



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİLATERAL KARPAL TÜNEL SENDROMU VE
AMİLOİDOZ HASTALARINDA KORONER AKIM
REZERVİ, AKIM ARACILI DİLATASYON VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İNCELEMESİ**

Dr. Tuğçe İRGİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Haziran, 2023
İSTANBUL**



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BİLATERAL KARPAL TÜNEL SENDROMU VE
AMİLOİDOZ HASTALARINDA KORONER AKIM
REZERVİ, AKIM ARACILI DİLATASYON VE
KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İNCELEMESİ**

Dr. Tuğçe İRGİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Dr.Öğretim Üyesi Ömer Faruk BAYCAN**

**TEZ DANIŞMANI YARDIMCISI
Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN**

**Haziran, 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Tuğçe İRGİ'nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'BİLATERAL KARPAL TÜNEL SENDROMU VE AMİLOİDOZ HASTALARINDA KORONER AKIM REZERVİ, AKIM ARACILI DİLATASYON VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İNCELEMESİ' başlıklı tez başarılı olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ İMZA

Tez danışmanı

Yard. Doç. Dr. Ömer Faruk BAYCAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof.Dr. Şeref KUL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez savunma tarihi: 15 / 06 / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“BİLATERAL KARPAL TÜNEL SENDROMU VE AMİLOİDOZ HASTALARINDA KORONER AKIM REZERVİ, AKIM ARACILI DİLATASYON VE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI İNCELEMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Tuğçe İRGİ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Haziran, 2023

Dr. Tuğçe İRGİ

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Tuğçe İRGİ



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca klinisyenliğini ve insani duruşunu her zaman örnek aldığım, mesleki ve kişisel gelişimimde büyük katkısı olan, her durumda koşulsuz desteğini gördüğüm ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN’a,

Asistanlık eğitimi süresince hayata bakışı, bilgisi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI’ya,

Eğitim ve öğretim hayatıma olan tüm katkılarından dolayı Prof. Dr. Şeref KUL’a

Tezimin tüm aşamalarında desteği olan, bilgi birikimi ve tecrübeleri ile akademik hayatıma birçok katkısı olan Tez Danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ömer Faruk BAYCAN’a

Klinik hayatımda en çok zaman geçirdiğim, klinisyenliği öğrendiğim, mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşumunda ve gelişmesinde büyük katkıları olan, kliniğin her bireyinin büyük bir ailenin bir parçası gibi hissetmesini sağlayan çok değerli Doç. Dr. Mustafa Adem TATLISU, Doç. Dr. Gönül AÇIKSARI, Doç. Dr. Adem ATICI, Uzm. Dr. Ahmed Selami TEKİN, Doç. Dr. Feyza AKSU, Yrd. Doç. Dr. Yusuf YILMAZ ‘a

Asistan hekimlik süresince beraber çalıştığım Dr. Fatma Betül ÇELİK, Dr. Aysu OKTAY ve isimlerini tek tek sayamadığım hepsinin bende ayrı yeri olan değerli asistan arkadaşlarıma

Ekip olarak çalışmaktan büyük zevk aldığım, işini özveri ile yapan hemşire, personel, sekreter ve teknisyen arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde en fazla emeği geçen babam Nadir İRGİ, annem Melek İRGİ ve kardeşim Melike İRGİ ‘ye sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTARCT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARPAL TÜNEL SENDROMU	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Karpal Tünel ve Medain Sinir Anatomisi	3
2.1.3. Karpal Tünel Tarihçesi.....	6
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.1.6. Patofizyoloji	8
2.1.7. Klinik Bulgular	10
2.1.8. Tanı	10
2.1.8.1. Fizik muayene	10
2.1.8.2. Provakasyon testleri	10
2.1.8.3. Duyu muaynesi.....	12
2.1.8.4. Motor muayanesi.....	12
2.1.8.5. Elektrofizyolojin inceleme	12
2.1.8.6. Görüntüme yöntemleri	13
2.1.9. Tedavi.....	13
2.1.9.1. Konservatif tedavi; (49-50)	13
2.1.9.2, Cerrahi tedavi	14
2.2. AMİLOİDOZ	14
2.2.1. Amiloidoz Tanımı	14

