T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ TANILI OLGULARDA ALTTA YATAN POTANSİYEL KARDİYAK AMİLOİDOZ ETYOLOJİSİNE İLİŞKİN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halit Emre YALVAÇ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2023

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ TANILI OLGULARDA ALTTA YATAN POTANSİYEL KARDİYAK AMİLOİDOZ ETYOLOJİSİNE İLİŞKİN KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Halit Emre YALVAÇ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU

ESKİŞEHİR

2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

Dr. Halit Emre YALVAÇ' a ait "Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tanılı olgularda altta yatan potansiyel kardiyak amiloidoz etyolojisine ilişkin klinik özelliklerinin değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:20/03/2023

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Kadir Uğur MERT Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Selda MURAT Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun……/……/……Tarih ve ……/……Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR

Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yakından ilgi ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, büyük emeği geçen hocalarım Prof Dr. BülentGÖRENEK'e, Prof. Dr.Taner ULUS'a, Doç. Dr. Muhammet DURAL'a, Doç. Dr. Kadir Uğur MERT'e ve Dr. Öğr. Üyesi Gurbet Özge MERT'e, tezimin hazırlanmasında desteği, deneyimleri ve bilgisiyle her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Selda MURAT'a, kliniğimizde beraber çalıştığım meslektaşlarıma, tezimin istatistiksel analizi süreci ve verilerin değerlendirilmesinde her konuda yardımını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK, Prof. Dr. Eren GÜNDÜZ, Prof. Dr. Hava ÜSKÜDAR TEKE ve Dr. Öğr. Üyesi Sinem KOCAGİL'e, özellikle tez aşamasında desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Simay ARMAĞAN YALVAÇ'a ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Yalvaç HE, Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Tanılı Olgularda Altta Yatan Potansiyel Kardiyak Amiloidoz Etyolojisine İlişkin Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2023.
Kalp Yetmezliği (KY); kalbin dokulara metabolik ve oksijen gereksinimlerini karşılamak için yeterli miktarda kanı pompalayamadığı ya da yüksek doluş basınçlarıyla pompalayabildiği durumdur. Ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonu (EF)'si %50 ve üzerindeki hastalar korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) denilmektedir. Amiloidoz; stabil olmayan katlanması bozulmuş öncü serum proteinlerinin oluşturduğu fibrillerin, organ ve yumuşak dokuların hücre dışı boşluğunda, çözünmez amiloid fibriller olarak birikmesi sonucu ortaya çıkan klinik hastalıktır. Hastalarda KA'dan şüphelenilmesi durumunda; görüntüleme yöntemleri ve gerekirse doku biyopsisi ile amiloid birikimi gösterilmelidir. KEFKY tanısı alan toplam 213 hasta dahil edildi. Klinikte kardiyak amiloidoz şüphesi olan 213 hastada 46'sının 9'u takip sırasında vefat etmesinden, 37'si ise takiplerimize gelmemesinden dolayı 99mTeknesyum - pirofosfat (99mTc - PYP) kardiyak sintigrafisi yapılamadı bu yüzden kalp sintigrafisi çekilen 167 hasta çalışmaya dahil edildi. 167 hastaya 99mTeknesyum - pirofosfat (99mTc - PYP) kardiyak sintigrafisi yapıldı. Önceden hipertansiyonu olup sonradan normotansif veya hipotansif olan hasta grubundan toplamda 5(%3) kişi ve bunların hepsi pozitif hasta grubunda (%16,1) dağılım gösterdiği görülmüş olup pozitif grupta negatife göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001). Diğer EKO parametrelerinden olan inter atriyal septum kalınlaşması olan hasta sayısı 6(%3,6) olup tüm hastalar pozitif hasta grubunda (%19,4) görülüp negatif gruba göre anlamlı fark izlenmiştir (p=0,0001). KEFKY'li hastaların %89'ünda RF'lerden en az birine sahip olduğunu ve RF sayısı arttıkça hastalarda wtATTR'nin görülme ihtimalinin daha fazla olduğu göstermiştir. Çalışmamız, KEFKY tanısı konan tüm hasta grubunda klinikte KA'yı düşündüren yaklaşık 2 adet RF olduğunu gösterdi ve ATTR-KA'li tanısı olan KEFKY hastalarında, olmayanlara göre yaklaşık 1,4 kat daha fazla RF saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: KEFKY, Kardiyak amiloidoz, Kırmızı bayrak (RF)

ABSTRACT

Yalvaç HE, Evaluation of the Clinical Features of the Potential Underlying Etiology of Cardiac Amyloidosis in Patients Diagnosed with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Specialization Thesis in Medicine, Eskişehir, 2023. Heart Failure (HF); It is a condition in which the heart cannot pump enough blood to meet the metabolic and oxygen requirements of the tissues, or it can pump with high filling pressures. Echocardiographically, patients with an ejection fraction (EF) of 50% or more are called heart failure with preserved ejection fraction (HFF). amyloidosis; A total of 213 patients diagnosed with CPHF were included. Of 213 patients with suspected cardiac amyloidosis in the clinic, 99m Technetium - pyrophosphate (99mTc - PYP) cardiac scintigraphy could not be performed because 9 of 46 died during the follow-up and 37 did not come to our follow-ups, so 167 patients who had cardiac scintigraphy were included in the study. 99m Technetium - pyrophosphate (99mTc - PYP) cardiac scintigraphy was performed on 167 patients. A total of 5 (3%) people from the patient group who had hypertension before and became normotensive or hypotensive later on, and all of them were found to be distributed in the positive patient group (16.1%), which was found to be significantly higher in the positive group than in the negative group (p=0.0001). The number of patients with inter-atrial septum thickening, which is one of the other ECHO parameters, was 6 (3.6%) and all patients were seen in the positive patient group (19.4%), and a significant difference was observed compared to the negative group (p=0.0001). It has been shown that 89% of patients with CPHF have at least one of the RFs, and as the number of RF increases, the likelihood of wtATTR is higher in patients. Our study showed that there were approximately 2 RFs suggestive of KA in the entire patient group diagnosed with CPHF, and approximately 1.4 times more RF was detected in patients with CPHF who were diagnosed with ATTR-CA compared to those without.

Key Words: HFpEF, Cardiac amyloidosis, Red flag (RF)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLOLAR DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı	3
2.2. Kalp Yetmezliği Sınıflaması	3
2.3. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi	6
2.4. Kalp Yetmezliği Etyolojisi	7
2.5. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği	8
2.5.1. Tanımı	8
2.5.2. KEFKY Tanı Algoritması ve Skorlamaları	10
2.5.3. Patofizyoloji	14
2.5.4. Ekokardiyografi bulguları	16
2.5.5. KEFKY Etiyolojisi	17
2.6. Kardiyak Amiloidoz	18
2.6.1. Tanımı	18
2.6.2. Patofizyolojisi	19

2.6.3. öçöSınıflandırılması 20

2.6.4. Tanısı 21

2.6.5. Klinik Bulgular 22

2.6.6. Laboratuvar ve EKG Bulguları 23

2.6.7. EKO Bulguları 24

2.6.8. Kardiyak MRI 25

2.6.9. Biyopsi 26

2.10.10 Radyonükleer Görüntüleme 26

2.10.11 Kardiyak Amiloidoz Ayırıcı Tanısı 28

2.10.12 Tedavi 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

3.1. Demografik, Komorbidite ve Laboratuvar Özellikleri 33

3.2. RF Özellikleri 33

3.3. EKO Değerlendirilmesi 34

3.4. Nükleer Görüntüleme 34

3.5. İstatistiksel Analiz 34

4. BULGULAR 36

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri 36

4.2. Hastaların Fizik Muayene ve Komorbidite Özellikleri 38

4.3. Hastaların Laboratuvar ve Medikal Tedavi Özellikleri 39

4.4. Hastaların Ekokardiyografik ve Elektrokardiyografik Özellikleri 42

4.5. NYHA ve HFAPEFF-H2FPEF Sınıflarına Göre Özellikleri 49

4.6. Hastaların RF Varlığı ile İlişkili Ayrıntılar 50

4.7. Hasta Gruplarının Konkordansına Göre Değerlendirilmesi 57

5. TARTIŞMA 59

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 65

KAYNAKLAR 66

SİMGELER VE KISALTMALAR

AA	Serum Amiloid A
ADE	Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim
ADEI	Anyiotensin-I Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AKD	Avrupa Kardiyoloji Derneği
AL	Amiloid Hafif Zincir
ALT	Alanin Aminotransferaz
ANP	Atriyal Natriüretik Peptid
ARB	Anjiyotensin-II Reseptör Blokörü
ARNI	Anjiyotensin Reseptör Neprilisin Inhibitörü
AST	Aspartat aminotransferaz
AT	Anjiyotensin
ATP	Adenozin Trifosfat
ATTR	Transtiretin Amiloidoz
ATTRwt	Doğal Transtretine Bağlı Amiloidoz
AV	Atriyoventriküler
BB	Beta Blokör
BNP	Beyin Natriüretik Peptid
BUN	Kan Üre Azotu

cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Terapi
DEFKY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DICOM	Tıpta Dijital Görüntüleme ve İletişim
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
GLS	Global Longitudinal Strain
HB	Hemoglobin
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HT	Hipertansiyon
ICD	Implante Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatö
IQR	Çeyrekler Açıklığı
KA	Kardiyak Amiloidoz
KAG	Koroner Anjiografi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAO	Kalp Akciğer Oranı
KEFKY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KTS	Karpal Tünel Sendromu

KY	Kalp Yetmezliği
LAVİ	Sol Atriyum Volüm İndeksi
LGE	Geç Gadolinyum Tutulum
LS	Longitudinal Strain
LVMI	Sol Ventrikül Kütle Indeksi
MI	Miyokart İnfarktüsü
MGUS	Önemi Belirlenmemiş Olan Monoklonal Gammopati
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MRİ	Manyetik Rezonans İnceleme
mTTR	Mutant Transtretine Bağlı Amiloidoz
NEP	Nötral Endopeptidaz
NP	Natriüretik Peptid
NT-proBNP	N-terminal pro-BNP
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
OH	Ortostatik Hipotansiyon
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PASP	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı
PCWP	Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PLT	Platelet
PYP	Pirofosfat
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RF	Kırmızı Bayrak
RKMP	Restriktif Kardiyomiyopati
RWT	Rölatif Duvar Kalınlığı
SD	Sürekli Değişken
SERCA	Sarkoplazmik Retikulum ATPaz
SPECT	Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi
SV	Sol Ventrikül
SVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVO	Serebrovasküler Olay
TKD	Türk Kardiyoloji Derneği
TRV	Triküspit Yetmezlik Velositesi
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TTR	Transtretin
VKI	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. KEFKY Tanı algoritması 11

2.2. Kardiyak Amiloidoz Tanı Algoritması 21

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı 4

2.2. NYHA Sınıflaması 5

2.3. ACC/AHA KY Evrelemesi 5

2.4. Killip Sınıflaması 6

2.5. KEFKY Tanısı 8

2.6. KEFKY Ayırıcı Tanısı 9

2.7. HFA-PEFF Skoru 13

2.8. Kardiyak Amiloidoz RF'leri 29

4.1. Hastaların Yaş, Cinsiyet ve Vücut Kitle İndeksi Özellikleri 36

4.2. Hasta Grubunun Komorbidite ve Fizik Muayene Özellikleri 36

4.3. Hastaların Laboratuvar Özellikleri 38

4.4. Hastaların Medikal Tedavi Özellikleri 42

4.5. Hastaların Ekokardiyografik Değişkenleri 44

4.6. Hastaların Strain EKO Değişkenlerinin Analizleri 47

4.7. Hastaların EKG Değişkenlerinin Analizleri 48

4.8. Hastaların NYHA ve HFAPEFF-H2FPEF Sınıflarına Göre Özellikleri 49

4.9. Hastaların RF Sayısı ve Yüzdeleri 50

4.10. Hastaların RF Bulguları ve Dağılımları 52

4.11. Hastaların RF Özellikleri 55

4.12. Hastaların RF Özelliklerinin Tek Değişkenli Regresyon Analizi 56

4.13. Hastaların RF Özelliklerinin Çok Değişkenli Regresyon Analizi 57

4.14. Hasta Gruplarının Konkordansına Göre Değerlendirilmesi 58

1. GİRİŞ

Amiloidoz; stabil olmayan katlanması bozulmuş öncü serum proteinlerinin oluşturduğu fibrillerin, organ ve yumuşak dokuların hücre dışı boşluğunda, çözünmez amiloid fibriller olarak birikmesi sonucu ortaya çıkan klinik hastalıktır. Çoğunlukla kalp, böbrek, karaciğer, gastrointestinal sistem ve/veya otonom sinir sistemi tutulumu gibi, çeşitli organlarda amiloid birikimi olup, bu birikim morbidite ve mortaliteden sorumludur. Amiloidozda prognozu en kötü olan organ tutulumu türü kardiyak amiloidozdur (KA) (1). Nadir rastlanan fakat günümüzde farkındalığı artan klinik olan KA, günlük yaşamımızda tanısı çok fazla atlanmaktadır. Pek çok zaman da tanı bulgularından biri olan ve amiloid infiltrasyonuyla oluşan hipertrofik kalp hastalığı sebebiyle diğer sol ventrikül (SV) hipertrofisi yapıcı hastalıklarla karışır(2). Tanı aşamasının kolay olmaması ve KA'ya spesifik medikasyonundaki kısıtlılıklar hekimin kesin tanı koymasındaki en önemli zorluklardır. Kesin tanıda gerekli endomiyokardiyal biyopsi ya da diğer doku biyopsilerinin invaziv gerektiren riskli girişimler olması, alınan biyopsilerin uzman patoloji hekimlerince incelenme gereksinimi, genetik incelemelerin nadir ve maliyetli tetkikler olması, tanı koyulmasını zorlaştıran faktörlerden birkaçı olarak sayılabilir. Kesin tanı konulsa bile özgül tedavilerin olmaması hastalığın gözden kaçmasına sebep olmaktadır. Amiloidozis, kardiyak tutulumunun yanı sıra diğer organ ve dokularda da birikime sebep olduğundan multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

Restriktif kardiyomiyopatinin (RKMP) en sık nedenlerinden olan KA, non-familyal ya da genetik sebepli olabilir. Progresif seyreden infiltratif kardiyomiyopatiye yol açan KA, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) tablosu ile karşımıza çıkabilir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)'nun %50'den daha fazla olması ile birlikte yüksek SV dolum basıncının sonucu olarak hastalarda kalp yetmezliği (KY) belirti ve semptomlarının olduğu klinik bir sendrom olan KEFKY(3), son yapılan çalışmalara göre KY hastalarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır(4). Bu hastalarda ileri yaş, kadın cinsiyet ve hipertansiyon(HT) sıklığı daha fazla; iskemik kalp hastalığı ise daha az oranda gözlenmektedir(5,6). Ayrıca obezite, koroner arter hastalığı, diyabet, atriyal fibrilasyon(AF) sık görülen komorbiditelerdir. Normal

diyastolik fonksiyon koşullarında, sol atriyal basınçta anlamlı artış olmadan istirahat ve egzersiz esnasında yeterli SV dolumu sağlanırken KEFKY'de istirahatte ve egzersiz esnasında relaksasyon bozukluğuna bağlı SV basınçları azalmamaktadır(7). Hastalarda diyastolik fonksiyonların gösterilmesi; tanı, takip ve tedavinin yönetimi açısından önem arz etmektedir. Bu yüzden günümüzde eko ve doppler yöntemleri geliştirilmiş olup diyastolik basınçların tahmininde önemli yer edinmiştir(8).

Klinikte KEFKY belirti ve bulguları ile karşımıza çıkan, KA'a bağlı KEFKY olduğu düşünülen hastalarda, son gelişmelerle birlikte günümüzde kullanılma sıklığı artan kardiyak manyetik rezönans inceleme(MRI), ekokardiyografi (EKO), nükleer sintigrafi, genetik incelemelerle saptanan bulgular kırmızı bayrak (RF) olarak adlandırılmaktadır. KA hastalığı, yüksek ilişkili olduğu saptanan kardiyak ve ekstrakardiyak RF bulguları ile daha kolay tanınan ve tedavi edilen bir durum haline gelmiştir(9). Hastaların değerlendirilmesinde ekstrakardiyak bulgular arasında klinikte polinöropati, otonomik disfonksiyon, KA'de görülebilen cilt bulguları, makroglossi, sağırlık, bilateral karpal tünel sendromu (KTS), biseps tendon rüptürü, lomber spinal darlık, KA'da görülen spesifik göz tutulumu görülürken; laboratuvar tetkikinde ise renal yetmezlik ve proteinüri izlenmektedir. Kardiyak bulgulara bakılacak olunursa klinikte önceden HT olan olguda normo-hipotansiyon gelişmesi; elektrokardiyografi (EKG)'de psödo enfarkt paterni, düşük QRS voltajı, AV blok gözlenmesi; laboratuvarda uygunsuz N-terminal pro-BNP(NT-proBNP) yüksekliği, dirençli troponin yüksekliği; EKO'da miyokardda granüler sparkling görünümü, sağ ventrikül duvar kalınlığının artması, SV duvar kalınlığının artması, perikardiyal efüzyon izlenmesi; kardiyak MRI'da ise geç gadolinyum tutulumu, T1 değerinin uzaması, ekstrasellüler volümün artması ve gadolinyum kinetiği bozulması izlenmektedir. Yukarıda bahsedilen RF'lerin KEFKY tanılı hastalarda görülme miktarı arttıkça hastalarda KA ihtimali de artmaktadır. Bu bilgiler ışığında biz bu çalışmada, KEFKY'li hastalarda transtretin kardiyak amiloidoz (ATTR – KA)'un kardiyak ve ekstrakardiyak bulgularının sıklığını inceleyerek hekimlere klinikte KA tanısını daha hızlı gösterecek RF'leri belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp Yetmezliği (KY); vücudun hücrelere metabolik ve oksijen gereksinimlerini karşılayabilmek için yeterli perfüzyon sağlayamadığı patofizyolojik durumdur. Hastanın günlük yaşamında ortaya çıkan ortaya çıkan halsizlik, dispne, pretibial ödem, ortopne, paroksismal noktürnal dispne gibi şikayetler; boyun venöz damarlarda volüm yüküne bağlı belirginlik, çarpıntı, hızlı solunum, akciğerde sıvı birikimine bağlı oluşan ral ve wheezing, akciğer boşluğunda sıvı birikimi, karaciğer boyutlarında artış, vücutta yaygın ödem ile kalp boyutunda artış, kardiyak odaklarda üfürüm, ekokardiyografik kasılma kusuru ve başta laboratuvar yöntemi ile ölçülen natriüretik peptid seviyelerinde belirgin artma ile kendini gösteren bir durumdur. Dünya geneli sayılara bakacak olunursa gelişmiş olan devletlerde yaklaşık %1-2'sinde KY gözlenebilmektedir. Yaklaşık 40 milyon kişide bu hastalık gösterilmiştir(10). Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD) 'nin 2021 yılında yayınlanan kalp yetmezliği kılavuzunda KY, patolojik bulgularla beraber diğer semptomların da eşlik edilerek tanı koyulacak (örn. dispne, pretibial ödem ve halsizlik) klinik bir durumdur. Bu, dinlenirken ve/veya efor esnasında yüksek basınçlara ve/veya yetersiz kalp debisine neden olan, kalbin perfüzyon kusurundan kaynaklanır. Hastalığa neden olan etken sonraki tedaviyi belirleyebileceğinden, KY tanısında etkenini sebebi araştırılmalı ve ona uygun tedavi belirlenmelidir. En yaygın olarak, KY miyokardiyal kasılma kusurundan dolayı olmaktadır. Bununla birlikte, kapakçıkların, perikardın ve endokardın işlev bozukluğu ve aritmi de sebep olmaktadır (11). Hastalık klinik semptomlar vermeden önce de KY için öncül durum göstermektedir ve hastaların komorbiditelerine dikkat edilmelidir (12).

2.2. Kalp Yetmezliği Sınıflaması

Şikayetlerin başlama süresine göre akut veya kronik olabildiği gibi, patoloji meydana gelen kardiyak boşluğun yerine göre sol veya sağ, sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna bağlı olarak hastalar ile incelenmelidir. Hastalar klasik olarak düşük EF'li KY (DEFKY), KEFKY, hafif derecede azalmış EF'li KY olarak gruplandırılmaktadır. Görüntüleme yöntemi olan EKO'da EF'si %50 ve üstündeki

grup KEFKY, %40-49 arası EF'li hastalar hafif derecede azalmış EF'li KY, %40'ın aşağısındaki EF'li KY hastaları DEFKY tanımına girmektedir. Fakat hastalarda öncelikle daha önce belirtilen klinik semptomların olması gerekmektedir. Hastalarda ayrıca yüksek natriüretik peptitler (NP) dahil SV diyastolik fonksiyon bozukluğu/artmış SV diyastol sonu basınçlarının varlığı, fonksiyon ve yapısal değişikliklerinin somut kanıtı olması gerekmektedir (12). Tablo 2.1' de kalp yetmezliği sınıflaması gösterilmiştir.

Tablo 2.1: Kalp yetmezliği sınıflaması

KY tipi	Düşük EF'li KY	Hafif derecede azalmış EF'li KY	Korunmuş EF'li KY
1	Belirtiler±	Belirtiler±	Belirtiler±
2	SVEF≤ %40	SVEF %41-49	SVEF≥%50
3			• NP yüksekliği • SV diyastolik fonksiyon bozukluğu/ SV basınçlarının yüksekliği • Fonksiyon ve yapısal değişiklikler

(EF: Ejeksiyon fraksiyonu, NP: Natriüretik peptit, KY: Kalp yetmezliği, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)

Kalp yetmezliği tanısı olan olgular için NYHA tarafından fonksiyonel kapasitelerine göre derecelendirme yapılmış olup tablo 2.2 'de sunulmuştur (13).

