

T.C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

138 467

AMİLOİDOZLU HASTALARDA EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

TEZ YÖNETİCİSİ  
PROF. DR. SERVET ÇETİN

TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANİSYON BİRİMİ

DR. İBRAHİM ÖZDOĞRU  
UZMANLIK TEZİ  
KAYSERİ 2003

# İÇİNDEKİLER

---

	<u>Sayfa No</u>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
Amiloidozda etyoloji ve patogenez.....	4
Amiloidozun sınıflandırılması.....	5
Amiloidozda klinik bulgular.....	10
Amiloidozda organ tutulumları.....	11
Amiloidozda kardiyak tutulum.....	14
Restriktif kardiyomiyopati.....	20
Diyastol fizyolojisi.....	26
Diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi.....	29
Doku Doppler görüntüleme (DDG).....	32
<b>3. MATERYAL VE METOD</b> .....	35
Hasta Seçimi.....	35
Kullanılan Araç ve Gereçler.....	36
İstatistiksel Analiz.....	38
<b>4. BULGULAR</b> .....	40
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	55
<b>6. SONUÇLAR</b> .....	68
<b>7. ÖZET</b> .....	70
<b>8. SUMMARY</b> .....	73
<b>9. KAYNAKLAR</b> .....	75

## ŞEKİL – TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Amiloidozda hastalığın ilerlemesi belirgin hale gelen ekokardiyografik bulgular.....	16
Şekil 2. Amiloidozlu hastada apikal dört boşluk görüntü.....	17
Şekil 3. Sol ventrikül basınç kaydında dip ve plato ve ve sağ atriyum (SğA) basınç kaydında ise M veya W işareti.....	23
Şekil 4. Wiggers döngüsü.....	24
Şekil 5. Farklı yaş guruplarında ve patolojik durumlardaki sol ventrikül doluş paternleri.....	30
Şekil 6. Transmitral pulse Doppler diyastolik doluş örneği.....	37
Şekil 7. Pulse Doppler pulmoner ven akım örneği.....	38
Şekil 8. Doku Doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızların görüntüsü.....	39
Tablo 1: Amiloidozun sınıflandırılması.....	7
Tablo 2: Amiloidozlu Hastalarda Klinik Bulgular.....	11
Tablo 3: Resriktif Kardiyomiyopatinin Nedene Yönelik Sınıflandırılması.....	20
Tablo 4: Restriktif Kardiyomiyopati İle Konstriktif Perikardit Ayırımı.....	22
Tablo 5: Çalışmaya alınmama kriterleri.....	36
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül kitlesi .....	41
Tablo 7: Sol ventrikül duvar kalınlığı > 12 mm olan grupla kontrol grubunun ortalama SA çaplarının karşılaştırılması.....	41
Tablo 8 : Sol ventrikül duvar kalınlığı ile SA ve EF arasındaki ilişki.....	42
Tablo 9: Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografi bulguları.....	42
Tablo 10: Mitral akım hızları.....	43
Tablo 11: Pulmoner akım hızları.....	44
Tablo 12: Triküspid akım hızları.....	45
Tablo 13: SV lateral duvar DDG bulguları.....	46

**Sayfa No**

<b>Tablo 14: SV septal duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>47</b>
<b>Tablo 15: Sağ ventrikül serbest duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 16 : SV anterior duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 17: SV inferior duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 18: SV anterior septum duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>51</b>
<b>Tablo 19: SV posterior duvar DDG bulgulari.....</b>	<b>52</b>
<b>Tablo 20: Sol ventrikül duvar kalınlığı ile DDG bulguları arasındaki ilişki.....</b>	<b>53</b>
<b>Tablo 21: Sol ventrikül duvar kalınlığı ile DDG bulguları arasındaki ilişki.....</b>	<b>53</b>



## GRAFİK LİSTESİ

---

### Sayfa No

- Grafik 1:** SVK'nin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....41
- Grafik 2:** Mitral akım hızları ve E/A oranının hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması.....43
- Grafik 3:** Pulmoner ven akım hızlarının her iki grupta karşılaştırılması.....44
- Grafik 4:** Triküspid kapak hızlarını her iki grupta karşılaştırılması.....45



## KISALTMALAR

SV .....	Sol ventrikül
SğV.....	Sağ ventrikül
SA.....	Sol atriyum
SğA.....	Sağ atriyum
SVDSÇ.....	Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ.....	Sol ventrikül sistol sonu çapı
EF.....	Ejeksiyon fraksiyonu
PDSK.....	Posteriyor duvar sistolik kalınlığı
PDDK.....	Sol ventrikül posteriyor duvar diyastolik kalınlığı
İVSSK.....	İnterventriküler septum sistolik kalınlığı
İVSDK.....	İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı
E.....	Erken diyastolik dalga
A.....	Geç diyastolik dalga
DZ.....	Deselerasyon zamanı
İVGZ.....	İzovolumetrik gevşeme zamanı
Sa.....	Anulusa ait sistolik dalga
Ea.....	Anulusa ait erken diyastolik dalga
Aa.....	Anulusa ait geç diyastolik dalga
Sm.....	Miyokarda ait sistolik dalga
Em.....	Miyokarda ait erken diyastolik dalga
Am.....	Miyokarda ait geç diyastolik dalga
MHz.....	Mega hertz
SVK.....	Sol ventrikül kitlesi
LVEDP.....	Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

**RVEDP**.....Sağ ventrikül diyastol sonu basıncı  
**IL**..... İnterlökin  
**ATTR**.....Thransthyretin  
**FAP**.....Ailevi amiloid polinöropatiler  
**DDG**.....Doku Doppler görüntüleme  
**EKG**.....Elektrokardiyografi  
**SAA**.....Serum amiloid  
**FMF**.....Ailevi Akdeniz ateşi  
**GIS**.....Gastrointestinal sistem  
**AD**.....Anlamli değil



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Amiloidoz; organizmada çözülmeyen, fibröz amiloid proteinlerin organ ve dokularda hücreler arası mesafede depolanması ile oluşan ve biriktiği organa göre değişik şikayet ve bulgular veren bir hastalıktır <sup>(1)</sup>.

Amiloidozda kardiyak tutulum sık olarak görülmektedir. Kardiyak tutulum kötü prognoz ile ilişkilidir. Kardiyak amiloidozda kesin tanı endomiyokardiyal biyopsi ile olmaktadır fakat bu invazif bir yöntem olduğundan kardiyak tutulumu klinik ve ekokardiyografik bulgularla değerlendirmek önem kazanmaktadır <sup>(2)</sup>.

Kardiyak amiloidoz tropikal bölgeler dışındaki bölgelerde restriktif kardiyomiyopatinin en sık nedenidir <sup>(3)</sup>. Kardiyak amiloidozda ekokardiyografik bulgular kalp tutulumunun ilerlemesi ile belirgin hale gelmektedir. Ekokardiyografik



olarak sol ventrikül (SV) duvarlarında simetrik kalınlaşma mevcuttur. SV boyutları normaldir. Yaygın hiperekojen granüler sparkling paterni görülür. İnteratriyal septum, sağ ventrikül (SğV) ve kapaklarda kalınlaşma ve perikardiyal mayi tespit edilebilir. Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyon bozukluğunun herhangi bir evresi tespit edilebilir<sup>(4)</sup>.

Bu çalışmada, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi kliniklerinde tespit edilen amiloidozlu hastaların ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi amaçlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

Amiloid, çeşitli klinik bozukluklarda vücudun bir çok doku ve organında hücreler arasında depolanan anormal bir proteindir. Ondokuzuncu yüzyılın ortalarında Virchow nişasta veya selüloz anlamına gelen amiloid terimini karaciğer otopsisinde görülen ekstrasellüler maddeyi tanımlamak üzere kullanmıştır. Daha sonraki yıllarda bu maddenin protein yapıda olduğu ispatlanmıştır. Kongo kırmızı ile boyandığı ve normal mikroskopta tuğla kırmızısı ve polarize ışıkta ise elma yeşili şeklinde görüldüğü bulunmuştur <sup>(5)</sup>.

Amiloid tek bir kimyasal antite değildir. İki majör ve birçok minör kimyasal formu vardır. Bunlar birçok farklı patogenetik mekanizmayla depolanır ve bu nedenle

amiloidoz tek bir hastalık olarak kabul edilmemeli, daha ziyade ortak olarak, benzer görülen proteinlerin depolanmasını paylaşan bir hastalıklar grubu kabul edilmelidir <sup>(6)</sup>.

Amiloidin fiziksel yapısı elektron mikroskopisi ile incelendiğinde; değişik boylarda, 7.5-10 nm eninde dallanmayan fibrillerden yapılmış olarak görülür. X- ışını kristalografik analizde  $\beta$ -kıvrımlı tabaka yapısı gösterir <sup>(2,5,6)</sup>.

### ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Amiloidoz oluşumunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Reaktif sistemik amiloidozda SAA öncül proteindir. SAA akut faz reaktanıdır ve sağlıklı kişilerde inflamasyonu takiben yaklaşık 100 kat artmaktadır. Bu artış makrofajlardan IL-1 salınımı sonucunda karaciğerden SAA sentezini artırmaktadır. Fakat kronik inflamasyon sonucu artmış SAA amiloid oluşumu için yeterli olmamalıdır çünkü kronik inflamasyon sonrası amiloidoz gelişimi sık değildir. SAA monositlerle ilişkili serin esterazlarla normal şartlarda çözülebilir son ürünlere dönüşmektedir fakat amiloidoz gelişen hastalarda SAA uygun şekilde metabolize edilememekte çözünemeyen SAA molekülleri birikmektedir ancak bunun nedeni ise bilinmemektedir <sup>(4,7)</sup>.

Hafif zincir amiloidozda (AL) kemik iliğindeki plazma hücreleri amiloidoz oluşumuna yatkın immunoglobulin üretmektedirler. Etkilenmiş kişilerde kemik iliği plazma hücrelerinde klonal hafif zincir izotop hakimiyeti mevcuttur. Bazı immunoglobulin hafif zincirlerin amiloidoz oluşturmaya karşın bazılarının oluşturmaması ise tam olarak bilinmemektedir. Hafif zincirlerin değişik bölgelerinde bazı amino asitlerin yer değiştirmesi hafif zincirleri kararsız hale getirerek amiloid oluşumuna neden olabilmektedir <sup>(4,7)</sup>.

Ailesel amiloidozda ise mutasyona uğramış proteinler amiloid fibrillerini oluşturmaktadır. En sık formu mutant transthyretin üretimi ile oluşmaktadır. Genetik

yatkınlığı olanlarda bu formlar fiziksel ve kimyasal uyaranlar sonucunda ekstrasellüler mesafede çökmektedir <sup>(4,7)</sup>.

Yaşlanmaya bağlı ise normal transthyretin veya atriyal natriüretik peptit benzeri protein birikmektedir <sup>(4)</sup>.

## **AMİLOİDOZUN SINIFLANDIRILMASI**

Amiloidozun modern sınıflandırılması fibrilleri oluşturan prekürsör maddelerin sınıflandırılması ile gerçekleşmektedir. Bu proteinlerin hepsi farklı ve birbirleri ile ilişkisizlerdir fakat hepsinin ortak özelliği beta fibriler yapıda olmasıdır. Birçok amiloid tipi tablo 1'de gösterilmiştir <sup>(7)</sup>.

### **AL AMİLOİDOZ**

Klinikte en sık görülen sistemik amiloidoz türü AL amiloidozdur (Primer idiopatik veya multipl myelom ile ilişkili amiloidoz). Amiloidozlu hastaların % 85'ini oluşturur. Primer sistemik amiloidoz veya multipl myelom ile ilişkilidir. Kemik iliğindeki klonal plazma hücreleri amiloid oluşturan immunoglobulin hafif zincirler meydana getirir. Hastaların % 20'si multipl myelom ile ilişkilidir. Multipl myelomalı hastaların ise % 15-20'sinde amiloidoz mevcuttur. Fibriller kappaya veya lambda veya makrofajlardan salınan enzimler sonucunda bölünen immunoglobulinlerin oluşturduğu hafif zincirlerinden meydana gelmektedir. AL amiloidozda lambda zincirinin kappaya oranı 2:1 iken multipl myelom ve normal immunoglobulin sentezinde ise tersidir <sup>(4,5,7)</sup>.

### **AA AMİLOİDOZ**

Sekonder, reaktif veya sonradan kazanılan amiloidoz şeklinde de adlandırılabilir. Sıklıkla kronik inflamatuvar hastalıkların komplikasyonu olarak tespit edilir. Gelişmiş ülkelerde altta yatan hastalıkların etkili tedavisi insidansını azalmıştır. Gelişmekte olan

ülkelerde ise tüberküloz, osteomyelit ve lepra en sık sebebinin oluşturmaktadır. İnflamasyon sırasında proinflamatuvar sitokinler interleükin (IL) 1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör karaciğerden yüksek dansiteli lipoproteinlerin hasara özgül komponenti olan SAA sentezine neden olur. Altta yatan inflamatuvar hastalığın etkin tedavisi öncül salınımını engellemektedir<sup>(4,5,7)</sup>.

Sekonder amiloidozun sebepleri arasında; romatoid artrit, lepra, ankilozan spondilit, tüberküloz, bronşektazi ve kronik osteomyelit yer almaktadır. Günümüzde en sık sebep romatoid artrit iken tüberküloz, osteomyelit ve lepra önemini kaybetmiştir. Ayrıca bağ dokusu hastalıkları, seronegatif spondilitler ve inflamatuvar barsak hastalıkları daha az görülen nedenler arasındadır.

FMF diğer bir AA amiloidoz nedenidir. Otozomal resesif geçişli sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Periton, plevra ve sinoviyal membranlar gibi serozal yüzeylerde inflamasyonla birlikte ateş ve karın ağrısı atakları ile giden bir hastalıktır. Kolşisin tedavisi FMF atak sıklığını azaltır ve FMF' e bağlı amiloidoz gelişim insidansını azaltır<sup>(6,8)</sup>.

<b>Tablo 1: Amiloidozun sınıflandırılması</b>		
<b>Amiloid Protein</b>	<b>Prekürsör Protein</b>	<b>Klinik Sendrom</b>
<b>AA</b>	ApoSAA	Sekonder (reaktif) Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Muckle – Wells Sendromu
<b>AL</b>	Ig λ, Ig κ	İdiyopatik (primer) Multipl Myeloma Lokal Nodüler
<b>AH</b>	γ 1 Ağır zincir	Makroglobulinemi
<b>Aβ<sub>2</sub>M</b>	β <sub>2</sub> mikroglobulin	Kronik hemodiyaliz artropatisi
<b>Aβ</b>	β- protein prekürsör	Alzheimer hastalığı Down sendromu Ailesel kanamalı serebral anjiyopati
<b>APrP<sup>Sc</sup></b>	Prion protein	Creutzfeld-Jakop hastalığı Gerstmann-Straussler sendromu kuru
<b>AIAPP</b>	Amiloid insulin polipeptit	Diyabet mellitus tip II İnsulinoma
<b>AANF</b>	Atriyal natriüretik faktör	Senil kardiyak amiloidoz
<b>ATTR</b>	Transthyretinin	Senil sistemik kardiyak FAP: Çoklu nokta mutasyonu sonucu
<b>AGel</b>	Gelsolin	FAP-Finlandiya
<b>AApoA1</b>	Apolipoprotein A1	FAP-İrlanda
<b>ACys</b>	Cystatin C	Ailesel kanamalı serebral anjiyopati-İzlanda
<b>AFibA</b>	Fibrinojen A α	Nonnöropatik ailesel amiloidoz (Renal hastalıklı)
<b>ALys</b>	Lizozim	Nonnöropatik ailesel amiloidoz (Renal hastalıklı)

## **AİLEVİ AMİLOİDOZLAR**

Ailevi amiloidozlar otozomal dominant geçişlidir. Mutant proteinler amiloid fibril oluşmasına neden olurlar. Primer olarak sinir sistemini etkiler. En sık formu mutant transthyretin (ATTR) tarafından oluşurken apolipoprotein A-1, gelsolin, fibrinojen Aα, ve lizozim mutantlarında amiloidoza neden olmaktadır<sup>(7)</sup>. Ailevi amiloid polinöropatiler (FAP) dominant geçişli ailesel hastalıklar olarak özellikle Portekiz, Japonya, İsveç, Finlandiya, Yunanistan ve İtalya'da görülmektedir. FAP sınıflandırılması klinik semptom ve fibrillerin biyokimyasal yapısına göre yapılır. Mutant proteinler doğuştan itibaren var olsa da semptomlar hayatın 3-7' inci dekanında başlar<sup>(4,5,7)</sup>.

**ATTR:** FAP'ın en sık formudur. TTR tiroksin transportu yapan ve retinal bağlayıcı prealbumindir. TTR'nin 60 dan daha fazla varyantı tespit edilmiştir. Bunların çoğu amiloidoz oluşturmaktadır. FAP transthyretinin prototipi Portekiz'de ilk defa tariflenen alt ekstremitte nöropatisi ile karakterize olmaktadır. Kötu prognozu vardır. İlerleyici ağır nöropati ile karakterizedir. Belirgin santral sinir sistemi tutulumu vardır. Bu vakaların bir kısmında 'scalloped' pupiller hastalık için patognomoniktir. Danimarka'da tariflenen 111' inci noktada lösin yerine methionin yer değiştirmesi ile oluşan TTR varyantı ağır kardiyopati ile seyretmektedir (7,9).

**AApoAI:** Beş apolipoprotein AI varyantlarının herhangi birisi ile oluşur. Klinik TTR varyantları ile oluşan amiloidozdaki kliniğe benzer. Bazı vakalarda nörolojik semptomlar olmadan renal yetmezlik klinik tabloyu oluşturabilir.

**Agel:** Gelsolin kalsiyum bağlayan proteindir. Gelsolinin iki ayrı yerindeki mutasyon sonucu hastalık oluşur. Korneal distrofi ve kranial nöropatiyi, periferik nöropati, distrofik deri değişiklikleri ve diğer organ tutulumları izlemektedir.

**ALys:** Nöropatinin eşlik etmediği ailesel amiloidozdur. İngiliz ailelerinde tanımlanmıştır ve mutant lizozim fibrilleri oluşturun proteindir.

**AFib:** Fibrinojen Aa zincirlerinde mutasyon sonucu oluşan nöropatinin eşlik etmediği ailesel amiloidozdur. Renal amiloidoz gelişir.

**Aβ2M:** Uzun dönem hemodiyaliz sonucu β<sub>2</sub>-Mikroglobulinin kemik ve eklemlerde birikmesi ile oluşan amiloidozdur .

### **LOKALİZE VEYA ORGANA SINIRLI AMİLOİDOZ**

Amiloid fibril proteininin biyokimyasal yapısına bağlı olarak sistemik depolanma yerine tek bir organa birikim olabilmektedir.

**Polipeptit yapıdaki hormon birikimine bağlı amiloidoz:** Bazı doku ve tümörlerden salınan polipeptit yapılı hormonların birikimiyle amiloidoz oluşabilir.

Kalsitonin ailesel tiroid medüller karsinomunda birikmektedir. 80 yaş üzeri kişilerin % 80' inde atriyal natriüretik faktör kaynaklı amiloid sarkolemmada depolanmış olarak tespit edilebilir. İslet amiloid polipeptit (amilin) tip 2 diyabetli hastaların % 90'ında, endokrin tümörlerde ve insulomada amiloid fibrilleri şeklinde depolanmaktadır.

