

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Research Article

Yazışma adresi

Correspondence address

Işık TEKİN

Pamukkale Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

tekin2802@gmail.com

Geliş tarihi / Received : 29 Ekim 2025

Kabul tarihi / Accepted : 10 Mart 2026

Bu makalede yapılacak atf

Cite this article as

Tekin I, Yaylalı YT, Zorkun CS, Karaca Özer P,
Emren SV, Kalaycı B, Zoghi M.

Türkiye Geneline Transtiretin Kardiyak
Amiloidozlu Hastalarda Tanı ve Tedavi
Süreçlerinin Çok Merkezli Retrospektif Analizi

Akd Tıp D 2026;12: 1-10

Işık TEKİN

Pamukkale Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli, Türkiye

Yalın Tolga YAYLALI

İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Cafer Sadık ZORKUN

İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Pelin KARACA ÖZER

İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Sadık Volkan EMREN

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Belma KALAYCI

Ankara Etilik Şehir Hastanesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

Mehdi ZOGHI

Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

Türkiye Geneline Transtiretin Kardiyak Amiloidozlu Hastalarda Tanı ve Tedavi Süreçlerinin Çok Merkezli Retrospektif Analizi

A Nationwide Multicenter Retrospective Analysis of Diagnostic and Therapeutic Pathways in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Türkiye

ÖZ

Amaç

Transtiretin kardiyak amiloidoz (ATTR), sıklıkla tanıda gecikmelerin yaşandığı, multi-sistemik tutulum gösteren ve prognozu ciddi bir hastalıktır. Bu çalışmada, Türkiye’de üçüncü basamak merkezlerde tanı alan ATTR olgularının klinik, tanıs ve tedaviye yönelik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem

Ocak 2015 – Aralık 2023 yılları arasında yedi merkezde transtiretin kardiyak amiloidoz tanısı almış 38 hasta retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, başvuru şikâyetleri, laboratuvar ve görüntüleme bulguları, kırmızı bayrak özellikleri, tanı yöntemleri ve farmakolojik tedavi yaklaşımları analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ortalama yaşı $59,3 \pm 12,9$ yıl olup %57,9’u erkekti. En sık başvuru yakınması halsizlikti (%78,9). Kırmızı bayrak özellikleri arasında periferik nöropati (%61,1), ortostatik hipotansiyon (%44,4) ve gastrointestinal yakınmalar (%37,1) ön plandaydı. Kardiyak değerlendirmelerde düşük voltajlı elektrokardiyografi (EKG) (%54,1), granüler sparkling (%54,1) ve ileri diyastolik disfonksiyon (%39,5) sık görüldü. Teknesyum-99m pirofosfat (PYP) sintigrafisinde Grade 2–3 tutulumu %92,1 hastada saptandı. Genetik analizlerde sonuçların %55’i pozitif olup kalıtsal ATTR (ATTRv) olarak, %45’i ise negatif olup vahşi tip ATTR (ATTRwt) olarak değerlendirildi. Tafamidis kullanan hastalarda kalp yetersizliği bulguları ($p = 0,022$) ve proteinüri ($p = 0,007$) anlamlı derecede daha yüksek oranda izlendi.

Sonuç

Türkiye’de ATTR olguları beklenenden daha genç yaşta ve herediter formların baskın olduğu bir klinik spektrumla karşımıza çıkmaktadır. Kırmızı bayrak bulgularının yüksek oranlarda görülmesi, tanı sürecinde multidisipliner yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. PYP sintigrafisinin biyopsi ihtiyacını azalttığı görülmüş olup, tafamidis tedavisinin daha ağır seyirli olgularda tercih edildiği anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar, ulusal düzeyde tanıs farkındalık ve tedaviye erişimin artırılmasının önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler

Kardiyak amiloidoz, Transtiretin, Kırmızı bayrak bulguları, Tafamidis

DOI: 10.53394/akd.1812954

Akdeniz Tıp Dergisi Creative Commons Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

ABSTRACT

Objective

Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR) is a progressive multisystemic disorder with a poor prognosis and frequent diagnostic delays. This study aimed to evaluate the clinical, diagnostic, and therapeutic characteristics of patients diagnosed with ATTR in tertiary referral centers across Türkiye.

Methods

A total of 38 patients diagnosed with transthyretin cardiac amyloidosis between January 2015 and December 2023 in seven tertiary centers were retrospectively analyzed. Demographic data, presenting symptoms, laboratory and imaging findings, red flag features, diagnostic modalities, and pharmacological treatment approaches were evaluated.

Results

The mean age of the study population was 59.3 ± 12.9 years, and 57.9% were male. The most common presenting symptom was fatigue (78.9%). Among red flag features, peripheral neuropathy (61.1%), orthostatic hypotension (44.4%), and gastrointestinal symptoms (37.1%) were prominent. Cardiac findings included low-voltage ECG (54.1%), granular sparkling (54.1%), and advanced diastolic dysfunction (39.5%). Grade 2–3 myocardial uptake on PYP scintigraphy was observed in 92.1% of patients. Genetic testing identified ATTRv in 55% of cases, whereas the remaining 45% were classified as ATTRwt based on negative genetic testing results. Patients receiving tafamidis had significantly higher rates of heart failure symptoms ($p = 0.022$) and proteinuria ($p = 0.007$).

Conclusion

ATTR cases in Türkiye appear at a younger age and predominantly represent hereditary forms. The high prevalence of red flag features underscores the need for a multidisciplinary approach to early diagnosis. PYP scintigraphy substantially reduced the need for endomyocardial biopsy, while tafamidis treatment was more commonly used in patients with advanced clinical manifestations. These findings highlight the importance of enhancing national awareness and improving access to diagnostic and therapeutic options for ATTR.

Key Words

Cardiac amyloidosis, Transthyretin, Red flag signs, Tafamidis

GİRİŞ

Amiloidoz, yanlış katlanan proteinlerin dokularda çözünmez fibriller halinde birikmesi ile karakterize, çoklu organ tutulumuna yol açabilen nadir fakat ciddi seyirli bir hastalık grubudur (1). Kardiyak amiloidoz (KA), bu proteinlerin miyokarda ekstrasellüler birikimi sonucu gelişen, restriktif kardiyomyopati tablosu ile seyreden ve prognozu en kötü organ tutulumlarından biridir (2). Klinik pratikte kardiyak amiloidoz olgularının büyük çoğunluğunu immünooglobulin hafif zincirine bağlı AL amiloidoz ve transtiretin kaynaklı (ATTR) amiloidoz oluşturmaktadır (3).