Tablo 2.2: NYHA sınıflaması

	Semptomlar
Sınıf 1	"Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok, Sıradan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açmaz"
Sınıf 2	"Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, istirahatte rahat fakat sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açar"
Sınıf 3	"Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma, istirahatte rahat fakat sıradan fiziksel aktiviteden daha azı yorgunluk, çarpıntı veya dispneye yol açar"
Sınıf 4	"Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan yapamama, istirahatte semptomlar, herhangi bir fiziksel aktivite yapıldığında rahatsızlık artar"

(NYHA: New York Kalp Cemiyeti)

ACC/AHA tarafından yapılan derecelendirme de Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: ACC/AHA KY evrelemesi

ACC/AHA KY Evrelemesi	
Evre A	"Fonksiyonel veya yapısal kalp hastalığı olmamaklabirlikte KY gelişimi için hastalar yüksek risk altında"
Evre B	"Yapısal Kalp hastalığı mevcut fakat KY semptomları yok"
Evre C	"Yapısal Kalp hastalığı ile birlikte önceki veya şimdiki semptomların olması ve medikal tedavi ile yönetilebilir"
Evre D	"Hastane tabanlı destek, kalp nakli veya palyatif bakım gerektiren ilerlemiş hastalık"

(ACC: Amerikan kardiyoloji koleji, AHA: Amerikan kalp cemiyeti, KY: Kalp yetmezliği)

Semptomatik KY tanısı ile gelip en az 1 ay medikal tedaviyle semptomları gerileyen hastalara stabil KY, bu hastaların medikal tedaviye rağmen efor intoleransı, dispne gibi semptomlarının başlaması ile tekrar yüklenme bulguları olması durumuna dekompanse KY denmektedir. Taşikardiyomiyopatiler ve Takotsubo

kardiyomiyopatisi gibi medikal tedavi ve takip ile reversible olabilen hastalıkları olduğu gibi, iskemik hasara bağlı veya sebebi bilinmeyen dilate KMP'lerde olduğu gibi irreversible sebepler görülebilmektedir. Akut miyokart infarktüsü(MI) gibi ciddi hasara bağlı gelişen akut KY durumlarında mortalite belirleyicisi olan Killip sınıflaması tablo 2.4'te gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Killip Sınıflaması

Killip Sınıf	Klinik Özellikler
Sınıf 1	"KY klinik bulguları yok"
Sınıf 2	"S3, Akciğerde raller, artmış juguler venöz basınç"
Sınıf 3	"Akut pulmoner ödem"
Sınıf 4	"Kardiyojenik şok"

(KY: Kalp yetmezliği)

2.3. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

KY, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen ve görüldüğü yerlerde toplum sağlığı açısından da önemli maddi ve sağlık açısından tehdit oluşturan bir hastalıktır. Dünya geneli sayılara bakacak olunursa gelişmiş olan devletlerde yaklaşık %1-2'sinde KY gözlenebilmektedir. Toplam nüfüsa bakacak olursak yaklaşık 40 milyon kişide bu hastalık gösterilmiştir. Görülme sıklığı bu hastalıkta yaş aralıklarına göre değişmekte olup genel ortalamada %0,3 -2 ve ≥65 yaşta %3-5 arasında, ≥75 yaşta %25'e varabilmektedir. İnsidansı tüm toplumda 1-5/1000, ≥65 yaşta 20/1000, ≥80 yaşta 80/1000 olarak izlenmiştir (14). Framinghan Kalp Çalışması ≥40 yaş hastaların 1/5'inde KY oluşabileceğini söylemektedir (15). Ülkemizde ise buna yönelik Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)'nin oluşturduğu "Türkiye'de Kalp Yetersizliği Yol Haritası" ışığında KY istatistiklerinden söz edilmiştir. Türkiye'de yapılan "HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey)" çalışmasının sonuçlarına göre erişkin popülasyonda KY ve semptomatik olmayan SV disfonksiyonu prevalansı %2.9 ve %4.8, tahmini değerleri ise %6.9 ve %7.9 olarak saptanmıştır. Bunlar ülkemizin nüfuzuna göre bakıldığında Türkiye'de yaklaşık 2 milyon kişinin kalp yetmezliği olduğu düşünülmektedir. Bunlar

düşünüldüğünde diğer ülkelere göre KY olan hasta sayısının daha erken yaşta olduğunu göstermektedir.

Kalp yetmezliği olan ülkemizdeki hastaların tanısında ve uygulanan tedavilerine uyumu açısından yapılan TAKTIK (Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure) çalışmasının sonuçlarına göre; akut KY ile hastaneye yatışı olan hastaların daha erken yaş diliminde olduğu, daha fazla kapak disfonksiyonu saptandığı, tıbbi tedaviyi doğru ve düzenli kullana hasta sayısının daha az olduğu ve daha az oranda ölüm yüzdesinin olduğunu öne sürmüştür (16).

İleri yaşla meydana gelen MI, diyabetes mellitus(DM), HT, kronik böbrek yetmezliği (KBY) komorbiditelerin yönetiminin etkili biçimde yapılması, KY ile bu hastalıkların yaşamda daha az şikayet meydana getireceğini sağlamaktadır. "Türkiye'de Kalp Yetersizliği Yol Haritasında" hastaların ömrünün 20 sene içinde 10 ila 15 sene arttığını ve toplumdaki ileri yaş hasta sayısı arttığı için KY olan kişilerin çoğalacağını söylemektedir.

2.4. Kalp Yetersizliği Etyolojisi

DEFKY ile KEFKY'nin farklı epidemiyoloji ve etyolojilere sahip oldukları izlenmektedir. Hastaların en az yarısında EF düşüktür. Düşük EF'li hastalarda genellikle DM, HT, KBY gibi predispozan durumlar eşliğinde gelişen koroner arter hastalığı(KAH) başta gelen etyolojik faktör olmaktadır. Bunların yanında geçirilmiş viral enfeksiyonlar, alkol, kemoterapi ve idiyopatik nedenler ise DEFKY etyolojisini oluşturmaktadır (5) .

KEFKY hastalarının genel profili DEFKY ile kıyaslandığında daha yaşlı, daha çok kadın cinsiyet ve özgeçmişinde obezite, HT ve AF'nin olduğu, miyokardiyal iskeminin daha az olduğu izlenmektedir (4,6).

AKD 2021 KY Kılavuzuna göre KY etyolojisi arasında iskemik kalp hastalığı ve miyokard enfarktüsü (MI), HT ve kalp kapak hastalığı yer alır. Diğer nedenler arasında ailesel veya genetik kardiyomiyopatiler; amiloidoz; kanser veya diğer kardiyomiyopati yapan tedaviler; alkol, kokain veya metamfetamin gibi madde kötüye kullanımı ile oluşan kardiyotoksisite, taşikardi, sağ ventriküler pacing veya strese bağlı oluşan kardiyomiyopatiler, peripartum kardiyomiyopatisi, miyokardit, otoimmün nedenler, sarkoidoz, hemokromatoz dahil olmak üzere aşırı demir

birikimi, tiroid hastalığı ve diğer endokrin metabolik ve beslenme nedenleri bulunmaktadır.

Hastalarda miyokardiyal fonksiyon bozuklukları birçok sebep bağlı olabilir. İlk sıradaki etken endotelyal fonksiyon bozukluğuna bağlı koroner arter hastalığı ve iskemik durumlar, alkol ve madde fazla kullanımı, hücreye toksik maddeler, aritmi düzenleyici ilaçlar, eser element toksikasyonu, bazı mantar, parazit ve viral etkenler, romatizmal hastalıklar, kansere bağlı metastazlar, metabolizmal hastalıklar, vitamin eksiklikleri, HKMP ve dilate kardiyomiyopati, ARVD gibi genetik kardiyak hastalıklar, hipofiz ve böbrek üstü bezi patolojileri, valvüler hastalıklar ile doğuştan gelen kardiyak defektler, hastanın hayatını etkileyen enfeksiyöz ve anemik durumlar gibi etkenler sebep olmaktadır. Ritim bozukluğuna bağlı oluşan KY'de taşikardiyomiyopatiler, AV nod hastalığına bağlı bradikardiler sebep olmaktadır.

2.5. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

2.5.1. Tanımı

KEFKY, normal veya normale yakın ejeksiyon fraksiyonuna (SVEF; ≥ %50) rağmen yüksek SV dolum basıncının sonucu olarak hastalarda KY belirti ve semptomlarının olduğu klinik bir sendromdur (3). Çoğu hasta aynı zamanda normal SV hacimleri ve anormal diyastolik dolum paterni (yani diyastolik disfonksiyon) gösterir. Hastalarda BNP veya NT-proBNP seviyeleri yüksek olması ve yukarıda bahsedilen diyastolik disfonksiyonun EKO veya invaziv kataterizasyonla gösterilmesi gerekmektedir. Tanı kriterleri tablo 2.5'te detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.5. KEFKY tanısı

1. Kalp yetmezliği semptomlarının olması
2. Ekoda SVEF≥ %50 olması
3. Natriüretik peptid değerlerinde yükseklik (BNP > 35 pg/mL yada NT-proBNP>125 pg/mL)
4. SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun eko ya da kardiyak kateterizasyon yöntemiyle ölçülmesi

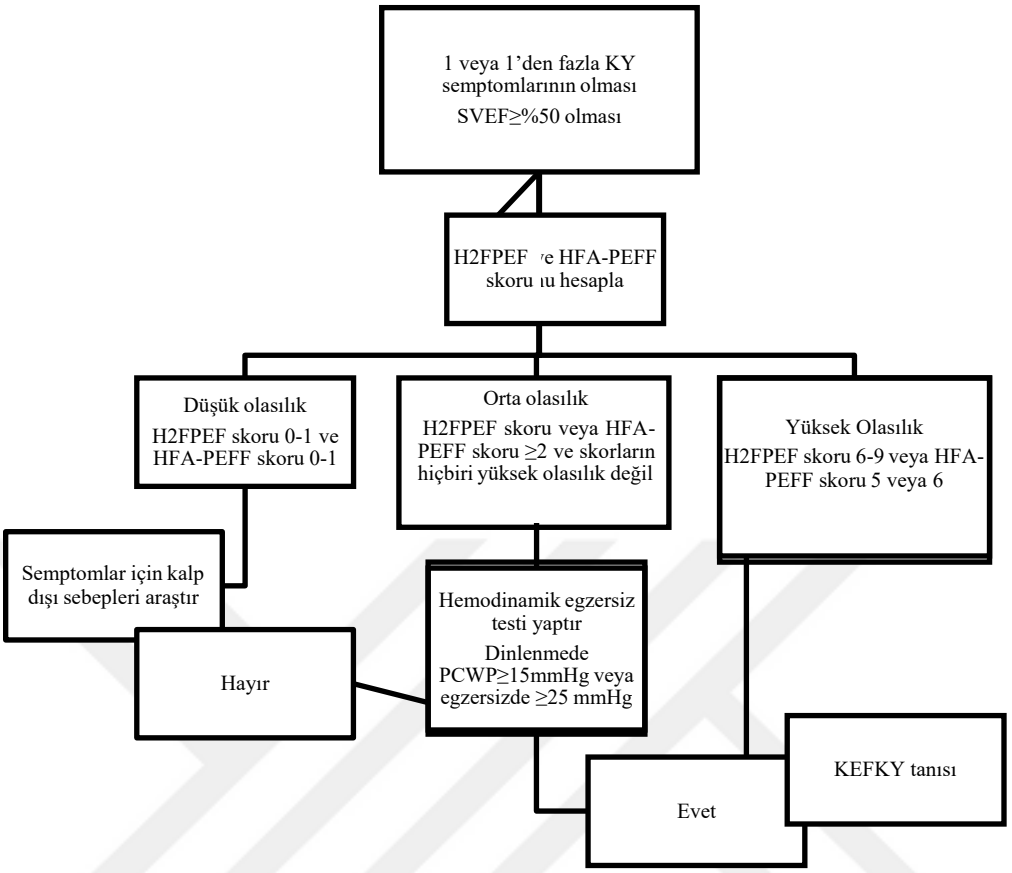
(BNP: Beyin Natriüretik Peptid, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, NT-proBNP:N-terminal pro-BNP)

Belirti ve semptomları olmayan ancak EKO'da diyastolik disfonksiyon kanıtı olan hastalar KEFKY kriterlerini karşılamamakta olup, SVEF≥%50 olan diğer KY nedenlerinden ayırt edilmelidir(17). Güncel araştırmalar istatistiklerine göre popülasyonun %50'si KEFKY olduğu düşünülmektedir (4). Hastalar incelendiğinde KEFKY ve hatta DEFKY'li kişilerde; semptom ve bulgulardan başka, yüksek diyastolik basınçlar ve SV yüklenmesi, nörohormonal sistem bozukluğu, egzersiz kapasitesinde azalma, sık hospitalizasyon ve yüksek ölüm oranı olup, başka hastalıklarda ekarte edilmesi gerekmektedir. Ayırıcı tanılar içi hastalar ciddi şekilde incelenmelidir. Tablo 2.6'da ayırıcı tanılardan bahsedilmiştir.

Tablo 2.6. KEFKY ayırıcı tanısı **(**18**)**

KEFKY'ye bağlı kardiyomiyopatiler
Restriktif bozukluklar
▪ Sarkomerik gen mutasyonları, ailesel amiloidoz (transtiretin [ttr] veya apolipoprotein mutasyonu), idiyopatik gen mutasyonu, kalıtsal hemakromatoz, kalıtsal anemiler, fabry hastalığı, glikojen depo hastalığı, desminopati ve psödoksantoma elastikum
▪ Non familyal amiloid (immünoglobulin hafif zinciri veya wild-tip transtiretin), sistemik sklerozis, endomiyokardiyal fibrozis (idiyopatik, hipereozinofilik sendroma bağlı yada bir ilaca erüpsiyonu), karsinoid sendrom, metastazis, radyasyon, non familyal demir birikimi (örneğin, edinilmiş demir yüklü anemi, diyette fazla miktarda alım) ve ilaç toksisitesi (antrasiklin).
Hipertrofik kardiyomiyopati
▪ Sarkomerik gen mutasyonları ile beraber familyal mutasyonlar, glikojen depo hastalığı, lizozomal depo hastalığı (fabry hastalığı dahil), sendromik hipertrofik kardiyomiyopati (örn. Noonan sendromu, leopard sendromu, friedreich ataksi) ve ailesel amiloidoz (ttr veya apolipoprotein mutasyonu) bulunur.
▪ Non familyal amiloidoz (al veya wild-tip attr)
Nonkompaksiyon KMP
Valvüler nedenler
▪ Valvüler stenoz
▪ Valvüler rejürjitasyon
Sağ kalp yetmezliği
▪ PHT
▪ Sağ ventrikül disfonksiyonu
▪ ARVD

Tablo 2.6 "Devam". KEFKY ayırıcı tanısı
Perikardiyal hastalık
▪ Tamponad
▪ Konstriktif perikardit
▪ Efüzif perikardiyal hastalıklar
Kalpte veya büyük damarlarda obstrüktif sebepler
▪ Atriyal miksoma
▪ Pulmoner ven oklüzyonu
Yüksek outputlu KY
Reversible SV sistolik kasılma kusuru



Şekil 2.1: KEFKY tanı algoritması (19)

2.5.2. KEFKY tanı algoritması ve skorlamaları

Hastanın öyküsünün, semptomlarının ve bulgularının ilk klinik değerlendirmesinden sonra KEFKY tanısı için günümüzde yukarıdaki yaklaşım önerilmektedir.

Hastaların KEFKY tanı yaklaşımında literatürde 2 adet skorlama tanımlanmıştır. Bunlar sırasıyla H2FPEF ve HFA-PEFF skorlamalarıdır.

Skorlamasında H_2FPEF'te 0 ila 9 arasında puanlama yapılırken ve HFA-PEFF skorlaması 0 ila 6 arasında puanlama yapılmaktadır. 0 ile 1 H2FPEF **ve** HFA-PEFF puanı olanların düşük KEFKY olasılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Düşük bir puan, semptomların büyük olasılıkla kardiyak olmayan bir nedene bağlı olduğunu ve bu tür nedenlerin araştırılması gerektiğini gösterir. Ancak, kardiyak olmayan nedenler için yapılan değerlendirmeden sonra semptomların nedeni belirsiz kalırsa, KEFKY olup olmadığını belirlemek için kardiyoloji konsültasyonu ve hemodinamik egzersiz testi önerilmektedir. H2FPEF ve/veya HFA-PEFF puanı ≥2 olanlar orta olasılık olarak kabul edilmekte olup**,** bu hastalarda kardiyoloji konsültasyonu ve hemodinamik egzersiz testi önerilmektedir. Yüksek olasılık – H_2 FPEF skoru 6 ila 9 arası ve HFA-PEFF skoru 5 veya 6 arası olanlar bir HFA-PEFF skoru, yüksek bir KEFKY olasılığı ile ilişkilendirilmiştir ve bu nedenle KEFKY için tanısal olarak kabul edilmektedir.

H2FPEF skoru, Mayo Clinic tarafından geliştirilen ve klinik olarak doğrulanan bir skorlama sistemidir. Toplam skor, klinik değişkenlere göre belirlenen puanlar aracılığıyla olmaktadır. Puan aralığı 0 ila 9 arası olarak belirlenmiştir (20).

Vücut kitle indeksi >30 kg/m2 olanlar 2 puan, HT tanısı olup iki veya daha fazla antihipertansif ilaçla tedavi edilenler 1 puan, paroksismal veya dirençli AF'si olan 3 puan, doppler EKOi kullanılarak pulmoner arter sistolik basıncı >35 mmHg olanlar 1 puan, 60 yaş üstü 1 puan, doppler ekokardiyografik görüntüde dolum basıncı ölçümünde E /e' >9 olanlar 1 puan almaktadır.

HFA-PEFF skoru ise, fonksiyonel, morfolojik ve biyobelirteç kriterleri değerlendirmeye dayalıdır (21). Her belirteçten en fazla 2 puan alarak puan aralığı 0 ila 6 arasında olmaktadır.

Fonksiyonel parametreler doppler EKO ile ölçülür. **Majör kriterlerden** ≥1 varsa 2 puan almakta olup majör kriterler şu şekildedir; septal e' <7 cm/sn lateral e' <10 cm/sn, E/e' oranı ≥15, pik triküspit yetersizliği hızı >2,8 m/s (pulmoner arter sistolik basıncı [PASP] >35 mmHg). **Minör kriterlerden ise** ≥1 varsa 1 puan almakta olup minör kriterler şu şekildedir; E/e' 9-14, global longitudinal strain (GLS) < %16 olmasıdır.

Morfolojik parametreler EKO ile yeterince ölçülmezse kardiyovasküler manyetik rezonans (KMR) ile ölçülür. **Majör kriterlerden** ≥1 varsa 2 puan almakta olup majör kriterler şu şekildedir; sol atriyal hacim indeksi (LAVI) >34 mL/m^2, LV kitle indeksi (LVMI) ≥149 g/m2 (erkekler) veya ≥122 g/m2 (kadınlar) ve RWT >0,42. **Minör kriterlerden ise** ≥1 varsa 1 puan almakta olup minör kriterler şu

şekildedir; LAVİ 29 ila 34 mL/m ^{2,} LVMI >115 g/m2 (erkekler) veya >95 g/m2 (kadınlar), RWT >0,42, SV duvar kalınlığı ≥12 mm olmasıdır.

Biyobelirteçlerde ise hastanın sinüs ritminde mi yoksa AF'de mi olduğuna bağlı olarak farklı eşik serum NP seviyeleri kullanılır. **Majör kriterler**de aşağıdakilerden biri varsa 2 puan almakta olup şu şekildedir; sinüs ritminde ise NT-proBNP (N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid) >220 pikogram/mL veya BNP (B-tipi natriüretik peptid) >80 pikogram/mL, AF'de ise NT-proBNP >660 pikogram/mL veya BNP >240 pikogram/mL. **Minör kriterlerde** (aşağıdakilerden biri varsa 1 puan almakta olup şu şekildedir; sinüs ritminde: NT-proBNP 125 ila 220 pikogram/mL veya BNP 35 ila 80 pikogram/mL, AF'de ise: NT-proBNP 365-660 pikogram/mL veya BNP 105 - 240 pikogram/mL olmasıdır.

Tablo 2.7 : HFA-PEFF skoru (20)

HFA-PEFF	**Fonksiyonel**	**Morfolojik**	**Biyobelirteç (Sinus ritmi)**	**Biyobelirteç (AF ritmi)**
MAJOR KRİTERLER	▪ Septal e' <7 cm/sn ▪ Lateral e' <10 cm/sn ▪ E/e' oranı ≥15 veya ▪ Pik triküspit yetersizliği hızı >2,8 m/s (PASP) >35 mmHg).	▪ LAVI >34 mL/m ^{2} ▪ LVMI ≥149 g/m2 (erkekler), ≥122 g/m2 (kadınlar) ve ▪ RWT >0,42.	▪ NT-proBNP >220 pikogram/mL ▪ BNP (B-tipi natriüretik peptid) >80 pikogram/mL,	▪ NT-proBNP >660 pikogram/mL ▪ BNP >240 pikogram/mL.