**Alzheimer hastalığı ile ilişkili amiloidoz:** Alzheimer hastalığında ve Down sendromunda serebrovasküler duvarlarda ve nörotik plaklarda oluşan amiloid fibrillerinin temel proteinini  $\beta$ -amiloid protein ( $A\beta$ ) oluşturmaktadır.

**Prion protein birikimi ile olan amiloidoz:** Prion proteinleri nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili enfeksiyöz proteinlerdir. İnsanlarda kuru, Creutzfeld-Jakob hastalığı, Gerstmann-Straussler-Scheinker sendromu ve öldürücü ailesel insomnia ve hayvanlarda ise spongiform ensefalopati (deli dana hastalığı) bu grup hastalıkları oluşturmaktadır <sup>(7,10)</sup>.

### **SENİL AMİLOİDOZ**

Yaşlanmaya bağlı normal transthyretin veya atriyal natriüretik peptit benzeri protein birikmektedir <sup>(4)</sup>. Serumda mutant tranthyretin veya immunoglobulin anormallikleri saptanmamaktadır. Yağ biyopsisi sıklıkla negatiftir ve kardiyak biyopsi materyali pozitif boyanır. Normal transthyretine karşı antikor mevcuttur. Otopsi çalışmalarında yetmiş beş yaş üzeri hastalarda amiloid varlığı gösterilmektedir. Seksen beş yaş üzerindeki kişilerin otopsilerinde ise üçte ikisinde amiloidoz varlığı gösterilmektedir. Bu hastaların üçte biri yoğun ventriküler tutulum göstermektedir. Ayrıca bu hastaların yarısında kalp yetmezliği mevcuttur ve belki primer olarak amiloidoza bağlı gelişmiş olabilmektedir. Son yıllarda immunohistokimyasal çalışmalarla üç tür senil amiloidoz varlığı tespit edilmiştir; izole atriyal amiloidoz, senil aortik amiloidoz ve senil sistemik amiloidoz. Senil sistemik amiloidozda diğer organlarda tutulmaktadır. Senil amiloidozlu hastalar dijital etkilerine daha hassastır ve



bundan dolayı bu hastalarda daha sık dijital entoksikasyonu görülmektedir. Senil amiloidozda kardiyak biyopsi ile tanı konulmuşsa altı aylık mortalite % 50'dir. Bu hastalarda kalp yetmezliği tedavisine genelde olumlu yanıt alınamamaktadır. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ortaya çıkması ya genetik olarak belirlenmiştir veya yaşa bağlı oluşan immunolojik değişiklikler sonucunda olduğu düşünülmektedir<sup>(11)</sup>.

### **KLİNİK BULGULAR:**

AL amiloidoz daha çok erkeklerde görülmektedir. Ortalama teşhis yaşı 65'dir. Hastaların % 99' u 40 yaşın üzerindedir. AA amiloidoz için belli bir yaş grubu ve cinsiyet belirtmek mümkün değildir. Amiloidozda klinik bulgular amiloidin biyokimyasal yapısı ve tutulan organa bağlı çok çeşitlidir<sup>(7,12)</sup> (Tablo 2).

Amiloidoz tanısı genelde organ hasarı olmadan konmamaktadır. Proteinüri sistemik amiloidozda sıklıkla ilk bulgudur. FAP da periferik nöropati görülebilir. Demans ve kognitif disfonksiyon ise özellikle amiloidin kranial tutulumu ile ilişkilidir. Organ büyümeleri özellikle karaciğer, böbrek, dalak ve kalp belirgin olabilir ancak bu durum FAP ve prion proteini birikimi ile olan amiloidozda görülmez.

AL amiloidozda histolojik olarak santral sinir sistemi hariç bütün organlarda tutulum gösterilmesi rağmen klinik belirgin olarak tutulan organa göre. Kalp ve böbrekler sıklıkla tutulur. Santral sinir sistemi tutulumu olmamasına karşın otonomik ve sensöriyel nöropati siktir. Motor nöropati nadirdir. Sensöriyel nöropati daha çok distal tutar ve simetrik tutulum paterni mevcuttur. Hepatomegali AL amiloidozda siktir. Splenomegali ise nadirdir. Diğer organlar daha az sıklıkla etkilenir. AA amiloidozda renal tutulum ön plandadır. Kardiyak tutulum nadirdir ve ekokardiyografik olarak tutulum gösterilsede nadiren kalp yetmezliğine neden olur<sup>(4)</sup>. Hepatomegali ve

splenomegali sıklıkla. ATTR amiloidozda ise periferik sensöromotor ve otonomik nöropati yanında AL amiloidozda nispeten daha az sıklıkla renal hastalık mevcuttur.

**Tablo 2: Amiloidozlu Hastalarda Klinik Bulgular**

**Amiloid tipi Semptomlar**

**AL (primer)**

- İdrar ve serumda monoklonal immunoglobulin artışına ilave olarak;
- Açıklanamayan nefrotik sendrom
- Hepatomegali
- Karpal tünel sendromu
- Makroglossi
- Malabsorbsiyon ya da izah edilemeyen ishal veya kabızlık
- Periferik nöropati
- Kardiyomiyopati

**AA (sekonder)**

- Kronik enfeksiyon (osteomyelit, tüberküloz) veya kronik inflamasyona (romatoid artrit, granülomatöz ileit) ilave olarak;
- Proteinüri
- Hepatomegali
- Açıklanamayan gastrointestinal hastalık

**Hereditör amiloidoz**

- Ailede nöropati hikayesine ilave olarak;
- Erken sensöromotor bozukluk
- Vitreus opasitesi
- Otonom sinir sistemi semptomları
- Kardiyovasküler hastalık
- Gastrointestinal hastalık

**AMILOİDOZDA ORGAN TUTULUMLARI**

***Kalp Dışı Organ Tutulumları:***

**Amiloidozda Renal Tutulum:** Böbrekler özellikle AL amiloidozda sıklıkla (% 33 - % 40) etkilenmektedir. Diyabeti olmayanlardaki nefrotik sendromun % 10' undan amiloidoz sorumludur <sup>(5)</sup>. Hastaların çoğunda proteinüri, hiperkolesterolemi ve ödem mevcuttur. Proteinüri hafif proteinüri ile nefrotik sınırdaki proteinüri arasında

değişebilmektedir. Renal tutulum geriye dönüşümlü değildir ve ilerleyici azotemi ve ölümle sonuçlanır. Prognoz proteinürinin derecesi ile ilişkili değildir. Azotemi ise kötü prognoz ile ilişkilidir. Diyaliz ile semptomlar kısmen iyileşmektedir. Erken hemodiyaliz ile anüri gelişebilmekte ve bunun sonucunda proteinürinin azalması ile serum albumin seviyesi artarak semptomatik iyileşme elde edilebilmektedir. Diyaliz sonrası ortalama yaşam 8 aydır <sup>(5)</sup>. Hipertansiyon nadirdir fakat uzun süre devam eden amiloidozda görülebilir. Renal tübüler asidoz veya renal ven trombozu tespit edilebilir. Genitoüriner sistemde lokalize amiloid oluşabilir. Ultrasonografinin rutin kullanıma girmesinden önce yazılan kaynaklarda belirtildiği gibi renal genişleme çoğu hastada tespit edilmemektedir <sup>(5,7)</sup>.

**Karaciğer tutulumu:** TTR tip ailesel amiloidozlar haricinde karaciğer tutulumu sıklıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu hafiftir ve hastalığın ileri aşamasında görülür. Transaminazlar ve bilirubin değerleri normal iken alkelen fosfataz yüksekliği tespit edilebilir. Portal hipertansiyon görülür fakat nadirdir. İntrahepatik kolestaz AL (primer) amiloidozlu hastaların % 5' inde görülür. Hepatomegali sıklıdır. Hastaların dörtte birinde palpabl karaciğer tespit edilmektedir. Hepatik tutulumu olanların yarısında bir gramın üzerinde proteinüri mevcuttur. Dalağın amiloidoz tarafından tutulumu karakteristik olarak lökopeni ve anemi ile ilişkisizdir <sup>(5,7,13)</sup>.

**Cilt tutulumu:** Cilt tutulumu AL amiloidozun karakteristik lezyonlarından biridir. Liken amiloidozu gibi diğer amiloid formlarının ise keratin formları içerdiği düşünülmektedir. AL amiloidozda lezyonlar genelde kaşıntısızdır. Deriden hafif kabarık papul ve plaklar tarzındadır ve sıklıkla aksiller bölge, anal bölge, inguinal bölge, yüz, boyun ve dil ve kulak gibi mukozal bölgelerde yerleşmektedir <sup>(7)</sup>.

**Gastrointestinal sistem tutulumu:** Sistemik amiloidozlarda gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu sıklıdır ya amiloidozun GİS' in herhangi bir seviyesinde direk tutulumu

veya otonomik sinir sisteminin amiloid tarafından infiltrasyonu ile gerçekleşmektedir. Ülserasyon, malabsorbsiyon, kanama, protein kaybı ve diyare görülebilir. Dil tutulumu özellikle AL amiloidozda görülür ve makroglossiye neden olur. Dil büyümediği zamanda palpasyonla sert olarak ele gelir. GİS kanaması vasküler amiloid depolanması sonucunda mukozal iskemi ve enfarktüs oluşturarak herhangi bir yerden olabilmektedir. Amiloid alt özofagus sfinkterini tutması sonucu nadiren akalazyaya neden olur. Amiloidin mide tutulumu klinik olarak gastrik karsinomu düşündürülebilir. Gastrik mukoza biyopsilerinde vasküler amiloid depoları % 90 vakada görülmektedir. Rektal mukoza biyopsilerinde ise % 80 tutulum gösterilmektedir <sup>(5,7,14)</sup>.

**Sinir Sistemi Tutulumu:** Özellikle ailesel amiloidozlarda periferik nöropati, postural hipotansiyon, yutma güçlüğü, Adie pupili ve sfinkter yetmezliği görülür. Finlandiya tipi haricinde kraniyal sinirler sıklıkla tutulmuştur. Karpal tünel sendromu özellikle AL ve kronik hemodiyaliz (A $\beta$ <sub>2</sub>M ) amiloidozunda görülür. Periferik nöropati özellikle AL amiloidozda sıktır (% 15-20). Primer amiloidozlu hastalar tipik olarak distal nöropati ile başvururlar ve hastaların çoğunda alt ekstremitelerde tutulmuştur <sup>(5,7,15)</sup>.

**Endokrin sistem tutulumu:** Amiloid tiroid bezi ve diğer endokrin organları tutabilir fakat nadiren endokrin disfonksiyona neden olur. Lokal amiloid depolanması hemen hemen her zaman tiroidin medüller karsinomuna eşlik eder. Amiloid sıklıkla adrenal bez, hipofiz ve pankreası tutar. Pankreas adacık amiloidi tip 2 diyabete sekonder gelişir

**Kas İskelet Sistemi tutulumu:** Amiloid nadiren fakat direk olarak eklem yapılarını sinoviyal membran ve sinoviyal sıvı veya eklem kıkırdağında bulunarak etkiler. Bu vakaların çoğunluğu AL tiptir ve multipl myelom ile ilişkilidir. Amiloide bağlı artrit bir çok romatizmal hastalığı taklit edebilir çünkü nodül oluşumu ile beraber simetrik artrit, sabah katılığı ve halsizlik görülebilir. Amiloidin kas tutulumu

psödomiyopatiye neden olur. Uzun süreli hemodiyaliz hastalarında  $\beta_2$ -mikroglobulinin amiloid şeklinde kas iskelet sisteminde birikip karpal tünel sendromu, kistik kemik lezyonları ve destrüktif spondiloartropatiye neden olabilir.

**Solunum Sistemi Tutulumu:** Nazal sinuslar, larinks ve trakeada AL amiloidozda tutulum görülebilir. Akciğerlerde ise amiloidoz bronş ve alveolar septayı diffüz olarak tutar. AL amiloidozda özellikle alt solunum sistemi etkilenir. Amiloid birikimi bronş ve pulmoner parankimde neoplazmayı andırabilir. Genellikle amiloid histolojik bir bulgu olup klinik disfonksiyona neden olmaz.

**Hemopoetik Sistem Tutulumu:** Amiloidozda hematolojik değişiklikler olarak; fibrinojende azalma, fibrinolizde artma ve selektif pıhtılaşma faktörleri eksikliği görülür. Faktör X eksikliği ön plandadır. En sık kanama komplikasyonu purpuradır. Amiloidin endotele birikmesi sonucu gelişmektedir. Hayatı tehdit edici kanama nadirdir. Splenektomi ve melfalan-prednizolon tedavisi ağır faktör X eksikliğinde etkilidir.

**Amiloidozda Kardiyak Tutulum:**

Kalp primer amiloidozda (AL tipi) sıklıkla tutulur <sup>(16)</sup>. Hastaların üçte birinde kardiyak tutulum ve dörtte birinde ise kalp yetmezliği mevcuttur <sup>(12)</sup>. Sekonder amiloidozda ise kardiyak tutulum nadirdir. Ailevi amiloidozda % 28 oranında kardiyak tutulum mevcuttur. Nörolojik bulgular ön plandadır. Hastalık ilerledikçe kardiyak tutulum sıklığı artmaktadır ve ölümlerin % 50' sinden kardiyak nedenler sorumlu olmaktadır. Senil kardiyak amiloidozda amiloid kalpte yoğun bir şekilde depolanarak kalp yetmezliğine neden olabileceği gibi atriyumda çok az bir depolanmaya neden olarak semptomu neden olmayabilir <sup>(16)</sup>. Patolojik incelemede miyokard, endokard ve perikardda fokal veya diffüz, mikroskobik veya makroskobik depolanma görülebilir <sup>(17,18)</sup>. Amiloid proteinler histolojik olarak miyokard ve papiller adalelerde birikebilir.

Endokardiyal tutulum ise sıklıkla ventrikül ve atriyumlarda olur. Kapaklarda fokal kalınlaşma görülebilir. Koroner arterler ve venlerde mediya ve adventisya tabakasında amiloid proteinleri birikerek tıkanıklığa neden olabilir <sup>(19)</sup>.

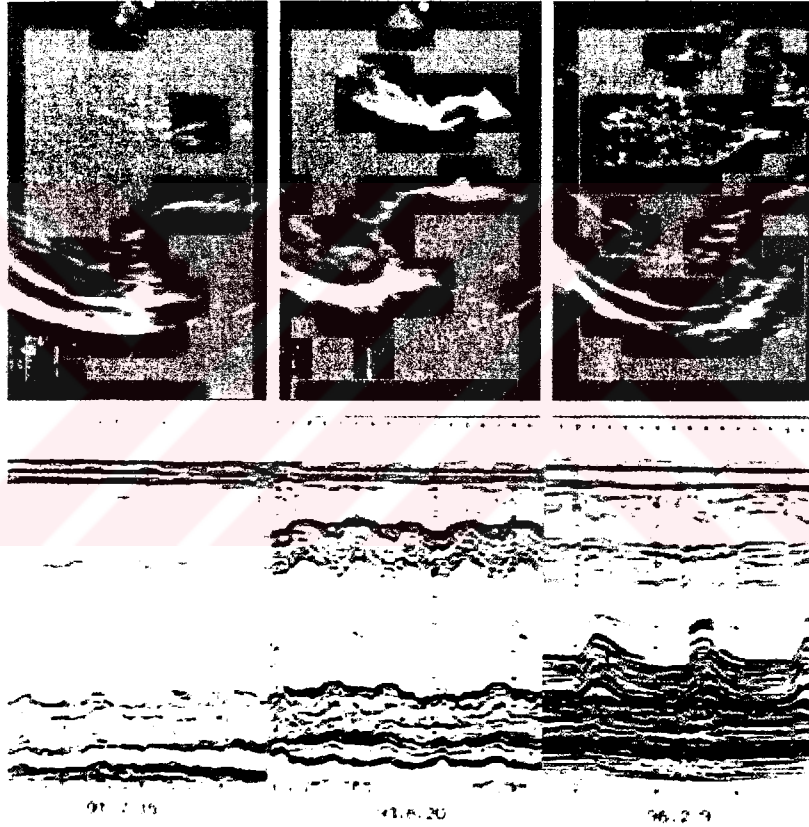
Kardiyak amiloidozlu hastalar sıklıkla 30 yaşın üzerindedirler. Genel olarak restriktif kardiyomiyopati kliniği ile başvururlar. Sağ kalp yetmezliği bulguları ön plandadır <sup>(20)</sup>. Miyokardın amiloid infiltrasyonu miyokardın katılığının (stiffness) artmasına neden olarak ventrikül basınç trasesinde karakteristik dip ve plato (karakök işareti) neden olmaktadır <sup>(21)</sup>. Hastalığın ancak ileri dönemlerinde Doppler ekokardiyografi ile restriktif patern tespit edilmektedir ve sistolik disfonksiyon ise ancak en son dönemde ortaya çıkabilmektedir. Göğüs ağrısı tarifleyebilirler ve genelde epikardiyal arterleri koroner anjiyografi ile normal olarak tespit edilmektedir. Hastaların % 10-15' inde ortostatik hipotansiyon mevcuttur. Bu durum otonomik sinir sisteminin amiloid tarafından direk infiltrasyonuna bağlıdır. Beraberinde senkop, diyare, terleme azlığı ve empotans görülebilir. Kalp ve adrenal tutulumda bu duruma katkıda bulunabilmektedir. Kardiyak amiloidozlu hastalar aritmi kliniği ile de başvurabilmektedirler. Aritmilere bağlı ani ölüm görülebilmektedir <sup>(12)</sup>.

Fizik muayenede oskültasyonda hastalığın erken dönemlerinde S4 ve ileri dönemlerinde ise S3 duyulabilir. Triküspid ve mitral yetmezliğe bağlı üfürüm duyulabilir <sup>(21)</sup>. Sağ kalp yetmezliği bulguları venöz dolgunluk, hepatomegali, asit ve periferik ödem özellikle ileri dönemlerde tespit edilmektedir <sup>(20)</sup>.

İleri dönemde röntgende kalp silüeti genişlemesi ve pulmoner konjesyon bulguları tespit edilebilir. Elektrokardiyografide (EKG) düşük voltaj ve miyokard enfarktüsünü taklit eden anterior derivasyonlarda Q dalgaları tespit edilebilir. Aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon % 30 hastada tespit edilebilir. Hasta sinus sendromu kardiyak

amiloidozlu hastalarda bulunabilir. Atriyo-ventriküler ileti defektleri özellikle ailevi formda görülebilir<sup>(12,22)</sup>.

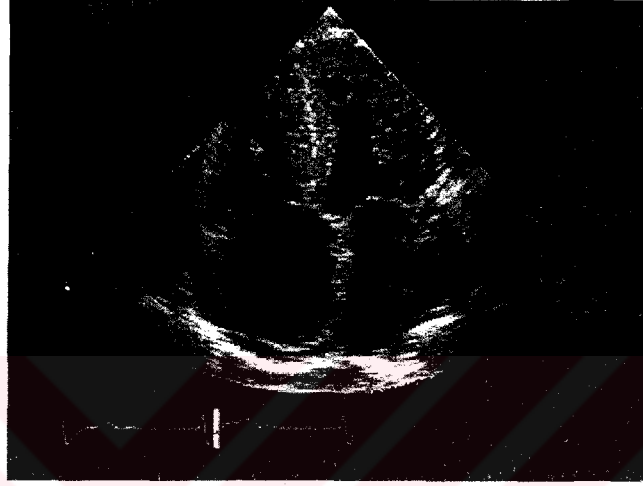
İki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi kardiyak amiloidozun teşhis ve takibinde önemlidir. Sol ve sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespit edilir. Normal veya küçük sol ventrikül boyutları, artmış duvar kalınlığı ve granüler sparkling diye adlandırılan hiperekojen yapı amiloidozun klasik ekokardiyografik bulgularıdır<sup>(23,24)</sup>, (Şekil 1).