Transtiretin amiloidoz, kalıtsal (ATTRv) veya vahşi tip (ATTRwt) formlarında izlenmektedir (4,5). TTR amiloidozun iki tipinden biri olan ATTRwt'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bu nedenle daha önce 'senil' veya 'yaşa bağlı' olarak adlandırılan, ancak genetik olarak normal olan hastalardaki kardiyak amiloidoz, 'vahşi tip' TTR olarak tanımlanır (6). Daha çok altıncı dekadattan sonra görülürken 80 yaş üstü otopsi serilerinde %25 oranında görülmektedir (7). Yaşla birlikte sıklığı artan ATTRwt, dünyada en yaygın kardiyak amiloidoz tipidir (8).

Hastalık yalnızca kardiyak bulgularla sınırlı değildir; dispne, aritmi ve kalp yetersizliğinin (KY) yanı sıra karpal tünel sendromu, spinal stenoz ve periferik nöropati gibi sistemik 'kırmızı bayrak' özellikleri de tanıda kritik ipuçları sunmaktadır (9). Bununla birlikte, özgül olmayan klinik belirtiler ve hipertansif ya da hipertrofik kardiyomyopati ile kolaylıkla karışabilmesi nedeniyle tanıda gecikmeler görülmektedir (10). Oysa erken tanı ve tedavi, prognozu anlamlı ölçüde iyileştirmektedir. Günümüzde tafamidis gibi transtiretin stabilizatörleri ile gen susturma tedavilerinin kullanıma girmesi, ATTR olgularında yeni bir dönemin başlangıcını temsil etmektedir (11).

Son yıllarda ileri yaş ve sol ventrikül hipertrofisi olan hasta gruplarında yapılan çalışmalar, amiloidozun beklenenden daha yüksek prevalansa sahip olduğunu ortaya koymuştur (9). Türkiye'de farklı merkezlerden elde edilen verilerin değerlendirilmesi, hem epidemiyolojik açıdan güncel bilgi sunmakta hem de klinisyenler için tanısal farkındalığı artırarak gerçek hasta yükünü ortaya koyma açısından önem taşımaktadır. Türkiye bağlamında ise ATTRv'nin görece ağırlığının beklenenden yüksek olabileceğine dair işaretler bulunmaktadır. Bu durum; (i) genetik varyant dağılımındaki popülasyonel farklılıklar, (ii) üçüncü basamak merkez temelli hasta seçimi (daha kompleks, multisistemik olguların birikmesi) ve (iii) tanı algoritmalarında genetik testlerin görece daha sık/erken uygulanması gibi etmenlerle açıklanabilir (9,10) Nitekim bazı bölgesel/kurumsal raporlar ve olgu serileri, ülkemizde ATTRv olgularına dair ilk ulusal sinyalleri bildirmiştir; bu bulgular, gerçek prevalansın ve fenotip dağılımının çok merkezli verilerle doğrulanması gereğine işaret etmektedir (12-14).

Bu çalışma, Türkiye'de üçüncü basamak sağlık merkezlerinde ATTR tanısı alan olguların demografik, klinik, lab-

oratuvar ve görüntüleme özelliklerini retrospektif olarak inceleyerek; kırmızı bayrak bulgularının sıklığını, noninvaziv tanı yaklaşımlarının; özellikle Teknesyum-99m pirofosfat sintigrafisi (PYP) kullanımı ve tedavi desenlerini (tafamidis dahil) ortaya koymayı amaçlamaktadır. Ayrıca, ATTRv/ATTRwt dağılımına dair ülkemize özgü bir profil sunarak, genetik ve tanısal yaklaşımların ulusal ölçekte standardizasyonuna katkı sağlamayı hedeflemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Tasarımı ve Merkezler

Bu araştırma retrospektif, çok merkezli ve gözlemsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Türkiye'nin farklı bölgelerindeki üçüncü basamak sağlık merkezlerinde ATTR kardiyak amiloidoz tanısı konulan hastaların verileri incelenmiştir. Çalışmaya Pamukkale Üniversitesi, Ege Üniversitesi, İstanbul Üniversitesi, Etlik Şehir Hastanesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Fırat Üniversitesi ve İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde takip edilen olgular dâhil edilmiştir.

Çalışma Popülasyonu ve Dahil Etme Kriterleri

Çalışma popülasyonunu 2015–2023 yılları arasında transtiretin kardiyak amiloidoz (ATTRwt veya ATTRv) tanısı alan ve 18 yaş üzerinde olan hastalar oluşturmuştur. On sekiz yaş altındaki bireyler, immünglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu tanısı olanlar, eşlik eden hematolojik hastalık veya malignite saptanan olgular çalışmaya alınmamıştır.

Tanı Kriterleri

Kardiyak ATTR tanısı, ESC kılavuzları temel alınarak konulmuştur. Buna göre; kemik sintigrafisinde (99mTc-PYP, DPD veya HMDP) Grade 2 veya 3 miyokard tutulumu saptanan ve serum veya idrarda monoklonal immünglobulin varlığı dışlanan hastalar biyopsi gereksizdir ATTR olarak kabul edilmiştir. Monoklonal protein pozitifliği saptanan olgularda ise histopatolojik doğrulama şartı aranmıştır (15,16).

Tafamidis Tedavi Kriterleri

Vahşi tip veya herediter transtiretin aracılı amiloidoz kardiyomiyopatisi (ATTR-KM) tanısı almış erişkin hastalarda tafamidis tedavisi, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından belirlenen ulusal erişim kriterlerine uygun olarak başlanmıştır. İlacın başlanabilmesi için; eko-kardiyografide (EKO) sol ventrikül duvar kalınlığının 1,2 cm'nin üzerinde olması, son bir yıl içinde KY tanısı ile (ICD-10 kodlarıyla doğrulanmış) ayaktan veya yatarak tedavi alınmış olması, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyinin 600 pg/mL'nin üzerinde bulunması, altı dakika yürüme mesafesinin 100 metrenin üzerinde ve NYHA fonksiyonel kapasite sınıfının I–III arasında olması, karaciğer ve/veya kalp nakli öyküsünün bulunmaması, tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 30 mL/dk/1,73m²'nin üzerinde olması ve modifiye vücut kitle indeksinin (VKİ × serum albümin [mg/dL]) 600'den büyük

olması gerekmektedir. Bu kriterlerin tamamını karşılayan hastalarda tafamidis tedavisi tanı sonrası ilk üç ay içerisinde başlanmıştır.