Tablo 2.7 "Devam". HFA-PEFF skoru

MİNÖR KRİTERLER	▪ E/e' 9-14 ▪ GLS < %16	▪ LAVİ 29-34 mL/m ^{2} ▪ LVMI>115 g/m2 (erkekler), >95g/m2 (kadınlar) ▪ RWT >0,42 ▪ Sol ventrikül duvar kalınlığı ≥12 mm	▪ NT-proBNP 125-220 pikogram/mL ▪ BNP 35-80 pikogram/mL,	▪ NT-proBNP 365 - 660 pikogram/mL ▪ BNP 105 - 240 pikogram/mL

(BNP: Beyin Natriüretik Peptid, GLS: Global longitudinal strain, LAVİ: Sol atriyum volüm indeksi, LVMI: Sol ventrikül kütle indeksi, NT-proBNP: N-terminal pro-BNP, RWT: Rölatif duvar kalınlığı)

2.5.3. Patofizyoloji

Sağlıklı kişilerde kalbin diyastol evresinde, sempatik aktivite veya dinlenme esnasında SV'ye kan akışı sol atriyumda yüksek basınç olmadan sağlanabilmektedir (7). Diyastol; izovolümetrik relaksasyon, hızlı dolum fazı, diyastaz ve atriyal kontraksiyon kısımlarından meydana gelir. Normal kişilerde, hızlı dolum fazı, SV hacminin dolmasının ¾'ünü sağlamaktadır. Hızlı dolum fazı, sol kalbin atriyumu ile ventrikülü arasında gradiyent farkı oluşturur. Bu gradiyent farkı ile miyokardda relaksasyon SV kompansasyonu, SV diyastolik sonu basıncı, SA basıncı, pulmoner ven basınçları ve valvüler mitral alandan etkilenir. Diyastaz, diyastolün orta kısmında meydana gelmekte olup SV ve atriyal basınçlar aynı seviyeye gelip bu durumun SV volümüne etkisi %5'in altındadır. Atriyal kasılma en son meydana gelmekte olup doluma olan katkısı %15-25 oranındadır. SV relaksasyonu enerji tüketimi ile oluşan fizyolojik durumdur. Ventrikül dolumu, kasılma sırasında oluşan enerjinin açığa çıkması ile aktif relaksasyona bağlıdır (22,23). Bu durumlarda SV basıncı tedrici şekilde azalır ve diyastol başında atriyum ile ventrikül arasında basınç gradiyenti meydana gelerek (24) kanın bu dönemde SV'e akışı meydana gelmektedir. SV'deki basınç farkı ne kadar fazla olursa SA etkilenmeden ve basınçları artmadan

bu durum sağlanabilir. Bir kişide KEFKY var ise semptaik aktivite sırasında SV basınçları azaltılamaz ve dinlenme sırasında da relaksasyon oluşmamaktadır (23,25). Bundan dolayı doluş SA basınç artışı ile meydana gelir, böylece SV kan ile dolar. Hızlı dolum safhasının sonunda SA basıncı düşer ve diyastazsa basınçlar neredeyse aynı olur. End-diyastolde SA kasılmasıyla yeniden basınç artışı meydana gelir ve kan SV'e dolumu olmaktadır. Atriyal kontraksiyondan hemen sonra SA relaksasyonu meydana gelir ve gradiyent SV gradiyentinin altına düşmesi ile mitral kapaklar kapanır ve diyastol biter. İzovolümetrik relaksasyon ve erken dolum fazı ard yüke sensitiftir. Ard yükteki artma, SV relaksasyonu ve kompansasyonun azalmasına yol açıp, SV basıncı fazla olduğundan diyastol başlangıç döneminde basınçlar da azalmaktadır ve bundan dolayı hızlı dolum fazı azalır. Sol atriyal ve ventriküler basınçlar artmaktadır. SV sertliği tabiri, SV diyastolik gradiyentinin SV diyastolik volümüne oranı olarak ile belirtilir. SV gevşeyebilirliği tabiri, SV'nin end-diyastol volümüne ulaşması için gereken diyastol sonu gradiyenttir. KEFKY popülasyonda relaksasyon fonksiyonu bozulmuş olup buna bağlı SV end- diyastol basıncı artmaktadır (26). SV sertliğinin meydana gelmesinde, artan basınç artışı sebebiyle SV üzerinde ve hücrelerde gerçekleşen konsantrik remodelling ve hipertrofinin yeri çok fazladır. Literatürde, KEFKY hastalarında SV esneme özelliğinin sağlıklı kişiler ya da SV hipertrofisi olan fakat KY oluşmayan hastalara göre yükseldiği görülmüştür(27–29). SV'de relaksasyonun oluşması için doku düzeyinde aktinin miyozinden ayrışması elzemdir. Bu durumun oluşması için diyastolde sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA) enzimiyle sitozol içindeki kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma alınmaktadır. Beta sempatik reseptörlerle protein kinaz A aracılığıyla fosfolambanını fosforilasyonu oluşturulur, bunun sayesinde fosfolambanın SERCA üzerindeki baskılayıcı durumu ortadan kalkmış olur. KEFKY hastalarında beta sempatik sistem çalışmadığından SERCA aktivitesi düşer (30) ve protein kinaz C aracılığıyla oluşan protein fosfataz aktivasyonu ile fosfolambanın fosforilasyonu düşerek SERCA inhibisyonu meydana gelir. SERCA'nın işlevinin başlaması için temel enzim olan ATP(adenozin trifosfat) gereklidir. Sempatik sistem ve dolayısıyla ATP hücre içinde azalmasından dolayı SERCA düzeyi düşüşünden dolayı SV relaksasyonu azalır.

Hücre dışında çok fazla sayıda fibriler yapı bulunmaktadır. KEFKY'de volüm stres yükü sebebiyle kollajen sayısının yükselmesinden dolayı fibrozis meydana gelir (31,32). Bu da SV gevşeme bozukluğu oluşturur. Titin; aktin ve miyozin fibrillerini birbirleriyle sabit bulunduran bir nevi kolon görevi gören, flail yapıda bir proteindir. Ancak KEFKY'de titinin, farklı isoformu üretildiğinden doku düzeyinde elastikiyet kabiliyeti azalır (33,34). Bunun sonucunda SV gevşeme özelliği kaybolur. Kısacası üstte bahsedilen patogenez mekanizmaları gereği KEFKY durumu meydana gelmektedir. Özetlenecek olunursa SV relaksasyon azalmasına sebep olan nedenler KY'nin oluşmasına ve ilerlemesine sebep olur.

2.5.4. Ekokardiyografi bulguları

Hastalarda diyastolik disfonksiyonların sunulması; tanı, takip ve tedavinin şekillendirilmesi ve ilerideki morbidite ve mortalite için değerlidir. İnvaziv kataterizasyon en önemli tanı tetkiki olmasına rağmen komplikasyon riskinden dolayı ilk tecih düşünülmemektedir. Bundan dolayı ilk başta EKO ve doppler ölçümleri yapılmakta olup basınçların ölçümlerinde klinikte önemli tanı araçlarıdır (8,35). EKO ile diyastolik disfonksiyon evrelemeleri yapılmakta olup SA basınçlarında yükselme, SV relaksasyon hakkında bilgi verilmektedir. 1. derece diyastolik fonksiyon bozukluğu, erken dönemde farkedilen ve kliniğin ilerlemediği durumdur. Erken diyastolde relaksasyon bozukluğu sebebiyle SV basıncı yeteri kadar düşmez ve bu evre de fazla miktarda SA basıncı artmaz (36). Ekoda ölçüm olarak erken transmitral akım velositesinde (E) ve erken diyastolik doku doppler velositesinini (e') düşmesine sebep olur. Buna refleks yanıt olarak SA kasılmasında artış meydana geldiğinden, geç diyastolik transmitral akım velositesi (A) yükselmektedir. Bundan dolayı E/A oranı<1 olmaktadır. SV relaksasyonu azaldığı için izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve mitral E dalga deselerasyon zamanı (MDZ) artmaktadır. Bu aşamada E/e' oranı ve pulmoner ven akımı değişmemektedir. 2. derece diyastolik disfonksiyon (psödo normalizasyon), diyastolik fonksiyonun artması sebebiyle relaksasyonda bozulmayla beraber SV kompliyansında azalmanın da meydana gelmektedir. SV'ye volüm doluşu, SA basınç artışından kaynaklı pozitif kan akımı ile meydana gelmektedir. EKO'da mitral E dalgası ve MDZ normal aralıkta izlenir. SA basıncından dolayı SV dolumu meydana geldiği ve relaksasyon bozukluğundan dolayı volüm birikimi ve relaksasyon aynı

zamanda görülmez. Bundan dolayı e' dalgası E dalgası ile aynı zamanda oluşmaz ve e' velositesi azalır (37). Sonuç olarak E/e' oranı yükselir. Bunun yanında pulmoner venöz akımlarda diyastolik dalganın velositesi sistolik dalgadan daha yüksekte görülür. 3. derece diyastolik disfonksiyon diğer tabirle restriktif doluş paterninde; diyastolik fonksiyon daha da artar, SV relaksasyonu gitgide bozulur ve SA basıncı önemli miktarda artar. Ekoda E dalga velositesi çok fazla yükselir, MDZ küçülür, e' velositesi minimal seviyelere iner (38). A dalga velositesi, SV basınç artışı ve SA basıncı azalmasından dolayı azalır. Bu yüzden E/e' oranı daha fazla artarken E/A>2 olmaktadır. Pulmoner venöz akımlarda ise sistolik jet giderek azalır, atriyal kontraksiyon sırasında belirginleşen ters akım göstermektedir. 4. derece diyastolik disfonksiyon ise restriktif patern artık geri döndürülemez haldedir. Valsalva manevrası yapıldığında bile E dalga velositesinde farklılık izlenmez.

Başka ekokardiyografik belirteçler de diyastolik disfonksiyon hakkında bilgi sağlar. KEFKY hastalarında SA yüksek basınçlar sebebiyle PASP yükselmektedir. Görüntülemede triküspit yetmezlik velositesi (TRV) ile yaklaşık en tepe sağ ventrikül sistolik basıncı, diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterebilir (39,40). Bu değer E/e' ile koordineli olup, TRV'nin 2,8'in üzerinde olması klinik açıdan önemli yere sahiptir (41). Hacim ölçümleri içinde SA hacmi de KEFKY tanısı için önemli kriterdir.

2.5.5. KEFKY etiyolojisi

KEFKY ile ilişkili durumlar arasında HT, AF, KAH, hiperlipidemi, obezite, anemi, DM, KBH ve obstrüktif uyku apne sendromu(OSAS) yer alır (42). Genel olarak, bu hastalıklar, genel popülasyonu veya diğer KY formlarını tedavi etmek için kullanılan benzer yaklaşımlarla yönetilir; bu hastalıkların KEFKY'ye spesifik tedavisine dair kanıt yoktur.

Fiziksel aktivite, vücudun kalp debisinde bir artış meydana getirir (43). KEFKY'li hastalarda, kalbe kan dönüşündeki artışın yanı sıra kardiyak ard yük ve taşikardideki değişiklikleri tolere edememe vardır. Bunun sebebi taşikardi esnasında sol atriyal ve pulmoner venöz basınç yükselmesidir (44). Sonuç olarak dispne semptomları, zayıf aerobik kapasite ve artmış ölüm riski vardır (45). Sistemik kan basıncındaki yükselmeler arteriyel sertleşmeye bağlı olarak, miyokardiyal

gevşemeyi bozabilen veya geciktirebilen ve pulmoner venöz basınçlarda daha fazla yükselmeye yol açabilen SV duvar stresini arttırır (46). Miyokardiyal iskemi, akut indüksiyona veya diyastolik disfonksiyonun kötüleşmesine neden olarak sol atriyal ve pulmoner venöz basınçlarını yükseltir. Bu, koroner kalp hastalığı olan birçok hastanın neden hırıltı solunum, ciddi nefes darlığı gibi anjinal ağrılarıyla birlikte solunum semptomları gösterdiğini açıklar. Bu solunum semptomları, anjinal ağrı olmadan ortaya çıkabilir ve genellikle "anjinal eş değeri semptomlar" olarak adlandırılır. Özellikle, epikardiyal KAH yokluğunda bile KEFKY'de iskemi gelişebilir ve bu daha kötü egzersiz kapasitesi, ventriküler disfonksiyon ile ilişkilidir (47–49).

2.6. Kardiyak Amiloidoz

2.6.1. Tanımı

Amiloidoz, organlarda çeşitli amiloid proteinlerinin hücre dışı artması sonucu meydana gelen bir hastalık türüdür. Bu yapılar toplandıkları hücre ve dokuların sağlamlığını yok ederek gitgide ilerleyen disfonksiyon meydana gelir. Literatürde daha önce tanımlanmış yaklaşık 25'den fazla öncül yapının amiloidoza sebep olmaktadır (50). Ayrıca bu protein yapıları, kronik inflamasyonlar, romatolojik tutulumlar gibi kronik hastalıklara ikincil görülebileceği gibi hematolojik olarak plazma hücre diskrazisine bağlı olabilir. Bir başka neden ise genetik bozukluklardır. Tüm amiloid proteinleri ortak yoldan sentezlenen bir öncül proteinden köken almakta olup her biri farklı yerlerde ve farklı şekilde tutulumlar meydana getirir. Bu sebepten dolayı protein öncüsüne göre gruplandırılmaktadır (51). Klinikte homojen dağılım göstermemesi, sık görülmeyen bir bozukluk olması nedeniyle tanısı oldukça zordur. İngiliz toplumunda 2008 senesinde yaklaşık sistemik amiloidoz insidansı milyonda 3 kişi olarak görülmüştür (52). Amerika ve İsveç'te araştırma sonuçlarına göre ortalama insidansı milyonda 9 kişi olarak saptanmıştır (53,54). Amiloid tutulumları lokal ya da yaygın bir şekilde görülebilir ya da birkaç dokuda spesifik birikim göstererek hastalıklar meydana getirebilir. Yaygın sistemik tutulumlara beyin, kalp, böbrek, karaciğer, sindirim sistemi gibi örnekler verilebilir. Lokal tutulum olarak ise Alzheimer hastalığı, tip 2 DM gibi hastalıkların oluşmasına etken olmaktadır.

2.6.2. Patofizyolojisi

Hücre disfonksiyon mekanizması tam aydınlatılmamış olmasına rağmen, hücreler arası aralıkta bulunan makro amiloid kümelerinin hücrelerin figürasyon bozukluğunu ve fizyolojik disfonksiyon yaratarak hücrelerin normal işlevlerini bozmaktadır (55). Hücre dışındaki fibril yapıları dokudaki reseptör ve iyonize kanallarda disfonksiyon meydana getirdiği saptanmıştır (56). Öncül proteinlerin oksidatif stres sonucu meydana gelen hasarla apoptozise yol açtığı gösterilmiştir. Prefibriller oligomerlerin toksikasyon meydana getirdiği ve amiloid-β yapısının, immunoglobulin hafif zincir ve prion proteinlerin in vivo ve in vitro yapılan deneysel çalışmalarda doku işlevselliğini bozduğu gösterilmiştir (57–60). Kısacası, farklı hastalarda farklı tipte amiloid yapısıyla meydana gelen organ ve doku disfonksiyonları meydana gelmektedir.

Restriktif kardiyomiyopatinin ayırt edici özelliği olan biventriküler duvar kalınlığının ve ventriküler sertliğin artması KA'ya neden olmaktadır. Amiloid proteini meydana getirdiği atriyal tutulum bu hastalıkta AF'nin yüksek prevalansına katkıda bulunmaktadır. Elektromekanik bozulmalar da bu atriyal infiltrasyondan kaynaklanır ve sinüs ritminde bile atriyal trombüs oluşumunu ve tromboemboli riskini arttırmaktadır (61–63). Ek olarak, amiloid hafif zincir(AL) amiloidoz hastalığında, amiloid kalbin küçük arteriollerinin içinde ve / veya çevresinde birikerek anjina benzeri klinik semptoma hatta bazı durumlarda miyokard enfarktüsüne de neden olabilmektedir (64). Mikrovasküler amiloid infiltrasyonu olan hastalarda pozitron emisyon tomografisi (PET) ile koroner akım rezerv anormallikleri olduğu bildirilmiştir (65). İnterstisyel infiltrasyona ek olarak, AL amiloidozunda kardiyak disfonksiyon da direkt hafif zincir birikiminden kaynaklanabilir (66). Amiloidojenik serbest hafif zincirler, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve bunun sonucunda hücre ölümüne yol açan lizozomal disfonksiyona sebep olur (67).

2.6.3. Sınıflandırılması

Amiloidozun sınıflandırılması öncü proteinin tipine dayanır. Pek çok amiloidoz türü arasında yaklaşık tüm klinik KA olgularında (>% 95) transtiretin amiloidoz (ATTR) veya AL amiloidoz sebep olmaktadır (68–70). Hastalarda görülen ATTR, karaciğerde üretilen yapı olan transtiretin (TTR) anormal şekilde üretilip ilgili organlarda agregrasyonu sebep olmaktadır.

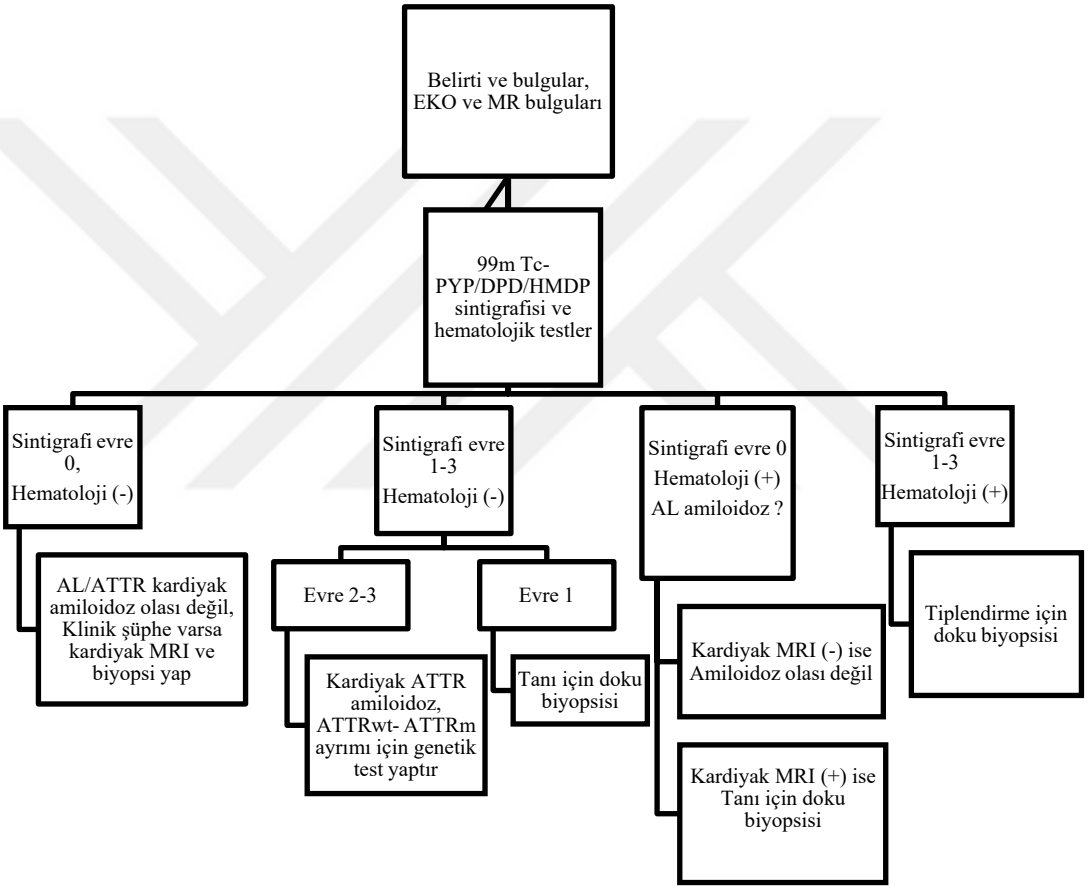
Daha çok erkeklerde gözlenen doğal tip ATTRwt'nin (ATTR wild type; eskiden senil sistemik amiloidozis olarak bahsedilmekte) sıklığı ileri yaşta daha fazla ve kişilerin yaş ortalaması >60 olarak görülmüştür (71). Araştırmalar bize ATTRwt'nin KY'de zor ayırt edici bir hastalık olduğunu ve sıklığının diyastolik disfonksiyon bulgusu olan hasta grubunda % 13 ve ciddi aort darlığı tespit edilen bunun sonucunda TAVİ işlemi yapılan hasta grubunda da % 16 civarı sıklığı olduğunu söylemektedir (72,73).

Amiloidoz hastalığında genetik bozukluk sonucu açığa çıkan mutant TTR amiloidozu (mTTR) seyrek olarak görülmektedir. Her yaş diliminde görülebildiği gibi genellikle 30-70 yaş dilimi içerisinde) 120'den fazla amiloidojenik TTR mutasyonu tarafından çeşitli organ tutulumu ve klinik semptomlar meydana getirmektedir.

Hematolojik sebebe bağlı primer veya AL amiloidozis, plazma hücre diskrazisi sebebiyle immünoglobulin hafif zincirlerin agregasyonundan kaynaklanan, oldukça seyrek rastlanan ve ve rastlanıldığında en mortal seyreden hastalık tipidir (74). Karaciğer, renal tutulum, santral ve periferik sinir yapılarını, plevral ve kardiyak yapıları da tutan bir amiloid türüdür. Kardiyak patoloji yaklaşık olarak 40 yaş üstü kişilerde (% 50-70) görülmekte ve AL yapıların yanlış katlanmaları sonucu miyositlerde doğrudan disfonksiyon meydana getirir ve bu durum hastalık gidişatında önemli bir etkendir (54,75). Daha çok AL amiloid hastalarında görülen spesifik bulgu, periorbital purpura ve makroglossi olabilmektedir (76). Toplumda amiloid kardiyomiyopatisine az da olsa sebep olabilen başka nedenler arasında serum amiloid A(AA) ve ApoA-1 amiloidoz sayılabilmektedir.

2.6.4. Tanısı

Amiloidozdan şüphelenmek tanısal süreçte en önemli adımdır. Sistemik AL amiloidozu, ATTR ile ilişkili periferik sinir sistemi tutulumu veya ATTR genetik bozukluk saptanırsa, amiloidoz ve KY'ye spesifik şikayet yada klinik şüphe durumunda KA düşünülmeli ve derhal ileri inceleme yapılmalıdır. Görüntüleme tetkikleri, sintigrafi tetkiki ile tanıya yaklaşılmaktadır. Nükleer görüntüleme yöntemleri ATTR'de ön plana çıkmaktadır.



Şekil 2.2: Kardiyak amiloidoz tanı algoritması

(AL: Amiloid hafif zincir, ATTR: Transtretin amiloidoz, ATTRwt: Doğal transtretine bağlı amiloidoz, mTTR: Mutant transtretine bağlı amiloidoz, MRI: Manyetik rezonans inceleme)

Tanısal değerlendirme KA'da şu şekilde meydana gelmektedir. Hastanın şikayet ve semptomları doğrultusunda amiloidoz ön tanısını düşünmek, ileri görüntüleme incelemeleri, farklı dokulardan biyopsi örnekleriyle amiloid tutulumunu ortaya çıkarmak, saptanan amiloidozun hangi primer proteinden köken aldığını saptamak, tutulan doku ve organı değerlendirmek. Hastalarda ilk incelemede; semptom ve bulguların varlığı, laboratuvar tetkikler, EKG ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemeleri de olacak şekilde bir algoritma belirlenmelidir (Şekil 2).

2.6.5. Klinik Bulgular

Amiloid birikimlerinin toplanmasından dolayı oluşan kalp kası uyumunun azalmasıyla ile fonksiyon bozukluğu meydana gelen miyokart hücrelerinde bu durum geri dönüşümsüz olduğundan klinikte KY oluşmaktadır. Kalp kası hücrelerinde amiloid AL zincirler toksik olabilir ve yaklaşık derecede tutulumu olan TTR amiloidozu olan kişilerle değerlendirildiğinde; klinikte AL amiloidozlu hastalar daha dramatik klinik tablo ve prognoz ile karşımıza çıkmaktadır (60,77). Hastalığın son dönemlerinde; başka edinsel ve kongentital kardiyak hastalıklardan farklı olarak, SV'de relakasyon oluşamadığı için SV disfonksiyonu meydana gelir ve ek olarak, amiloid zincirler atriyal birikim de meydana getirdiği için atriyal kontraksiyon azalır ve ventrikül volüm yükü azalır. Bütün bunlar düşünüldüğünde atım volümü ve kardiyak debi azalır, sıvı intrakardiyak birikimden dolayı basınçlar belirgin olarak yükselmektedir.