Şekil 1. Amiloidozda ekokardiyografik bulgular hastalığın ilerlemesi ile belirgin hale gelmektedir. Duvar kalınlığı giderek artmakta ve granüler sparkling belirgin hale gelmektedir.

Granüler sparkling bulgusu endokard, miyokard ve perikardda normal doku ile amiloidli dokuların akustik uyumsuzluğundan kaynaklanmaktadır. Otopsi çalışmalarında granüler sparkling ekosu olan bölgelerde amiloid fibrilleri gösterilmiştir<sup>(12,25)</sup>.

Sol ventrikül global fonksiyonları hastalığın erken dönemlerinde korunmuştur ancak ilerleyen dönemlerde sistolik fonksiyonlarda bozulmaktadır. İnteratriyal septum ve kapaklar kalınlaşmıştır. Her iki atriyum genişlemiştir ve sıklıkla hafif ve orta derecede perikardiyal mayi mevcuttur (Şekil 2) <sup>(25)</sup>.



**Şekil 2.** Amiloidozlu hastada apikal dört boşluk görüntü. SV, SğV ve kapakçıklar amiloid infiltrasyonuna bağlı kalınlaşmış ve her iki atriyum genişlemiştir.

Amiloidozlu hastalarda atriyumlarda gelişen staza veya atriyum yetmezliğine bağlı sinus ritminde dahi trombüs oluşabilmektedir. Sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı kardiyak tutulumun derecesi ve prognozu belirlemede faydalı olmaktadır. Biyopsi ile amiloidoz teşhisi konan 132 vakalık bir çalışmada ortalama duvar kalınlığı 15 mm olan hastaların yaşam süresi 0.4 yıl iken ortalama duvar kalınlığı 12 mm olan hastaların sörvisi 2.4 yıl olarak bulunmuştur <sup>(26)</sup>. Kardiyak amiloidozlu hastalar EKG’de düşük voltaj olmasına rağmen ekokardiyografik incelemede artmış duvar kalınlığı tespit edilmektedir <sup>(27)</sup>.

Kardiyak amiloidoz geleneksel olarak restriktif ventrikül doluş paterni ile ilişkilendirilmektedir fakat pulse dalga Doppler ekokardiyografik incelemede diğer tip



sol ventrikül doluş anormalliğinede rastlanılmaktadır <sup>(17,21)</sup>. Sağ ventrikül diyastolik disfonksiyonu da tespit edilmektedir. Erken dönemde sağ ventrikül serbest duvar kalınlığı 7 mm' nin altında olduğu vakalarda anormal relaksasyon tespit edilirken 7 mm' nin üzerindeki vakalarda ise restriktif fizyoloji mevcuttur <sup>(28)</sup>.

Doppler ekokardiyografi kardiyak amiloidozda prognoz tayininde önemlidir <sup>(29)</sup>. Mitral erken doluş dalgasının deselarasyon zamanı 150 msn' nin altında olan hastalarda 1 yıllık yaşam şansı % 49'dur. Artmış E/A oranı ve azalmış deselarasyon zamanı (DZ) kardiyak ölüm prediktörleridir <sup>(30)</sup>.

### AMİLOİDOZDA TEşHİS VE PROGNOZ

Amiloidozda kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır. Makroskobik olarak amiloid hematoksilen eozin ile pembe boyanır ve kristal viyole ile metakromazi gösterir. Polarize ışıkta ise ışığı çift kırarak yeşil refle vermektedir <sup>(7)</sup>. Amiloid tespit edildikten sonra immunohistokimyasal yöntemlerle tiplendirilebilmektedir. AL amiloidoz ile multipl myeloma arasındaki ilişkiyi tespit için idrar ve serumda elektroforetik ve immunoelektroforetik çalışmalar yapılmalıdır. Amiloidoz genelde sistemik tutulum gösterdiğinden organ biyopsileri gerekmemektedir. Sistemik amiloidozda abdominal yağ aspiratı, renal veya rektal biyopsilerle tanı konulmaktadır. Cilt altı yağ aspirasyonu en kolay yöntem olması nedeniyle en sık ve ilk tercih edilen yöntemdir. AL amiloidozda yağ aspiratı % 85 Kongo kırmızısı ile boyanmaktadır. Cilt altı yağ aspiratı ile negatif olan fakat klinik şüphenin yüksek olduğu vakalarda ise organ biyopsileri önerilmektedir. Yağ aspiratında amiloidoz yönünden yanlış pozitif sonuç elde edilebilir. Bu ise ciltaltı dokuda sıklıkla bulunan kollajen ve elastin Kongo kırmızısı ile zayıf bir şekilde boyanabilirler fakat buna rağmen polarize ışıkta gerçek yeşil refle vermezler <sup>(5,8)</sup>.

Amiloidoz tespit edildikten sonra tiplendirilmesinin yapılması gerekmektedir. AL amiloidoz en sık olduğu için ilk aşamada klonal plazma hücre diskrazisi araştırılmalıdır. Serum veya idrarda basit protein elektroforezinden daha hassas bir yöntem olan immunofiksasyon elektroforezi ile AL amiloidozlu hastaların % 90'ında monoklonal immunoglobulinler veya hafif zincirler tespit edilmektedir. AL amiloidoz düşünülen fakat monoklonal hafif zincir tespit edilmeyen hastalarda ise kemik iliği biyopsi materyalinde immunohistokimyasal boyama ile baskın klonal plazma hücreleri tespit edilebilmektedir <sup>(5,7,8)</sup>.

Plazma hücre diskrazisi tespit edilmeyenlerde diğer amiloid türleri araştırılmalıdır. Aile hikayesi ve izah edilemeyen ilerleyici nöropati ailesel ATTR amiloidoz düşündürmektedir ve bu durumda varyant transthyretin aranmalıdır.

Senil kardiyak amiloidozda ise kalpte normal transthyretin birikimi ile karakterizedir ve serumda mutant transthyretin veya immunoglobulin anormallikleri saptanmamaktadır. Yağ biyopsisi sıklıkla negatiftir ve kardiyak biyopsi materyali pozitif boyanır. Normal transthyretine karşı antikor varlığı ile teşhis doğrulanmaktadır <sup>(5)</sup>.

AA amiloidoz ise renal amiloidozu ve kronik inflamatuvar hastalığı olan ve AL ve ATTR amiloidoz ekarte edildiği durumlarda düşünülmelidir. İmmunohistokimyasal olarak AA proteini boyaması ile doğrulanmaktadır <sup>(5)</sup>.

Amiloidozda prognoz ise değişkendir. AL amiloidozlu hastalarda prognoz en kötüdür ve ortalama yaşam süresi bir veya iki yıldır. ATTR amiloidozlu hastalar ise 15 yıla kadar yaşayabilmektedir. AA amiloidozlu hastalarda prognoz altta yatan kronik hastalıktan büyük ölçüde etkilenmektedir. AL amiloidozda hastalarda semptomatik kalp tutulumu varsa ortalama yaşam süresi altı aydır ve böbrek tutumu ön planda ise ortalama yaşam süresi 21 aydır. ATTR amiloidozda ise prognoz mutasyon türüne ve

teşhis zamanına bağlıdır. Genel olarak ATTR amiloidozun erken yaşta (20-30 yaşlarında) ortaya çıkması durumunda nöropati ve kardiyomiyopatiye ilerleme hızlı olmakta ve daha kısa yaşam süresine neden olmaktadır<sup>(5,7,8)</sup>.

## RESTRIKTİF KARDİYOMİYOPATİ

Restriktif kardiyomiyopatiler kardiyomiyopatiler arasında en az görülenidir. Tropikal bölgeler dışında en sık amiloidoz etkendir. Endomiyokardiyal fibrozis Afrikada, Hindistan'da Güney Amerika'da ve Asyada endemik olarak görülmektedir. Afrikada ekvator bölgesinde kardiyak ölümlerin % 10–15 nedenidir<sup>(3,20)</sup>, (Tablo 3).

**Tablo 3: Resriktif Kardiyomiyopatinin Nedene Yönelik Sınıflandırılması**

### **Miyokardial**

#### ***Noninfiltratif***

- İdiopatik kardiyomiyopati
- Familial kardiyomiyopati
- Skleroderma
- Psödoksantomaelastikum
- Diyabetik kardiyomiyopati

#### ***İnfiltratif***

- Amiloidoz
- Sarkoidoz
- Gaucher hastalığı
- Hurler hastalığı
- Yağlı infiltrasyon

#### ***Depo Hastalıkları***

- Hemokromatoz
- Fabry hastalığı
- Glikojen depo hastalığı

#### **Endomiyokardial**

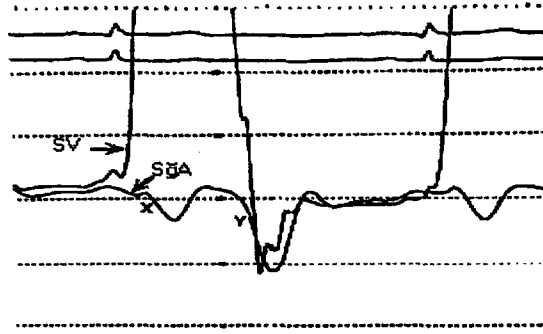
- Endomiyokardiyal fibrozis
- Hipereizonofilik sendrom
- Karsinoid kalp hastalığı
- Metastatik kanserler
- Radyasyon
- Antrasiklinin toksik etkileri
- Fibroz endokardit yapan ilaçlar (serotonin, metiserjit, ergotamin, cıvalı bileşikler, busulfan)

Restriktif kardiyomiyopati tek veya her iki ventrikülün normal veya azalmış diyastolik volümü ile ventriküler doluşun bozulmasıdır. Sistolik fonksiyonlar hastalığın erken döneminde genelde korunmuştur. Duvar kalınlıkları etyolojiye bağılı olarak normal veya artmış bulunabilir. Miyokard katılığının artması ile hacimdeki hafif değışikliklerde ventriküllerdeki basınçta ani artış olmaktadır. Bu durum her iki ventrikülü ayrı ayrı veya aynı anda etkileyerek sol veya sağı ventrikül yetmezlik bulgularına neden olur<sup>(3,31)</sup>. Sıklıkla sağı yetmezlik bulguları; venöz dolgunluk, periferik ödem ve asit ön plandadır. Sol ventrikül etkilendiğinde ise röntgende kardiyomegali olmadan nefes darlığı ve akciğer grafisinde pulmoner konjesyon bulguları tespit edilir. Bu yüzden kalp yetmezliği ile başvuran fakat kardiyomegalisi ve sistolik disfonksiyonu olmayan hastalarda restriktif kardiyomiyopati olabileceğı düşünölmelidir. Tedavisi yüz güldürücü olmasada restriktif kardiyomiyopatinin restriktif fizyolojiye neden olabilecek konstriktif perikarditten ayırımı önemlidir çünkü konstriktif perikarditli hastalar cerrahi tedavi ile sıklıkla tam olarak tedavi edilebilirler (Tablo 4). Perikardit hikayesi konstriktif perikarditi düşöndürmelidir. Tüberküloz , kardiyak travma ve radyoterapi uygulanmış olması yine konstriktif perikardit lehinedir<sup>(3,12)</sup>.

Doppler ekokardiyografi ile restriktif patern tespiti restriktif kardiyomiyopati tanısını koydurmaz ve restriktif kardiyomiyopatisi olan hastaların hepsinde restriktif fizyoloji tespit edilmez. Restriktif kardiyomiyopatide oda katılığında artma olur. Oda katılığında artma, miyokard katılığı ve kitle/hacim oranındaki artmayı yansıtır. Ventrikül gerilimi ve gerilime karşı yüksek direnç, yeterli diyastolik doluşun sağılanması için yüksek sol atriyum doluş basıncı gerektirir. Neticede sol ventrikül diyastol sonu basıncıda artar. Sol atriyum doluş basıncındaki artma, atriyoventriküler yüksek basınç farkı yarattığından mitral kapağın erken açılımı hem kısa süreli IVGZ hem de yüksek akım hızında erken diyastolik E dalgasına neden olur. Yüksek direncin diyastolik

doluşu engellemesi atriyoventriküler basıncın hızla düşmesine ve kısa DZ'ye neden olur. Restriktif patern özellikleri aynı zamanda hemodinamiye yansır. Ventrikül basıncın diyastolde hızlı ve derin düşüşü, erken diyastolde 'dip', atriyoventriküler basıncın hızla eşitlenmesi ve doluşun engellenmesi ile 'plato' oluşumu gözlenir. Karekök işaretine benzetilen bu durum atriyum basınç trasesinde M veya W işareti ile tarif edilir. Ancak amiloidozda bu gözlenmeyebilir (Şekil 3), (3,12,32).

<b>Tablo 4: Restriktif Kardiyomiopati İle Konstriktif Perikardit Ayırımı</b>		
	<b>Restriktif Kardiyomiopati</b>	<b>Konstriktif perikardit</b>
Fizik muayene	-Kussmaul işareti olabilir -Apikal vuru belirgin olabilir - S3 (ileri dönemde), S4 (erken dönemde) - Yetmezlik üfürümleri sıktır	- Kussmaul işareti sıklıkla mevcut - Apikal vuru sıklıkla mevcut - Perikardiyal knock olabilir -Yetmezlik üfürümleri nadir
Elektrokardiyografi	- Düşük voltaj (özellikle amiloidozda), psödoenfarktüs paterni, sol aks, atriyal fibrilasyon, ileti defektleri sıktır.	-Düşük voltaj (< %50)
Ekokardiyografi	-Artış duvar kalınlığı (amiloidozda özellikle interatriyal septum kalınlaşır) -Kalınlaşmış kalp kapakları (amiloidozda) - Granüler sparkling (amiloidozda)	- Normal duvar kalınlığı -Perikardiyal kalınlaşma görülebilir. -İnterventriküler septumda ani hareketle birlikte belirgin erken diyastolik doluş
Mitral akım	-Solunumla ilişkili E hızında ve izovolumetrik gevşeme zamanında (IVGZ) değişiklik olmaz - DZ kısadır	- İspirasyonla mitral E hızı azalır ve IVGZ uzar, ekspirasyonla tersi olur. - DZ kısadır.
Pulmoner ven akımı	- S/D oranı azalmış (0.5) ve atriyal geri akım (AR) belirgin ve uzamıştır.	-S/D oranı=1 ve inspirasyonla pulmoner S ve D azalırken ekspirasyonda tersi olur.
Triküspid akım	-Triküspid E hızında hafif değişiklik olur. - DZ inpirasyonla kısalmır	- İnpirasyonla triküspid E hızında azalma ekspirasyonla tersi olur. -DZ kısadır
Mitral anüler hareket (DDG ile)	E hızı < 8 cm/s	E hızı > 8 cm/s
Kardiyak kateterizasyon	- 'dip ve plato' - Sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP), sağ ventrikül diyastol sonu basıncından (RVEDP) sıklıkla 5 mmHg den daha fazladır fakat yakın da olabilir - Sağ ventrikül sistolik basıncı (RVSP) > 50 mmHg - RVED< RVSP'in üçte biri	- 'dip ve plato' - LVEDP ve RVEDP sıklıkla eşit - İspirasyonla RVSP artar ve sol ventrikül sistolik basıncı azalır. Ekspirasyonda tersi olur.
Endomiyokardial biyopsi	Restriktif kardiyomiopatinin spesifik nedenini gösterebilir.	Normal olabilir veya nonspesifik miyosit hipertrofisi veya miyokardiyal fibrozis görülebilir
BT/ MRG	Perikard sıklıkla normal	Perikard kalınlaşmış olabilir



Şekil 3. Sol ventrikül basınç kayıtlarında dip ve plato ve sağ atriyum (SĞA) basınç kayıtlarında ise M veya W işareti izlenmektedir.

Kalp yetmezliği çıkış noktasına göre sağ taraf ve sol taraf, yayılımı ve oluşturduğu klinik tabloya göre ileriye doğru ve geriye doğru, sebep olan hastalığın volüm yüküne göre düşük atım hacimli ve yüksek atım hacimli, nedenin ve tablonun ortaya çıkışına göre akut ve kronik, fizyopatolojik faza göre sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği gibi sınıflandırılmaktadır<sup>(32)</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalp yetmezliğinin semptom ve bulgularının meydana gelmesinde diyastolik fonksiyonların birinci derecede rol oynadığı, sistolik fonksiyonlardan önce diyastolik fonksiyonların bozulduğu anlaşılmıştır. Kalp yetmezliği teşhisi konan hastaların 1/3'ünde sistolik fonksiyonlar normal olup, buradaki asıl patolojinin diyastolik fonksiyonların bozulmasından ileri geldiği saptanmıştır. Nefes darlığı ve efor kapasitesinin azalması sistolik fonksiyon bozukluğundan çok diyastolik fonksiyon bozukluğunu yansıtan yüksek doluş basıncı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden diyastolik fonksiyonların kalp yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmesi önem kazanmaktadır<sup>(33, 34,35,36)</sup>.

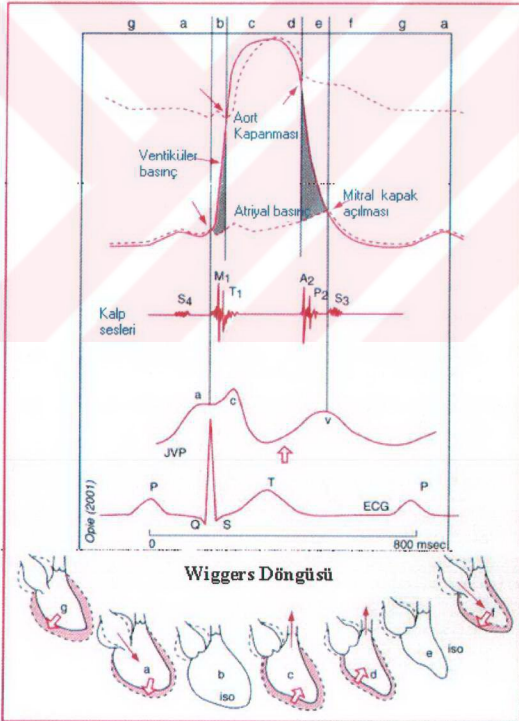
Her bir kalp döngüsü birbiri ardınca gelen sistol ve diyastolden oluşur. Diyastol, SV gevşemesi ve doluş dinamiklerini ifade eder. Normal diyastolik fonksiyon; ventriküllerin düşük basınç altında yeterli doluş volümünü sağlaması olarak tarif edilir. Fizyolojik olarak kalp döngüsü kasılma (sistol), gevşeme (diyastol) ve doluş (diyastol)

evrelerinden oluşur. İlk olarak Wiggers tarafından kalp döngüsünden bahsedilmiş olup Lewis tarafından bu döngüde gerçekleşen olaylar sıralanarak tanımlanmıştır (Şekil 4)

(37)

### Wiggers'ın kalp döngüsü

- 1.Kasılma (b) İzometrik kasılma  
(c) Maksimal ejeksiyon
- 2.Gevşeme (d) Sistolik gevşeme  
(e) İzovolumetrik gevşeme  
(f) Hızlı doluş  
(g) Yavaş doluş (diyastazis)  
(a) Atriyal sistol



Şekil 4 Wiggers'ın kalp döngüsü.