2.2.2. Amiloid Proteinleri ve Fibril Oluşumu	14
2.2.3. Amiloidoz Tipleri.....	14
2.2.3.1. Sistemik amiloidoz.....	15
2.2.3.2. Lokalize amiloidoz	15
2.2.4. Kardiyak amiloidoz	16
2.2.4.1. Kardiyak AL amiloidozu.....	16
2.2.4.2. Kardiyak Transtiretin amiloidozu	17
2.2.5. Kardiyak Amiloidoz Kliniği	17
2.2.6. Kardiyak Amiloidoz Tanısı.....	18
2.2.7. Kardiyak Amiloidoz Tedavisi	21
2.2.7.1. Kardiyovasküler komplikasyonların yönetimi	21
2.2.7.2. Hastalığın seyrini değiştiren tedaviler.....	21
2.2.7.3. Kalp nakli	22
2.3. KORONER AKIM REZERVİ.....	22
2.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI	25
2.5. AKIM ARACILI DİLATASYON	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. ETİK KURUL KARARI.....	29
3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ.....	29
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	30
3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi	30
3.3.1.1. Konvansiyonel ölçümler	30
3.3.1.2. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi	31
3.3.1.3. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi.....	31
3.3.1.4. Koroner akım rezervi	31
3.3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı	32
3.3.3. Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü	32
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ.....	48
KAYNAKLAR	49
EKLER	56
Ek-1: Etik Kurul Onayı	56
Ek-2: Benzerlik Oranı	59

KISALTMALAR

AA.....	Amiloid ilişkili protein amiloidozu
AB2M	Beta 2 mikroglobulin amiloidozu
ACE	Angiotensin dönüştürücü enzim
AKA.....	Ana karotis arter
AL	İmmünoglobulin hafif zincir amiloidozu
ALT.....	Alanin transaminaz
ARB	Angiotensin 2 resöptör blokeri
AST.....	Aspartat aminotransferaz
ATTR.....	Transtiretin amiloidozu
AV.....	Atrioventriküler
BT	Bilgisayarlı tomografi
C5,C7,C8	Servikal5,servikal 7,servikal 8
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
DM.....	Diyabetes mellitus
ECG	Elektrokardiyografi
EMG.....	Elektromiyografi
e-NOS	Endotelyal nitrik oksit sentez
FMD.....	Flow mediated dilatation
HBA1C	Glikolize hemoglonin
HCT	Hematokrit
HDL	Hiigh dansite lipoprotein
HGB	Hemoglobin
İKA	İnternal karotis arter
KAH.....	Koroner arter hastalığı
KAR.....	Koroner akım rezervi
KIMK.....	Karotis intima media kalınlığı
KTS.....	Karpal tünel sendromu
KTS-A.....	Karpal tünel sendromu +amiloidoz
KV.....	Kardiyovasküler
LAD	Left anterior descending
LDL.....	Low dansite lipoprotein

MCW	Mean corpuscular volume
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NO.....	Nitrik oksit
PLT	Trombosit
PW	Pulsed wave
RBC	Red blood cell
T1.....	Torakal 1
T3.....	Triiodotironin
T4.....	Tiroksin
TENS	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TSH.....	Tiroit stimüle edici hormon
TTE	Transtoraksik ekokardiyografi
USG	Ultrasonografi
VEGF.....	Vasküler endotelyel büyüme faktörü
WBC	White blood cell
99m TC-DPD.....	Teknesyum-99m 3,3-difosfano-1,2 propanodikarboksilik asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1:	Çalışmanın Demografik ,Labarotuvuar ve Ekokardiyografik Özellikleri.....	35
Tablo 4.2:	Çalışmadaki Grupların KAR,FMD,KIMK Ölçümleri.....	36
Tablo 4.3:	KAR,KIMK,FMD için karıştırıcı değişkenler düzeltildikten sonra post-hoc karşılaştırma ve istatistiksel anlamlılık seviyeleri.....	37