Veri Toplama Süreci

Veriler hasta dosyaları ve elektronik sağlık kayıtlarının retrospektif incelenmesiyle toplanmıştır. Demografik özellikler, başvuru şikâyetleri, klinik bulgular, laboratuvar sonuçları, elektrokardiyografi (EKG) bulguları, trans-toraks ekokardiyografi (EKO) ve kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme sonuçları kaydedilmiştir. Ayrıca kemik sintigrafisi ve genetik analiz verileri değerlendirilmiştir. Çalışmada periferik nöropati, ortostatik hipotansiyon, karpal tünel sendromu, spinal stenoz, gastrointestinal yakınmalar, üriner inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi sistemik 'kırmızı bayrak' bulguları, tüm merkezlerde hasta dosyalarındaki ilgili uzman değerlendirmeleri temel alınarak kaydedilmiştir. Periferik nöropati tanısı nörolojik muayene bulguları ve/veya elektromiyografi (EMG) raporları ile; ortostatik hipotansiyon ise ayakta üçüncü dakikada ≥ 20 mmHg sistolik veya ≥ 10 mmHg diyastolik düşüş kriteri ile tanımlanmıştır. Karpal tünel sendromu ortopedi/nöroloji değerlendirmesi veya EMG ile; spinal stenoz ise lomber MR raporları ile doğrulanmıştır. Gastrointestinal ve üriner semptomlar hasta beyanı ve ilgili poliklinik kayıtları üzerinden değerlendirilmiştir. Merkezler arasında tanısal yaklaşımda anlamlı bir farklılık bulunmamakta olup, tüm merkezlerde ulusal ve uluslararası kılavuzlara uygun standart klinik değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır. Tanı sürecindeki başvuru yakınmaları, ekokardiyografideki "kırmızı bayrak" bulguları ve tanısal tetkiklerin uygulanma süreleri ayrıntılı biçimde analiz edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov–Smirnov testi ile değerlendirilmiş, normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayanlar ise medyan (çeyrekler arası aralık, IQR) olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için Student t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann–Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher exact testi kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Etik Onay

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Karar no: E-60116787-020-443871). Araştırma retrospektif olarak planlandığından bilgilendirilmiş gönüllü onamı gerekmemiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 38 hasta dâhil edilmiştir. Ortalama yaş 59,3 \pm 12,9 yıl olarak hesaplanmış ve cinsiyet dağılımı

incelendiğinde hastaların %57,9'unun erkek olduğu görülmüştür. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsü sırasıyla %13,2, %47,4 ve %23,7 oranında saptanmıştır. Hastaların üçte birinde sigara kullanımı öyküsü bulunurken, alkol kullanımı hiçbir olguda mevcut olmamıştır. Halsizlik en sık başvuru yakınmasıydı (%78,9). KY ile ilişkili fizik muayene bulguları ise %44,7 hastada saptandı. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları sırasıyla 122,2±23,9 mmHg ve 75,2±13,9 mmHg, ortalama kalp hızı ise 79,5±10,7 atım/dakika olarak belirlenmiştir. Laboratuvar incelemelerinde ortalama serum kreatinin düzeyi 0,93±0,37 mg/dL, GFR 84,2±24,3

mL/dk/1,73m², hemoglobin düzeyi ise 13,5±1,7 g/dL bulunmuştur. Tafamidis kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında, kalp yetersizliği ile ilişkili fizik muayene bulgularının tafamidis kullanan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu, buna karşılık hemoglobin düzeylerinin tafamidis kullanmayan hastalarda daha yüksek bulunduğu saptandı (sırasıyla p = 0,022 ve p = 0,007). Tüm hasta popülasyonuna ait demografik ve klinik veriler Tablo I'de sunulmuştur.

Hastaların kırmızı bayrak özellikleri değerlendirildiğinde en sık bulgunun periferik nöropati olduğu ve toplam popülasyonun %61,1'inde saptandığı görülmüştür. Ailede

Tablo I. Hasta popülasyonunun demografik özellikleri

Özellik	Tüm hasta popülasyonu (n=38)	Tafamidis var (n=19)	Tafamidis yok (n=19)	p değeri
Hasta yaşı (yıl)	59,29 ± 12,92	62,53 ± 12,47	56,05 ± 12,86	0,124
Cinsiyet: erkek	22 (%57,9)	10 (%52,6)	12 (%63,2)	0,511
Dm öyküsü	5 (%13,2)	3 (%15,8)	2 (%10,5)	0,631
Ht öyküsü	18 (%47,4)	8 (%42,1)	10 (%52,6)	0,516
Kah öyküsü	9 (%23,7)	6 (%31,6)	3 (%15,8)	0,252
Sigara kullanımı	12 (%31,6)	6 (%31,6)	6 (%31,6)	1
Alkol kullanımı	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	—
KBY öyküsü	6 (%15,8)	4 (%21,1)	2 (%10,5)	0,374
Svh öyküsü	1 (%2,6)	0 (%0,0)	1 (%5,3)	0,311
Ky aile öyküsü	11 (%28,9)	6 (%31,6)	5 (%26,3)	0,721
Halsizlik yakınması	30 (%78,9)	17 (%89,5)	13 (%68,4)	0,111
Ky fizik bulgusu	17 (%44,7)	12 (%63,2)	5 (%26,3)	0,022
Sistolik KB (mmHg)	122,16 ± 23,89	121,58 ± 26,19	122,74 ± 22,06	0,884
Diyastolik KB (mmHg)	75,24 ± 13,87	73,37 ± 12,72	77,11 ± 15,04	0,414
Kalp hızı (bpm)	79,53 ± 10,69	76,21 ± 11,35	82,84 ± 9,11	0,055
Kan üre (mg/dL),*	32,42 ± 17,22	31,06 ± 20,99	33,63 ± 13,46	0,661
Kreatinin (mg/dL),*	0,93 ± 0,37	0,94 ± 0,47	0,93 ± 0,26	0,881
GFR (mL/dk/1,73m ²),*	84,16 ± 24,32	80,78 ± 27,68	87,37 ± 20,92	0,418
Sodyum (mEq/L),*	139,89 ± 3,20	139,61 ± 3,07	140,16 ± 3,39	0,611
Potasyum (mEq/L)	4,30 ± 0,37	4,35 ± 0,44	4,25 ± 0,29	0,417
AST (U/L),*	18,19 ± 6,43	17,18 ± 4,85	19,11 ± 7,59	0,377
ALT (U/L),*	17,39 ± 6,56	15,77 ± 5,14	18,84 ± 7,44	0,163
Açlık glukoz (mg/dL),*	99,36 ± 21,63	94,06 ± 15,23	104,11 ± 25,55	0,167
Hemoglobin (g/dL),*	13,52 ± 1,72	12,69 ± 1,84	14,22 ± 1,27	0,007