## Kasılma

**İzometrik kasılma:** Ventrikül kasılmasının başlangıcı, elektrokardiyografideki R dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin başlangıcı ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar olan bölümü kapsar. Bu sürece izovolemik veya izometrik kasılma denir. Bu süre içinde ventrikül volümü değişmez. Uyarılmayla kontraktıl proteinlere kalsiyum iyonu ulaşır, aktin-miyozin arası ilişki tetiklenir ve kasılmaya başlayan miyokardiyal fibrillerin sayısının hızla artışıyla SV basıncı hızlı bir yükselme gösterir. Ventrikül basıncı aort basıncını geçtiğinde ejeksiyon evresi başlar <sup>(37)</sup>.

**Ejeksiyon:** Semilunar kapakların açılmasıyla başlar. Erken ve kısa olan dönemine hızlı ejeksiyon, daha geç ve uzun süren dönemine azalan ejeksiyon denir. Hızlı ejeksiyon sırasında ventrikül ve aort basıncında ani artış ile birlikte ventrikül hacminde hızla azalma olur. Ejeksiyonun azaldığı ikinci dönemde ventrikül atım hacminin azalması ile, aort basıncında azalmaya başlar <sup>(37)</sup>.

## Gevşeme

**Sistolik gevşeme:** Sarkoplazmik retikulumun kalsiyum geri alımı sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Bu sırada giderek daha çok miyokardiyal hücre gevşemeye başlar. Sonuçta aortaya atılan kan hızında azalma olur. Azalma hızının belirleyicisi aortik distensibiledir. SV basıncının aort basıncının altına düşmesiyle semilunar kapaklar kapanır ancak ventrikül gevşemeye devam eder <sup>(37)</sup>.

**İzovolümetrik gevşeme:** Aort kapağın kapanması ve mitral kapağın açılması arasındaki sürede izovolemik gevşeme olur. Bu sırada ventrikül volümü değişmez, ancak basıncı hızla düşer. Miyokardiyal gevşemenin bu dönemi aktif bir süreçtir ve enerji gerektirir. SV basıncının sol atriyum (SA) basıncının altına düşmesiyle atriyoventriküler kapaklar açılır ve doluş başlar <sup>(38)</sup>.



**Hızlı doluş (ventriküler suction):** Aktif gevşeme halen devam etmektedir. Mitral akımın başlangıcından sol ventrikül doluş hızının plato yaptığı zamana kadar devam eder. Hızlı doluş süresinde basınç düşerken, hacim artar. Diyastolün bu fazı, sol ventrikülün gevşemesine, esnekliğine (kompliyans) ve miyokardın viskoelastik özelliklerine bağlıdır.<sup>(38)</sup>

**Yavaş doluş (diyastazis):** Bu dönemde SA ve SV basınçları eşitlenmiştir ve ventriküler gevşeme tamamlanmıştır. Doluş çok yavaştır sadece akciğerlerden dönen kanın SA basıncını hafif yükseltmesine bağlı olarak SV doluşu devam eder<sup>(38)</sup>.

**Atriyal kasılma:** Diyastolün son fazıdır. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını artırır ve SA ve SV arasında basınç farkı meydana getirir. Pozitif transmitral basınç gradienti SV'e akım oluşturur. Atriyal kasılma gücüne, kısmende SV kompliyansına ve perikard etkisine bağlıdır. Normal kişilerde SV doluşunun % 15-20' sini oluşturur. Egzersizde ve hipertansiyon, aort darlığı ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi patolojik durumlarda atriyal kasılma önem kazanır<sup>(37,38)</sup>.

## DİYASTOL FİZYOLOJİSİ

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük basınç ile yeterli doluş hacminin sağlanması olarak tanımlanır. Sistol sadece miyokard kasılması ile ilişkili olmasına karşın , diyastolde ventrikül doluşu bir çok faktörden etkilenmektedir. Bunlar miyokardın viskoelastik özellikleri, ventrikül kompliyansı (esnekliği), koronerlerin doluşu, atriyum kasılması, ventriküllerin etkileşimi ve perikard etkisidir<sup>(39,40)</sup>.

Sol atriyum basıncı sol ventrikül basıncını geçtiğinde sol ventrikülün erken diyastolik doluşu başlar. Basınçların çaprazladığı bu noktayı sol atriyumun basıncı ve sol ventrikülün gevşeme hızı belirler. Sol ventrikülün gevşemesi için Troponin C üzerine bağlı bulunan iyonize kalsiyumun serbestleşerek aktin-miyosin köprülerinin

ayrılmasına izin vermesi gerekir. Miyoflamentlere bağlı bulunan kalsiyum miktarına bağlıdır. Sarkoplasmik retikulum içerisine olan kalsiyum transferi, konsantrasyon gradiyentine karşı olan ve enerji gerektiren bir işlemdir. Bu nedenle iskemide olduğu gibi kalbin enerjisinin kısıtlandığı koşullarda sol ventrikülün gevşemesi yavaşlar<sup>(41)</sup>. Diyastolün iki önemli belirleyicisi vardır;

1-Relaksasyon (Gevşeme)

2- Kompliyans (Esneyebilirlik)

### 1- GEVŞEME

Kontraktil elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi durumuna dönmesi Na – K ve Ca pompalarının çalışmalarını gerektiren enerji bağımlı aktif bir olaydır. Sitolik kalsiyum seviyesi gevşeme olması için azalmalıdır. Bu durum ATP gerektirir ve fosfolambanın fosforilasyonu ile sarkoplasmik retikuluma kalsiyum geri alınmasını gerektirir. İlk gevşeme sistolde olduğundan sistolik gevşeme olarak isimlendirilir. Diyastolik doluşun 1/3'lük süresince devam eder<sup>(35,39,42)</sup>.

#### *Gevşeme indeksleri:*

**-dP/dt;** Kateterizasyon ile ölçülebilen -dP/dt birim zamandaki basınç azalmasını verir. Sol ventrikül basınç trasesi ile birlikte kaydı gerekir. Atımın tamamlandığı sistolik gevşeme ile basınçta düşme başlar. Aort kapağının kapanması sırasında -dP/dt maksimum seviyededir. Miyokard iskemisinde olduğu gibi gevşemenin uzaması halinde gevşeme hızındaki azalmadan dolayı negatif değer azalır, semptomimetik uyarılarda gevşeme hızının artmasına bağlı artar. -dP/dt aort ve sol ventrikül basıncından etkilenir. Aort ve sol ventrikül basıncı arttığında -dP/dt gevşeme etkilerinden bağımsız olarak artar. Bundan dolayı bağımsız parametrelerin arayışına geçilmiştir<sup>(35,39,42)</sup>.

**İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ):** Noninvasiv olarak pulse wave (PW)

Doppler ile elde edilir. Aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir. Bu süre fonokardiyografi ile kaydedilen aort kapak kapanması ve M-mode ekokardiyografi ile kaydedilen mitral kapak açılımı arasındaki süredir. PW Doppler ile aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta arası olarak belirlenir. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağının açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir. Sol ventrikülün basıncının azalması en önemli etkidir. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır <sup>(35,39,42)</sup>.

**Gevşeme zaman sabiti (Tau):** Önemli bir diyastolik performans indeksidir.

İnvazif yöntemler veya PW Doppler ekokardiyografi ile hesaplanabilmektedir. Tau ard yükten etkilenmesine karşın, ön yükten etkilenmemektedir <sup>(35,39,42)</sup>.

## 2-ESNEYEBİLİRLİK:

Mitral kapak yoluyla geçen kanın sol ventrikülü doldurması için gerekli sol ventrikülün pasif özelliği esneyebilirlik olarak tanımlanır. Sol ventrikülün pasif özelliklerini diyastol sonu basınç- hacim ilişkisi yansıtır. Gevşemeyi miyokardın vizkoelastik özellikleri, odacık boyutu ve şekili, duvar kalınlığı, sağ ve sol ventrikül arası hacim ilişkisi, intratorasik basınç ve perikardın özellikleri etkiler <sup>(42)</sup>.

**Esneyebilirlik indeksi:** Aynı hacimdeki basınç artışı olup  $dV/dP$  ile formüle edilir. Esneyebilirlikteki azalma aynı hacimde daha fazla basıncı ifade etmektedir. Bir başka deyişle aynı hacimi bulmak için daha fazla diyastolik basınç ihtiyaç gerekliliğidir. Esneyebilirlikteki azalma odacık katılığı (chamber stiffness) ve duvar katılığındaki (myocardial stiffness) artış sonucudur.

1- *Odacık katılığı*: Ventrikül pasif özellikleri tarafından belirlenir. Diyastolde basınç altında ventrikül gerilme yeteneğini gösterir.  $dP/dV$  ile formüle edilir.

2- *Duvar katılığı*: Gerilime karşı miyokardın direnci yansıtır. Stress- strain ilişkisinden elde edilir.

Miyokardial katılık miyokardaki kollajen miktarına bağlıdır. Kollajen miyositlerin kasılma kuvvetlerini intraventriküler basınca yansıtmada önemli rol oynar aynı zamanda ventriküle boyutunu ve şeklini verir. Basıncın neden olduğu hipertrofiye kollajen artar ve sonuçta katılık artmaktadır. Miyokard enfarktüsü sonrası bölgesel kollajen artışı bu bölgeyi çevreden üç kat daha katı hale getirir. Diyastolde basınç- hacim eğrisinin eğimi ( $dP/dV$ ) odacık katılığını tersi is odacık esneyebilirliğini göstermektedir<sup>(35,42)</sup>.

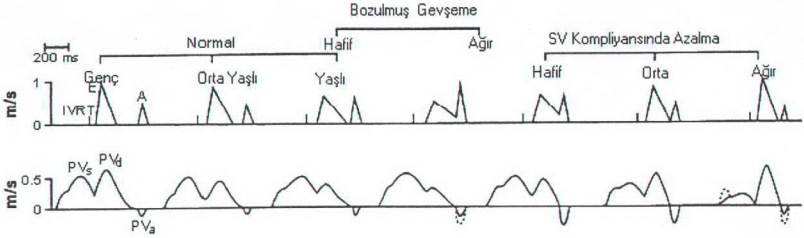
## **DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ekokardiyografi kolay uygulanabilir, noninvazif ve ucuz bir yöntemdir. Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde daha çok M mode ve iki boyutlu ekokardiyografi kullanılırken, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise PW Doppler kullanılmaktadır. 1982 yılında Kitabatake ve arkadaşları PW Doppler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilebileceğini göstermişlerdir<sup>(43)</sup>.

## **DİYASTOLİK DOLUŞ PATERNLERİ**

### **Normal diyastolik doluş paterni;**

Miyokardiyal gevşeme ve esneyebilirlik yaş ile değişmektedir. Bu yüzden farklı yaş gruplarında farklı doluş paternleri görülebilmektedir (Şekil 5).



**Şekil 5** Farklı yaş guruplarında ve patolojik durumlardaki sol ventrikül doluş paternleri.

Sağlıklı genç kişilerde miyokardiyal gevşeme kuvvetli ve elastik recoil çok hızlı gerçekleşir. Doluşun çoğu erken diyastolde gerçekleşir ve atriyal katkı çok azdır. Yaşlanma ile miyokardiyal gevşeme ve esneyebilirlikte azalma olur. Böylece doluş yavaşlar ve SA ve SV arasındaki basınç gradiyenti azalır. İVGZ uzar ve E hızı azalır. A hızı yaşla artar. 65 yaşlarında E dalga hızı A dalga hızı ile eşitlenir ve 70 yaş sonrasında ise E/A oranı 1.0'in altındadır. Pulmoner venöz akımlarda benzer değişiklikler gösterir. Diyastolik ileri akım, sol ventrikül doluşu daha çok atriyal kasılma ile sağlandığından azalır ve sistolik ileri akım ise daha belirgin hale gelir<sup>(45)</sup>.

### **Anormal diyastolik doluş paternleri;**

#### **1-Bozulmuş miyokardiyal gevşeme paterni;**

Sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki erken diyastolik basınç farkı azaldığından erken doluş hızında azalma ile uzamış gevşeme paterni oluşur. E akım hızındaki düşme A akım hızındaki artma ile telafi edilir. Bu durumda atriyum katkısı artar. E/A birden küçük ,E akım hızında azalma, A akım hızında artma , DZ ve İVGZ artış tespit edilir. Kateterizasyon ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal olarak bulunur. Yaşlanma,

iskemi, hipertrofik kardiyomiyopati ve sol ventrikül hipertrofisinde sıklıkla izlenir. Sıklıkla asemptomatik seyreder<sup>(42,44)</sup>.

### **2- Yalancı normal patern;**

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle dolu basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Diyastolik fonksiyonlar bozuldukça bozulmuş gevşemeden restriktif paterne doğru bir geçiş vardır. Bu aradaki faz yalancı normal paterni oluşturur. E/A oranı 1 ile 1.5 arasında ve DZ normal sınırlardadır (160-200 ms). Bu gevşemede bozulmaya orta derecede SA basınç artışı ilavesi ile oluşur. Yalancı normal paternin normal paternde ayırımın yapılması önemlidir. Sol ventrikülü büyümüş veya sistolik disfonksiyonu olan veya artmış duvar kalınlığı olan hastalarda bozulmuş gevşeme beklenir fakat artmış SA basıncı bunu maskeleyebilir. Yalancı normal paterni bozulmuş gevşemeden ayırırda pulmoner ven akımları veya valsalva manevrası kullanılabilir. Pulmoner ven geri A dalgasının süresi mitral A süresini aşar ve pulmoner ven sistolik ileri akım hızları diyastolik ileri akım hızları ile karşılaştırdığında azalmıştır. Valsalva manevrası ile ön yük azalacağından uzamış gevşeme paterni izlenir<sup>(43,45)</sup>.

### **3-Restriktif patern;**

Restriktif dolu paterni veya restriktif fizyoloji restriktif kardiyomiyopatiden ayır edilmelidir. Restriktif fizyoloji azalmış sol ventrikül esneyebilirliği ve belirgin SA basınç artışına neden olan durumlarda tespit edilir. Dekompansе konjestif kalp yetmezliği, ileri restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetmezliği ve konstriktif perikarditte restriktif patern bulunabilir. Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğı bu safhada miyokard-duvar katılığı ön plandadır. SA basıncındaki artış mitral kapağın erken açılmasına, azalmış İVGZ'ye ve yüksek E hızına neden olur. Nonkompliyant ventriküle erken diyastolik dolu, sol ventrikül

diyastol sonu basıncında hızlı artışa ve SV ve SA basınçlarının hızlı eşitlenmesine neden olur. Buda DZ'nin kılmasına neden olur. Atriyal kontraksiyon SA basıncını artırır fakat SV basıncı daha hızlı yükseldiğinden A hızı ve süresi kısalmır.

Restriktif paternde E hızı artmış, A hızı azalmış, DZ kısalması (<160msn) ve İVGZ kısalması (<70 msn). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerindedir. Restriktif paterne sahip kişilerde gevşeme bozulmaya devam eder fakat bu SV esneyebilirliğindeki azalma ve artmış SA basıncı tarafından maskelenir. Pulmoner venlerdeki sistolik ileri akım azalmıştır çünkü SA basıncı artmış ve SA esneyebilirliği azalmıştır<sup>(43,44,45)</sup>.

### **DİYASTOLİK KALP YETMEZLİĞİ TANISI**

Diyastolik kalp yetmezliği tanısı koyabilmek için üç durumun aynı anda mevcut olması gerekmektedir:

- 1- Kalp yetmezliği semptom ve bulgularının olması,
- 2- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal veya hafif azalmış olmalıdır ( EF> % 50),
- 3- Artmış diyastolik basınç olması veya artmış katılık veya uzamış izovolumetrik gevşemeye bağlı, bozulmuş doluş paterninin olması gerekmektedir<sup>(36)</sup>.

### **DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME**

Kardiyak boşluklardaki ve büyük damarlardaki kan düşük amplitüdü ve yüksek hızlı akım paternine sahiptir. Klasik Doppler teknikleri yüksek hız filtreleri olmadan düşük hızlı miyokardiyal duvar hareketlerini analiz edememektedirler. Doku Doppler görüntüleme tekniği bu sorunu çözmek üzere geliştirilmiştir<sup>(46)</sup>. Aslında konvansiyonel Dopplerin modifiye bir şeklidir. İlk kez Fransız Dr. Karl Isaaz tarafından 1980'lerin başlarında tariflenmiş ve uygulanmıştır<sup>(47)</sup>. Pulse doku Doppler görüntüleme (DDG) ile miyokardın herhangi bir duvarının herhangi bir bölgesi değerlendirilebilmektedir.

Mitral anulusun sistolo-diyastolik zirve hızları ilişkili duvarın bazal, mediyal ve distal kısımlarındaki sistolo-diyastolik hızları yansıtmaktadır.

Normal bir doku Doppler incelemede miyokarda ait sistolik dalga (Sm), miyokarda ait erken diyastolik dalga (Em) ve miyokarda ait geç diyastolik (Am) dalgaları olmak üzere üç ayrı dalga izlenir (Şekil 8). EKG'de Q dalgası başından, pulse wave doku Doppler ile elde edilen sistolik Sm dalga başlangıcına kadar olan süre izometrik kasılma periyodu olarak ölçülebilir. Sistolik hareket tektir ve izometrik kasılma döneminin bitişiyile başlayıp EKG'de T dalgası ile sonlanır. Aktif gevşemeye bağlı oluşan erken diyastolik dalga Em dalgası olarak adlandırılır, mitral doluş akımının E dalgası ile eşzamanlıdır. EKG'de P dalgasından sonra pulse Doppler ile diyastolün geç dalgası olan Am dalgası kaydedilir, transmitral A dalgasıyla eşzamanlıdır. Sağlıklı kişilerde doku Doppler ile saptanan diyastoldeki hareket paterni, mitral doluş paterninin ayna görüntüsü şeklindedir. Bu dalgaların zirve hızları ve oluşum zamanları normal kalpte segmentler ve seviyeler arasında farklılık gösterir. Kalp döngüsü boyunca apeks göreceli olarak sabit olup kalp aksiyal planda uzun eksen boyunca hafif rotasyonla beraber apikale doğru hareket eder. Bu nedenle sistolik ve miyokard hızlar bazal ve lateral segmentlerde en yüksektir. Doku Doppler tekniğinde de hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı önemlidir. Bu yüzde apikal görüntüleme önerilmektedir<sup>(48)</sup>.

DDG' de ömeklem hacim sol ventrikül fonksiyonlarını en iyi yansıtan mitral lateral anulusa konulunca elde edilen hızlar diyastolik disfonksiyon ilerledikçe azalır ve nispeten doluş basıncından bağımsız olduğundan diyastolik disfonksiyonun hiçbir evresinde normalize olmaz<sup>(49)</sup>.