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1	Karpal tünel distal kesit anatomisi.....	4
Şekil 2.2:	Median sinir anatomisi	5
Şekil 2.3:	Median sinir duyu dalı.....	5
Şekil 2.4:	Phalen testi.....	11
Şekil 2.5:	Ters phalen testi.....	11
Şekil 2.6:	Durkan testi	11
Şekil 2.7:	Tinel testi	12
Şekil 2.8:	Qrs voltajı azalmış ecg	19
Şekil 2.9:	Sol ventiküler hipertrofisi ve perikardiyal efüzyon	19
Şekil 2.10:	Apikalde korunmuş bazallerde azalmış strain	20
Şekil 2.11:	Kardiyak MR ‘da geç Godolinyum tutulumu.....	20
Şekil 2.12:	A) Işık mikroskopisi somon pembesi görünüm B) Polarize ışık mikroskopisi elma yeşili çift kırılım	21
Şekil 2.13:	TTE’de Lad mid akımı	23
Şekil 2.14:	Lad bazal PW dopler akımı	24
Şekil 2.15:	Lad hiperemik PW dopler akımı	24
Şekil 2.16:	Karotis intima media kalınlığı	26
Şekil 2.17:	Shear stress’de NO sentez yolu	28
Şekil 2.18:	A) Brakial arteriniki boyutlu görüntüsü B) Braial arterin dopler görüntüsü	28
Şekil 4.1:	Çalışmadaki Grupların KAR,FMD,KIMK Ölçümleri	36
Şekil 4.2:	KAR’ı Etkileyen Ekokardiyografik Bulgular.....	38
Şekil 4.3:	KIMK’ı Etkileyen Ekokardiyografik Bulgular.....	39

ÖZET

BİLATERAL KARPAL TÜNEL SENDROMU VE AMİLOİDOZ HASTALARINDA KORONER AKIM REZERVİ AKIM ARACILI DİLATASYON VE KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI İNCELEMESİ

Bilateral karpal tünel sendromu hastaları, amiloidozun eşlik ettiği KTS hastaları ve kontrol grubunda mikrovasküler disfonksiyon belirteci olan koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığını değerlendirmek.

Etik kurul onamı alındıktan sonra Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi kardiyoloji, nöroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran hastalardan uygun kriterleri karşılayanlar çalışmaya dahil edildi. Philips EPIQ 7C ekokardiyografi cihazı ile hastaların koroner akım rezervi, Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu kullanılarak hastaların karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon değerleri incelendi.

Çalışmaya 32 amiloidoz tanısının eşlik ettiği bilateral KTS hastası, 29 sadece bilateral karpal tünel sendromu hastası ve 36 kontrol grubu olmak üzere 97 hasta dahil edildi. Subklinik ateroskleroza gösteren FMD , KİMK ve KAR değerleri gruplar arası incelendiğinde KAR değeri ve FMD değerinin kontrol grubuna göre KTS ve KTS-A grubunda azalmış olduğu izlendi.KİMK ise KTS-A grubunda KTS ve kontrol grubuna göre artmış izlendi.

Çalışmamızda bilateral karpal tünel sendromu ve amiloidozun eşlik ettiği KTS hastalarında mikrovasküler disfonksiyon belirteçleri olan koroner akım rezervi ve akım aracılı dilatasyonu azalmış izledik. Yapılan çalışmalarda amiloidoz hastalarının geçmiş öyküsünde özellikle bilateral karpal tünel sendromu bulunması sebebi ile karpal tünel sendromu hastalarında mikrovasküler disfonksiyonunun henüz tanı konulmamış amiloidozun göstergesi olabileceğini düşündük.

Bu veriler ışığında karpal tünel sendromu hastalarında amiloidoz açısından alert olmak ve bu hastaları belirli aralıklarla amiloidoz açısından taramak düşünülebilir fakat bunu net olarak söylemek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Koroner akım rezervi, karotis intima media kalınlı ı, amiloidoz, bilateral karpal t nel sendromu



ABSTARCT

CORONARY FLOW RESERVE FLOW-MEDIA DILATATION AND CAROTIS INTIMA MEDIA THICKNESS EXAMINATION IN PATIENTS WITH BILATERAL CARPAL TUNNEL SYNDROME AND AMILOIDOSIS

To evaluate coronary flow reserve, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness, which are markers of microvascular dysfunction, in patients with bilateral carpal tunnel syndrome, CTS with amyloidosis, and control group.