Açıklamalar: Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur.

*: Anormal dağılım gösteren sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Açıklamalar: KB: Kan basıncı, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı,

SVH: Serebrovasküler hastalık, KY: Kalp yetersizliği, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı,

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

nöropati öyküsü %44,4 hastada mevcutken, ortostatik hipotansiyon %44,4, gastrointestinal sistem yakınmaları ise %37,1 oranında kaydedilmiştir. Üriner inkontinans %25 hastada izlenmiş ve tafamidis kullananlarda anlamlı derecede daha yüksek oranda görülmüştür (p = 0,004). Erkek hastalarda erektil disfonksiyon %22,2 oranında raporlanmış olup, bu bulgu yalnızca tafamidis kullananlarda izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p = 0,001). EKG incelemelerde düşük voltaj bulgusu %54,1, psödo-Q dalgaları %27,0 ve ileti sistemi bozuklukları ya da pacemaker varlığı %18,4 oranında kaydedilmiştir. Daha az sıklıkta ise bilateral karpal tünel sendromu (%22,2), antihipertansif intoleransı ile birlikte tansiyon düşüklüğü (%22,2) ve spinal darlık (%13,9) saptanmıştır. Spontan biceps tendon rüptürü

yalnızca bir olguda (%2,8) izlenirken kalça veya diz dislokasyonu saptanmamıştır. Tüm hasta popülasyonunun kırmızı bayrak özellikleri Tablo II'de sunulmuştur.

Hastaların kardiyak değerlendirmelerinde EKG açısından en sık bulgu düşük voltaj paterninin olduğu ve olguların %54,1'inde izlendiği saptanmıştır. Psödo-Q dalgaları %27,0 hastada, ileti sistemi anormallikleri veya pacemaker varlığı ise %18,4 hastada kaydedilmiştir. Atriyal fibrilasyon oranı %13,2 olarak bulunmuştur. EKO değerlendirmelerinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte KY %51,4 hastada mevcutken, granüler sparkling paterni %54,1, ileri derecede diyastolik disfonksiyon %39,5, biatriyal genişleme %23,7 ve perikardiyal efüzyon %24,3 oranında görülmüştür.

Tablo II. Hasta popülasyonunun kırmızı bayrak özellikleri

Özellik	Tüm hasta popülasyonu (n=38)	Tafamidis var (n=19)	Tafamidis yok (n=19)	p değeri
Bilateral karpal tünel	8 (%22,2)	5 (%29,4)	3 (%15,8)	0,326
Lumbar/servikal spinal darlık	5 (%13,9)	3 (%17,6)	2 (%10,5)	0,537
Spontan biceps tendon rüptürü	1 (%2,8)	0 (%0,0)	1 (%5,3)	0,337
Kalça/diz dislokasyonu	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	—
Periferik nöropati	22 (%61,1)	11 (%64,7)	11 (%57,9)	0,676
Ailede nöropati öyküsü	16 (%44,4)	9 (%52,9)	7 (%36,8)	0,332
Tansiyon düşmesi/antihipertansif intoleransı	8 (%22,2)	6 (%35,3)	2 (%10,5)	0,074
Ortostatik hipotansiyon	16 (%44,4)	10 (%58,8)	6 (%31,6)	0,101
Kronik diyare/konstipasyon/gastroparezi	13 (%37,1)	8 (%50,0)	5 (%26,3)	0,149
Üriner inkontinans	9 (%25,0)	8 (%47,1)	1 (%5,3)	0,004
Eretil disfonksiyon (erkeklerde)	6 (%22,2)	6 (%54,5)	0 (%0,0)	0,001
Ciltte morarma	1 (%2,8)	1 (%5,9)	0 (%0,0)	0,284
EKG'de LVH ile uyumsuz QRS düşüklüğü	20 (%54,1)	11 (%61,1)	9 (%47,4)	0,402
EKG'de ileti sistemi anormalliği/pacemaker	7 (%18,4)	5 (%26,3)	3 (%15,8)	0,528
EKG'de psödoQ dalgaları	10 (%27,0)	6 (%33,3)	4 (%21,1)	0,401

Açıklamalar: Veriler n (%) olarak sunulmuştur.

Anormal longitudinal strain ile birlikte apikal korunma paterni %27,0 hastada raporlanmıştır. KMR incelemede difüz subendokardiyal veya transmural gadolinyum tutulumu %21,6 olguda saptanmıştır. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu %55,9±10,9, TAPSE 20,3±3,2 mm, sol ventrikül duvar

kalınlığı 15,1±3,2 mm, E/e' oranı 14,0±7,0 ve triküspit yetmezlik hızı 2,5±0,4 m/sn olarak belirlenmiştir. Ortalama NT-proBNP düzeyi ise 2660,9±5547,0 pg/mL olarak hesaplanmıştır. Tüm popülasyona ait kardiyak bulgular Tablo III'te sunulmuştur.