Klinikte KA; pretibial ödem, juguler venöz basıncın artması, karaciğer sıvı birikimi(konjesyon), batında asidite ve nefes darlığı gibi baskın olarak sağ yüklenme bulguları ile RKMP'nin sebep olduğu klinikle ortaya çıkmaktadır; kardiyak debi azalmasına bağlı bulgular, son dönem KY olgularında görülmektedir. Tipik vasıfta göğüs ağrısı sık görülmez, ancak koroner kılcal damarların tutulumu sık görülür bu tutulum belirgin anjina yaratmaz. Bu kişilerde kalp yetmezliğinin temel ilaçlarından olan digoksin, ADEI(anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü), ARB(anjiyotensin

II reseptör blokörü), BB, KKB gibi ilaçlara hipotansiyon ön planda olmak üzere intolerasyon gelişmektedir (2). Hastalar ilaca bağlı veya bağımsız olarak da hipotansiyondan ve aritmilerden dolayı senkop veya presenkop kliniği gösterebilirler (78). Senkop daha çok bradiaritmiler yada yüksek dereceli AV blok yada çok nadir rastlanan ventriküler aritmiler sebep olur. Amiloide bağlı kalp yetmezliğinde; diüretik tedavinin fazlalığı ve disotonomi ile meydana gelen ortostatik veya efor esnasında oluşan hipotansiyon da senkopa neden olmaktadır. Bu hastalarda kardiyak tromboembolizm tehlikesi altındadır. Atriyum duvarlarında amiloid fibrillerinin birikimi meydana geldiğinden bu hastalarda sinüs ritmi olsa bile, atriyal fonksiyon bozukluğu olabileceği için atriyuma bağlı pıhtı ihtimali yüksektir (79,80). ATTRwt ve aort stenozu birbirleri ile yakından ilişkiye sahiptir ve bazılarında hem ATTRwt, hem de aort stenozu bulunmaktadır (71,81,82). RKMP'ye sebep olan ATTR'nin, düşük gradiyentli düşük akımı olan aort stenozuna sebep olan bir neden olabileceği düşünülmektedir.

2.6.6. Laboratuvar ve EKG Bulguları

Laboratuvar bulgularında renal hastalığı olan kişilerde kan üre azotu (BUN) ve kreatinin artışı, albümin düşüklüğü, idrarda protein kaçağı ve lipit bozuklukları, konjesyona bağlı karaciğer bozukluğu olan kişilerde ise kanda bilirubin, alkalen fosfataz, ürik asit yüksekliği meydana gelebilir. Natriüretik peptidler, kardiyak troponin T ve I değerleri KA'lı olan kişilerde sık olarak artış görülmektedir(2); daha çok wtATTR'lerde daha az sıklıkla olup, AL amiloidozu olan kişilerde (hafif zincirlerin kardiyak tutulumuna bağlı) daha fazla artış görülür. Semptomu ol mayan kişilerde kanda saptanan artış gösteren troponin T ve NP değerleri erken tanı göstergesi olabilmektedir(2).

EKG'de KA'li hastalarda ekarte edici özellik SV duvar kalınlığı artışıyla QRS voltajı amplitüdü arasındaki uyumsuzluk tanıya yardımcı olabilmektedir. EKG'de bu bulguya rastlanması düşük sensiviteye sahiptir ve düşük voltaj sıklığı KA etyolojisine göre sensivitesi değişkenlik göstermektedir, AL amiloidozu olan kişilerde (%60) TTR amiloidozu olan kişilere göre (%20) daha fazla görülmektedir (83,84). Bu sebepten dolayı düşük QRS voltajının yokluğunda, ATTRwt hastalarında KA ekarte edilemez. Hastalarda ATTRwt varlığında, % 30'unda SV'de hipertrofi

(SVH) yada sol dal bloğu olan kişilerde yüksek voltaj kriterlerine uyum ve % 70'inde psödoenfarkt paterni görülmektedir. QRS intervalinde atma, sino-atriyal nodu ve His-Purkinje liflerine etki eden ileti sistemi bozuklukları da sık görülmektedir (85). Bundan dolayı, SVH bulgusu ile gelen ileri yaş bir olguda AV ileti sistemi bozukluğu olması durumunda KA'dan şüphelenmek gerekmektedir. Sol atriyum tutulumundan dolayı da AF'de çok sık rastlanılmaktadır, en fazla sıklık ATTRwt (% 40) görülürken, mTTR (% 11) ve AL (% 9) tutulumlardaysa daha az sıklıkla görülmektedir (86).

2.6.7. EKO Bulguları

Klinikte KA bulgusu olan ve yüksek ihtimal düşünülen hastalarda ilk uygulanacak kardiyak görüntüleme methotudur. Ekokardiyografik belirteçler hastalara özgül görülmemekte olup, birtakım semptomlar klinikte KA tanısına yakınlaştırmaktadır. Özellikle SV duvarda birikim, genişleme görülmeyen küçük ventriküllerde hipertrofi görünümü oluşturmaktadır. Diğer spesifik belirteçlere örnek olarak; valvüler yada interatriyal septum hipertrofisi ve miyokardın benekli görünümü (granüler sparkling) gösterilebilir(2). Atriyum birçok hastada genişlemektedir. AL ve ATTR hastaları kıyaslandığında birkaç yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmektedir. SV ve sağ ventrikül kitlesinde daha fazla artmaya bağlı olarak sistolik fonksiyonlarında düşme, ATTR hastalarında daha sık izlenmektedir (87). SVH AL amiloid hastalarında tipik bulgu olarak simetrik görülürken, ATTR'de daha çok asimetrik septal bölge hipertrofisi (septumda sigmoid görünüm hastaların % 70'inde, ters septal kurvatür görünümü % 30'unda) gözlenmektedir(88). SV çıkış yolu stenozu daha az görülmektedir. EF, SV'de son dönem hastalarına kadar normal seviyelerde saptanabilir fakat atım volümü amiloid hastalarında daha önemli belirteç olup amiloide bağlı tutulumun erken dönemlerinde bile azalması görülebilir (89).

Radyal eksenlere göre longitudinal eksenlerde sistolik duvar hareket hızı azalması KA'da erken dönemde tanı belirteçlerinden birisidir. Ayrıca sistolik fonksiyonların incelenmesinde önemli yeri olan GLS'de değerinde azalma da , KA'nın erken dönemde tanı belirteçlerinden birisidir. Strain parametrelerinden biri olan apikal segmentin rölatif olarak korunması (apikal longitudinal strain/ortalama

mid ve bazal segment>1 olması) ise amiloidoz kardiyak tutulumda spesifik bir göstergedir (duyarlılığı %93, özgüllüğü %82 saptanmıştır). Sol ve sağ ventrikülde gevşeme bozukluğu ile görülen ve daha sonra restriktif dolum paterni oluşturan diyastolik fonksiyon bozukluğu izlenmektedir. Triküspit kapakta regürjitant akım tepe hızından saptanan pulmoner arter sistolik basıncının derecesini yansıtmaktadır. Bunun sebebi ise ciddi şekilde artan SV'deki diyastol sonu basınçlardır. Sebebi belli olmayan SVH, perikard mayi görülmesi, interatriyal septum hipertrofisi, özellikle aort kapağı olmak üzere valvüler yapılarda stenotik bulgu, hipertrofik SV duvarında ise tipik granüler tutulum görünümün olması, doku doppler görüntülemesinde E dalgasında azalma, apikal korunma paterni ile birlikte azalmış SV longitudinal strain(LS) ölçümü, mitral anuler S' dalgasının ≤6 m/s olması veya morfolojik olarak KA ile kolere aort stenozu (düşük akım-düşük gradiyent ve ileri yaş) gibi EKO ölçümlerinde hastalıktan şüphelenerek ileri tetkik ile hastalar incelenmelidir.

2.6.8. Kardiyak MRI

Hastalarda KA şüphesi varsa kardiyak MRI önerilmektedir. Kardiyak MRI, erken safhalarda KA'u olan hastalarda hipertrofi bulgusu olmadan tanıyı erken dönemde gösterebilir, ancak görüntüleme bulgularına göre amiloid tipi açısından ekarte edici özelliğe sahip değildir. SVH oluşmadan hastalığı tespit edebileceği için göstermede etkin olduğundan; AL ve ATTR ile ilişkili amiloidozda periferik sinir sistemi bozukluğu yada mTTR durumunda MRI ile inceleme yapılmalıdır (90,91) SVH'ı olan kişilerde, MRI de çıkan sonuçlar KA ile kolere görülmezse, KA ekarte edilir ve başka SVH sebepleri araştırılmalıdır. Kardiyak MRI'da beklenen en önemli bulgu geç gadolinyum tutulum (LGE) paterni olup, bu durum amiloidoz hastalığında sensitiftir, miyokard tutulumunun miktarına göre LGE başlangıç evresinde subendokardiyal tutulum, son evrelerde ise transmural tutulum görülebilir. LGE'yi endomiyokardiyal biyopsi incelemesi, EKO ve diğer klinik bulgularla kıyaslayan çalışmaların değerlendirilmesinde, LGE'nin KA hastalarında sensitivitesi % 85 ve spesifitesi % 92 olduğu izlenmiştir (92). İnter ventriküler septumda MRI görüntülemesinde LGE tutulumuna bağlı subendokardiyal beyaz çizgiler ile mid-miyokardiyal alanda ortada siyah tutulumun izlenmesi, "zebra benzeri" meydana getirmektedir (93). Tanısı olan AL amiloidoz hastalarında, MRI sonuçları KA'a ait

bulgular olduğunu gösteriyorsa, yüksek spesifite ve sensiviteyle KA tanısı konulmuş olur (93–96).

Yöntemlerden biri olan pirofosfat (PYP) sintigrafisi ise, AL amiloidozu olan hastalarda kardiyak AL tutulumu düşük evre tutulumu (evre 0 veya evre 1) olmasından dolayı faydalı bir tetkik olarak kullanılmamaktadır(97). AL amiloidozundan kuşkulanılan hastalarda, görütülemede MRI bulguları KA ile kolereyse; değerlendirme için kanda monoklonal protein ölçümü yapılmalı ve monoklonal protein saptanırsa AL amiloid ileri inceleme için kemik iliği biyopsisi gibi daha detaylı testlerin alınması gerekmektedir.

2.6.9. Biyopsi

Yukarıda bahsedildiği gibi, yapılan testlerde AL amiloidoz açısından şüphe uyandıran kişilerde; kanda monoklonal protein saptanırsa, hematolog önderliğiyle ileri değerlendirme amacıyla biyopsi incelemesi gerekmektedir. Bu hastalarda doku örneklemesi yapılmakta olup, ilk tercih kemik iliği biyopsisidir. Kemik iliği biyopsisi tanı için yeterli değilse, vücudun diğer doku yerlerinden (rektum, batın yağ dokusu, oral mukozal bölge gibi) biyopsi alınmalıdır. Tiplendirme için olguların hemen hemen hepsinde; ekstrakardiyak dokulardan alınan biyopsi ve KA ile kolere kardiyak MRI yapılmalıdır. Alınan dokulardan alınan hücre örnekleri amiloid türünü saptamakta kullanılır. Alınan örnekte monoklonal proteinin olması AL amiloide yaklaştırsa da , doku biyopsisi yapılması gerekmektedir; çünkü diğer amiloide sebep olabilecek, önemi belirlenmemiş olan monoklonal gammopati (MGUS) ATTR yada MGUS ile başka amiloidoz tipleri de (örn. ApoA1 veya AA) gibi hastalıklar monoklonal protein meydana getirebilir (98).

2.6.10. Radyonükleer Görüntüleme

^{99}Tc-DPD ve ^{99}Tc-HMDP difosfonat işaretleyicileriyle vücut sistematik olarak değerlendirilirken, kardiyak tutulum açısından ATTR-KA için oldukça sensitiftir ancak spesifik değildir. Özellikle KA (veya önceki miyokard enfarktüsünün) yokluğunda, kemik işaretleyicilerin miyokard tutulumu yoktur; bu nedenle, kemik duyarlı işaretleyicilerle yapılan kardiyak sintigrafi, KA'yı hipertrofik kardiyomiyopati gibi taklit eden diğer hastalıklardan ayırt edebilir (99). Kemik

duyarlı işaretleyicilerle yapılan kardiyak sintigrafi, diğer tanı teknikleriyle belirgin kardiyak tutulumu olmayan taşıyıcılar da dahil olmak üzere kardiyak ATTR'nin erken tanımlanmasında özellikle hassastır (100–102). Ayrıca,^{99}Tc-DPD/HMDP, ekstra-kardiyak (iskelet kası ve akciğer) amiloid infiltrasyonunu tespit etme imkanı sağlar. Kardiyak sintigrafide kemik tutulumlu işaretleyicilerle kalp-kontralateral (H/CL) akciğer tutulumu, kalp-tüm vücut (H/WB) tutulumu ve kalp-kemik tutulumu hem 1. hem de 3. saatte bakılarak oranları değerlendirilmektedir.

Amiloidoz görüntüleme için çeşitli amiloid bağlayıcı tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve PET radyo işaretleyiciler mevcuttur. ^{99}Tc-aprotinin (103,104) ve ^{123}I-serum amiloid P-komponenti (^{123}I-SAP) (105) başlangıçta sistemik amiloidozu görüntülemek için geliştirilmiştir, ancak kötü sinyal-parazit oranı ve ensefalopati riski nedeniyle KA'yı görüntülemede yararlı olmamışlardır. Alzheimer hastalığında beta amiloidi görüntülemek için, yapısal olarak tioflavin-T'ye benzeyen ve amiloid fibril yapısına bağlanan ^{18}F-florbetapir, ^{18}F-florbetaben, ve^{18}F-flutemetamol şu anda beta-amiloid görüntüleme için FDA onaylıdır. PET amiloid bağlayıcı radyo işaretleyiciler ile ilgili literatür sınırlı olduğundan çalışmalar ilerledikçe daha fazla kullanımı olacaktır.

Tipik vasıfta semptomatik ve şikayetleri olan KEFKY tanılı olanlarda ATTR amiloidozu araştırmak için nükleer görüntüleme veya kardiyak MRI değerlendirilebilinir. Hastalarda monoklonal protein bulunamazsa; 99mTc-pirofosfat (PYP), 99mTc 3,3- difosfono-1,2-propanodikarboksilik asit (DPD) yada 99mTc-hidroksimetilen difosfonat (HMDP) kemik sintigrafisi çekilerek, kalpte amiloid maddenin yeri ve miktarı saptanır. Evre 0 sintigrafi dağılımı, TTR tipi KA'nın yer almadığını işaret ederken, sintigrafide evre 1 sintigrafi dağılımı çeşitli KA çeşitlerinde de olduğundan, amiloidozun varlığı ve türünün belirlenmesi için endomiyokardiyal biyopsi yapılmalıdır. Hematolojik nedenlere bağlı plazma hücre diskrazisine ait tanısı olmayan hastalarda evre 2 veya 3 sintigrafi dağılımı, ATTR kardiyak tutulum için yüksek spesifiktir, bu sebeple doku biyopsisi endike değildir. Genetik test evre 2-3 çıkan hastalarda mTTR veya ATTRwt tipini değerlendirmek için yapılmalıdır. Bilinen sistemik AL amiloidozu olan kişilerde kardiyak tutulumu değerlendirmek için MRI bulguları da kardiyak AL amiloidoz tanısını koydurur, bu

sebeple endomiyokardiyal biyopsiye gerek yoktur. Monoklonal protein değerlendirilmesi, kemik iliği biyopsisi yada doku örneklemeleri (örn. yağ dokusu, bukkal, rektal) AL amiloidozundan yüksek ihtimali olan hastalarda yapılmalıdır.

Özetle; hematolog tarafından belirlenen sistemik AL amiloidozu olan, ATTR ile ilişkili periferik nöropati bulguları veya mTTR taşıyıcılığı olan KA riski yüksek hastalarda, AL yada ATTR olup SV duvar kalınlığı olanlarda, sebebi bilinmeyen KEFKY öykülü ileri yaş kişide bilateral KTS varlığı, tedavilerde çok sık uygulanan kardiyak medikasyonlara karşı intolerans gerçekleşen, NT-proBNP değerlerinin yüksek, tansiyon değerlerinin düşük gözlendiği yada ortostatik hipotansiyon bulgusu izlenen yaşlı erkeklerde, amiloidozun kardiyak tutulumuna işaret eden EKG yada EKO bulgusu olanlarda KA kesin tanısı için kardiyak MRI, nükleer tıp, doku örneklemesi veya genetik inceleme yapılmalıdır.

2.6.11. Kardiyak Amiloidoz Ayırıcı Tanısı

HKMP, HT, KEFKY ve Fabry hastalığı gibi SVH'in izlenebileceği diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (1). Klinikte KEFKY belirti ve bulguları ile karşımıza çıkan, KA'a bağlı KEFKY olduğu düşünülen hastalarda, son gelişmelerle birlikte günümüzde kullanılma sıklığı artan kardiyak MR, EKO, nükleer sintigrafi, genetik incelemeler ve RF diye adlandırılan KA hastalığıyla yüksek ilişkili olduğu saptanan kardiyak ve kardiyak dışı bulgular ile KA daha kolay tanınan ve tedavi edilen bir duruma gelmiştir(9). Hastaların değerlendirilmesinde ekstrakardiyak bulgular arasında klinikte polinöropati, otonomik disfonksiyon, KA'de görülebilen cilt bulguları, makroglossi, sağırlık, bilateral KTS, biseps tendon rüptürü, lomber spinal darlık, KA'da görülen spesifik göz tutulumu görülürken laboratuvar tetkikinde ise renal yetmezlik ve proteinüri izlenmektedir. Kardiyak bulgulara bakılacak olunursa klinikte önceden HT olan olguda normo-hipotansiyon gelişmesi, elektrokardiyografi (EKG)'de psödo enfark paterni, düşük QRS voltajı, AV blok gözlenmesi, laboratuvarda uygunsuz NT-proBNP yüksekliği, dirençli troponin seviyesinin yüksekliği, EKO'da miyokardda granüler sparkling görünümü, sağ ventrikül duvar kalınlığının artması, SV duvar kalınlığının artması, perikardiyal efüzyon izlenmesi, kardiyak MRI'da ise geç gadolinyum tutulumu, T1 değerinin

uzaması, ekstrasellüler volümün uzaması ve gadolinyum kinetiği bozulması izlenmektedir.

Tipik olarak KA'lı hastaların ileri evrelere kadar SVEF'si korunmuştur, düşükse diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Kardiyak MRI'da, hem AL hem de TTR KA tipleri için yüksek duyarlılığa sahip özelliklerin ve literatürde yer alan tipik, yaygın global veya segmental subendokardiyal LGE gibi spesifik bulguların araştırılması gerekir. Fabry hastalığı veya HKMP'si olan hastalarda LGE sıklıkla görülmesine rağmen, bu durumlardaki LGE paterni KA'da görülenlerden farklıdır. Ayrıca ATTR'de, diğer SVH yapan nedenlerden farklı olarak kemik sintigrafisinde tutulum izlenmektedir.

Tablo 2.8. Kardiyak Amiloidoz RF'leri

<table>
<tr><th>Tipi</th><th>Kırmızı bayrak (RF)</th><th>Tipi</th><th>Kırmızı Bayrak (RF)</th></tr>
<tr><td>Ekstrakardiyak</td><td></td><td>Kardiyak</td><td></td></tr>
<tr><td rowspan="11">Klinik</td><td>Polinöropati</td><td>Klinik</td><td>Önceden HT Olan Olguda Normo-Hipotansiyon Gelişmesi</td></tr>
<tr><td>Otonomik Disfonksiyon</td><td rowspan="3">EKG</td><td>Psödo Enfark Paterni</td></tr>
<tr><td>Cilt Bulguları</td><td>Düşük QRS Voltajı</td></tr>
<tr><td>Makroglossi</td><td>AV Blok</td></tr>
<tr><td>Sağırlık</td><td rowspan="2">Laboratuvar</td><td>Uygunsuz NT-ProBNP Yüksekliği</td></tr>
<tr><td>Bilateral Karpal Tünel Sendromu</td><td>Troponin Seviyesi Yüksekliği</td></tr>
<tr><td>Biseps Tendon Rüptürü</td><td rowspan="5">EKO</td><td>Miyokartta Granüler Sparkling</td></tr>
<tr><td>Lomber Spinal Darlık</td><td>Sağ Ventrikül Duvar Kalınlığı Artışı</td></tr>
<tr><td>Oküler Bulgular</td><td>Duvar Kalınlığı Artışı</td></tr>
<tr><td>Ailede Amiloid Öyküsü</td><td>Perikardiyal Efüzyon</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Laboratuvar</td><td>Böbrek Yetmezliği</td><td>Düşük LS ile Apikal Bölgenin Korunması</td></tr>
<tr><td>Proteinüri</td><td>Kardiyak MRI</td><td>Subendokardiyal Geç Gadolinyum Tutulumu</td></tr>
</table>

Tablo 2.8. "Devam". Kardiyak Amiloidoz RF'leri

			T1 Değerinin Uzaması
			Ekstrasellüler Volümün Artması
			Gadolinyum Kinetiği Bozulması

(AV: Atriyoventriküler, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, MRI: Manyetik rezonans inceleme, RF: Kırmızı bayrak)

2.6.12. Tedavi

Amiloid fibrillerini oluşturan öncül proteinlerin azaltılmasının KA prognozunun iyileştirilmesinde temel rolü vardır. Bunun için AL amiloidozda serbest hafif zincir proteinleri azaltan kemoterapi kombinasyonları, TTR amilodozda ise farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren antifibriller tedaviler kullanılabilmektedir. Semptomatik KA tedavisi iki yönlüdür; KY ve bulgulara yönelik tedavi, altta yatan hastalığın tedavisi. KY tedavisine genellikle ATTR olan hastalar, AL amiloidozlu hastalara göre daha iyi yanıt verir. Bununla birlikte, AL amiloidozunda altta yatan hastalığın tedavisi için çok daha fazla terapötik seçenek vardır ve eğer plazma hücresi diskrazisi kontrol edilebilirse, KY'nin serum biyobelirteçlerinde genellikle nispeten daha hızlı bir azalma izlenir (87).