Yalancı normal transmitral Doppler paterninde  $E/A > 1$  olduğu halde doku Doppler ile  $Em/Am < 1$  şeklinde bulunur. Restriktif paternde de  $E/A > 2$  olmasına karşın bu doku



Doppler ile görülmez. Restriktif fizyolojiye yaklaştıkça Em, Am hızları birlikte azalır<sup>(49)</sup>.

Normal insanların doku Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül segmentlerin değerlendirilmesinde segmentlerin % 2,5' inde anormal diyastolik patern görülebilmektedir. Doku Doppler görüntüleme ile elde edilen anormal diyastolik patern gösteren sol ventrikül segment oranı yaş, vücut kitle indeksi ve fazla sayıda kardiyovasküler risk faktörleri olanlarda artmaktadır<sup>(49)</sup>.

Semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan SV sistolik fonksiyonları korunmuş hastalarda hem sistolik hem de diyastolik DDG hızları azalmış bulunabilir. Dilate kardiyomyopati hastalarda DDG sistolik ve diyastolik hızlar diffüz olarak azalmış bulunmaktadır. Hipertrofik kardiyomyopatide ise fazla sayıda anormal diyastolik DDG paterni gösteren segment elde edilebilir. DDG restriktif kardiyomyopati ile restriktif perikarditin ayırımında da kullanılabilir. Restriktif perikardit perikardiyal sınırlama sonucunda pasif esneyebilme özelliğinin kaybolmasına neden olurken restriktif kardiyomyopati ise direkt miyokardı etkileyerek benzer etkiyi göstermektedir. Bundan dolayı restriktif perikarditte Em hızı normal, hatta artmıştır buna karşın restriktif kardiyomyopatide Em hızı azalmıştır (Em < 8 cm/s)<sup>(46)</sup>.

Garcia ve arkadaşları DDG ile tespit edilen anulus Ea hızlarının sağlıklı genç kişilerde >10 cm/s ve sağlıklı yetişkinlerde ise >8 cm/s olduğunu ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun tüm evrelerinde Ea hızının daha düşük olduğunu bildirmişlerdir<sup>(46,48,49)</sup>.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı ve Dahiliye Ana Bilim Dalı Polikliniklerine Mayıs 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında başvuran veya bu tarihlerde bu anabilim dallarında servislerde yatarken cilt altı yağ, kardiyak veya renal biyopsilerle amiloidoz tanısı konan 30 hasta ile 20 kontrol grubu olmak üzere 50 bireyle gerçekleştirilmiştir. Dışlama kriterleri tabloda gösterilmiştir (Tablo-5 ).

Hastalara sol yan dekübitis pozisyonunda, doku Doppler programına sahip Vingmed Sistem V ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, M- mode, pulse wave Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler incelemeler yapıldı.

### **Tablo 5: Çalışmaya alınmama kriterleri**

- Ciddi kapak hastalığı (Orta ve ileri derecede darlık ve yetmezlikler)
- Diyabetes Mellitus

-Hipertansiyon

- Bilinen KAH öyküsü yada EKG’de KAH ile uyumlu bulgusu olanlar

- Ekokardiyografide duvar hareket bozukluğu saptananlar

- Ekokardiyografik olarak görüntü kalitesi iyi olmayanlar

-Akut hastalığı olanlar

---

### **KULLANILAN ARAÇ ve YÖNTEMLER**

Ekokardiyografik inceleme: İşlem Vingmed Sistem V (Vingmed GE System 5, Horten, Norway) ekokardiyografi cihazının 2.5 MHz transüderi kullanıldı. Hastalara 5 dakikalık istirahat sonrası sol yan dekübitis pozisyonu verilerek sakin solunum esnasında değerlendirme yapıldı.

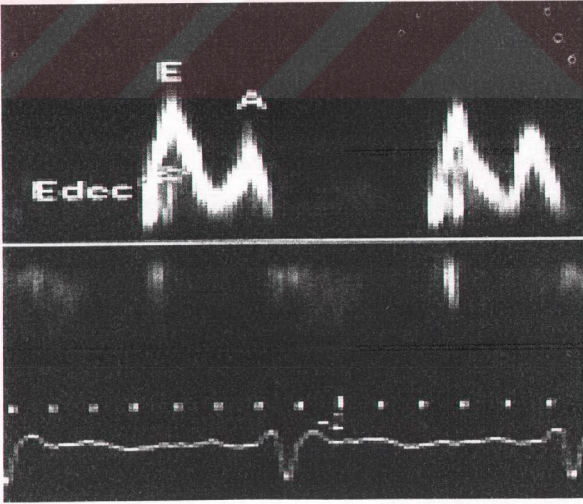
Doku Doppler programına sahip Vingmed Sistem V ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, M-mode, pulse wave Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler incelemeler yapıldı.

M- mode ekokardiyografi ile SV diyastol ve sistol sonu genişlikleri, septum ve arka duvar sistolik ile diyastolik kalınlıkları, sağ ventrikül serbest duvar diyastolik kalınlığı, aort kökü ve sol atriyum genişlikleri parasternal uzun aks görüntüleme ile ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Teicholz ve arkadaşlarının önerdikleri formül kullanılarak hesaplandı. Sol ventrikül kitlesi (SVK) ise Reichek ve Devereux formülü ile hesaplandı.  $SVK(\text{gr}) = 1.04 * 0,8 * [ ( SVPDDK + İVSK + SVDG)^3 - (SVDG)^3 ]$ . İki boyutlu ekokardiyografi ile perikardiyal mayi ve granüler sparkling

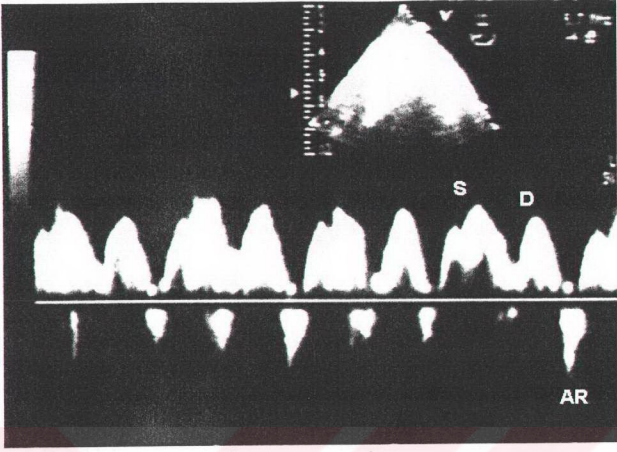
olup olmadığı değerlendirildi. Sol ventrikül kalınlığı septum diyastolik kalınlığı ile posteriyor duvar kalınlığının toplamının ikiye bölünmesi ile bulundu.

Pulse Doppler yöntemiyle örneklem hacmi (2 mm) mitral kapakların uç kısımlarına yerleştirildi. Görüntülenen mitral doluş akım örneklerinden erken (E) ve geç (A) pik doluş hızları ile erken doluş deselerasyon zamanı (Edec) saptandı (Şekil 6). İzovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) ise apikal beş boşluk görüntüden pulse Doppler örneklem volümü mitral kapak ön leaflet uçundan sol ventrikül çıkış yoluna doğru hareket ettirilerek elde edilen trasedeki aort kapanma çizgisinden, E dalgasının başlangıcına kadar olan mesafe ölçülerek hesaplandı.

Triküspid erken (E) ve geç (A) dalga hızları derin ekspiryum sonrası apne periyodunda ölçüm yapılarak tespit edildi. Pulmoner ven akım paternleri ise apikal dört boşluk görüntüleme örneklem volümü (5 mm) sağ alt pulmoner venin 0.5-1 cm içerisine yerleştirilerek kayıt alındı. EKG'de QRS sonrası ilk antegrad dalga (S) pik hızı, ikinci antegrad dalga (D) pik hızı ve retrograd dalga (AR) pik hızı saptandı (Şekil 7).



Şekil 6. Transmitral pulse Doppler diyastolik doluş örneği

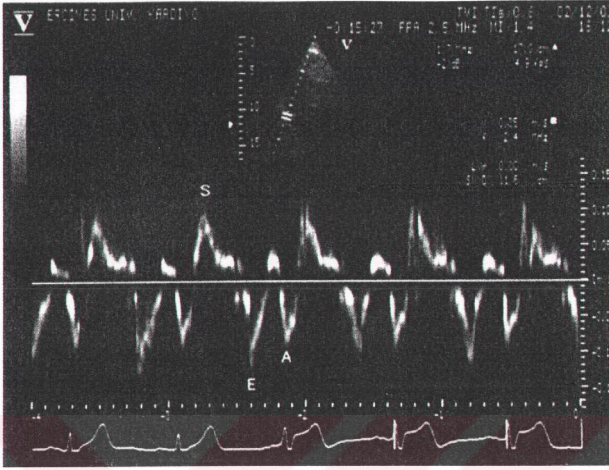


Şekil 7. Pulse Doppler pulmoner ven akım örneği

Cihaz doku Doppler moduna ayarlanarak pulse dalga örneklem hacmi (5 mm) olacak şekilde lateral, septal, sağ ventrikül serbest duvar, anterior, inferiyor, anteriorseptum ve posterior duvar anulusları ve bu duvarların bazal, ve orta kısımlarına konarak ölçüm alındı. Elde edilen görüntülerden annulusa ait sistolik (Sa) dalga hızı, erken (Ea) ve geç (Aa) diyastolik dalga hızları ile miyokarda ait sistolik (Sm) dalga hızı, erken (Em) ve geç (Am) diyastolik dalga pik hızları ölçüldü (Şekil 8).

#### İstatistiksel analiz:

İstatiksel analiz SPSS 8.0 software bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi. Bütün parametreler ortalama  $\pm$  SD şeklinde ifade edildi.



Şekil 8. Doku Doppler ekokardiyografi ile miyokardiyal sistolik ve diyastolik hızların görüntüsü

## 4. BULGULAR

Biyopsi ile amiloidoz tanısı konan yaş ortalaması  $41\pm 15$  yıl (16-67 yaş) olan 30 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise yaş ortalaması  $43\pm 13$  yıl (20-66 yaş) 20 sağlıklı birey alındı. Hastaların 25'i (%83,3) erkek ve 5'i (%16,7) kadındı. Kontrol grubunda ise 16'sı (% 80) erkek ve dördü (% 20) kadındı. Cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,76$ ).

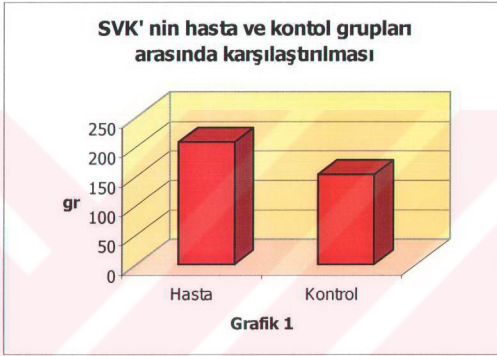
Konvansiyonel B-Mode Ekokardiyografide granüler sparkling sekiz hastada (%27) belirgin olarak mevcuttu. Perikardiyal mayi ise hastaların altısında (%20) saptandı. Granüler sparkling ve perikardiyal mayi kontrol grubunda tespit edilmedi. Hasta grubunda 19 hastanın elektrokardiyografisi (EKG) değerlendirilmeye alındı ve EKG' de

düşük voltaj ise sadece üç (%16) hastada tespit edildi ve bu üç hastada da perikardiyal mayi mevcuttu. Perikardiyal mayisi olan diğer üç hastada ise elektrokardiyografide düşük voltaj tespit edilmedi.

**Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun sol ventrikül kitlesi**

	Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
SVK (gr)	208±90	153±153	0,01*

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)



Sol ventrikül kitlesi ise hasta grubunda 208±90 gram iken kontrol grupta ise 153±15 gramdı (Tablo 6). Arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı p<0,01. SV duvar kalınlığı hasta grubunda 10 (%33) hastada 1.2 cm üzerinde bulundu. SV duvar kalınlığı 3 (%10) hastada ise 1.5 cm.nin üzerinde idi. SA büyüklüğü hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırıldığına anlamlı fark tespit edilmedi. SA çapı dokuz hastada (% 31) 40 mm.nin üzerindedi. SV kalınlığı 1.2 cm.nin üzerinde olan grupta SA çapı anlamlı olarak artmış bulundu (p<0,01) (Tablo7).

**Tablo 7: Sol ventrikül duvar kalınlığı > 12 mm olan grupla kontrol grubunun ortalama SA çaplarının karşılaştırılması**

	Sol ventrikül duvar kalınlığı> 1.2 cm	Kontrol	p
SA çapı (mm)	43,80±7,96	35,60±3,52	P<0,01*

• İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)



**Tablo 8: Sol ventrikül duvar kalınlığı ile SA ve EF arasındaki ilişki**

	Hasta		Kontrol	
	r	p	r	p
SA	+0,60	<0,01	+0,24	0,30 (AD)
EF	-0,54	<0,01	+0,29	0,28 (AD)

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül duvar kalınlığı ile SA arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Sol ventrikül duvar kalınlığı arttıkça SA çapı artmakta idi. Duvar kalınlığı ile EF arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Duvar kalınlığı arttıkça EF düşmekte idi (Tablo 8).

**Tablo 9: Sol ventrikül M-Mode ekokardiyografi bulguları**

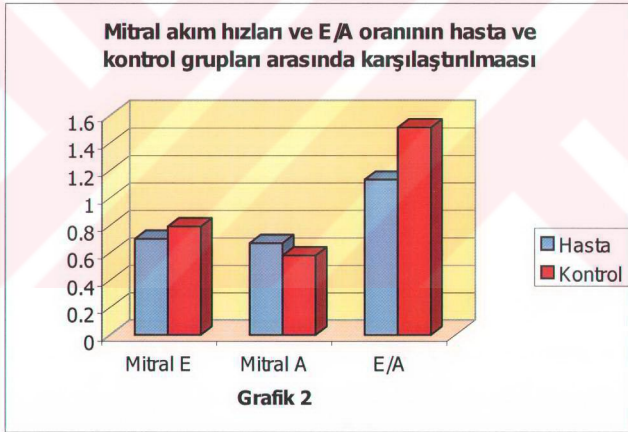
Parasternal uzun aks SV M-Mode ölçümleri	Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=20 (X±SD)	p
SVSSÇ (cm)	3,22±0,74	3,27±0,62	0,82 (AD)
SVDSDÇ (cm)	4,88±0,72	4,7±0,59	0,35 (AD)
EF (%)	70,0±11,79	72,5±6,41	0,39 (AD)
İVSSK (cm)	1,20±0,27	1,29±0,58	0,49 (AD)
İVSDK (cm)	1,01±0,27	0,87±0,15	0,03*
PDSK (cm)	1,44±0,36	1,31±0,26	0,19 (AD)
PDDK (cm)	1,18±0,28	1,00±0,21	0,02*

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Parasternal uzun aks ekokardiyografik görüntülemelerde M-Mode ölçümlerde sol ventrikül sistolik, diyastolik çapları ve ejeksiyon fraksiyonu arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda sadece 4 hastada (% 13) EF ≤ %55 idi. Septum ve posteriyor duvar sistolik kalınlıkları arasında da anlamlı fark bulunmazken septum ve posteriyor duvar diyastolik kalınlıkları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış tespit edildi ( p değeri sırasıyla p<0,03 ve p<0,02) (Tablo 9).

<b>Tablo 10: Mitral akım hızları</b>			
Mitral akım Doppler parametreleri	Hasta n=29 (X±SD)	Kontrol n=20 (X±SD)	p
E (m/s)	0,70±0,15	0,79±0,16	0,04 *
A (m/s)	0,67±0,15	0,58±0,15	0,03 *
E/A	1,13±0,39	1,51±0,29	0,01 *
EDEC (ms)	202±35	186±21	0,06 (AD)
IVGZ (ms)	98±25	85±20	0,09 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.



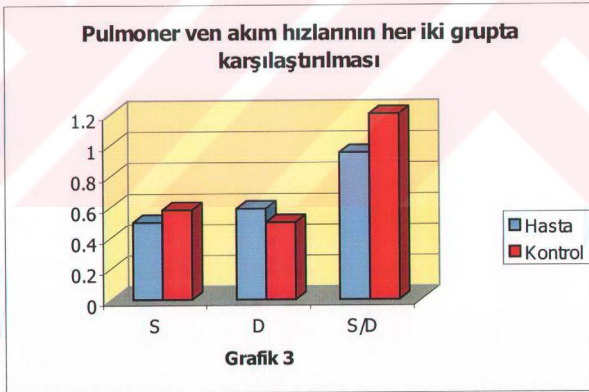
Bir hastada atriyal fibrilasyon mevcuttu ve bu hastanın mitral akım hızı kayıt edilemedi. Diğer hastaların apikal dört boşluktan yapılan mitral akım Doppler ekokardiyografik incelemede E dalga hızında hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma tespit edildi (p<0,04). A dalga hızında ise istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (p<0,03). E/A oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak anlamlı olarak azalmış tespit edildi ( $p<0,01$ ). Edec ve IVGZ ise hasta grubunda artmıştı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p değeri  $p<0,06$  ve  $p<0,09$ )

(Tablo 10).

<b>Tablo 11: Pulmoner akım hızları</b>			
Pulmoner ven Doppler akım parametreleri	Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=20 (X±SD)	p
S (m/s)	0,50±0,12	0,58±0,11	0,02*
D (m/s)	0,59±0,11	0,50±0,10	0,01*
S/D	0,95±0,32	1,20±0,27	0,01*
Reverse A (m/s)	0,40±0,18	0,37±0,15	0,59 (AD)
Reverse A süre (ms)	82±43	67±16	0,16 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ ). AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.



Apikal dört boşluk pulmoner ven Doppler incelemede ise S dalga hızında hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edildi ( $p<0,02$ ).

D dalgasında ise anlamlı artış mevcuttu ( $p<0,01$ ). S/D oranı hasta grubunda ters

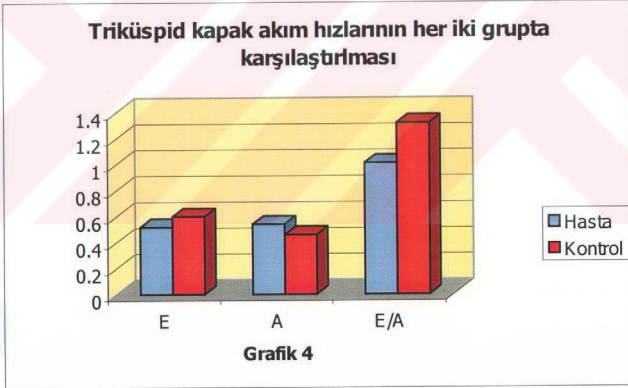
dönmüştü ve azalma anlamlı tespit edildi ( $p<0,01$ ). Reverse A dalga hızı ve süresindeki artış ise istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmedi (Tablo 11).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde 8 hastada (%27,5) diyastolik fonksiyonlar normal, 14 hastada (%48,2) relaksasyon bozukluk paterni, 6 hastada (%20,6) yalnızca normal patern ve bir hastada (%3,4) restriktif patern mevcuttu.

