Love TJ, Thorsteinsdottir S, 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).

90. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dungu J, Banypersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. J Am Heart Assoc. 2013;2(2):e000098.

91. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. European Heart Journal. 2017;38(24):1905-8.

92. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(1).

93. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar S, Wechalekar A, Hawkins PN, 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):4541-9.

94. Gillmore J, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann H, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. European heart journal. 2017;39.

95. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and Staging of AL Amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):388-400.

96. Dispenzieri A, Seenithamby K, Lacy MQ, Kumar SK, Buadi FK, Hayman SR, 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 Transplant. 2013;48(10):1302-7.

97. Gertz MA. How to manage primary amyloidosis. Leukemia. 2012;26(2):191-8.

98. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive Review of AL amyloidosis: some practical recommendations. Blood Cancer J. 2021;11(5):97.

99. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR Amyloidosis: Current and Emerging Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC CardioOncol. 2021;3(4):488-505.

100. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. JACC Heart Fail. 2021;9(2):115-23.

101. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(24):9992-7.

102. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 2016;387(10038):2641-54.

103. Koyama J, Ikeda S, Ikeda U. Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidoses. Circ J. 2015;79(4):721-34.

104. Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, et al. Independent predictors of survival in primary systemic (Al) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(6):643-52.

105. Rausch K, Scalia GM, Sato K, Edwards N, Lam AK, Platts DG, et al. Left atrial strain imaging differentiates cardiac amyloidosis and hypertensive heart disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2021;37(1):81-90.

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU

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

Sayı : E.Kurul –E1-23-4388

4388 -no'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Kardiyak Al Amiloidoz Tanılı Olgularda Ekokardiyografik Sol Atrial Strain İle Mortalite Arasındaki İlişkinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

13/12/2023
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyak Al Amiloidoz Tanılı Olgularda Ekokardiyografik Sol Atrial Strain İle Mortalite Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	ETİK KURULUN ADI	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlıkgov.tr

BİLGİLERİ BAŞVURULURULETİK	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Omaç Tüfekçioğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz:Retrospektif Çalışma (Dr. Behiç Çağlar'ın tezi olan)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Adı Soaydı:
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyak Al Amiloidoz Tanılı Olgularda Ekokardiyografik Sol Atrial Strain İle Mortalite Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	**Belge Adı**		**Açıklama**	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: E1/4388/2023**	**Tarih: 13.12.2023**		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının
Adı Soaydı:
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kardiyak Al Amiloidoz Tanılı Olgularda Ekokardiyografik Sol Atrial Strain İle Mortalite Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Hürrem BODUR**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof.Dr.Defne KALAYCI	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H
Prof. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H
Prof.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Doç.Dr.Servet KOCAÖZ	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H
Doç.Dr.Alp ŞENER	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H
Doç.Dr.Nuran SÜNGÜ	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Adı Soaydı:
İmza:

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 12.01.2024-320605

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--320605 12.01.2024
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 08.01.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 109 (yüz dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S NO	UZM.ÖĞR.	GÖREVLİ YERİ	TEZ KONUSU	SONUÇ
1.	Dr. Muhammet Furkan KALIN	GTF Çocuk Sağ ve Hst AD.lığı	Çölyak hastalarının non-çölyak aile bireylerindeki glutensiz beslenme oranı	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
2.	Dr. Aslı EMRE	Ankara Şehir SUAM	Adolesanlarda sigara kullanımının hemogram parametreleri üzerine etkisi	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 9 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
3.	Dr. Ege İLERİ İSTANBULLU	Ankara Şehir SUAM	Yaşlılarda Kırılganlığı Değerlendirmek için Çok Boyutlu ve Hızlı Bir Ölçek: Fr-AGİLE'nin Türk Toplumunda Güvenilirlik ve Geçerlilik Çalışması'	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
4.	Dr. Elif ÜNAL KAYA	Ankara Şehir SUAM	'Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ailesel akdeniz ateşi ve ankilozan spondilit tanısı olan geblerde kronik hastalık anemisinin gebelik prognozu ile ilişkisi' t	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
5.	Dr. Betül Şevval TÜRLÜ	Ankara Şehir SUAM	Kişilerin Kendi Sağlıklarıyla İlgili Aktiflik Düzeylerinin Sigarayı Bırakmayı İsteme Durumları ile İlişkisi'	**Kabul Edildi.**
6.	Dr. Ayşe Eda FİDAN	Ankara Şehir SUAM	'Acil Servis Başvurusunda Ciddi Hiponametri Saptanan Kalp Yetersizliği Bulunan Hastaların Klinik Seyrine ve Prognozuna Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
7.	Dr.Büşra YILDIRIM	Ankara Sağlık SUAM	Karbapeneme dirençli Klebsiella pneumoiae (CPKP) enfeksiyonlarında seftazidim-avibaktam (CZA) direnci; Risk faktörleri ve mortalitenin değerlendirilmesi	**Kabul Edildi.**
8.	Dr.Can ERSAK	Ankara Sağlık SUAM	Asetik Asit ile Ratlarda Oluşturulmuş Deneysel Kolit Modelinde Timokinon ve Kafeik Asit Moleküllerinin Antienflamatuar Etkinliğinin Araştırılması a	**Kabul Edildi:** Tez Konusu Onay Formu'nda uzmanlık eğitimine başlama ve bitiş tarihleri hatalı yazılmış olup, hatanın düzeltilmesi koşuluyla.
9.	Dr. Salih Birkan AR	Ankara Sağlık SUAM	Laringotrakeal cerrahide akım kontrollü ventilasyon ile hacim kontrollü ventilasyonun solunum mekanikleri üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 4 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.
10.	Dr. Behiç ÇAĞLAR	Ankara Şehir SUAM	'Kardiyak AL Amiloidoz tanılı olgularda ekokardiyografik sol atrial strain ile mortalite arasındaki ilişkinin araştırılması'	**Kabul Edildi:** Uzmanlık eğitimi süresinin bitimine 3 ay kalmış olup, gerekiyorsa süre uzatımı yapılması koşuluyla.

Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı	: Behiç ÇAĞLAR
Uyruğu	: Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
Medeni durumu	: Bekar
Yabancı dili	: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi – Kardiyoloji Asistanı (2021-2024)

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi – Kardiyoloji Asistanı (2018-2021)

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi- Tıp Eğitimi (2011-2017)

III- Ünvanları

2017-Halen: Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (2021-2024)

Dr. Burhan Nalbantoğlu Devlet Hastanesi - KKTC (2018-2021)