Tablo III. Hasta popülasyonunun kardiyak değerlendirme özellikleri

Özellik	Tüm hasta popülasyonu (n=38)	Tafamidis var (n=19)	Tafamidis yok (n=19)	p değeri
EKG'de LVH ile uyumsuz QRS düşüklüğü	20 (%54,1)	11 (%61,1)	9 (%47,4)	0,402
EKG'de ileti sistemi anormalliği/pacemaker	7 (%18,4)	5 (%26,3)	3 (%15,8)	0,528
EKG'de psödoQ dalgaları	10 (%27,0)	6 (%33,3)	4 (%21,1)	0,401
Atriyal fibrilasyon	5 (%13,2)	3 (%15,8)	2 (%10,5)	0,516
EKO – Biatriyal genişleme	9 (%23,7)	5 (%26,3)	4 (%21,1)	0,575
EKO – KEFKY	19 (%51,4)	11 (%61,1)	8 (%42,1)	0,248
EKO – Perikardiyal efüzyon	9 (%24,3)	5 (%27,8)	4 (%21,1)	0,634
EKO – Granüler sparkling paterni	20 (%54,1)	9 (%50,0)	11 (%57,9)	0,63
EKO – e/a, Grade ≥2 diyastolik disfonksiyon	15 (%39,5)	9 (%47,4)	6 (%31,6)	0,312
EKO – Anormal long strain + apikal korunma	10 (%27,0)	7 (%38,9)	3 (%15,8)	0,203
MR'da difüz subendokardiyal/transmural Gd tutulumu	8 (%21,6)	6 (%33,3)	2 (%10,5)	0,189
EKO – EF (%), *	55,95 ± 10,90	54,44 ± 12,19	57,37 ± 9,63	0,422
EKO – TAPSE (mm)	20,35 ± 3,21	19,69 ± 3,92	21,00 ± 2,27	0,309
EKO – Aort gradient (sistolik ort, mmHg) *	110,61 ± 60,62	96,43 ± 56,32	119,64 ± 64,15	0,445
EKO – E/e' *	9,00 – 17,10 (6,00 – 36,00)	12,10 – 16,00 (6,20 – 20,00)	8,00 – 18,20 (6,00 – 36,00)	0,838
EKO – LV duvar kalınlığı (mm)	15,12 ± 3,20	15,14 ± 3,28	15,11 ± 3,21	0,975
EKO – TRV (m/sn)	2,51 ± 0,41	2,59 ± 0,48	2,46 ± 0,37	0,469
NT-proBNP (pg/mL), *	242,00 – 1685,50 (71,00 – 24350,00)	622,00 – 1854,00 (133,50 – 14084,00)	144,00 – 650,00 (71,00 – 24350,00)	0,698

Açıklamalar: Veriler ortalama ± standart sapma veya n (%) olarak sunulmuştur. Anormal dağılımı yanında normal dağılımdan belirgin sapma gösteren ve çarpık dağılan veriler medyan (IQR, minimum–maksimum) biçiminde sunulmuştur. *: Anormal dağılım gösteren sürekli değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Açıklamalar: LVH: Sol ventrikül hipertrofisi, KEFKY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliği, Long strain: Longitudinal strain, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, Gd: Gadolinyum, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspit anüler sistolik hareket mesafesi, E/e': Mitral erken diyastolik dolun hızı ile mitral anüler erken diyastolik hız oranı, LV: Sol ventrikül, TRV: Triküspit yetersizlik hızı, NT-proBNP: N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid.

Hastaların tanı kriterleri incelendiğinde olguların %21,6'sında tutulan organdan biyopsi yapılmış olduğu görülmüştür. PYP sintigrafisi sonuçları değerlendirildiğinde, en sık Grade 2 (%47,4) ve Grade 3 (%44,7) bulgularının mevcut olduğu, yalnızca iki hastada (%5,3) Grade 0 saptandığı belirlenmiştir. Genetik inceleme sonucunda hastaların

%55,0'inde herediter tip, %45'inde ATTRwt saptanmıştır. Ayrıca idrarda proteinüri varlığı %28,9 oranında izlenmiş olup, tafamidis kullananlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır ($p=0,007$). Tüm popülasyona ait amiloidoz tanı kriterleri Tablo IV'te sunulmuştur.

Tablo IV. Hasta popülasyonu amiloidoz tanı özellikleri

Özellik	Tüm hasta popülasyonu (n=38)	Tafamidis var (n=19)	Tafamidis yok (n=19)	p değeri
Biyopsi (Tutulan organdan): Bulgu Var	8 (%21,6)	5 (%27,8)	3 (%15,8)	0.376
PYP sintigrafisi sonucu ve grade				
Grade 0	2 (%5,3)	0 (%0,0)	2 (%10,5)	0.147
Grade 2	18 (%47,4)	7 (%36,8)	11 (%57,9)	
Grade 3	17 (%44,7)	11 (%57,9)	6 (%31,6)	
Genetik tipi				
Herediter	11 (%55,0)	4 (%66,7)	7 (%50,0)	0.692
Senil/wild type	9 (%45,0)	2 (%33,4)	7 (%50,0)	
İdrarda proteinüri: Var	11 (%28,9)	8 (%42,1)	3 (%15,8)	0.007

Açıklamalar: Genetik tip yüzdeleri, tüm hasta popülasyonu temel alınarak değil, genetik sonuçları mevcut olan hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

Hastaların farmakolojik tedavi özellikleri incelendiğinde en sık kullanılan ilaç grupları arasında ACE/ARB (%36,1), betabloker (%33,3) ve loop diüretikler (%32,4) yer almıştır. Mineralokortikoid reseptör antagonisti kullanım oranı %24,3, kalsiyum kanal blokeri kullanımı %24,3 ve SGLT2 inhibitörü kullanımı %16,2 olarak belirlenmiştir. Antiagregan tedavi %27,0 hastada, antikoagülan tedavi ise %13,5

hastada uygulanmıştır. Tafamidis kullanan ve kullanmayan gruplar karşılaştırıldığında yalnızca kalsiyum kanal blokeri kullanımında anlamlı farklılık saptanmış ve bu tedavinin tafamidis almayan grupta daha yüksek oranda olduğu görülmüştür ($p = 0,01$). Çalışma popülasyonunun farmakolojik tedavi özellikleri Tablo V'te sunulmuştur.