**Tablo 12: Triküspid akım hızları**

Triküspid kapak Doppler parametreleri	Hasta (n=29) X±SD	Kontrol (n=16) X±SD	p
Triküspid E (m/s)	0,52 ± 0,13	0,60±0,12	0,02*
Triküspid A (m/s)	0,54±0,12	0,46±0,11	0,04*
Triküspid E/A	1,01±0,34	1,32±0,13	0,01*

\* İstatistiksel olarak anlamlı ( $p<0,05$ )



Triküspid kapak Doppler incelemesinde ise hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E dalga hızında anlamlı azalma ( $p<0,02$ ) ve A dalga hızında ise anlamlı artış tespit edildi ( $p<0,04$ ). E/A oranı ise anlamlı olarak azalmış bulundu ( $p<0,01$ ) (Tablo 12).

**Tablo 13: SV lateral duvar DDG bulguları**

		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
Lateral anulus	Sa (m/s)	10,60±4,10	10,25±2,35	0,70 (AD)
	Ea (m/s)	10,46±3,53	14,10±3,37	<0,01*
	Aa (m/s)	9,63±3,89	10,10±2,93	0,65 (AD)
	Edec (ms)	133±41	134±40	0,95 (AD)
Lateral bazal	Sm (m/s)	9,06±3,36	8,60±1,81	0,57 (AD)
	Em (m/s)	10,16±3,91	12,85±3,01	0,01*
	Am (m/s)	8,96±3,62	8,55±2,48	0,65 (AD)
	Edec (ms)	118±35	118±33	0,98 (AD)
Lateral mid	Sm (m/s)	8,23±4,18	8,10±2,63	0,90 (AD)
	Em (m/s)	8,10±2,63	10,45±4,46	0,04*
	Am (m/s)	7,53±3,30	7,75±2,71	0,80 (AD)
	Edec (ms)	109±40	105±25	0,68 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Doku Doppler görüntülemesinde sol ventrikül lateral duvarda anulus Sa, Aa, Edec ve bazal Sm, Am, Edec ve mid Sm, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ea, bazal Em ve mid Em hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p değerleri sıra ile p<0,01, p=0,01 ve p=0,04) (Tablo 13).

Tablo 14: SV septal duvar DDG bulguları		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	P
Septal anulus	Sa (m/s)	7,63±2,48	7,60±0,88	0,94 (AD)
	Ea (m/s)	7,73±2,34	9,20±2,37	0,03 *
	Aa (m/s)	8,40±2,73	9,15±2,45	0,32 (AD)
	Edec (ms)	140±40	148±27	0,44 (AD)
Septal bazal	Sm (m/s)	7,10±2,25	7,30±1,03	0,68 (AD)
	Em (m/s)	8,17±2,52	10,35±2,18	<0,01*
	Am(m/s)	7,62±2,56	8,20±2,8	0,46 (AD)
	Edec (ms)	129±40	135±35	0,60 (AD)
Septal mid	Sm (m/s)	5,89±1,67	6,55±1,79	0,19 (AD)
	Em (m/s)	8,27±2,35	9,45±2,35	0,10 (AD)
	Am (m/s)	7,10±2,69	7,10±2,42	0,99 (AD)
	Edec (ms)	117±29	128±47	0,33 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül septal duvarda anulus Sa, Aa, Edec ve bazal Sm, Am,Edec ve mid Sm, Em, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ea (p=0,03) ve bazal Em (p<0,01) hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 14)

	Em (m/s)	11,13±2,37	12,30±3,24	0,15 (AD)
	Am (m/s)	14,51±5,91	12,80±3,41	0,24 (AD)
	Edec (ms)	144±47	159±50	0,28 (AD)
Mid	Sm (m/s)	10,75±3,20	10,20±3,07	0,54 (AD)
	Em (m/s)	10,7±2,88	12,10±3,34	1,15 (AD)
	Am (m/s)	12,37±5,51	12,25±3,61	0,92 (AD)
	Edec (ms)	126±42	153±69	0,09 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sağ ventrikül serbest duvarda anulus Sa, Aa Edec ve bazal Sm, Em, Am, Edec ve mid Sm, Em, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sadece Ea (p=0,03) hızı hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az bulunmuştur (Tablo 15).

<b>Tablo 16 : SV anterior duvar DDG bulguları</b>				
		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
Anterior anulus	Sm (m/s)	9,75±3,12	10,21±1,75	0,52 (AD)
	Em (m/s)	10,31±4,03	13,63±2,79	<0,01*
	Am (m/s)	8,96±2,93	9,89±3,10	0,30 (AD)
	Edec (ms)	132±39	122±27	0,34 (AD)
Anterior bazal	Sm (m/s)	8,13±3,35	8,26±2,02	0,88 (AD)
	Em (m/s)	9,27±2,87	11,8±2,75	0,01*
	Am (m/s)	7,58±3,50	7,89±2,18	0,73 (AD)
	Edec (ms)	132±39	122±27	0,03*
Anterior mid	Sm (m/s)	7,17±2,81	7,26±2,20	0,90 (AD)
	Em (m/s)	7,96±2,57	10,15±3,18	0,01*
	Am (m/s)	7,06±2,78	6,31±2,23	0,32 (AD)
	Edec (ms)	116±35	107±26	0,35 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül anterior duvarda anulus Sa, Aa, Edec ve bazal Sm, Am ve mid Sm, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Anterior duvar bazal bölgede Edec ise anlamlı olarak artmış tespit edilmiştir (p=0,03). Ea (p<0,01), bazal Em (p=0,01) ve mid Em (p=0,01) hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az bulunmuştur (Tablo 16).



Tablo 17: SV İnferiyor duvar DDG bulguları				
		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
İnferiyor anulus	Sm (m/s)	8,48±2,47	8,10±1,04	0,47 (AD)
	Em (m/s)	8,20±2,74	10,36±2,83	0,01*
	Am (m/s)	9,41±3,19	10,21±2,50	0,36 (AD)
	Edec (ms)	120±33	153±35	<0,01*
İnferiyor bazal	Sm (m/s)	7,76±1,95	7,63±1,01	0,75 (AD)
	Em (m/s)	8,80±2,68	10,73±2,53	0,02*
	Am (m/s)	8,63±3,20	8,36±2,52	0,76 (AD)
	Edec (ms)	123±34	141±38	0,08 (AD)
İnferiyor mid	Sm (m/s)	6,56±2,04	6,36±1,16	0,70 (AD)
	Em (m/s)	7,36±2,12	8,84±2,58	0,04*
	Am (m/s)	7,46±2,71	7,00±2,35	0,54 (AD)
	Edec (ms)	112±30	142±42	0,01*

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül inferiyor duvarda anulus Sa, Aa ve bazal Sm, Am, Edec ve mid Sm, Am hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. İnferiyor duvar anulus ve mid bölgede Edec ise anlamlı olarak azalmış tespit edilmiştir (p değeri sırayla p<0,01 ve p=0,01). Ea (p<0,01), bazal Em (p=0,01) ve mid Em(p=0,01) hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha az bulunmuştur (Tablo 17).

<b>Tablo 18: SV anterior septum duvar DDG bulguları</b>				
		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
Ant. Septum anulus	Sm (m/s)	7,50±2,33	7,36±1,11	0,79 (AD)
	Em (m/s)	7,53±2,41	9,84±2,69	<0,01*
	Am(m/s)	7,32±2,22	8,00±2,08	0,29 (AD)
	Edec(ms)	142±42	156±33	0,23 (AD)
Ant. Septum bazal	Sm (m/s)	6,60±2,18	6,68±1,29	0,89 (AD)
	Em (m/s)	7,42±2,33	9,10±2,40	0,02*
	Am (m/s)	7,03±2,54	7,21±1,71	0,79 (AD)
	Edec (ms)	122±43	134±35	0,31 (AD)
Ant. Septum mid	Sm (m/s)	5,78±1,57	5,68±1,15	0,81 (AD)
	Em (m/s)	7,17±1,72	8,78±2,78	0,02*
	Am (m/s)	6,57±2,37	6,47±1,92	0,88 (AD)
	Edec (ms)	108±33	112±33	0,72 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül anterior septum anulus Sa, Aa, Edec ve bazal Sm, Am, Edec ve mid Sm, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ea (p<0,01), bazal Em (p=0,02) ve mid Em(p=0,02) hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo18).

<b>Tablo 19: SV Posteriyor duvar DDG bulguları</b>				
		Hasta n=30 (X±SD)	Kontrol n=30 (X±SD)	p
Posteriyor anulus	Sm (m/s)	9,60±3,12	10,26±1,91	0,30 (AD)
	Em (m/s)	9,16±4,16	13,05±2,65	0,01*
	Am(m/s)	7,33±2,06	9,63±3,18	0,11 (AD)
	Edec (ms)	143±20	123±37	0,23 (AD)
Posteriyor bazal	Sm (m/s)	8,50±4,54	9,31±2,51	0,69 (AD)
	Em (m/s)	9,50±3,27	12,21±2,48	0,04*
	Am(m/s)	7,16±2,63	8,73±2,63	0,21 (AD)
	Edec (ms)	108±30	127±31	0,19 (AD)
Posteriyor mid	Sm (m/s)	6,66± 3,50	7,94±3,37	0,43 (AD)
	Em (m/s)	7,33±3,01	10,7±3,34	0,04*
	Am(m/s)	6,16±2,40	8,05±2,34	0,10 (AD)
	Edec (ms)	98±22	105±31	0,60 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül posteriyor duvarda anulus Sa, Aa, Edec ve bazal Sm, Am, Edec ve mid Sm, Am, Edec hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ea (p=0,01), bazal Em (p<0,04) ve mid Em(p<0,04) hızları ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha az bulunmuştur ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 19).

		SV Lateral Duvar		SV Septum		SğV Serbest Duvar	
		r	p	r	p	r	P
<b>Anulus</b>	Sa	-0,49	0,01*	-0,39	0,04*	-0,28	0,16 (AD)
	Ea	-0,61	<0,01*	-0,53	<0,01*	0,14	0,49 (AD)
	Aa	-0,50	<0,01*	-0,47	0,02*	-0,11	0,23 (AD)
	Edec	0,23	0,24 (AD)	0,21	0,30 (AD)	0,10	0,84 (AD)
<b>Bazal</b>	Sm	-0,57	<0,01*	-0,41	0,03*	-0,28	0,15 (AD)
	Em	-0,53	<0,01*	-0,51	<0,01*	0,09	0,63 (AD)
	Am	-0,38	0,05*	-0,34	0,08 (AD)	-0,11	0,57 (AD)
	Edec	0,28	0,15 (AD)	0,19	0,33 (AD)	-0,10	0,61 (AD)
<b>Mid</b>	Sm	-0,48	0,01*	-0,13	0,51 (AD)	-0,31	0,11 (AD)
	Em	-0,27	0,17 (AD)	0,21	0,30 (AD)	-0,36	0,06 (AD)
	Am	-0,29	0,14 (AD)	-0,20	0,31 (AD)	-0,16	0,43 (AD)
	Edec	0,24	0,23 (AD)	0,15	0,44 (AD)	-0,16	0,57 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül duvar kalınlığı ile lateral duvar anulus ve bazal segmentlerde S, E, ve A arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. mid bölgede ise sadece Sm da anlamlı bir negatif korelasyon tespit edildi. Septumda ise anlamlı negatif korelasyon anulusda Sa, Ea ve Aa da; bazal bölgede ise Sm ve Em da ve mid bölgede ise sadece Em de anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Sağ ventrikülde anulus, bazal ve mid bölgede ise anlamlı korelasyon tespit edilmedi (Tablo 20).

		SV Anteriyor Duvar		SV İnferyor Duvar	
		r	p	r	P
<b>Anulus</b>	Sa	-0,52	<0,01*	-0,52	<0,01*
	Ea	-0,71	<0,01*	-0,58	<0,01*
	Aa	-0,52	<0,01*	-0,48	0,01*
	Edec	0,08	0,66 (AD)	0,21	0,30 (AD)
<b>Bazal</b>	Sm	-0,45	0,02*	-0,48	0,01*
	Em	-0,56	<0,01*	-0,47	0,01*
	Am	-0,40	0,04*	-0,45	0,02*
	Edec	0,40	0,04*	0,19	0,35 (AD)
<b>Mid</b>	Sm	-0,29	0,14 (AD)	-0,31	0,11 (AD)
	Em	-0,67	<0,01*	-0,47	0,02*
	Am	-0,42	0,02*	-0,34	0,08*
	Edec	0,40	0,04*	0,01	0,94 (AD)

\* İstatistiksel olarak anlamlı (p<0.05), AD; İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Sol ventrikül duvar kalınlığı ile anterior duvar anulus ve bazal bölgede S, E ve A arasında anlamlı negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Mid bölgede ise Em, Am ve Edec arasında anlamlı negatif bir korelasyon izlenmiştir. Yine sol ventrikül duvar kalınlığı ile inferior duvar anulus ve bazal bölgede S, E ve A arasında anlamlı negatif korelasyon mevcut iken mid bölgede ise sadece Em ile anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo 21).



## 5. TARTIŞMA

Amiloidozda kalp tutulumu sonucunda restriktif tip kardiyomyopati oluşmaktadır. Primer amiloidozda (AL tipi) kalp sıklıkla etkilenir <sup>(16)</sup>. AL amilidozda kalp tutulumuna bağlı kalp yetmezliği % 25 hastada görülür fakat bu hastalıktan ölümün ise %50'sinden sorumludur <sup>(50)</sup>. Ölüm nedenleri ise kalp yetmezliği veya aritmiye bağlı olmaktadır. AL amiloidozda patolojik olarak biyopsi ile ise hemen hemen her zaman kardiyak tutulum izlenmektedir. Tanı konulduktan sonra yaşam süreleri oldukça kısadır. AL amiloidozda ortalama yaşam 1,5 yıldır <sup>(51)</sup>. AA amiloidozda ise kardiyak tutulum nadirdir renal tutulumuna ait bulgular daha belirgindir. AA amiloidozda tanı konulduktan sonra ortalama yaşam 4 yıldır <sup>(52)</sup>. Ailesel amiloidozlu hastalarda kardiyak tutulum % 28 vakada

mevcuttur ve bu grupta da ölüm nedenlerini %50 kardiyak nedenler oluşturmaktadır <sup>(12)</sup>. Senil kardiyak amiloidozda kalpte yoğun bir şekilde amiloid proteinleri birikip kalp yetmezliği semptomları oluşturabildiği gibi sadece atriyumlarda birikerek semptom oluşturmayabilir <sup>(16)</sup>.

Kardiyak amiloidozda kesin tanı endomiyokardial biyopsi ile olmaktadır fakat bu invazif bir yöntem olduğundan iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi noninvazif teşhis yöntemi olarak tercih edilen işlemdir ve seri takiplerde ve prognoz açısından bilgi vermesi açısından önem kazanmaktadır <sup>(23,53)</sup>.

İki boyutlu ekokardiyografide amiloidozun erken döneminde sol ve/veya sağ ventrikül duvar kalınlıkları hafif veya orta derecede artmıştır. Amiloidin yoğun infiltrasyonu sonucunda ise ekokardiyografide sol ventrikül kitlesi artar ve elektrokardiyografide düşük voltaj saptanır ve bu iki bulgunun birlikte bulunması teşhis için önemlidir. Hamer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bu iki bulguyu AA amiloidozlu 30 hastanın 3 ünde (%10) ve AL amiloidozlu 24 hastanın 13'ünde (%54) tespit etmişlerdir <sup>(54)</sup>. Diğer yardımcı bulgular ise sol atriyal genişleme, hafif derecede perikardiyal mayi ve kalp kapakçıklarında, papiller kaslarda ve interatriyal septumda kalınlaşmadır. Amiloidozda ekokardiyografide amiloidoza özgün fakat spesifik olmayan miyokardiyal duvarlarda granüler sparkling şeklinde adlandırılan ekodens alanlar mevcuttur. Granüler sparkling ayrıca ağır fibrozis ile seyreden miyokarditte, hipertrofik kardiyomyopati, sklerodermada ve aynı zamanda miyokardın diğer infiltratif hastalıklarında görülebilmektedir <sup>(55)</sup>.

Hipertansiyon ve aort darlığı gibi nedenlere bağlı SV hipertrofinde EKG'de SV hipertrofi kriterleri saptanırken; amiloidozda ise EKG'de düşük voltaj ile ekokardiyografik olarak SV hipertrofinin birlikte olması tanıyı desteklemektedir <sup>(27)</sup>. Ancak bu bütün hastalarda tespit edilmemektedir. Muhtemelen bu durum hastalığın

ilerlemesi ile daha belirgin hale gelmektedir. Dubrey ve arkadaşları AA amiloidozlu 44 hastanın beşinde (%11) düşük voltaj ve birinde QS paterni tespit etmişlerdir <sup>(56)</sup>.

Bizim çalışmamızda benzer olarak 19 hastanın üçünde (%16) düşük voltaj tespit ettik. Düşük voltaj saptanan bu üç hastada aynı zamanda ekokardiyografik incelemelerinde perikardiyal mayi mevcuttu. Bu amiloidozda saptanan elektrokardiyografik düşük voltajın perikardiyal mayiye de ikincil olabileceğini düşündürmektedir.

Bhandari ve arkadaşları randomize olarak seçilen 164 hastada anormal miyokardiyal ekojeniteyi incelemiştir. Bunların 5'inde bütün duvarlarda granüler sparkling tespit edilmiş ve bu 5 hastanın 4'ünde amiloidoz tespit edilmiştir. 37 hastada ise benzer ekokardiyografik görüntü mevcut fakat bütün duvarlarda granüler sparkling tespit edilememiştir. Bu grupta ise sadece 3 hastada amiloidoz tespit edilmiştir <sup>(57)</sup>.

Nicolosi ve arkadaşları ise 14 aylık süre içinde 2078 ekokardiyografik incelemeyi prospektif olarak değerlendirmişler. Bunlardan 30 hastada multipl, küçük ve yüksek derecede kırıcı eko (granüler sparkling) tespit etmişler. Granüler sparklinge sahip 30 hastaya amiloidoz açısından jıjival biyopsi önermişler. Bunların 15' i biyopsiyi kabul etmiş. Biyopsilerde ise 11 hastada amiloidoz tespit edilirken 4 hastada amiloid gösterilememiştir <sup>(58)</sup>.

Siqueria-Filho ve arkadaşları yaptıkları çalışmada biyopsi ile tanı konmuş amiloidozlu 28 hastayı ekokardiyografik olarak incelemiştir. Bu hastaların 13 tanesinde endomiyokardiyal biyopsi ile 15 tanesinde ise kalp dışı biyopsilerle amiloidoz tanısı konmuştur. Bunların 26'sında M-Mode ekokardiyografi ile ve 13'ünde ise iki boyutlu ekokardiyografi ile inceleme yapılmış. M-mode ekokardiyografide SV boyutları bütün hastalarda normal, % 88'inde ventriküler septum kalınlaşmış, % 77'sine SV posteriyor duvarı kalınlaşmış, % 79'unda sağ ventrikül ön duvarı kalınlaşmış, %



50'sinde sol atriyal genişleme, ve % 58'inde perikardiyal efüzyon tespit etmişlerdir. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede ise 13 hastanın 12'sinde papiller adaleler kalınlaşmış ve 12 hastada ise granüler sparkling tespit etmişlerdir <sup>(24)</sup>. Garcia ve arkadaşlarının yaptıkları sadece AL amiloidozlu hastaları içeren çalışmada ise 132 hastanın 62'sinde (%47) granüler sparkling tespit edilmiştir <sup>(26)</sup>.