Sıvı yüklenmesi bulgularına yönelik tedavide kıvrım (loop) diüretikleri, KY tedavisinin temelini oluşturur. Ödem şiddetli ise, hastaneye yatış ve intravenöz diüretiklerin başlanması, aşırı diürez azotemiye yol açabileceğinden, kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının dikkatle izlenmesi gereklidir. Loop diüretikleriyle birlikte aldosteron antagonisti tedavisi (örn. spironolakton) de genellikle iyi tolere edilir. Beta blokerler(BB) genellikle sistolik KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmasına rağmen, KA nedeniyle KY gelişmiş hastalarda kanıtlanmış bir faydası olmadığı gibi, bu hastalarda kardiyak output kalp hızına bağlı olabileceği için, KY kliniğini kötüleştirebilirler. Amiloid fibriller digoksine bağlanır ve bu etkileşim dijital toksisiteye karşı saptanan artan duyarlılığı açıklayabilir. Digoksinin amiloid kardiyomiyopatisine bağlı KY tedavisinde bir rolü olmamasına rağmen, özellikle hipotansiyon BB kullanımını imkansız hale getirdiğinde, AF ve hızlı ventriküler yanıtı olan hastalarda digoksinin dikkatli kullanımı bazen değerli olabilir. Kalp atış hızını yavaşlatmak için kullanılan ve diyastolik KY'de (örn. hipertansif kalp hastalığı

veya HKMP'de) ventriküler gevşemeyi artıran verapamil veya diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri, KA'da etkisizdir. Hatta bu ilaçlar kontrendikedir, çünkü negatif inotropik etkileri muhtemelen amiloid fibrillere anormal bağlanma nedeniyle derin olabilir ve düşük atım hacmine ve kardiyak debiye kompansatuar olarak artacak kalp hızı yanıtını baskılayabilirler (106–108). Amiloidli bir hastada AF gelişirse trombüs riski çok yüksek olduğu için antikoagülasyon endikedir ve skora bakılmaksızın tüm hastalar çok yüksek risk altındadır. Atriyal yetmezlik, sinüs ritmi varlığında bile amiloidozda çok yaygındır ve özellikle AL tipi amiloidoz atriyal trombüs oluşumu ile ilişkilidir (109). Sinüs ritmi olan hastalarda antikoagülasyonun rolü belirsiz olsa da; özellikle AL tipi varsa, transmmitral A dalgası veya sol atriyal apendiks hızlarında azalma saptanan hastalarda antikoagülasyon düşünülebilir.

Altta yatan hastalığın tedavisinde ise, AL amiloidoz için spesifik terapi; AL amiloid oluşumundan sorumlu altta yatan plazma hücresini ortadan kaldırmak amacıyla kemoterapi ve / veya otolog kök hücre nakli uygulanmasını içerir. Tedavinin amacı, hafif zincir seviyelerinde ≥ %90 azalma sağlamaktır. Kardiyak AL amiloidozlu hastaların büyük çoğunluğunda kalp dışı organlarda da amiloidoz vardır ve bu nedenle kalp nakli için uygun aday değillerdir (110). TTR amiloidozunun spesifik tedavisi, NYHA fonksiyonel sınıf I ila III'e sahip ATTR kardiyomiyopatisi olan hastalar için non-steroid antiinflamatuar özellikleri taşımayan bir benzoksazol türevi olan tafamidis tedavisini içerir. Tafamidis, TTR tetrameri üzerindeki tiroksin bağlanma bölgelerine bağlanarak dolaşımdaki tetramerleri kararlı hale getirmektedir. Randomize bir çalışma; tafamidis tedavisinin kardiyovasküler nedenli yatışların yanı sıra mortaliteyi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesindeki düşüşleri azalttığını bulmuştur (111). Amiloid kardiyomiyopatisi için FDA onayını almıştır. Kalpte izole amiloidoz olması nedeniyle ATTRwt'li hastalar genellikle kalp nakli için daha uygun adaylar gibi görünse de, çoğu hasta ileri yaşları nedeniyle yapılamamaktadır. Daha genç yaşta başvuran ATTRwt'li bazı hastalarda başarılı kalp nakli gerçekleştirilmiştir (112). Mutant kaynaklı TTR KA'sı olan hastalar ise genellikle ATTRwt saptanan hastalardan daha gençtir ve amiloid nöropatisi yok veya hafifse kalp nakli için aday olabilirler. Karaciğer transplantasyonu için mTTR kardiyomiyopatisi teşhisi konan hastalar değerlendirmeye tabi tutulmalıdır, çünkü ATTRm'li seçilmiş hastalarda bu tedavi küratif olabilir. Amiloid pozitif bir biyopsiye sahip olduğu tespit edilen TTR

mutasyonu olan bir hastanın, karaciğer nakli için mümkün olduğunca erken zamanda değerlendirmeye alınması gerekir. Bununla birlikte, mTTR karaciğerde üretildiğinden, nakledilen kalpte nüksü önlemek için veya önemli KY ile amiloid kardiyomiyopati mevcutsa izole karaciğer nakli kontrendike olup, kombine karaciğer ve kalp nakli yapılmalıdır (113,114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

29 Eylül 2020 tarihli 32 karar numaralı Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı ve 10 Aralık 2020 tarihli etik kurul güncellemesi ile çalışma başlatıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına Ekim 2020 ve Kasım 2022 tarihleri arasında başvuran KEFKY tanısı alan toplam 213 hasta dahil edildi. Hastalardaki KEFKY tanısı AKD kılavuzlarına göre değerlendirildi ve tanısı konuldu (12). Şiddetli kalp kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, sarkomerik hipertrofik kardiyomiyopati veya miyokardiyal depo hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Klinikte KA şüphesi olan 213 hastada 46'sının 9'u takip sırasında exitus olması, 37'si ise kontrole gelmemesinden dolayı Teknesyum - pirofosfat (99mTc - PYP) kardiyak sintigrafisi yapılamadı. Toplamda kalp sintigrafisi çekilen 167 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1. Demografik, Komorbidite ve Laboratuvar Özellikleri

Başvuru sırasında demografik özellikler, komorbiditeler ve hastanın medikasyonu ile ilgili bilgiler toplandı. Geniş biyokimyasal biyobelirteçler, tam kan sayımı parametreleri, tiroid fonksiyon parametreleri, KBH, ≤60 ml / dk / 1,73 m2 tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) varlığı olarak belirlendi. Kardiyak biyobelirteçlerden olan NT -proBNP ve serum veya idrar monoklonal protein sonuçları değerlendirildi. H2FPEF skoru, Mayo Clinic tarafından geliştirilen ve klinik olarak doğrulanan bir skorlama sistemidir. Toplam skor, klinik değişkenlere göre belirlenen puanlar aracılığıyla olmaktadır. Puan aralığı 0 ila 9 arası olarak belirlenmiştir (20).

Vücut kitle indeksi >30 kg/m2 olanlar 2 puan, HT tanısı olup iki veya daha fazla antihipertansif ilaçla tedavi edilenler 1 puan, paroksismal veya dirençli AF'si olan 3 puan, doppler EKO kullanılarak pulmoner arter sistolik basıncı >35 mmHg olanlar 1 puan, 60 yaş üstü 1 puan, doppler ekokardiyografik görüntüde dolum basıncı ölçümünde E /e' >9 olanlar 1 puan almaktadır.

HFA-PEFF skoru ise, fonksiyonel, morfolojik ve biyobelirteç kriterleri değerlendirmeye dayalıdır (21). Her belirteçten en fazla 2 puan alarak puan aralığı 0 ila 6 arasında olmaktadır.

3.2. RF Özellikleri

Ekstrakardiyak klinik RF olarak polinöropati, disotonomi, bilateral KTS öyküsü, biseps tendon rüptürü, lomber spinal stenoz, pozitif aile öyküsü ve makroglossi, kardiyak RF'ler olarak hipotansiyon veya β - blokerler / anjiyotensin - dönüştürücü enzim inhibitörlere karşı toleranssızlık, EKG'de düşük voltaj, psödoenfarkt paterni, atriyoventriküler (AV) iletim anomalileri araştırıldı. EKO RF'leri olarak miyokardiyal granüler sparkling, artmış sağ ventrikül duvar kalınlığı, artmış kapak kalınlığı, perikardiyal efüzyon ve azalmış LS ile apikal koruma paterni içeren bulgular incelenmiştir.

3.3. EKO Değerlendirilmesi

Kapsamlı EKO, ticari olarak temin edilebilen bir sistem (EPIQ 7C, X5 - 1 dönüştürücü , Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) kullanılarak bir doktor tarafından gerçekleştirildi . Ekokardiyografik veriler, DICOM *(Digital Imaging and Communications in Medicine)* formatında dijital olarak saklandı ve çevrimdışı analiz için Philips QLAB yazılımıyla bir iş istasyonuna aktarıldı. Tüm ölçümler kılavuzların (115,116) ölçüm önerilerine göre 2D EKO görüntülemesinden elde edildi. EKO ile diyastolik disfonksiyon evrelemeleri yapılmış olup SA basınçlarında yükselme, SV relaksasyon hakkında bilgi verildi. Ekoda ölçüm olarak erken transmitral akım velositesinde (E) ve erken diyastolik doku doppler velositesine (e') bakıldı. İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT), mitral E dalga deselerasyon zamanı (MDZ), triküspit regürjitan velositesi ve SA völüm indeksi hesaplandı. Üç boşluk apikal görüntüde GLS ölçüldü. Rölatifapikal korunma indeksi şu denklem kullanılarak tamamlandı; ortalama apikal LS/ortalama bazal LS+mid LS(117). Standart 12 derivasyonlu EKG'ler kaydedildi. Elektrokardiyografi incelemesinde bazal kalp hızı, EKG'deki ritim türü, blok varlığı, QRS süresi ve voltajı, ileti sistemi defekti varlığı incelendi.

3.4. Nükleer Görüntüleme

Başlangıç analizi için Philips BrightView cihazı kullanılarak miyokardiyal işaretleyici tutulumuna dayanan iki yöntem kullanıldı; yarı kantitatif ölçümle her saat başı toplam 3 saat kardiyak tutulumun görsel olarak puanlaması ve kantitatif ölçümle

kalp tutulumunun, 1 saatte kalp üzerinde etki bölgesi (region of interest-ROI) bakılarak hesaplandı. Kalp- kontralateral göğüs (contralateral lung-CL) bölgesi ROI ortalama sayıları ve kalbin kontralateral akciğere (H / CL) oranı hesaplandı (118,119). Serum ve idrarda monoklonal gamopati yokluğunda, grade 2-3 miyokardiyal tutulum olanlar ATTR - KA için pozitif, <1,5 olanlar negatif hasta grubu kabul edildi. H/CL oranı ≥1.5 olup grade 2-3 tutulum olan ve H/CL oranı <1,5 olup grade 0-1 tutulum olanlar konkordans, H/CL oranı ≥1,5 olup grade 0-1 tutulumu olan ve H/CL oranı <1,5 olup grade 2-3 tutulumu olan hastaların sonucu diskordans kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler (SD) ortalama sayı olarak sunuldu ve normal dağılıma sahip olanlar t testi kullanılarak, normal dağılım göstermeyenlerde medyan (IQR) kullanılarak tanımlandı, karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için verileri sayı (%) olarak ifade ettik ve ki-kare testi ile karşılaştırdık. Pozitif hasta grubunun RF özellikleri ile ilişkisini saptamak için logistik regresyon analizini kullandık. Bu analizi değerlendirilmesinde Backward Stepwise methodunu tercih ettik. Elde edilen veri oranlarının < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde IBM SPSS Statistics 21.0 yazılımı (IBM Corp. Released 201 2. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY, US; IBM Corp.)kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada ESOGÜ kardiyoloji polikliniğine ve servisine başvuran hastalardan toplamda 213 hasta tarandı. 46 hastaya çalışmamız kriterlerine göre endikasyon dışı olmasından dolayı 99mTc-PYP kardiyak sintigrafisi yapılamadı. Sintigrafi sonucuna göre değerlendirildiğinde, hastaların 31'i grade 2-3 grubunda, 136'sı grade 0-1 grubunda olarak saptanmıştır. Toplamda 167 hasta değerlendirilmiştir.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 167 hastanın 64'ü erkek olup çalışma popülasyonunun %38,3'ünü oluşturmaktaydı. Transtretin KA pozitif olan grubun 12(%38,7)'si, negatif olan grubun 52 (%38,2) 'ü erkek olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,913). Tüm hastaların yaş ortalaması ± SD 69,33±11,1 idi TTR-KA pozitif hastaların negatif hastalara göre (sırasıyla 68.8±9,8'e karşı 67,9±10,3, p=0,62) istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Hastaların 65 yaş ve üzeri değerlendirilmesinde, 106'sı 65 yaş ve üzeri olup çalışma popülasyonunun %63,5'ini oluşturmaktaydı. Pozitif olan grubun 22 (%71) si, negatif olan grubun 84 (%61,8) 'ü 65 yaş ve üzeri olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,451). Diğer demografik özellikler Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi özellikleri

Değişken, ortalama, ± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Yaş, yıl	69,33 ±11,1 71 (63-76)	67,9 ±10,3 68 (64-74)	68,8 ±9,8 70 (64-74)	0,621
VKI, kg/m^2	29,4 ±5,9 29 (25-32)	29,6 ±5,8 28,9 (25,9-32,4)	28,8 ±5,2 29,4 (25-32,8)	0,998

Tablo 4.1 "Devam". Hastaların yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi özellikleri

Değişken, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Erkek Cinsiyet, (%)	64 (38,3)	52 (38,2)	12 (38,7)	0,913
≥65 yaş, (%)	106 (63,5)	84 (61,8)	22 (71)	0,451
≥65 yaş aort darlığı, (%)	9 (5,4)	6 (4,4)	3 (9,7)	0,370

(IQR: Interquartile aralık, SD: Standart deviasyon, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz, VKI: Vücut kitle indeksi)

4.2. Hastaların Fizik Muayene ve Komorbidite Özellikleri

Dispne, KY hastalarında en çok karşımıza çıkan semptomlardan olup tüm grupta 86(%51,5) hastada görülmüş olup pozitif grupta negatife göre (sırasıyla %51,6'a karşı %51,5, p=0,924) olup istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir. Diğer değişkenler olan kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH), bağ dokusu hastalığı, KAH, KBY, ortopne, PND, çarpıntı, senkop ve periferik ödemin gruplar arasında da anlamlı fark gözlenmemiştir.

Hastaların HT etiyolojisinde ise toplam 124(%74,3) hasta olup bunlar iki grup arasında pozitiften negatife göre (sırasıyla %61,3'a karşı %77,2, p=0,109) anlamlı fark izlenmemiştir. Etiyolojik nedenlerin önemli sebeplerinden biri olan DM hasta sayısı tüm grupta 56(%33,5) izlenmekte olup pozitif grupta negatif gruba göre (sırasıyla %22,6'a karşı %36, p=0,222) anlamlı fark saptanmamıştır. İleri yaşta sık etkenlerden biri olan AF grubu çalışmamızda toplam 67(%40,1) hastada görülmüş olup gruplar arası pozitiften negatif gruba göre (sırasıyla %48,4'e karşı %38,2, p=0,402) anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların 25'i sigara içmekte olup çalışma popülasyonunun %15'ini oluşturmaktaydı. Transtretin KA pozitif olan grubun 3(%9,7) 'ü, negatif olan grubun 22(%16,2) 'si sigara içmekte olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,540). Hastaların serebrovasküler olay (SVO) geçirme hikayesine bakıldığında, tüm grupta 12 hastada (%7,2) görülmüş olup pozitif grupta negatif gruba göre (sırasıyla %6,5'e karşı %7,4,

p=0,945) anlamlı fark saptanmamıştır. Detaylı olarak veriler Tablo 4.2.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2 Hasta grubunun fizik muayene ve komorbidite özellikleri

Değişken, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Ortopne	86 (51,5)	70 (51,5)	16 (51,6)	0,918
Dispne	145 (86,8)	118 (86,8)	27 (87,1)	0,924
PND	56 (33,5)	45 (33,1)	11 (35,5)	0,965
Çarpıntı	66 (39,5)	49 (36)	17 (54,8)	0,084
Senkop	4 (2,4)	3 (2,2)	1 (3,2)	0,564
Periferik Ödem	101 (60,5)	80 (58,8)	21 (67,7)	0,476
HT	124 (74,3)	105 (77,2)	19 (61,3)	0,109
DM	56 (33,5)	49 (36)	7 (22,6)	0,222
KAH	53 (31,7)	44 (32,4)	9 (29)	0,885
AF	67 (40,1)	52 (38,2)	15 (48,4)	0,402
KBY	54 (32,3)	44 (32,4)	10 (32,3)	0,885
Sigara	25 (15)	22 (16,2)	3 (9,7)	0,540
SVO	12 (7,2)	10 (7,4)	2 (6,5)	0,945
KOAH	21 (12,6)	18 (13,2)	3 (9,7)	0,768
Bağ doku Hastalığı	11 (6,6)	10 (7,4)	1 (3,2)	0,691

(AF: Atriyal fibrilasyon, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PND: Paroksismal nokturnal dispne, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz, SVO: Serebrovasküler olay)

4.3. Hastaların Laboratuvar ve Medikal Tedavi Özellikleri

Tüm hasta grubunda hemoglobin (Hb) ortalama değeri 12,4 gr/dl± 2,1 olup gruplar arasında yaklaşık olarak benzer saptanmış ve istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 12,8±2,2'e karşı 12,58±2,2, p=0,695). Platelet (PLT) değeri ortalama toplam hastada 251,5 $10^3/\mu L$ ±87,4 olup diğer grupların ortalaması toplam gruba benzer olup anlamlı fark görülmemiştir (sırasıyla 226,1±80,5'e karşı 252,9±90,8, p=0,159). Lökosit değeri ortalaması tüm hastalarda 7,5 $10^3/\mu L$ ± 2,3 olup gruplar arası değerlendirmede benzer ortalama değerlerine rastlanmıştır (pozitif gruptan negatif gruba sırasıyla 7,3±2,2'e karşı 7,4±2,4, p=0,881). Çalışmamızda indirekt bilirubin tüm gruplarda ortalaması 0,3±0,2 mg/dl saptanmış olup, TTR-KA pozitif olanlarda negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (0.40±0,45'e karşı 0.3±0.26, p=0,047). Diğer laboratuvar tetkikleri incelendiğinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiş olup tüm hasta ve gruplar arası ortalama değerler ve p değerleri tablo 4.3.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Hemoglobin, gr/dl	12,4±2,1 12,5 (10,9-14)	12,58±2,21 12,7 (11,1-14,1)	12,8±2,25 12,9 (11,6-13,9)	0,695
Platelet, $10^3/\mu L$	251±87 248 (196-306)	252,9±90,8 249,5 (196,5-304)	226,1±80,5 225 (171,5-288)	0,159
WBC, $10^3/\mu L$	7,5±2,3 7,3 (5,9-9)	7,4±2,4 7,2 (5,9-8,9)	7,3±2,2 6,7 (5,8-9,1)	0,881

Tablo 4.3."Devam". Hastaların Laboratuvar Özellikleri

Serbest T3, pg/dl	2,5±0,6 2,5 (2-3)	2,5±0.68 2,6 (2,1-3)	2,6±0,56 2,7 (2,15-2,9)	0,763
Sodyum, mg/dl	139±3,7 140 (137-142)	139.1±3.4 140 (138-141)	139.8±3,02 140 (137-142)	0,593
Potasyum, mEq/l	4,4±0,5 4,4 (4-4,8)	4,45±0,58 4,5 (4,1-4,9)	4,43±0,48 4,4(4-4,8)	0,274
Kreatinin, mg/dl	1,1±0,7 0,9 (0,8-1,3)	1,1±0.74 1 (0,76-1,4)	1,04±0,52 0,9 (0,8-1,09)	0,242
Ürik Asit, mg/dl	6,6±2,3 6,1 (5-8)	6,4±2,3 6 (4,9-7,8)	7,04±2,1 7 (5,6-7,8)	0,159
Albümin, mg/dl	4±0,5 4,2 (3,8-4,4)	4,08±0,54 4.2 (3,9-4,4)	4,1±0,41 4,1 (3,8-4,4)	0,707
ALT, u/l	17,2±11,2 14 (11-20)	16,5±9,3 15 (10-20)	20,3±14,3 14 (13-25,5)	0,224
AST, u/l	19,5±10,5 16 (14-21)	19,3±10,7 16 (14-21)	20,7±10,6 18 (15-22,5)	0,246
CRP, mg/l	11,4±16 5,3 (2,6-11)	9,8±13,3 5 (2,5-10,2)	8,7±14,3 5 (19-76)	0,367
İndirekt Bilirubin, mg/dl	0,3±0,2 0,2 (0,1-0,4)	0,3±0,26 0,2 (0,1-0,4)	0,4±0,45 0,3 (0,2-0,5)	**0,047**
TSH, mIU/l	2,4±2,1 1,9 (1,2-4)	238±1,8 1,8 (1,28-3,09)	2,37±1,93 2.1 (1,15-3,15)	0,882

Tablo 4.3."Devam". Hastaların Laboratuvar Özellikleri

NT-proBNP, pg/ml	3168±5808 1317(605-2803)	2543±4944,8 1079 (538-2275)	4106±7607,2 1423 (840-2724)	0,159
κ/ λ Oranı,	1,7±0,3 1,6 (1,5-1,8)	1.7±0,4 1,6 (1,53-1,8)	1,59±0,28 1,6 (1,5-1,7)	0,191
Serbest T3, pg/dl	2,5±0,6 2,5 (2-3)	2,5±0,68 2,6 (2,1-3)	2,6±0,56 2,7 (2,15-2,9)	0,763
NT-proBNP, pg/ml	3168±5808 1317(605-2803)	2543±4944,8 1079 (538-2275)	4106±7607,2 1423 (840-2724)	0,159
κ/ λ Oranı,	1,7±0,3 1,6 (1,5-1,8)	1.7±0,4 1,6 (1,53-1,8)	1,59±0,28 1,6 (1,5-1,7)	0,191

(WBC: White blood cell, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, CRP: C reaktif protein, IQR: Interquartile aralık, NT-proBNP: N-terminal (NT)-pro hormone BNP, NYHA: New york heart association, SD: Standart deviasyon, TSH: Tyroid stimulating hormone, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloid,)

Hastaların medikal tedavilerinde bakıldığında ise BB ilaç kullanan kişi sayısı 123(%73,7) olup pozitif grupta negatif gruba göre (sırasıyla %74,2'e karşı %73,5, p=0,914) istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Pozitif TTR-KA olanlarda

negatif TTR-KA olanlara göre mineralokortikoid reseptör antagonisti(MRA) ilaç kullanımı olan toplam hasta 32(%19,2) saptanıp pozitif grupta negatif gruba göre (%35,5'e karşı %15,4, p=0,021) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer medikal ilaçları kullanan hasta sayıları arasında KKB 35(%21), ADEI/ARB 80(%47,9), furosemid 104(%62,3), MRA 32(%19,2), antikoagülan ilaç kullanımı 70(%41,9) olarak görülmüş olup istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (p değerleri sırasıyla 0,999, 0,182, 0,19, 0,312). Diğer medikal tedavi özellikleri ve karşılaştırılmalarında anlamlı bulgu izlenmediği tablo 4.4.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların medikal tedavi özellikleri

Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
BB	123 (73,7)	100 (73,5)	23 (74,2)	0,914
KKB	35 (21)	28 (20,6)	7 (22,6)	0,999
ADEI/ARB	80 (47,9)	69 (50,7)	11 (35,5)	0,182
Furosemid	104 (62,3)	81 (59,6)	23 (74,2)	0,190
MRA	32 (19,2)	21 (15,4)	11 (35,5)	**0,021**
Antikoagülan	70 (41,9)	54 (39,7)	16 (51,6)	0,312

(ADEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin II reseptör blokörü, BB: Beta blokör, KKB: Kalsiyum kanal blokörü, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

4.4. Hastaların Ekokardiyografik ve Elektrokardiyografik Özellikleri

Hastaların EKO değerlendirilmesinde KA'ya bağlı diyastolik disfonksiyonun önemli kriterlerinden olan IVS kalınlığı (mm) tüm hasta grubunda 13,9±3,4

saptanmışken hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (13,8±3,7'e karşı 14,2±3,6, p=0,735). Bir başka önemli parametre olan PASP (mmHg) değeri tüm hasta grubunda 43,4±16,8 saptanmışken hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (43,3±18,5'e karşı 41,2±15,2, p=0,708). İnteratriyal septumda kalınlaşma tüm hastalarda 6 (%3,6) olup bu hastaların hepsi pozitif grupta saptanıp 6 (%19,4) negatif gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p=0,0001). Aort kapakta kalınlaşma olan tüm hastaların sayısı 26(%15,6) saptanıp, TTR-KA pozitif olanlarda TTR-KA negatif olanlara göre (%32,3'a karşı %11,8, p=0,011) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ve LAVmin, ml, toplam hastalarda 43,7±25 ölçülmüşken pozitif grupta negatif gruba göre (54,64±34,97'e karşı 39,35±21,37, p=0,033) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sağ atriyum dilatasyonun varlığı tüm hastalarda 88 (%52,7) iken negatif grupta pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,642) görülmemiştir. Hastalarda sol atriyum dilatasyonun varlığı tüm hastalarda 141(%84,4) iken negatif grupta pozitif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p=0,975) görülmemiştir. Diğer temel EKO görüntülemelerinde anlamlı fark çıkmayıp hastaların yüzde değerleri ve ortalama veriler tablo 4.5.'de özetlenmiştir.