Tablo V. Hasta popülasyonunun farmakolojik tedavileri

Özellik	Tüm hasta popülasyonu (n=38)	Tafamidis var (n=19)	Tafamidis yok (n=19)	p değeri
Betabloker kullanımı	12 (%33,3)	6 (%35,3)	6 (%31,6)	0.813
ACE/ARB kullanımı	13 (%36,1)	4 (%22,2)	9 (%50,0)	0.083
Mineralokortikoid reseptör antagonisti	9 (%24,3)	6 (%33,3)	3 (%15,8)	0.214
SGLT2 inhibitörü	6 (%16,2)	5 (%27,8)	1 (%5,3)	0.063
Kalsiyum kanal blokeri	9 (%24,3)	1 (%5,6)	8 (%42,1)	0.01
Loop diüretik	12 (%32,4)	8 (%44,4)	4 (%21,1)	0.129
Antiagregan	10 (%27,0)	5 (%27,8)	5 (%26,3)	0.92
Antikoagülan	5 (%13,5)	3 (%16,7)	2 (%10,5)	0.585

Açıklamalar: Veriler n (%) olarak sunulmuştur. ACE/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokeri, SGLT2: Sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörü.

TARTIŞMA

Bu çok merkezli retrospektif çalışmada, ülkemizde transtiretin kardiyak amiloidoz (ATTR) tanısı alan 38 hastanın klinik ve tanısal özellikleri değerlendirilmiştir. Ortalama yaşın 59 yıl ve olguların yarısından fazlasının erkek olması, literatürde genellikle ileri yaşta ve erkeklerde izlenen ATTRwt profilinden daha genç bir kohortu işaret etmektedir (17). Nitekim genetik analizlerde olguların yarısından fazlasında herediter varyant bulunması, bu farklılığı açıklamaktadır. Klinik olarak halsizlik ve KY bulguları öne çıkarken; düşük voltajlı EKG (%54), granüler sparkling (%54) ve ileri di-

yastolik disfonksiyon (%39) gibi klasik ekokardiyografik işaretler beklenen sıklıkta saptanmıştır (18). Kırmızı bayrak özellikleri arasında özellikle periferik nöropati (%61) ve ortostatik hipotansiyon (%44) ön planda olup, ATTR'nin multisistemik doğasını vurgulamaktadır. Ayrıca olguların büyük çoğunluğunda tanı, PYP sintigrafisinde Grade 2–3 tutulumuna dayanılarak biyopsi gereksinimi olmaksızın konmuştur; bu bulgu, ülkemizde nükleer görüntüleme tabanlı tanı algoritmasının literatüre uygun olarak etkin biçimde kullanıldığını göstermektedir (19).

Kardiyak amiloidozun tanısında en önemli sorunlardan biri, klinik ve görüntüleme bulgularının sıklıkla diğer kardiyovasküler hastalıklarla karıştırılmasıdır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere, EKO'da belirgin duvar kalınlaşması, ileri diyastolik disfonksiyon ve biatriyal genişleme sık saptanmış olmasına rağmen, bu bulgular çoğu zaman hipertansif kalp hastalığı veya aort darlığı ile yanlış ilişkilendirilebilmektedir. Literatürde, özellikle ciddi aort darlığı nedeniyle transkateter aort kapak replasmanı (TAVR) yapılan hastaların %16'sında eşlik eden ATTR saptanması, bu karışıklığın önemli bir örneğini oluşturmaktadır (19). Benzer şekilde, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) kohortlarında %13 oranında kardiyak amiloidoz görülmesi, ATTR'nin HFpEF içinde sanılandan daha yaygın bir neden olduğunu göstermektedir (4).

Tanısal gecikmeye yol açan bir diğer nokta da EKG ve EKO bulguları arasındaki uyumsuzluktur. Hastalarımızın yarısından fazlasında düşük voltaj paterni görülmesine rağmen, ekokardiyografide belirgin hipertrofi mevcut olup bu klasik "low voltage-increased wall thickness" ikilemi, KA için tipik bir kırmızı bayrak olarak tanımlanmıştır. Dolayısıyla, ileri yaş ve hipertansiyon öyküsü olan hastalarda bile EKG-EKO uyumsuzluğu görüldüğünde kardiyak amiloidoz olasılığı ayırıcı tanıda güçlü biçimde değerlendirilmelidir. Çalışmamızda öne çıkan en önemli bulgulardan biri, kırmızı bayrak özelliklerinin yüksek oranda görülmesidir. Özellikle periferik nöropati (%61,1), ortostatik hipotansiyon (%44,4) ve gastrointestinal sistem yakınmaları (%37,1), ATTR'nin kardiyak dışı sistemik doğasını yansıtmaktadır. Literatürde de vurgulandığı üzere, karpal tünel sendromu, spinal stenoz ve periferik nöropati gibi kardiyak dışı bulgular çoğu kez kardiyak amiloidoz tanısından yıllar önce ortaya çıkabilmekte ve tanı için değerli ipuçları sunmaktadır (20). Bununla birlikte, bu semptomlar sıklıkla ayrı organ hastalıkları şeklinde değerlendirilmekte ve amiloidoz açısından bütüncül bir bakış açısı gecikmektedir.

Uluslararası kılavuzlar, tanıda kırmızı bayrak bulgularının entegrasyonunun özellikle ileri yaşta ve açıklanamayan sol ventrikül hipertrofisi varlığında kritik önem taşıdığını vurgulamaktadır (8). Bu bağlamda multidisipliner yaklaşım, yani kardiyoloji, nöroloji ve hematoloji disiplinlerinin birlikte değerlendirmesi, hem tanı süresini kısaltmakta hem de yanlış yönlendirmeleri azaltmaktadır (20). Çalışmamızda da, multisistemik bulguların ön planda olduğu olguların tanısal süreçte daha hızlı yönlendirildiği gözlenmiştir. Bu sonuç, farkındalık eğitimleri ve kırmızı bayrak odaklı taramaların klinik pratikte tanısal doğruluğu artırabileceğini göstermektedir.