Falk ve arkadaşları yaptıkları çalışmada amiloidozlu 32 hasta ile sol ventrikül hipertrofisi olan 39 hastanın ekokardiyografik bulgularını karşılaştırmışlardır. Sadece kısa aks görüntüleri incelendiğinde 17 (11 amiloidozlu ve altı kontrol grubu hasta) hastada granüler sparkling tespit etmişler ve bunun amiloidoz için sensitivitesini % 63 ve spesivitesini ise % 74 olarak bulmuşlardır. Tam ekokardiyografik incelemede ise 15 (13 amiloidozlu ve iki kontrol grubu hasta) hastada sensitivite %87 ve spesivite ise %81'e ulaşmıştır. Artmış interatriyal kalınlık ise amiloidozlu hastalarda % 60 bulunurken kontrol grupta ise bulunmamıştır <sup>(27)</sup>.

Bizim çalışmamızda granüler sparkling 30 hastanın 8'inde (%27) tespit edilmiştir. Bu daha önce yapılan çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu bizim çalışma grubunda kardiyak tutulumun daha düşük olmasına bağlı olabilir bunun nedeni ise bizim çalışma grubunda amiloidoz tiplendirilmesi yapılamadığından AA amiloidozlu hastalarında önemli ölçüde bulunabileceğinden kaynaklanmaktadır. Perikardiyal mayi ise sadece 6 hastada (%20) tespit edildi. Perikardiyal mayi Siqueria-Filho ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre daha az oranda görüldü.

Kardiyak amiloidozda sol ventrikül boyutları normal veya azalmıştır. Ejeksiyon fraksiyonu ise yine normal veya hafif derecede azalmıştır. Artmış duvar kalınlığı ile birlikte konjestif kalp yetmezliği bulguları mevcuttur <sup>(59)</sup>. Amiloid infiltrasyonuna sekonder öncelikli olarak diyastolik fonksiyonlar bozulmakta ve sistolik disfonksiyon ise ileri dönemde ortaya çıkmaktadır <sup>(26)</sup>.

Bizim çalışmamızda da sol ventrikül boyutları kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Ejeksiyon fraksiyonu normal sınırlarda bulundu. Sol ventrikül septum ve posteriyor duvar diyastolik kalınlıkları ise artmış olarak bulundu. Reichek ve Devereux formülü ile hesaplanan sol ventrikül kitlesi hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu.

Garcia ve arkadaşları AL amiloidozlu 132 hastayı içeren çalışmalarında bu hastaları üç gruba ayırmışlardır. Birinci grup SV ortalama duvar kalınlığı  $\leq 12$  mm olan grup, ikinci grup SV duvar kalınlığı 12-15 mm olan grup ve üçüncü grup ise SV duvar kalınlığı  $\geq 15$  mm olan gruptu. Birinci grupta hastaların % 74'ünün ekokardiyografisi normal, % 21'inde sol atriyal genişleme ve sadece % 24'ünde kalp yetmezliği semptomları varken ikinci grupta hastaların % 41'inde sol atriyal genişleme ve % 35'inde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düşüş saptandı. Üçüncü grupta ise % 83 hastada sol atriyal genişleme, % 71 hastada ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ve % 72 hastada granüler sparkling saptandı<sup>(26)</sup>. Bizim çalışmamızda ise sol atriyum çapı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı buna rağmen % 31 hastanın SA çapı 40 mm.nin üzerinde olarak bulundu. SV ortalama duvar kalınlığı 12 mm.nin üzerinde olan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise SA çapı amiloidozlu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Buda amiloidozda kardiyak tutulum belirgin hale geldikçe SA'un genişlediğini göstermektedir. SV duvar kalınlığı ile SA arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. SV duvar kalınlığı artıkça SA çapı artmakta idi. Duvar kalınlığı ile EF arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon tespit edildi. Duvar kalınlığı artıkça EF düşmekte idi. Bu korelasyonda yine amiloidozda kardiyak tutulumun ilerlemesi ile sol atriyum çapının arttığını ve SV ejeksiyon fraksiyonunun azaldığını ve neticede sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun ileri dönemde geliştiğini göstermektedir. Bu bulgu Koyama ve arkadaşlarının 208 amiloidli hastada yaptıkları

çalışma sonuçları ile uyumlu idi SA çapı ancak ileri dönem kalp yetmezliği olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmaktadır ve fraksiyonel kısalma ise düşmekteydi <sup>(53)</sup>.

Kardiyak amiloidozda ventrikül duvarlarına amiloid infiltrasyonu sonucunda anormal diyastolik fonksiyonlara neden olarak katı kalp sendromuna (stiff heart syndrome) neden olmaktadır <sup>(60)</sup>. Doppler ekokardiyografinin birçok hastalıkta sol ventrikül diyastolik doluş anormalliklerini göstermede etkinliği gösterilmiştir. Pulse wave Doppler ekokardiyografi diyastolik fonksiyonun belirlenmesinde kullanılan en yaygın noninvaziv tanı yöntemidir. Pulse wave Doppler ekokardiyografi ile saptanan mitral doluş ve pulmoner venöz akım paternlerinden, doku Doppler ekokardiyografi de ise mitral anulus hareket paternlerinden faydalanılarak diyastolik fonksiyon belirlenmeye çalışılmaktadır <sup>(61)</sup>. Son 10 yılda klinik kullanıma giren, düşük miyokardiyal hızların ölçümünü sağlayan ve pulse Doppler tekniğinin modifiye bir şekli olan doku Doppler görüntüleme yöntemi ile annulus ve bölgesel miyokard alanlarının sistolik ve diyastolik hızları ölçülebilmektedir <sup>(62)</sup>.

Pulse Doppler ekokardiyografi ile saptanan mitral doluş paternleri Appleton tarafından normal, uzamış gevşeme, yalancı normal ve restriktif patern olarak dört sınıfa ayrılarak incelenmiştir. Appleton sınıflamasına göre normal paterni yalancı normal paternden ayırabilmek her zaman mümkün olamamaktadır. Bu ayrımı yapabilmek için mitral doluş akımlar ile pulmoner venöz akımlar birlikte değerlendirilmekte yada valsalva manevrası ve dil altı nitrat verilmesi gibi ön yük düşürücü işlemlerden yararlanılmaktadır <sup>(63)</sup>.

Doppler mitral akım hızları SV ve SA arasındaki basınç farklarını doğru olarak yansıttığı kabul edilir. Akım hızları birçok faktörden etkilenir. Bu faktörlere örnek olarak mitral kapağın açılışı sırasındaki sol atriyum basıncı, ventriküler relaksasyon , SV

ve SA'un miyokardiyal ve odacık katılığı, miyokardın pasif viskoelastik özellikleri, kalp hızı, yaş, ventriküler yüklenme durumları ve kapak kaçakları verilebilir.

Kardiyak amiloidoz hastalığının evresine göre diyastolik disfonksiyon spektrumu göstermektedir. Erken dönemde normal veya anormal relaksasyon, orta dönemde yalancı normal patern ve geç dönemde ise restriktif patern izlenmektedir <sup>(63)</sup>.

Klein ve arkadaşları kardiyak amiloidozda erken dönemde (sol ventrikül ortalama duvar kalınlığının 12 mm.nin üzerinde ve 15 mm.nin altında olduğu dönem) doppler ekokardiyografik incelemede anormal relaksasyon bozukluğu tespit etmişlerdir. E/A oranı azalmış, DZ normal veya uzamış ve IVGZ de uzamış olarak bulmuşlardır. Buna karşın ilerlemiş dönemde yani sol ventrikül duvar kalınlığının 15 mm nin üzerinde olduğu durumda ise DZ'da azalma ve E/A oranında artma, yani restriktif fizyoloji ile uyumlu bulgular elde etmişlerdir <sup>(24,60)</sup>.

Hongo ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada 28 kardiyak amiloidozlu hastada (Bunların 22'sinin tanısı endomiyokardiyal biyopsi ile ve altısının tanısı sintigrafik çalışmalarla konulmuş) Doppler ekokardiyografi ile sadece altısında restriktif patern tespit etmişler ve restriktif paterni olanlarda SV ileri derecede kalın ve azalmış ejeksiyon fraksiyonları mevcuttu.16 hastada relaksasyon bozukluğu mevcuttu. Dört hastada normal doluş paterni ve normal ekokardiyografi ve iki hastada ise normal doluş paterni ve orta derecede SV hipertrofisi tespit etmişlerdir <sup>(64)</sup>.

Bizim çalışmamızda ise hastaların % 33'ünde SV duvar kalınlığı 12 mm.nin üzerindeydi ve sadece % 10 hastada ise SV duvar kalınlığı 15 mm nin üzerinde tespit edildi. Hasta grubunun SV diyastolik parametreleri incelendiğinde ise % 28'inde diyastolik fonksiyonlar normal, % 48'inde relaksasyon bozukluk paterni, % 21'inde yalancı normal patern ve üçünde restriktif patern mevcuttu. Bu bizim çalışma grubumuzdaki amiloidozlu hastaların çoğunun erken dönem amiloidozlu hastalar

olduğunu göstermekteydi çünkü hastaların çoğundaki diyastolik fonksiyon bozukluğu daha çok relaksasyon bozukluğu şeklindeydi. Bu bulgu ile uyumlu olarak hasta grubunun mitral E dalga hızı ve E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştu ve mitral A dalga hızı ise artmış olarak bulundu. DZ ve IVGZ ise kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgu muhtemelen hastalarda farklı evrelerde diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmesinden kaynaklanmaktaydı.

Dubourg ve arkadaşları amiloidozda ilerlemiş vakalarda anormal sistolik fonksiyonlara ilave olarak mitral E/A oranının  $>2$  olmasının ve deselerasyon zamanının  $<150$  msn olmasının hızlı fatal sonuçla seyrettiğini bildirmişlerdir <sup>(65)</sup>. Koyama ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada bu iki parametrenin prognozu belirlemede önemli olduğunu göstermişlerdir <sup>(53)</sup>. Benzer sonucu Klein ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada elde etmişlerdir <sup>(29)</sup>. Biyopsi ile tanı konulan 132 hastayı içeren bir çalışmada ortalama duvar kalınlığı 15 mm nin üzerinde olan hastalarda ortalama yaşam süresi 0,4 yıl iken ortalama duvar kalınlığı 12 ve 15 mm arasında olan grupta ise ortalama yaşam süresi 2,4 yıl olarak bulunmuştur <sup>(26)</sup>.

Klein ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada ise 41 hastada sağ ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirmişlerdir. Bu hasta grubunda 31 hastada (%76) diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerinden herhangi birisini tespit etmişlerdir <sup>(23)</sup>.

Klein ve arkadaşlarının ekokardiyografik olarak kardiyak tutulumu olan 53 amiloidozlu hastada pulmoner akımları incelemişlerdir. İleri derecede kardiyak tutulumu olan hastalarda yani SV ortalama duvar kalınlığı 15 mm.nin üzerinde olan grupta S hızının azaldığını ve D hızının ise arttığını göstermişlerdir ve bu grupta 10 hastada ise AR hızı 21 cm/sn'nin üzerinde idi <sup>(60)</sup>.

Bizim çalışmamızda yine aynı şekilde S hızında azalma, D hızında artış ve S/D oranında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit ettik. Bu bulgular bize hastaların önemli bir kısmında diyastolik fonksiyon bozukluğunun herhangi bir evresinin olduğunu göstermektedir.

Triküspid kapak Doppler ekokardiyografik incelemesinde ise hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E dalga hızında anlamlı azalma ve A dalga hızında ise anlamlı artma ve E/A oranı ise anlamlı olarak azalma tespit edildi. Bu ise amiloidozda aynı zamanda sağ ventrikül diyastolik fonksiyonlarının da bozulduğunu göstermekteydi. Bulgularımız daha önce Klein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile uyumluydu.

Stoddard ve arkadaşları erken diyastolik akımın azalması ve artiyal sistolun kompenzatuvar olarak artmasının bozulmuş relaksasyon sonucu olduğunu ve artiyal sistolik doluşun azalmasının ise artmış odacık katılığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir<sup>(66)</sup>. SV relaksasyonu ve odacık katılığındaki değişikliklerin bir arada bulunması SV diyastolik fonksiyonları değerlendirmeyi güçleştirmekte ve daha karmaşık hale sokmaktadır.

Kardiyak amiloidozda erken dönemde SA ve SV basınçları normal ve SV relaksasyonu normaldir ve bu grup amiloidozlu hastalarda normal doluş paterni tespit edilmektedir. Amiloid infiltrasyonunun ilerlemesi ile SV relaksasyonu uzamakta ve mitral kapak daha geç açılmakta ve SA basıncını normal olduğu kabul edilen bu dönemde erken diyastolik transmitral basınç farkı azalmaktadır. Sonuçta bu erken diyastolik doluş hızında azalmaya ve IVGZ'da uzamaya ve kompenzasyon olarak artiyal sistolik doluşta artışa neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların çoğu bu grupta bulunmaktaydı. Hastalığın ileri dönemlerinde ise belirgin ve ileri derecede amiloid infiltrasyonu sonucunda doluş basınçları artmaktadır. Erken diyastolde artmış sol atriyum basıncı sonucunda erken diyastolik hızda artış olmaktadır. SV odacık

katılığının artmış olmasından dolayı mitral kapak açılışını takiben diyastolik basıncını ani artışı neticesinde transmitral basınç gradiyentinde ani azalma IVGZ'da kısılmaya neden olmaktadır. Artmış SV diyastol sonu basınç nedeniyle SA ve SV arasındaki basınç farkı azalarak diyastolik akım hızında azalmaya neden olmaktadır. Orta derecede amiloid infiltrasyonu olan ve restriktif fizyoloji göstermeyen grupta ise yalancı normal doluş paterni izlenmektedir. Burada gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da ilavesiyle doluş basıncının, normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Bu gevşemede bozulmaya orta derecede SA basınç artışı ilavesi ile oluşur<sup>(64)</sup>.

Relaksasyon anormallikleri kardiyak disfonksiyonun en erken bulgularıdır. Kardiyak amiloidozda erken dönemde relaksasyon amiloid depolanmasına bağlı değişebilir. Amiloid depolanması sonucunda kalsiyum akışı etkilenebilir veya miyokardial hücrelerde kontraksiyon veya relaksasyondaki düzen bozularak erken ventriküler doluş uzar ve kompenzatuvar olarak atriyal doluş artar. İlerlemiş amiloidozda ise yoğun amiloid infiltrasyonu katı ventrikül gelişmesine ve basınç nekrozuna bağlı miyokardiyal hücre kaybına neden olmaktadır. Bu olaylar ise sol ve sağ ventrikülün kompliyansında azalmaya neden olarak restriktif fizyolojiye neden olmaktadır<sup>(21,60)</sup>.

Pulse DDG ile mitral anulusun değerlendirilmesi bölgesel miyokardiyal fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler vermektedir<sup>(67)</sup>. Standart ölçümlerden daha hassas olabilmektedir. Amiloidozda ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Koyama ve arkadaşları biyopsi ile tanı konmuş 86 amiloidozlu hastada, amiloidozda kalp yetmezliğinin mekanizmasını aydınlatmak için DDG ile sol ventrikülün birçok bölgesini incelemişlerdir<sup>(68)</sup>. Bunun için fraksiyonel kısılmaları normal sınırlarda olan 86 amiloidozlu hasta çalışmaya alınmış. Hastalar üç gruba ayrılmıştır. SV kalınlığının (septum ve posteriyor duvar diyastolik kalınlığının yarısı)

>12 mm olması durumunda kardiyak tutulumun olduğu kabul edilmiştir. Grup birdeki 31 hasta kardiyak tutulumu olmayan hastalardır. Grup ikideki 31 hasta ise kardiyak tutulumu olan fakat kalp yetmezliği olmayan hastalardır. Grup üçteki 24 hasta ise kardiyak tutulumu ve kalp yetmezliği olan hastalardır. SV kalınlığı bu üç grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Birinci grup, ikinci grup ve üçüncü grup arasında sırayla progresif bir artış tespit edilmiştir. SV ejeksiyon fraksiyonunda ise anlamlı fark tespit edilmemiştir. Doppler incelemelerinde ise transmitral E hızı gruplar arasında anlamlı olarak değişmezken A hızı ve E dalga deselerasyon zamanı kalp yetmezliği olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak azalmış olarak tespit edilmiştir. Pulmoner venöz akımda S hızı gruplar arasında değişmezken, D/S oranında ise gruplar arasında artış eğilimi olsada bu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. DDG ile örneklem hacmi parasternal uzun aks pencerede bazal ve mid posteriyor duvara; iki ve dört boşluk pencerelerde ise bazal intervenriküler septum, bazal lateral, bazal inferiyor ve bazal anteriyor duvar duvara konulmuştur. Kalp yetmezliği olmayan fakat kardiyak tutulumu olan ve kardiyak tutulumu olmayan grup karşılaştırıldığında S hızı değişmemiştir fakat kalp yetmezliği olan grupta ise S hızı anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar arasında E hızı ise anlamlı olarak azalmış tespit edilmiştir. A hızında ise kardiyak tutulumu olmayan ve kardiyak tutulumu olan fakat kalp yetmezliği olmayan grup arasında ise anlamlı fark tespit edilmezken kalp yetmezliği olan grupta ise hemen her bölgede anlamlı olarak azalmış olarak tespit edildi.

Bizim çalışmamızda ise hemen bütün anulus ve duvarlarda E dalga hızında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilirken; A dalga hızı ve S dalga hızında ise anlamlı fark tespit edilememiştir. Anulus ve miyokardiyal E dalga hızında azalma konvansiyonel Doppler ile elde edilen diyastolik fonksiyon bozukluğunun DDG ile de tespit edildiğini göstermiştir. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile hastaların



çoğunda relaksasyon bozukluğu tespit edilmiştir. Bu bulgu bizim çalıştığımız hastaların daha çok erken dönem amiloidozlu hastalar olduğunu göstermektedir. Jun Koyama ve arkadaşları DDG ile ancak ileri dönemde olan hastalarda A ve S dalga hızında anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Erken dönemde olan grupta ise sadece bizim çalışmamızda bulduğumuz gibi E dalga hızında azalma tespit etmişlerdir.

DDG ile erken diyastolik duvar hareket hızı konjestif kalp yetmezliği gelişmeden çoğu duvarda azalmaktadır ve kalp yetmezliği geliştikten sonra bu azalma daha da artmaktadır. Fraksiyonel kısalma ventrikülün kısa aks boyutundaki değişiklikleri yansıtır oysa DDG ile ise uzun aks kasılma ölçülmektedir. Jun Koyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada her üç grupta fraksiyonel kısaltmada bir fark bulamamışlardır. Buna rağmen kalp dışı amiloidozu olan ve kalp tutulumu olan fakat kalp yetmezliği olmayan grupta sistolik duvar hareket hızında anlamlı fark bulamazken kalp yetmezliği olan amiloidozlu hastalarda ise longitudinal ventriküler kasılmada bütün çalışılan alanlarda azalma tespit etmişlerdir.