Strain EKO parametreleri incelendiğinde, parametre değerlerinden olan SV GLS yüzdesi toplam hasta ortalamasında 14,3±14,7 ölçülmüş olup TTR-KA pozitif olanlarda, TTR-KA negatif olanlara göre (12,9±3,9'a karşı 14,9±2,7, p=0,005), istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, SV mid ve bazal GLS yüzdesi tüm hastalarda 14,4±3,5 ölçülmüş olup pozitif grupta negatif gruba göre (12,7±5'e karşı 15,1±3, p=0,010) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, SV apikal/ (orta + bazal) LS oranı tüm hasta grubunda 0,99±0,3 hesaplanmış olup pozitif grupta negatif gruba göre (1,29±0,65'e karşı 0,94±0,22, p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ve SA rezervuar strain yüzdesi tüm hastalarda 18,2±9,1 hesaplanmış olup pozitif grupta negatif gruba göre (14,5±9,1'e karşı 19,9±9,1, p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hastaların diğer strain EKO parametreleri incelendiğinde anlamlı fark saptanmayıp hastaların yüzde değerleri ve ortalama verileri tablo 4.6.'de özetlenmiştir.

EKG parametrelerinin incelemesinde ise, EKG'de kalp hızı ortalaması 79,1 atım/dk ±18,4 görülmüş olup gruplar arası incelendiğinde pozitif grubun negatife kıyasla (sırasıyla 78,9±18,8' e karşı 78,5±17,9, p=0,884) anlamlı fark saptanmamıştır. Yüksek voltaj bulunan toplam hasta sayısı 54 (%32,3) ölçülmüş olup TTR-KA pozitif olanlarda, TTR-KA negatif olanlara göre (%12,9'e karşı %36,8, p=0,010) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Düşük QRS voltaj sayısı tüm hastalarda 9(%5,4) saptanırken TTR-KA pozitif olanlarda TTR-KA negatif olanlara göre (%16,1'e karşı %2,9, p=0,012) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Önemli EKG parametrelerinden olan AV blok varlığı, psödo enfark paterni ve AF ritmi varlığı hasta grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemiştir (p değeri sırasıyla 0,615, 0,416, 0,402). Diğer EKG parametrelerinde de anlamlı fark izlenmemiş olup veriler detaylı olarak tablo 4.7.'de özetlenmiştir.

Tablo 4.5. Hastaların EKO değişkenleri

Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
SVEF, %	60,5±5,3 61 (57-64)	61,25±5,5 62 (57,5-65)	59,7±4,5 61 (56,7-62)	0,098
SVDSÇ, mm	47,5±6,6 47 (44,3-51)	47,3±6,03 47 (45-50)	48,3±8,3 47 (44,8-51,5)	0,509
IVS, mm	13,9±3,4 13 (11-16)	14,2±3,6 13 (11-17)	13,8±3,7 13 (11,4-16)	0,735
MDZ, msn	175±58 169 (130-221)	176,2±59,5 169 (130-222)	170,9±52,6 165 (134-214)	0,737
SV kütle indeksi, g/m ^{2}	134±46,6 126 (102-	135,8 (47,4) 126 (104-153)	137,6±48,8 132 (102-170)	0,803

Tablo 4.5."Devam". Hastaların EKO değişkenleri

	158)			
Sağ atriyum çapı, mm	41,7±7,4 41 (36-46)	41±6,7 40 (36-46)	41,2±6,7 41 (36-45,5)	0,662
Sağ atriyum alanı, cm ^{2}	17,5±5,8 16 (13-20)	16,8±5,1 16 (13-20)	18,2±6,5 18 (13-22,4)	0,336
LAVİ, ml/m ^{2}	39±15 38 (29-47)	37,5±12,5 37 (27-45,5)	44±24,5 40 (33,5-48)	0,193
Septal E', cm/s	6,4±2 9 (6,3-11,1)	6,5±2,07 6,5 (5,3-7,5)	6,1±2,06 6,2 (5-7,1)	0,457
Lateral E', cm/s	8,9±3,2 8,4 (6,4-11,9)	9,1±3,1 9 (6,7-11)	8,7±3,3 8,3 (6,2-11,7)	0,369
İVRT, msn	92±23 92 (75,5-106)	93,3±22,2 95 (77-106)	91±26,3 92 (70-106)	0,223
RWT	0,5±0,15 4 (3-5)	0,536±0,14 0,51 (0,44-0,6)	0,535±0,17 0,47 (0,43-0,6)	0,559
PASP, mmHg	43,4±16,8 42 (30-55)	41,2±15,2 39,5 (30-52)	43,3±18,5 38 (32-51)	0,708
Mitral E, cm/s	83,5±24,5 82 (65,5-102,5)	82,7±24,6 80,5 (65,5-102,5)	83,5±24,9 84 (67,5-98)	0,906
Lateral E / e'	13,5±5 13 (10-16)	13,3±5,1 12,7 (10-16)	13,4±4,4 13 (10-16)	0,662
TAPSE, mm	21,3±3,8 22 (18-24)	21,3±3,7 22 (18-24)	21,4±3,3 20 (19-24,5)	0,985

Tablo 4.5."Devam". Hastaların EKO değişkenleri

SV atım volümü, ml	68,3±31,6 65 (57-74)	58,6±16,97 61 (57-68)	98±62,61 80 (58,5-137,5)	0,132
LAVmax, ml	82,1 (35,8) 77 (59-99)	78,41 (28,07) 74,5 (58,5-95,1)	94,25 (62,93) 83 (63,7-108,2)	0,269
LAVmin, ml	43,7 (25) 37 (25,3-56,9)	39,35 (21,37) 33,3 (23,2-51,2)	54,64 (34,97) 49,9 (26,1-75)	**0,033**
LAEF, %	47 (13,7) 46,3 (37,1-58,7)	49,8 (13,1) 48,8 (39,5-61,2)	41,6 (14,7) 39,5 (32-49)	0,874
Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
SA dilatasyonu	141 (84,4)	115 (84,6)	26 (83,9)	0,975
Sol ventrikül dilatasyonu	26 (156)	21 (15,4)	5 (16,1)	0,984
Sağ atriyum dilatasyonu	88 (52,7)	70 (51,5)	18 (58,1)	0,642
Aort darlığı	7 (4,2)	6 (4,4)	1 (3,2)	0,957
Aort kapakta kalınlaşma	26 (15,6)	16 (11,8)	10 (32,3)	**0,011**
LAVİ >34 ml/m ^{2}	105 (62,9)	82 (60,3)	23 (74,2)	0,215
Tepe TR hızı> 2,8 m/s	85 (50,9)	70 (51,5)	15 (48,4)	0,912
E/e'≥15	56 (33,5)	45 (33,1)	11 (35,5)	0,813
E/e' 9–14	89 (53,3)	72 (52,9)	17 (54,8)	
Sağ ventrikül hipertrofisi	42 (25,1)	36 (26,5)	6 (19,4)	0,552
İnter atriyal septum hipertrofisi	6 (3,6)	0 (0)	6 (19,4)	**0,0001**

(IQR: Interquartile aralık, IVRT: isovolumetric relaxatiton time, IVS: İnterventriküler septum, LAEF: Left atrial ejection fraction, LAV: Left atrial volüme, LAVİ: left atrial volüme index, MDZ: Mitral deselerasyon zamanı, PASP: Sistolic pulmonary artery pressure ,RWT: relative wall thickness, SA: Sol atriyum, SD: Standart deviasyon,, SV: Sol ventrikül, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, TPLS:

The time to peak longitudinal strain, TR: Tricuspit regurgitation, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

Tablo 4.6. Hastaların strain EKO değişkenlerinin analizleri

Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
SV GLS %	-14,3±2,9 -14,7 (-12,2- [-16,5])	-14,9±2,7 -15,3 (13,3- [-16,6])	-12,9±3,9 -13,5 (-10,3- [-15,5])	**0,005**
SV apikal GLS, %	14,1±3,5 14,2 (12,2-16,5)	14,4±3,5 14,4 (12,4-16,3)	14,3±3,8 14,1 (11,5-16,3)	0,748
SV mid ve.bazal GLS, %,	14,4±3,5 15 (12-16,3)	15,1±3 15,4 (13,5-17,3)	12,7±5 12,9 (9-16,1)	**0,010**
Apikal/ (orta + bazal) LS	0,99±0.3 0,9 (0,8-1,1)	0,94±0,22 0,9 (0,8-1)	1,29±0,65 1 (0,9-1,4)	**0,003**
TPLS, msn	394 (80) 388 (350-452)	390,3 (76,5) 387,5 (350-448,5)	408,6 (98,5) 407,5 (345-474)	0,063
SA rezervuar strain, %	18,2±9,1 16,4 (10-25)	19,9±9,1 19,3 (12,1-27,1)	14,5±9,1 10,9 (8,9-17,1)	**0,001**
Sağ ventrikül strain, %	19±5,9 19 (15-23,7)	19,6±5,3 19,4 (16-24)	17,2±7,7 17,9 (10,6-22,8)	0,114

(GLS: global longitudinal strain, IQR: Interquartile aralık, LS: longitudinal strain, SA: Sol atriyum, SD: Standart deviasyon, SV: Sol ventrikül, TPLS: The time to peak longitudinal strain, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

Tablo 4.7. Hastaların EKG değişkenlerinin analizleri

Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Kalp Hızı, atım/dk	79,1±18,4 77 (66-88)	78,5±17,9 75,5 (66-86)	78,9±18,8 78 (66-87,5)	0,884
EKG'de QT mesafesi, msn	375±41 360 (360-400)	374,2± 40,4 360 (360-400)	369,7± 37,7 360 (356-400)	0,537
EKG'de QRS süresi, msn	100± 20,5 100 (80-120)	101,3± 20,8 100 (80-120)	101,2± 21 100 (80-120)	0,841
PR aralığı, msn	153±39 160 (120-160)	149,8±37,9 160 (120-160)	166,2± 48,2 160 (120-200)	0,185

Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
EKG'de AF ritmi	67 (40,1)	52 (38,2)	15 (48,4)	0,402
EKG'de sağ dal bloğu	16 (9,6)	13 (9,6)	3 (9,7)	0,131
EKG'de sol dal bloğu	16 (9,6)	16 (11,8)	0 (0)	
EKG'de yüksek voltaj	54 (32,3)	50 (36,8)	4 (12,9)	**0,010**
EKG'de Q dalgası	47 (28,1)	38 (27,9)	9 (29)	0,994
EKG'de düşük QRS	9 (5,4)	4 (2,9)	5 (16,1)	**0,012**
EKG'de AV blok	7 (4,2)	5 (3,7)	2 (6,5)	0,615
EKG'de psödoenfarkt paterni	25 (15)	19 (14)	6 (19,4)	0,416

(AF: Atriyal fibrilasyon, AV: Atriyoventriküler, EKG: Elektrokardiyografi, IQR: Interquartile aralık, SD: Standart deviasyon, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

4.5. Hastaların NYHA ve HFAPEFF-H2FPEF Sınıflarına Göre Özellikleri

Çalışmaya alınan hastaların NYHA I-II-III-IV sınıflarına sırasıyla toplam hasta sayısı 19(%11,4), 95(%56,5), 38(%22,8), 15(%9) saptanmış olup en fazla hasta sayısı NYHA II'de rastlanmıştır. Pozitif TTR-KA hastaların NYHA I-II-III-IV sınıflarına göre dağılımında sırasıyla 1(%3,2), 21(%67,7), 7(22,6), 2(%6,5) görülmüş, negatif hasta grubunun NYHA sınıfına göre dağılımında tekrar aynı sıra ile 18(%13,2), 74(%54,4), 31(%22,8), 13(%9,6) olup her iki grupta da en fazla hasta sayısı NYHA sınıf II'lerde saptanmıştır. Gruplar arası analiz yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,350).

Hastalarda HFAPEFF ve H2FPEF skoruna göre bakıldığında, sırasıyla toplam skor sayısı 5,6±0,8 'e 5±2,2 saptanırken, HFAPEFF'te pozitif grubun negatif gruba göre skoru sırasıyla 5,7±0,58'e karşı 5,6±0,84, p=0,884 ve H2FPEF'te pozitif grubun negatif gruba göre skoru sırasıyla 5,4±2,56'a karşı 4,9±2,2, p=0,385 bulunarak her iki skorlamada da istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Detaylı olarak Tablo 4.8.'de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hastaların NYHA ve HFAPEFF-H2FPEF sınıflarına göre özellikleri

Değişken, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
NYHA I	19 (11,4)	18 (13,2)	1 (3,2)	0,350
NYHA II	95 (56,9)	74 (54,4)	21 (67,7)	
NYHA III	38 (22,8)	31 (22,8)	7 (22,6)	
NYHA IV	15 (9)	13 (9,6)	2 (6,5)	

Tablo 4.8"Devam". Hastaların NYHA ve HFAPEFF-H2FPEF sınıflarına göre özellikleri

Değişken, ortalama, ±SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
HFAPEFF skoru	5,6±0,8 6 (6-6)	5,6±0,84 6 (6-6)	5,7±0,58 6 (6-6)	0,884
H2FPEF skoru	5±2,2 5 (3-7)	4,9±2,2 5 (3-7)	5,4±2,56 6 (3-8)	0,385

(IQR: Interquartile aralık, NYHA: New york heart association, SD: Standart deviasyon, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

4.6. Hastaların RF varlığı ile ilişkili ayrıntılar

Kardiyak amiloidde hastalarında literatür bilgileri ışığında görülme sıklığı daha fazla olan ekstrakardiyak ve kardiyak klinik, ekg, laboratuvar, eko, bulguları incelendiğinde, bir hastada en fazla 9 en az 0 adet RF görülme sayısı olup, sadece bir hastada (%0,6) maksimum sayıda RF vardır, bu hasta da pozitif grupta (%3,2) görülmüştür. Toplam hastaların 18(%10,8)'inde hiç RF saptanmamış olup gruplar arasındaki dağılım pozitif gruptan negatif gruba sırasıyla 4(%12,9)'e karşı 14(%10,3) şeklindedir. Bu hastada TTR-KA pozitif saptanmıştır. RF saptanmayan toplam 18 (%10,8) hasta olup bunların 14 (%10,3)'ü TTR-KA negatif grubunda, 4'ü (%12,9) TTR-KA pozitif grubunda saptanmıştır. Toplam RF sayısı 8 adet olan hasta sayısı hiç saptanmamıştır. Hasta başına düşen RF sayısı incelendiğinde toplam hasta grubundaki oran 2,01, pozitif grupta 2,61 ve negatif grupta 1,88 saptanmış olup pozitif grupta negatif gruba göre yaklaşık 1,4 kat daha fazla RF saptanmaktadır (p=0,009). Tüm bulgular ayrıntılı olarak tablo 4.9.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Hastaların RF sayısı ve yüzdeleri

Bir hastadaki toplam RF sayısı (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
0	18 (%10,8)	14 (%10,3)	4 (%12,9)	
1	38 (%22,8)	31 (%22,8)	7 (%22,6)	

Tablo 4.9. "Devam". Hastaların RF sayısı ve yüzdeleri

2	65 (%38,9)	55 (%40,4)	10 (%32,3)	
3	31 (%18,6)	29 (%21,3)	2 (%6,5)	
4	9 (%5,4)	7 (%5,1)	2 (%6,5)	
5	2 (%1,2)	0 (%0)	2 (%6,5)	**0,0001**
6	1 (%0,6)	0 (%0)	1 (%3,2)	
7	2 (%1,2)	0 (%0)	2 (%6,5)	
8	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
9	1 (%0,6)	0 (%0)	1 (%3,2)	
RF sayısı/hasta sayısı oranı	2,01	1,88	2,61	**0,009**

(RF: Kırmızı bayrak, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

Ekstrakardiyak RF'ler incelendiğinde, klinik bulgu veren hasta sayısı 29(%17,4) gözlenmiş olup dağılımlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,102), fakat tüm hastalardaki klinik RF sayısına bakıldığında tüm grupta 0,1±0,3 saptanmış olup pozitif grupta negatif gruba göre (0,29±0,46'a karşı 0,38±0,71, p=0,015) istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptanmıştır. Laboratuvar bulgusu veren hasta sayısı 78(%46,7), laboratuvar bulgu sayısı tüm hastalarda 0,1±0,3 görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (sırasıyla p=0,993-0,967).

Kardiyak RF'ler incelendiğinde klinik RF'i olan hasta sayısı toplamda 5(%3) olup tüm hastalar pozitif hasta grubunda (%16,1) görülmüş olup istatistiksel anlamda yüksek görülmüştür (p=0,0001). Bununla beraber klinik RF sayısında da tüm hasta ortalaması 0,02±0,1 olup tüm klinik RF sayısı pozitif grupta (0,16±0,37) saptanıp anlamlı yüksek izlenmiştir (p=0,0001). Toplam hastalarda EKG RF'i olan hasta sayısı toplamda 24(%14,4) olup pozitif hasta grubunda negatif hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek görülmüştür (sırasıyla %38,7'ye karşı %8,8, p=0,0001). Bununla beraber EKG RF sayısında da tüm hasta ortalaması 0,17±0,4 olup pozitif grupta negatif gruba göre anlamlı yüksek izlenmiştir (sırasıyla 0,41±0,67'ye karşı 0,3±0,49, p=0,0001). Tüm hastalarda EKO RF'i olan hasta sayısı 126(%75,4) olup pozitif grupta negatif gruba göre diğer RF parametrelerinin tersine istatistiksel açıdan anlamlı düşük saptanmıştır (sırasıyla %58,1'e karşı %79,4, p=0,024), fakat tüm

hastalarda EKO RF sayısı ortalaması 1±0,8 saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (2,1±1,07'ye karşı 1,13±0,85, p=0,081).