Hastalarımızın farmakolojik tedavi özellikleri incelendiğinde, en sık kullanılan ajanların diüretikler, ACE/ARB ve betablokerler olduğu görülmüş; bu durum mevcut kılavuzlarda da belirtildiği üzere semptomatik KY yönetiminin temelinin yansıtmaktadır (21). Bununla birlikte, kardiyak amiloidozda geleneksel KY ilaçlarının etkinliği sınırlı olup, özellikle betabloker ve kalsiyum kanal blokerlerinin

sıklıkla tolere edilemediği bilinmektedir (22). Çalışmamızda kalsiyum kanal blokeri kullanımının tafamidis almayan hastalarda daha yüksek bulunması, bu grupta semptomatik tedaviye daha fazla ihtiyaç duyulabileceğini ve tedavi tercihleri açısından klinik yaklaşımın farklılaşabileceğini düşündürmektedir.

Spesifik tedavi açısından tafamidis, TTR tetramerini stabilize ederek fibril oluşumunu engelleyen ilk onaylı ilaçtır ve ATTR hastalarında mortalite ve hospitalizasyonu anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (11). Çalışmamızda tafamidis kullanan hastalarda KY bulgularının daha sık olması, klinik şiddeti yüksek olgulara tedavinin öncelikli olarak başlandığını düşündürmektedir. Ayrıca, tafamidis alanlarda proteinüri ve üriner semptomların daha sık olması da, bu gruptaki hastaların daha ileri sistemik tutulumla başvurduklarını ortaya koymaktadır. Ek olarak tafamidis alan hastalarda hemoglobin düzeylerinin daha düşük olması, tedavi etkisinden ziyade bu grupta kronik hastalık yükünün, sistemik inflamasyonun veya renal tutulumun daha belirgin olmasını yansıtıyor olabilir. Bu bulgu, aslında hastaların klinik şiddetine göre tedaviye yönlendirildiğini ve tafamidis kullanımının daha ağır seyirli olgularda tercih edildiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda genetik analiz yapılan hastaların %55'inde ATTRv mutasyon, %45'inde ise negatif genetik sonuç ATTRwt olarak kabul edilmiştir. Bu dağılım, literatürde özellikle Batı toplumlarında bildirilen oranlardan farklıdır; zira otopsi serilerinde ATTRwt'nin 80 yaş üstü bireylerde %25'e varan sıklıkla görüldüğü, buna karşın ATTRv'nin daha nadir olduğu bildirilmiştir (17,20). Kohortumuzda herediter olguların baskın olması, Türkiye'de ATTRv mutasyonlarının daha yüksek prevalansa sahip olabileceğini ya da genetik test yapılan hasta grubunda seçim yanlılığının etkili olduğunu düşündürmektedir. Özellikle transtiretin geninde tanımlanan bazı varyantların, örneğin Val30Met mutasyonunun, nöropati ile birlikte kardiyak tutulumu da yol açabildiği ve bu durumun hastalığın tanısal spektrumunu genişlettiği bilinmektedir (22).

Bulgularımız, ülkemizde ATTR'nin sadece ileri yaş erkeklerde görülen bir hastalık olmadığı, aksine genetik çeşitliliğin klinik profile yön verdiğini ortaya koymaktadır. Bu durum, tanı algoritmalarında genetik testlerin daha erken aşamada değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca, aile öyküsünün ve nörolojik bulguların dikkatle sorgulanması, ATTRv olgularının tanısında kritik rol oynayacaktır.

Bu çalışmanın en önemli katkılarından biri, Türkiye genelinde farklı merkezlerden elde edilen verilerle transtiretin kardiyak amiloidozun klinik spektrumunu ortaya koymasındadır. Bulgular, kırmızı bayrak özelliklerinin yüksek sıklıkta olduğunu, tanının çoğunlukla noninvaziv yöntemlerle (PYP sintigrafisi) konduğunu ve herediter olguların dikkat çekici oranda baskın olduğunu göstermiştir. Bu yönüyle çalışma, ülkemizdeki epidemiyolojik verilerin güncellenmesine katkı sağlamaktadır.

Kısıtlılıklar

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif tasarım nedeniyle tanısal süreçlerde merkezler arasında belirli ölçüde heterojenlik mevcuttur ve özellikle görüntüleme ile laboratuvar testlerine erişimdeki farklılıklar sonuçların yorumlanmasını kısmen kısıtlamaktadır. Hasta sayısının görece az olması, özellikle ATTRv-ATTRwt alt grupları arasındaki karşılaştırmaların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca çok merkezli yapı nedeniyle genetik analizler çoğu merkezde yalnızca “pozitif/negatif” şeklinde raporlanmış; spesifik TTR mutasyon tipleri tüm hastalarda standart biçimde elde edilemediğinden herediter olgularda mutasyon alt tiplerine yönelik ayrıntılı değerlendirme yapılamamıştır. Tiroit işlev testleri ise tüm merkezlerde eksiksiz bulunmadığından analizlere dâhil edilememiştir; ancak mevcut kayıtlarda tiroit fonksiyonları normal olan hastalarda halsizlik ve perikardiyal efüzyon gibi bulguların ayırıcı tanısı bu değerlendirmeler sonrasında yapılmıştır. Tafamidis kullanan ve kullanmayan gruplar arasındaki farklılıkların daha net ortaya konulabilmesi için ise daha geniş örneklemli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çok merkezli retrospektif çalışma, Türkiye’de transtiretin kardiyak amiloidozun beklenenden daha genç bir yaş grubunda görüldüğünü ve herediter formların belirgin şekilde baskın olduğunu göstermiştir. Periferik nöropati ve ortostatik hipotansiyon gibi kırmızı bayrak bulgularının yüksek sıklığı, multisistemik değerlendirme gerekliliğini vurgulamaktadır. Tanı çoğunlukla noninvaziv yöntemlerle, özellikle PYP sintigrafisi ile konulmuş olup biyopsi gereksinimi sınırlı kalmıştır. Tafamidis tedavisinin daha ağır klinik özelliklere sahip hastalarda tercih edildiği görülmüştür. Bu bulgular, ulusal düzeyde tanısal farkındalığın artırılması, genetik testlerin erken dönemde değerlendirilmesi ve standart tanı algoritmalarının yaygınlaştırılmasının önemini ortaya koymaktadır.