After obtaining ethics committee approval at hospital, patients included in the study who applied to the cardiology, neurology and internal medicine outpatient clinics of the Göztepe Süleyman Yalçın Şehir Hospital and who met the inclusion criteria. With help of Philips EPIQ 7C echocardiography device patients' coronary flow reserve is measured. Besides by the Logiq 5 ultrasound scanner (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, USA) linear probe the carotid intima media thickness and flow-mediated dilatation values were examined of the patients.

A total of 97 patients, including 32 patients with CTS accompanied by amyloidosis, 29 patients with bilateral carpal tunnel syndrome, and 36 control groups, were included in the study. When FMD, CIMT and CAR values showing subclinical atherosclerosis were analyzed between groups, it was observed that KAR and FMD values were decreased in the CTS and CTS-A groups compared to the control group. CIMT was increased in the CTS-A group compared to the CTS and control groups.

In our study, we observed decreased coronary flow reserve and flow-mediated dilatation, which are markers of microvascular dysfunction, in CTS patients with bilateral carpal tunnel syndrome and amyloidosis. We thought that microvascular dysfunction in patients with carpal tunnel syndrome may be an indicator of undiagnosed amyloidosis due to the history of amyloidosis patients, especially bilateral carpal tunnel syndrome.

In the light of these data, it can be considered to be alert for amyloidosis in patients with carpal tunnel syndrome and to screen these patients for amyloidosis at regular intervals, but more comprehensive studies are needed to clearly state this.

Keywords: Coronary flow reserve, carotid intima mediathickness, amyloidosis, bilateral carpal tunnel syndrome



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tuzak nöropatiler klinikte en sık karşılaşılan mononöropatilerdir. Karpal tünel sendromu en sık görülen ve üstüne en çok çalışılan nöropatidir. Median sinirin kısıtlı bir osteofibröz kanaldan geçerken bilekte sıkışması sonucu oluşur. Karpal tünel olarak bilinen bu kanal bilek kemiklerini, transvers karpal ligamenti, median siniri ve dijital fleksör tendonları içerir (1).

İdiopatik karpal tünel sendromu ile opere olan hastalarda yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü erkek ve 60 yaş üstü kadınların %10'unun da tenosivial biopsi ile amiloidoz tanısı koyuldu. Tanı konan hastaların tamamında bilateral karpal tünel sendromu mevcuttu. Bu veriler ışığında karpal tünel sendromunun amiloidoz etyolojisinde rol alabileceği düşünülmüştür (2).

Amiloidoz, hücre dışı boşlukta yanlış katlanmış fibriler proteinlerin birikmesiyle oluşan bir hastalıktır. Kardiyak amiloidoz kalpte hücre dışı amiloid infiltrasyonu ile karakterize miyokard hastalığıdır. Genellikle 2 tip amiloid kalpte tutulum yapar immünoglobulin hafif zincir (AL) amiloidozu ve transtiretin (ATTR) amiloidozu. Hafif zincirli amiloidoz, en sık teşhis edilen kardiyak amiloidoz türüdür. Genellikle böbrekler, karaciğer, periferik ve otonom sinir sistemleri, yumuşak dokular olmak üzere bir veya daha fazla hayati organı tutulabilir. Kalp sıklıkla etkilenir ve bazı hastalarda klinik olarak etkilenen tek organdır. Transtiretin amiloidozunda kardiyak tutulum daha az izlenmekte olup iki tipi mevcuttur; wild tip transtiretin amiloidozu ve herediter transtiretin amiloidozu (3).

Amiloidoz hastalarında kardiyak tutulum, amiloid üretiminin altında yatan patogeneze bağımsız olarak, önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (3).

Karotis intima - media kalınlığı (KİMK) olası kardiyovasküler olaylar için öngörü değeri yüksek, aterosklerotik risk faktörlerinin kümülatif etkisini değerlendirmek için ölçümü kolay basit ve ucuz bir ölçümdür. Çalışmalarda diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile arasında korelasyon gösterilmiştir (4).