Hastalar RF sayısına göre dağılımları ışığında 0-1 ile 2-9 arası RF sayısı olanlar, 0-2 ile 3-9 arası RF sayısı olanlar ve 0-3, 4-6, 7-9 arası RF sayısı olanlar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, 0-1 ile 2-9 arası RF olan hasta sayısı grubunda anlamlı fark izlenmemiş olup (p=0,759), diğer 0-2 ile 3-9 arası RF sayısı ve ve 0-3, 4-6, 7-9 arası RF sayısı olan hasta grupları arasında pozitif grupta negatif gruba göre daha fazla yüzdede RF sayısı (sırasıyla RF sayısı 7-9 olan grupta %12,9'a karşı %2,4, sırasıyla RF sayısı 3-9 olan grupta %22,6'a karşı %7,4) saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı görülmüştür (sırasıyla p değeri= 0,019-0,0001). Tüm bulgular ayrıntılı olarak tablo 4.10'de gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların RF bulguları ve dağılımları

Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Ekstrakardiyak kırmızı bayraklar (RF)				
Klinik	29 (17,4)	20 (14,7)	9 (29)	0.102
Laboratuvar	78 (46,7)	63 (46,3)	15±48,4	0,993
Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Klinik	0,1±0,3 0 (0-0)	0,38±0,71 0 (0-0)	0,29±0,46 0 (0-1)	**0,015**
Laboratuvar	0,5±0,6 0 (0-1)	0,55±0,660 (0-1)	0,54±0,62 0 (0-1)	0,967
Ekstrakardiyak RF	0,7±0,7 1 (0-1)	0,94±0,97 1 (0-1)	0,83±0,77 1 (0-1)	0,242
Kardiyak kırmızı bayraklar (RF)				

Tablo 4.10. "Devam". Hastaların RF bulguları ve dağılımları

Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Klinik	5 (3)	0 (0)	5 (16,1)	**0,0001**
EKG	24 (14,4)	12 (8,8)	12 (38,7)	**0,0001**
Laboratuvar	10 (6)	4 (2,9)	6 (19,4)	**0,0001**
EKO	126 (75,4)	108 (79,4)	18 (58,1)	**0,024**
Değişken, ortalama± SD Medyan (IQR)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Klinik	0,02±0,1 0 (0-0)	0±0 0 (0-0)	0,16±0,37 0 (0-0)	**0,0001**
EKG	0,17±0,4 0 (0-0)	0,3±0,49 0 (0-0)	0,41±0,67 0 (0-1)	**0,0001**
Laboratuvar	0,1±0,3 0 (0-0)	0,09±0,29 0 (0-0)	0,12±0,34 0 (0-0)	0,580
EKO	1±0,8 1 (1-1)	1,13±0,85 1 (1-1,5)	2,1±1,07 1 (0-1)	0,081
Kardiyak RF	1,3±1,19 1 (1-2)	1,2±0,7 1 (1-2)	1,8±2,1 1 (0-2)	0,79
Toplam RF	2±1,39 2 (1-3)	1,8±1 2 (1-3)	2,6±2,3 2 (1-3,5)	0,489
Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
0–1 RF sayısı olan hastalar, (%)	58 (34,7)	46 (33,8)	12 (38,7)	0,759
2–9 RF sayısı olan hastalar, (%)	109 (65,3)	90 (66,2)	19 (61,3)	

Tablo 4.10. "Devam". Hastaların RF bulguları ve dağılımları

0–2 RF numarası olan hastalar, (%)	150 (89,8)	126 (92,6)	24 (77,4)	**0,019**
3–9 RF numarası olan hastalar, (%)	17 (10,2)	10 (7,4)	7 (22,6)	
0–3 RF numarası olan hastalar, (%)	150 (89,8)	127 (93,4)	23 (74,2)	**0,0001**
4–6 RF numarası olan hastalar, (%)	14 (8,4)	9 (6,6)	5 (16,1)	
7–9 RF numarası olan hastalar, (%)	3 (1,8)	0 (0)	3 (9,7)	

(EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, IQR: Interquartile aralık, RF: Red flag, SD: Standart deviasyon, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

Tüm hastalardaki RF özelliklerine bakıldığında, çalışmaya alınan tüm hastalarda makroglossi, biseps tendon rüptürü, lomber spinal stenoz ve amiloid aile öyküsü saptanmadığı için istatistiksel veri analizi yapılamadı. Diğer özelliklere bakılacak olursa, bilateral KTS tüm hastaların 2 (%1,2)'sinde görülmüş olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmayıp (p=0,338), 1'er hastayla eşit dağılım göstermiştir. Diğer komorbid hastalıklardan (DM, SSS hastalıkları) bağımsız periferal nöropati tablosu görülen hastalar incelendiğinde tüm hastaların 16 (%9,6)'sında saptanmış olup pozitif grupta negatife göre daha fazla görülmüştür (%16,1'e %8,1) fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,181). Önceden HT olup sonradan normotansif veya hipotansif olan hasta grubundan toplamda 5(%3) kişi ve bunların hepsi pozitif hasta grubunda (%16,1) dağılım gösterdiği görülmüş olup pozitif grupta negatife göre anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,0001). Aynı şekilde EKO'da miyokardda granüler sparkling görülen hasta sayısı 7(%4,2) olup tüm hastalar pozitif grupta görülüp (%22,6) negatif gruba göre anlamlı fark izlenmiştir (p=0,0001). Diğer EKO parametrelerinden olan inter atriyal septum kalınlaşması olan hasta sayısı 6 (%3,6) olup tüm hastalar pozitif hasta grubunda (%19,4) görülüp negatif gruba göre anlamlı fark izlenmiştir (p=0,0001). Hasta EKG'lerinde görülebilen psödo enfarktüs paterni ve düşük voltaj varlığı, laboratuvar incelemesinde uygunsuz NT-proBNP yüksekliği saptanması, EKO'da azalmış LS ile apikal bölgenin korunması pozitif hasta grubunda negatif hasta grubuna göre (sırasıyla %22,6'ya karşı %5,1; %16,1'e karşı %2,9; %16,1'e karşı %2,9; %21,4'e karşı %2,2) anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır (p değeri sırasıyla 0,005- 0,012-0,012-0,0001). Diğer RF özelliklerinde anlamlı istatistiksel fark çıkmayıp detaylı olarak 4.11'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Hastaların RF özellikleri

Değişken, ortalama, (%)	Toplam (n=167)	TTR-KA negatif (n = 136)	TTR-KA pozitif (n = 31)	P-değeri
Periferal Polinöropati	16 (9,6)	11 (8,1)	5 (16,1)	0,181
Otonomik Disfonksiyon	7 (4,2)	4 (2,9)	3 (9,7)	0,120
Makroglossi	-	-	-	-
Bilateral KTS	2 (1,2)	1 (0,7)	1 (3,2)	0,338
Biseps tendonu rüptürü	-	-	-	-
Lomber spinal stenoz	-	-	-	-
Amiloid aile öyküsü	-	-	-	-
Böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak/1,73 m ^{2})	69 (41,3)	59 (43,4)	10 (32,2)	0,51
Proteinüri	24 (14,4)	17 (12,5)	7 (22,6)	0,161
Önceden hipertansif olup sonradan hipotansiyon veya normotansif olması	5 (3)	0 (0)	5 (16,1)	**0,0001**
Psödoenfarkt paterni	14 (8,4)	7 (5,1)	7 (22,6)	**0,005**
EKG'de düşük QRS voltaj	9 (5,4)	4 (2,9)	5 (16,1)	**0,012**
EKG'de AV blok	7 (4,2)	5 (3,7)	2 (6,5)	0,615
Uygunsuz NT-proBNP	9 (5,4)	4 (2,9)	5 (16,1)	**0,012**
Miyokardda granüler sparkling	7 (4,2)	0 (0)	7 (22,6)	**0,0001**
Sağ ventrikül hipertrofisi	23 (13,8)	17 (12,5)	6 (19,4)	0,385

Tablo 4.11. "Devam". Hastaların RF özellikleri

Artmış duvar kalınlığı	122 (73,1)	100 (73,5)	22 (71)	0,948
İnter atriyal septum hipertrofisi	6 (3,6)	0 (0)	6 (19,4)	**0,0001**
Perikardiyal efüzyon	14 (8,4)	11 (8,1)	3 (6,5)	0,726
Azalmış LS ile apikal bölgenin korunması	9 (5,5)	3 (2,2)	6 (21,4)	**0,001**

(EKG: Elektrokardiyografi, GFR: Glomerular filtration rate, KTS: Karpal tünel sendromu, LS: Longitudinal strain, NT-proBNP, N-terminal (NT)-pro hormone BNP, TTR-KA: Transtretin kardiyak amiloidoz)

Tüm hasta grubunda her bir değişken ile TTR-KA pozitif hasta grupları ilişkiyi saptamak için logistik regresyon analizini kullandık. Bu analizi değerlendirilmesinde Backward Stepwise methodunu tercih ettik. Tüm hasta popülasyonunda taranan RF özelliklerinden makroglossi, biseps tendonu rüptürü, lomber spinal stenoz ve amiloid aile öyküsü hastalarımızda saptanmadığı için regresyon analizine değerlendirme amaçlı katılmadı. Diğer RF özelliklerinden olan miyokardda granüler sparkling, sağ ventrikül hipertrofisi, interatriyal septum hipertrofisi, önceden hipertansif olup sonradan hipotansiyon veya normotansif olması olan bulgular da hastaların birkaçının sonuçlarının yetersiz olmasından dolayı veriyi etkilememesi adına analize alınamadı.

Hastaların yapılan regresyon analizine göre tek değişkenli analizde psödo enfarkt paterni (OR=6,1, Cl=1,7-21,3, p=0,004) ve uygunsuz NT-proBNP değerleri (OR=5, Cl=1-25,3, p=0,049) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çok değişkenli analizine göre ise psödo enfarkt paterni ve uygunsuz NT-proBNP değerlerine ek olarak azalmış LS ile apikal bölgenin korunması (OR=10,7, Cl=2,29-49,8, p=0,003) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu veri analizleri ışığında TTR-KA pozitif olan hastada psödo enfarkt paterni, uygunsuz NT- proBNP ve azalmış LS ile apikal bölgenin korunması görülme ihtimali sırasıyla 6,1- 5 ve 10,7 kat artmaktadır. Regresyon analizi detaylı olarak tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Hastaların RF özelliklerinin tek değişkenli regresyon analizi

Değişken, ortalama, (%)	Tek Değişken	
	OR (95% CI)	**p-değeri**

Tablo 4.12. "Devam". Hastaların RF özelliklerinin tek değişkenli regresyon analizi

Periferal Polinöropati	2,29(0,56-9,33)	p=0,245
Otonomik Disfonksiyon	0,97(0.05-18)	p=0.,984
Bilateral KTS	6,29(0,19-198)	p=0.296
Böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dak/1,73 m^2)	0,479(0,15-1.49)	p=0,204
Proteinüri	2,73(0.79-9,4)	p=0.11
Psödo enfarkt paterni	6(1,5-23,1)	**p=0.008**
EKG'de düşük QRS voltaj	4,48(0.73-27,3)	p=0,104
EKG'de AV blok	2,9(0.18-47,5)	p=0,451
Uygunsuz NT-proBNP	9,51(1,6-56,5)	**p=0,013**
Perikardiyal efüzyon	0,94(0.14-6,1)	p=0,948
Azalmış LS ile apikal bölgenin korunması	4,8(0,77-30,6)	p=0,092

(AV: Atriyoventriküler, EKG: Elektrokardiyografi, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KTS: Karpal tünel sendromu, LS: Longitudinal strain, NT-proBNP: N terminal pro beyin natriüretik peptit)

Tablo 4.13. Hastaların RF özelliklerinin çok değişkenli regresyon analizi

Değişken, ortalama, (%)	Çoklu değişkenler	
	OR (95%CI)	**p-değeri**
Uygunsuz NT-proBNP	5(1-25,3)	**p=0,049**
Psödo enfarkt paterni	6,1(1,7-21,3)	**p=0,004**
Azalmış LS ile apikal bölgenin korunması	10,7(2,29-49,8)	**p=0,003**

(LS: Longitudinal strain, NT-proBNP: N terminal pro beyin natriüretik peptit)

4.7. Hasta Gruplarının Konkordansına Göre Değerlendirilmesi

Hastalarda yapılan PYP amiloid sintigrafi sonucuna göre evreleri ve kalp/akciğer oranının (KAO) uyumuna bakıldığında, sintigrafi evresi 0-1 çıkan toplam hasta sayısı 136 (%81,4) saptanırken konkordans olan hasta sayısı (KAO<1,5 çıkan), diskordans olan hasta sayısı (KAO≥1,5 çıkan) ise 5(%16) saptanmıştır. Sintigrafi evresi 2-3 çıkan toplam hasta sayısı 31 (%18,6) saptanırken konkordans olan hasta sayısı

(KAO≥1,5 çıkan) 25(%83) saptanırken, diskordans olan hasta sayısı (KAO<1,5 çıkan) 6 (%4,3) saptanmıştır. Detaylı olarak tablo 4.14'de verilmiştir.

Tablo 4.14. Hasta Gruplarının Konkordansına Göre Değerlendirilmesi

	Toplam n=167	Kalp/Akciğer oranı <1,5 n=137	Kalp/ Akciğer oranı ≥1,5 n=30
PYP Amiloid sintigrafi Evre 0-1, n (%)	136 (81,4) *	131 (95) *	5 (16) *
PYP Amiloid sintigrafi Evre 2-3, n, (%)	31 (18,6) *	6 (4,3) *	25 (83) *

(*Oranlamada kullanılan hasta sayıları PYP amiloid sintigrafi sonucundaki dağılımlara göre yapılmıştır. PYP: Pirofosfat)

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda KEFKY tanısı olan hastalarda KA tanısı olan hastaların olmayan hastalara göre klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık. ATTRwt, ileri yaş KEFKY olgularında literatürde nadir bilinen ve günümüzde tanı yöntemleri ile insidansı giderek artan bir hastalıktır. Hastalarda erken dönemde altta yatan etiyoloji için klinik bulguları tanımak tedavi etkinliği açısından önemlidir(120).

Literatürde pozitif bir PYP taramasının yüksek oranda kardiyak TTR amiloidozu gösterdiği bilindiği için çalışmamızda ATTRwt'nin çalışmaya alınan KEFKY vakalarının %18'ini oluşturduğunu göstermektedir. 2015 yılında Gonzales ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, KEFKY'li açıklanamayan SVH'si olan hastalarda ATTR-KA prevalansının %13(72) Lo Presti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran %19 olduğu(121) saptanmıştır. Devesa ve arkadaşlarının çalışmasında ise SV hipertrofi bulgusu olmayan KEFKY'li hastalar taranmış olup, hastaların %5'inde ATTR-KA saptandığı bildirilmiştir(122). Çalışmaya alınan hastalarımızın %71'inde SVH olduğu görülmüştür.

Çalışmaya alınan KEFKY'li hastalar yaş ve SV duvar kalınlığına bakılarak çalışmamıza dahil edilmiş olup, Connors ve arkadaşlarının SV duvar kalınlığından bağımsız dahil edilen hastalarla yaptığı çalışmada ATTR–KA olgularının ortalama yaş değeri 75,6 ve %98 oranında erkek cinsiyette görüldüğü bildirilse de(123), Ochi ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan ATTR-KA tanısı olan hastaların cinsiyet farklılığı ile ilgili raporunda daha geniş yaş aralıklarını ve daha genç ve kadın hastaları da etkilediğini göstermektedir(124). Çalışmamız genellikle KA ile ilgili çalışmalarda yer alan "yaşlı erkek" profilinden farklı olarak ATTR-KA saptanan hastaların %61,3'ü kadın olarak saptanan bir hasta popülasyonunu içermektedir. Bu, günlük yaşamda karşılaştığımız KEFKY hastaların cinsiyet profiliyle benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda ATTR-KA tanısı konulan hastalarda kardiyak klinik bulgu olan HT'nin “spontan” rezolüsyonu 5 hastada gözlenmiş olup bu hastaların PYP sintigrafileri pozitif olarak saptanmıştır. Bu durum pozitif grupta negatif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p=0,0001). Bu tanı KA için değerli bir öyküdür (125). Bunun nedeni olarak renal juxtaglomerüler tutulumu, adrenal yetmezlik nedeniyle renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin baskılanması, miyokard hücrelerinde amiloid tutulumuna bağlı oluşan diyastolik disfonksiyona bağlı düşük kardiyak debi ve gastro-intestinal sistem tutulumunda ishale bağlı dehidrasyon ve yetersiz beslenme gibi sekonder sebepler gösterilebilir (126).

Ortostatik hipotansiyon (OH), mTTR-KA hastalarının tahminen %40-60'ını etkileyen bir hastalık olup, otonomik disfonksiyonun göstergelerinden biridir(127) . Ortostatik hipotansiyon orta yaşlı erişkinlerin %5-11'inde ve 65 yaş ve üzerindeki kişilerin yaklaşık %20-30'unda teşhis edilmektedir(128,129). Gorelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, KEFKY'de OH insidansının %8 ila %83 arasında değiştiğini göstermiştir(130). Bizim çalışmamızda KEFKY'li hastaların %4,2'sinde otonomik disfonksiyon bulguları izlenmiştir.

Ihne ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan amiloid hastalarında altta yatan hastalıklar ile ilgili yazısında, sensorimotor polinöropati gibi eşlik eden nörolojik tutulumlar KA'da sık olduğunu göstermekte ve bu oran yaklaşık %4 olarak saptanmıştır(131). Yaptığımız çalışmada diğer nöropatiye sebep olabilecek komorbid hastalıklar ekarte edildikten sonra hastaların %9,6'sında polinöropati saptanmıştır.

Bilateral KTS, lomber spinal stenoz, biseps tendon rüptürü ve ailede amiloid öyküsü ATTRwt-KA'nın ilişkili olduğu bilinmektedir(9). KTS, genel popülasyonda en sık görülen fokal periferik nöropatidir ve toplumda yaklaşık %0.2 ile %4 arasında görülmektedir(132). KTS hastaların yaklaşık %25'inde bulunur ve tanıdan yıllar önce ortaya çıkabilir(120). Kardiyak amiloid olgularında KTS tutulum olarak bilateral olup sıklığı amiloid alt tipleri, hastalık süresi, erkek cinsiyet ve yaş gibi değişkenlere göre değişmektedir. Yaptığımız çalışmada lomber spinal stenoz, biseps tendon rüptürü ve ailede amiloid öyküsü olan hasta saptanmamış olup, bilateral KTS tanısı olan hasta sayısı %1,2 saptanmış olup anlamlı fark çıkmamıştır. Bilateral KTS

pozitif grubun negatif gruba göre anlamlı çıkmaması, hasta popülasyonumuzun yetersizliği ile ilişkili olabilir.

Proteinüri ve KBH varlığı, ekstrakardiyak laboratuvar RF gruba içinde değerlendirilir, bu durumlar zaten KEFKY popülasyonunda yaygındır. Proteinüri ve KBH prevalansı, çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonunun yaşına ve komorbiditelerine bağlı olarak değişmekle birlikte, KEFKY'li hastaların %30-41'inde proteinüri(133–135) ve %26-49'unda KBH (136) olduğu bildirilmiştir. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde çalışma popülasyonumuzda 24 (%14,4) hastada proteinüri ve 69(%41,3) hastada KBH gözlemledik. Hastalarımızda böbrek nakli planlanan hasta bulunmamaktadır ve kardiyak laboratuvar RF'lerin sayısındaki artışın en yaygın nedenleri KBH ve /veya proteinüri varlığı olduğu görülmüştür.

Inomata ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan çalışmasında(137), wtATTR tanısı olan hastaların RF özelliklerine ve sayısına bakıldığında, popülasyondaki KEFKY olgularına göre daha fazla sayıda olduğu izlenmiş olup, çalışmamızda hastaların RF sayılarına göre kategorize edildiğinde 2 ve daha fazla sayıda RF özelliği olması pozitif hasta grubunda negatif hasta grubuna göre anlamlı fark sağlamazken(p=0,759), 3 veya 3'ten fazla sayıda RF özelliği olması anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,0001). Çalışmamızda grup arasındaki hasta başına düşen RF sayısına bakıldığında da pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,009).

EKG anormallikleri DEFKY'de geniş çapta tanımlanmıştır ve ve EKG'deki bulgular medikal ve cihaz tedavisine aracılık etmektedir. Çalışmamızda incelenen KEFKY olgularında ise yüksek AF prevalansı dışında, EKG özellikleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Etiyolojiyi tahmin etmeye EKG değişkenleri, KEFKY'li hastalarda yardımcı olabilir, ancak çok heterojen olduğundan dolayı spesifitesi yüksek değildir. KEFKY'li hastaların %10-30'unda EKG'de SVH olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda bildirilen başka EKG anormallikleri arasında AF (%12-46), PR aralığının uzaması (%11-20), patolojik Q dalgaları (%11-18) ve sol dal bloğu (%8) yer alır(138). Çalışmadaki hastalarımızın 54(%32,3)'ünde SVH bulgusu olan EKG'de yüksek voltaj varlığı ve 7(%4,2)'sinde AV iletim hastalığı (AV blok) vardı. Ek olarak, EKG'de hastalarımızın 14(%8,4)'ünde psödo enfarkt paterni ve sol

ventrikül duvar kalınlığı ile uyumsuz ekstremite derivasyonlarında voltaj düşüklüğü (düşük QRS voltaj) olan 9(%5,4) hasta saptanmış olup istatistiksel açıdan ATTR-KA hastalarda daha yüksek saptanmıştır(p=0,012). Siepen ve arkadaşlarının wtATTR-KA tanılı hastaların cinsiyetlere göre EKG değişkenlikleri incelenmiş ve çalışmada psödo enfark ile düşük QRS voltajının gruplar arasında bir fark olmadığı izlenmiştir (sırasıyla p=0,062, 0,262)(139). Kolay EKG değişkenlerinin analizi KEFKY'li hastalarda, ATTRwt-KA'nın tanısında önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Toplumda KEFKY olduğu düşünülen ve teşhis edilen hastaların ilk değerlendirmesi için EKO önemli bir tanı tetkikidir. Etiyolojiyi belirlemede ise kardiyak MRI önemli bir tetkik olduğu bildirilmiştir(140). Semptomatik olsun veya olmasın KEFKY'li hastalarda diyastolik disfonksiyon, SA dilatasyonu, SVH, sağ kardiyak yapıların genişlemesi ve yüksek PASP yaygın görülmektedir. Bunların dışında, KA'lı hastalarda EKO'da SV hipertrofisi, aort kapağında ve interatriyal septumda kalınlaşma, miyokardın benekli görünümü (granüler sparkling) ve perikardiyal efüzyon sık görülür. Çalışmamızda EKO RF'leri arasında en yaygın bulgu aort kapağında kalınlaşma olup 26(%15,6) hastada saptanırken, ATTR-KA pozitif olan grupta negatif olan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%32,3'e karşı %11,8, p=0,011). Scully ve arkadaşlarının sadece aort stenozu tanısı ve hem KA hem de aort stenozu tanısı olan hastaların incelenmesinde toplam 200 aort stenozu olan hastanın 26'sında (%13) KA saptanmıştır(141).

İnteratriyal septumda kalınlaşma ve miyokartta benekli görünüm çalışmamızda sırasıyla 6(%3,6) ve 7(%4,2) hastada izlenirken, bu hastaların hepsi TTR-KA pozitif grubunda (sırasıyla %19,4 ve %22,6) görülmüştür (her iki p değeri=0,0001). Kristen ve arkadaşlarının ATTRwt ile mTTR hastaları arasında interatriyal septum kalınlığının varlığı kardiyak MRI ile incelemesi yapılmış ve wtATTR tanısı olanlarda mTTR hastalarına göre daha fazla sayıda kalınlaşma izlendiği saptanmıştır(142). Görüntülemede interatriyal septum kalınlığında arada kalınan hasta grubunda kardiyak MRI daha kesin bir tanı aracı olabilir.

Pavia ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan KA hastalarına ait tanısı ve tedavisi yayınında da olduğu gibi, çalışmamızda da azalmış LS ile apikal bölgenin korunması, ATTRwt - KA'lı hastalarda önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır(9).

Faydalı bir nörohormonal aktivasyon belirteci olan NT-proBNP, KY'nin teşhisinde ve prognozunda kullanılmaktadır. Farklı amiloid kardiyomiyopati formlarında NT-proBNP düzeylerini karşılaştıran önceki çalışmalar, artan ventriküler duvar kalınlığının yanı sıra ATTR-KA'da NT-proBNP değerlerinin AL-KA'ya göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur(143). Ek olarak, KY bulgularına göre uygunsuz olan NT-proBNP seviyeleri ATTRwt - KA'yı düşündürür(144). Hipertrofik kardiyomiyopati şüphesi olup normal NT-proBNP seviyeleri olan bazı hastalarda ATTR– KA olabileceği düşünülmüştür. Dimitrow ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan olgu sunumunda, wtATTR-KA tanısı konulan ve EKO'da ileri derecede SVH ve diyastolik disfonksiyon bulgusu olan hastanın NT-proBNP seviyelerinin normal saptandığı görülmüştür(145). Çalışmada KA olan ve olmayan KEFKY hastaları arasında NT-proBNP düzeylerinde anlamlı fark saptanmamasına rağmen, ATTRwt-KA hastalarında uygunsuz NT-proBNP değeri anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalarımızda yapılan tekli ve çoklu değişkenli logistik regresyon analizi sonucuna göre daha önceki çalışmalarda da bahsedildiği gibi, uygunsuz NT-proBNP yüksekliği (OR=5, Cl=1-25,3, p=0,049), EKG'de psödoenfark paterni (OR=6,1, Cl=1,7-21,3, p=0,004) ve EKO'da azalmış LS ile apikal bölgenin korunması (OR=10,7, Cl=2,29-49,8, p=0,003) TTR-KA hastalarda sırasıyla 5- 6,1 ve 10,7 kat daha fazla görülebileceği saptanmakta olup klinikte bu bulgulara sahip olan hastaların KA ile önemli ölçüde ilişkili olabileceği ortaya çıkmıştır.