Etik Komite Onayı

Bu araştırma, ilgili tüm ulusal düzenlemelere, kurumsal politikalara ve Helsinki Bildirgesinin ilkelerine uygundur ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 31.10.2023, Karar No: 17, Yazı No: E-60116787-020-443871). Araştırma retrospektif olarak planlandığından bilgilendirilmiş gönüllü onamı gerekmemiştir.

Yazar Katkıları

Fikir – İ.T., M.Z.; Tasarım – İ.T., Y.T.Y., M.Z.; Denetleme – M.Z.; Kaynaklar – Y.T.Y., C.S.Z., P.K.Ö., S.V.E., B.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – İ.T., C.S.Z., P.K.Ö., S.V.E., B.K.; Analiz ve/veya Yorum – İ.T., Y.T.Y., S.V.E., M.Z.; Literatür Taraması – İ.T.; Yazıyı Yazan – İ.T.; Eleştirel İnceleme – Y.T.Y., C.S.Z., P.K.Ö., S.V.E., B.K., M.Z.

Çıkar Çatışması

Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJ, Sekijima Y, Westermark P. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid* 2020; 27:217-22.
2. Habib G, Bucciarelli-Ducci C, Caforio AL, Cardim N, Charron P, Cosyns B, Deakin JL, Doehner W, Edvardsen T, Erba PA, Ernande L, Gaemperli O, Galderisi M, Gilbert K, Grønning BA, Guaricci AI, Hagendorff A, Hansen HE, Hindricks G, Jung B, Jurcut RO, Keren A, Lancellotti P, Linhart A, Marsan NA, Marwick T, McDonagh T, Morrow DA, Murdock D, Neglia D, Oh JK, Parati G, Pierard L, Pinto FJ, Popescu BA, Potpara TS, Pries AR, Rademakers FE, Raya RE, Ribeiro AL, Rosenhek R, Senior R, Simoons ML, Stoyanov NY, Todiere G, Vahanian A, Van de Werf F, Vanoverschelde JL, Zamorano JL. Multimodality Imaging in Restrictive Cardiomyopathies: An EACVI expert consensus document In collaboration with the “Working Group on myocardial and pericardial diseases” of the European Society of Cardiology Endorsed by The Indian Academy of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18:1090-121.
3. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018; 8:44.
4. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Salas-Antón C, Villar-Guimerans C, Blázquez-Encinar JC, Mingo-Santos S, Rabago G, Sandoval E, Argudo E, Vázquez de Prada JA, de la Fuente-Galán L, Noci-Belda J, Losada-López I, García-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36:2585-94.
5. João M, Saraiva M. Transthyretin mutations in health and disease. *Hum Mutat* 1995; 5:191-6.
6. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, Damy T, Deswal A, Di Carli MF, Fang JC, Fine NM, Fontana M, Grodin JL, Grogan M, Maurer MS, Nativi-Nicolau JN, Redfield MM, Soman P, Stevenson LW. 2023 ACC expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81:1076-126.
7. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126:1286-300.
8. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loays B, Mogensen J, Moon JC, Olivetto I, Pantazis A, Rapezzi C, Ready MS, Rivolta I, Shari-Nia T, Sheppard MN, Sinagra G, Watkins H, Zeppenfeld S. 2023 ESC guidelines for the management of cardiomyopathies: developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; 44:3503-626.
9. Çavuşoğlu Y, Özpelit E, Çelik A, İkitimur B, Kayıkçioğlu M, Tokgözoğlu L, Onrat E, Özer N, Altay H, Alper AT, Başaran Ö, Gürgün C, Gündüz H, Kültürsay H. Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019; 47:Supplement 1.
10. Rozenbaum MH, Large S, Bhambri R, Stewart M, Whelan J, van Doornewaard A, Hoogendoorn M, Postma MJ. Impact of delayed diagnosis and misdiagnosis for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): a targeted literature review. *Cardiol Ther* 2021; 10:141-59.
11. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379:1007-16.
12. Bekircan-Kurt CE, Güneş N, Yılmaz A, Erdem-Özdamar S, Tan E. Three Turkish families with different transthyretin mutations. *Neuromuscul Disord* 2015; 25:686-92.
13. Durmuş H, Çakar A, Demirci H, Alaylıoğlu M, Gezen-Ak D, Dursun E, Gurol G, Kurtuncu M, Parman Y. An exploratory study of cognitive involvement in hereditary transthyretin amyloidosis. *Acta Neurol Scand* 2021; 144:640-6.
14. Durmuş-Tekçe H, Matur Z, Atmaca MM, Poda M, Çakar A, Ulaş ÜH, Dinçer T, Hanalioğlu D, Akçakaya N, Serdaroğlu P, Tan E, Parman Y. Genotypic and phenotypic presentation of transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Turkey. *Neuromuscul Disord* 2016; 26:441-6.

15. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pantano A, Quarta G, Sado DM, Soman P, Witteles R. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42:1554-68.
16. Papingiotis G, Basmpa L, Farmakis D. Cardiac amyloidosis: epidemiology, diagnosis and therapy. *EJ Cardiol Pract* 2021; 19:19.
17. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24:343-50.
18. Bicer A, Tascanov MB, Tanriverdi Z. Amyloid cardiomyopathy from diagnosis to treatment in daily practice. *Cukurova Medical Journal* 2020; 45:1792-802.
19. Gertz MA. Cardiac amyloidosis. *Heart Fail Clin* 2022; 18:479-88.
20. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and therapeutic approaches to cardiac amyloidosis. *Circ Res* 2021; 128:1554-75.
21. Beghini A, Sammartino AM, Papp Z, Von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, Jankowska EA, Bauersachs J, Metra M, Rosano GMC, Coats AJS, Mullens W, Seferovic PM, Gevaert S, Adamopoulos S, Anker SD, Belenkov Y, Ben Gal T, Böhm M, Chioncel L, Čelutkienė J, Filippatos G, Hill L, Jaarsma T, Lainscak M, Lopatin Y, Lund LH, Milicic D, Moura B, Piepoli MF, Ristic AD, Savarese G, Volterrani M. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail* 2025; 12:8-42.
22. Saito Y, Nakamura K, Ito H. Molecular mechanisms of cardiac amyloidosis. *Int J Mol Sci* 2021; 23:25.