Akım aracılı dilatasyon (FMD), endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılan, fiziksel uyaranlara karşı periferik arterlerin vazodilatasyon yanıtını gösteren, erken

aterosklerotik değişikliklerin iyi bir ultrasonografik belirteçidir. Endotelial disfonksiyon, aterosklerozun erken bir özelliğidir. Endotel, bazal koşullarda damarı dilate durumda tutmak için çalışır. Aynı zamanda endotel, shear stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verebilme yeteneğine sahiptir. Damarlar, shear stresine yanıt olarak dilate olurlar ve buna akım aracılı dilatasyon (FMD) denir. FMD, endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılır ve endotelin nitrik oksit üretebilirliğini göstermektedir Fiziksel uyarılara karşı brakiyal arterin vazodilatasyon yanıtı, erken aterosklerotik değişikliklerin belirlenmesinde iyi bir yöntemdir (5).

Koroner akım rezervi (KAR), hiperemik dönemdeki koroner akımın dinlenme halindeki oranı olup kombine mikrovasküler ve makrovasküler iskemiye fizyolojik olarak göstermektedir. Koroner akım rezervi (KAR), miyokard metabolik ihtiyacında artışa yanıt olarak koroner dolaşımın dilate olma kapasitesini gösterir. Düşük koroner akım rezervi, koroner endotelial disfonksiyonun göstergesidir. KAR'ın düşük saptanmasının kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Koroner mikrovasküler disfonksiyon; intramural ve küçük koroner damarların yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin koroner kan akımı otoregulasyonu etkilemesi sonucunda koroner akım rezervinin bozulmasına denir (6).

Yapılan çalışmalarda amilodoz tanısı alan hastalarda endotelial disfonksiyon, ateroskeroz ve kardiyovasküler olaylar daha sık izlenmektedir (3).

Biz de bu çalışmamızda amiloidoz un etyolojisinde rol oynayabileceği düşünölen bilateral karpal tünel sendromu olan hastalarda koroner akım rezervi (KAR), karotis intima media kalınlığı (KIMT), akım aracılı dilatasyon (FMD) ile endotelial disfonksiyon ve mikrovasküler disfonksiyon olup olmadığını ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkisini araştırmayı ve bilateral karpal tünel sendromu olan hastalar ve amiloidoz'un eşlik ettiği KTS hastalarında bu değerleri karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARPAL TÜNEL SENDROMU

2.1.1. Tanım

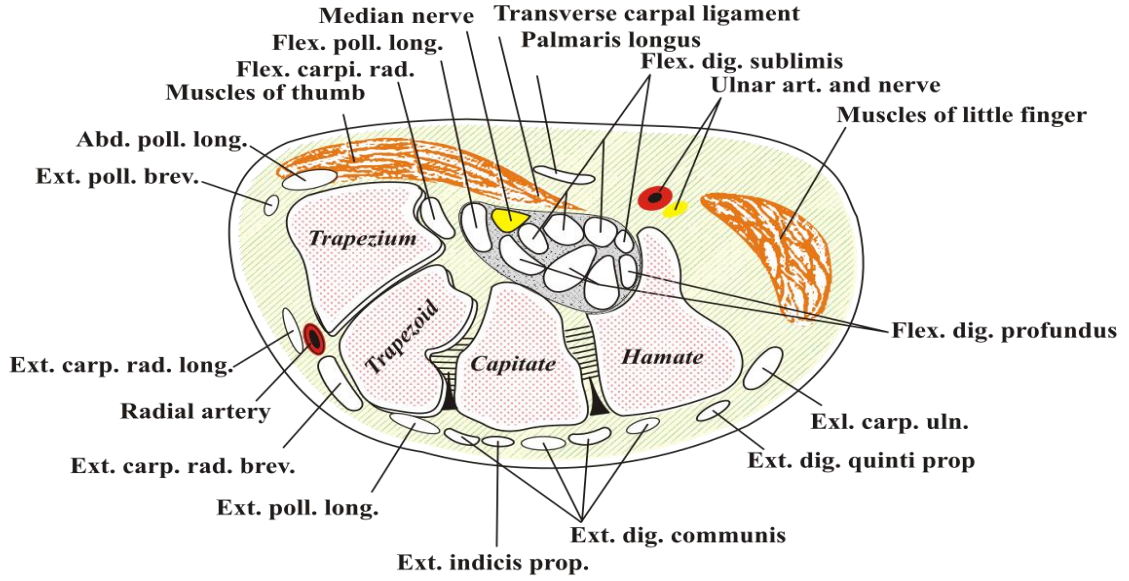
Karpal tünel sendromu genellikle 40-60 yaş arası bireylerde bileklerde ve ellerde ağrı, uyuşma şikayeti ile semptom gösteren kadınlarda erkeklere göre 3 kat fazla görülen median sinirin karpal tünel içerisinde kompresyona uğraması sonucu oluşan en sık tuzak nöropatidir (7).