Hastalarımızda yapılan PYP sintigrafi sonucuna göre, sintigrafi evre 2-3 olup KAO<1,5 olan hasta sayısı 6 (%4,3), evre 0-1 olup KAO≥1,5 olan hasta sayısı 5(%16) bulunurken tüm hasta grubunda diskordans özellik gösteren hasta sayısı 11(%6,5) saptanmıştır. Siddiqi ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınlanan yazısında diskordans özellik gösteren sintigrafi sonuçlarında kesin tanıya gitmek için endokardiyal biyopside amiloide ait patolojik bulguların varlığı ve kardiyak MRI ile karakteristik geç gadolinyum tutulumunun gösterilmesi kullanılabileceğini belirtmiştir (146).

Çalışmamızın kısıtlılıklarında, hasta popülasyonunun birçoğu ek komorbid hastalığa sahip olduğu ve bu komorbid hastalıklar hastaların bazal troponin değerlerinde yükseklik meydana getirmesinden dolayı ATTR-KA'da RF kriterlerinden olan yüksek troponin varlığı değerlendirilemedi.

Bir diğer RF kriterlerinden olan kardiyak MRI çekimi yapılamadığından değerlendirilememiştir. Diğer bir kısıtlılık ise bu çalışmada endomiyokardiyal biyopsi yapılamamış olmasıdır. Klinik olarak şüphelenilen hastalarda depo hastalıkları ve hipertrofik kardiyomiyopati için tanısal testler yapıldı, ancak tüm hastalarda rutin olarak yapılamamıştır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Nadir sebeplerden biri olan fakat tanısı zor ve uzun süreçte konulan TTR-KA hastalığında 99m Tc-PYP sintigrafisi, KEFKY nedeniyle başvuran ve klinik bulgular doğrultusunda KA'dan şüphelenilen yaşlı hastalarda TTR-KA saptamak için kullanılan bir yöntemdir. Hastalarda TTR-KA saptandığında hematolojik ve genetik mutasyonlar gibi amiloid yapıcı sebepler dışlandıktan sonra hastalara wtATTR tanısı konulabilmektedir.

Toplumdaki KEFKY hastalarında RF bulgularının değerlendirilmesi, TTR-KA tanısını koymada klinik açıdan çok önemli yere sahiptir. Buna bağlı olarak yaptığımız prospektif çalışmanın sonuçlarında, KEFKY'li hastaların %89'ünda RF'lerden en az birine sahip olduğunu ve RF sayısı arttıkça hastalarda wtATTR'nin görülme ihtimalinin daha fazla olduğu göstermiştir. Çalışmamız, KEFKY tanısı konan tüm hasta grubunda klinikte KA'yı düşündüren yaklaşık 2 adet RF olduğunu gösterdi ve ATTR-KA'li tanısı olan KEFKY hastalarında, olmayanlara göre yaklaşık 1,4 kat daha fazla RF saptanmıştır. Hastalarda kardiyak klinik RF'ler nadiren görülmesine rağmen dağılım olarak wtATTR-KA hasta grubunda daha fazla seyretmiştir. EKO, EKG ve laboratuvar RF'lerinden olan azalmış LS ile apikal bölgenin korunması, psödo enfark paterni ve uygunsuz NT-proBNP değeri, KA'dan şüphelenmek için önemli ölçüde ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Toplumda KEFKY insidansı artan bir hastalık olup tedavisinde KEFKY'ye sebep olan etiyolojik nedene yönelik tedavi ve semptomatik tedaviler yer almaktadır. Semptomatik tedaviler hastaların yaşam kalitesini düzeltmeyi sağlarken, semptomatik tedaviler ile birlikte KEFKY sebebine yönelik tedavileri uygulamak gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. G H, C BD, Alp C, N C, P C, B C, vd. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the "Working Group on myocardial and pericardial diseases" of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. European heart journal Cardiovascular Imaging [Internet]. 10 Ocak 2017 [a.yer 22 Şubat 2023];18(10). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28510718/

2. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, İkitimur B, Kayıkçıoğlu M, Tokgözoğlu L, vd. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. Turk Kardiyol Dern Ars. Haziran 2019;47(Suppl 2):1-34.

3. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, vd. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. Ekim 2007;28(20):2539-50.

4. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 20 Temmuz 2006;355(3):251-9.

5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, vd. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. Temmuz 2012;33(14):1787-847.

6. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 16 Ekim 2018;7(20):e009594.

7. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kersten JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. Anesthesiology. Nisan 2003;98(4):975-94.

8. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, vd. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 08 Kasım 2006;296(18):2209-16.

9. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, vd. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur J Heart Fail. Nisan 2021;23(4):512-26.

10. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet. 08 Ekim 2016;388(10053):1545-602.

11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 Eylül 2021;42(36):3599-726.

12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, vd. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 14 Temmuz 2016;37(27):2129-200.

13. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, vd. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol. 14 Nisan 2009;53(15):e1-90.

14. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars. Haziran 2012;40(4):298-308.

15. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, vd. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 21 Ocak 2014;129(3):e28-292.

16. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, Çavuşoğlu Y, Demirbağ R, Şahin M, vd. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTIK study. Turk Kardiyol Dern Ars. Aralık 2016;44(8):637-46.

17. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. Circ Res. 20 Haziran 2014;115(1):79-96.

18. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol. 07 Şubat 2006;47(3):500-6.

19. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. Eylül 2020;17(9):559-73.

20. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 28 Ağustos 2018;138(9):861-70.

21. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, vd. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 21 Ekim 2019;40(40):3297-317.

22. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. Circ Res. 04 Ağustos 2000;87(3):235-40.

23. Cheng CP, Freeman GL, Santamore WP, Constantinescu MS, Little WC. Effect of loading conditions, contractile state, and heart rate on early diastolic left ventricular filling in conscious dogs. Circ Res. Mart 1990;66(3):814-23.

24. Courtois M, Kovács SJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. Circulation. Eylül 1988;78(3):661-71.

25. Bell SP, Fabian J, Watkins MW, LeWinter MM. Decrease in forces responsible for diastolic suction during acute coronary occlusion. Circulation. 07 Ekim 1997;96(7):2348-52.

26. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, vd. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. Circulation. 22 Nisan 2008;117(16):2051-60.

27. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 06 Mayıs 2004;350(19):1953-9.

28. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, vd. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. Circulation. 01 Ocak 2008;117(1):43-51.

29. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, vd. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation. 15 Şubat 2005;111(6):774-81.

30. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction - PubMed [İnternet]. [a.yer 21 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16741575/

31. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Boggs J, Lacy JM, vd. Pressure overload-induced alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in post-synthetic procollagen processing. Circulation. 20 Ocak 2009;119(2):269-80.

32. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Bonnema DD, Zile MR. Age-dependent alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of SPARC in post-synthetic procollagen processing. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Şubat 2010;298(2):H614-622.

33. Borbély A, van Heerebeek L, Paulus WJ. Transcriptional and posttranslational modifications of titin: implications for diastole. Circ Res. 02 Ocak 2009;104(1):12-4.

34. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C, vd. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. Circ Res. 27 Mart 2009;104(6):780-6.

35. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, vd. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 24 Ağustos 2011;306(8):856-63.

36. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. Circulation. 01 Eylül 2009;120(9):802-9.

37. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, vd. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. J Am Coll Cardiol. 07 Mayıs 2003;41(9):1590-7.

38. Masutani S, Little WC, Hasegawa H, Cheng HJ, Cheng CP. Restrictive left ventricular filling pattern does not result from increased left atrial pressure alone. Circulation. 25 Mart 2008;117(12):1550-4.

39. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. J Am Coll Cardiol. 31 Mart 2009;53(13):1119-26.

40. Ohara T, Ohte N, Little WC. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management. Curr Opin Cardiol. Mayıs 2012;27(3):281-7.

41. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, vd. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 18 Nisan 2017;69(15):1937-48.

42. Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, vd. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 02 Aralık 2014;64(21):2281-93.

43. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, vd. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. Temmuz 2013;15(7):776-85.

44. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 14 Kasım 2016;37(43):3293-302.

45. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, vd. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 21 Kasım 2014;35(44):3103-12.

46. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, vd. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 11 Temmuz 2017;70(2):136-48.

47. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Kane GC, Olson TP, Jarolim P, vd. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 03 Temmuz 2018;72(1):29-40.

48. Ahmad A, Corban MT, Toya T, Verbrugge FH, Sara JD, Lerman LO, vd. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. Mayıs 2021;23(5):765-72.

49. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, Redfield MM, Lerman A, Borlaug BA. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular

dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. Mart 2020;22(3):432-41.

50. Westermark P, Araki S, Benson MD, Cohen AS, Frangione B, Masters CL, vd. Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9, 1998. Part 1. Amyloid. Mart 1999;6(1):63-6.

51. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda SI, vd. A primer of amyloid nomenclature. Amyloid. Eylül 2007;14(3):179-83.

52. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, vd. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. Br J Haematol. Mayıs 2013;161(4):525-32.

53. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. BMC Public Health. 13 Kasım 2012;12:974.

54. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, vd. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. Blood. 01 Nisan 1992;79(7):1817-22.

55. Lambert MP, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, vd. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from Abeta1-42 are potent central nervous system neurotoxins. Proc Natl Acad Sci U S A. 26 Mayıs 1998;95(11):6448-53.

56. Yan SD, Zhu H, Zhu A, Golabek A, Du H, Roher A, vd. Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. Nat Med. Haziran 2000;6(6):643-51.

57. Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, Race RE, Sim VL, Hayes SF, vd. The most infectious prion protein particles. Nature. 08 Eylül 2005;437(7056):257-61.

58. Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, Guimarães A, Saraiva MJ. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy:

evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. Am J Pathol. Aralık 2001;159(6):1993-2000.

59. Hartley DM, Walsh DM, Ye CP, Diehl T, Vasquez S, Vassilev PM, vd. Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. J Neurosci. 15 Ekim 1999;19(20):8876-84.

60. Shi J, Guan J, Jiang B, Brenner DA, Del Monte F, Ward JE, vd. Amyloidogenic light chains induce cardiomyocyte contractile dysfunction and apoptosis via a non-canonical p38alpha MAPK pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 02 Mart 2010;107(9):4188-93.

61. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, vd. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. Circulation. 20 Kasım 2007;116(21):2420-6.

62. Stables RH, Ormerod OJ. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. Heart. Nisan 1996;75(4):426.

63. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, vd. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation. 12 Mayıs 2009;119(18):2490-7.

64. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, O'Hara C, Ruberg FL, Sanchorawala V. Myocardial infarction with "clean coronaries" caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. Amyloid. Eylül 2011;18(3):160-4.

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

66. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, vd. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. Circ Res. 30 Nisan 2004;94(8):1008-10.

67. Guan J, Mishra S, Qiu Y, Shi J, Trudeau K, Las G, vd. Lysosomal dysfunction and impaired autophagy underlie the pathogenesis of amyloidogenic light chain-mediated cardiotoxicity. EMBO Mol Med. Kasım 2014;6(11):1493-507.

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

69. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, vd. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 01 Aralık 2015;66(21):2451-66.

70. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. J Am Coll Cardiol. 20 Eylül 2016;68(12):1323-41.

71. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 04 Eylül 2012;126(10):1286-300.

72. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, vd. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 07 Ekim 2015;36(38):2585-94.

73. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, vd. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J. 07 Ekim 2017;38(38):2879-87.

74. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet. 25 Haziran 2016;387(10038):2641-54.

75. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 07 Ağustos 2003;349(6):583-96.

76. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. Heart. Ocak 2011;97(1):75-84.

77. Liao R, Jain M, Teller P, Connors LH, Ngoy S, Skinner M, vd. Infusion of light chains from patients with cardiac amyloidosis causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. Circulation. 02 Ekim 2001;104(14):1594-7.

78. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis - PubMed [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9359565/

79. A MN, E GL, A C, Jg M, Aj B, Jc M, vd. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 04 Eylül 2019 [a.yer 22 Şubat 2023];73(13). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947929/

80. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, vd. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol. 12 Şubat 2019;73(5):589-97.

81. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, vd. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. Circ Cardiovasc Imaging. Ağustos 2016;9(8):e005066.

82. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, vd. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. Mart 2016;9(3):325-7.

83. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 01 Ekim 2014;114(7):1089-93.

84. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, vd. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. Ann Noninvasive Electrocardiol. Mayıs 2013;18(3):271-80.

85. E GL, C G, F D, Cc Q, Fj de HDM, A M, vd. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. European heart

journal [Internet]. 21 Haziran 2017 [a.yer 22 Şubat 2023];38(24). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329248/

86. S L, Cc Q, A M, M L, C G, L M, vd. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis [Internet]. 2015 [a.yer 22 Şubat 2023];22(3). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25997105/

87. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. Circulation. 04 Nisan 2017;135(14):1357-77.

88. A MN, Ta T, A AG, H B, G Z, Ds K, vd. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology [Internet]. 25 Temmuz 2017 [a.yer 22 Şubat 2023];70(4). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28728692/

89. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, vd. Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. JACC Cardiovasc Imaging. Mayıs 2019;12(5):823-33.

90. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. ESC Heart Fail. Ekim 2019;6(5):1041-51.

91. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. JACC Cardiovasc Imaging. Haziran 2020;13(6):1368-83.

92. L Z, Z T, Q F. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. BMC cardiovascular disorders [Internet]. 06 Temmuz 2016 [a.yer 22 Şubat 2023];16. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267362/

93. Is S, Jf G, D F, Pa A, Mw M, Wd E, vd. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovascular

imaging [Internet]. Şubat 2010 [a.yer 22 Şubat 2023];3(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159642/

94. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, vd. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. J Am Coll Cardiol. 11 Mart 2008;51(10):1022-30.

95. Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, vd. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. Aralık 2009;2(12):1369-77.

96. Ruberg FL, Appelbaum E, Davidoff R, Ozonoff A, Kissinger KV, Harrigan C, vd. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in light-chain cardiac amyloidosis. Am J Cardiol. 15 Şubat 2009;103(4):544-9.

97. Jd G, Ms M, Rh F, G M, T D, A D, vd. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation [Internet]. 14 Haziran 2016 [a.yer 22 Şubat 2023];133(24). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143678/

98. Ja W, Hw K, D S, N F, Ky K, Dc W, vd. CMR imaging with rapid visual T1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. JACC Cardiovascular imaging [Internet]. Şubat 2014 [a.yer 22 Şubat 2023];7(2). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24412191/

99. A G, J R, A G, A VDG, S R, D B, vd. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis [Internet]. 2015 [a.yer 22 Şubat 2023];22(4). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26465835/

100. C R, Cc Q, Pl G, C P, S F, O L, vd. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. JACC Cardiovascular imaging [Internet]. Haziran 2011 [a.yer 22 Şubat 2023];4(6). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679902/

101. Can 99mTc-Pyrophosphate Aid in Early Detection of Cardiac Involvement in Asymptomatic Variant TTR Amyloidosis? - PubMed [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27568122/

102. Glaudemans AWJM, van Rheenen RWJ, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, vd. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin-derived systemic amyloidosis. Amyloid. Mart 2014;21(1):35-44.

103. 99mTc-aprotinin scintigraphy in amyloidosis - PubMed [İnternet]. [a.yer 22 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571206/

104. S H, V C, T M, T M, J H, Fw P, vd. Preliminary experience of 99mTc-Aprotinin scintigraphy in amyloidosis. European journal of haematology [Internet]. Aralık 2007 [a.yer 22 Şubat 2023];79(6). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17983443/

105. Pn H, Jp L, Mb P. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with 123I-labeled serum amyloid P component. The New England journal of medicine [Internet]. 23 Ağustos 1990 [a.yer 22 Şubat 2023];323(8). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2377176/

106. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. Thorax. Eylül 1982;37(9):711-2.

107. Gertz MA, Skinner M, Connors LH, Falk RH, Cohen AS, Kyle RA. Selective binding of nifedipine to amyloid fibrils. Am J Cardiol. 01 Haziran 1985;55(13 Pt 1):1646.

108. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. Chest. Ağustos 1993;104(2):618-20.

109. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, vd. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. Circulation. 12 Mayıs 2009;119(18):2490-7.

110. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, vd. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. Am J Transplant. Mart 2015;15(3):650-8.

111. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, vd. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 13 Eylül 2018;379(11):1007-16.

112. Fuchs U, Zittermann A, Suhr O, Holmgren G, Tenderich G, Minami K, vd. Heart transplantation in a 68-year-old patient with senile systemic amyloidosis. Am J Transplant. Mayıs 2005;5(5):1159-62.

113. L C, C Z, A P, A L, G E, M C, vd. Combined heart-liver transplantation: a single-center experience. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation [Internet]. Temmuz 2015 [a.yer 22 Şubat 2023];28(7). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25711771/

114. Raichlin E, Daly RC, Rosen CB, McGregor CG, Charlton MR, Frantz RP, vd. Combined heart and liver transplantation: a single-center experience. Transplantation. 27 Temmuz 2009;88(2):219-25.

115. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, vd. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. Ocak 2015;28(1):1-39.e14.

116. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, vd. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 15 Şubat 1986;57(6):450-8.

117. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, vd. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart. Ekim 2012;98(19):1442-8.

118. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, vd. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus

recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. J Nucl Cardiol. Nisan 2020;27(2):659-73.

119.S D, Y A, S B, A D, Rh F, Va F, vd. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology [Internet]. Aralık 2019 [a.yer 22 Şubat 2023];26(6). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468376/

120. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, vd. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). Clin Res Cardiol. Nisan 2021;110(4):479-506.

121. Lo Presti S, Horvath SA, Mihos CG, Rajadhyaksha C, McCloskey V, Santana O. Transthyretin Cardiac Amyloidosis as Diagnosed by 99mTc-PYP Scanning in Patients with Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Crit Pathw Cardiol. Aralık 2019;18(4):195-9.

122. Devesa A, Camblor Blasco A, Pello Lázaro AM, Askari E, Lapeña G, Gómez Talavera S, vd. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. ESC Heart Fail. Ağustos 2021;8(4):2856-65.

123. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, vd. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. Circulation. 19 Ocak 2016;133(3):282-90.

124. Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Sugiura K, Ueda M, Miyagawa K, vd. Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Female Patients - Consideration of Sex Differences. Circ Rep. 10 Ağustos 2021;3(8):465-71.

125. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. Circulation. 27 Eylül 2005;112(13):2047-60.

126. Wright JR, Calkins E. Clinical-pathologic differentiation of common amyloid syndromes. Medicine (Baltimore). Kasım 1981;60(6):429-48.

127. Orthostatic hypotension in hereditary transthyretin amyloidosis: epidemiology, diagnosis and management - PubMed [İnternet]. [a.yer 27 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31452021/

128. Saedon NI, Pin Tan M, Frith J. The Prevalence of Orthostatic Hypotension: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 01 Ocak 2020;75(1):117-22.

129. Feldstein C, Weder AB. Orthostatic hypotension: a common, serious and underrecognized problem in hospitalized patients. J Am Soc Hypertens. 2012;6(1):27-39.

130. Gorelik O, Shteinshnaider M, Tzur I, Feldman L, Cohen N, Almoznino-Sarafian D. Factors associated with prevention of postural hypotension by leg compression bandaging. Blood Press. Ağustos 2014;23(4):248-54.

131. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. Dtsch Arztebl Int. 06 Mart 2020;117(10):159-66.

132. Boyle RP, Sharan J, Schwartz G. Carpal Tunnel Syndrome in Transthyretin Cardiac Amyloidosis: Implications and Protocol for Diagnosis and Treatment. Cureus. 18 Nisan 2021;13(4):e14546.

133. Miura M, Shiba N, Nochioka K, Takada T, Takahashi J, Kohno H, vd. Urinary albumin excretion in heart failure with preserved ejection fraction: an interim analysis of the CHART 2 study. Eur J Heart Fail. Nisan 2012;14(4):367-76.

134. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, vd. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 07 Mart 2017;135(10):e146-603.

135. Oeun B, Hikoso S, Nakatani D, Mizuno H, Suna S, Kitamura T, vd. Prognostic significance of dipstick proteinuria in heart failure with preserved ejection

fraction: insight from the PURSUIT-HFpEF registry. BMJ Open. 15 Eylül 2021;11(9):e049371.

136. Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, vd. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. Eur J Heart Fail. Haziran 2016;18(6):588-98.

137. Inomata T, Tahara N, Nakamura K, Endo J, Ueda M, Ishii T, vd. Diagnosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in Japan: red-flag symptom clusters and diagnostic algorithm. ESC Heart Failure. 2021;8(4):2647-59.

138. Nikolaidou T, Samuel NA, Marincowitz C, Fox DJ, Cleland JGF, Clark AL. Electrocardiographic characteristics in patients with heart failure and normal ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Ann Noninvasive Electrocardiol. Ocak 2020;25(1):e12710.

139. Siepen FA dem, Bauer R, Voss A, Hein S, Aurich M, Riffel J, vd. Predictors of survival stratification in patients with wild-type cardiac amyloidosis. Clin Res Cardiol. Şubat 2018;107(2):158-69.

140. Ojrzyńska-Witek N, Marczak M, Mazurkiewicz Ł, Petryka-Mazurkiewicz J, Miłosz-Wieczorek B, Grzybowski J, vd. Role of cardiac magnetic resonance in heart failure of initially unknown etiology: A 10-year observational study. Kardiol Pol. 2022;80(3):278-85.

141. Scully PR, Patel KP, Treibel TA, Thornton GD, Hughes RK, Chadalavada S, vd. Prevalence and outcome of dual aortic stenosis and cardiac amyloid pathology in patients referred for transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J. 01 Ağustos 2020;41(29):2759-67.

142. Kristen AV, aus dem Siepen F, Scherer K, Kammerer R, Andre F, Buss SJ, vd. Comparison of different types of cardiac amyloidosis by cardiac magnetic resonance imaging. Amyloid. 2015;22(2):132-41.

143. Perfetto F, Bergesio F, Grifoni E, Fabbri A, Ciuti G, Frusconi S, vd. Different NT-proBNP circulating levels for different types of cardiac amyloidosis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). Kasım 2016;17(11):810-7.

144. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, vd. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. Eylül 2019;12(9):e006075.

145. Petkow-Dimitrow P, Rajtar-Salwa R, Holcman K, Kostkiewicz M, Rubiś P. From hypertrophic cardiomyopathy to transthyretin amyloidosis: an unusual case and challenging diagnosis. Pol Arch Intern Med. 27 Şubat 2020;130(2):153-4.

146. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Trends Cardiovasc Med. Ocak 2018;28(1):10-21.