Bu bulgular kardiyak amiloidozun öncelikli olarak erken bölgesel miyokardiyal gevşemede bozulma ile karakterize olduğunu göstermektedir. Kalp yetmezliğinin gelişmesi ile ise fraksiyonel kısalma normal olmasına rağmen sol ventrikül longitudinal kasılmasında bozulma gelişmektedir. Bu bulgular kardiyak amiloidoz sonucu gelişen kalp yetmezliğinin önceden inanıldığı gibi primer olarak diyastolik disfonksiyon sonucu değil aynı zamanda longitudinal sistolik fonksiyon bozukluğunda eşlik etmesi sonucu geliştiğini göstermiştir.

Amiloidozlu hasta grubunda sol ventrikül duvar kalınlığı ile DDG bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde ise sağ ventrikül serbest duvarı haricinde hemen hemen bütün duvarlarda anulus Sa, Ea ve Aa ve bazal Sm, Em ve Am arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Bu Jun Koyama ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma

ile uyumlu bulunmuştur. Sol ventrikül ortalama duvar kalınlığı artışı kardiyak tutulumun daha belirgin olması ile ilişkilidir. Jun Koyama ve arkadaşları da amiloidozlu hastalarda kardiyak tutulumu olan ve kalp yetmezliği olan; yani ileri dönem amiloidozlu hastalarda bu üç parametreyi azalmış olarak bulmuşlardır. Jun Koyama ve arkadaşları çalışmalarında sağ ventrikül serbest duvarını ise değerlendirmemişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada sol ventrikül kalınlığı ile sağ ventrikül serbest duvar DDG bulguları arasında anlamlı bir negatif veya pozitif korelasyon tespit edilememiştir. Sağ ventrikül serbest duvarı bazal ve mid bölgede de bu üç parametre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bu bulgular bize amiloidozlu hastalarda sol ventrikül tulumunun sağ ventrikülden bağımsız olarak geliştiğini göstermektedir.

## SINIRLAMALAR

1. Amiloidozda kardiyak tutulum oranı amiloidoz türüne göre değişmektedir. AA amiloidozda kardiyak tutulum az olmasına karşın AL amiloidozda ise daha sıktır. Çalışmamızın en önemli sınırlaması amiloidoz tiplendirilmesinin yapılamayıdır.
2. Literatürde diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısında konvansiyonel pulse Doppler ekokardiyografik bulgular ile invazif bulgular arasında anlamlı ilişki olmasından dolayı invazif parametrelerden yararlanılmadı.
3. Koroner arter hastalığı anjiyografik olarak ekarte edilemedi. Hikaye, fizik muayane ve laboratuvar bulguları olarak koroner arter hastalığı düşünülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Şüphe duyulan hastalara ise efor testi yapıldı. Efor testi sonucu negatif olan hastalar çalışmaya alındı. Yine de asemptomatik ve normal laboratuvar bulgularına sahip koroner arter hastaları olabilir ve bu hastalar bizim sonuçlarımızı etkileyebilirler.
4. Hastaların bir kısmında renal fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Bu ise sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- 1- Amiloidozlu hastalarda erken dönemde sistolik fonksiyonlar korunmuştur ancak ileri dönemde sistolik fonksiyonlarda azalma tespit edilebilir.
- 2- Amiloidozlu hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğundan önce diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Hastalığın erken döneminde bozulmuş miyokardiyal gevşeme bozukluğu tespit edilirken; hastalık ilerledikçe yalancı normal ve daha sonra ise restriktif patern izlenmektedir.
- 3- Düşük voltaj hastalarının az bir kısmında (% 16) tespit edilmektedir.
- 4- Granüler sparkling hastalarının önemli bir kısmında (% 27) tespit edilmektedir. Perikardiyal mayi ise hastaların % 20'sinde tespit edilmiştir.

- 5- Amiloidozlu hastalarda sol ventrikül septum ve posteriyor duvar diyastolik kalınlıkları artmış olarak bulunmuştur ve bunun sonucu olarak sol ventrikül kitlesi artmış olarak bulunmuştur.
- 6- SV duvar kalınlığı arttıkça SA çapı artmakta ve ejeksiyon fraksiyonu ize azalmaktadır.
- 7- Pulmoner akımlar incelendiğinde diyastolik fonksiyon bozukluğu ile uyumlu olarak S/D oranı 1'in altında tespit edilmektedir.
- 8- Amiloidozlu hastalarda aynı zamanda triküspid akımlar değerlendirildiğinde E/A oranının azaldığı tespit edilmiştir.
- 9- DDG ile hastalığın erken döneminde E dalga hızı azalmakta, hastalık ilerledikçe S ve A dalga hızında azalma tespit edilmektedir.
- 10- SVK ile sol ventrikül anulus ve duvarlarında S,E ve A arasında negatif bir korelasyon tespit edilirken, sağ ventrikülde ise bu tespit edilememektedir.

## 8. ÖZET

Ekokardiyografi amiloidozda kardiyak tutulumu göstermede noninvazif, ucuz ve pratik bir tanı metodudur. Pulse wave Dopplerin modifiye bir şekli olan DDG ise özellikle diyastolik fonksiyonları değerlendirmede önemli bilgiler vermektedir. DDG yöntemi ile amiloidozlu hastaları değerlendiren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmanın amacı amiloidozlu hastaların standart ekokardiyografi ve DDG yöntemleri ile değerlendirilmesidir.

Bu çalışma biyopsi ile amiloidoz tanısı konan 30 hasta ile 20 kontrol grubu olmak üzere 50 bireyle gerçekleştirilmiştir. Hastaların ekokardiyografik olarak M-mode, B-mode, pulse wave Doppler ve doku Doppler incelemeleri yapıldı.

Konvansiyonel B-mode Ekokardiyografide granüler sparkling hastaların %27'sinde, perikardiyal mayi %20'sinde ve EKG'de düşük voltaj ise %16 hastada tespit edildi

Sol ventrikül sistolik, diyastolik çapları ve ejeksiyon fraksiyonu arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde 8 hastada (%27,5) diyastolik fonksiyonlar normal, 14 hastada (%48,2) relaksasyon bozukluk paterni, 6 hastada (%20,6) yalancı normal patern ve bir hastada (%3,4) restriktif patern mevcuttu.

Pulmoner ven Doppler incelemede ise S dalga hızında hasta grubunda anlamlı azalma tespit edildi. D dalgasında ise anlamlı artış mevcuttu. S/D oranı hasta grubunda ters dönmüştü

Triküspid kapak Doppler incelemesinde ise hasta grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında E dalga hızında anlamlı azalma ve A dalga hızında ise anlamlı artış tespit edildi. E/A oranı ise anlamlı olarak azalmış bulundu.

DDG ile hemen hemen bütün anulus ve duvarlarda E dalga hızında istatikselsel olarak anlamlı azalma tespit edilirken; A dalga hızı ve S dalga hızında ise anlamlı fark tespit edilememiştir. Amiloidozlu hasta grubunda sol ventrikül duvar kalınlığı ile DDG bulguları arasındaki korelasyon incelendiğinde ise sağ ventrikül serbest duvarı haricinde hemen hemen bütün duvarlarda anulus Sa, Ea ve Aa ve bazal Sm, Em ve Am arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç olarak amiloidozlu hastalarda erken dönemde sistolik fonksiyonlar korunurken diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edilmektedir. Hastalığın erken döneminde bozulmuş miyokardiyal gevşeme bozukluğu tespit edilirken; hastalık ilerledikçe yalancı normal ve daha ileri dönemde ise restriktif patern izlenmektedir.

DDG ile amiloidozun erken döneminde sadece E dalga hızı azalmakta ancak ileri dönemde S ve A dalga hızında da azalma tespit edilmektedir.



## **9. SUMMARY**

Echocardiography is an inexpensive, practical, and noninvasive method to evaluate the cardiac involvement in amyloidosis. Tissue Doppler imaging which is modified from classical pulsed-wave Doppler supports the classical pulsed-wave Doppler findings in evaluating diastolic function. In literature there is limited study in which amyloidosis is evaluated with tissue Doppler imaging. In this study we aimed to evaluate amyloidosis by standart and tissue Doppler imaging echocardiography.

In this study amyloidosis was evaluated in 30 patients and control group consisted of 20 healthy subjects. M-mode, B-mode, classical pulsed-wave Doppler, and tissue Doppler imaging were performed in each subject by echocardiography.



Granular sparkling was detected in % 27 and pericardial effusion was detected in %20 of patients with B- mode echocardiography. In electrocardiographic examination low voltage was detected in % 16 of patients.

There was no difference between two groups when systolic and diastolic diameter and ejection fraction were taken into consideration. When the diastolic parameters of left ventricle were evaluated; 8 patients (%27,5) have normal diastolic functions, 14 patients (%48,2) have impaired relaxation, 6 patients (% 20,6) have pseudonormal pattern, and one patient (%3.4) has restrictive pattern.

When pulmonary vein Doppler parameters were evaluated we found that S velocity decreased, D velocity increased and S/D ratio was blunted in patients with amyloidosis.

When tricuspid inflow velocities were evaluated; E velocity decreased, A velocity increased, and E/A ratio was found to be decreased.

In tissue Doppler imaging E velocity decreased in nearly in all sites and this decrease was statistically significant. S and A velocities statistically did not differ between two groups. When correlation between mean left ventricular thickness and tissue Doppler imaging parameters were evaluated; almost in every site except right ventricle free wall velocities, there was a negative correlation between mean left ventricular thickness and annulus Sa, Ea ve Aa and myocardial basal Sm, Em ve Am velocities.

In conclusion, cardiac amyloidosis is initially characterized by diastolic dysfunction whereas, systolic function is preserved. In early stage of amyloidosis, impaired myocardial relaxation is observed as the disease progresses pseudonormal pattern and in the advanced disease restrictive pattern is observed. In tissue Doppler imaging in early stage only E velocity is found to be decreased and only in the advanced subjects S and A velocities are found to be decreased.

## 9. KAYNAKLAR

1. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic Ischemic Heart Disease Resulting from Obstructive Intramural Coronary Amyloidosis. Am J Medicin 2000;109:181-188.
2. Arbustini E, Merlini G, Gavazzi A, Grasso M, Diegoli M, Fasani R, Bellotti V, Marinone G, Morbini P, Bello B, Campana C, Ferans V. Cardiac immunocyte-derived (AL) amyloidosis: An endomyocardial biopsy study in 11 patients. Am Heart J 1995;130:528-536.

3. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster Valentin. Restrictive cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997;336:267-274.
4. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The Systemic Amyloidosis. *N Engl J Med* 1997;337:898-909.
5. Gertz Morie A. Amyloidosis: Recognition, Prognosis, and Conventional Therapy. *American Society of Hematology* 1999:339-347.
6. İmmün sistem hastalıkları. Kumar, Cotran, Robbins. *Temel Patoloji-Çeviri (Basic Pathology)* 5'inci baskı. W.B. Saunders Company, 1995:165-170..
7. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: *Harrisons's Principles of Internal Medicine*. 14th edition. McGraw-Hill Company, 1998:1856-1860.
8. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med* 1986; 314: 1001-1005.
9. Saraiva MJM. Transthyretin amyloidosis: a tale of weak interactions. *FEBS Letters* 2001; 498: 201-203.
10. Mikol J. Neuropathology of prion diseases. *Biomed & Pharmacother* 1999; 53: 19-26.
11. O'Connor CM, Friesinger G. Aging and the Heart. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2<sup>nd</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
12. Klein AL, Asher CR. Diseases of the Pericardium, Restrictive Cardiomyopathy, and Diastolic Dysfunction. In: *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2<sup>nd</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 604-609.
13. Gertzen HS, Ericzon BG, Blomberg B. Primary amyloidosis with spontaneous splenic rupture, cholestasis, and liver failure treated with emergency liver transplantation. *Am J*

Gastroenterol 1998; 93: 2254-2256.

14. Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA, Gertz MA. Primary Systemic Amyloidosis:

Cause of Malabsorption Syndrome. Am J Medicin 2001;111:535-540.

15. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of Patients with Primary Systemic Amyloidosis Who Present with Dominant Neuropathy. Am J Medicin 1998;104: 232-237.

16. Kyle RA. Amyloidosis. Circulation 1995; 91:1269-1271.

17. Klein AL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Two-dimensional and Doppler echocardiographic assessment of infiltrative cardiomyopathy. J Am Soc Echocardiog 1988; 1:48-59.

18. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: analysis of 54 necropsy patients. Am J Cardiol 1983; 52:137-146.

19. Benson MD. Hereditary amyloidosis and cardiomyopathy. Am J Med 1992; 93:1-2.

20. Spyrou N, Foale R. Restrictive cardiomyopathies. Cur Opin Cardiol 1994; 9:344-348.

21. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, Luscher TF, Gertz MA, Tajik AJ. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1989; 13:1017-1026.

22. Hongo M, Yamamoto H, Kohda T, Takeda M, Kinoshita O, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Comparison of electrocardiographic findings in patients with AL (primary) amyloidosis and in familial amyloid polyneuropathy and anginal pain and their relation to histopathologic findings. J Am Coll Cardiol 2000; 85: 849-853.

23. Klein AL, Hatle LK, Butstow DJ, Taliencio CP, Seward Jb, Kyle RA, Bailey KR, Gertz MA, Tajik AJ. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol 1990 Nov; 16(5): 1135-41.

24. Klein AI, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Two dimensional and Doppler echocardiographic assessment of infiltrative cardiomyopathy. *J Am Soc Echo* 1988;1:48-59
25. Siqueria-Filho AG, Cunha CI, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 1981 Jan; 63(1): 188-96.
26. Croteo-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, Offord KP, Greipp PR, Edwards WD, Tajik AJ. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *J Am Coll of Cardiol* 1987;59:418-422.
27. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987;59:418-422.
28. Klein AL, Hatle LK, Burdick DJ, et al. Comprehensive Doppler assessment of right ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:99-108.
29. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Prognostic Significance of Doppler measures of diastolic functions in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991 Mar; 83(3): 808-16.
30. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Demonstration of restrictive ventricular physiology by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:757-768.

31. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841–842.
32. Tezel T. Diyastolik kalp yetmezliği yapan hastalıklar ve klinik yaklaşım. Tezel T. ed. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. *Kardiyoloji Derlemeleri*. Arset Matbaacılık San. Ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000;117-120.
33. Vasan R, Benjamin E, Levy Daniel. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
34. Chon JN, Johnson G. Heart failure with normal ejection fraction. The V-HeFT study. Veterans Administration Cooperative Study Group. *Circulation* 1990;81(suppl 2):III 48-III53.
35. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:8-18.
36. Working Group Report. How to diagnose diastolic heart failure: European Study Group of Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*.1998;19:990-1003.
37. Opie LH. Normal and abnormal cardiac function. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. ed. *Heart Disease A Text Book of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. WB. Saunders Company, 2001; Part III, Chapter 14:462-464.
38. Baer FM, Erdmann E. The clinical manifestation and relevance of diastolic dysfunction. *Dialogues in Cardiovascular Medicine*. 1999;4:183-185.
39. Little WC. Assesment of normal and abnormal cardiac function. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P. ed. *Heart Disease A Text Book of Cardiovascular Medicine*. 6th ed. WB. Saunders Company, 2001; Part III, Chapter 15: 487-498.

40. Günel N, Bilgiç A. Diyastolik Fonksiyonlar: Diyastol Fizyolojisi, Fonksiyon Bozukluğu ve Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 1997;25:54-64.
41. Morgan JP. Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction. N Eng J Med 1991; 325: 625-32.
42. Tezel T. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde temel prensipler. Tezel T. Kardiyoloji Derlemeleri 1, Diyastolik fonksiyonların Değerlendirilmesi. Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.Ş. İstanbul 2000:13-18.
43. Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In: Nanda NC ed. Doppler Echocardiography. 2<sup>nd</sup> ed. Lea and Febiger, 1993: Part IV, chapter 19:197-215.
44. Klein AL, Asher CR. Diseases of the Pericardium, Restrictive Cardiomyopathy and Diastolic Dysfunction. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. 2<sup>nd</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 598-601.
45. Jae K. OH. Evaluation of Diastolic Function: Old and New Methods. Rev Port Cardiol 2001; (suppl.I):17-26.
46. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku Doppler ekokardiyografi. Türk J Echocardiography 2000;2:35-41.
47. Isaz K, Thomson A, Ethovenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. Am J Cardiol 1989;64:66-75.
48. Miguel Angel Garcia-Fernandez, Azevedo J, Mar Moreno, et al. Doppler Tissue İmaging(5). Rev Port Cardiol 2001;20 (suppl. I):33-47.
49. Dağdeviren B. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. Tezel T. ed. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. Kardiyoloji Derlemeleri. Arset Matbaacılık San. Ve Tic. A.Ş. İstanbul, 2000;56-61.

50. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory findings in 474 cases. *Semin Hematol* 1995;32:45-49.
51. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine, alona, melphalan, prednisolone and colchicine. *N Engl J Med* 1997;33:1202-7
52. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93: 535-42.
53. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Prognostic Significance of Ultrasound Myocardial Tissue Characterization in Patients with Cardiac Amyloidosis. *Circulation* 2002; 106: 556-561.
54. Hamer JP, Janssen S, Van Rijswijk MK, Lie KI. Amyloid cardiomyopathy in systemic non-hereditary amyloidosis. Clinical, echocardiographic and electrocardiographic findings in 30 patients with AA and 24 patients with AL patients.
55. Picano E, Pinamonti B, Ferdeghini EM, Landini L, Slavich G, Orlandi A, Marini C, Lattanzi F, Camerini F. Two-dimensional echocardiography in myocardial amyloidosis. *Echocardiography* 1991 Mar; 8(2) : 253-9.
56. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk R. Electrocardiography and Doppler Echocardiography in Secondary (AA) Amyloidosis. *Am J Cardiol* 1996;77:313-315.
57. Bhandari AK, Nanda Nc. Myocardial texture characterization by two dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1982;51:817-825.
58. Nicolosi GL, Pavan D, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D. Prospective identification of patients with amyloid heart disease by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1984 Sep; 70(3): 432-7.



59. Swanton RH, Brooksby IAB, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1977; 39: 658-664.
60. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Echocardiography* 1991 Mar; 8(2): 233-51.
61. Hess OM, Seiler C, Eberli FR. What is the best measure diastolic dysfunction? *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 1999;4:211-15.
62. Appleton CP. Left Ventricular Diastolic Function. In: *Mayo Clinic cardiology review*. Murphy JG ed. 2<sup>nd</sup> edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 46-47.
63. Klein AL, Cohen GI. Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis, and cardiac tamponade. *Cleve Clin J Med* 1992 May-June; 59(3): 278-90.
64. Hongo M, Kono J, Yamada H, Misava T, Tanaka M, Nakatsuka T, Kinoshita O, Okubo S, Sekiguchi M. Doppler echocardiographic assessments of left ventricular diastolic filling in patients with amyloid heart disease. *Journal of Cardiology* 1991;21:391-401. *Am J Cardiol* 2002;89: 1067-1071.
65. Dubourg O, Bourdarias JP. Doppler echocardiographic investigation of cardiomyopathies. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996 Jul; 89 Spec No 2: 39-45.
66. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989 Feb;13(2):327-36.
67. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki t, Shinohara H, Nishikado A, Iuchi A, Fukuda N, Ito S. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-928.

68. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk R. Usefulness of Pulsed Tissue Doppler Imaging for Evaluating Systolic and Diastolic Left Ventricular Function in Patients With AL (Primary) Amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89; 1067-1071.