2.1.2. Karpal Tünel ve Medain Sinir Anatomisi

Karpal tünel karpal kemikler ve transvers karpal ligament tarafından oluşturulan boşluklu tünel şeklinde yapıdır (8). Oluşan bu tünel içerisinde; median sinir, musculus fleksör digitorum superficialis, musculus fleksör digitorum profundus ve musculus fleksör polllis longus tendonları bulunur (9).

Tünelin ortalama genişliği proksimal ucunda 25 mm, en dar bölgede 20 mm ve distal sınırında 26 mm'dir. Derinlik proksimalde yaklaşık 12 mm ve distalde 13 mm'dir (8).

Karpal tünelin hacmi kendi başına yaklaşık 5 ml'dir ve elin boyutuna bağlı olarak hacmi değişir, genellikle kadınlarda daha küçüktür ve bu nedenle karpal tünel sendromu erkeklerde daha nadir gözlenir (10,11).



Şekil 2.1: Karpal tünel distal kesit anatomisi

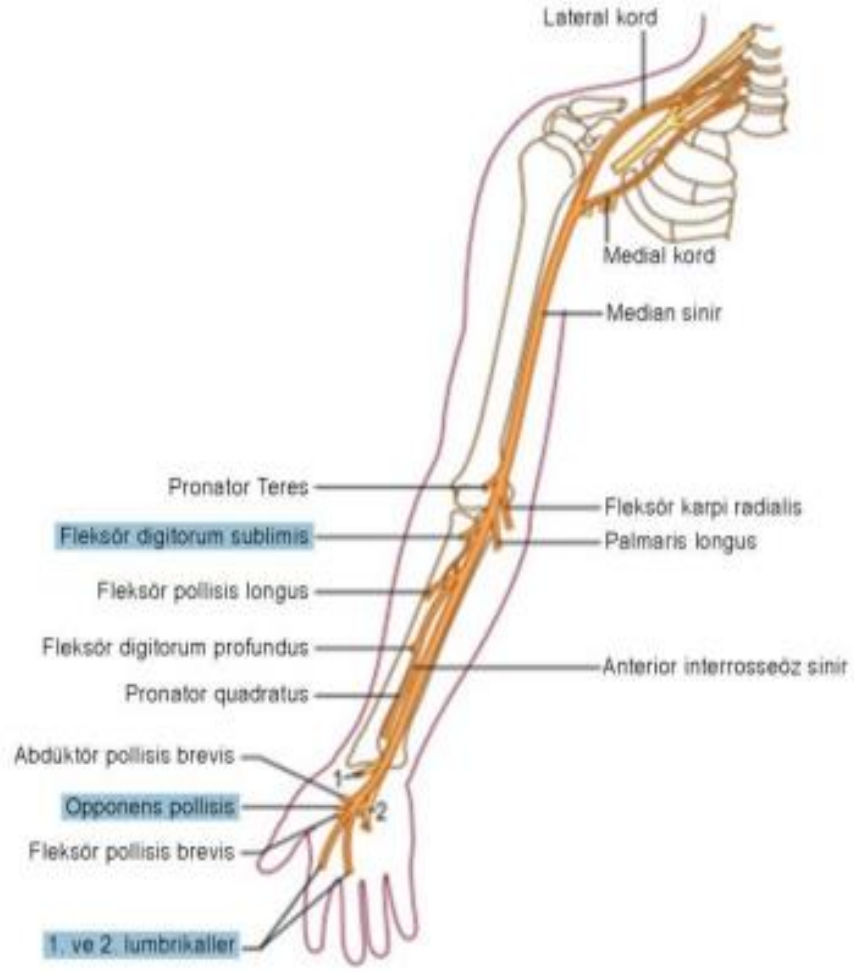
Karışık bir motor ve duyu ağına sahip olan median sinir C5’ ten T1 ‘in omurilik köklerine kadar ulaşan dallardan oluşur.C5 ve T1 seyri boyunca uzanan median sinir brakial plexus’dan köken alır. Brakial plexusun medial kordlarından C5 –C7 lateral kordlarından C8-T1 oluşur (12).

Median sinir, ön koldaki fleksör digitorum profundus üzerinde, transvers karpal ligamanın 5 cm yakınında yatan fleksör digitorum superficialis’in altına iner ve daha sonra fleksör digitorum superficialis ve fleksör karpi radialis tendonları arasında yer alarak yüzeysel hale gelir (13).

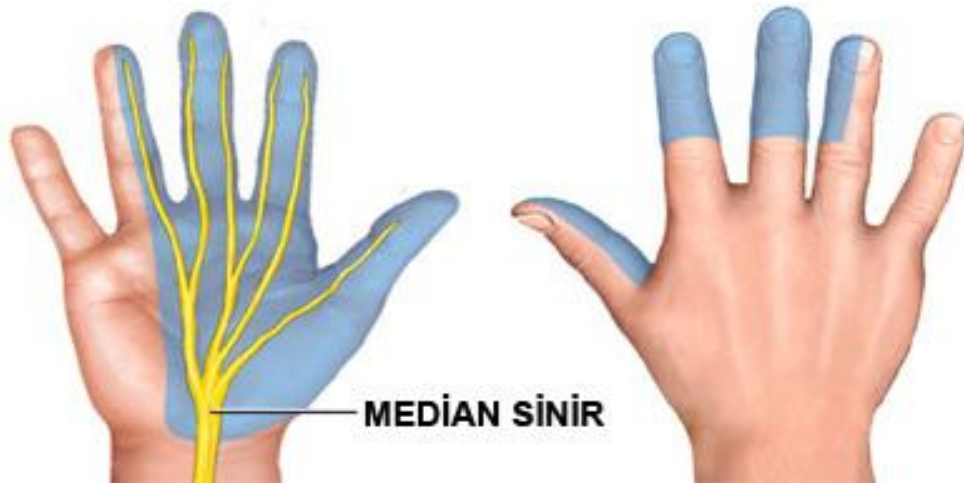
Karpal tünele girmeden hemen önce palmaris longus tendonunun arkasında ve yan tarafında yer alır (12).

Median sinir seyri boyunca; pronotor teres, flexör karpi radialis, palmaris longus, flexör digitorum superficialis ve profundus, abductor pollicis breves, flexör pollicis breves’i innerve eder (14).

Motor görevi dışında duyu dalı da bulunan median sinir kolda duyu dalı vermez sadece elde duyu dalı verir. Digital duyu dalı ile elin ilk 3 parmak duyusu ve 4.parmağın kısmi duyusundan sorumludur (14).



Şekil 2.2: Median sinir anatomisi



Şekil 2.3: Median sinir duyu dalı

2.1.3. Karpal Tünel Tarihçesi

Karpal tünel sendromu tanımı ilk olarak Paget tarafından yapılmıştır. Paget komplike bilek kemiği kırığı sonrası median sinir sıkışmasını ilk defa 1854 yılında tasvir etmiştir (14).

Putnam ise 1880 yılında kronik median sinir sıkışmasını tanımlamıştır (15).

1911 yılından Ramsey hunt tarafından median sinir sıkışmasının kliniğe yansımından bahsedilmiştir (16).

1913 yılında Marie ve Foix otopside median sinir kompresyonunu göstermişlerdir (16).

1938 yılında ilk cerrahi karpal tünel tedavisi gerçekleştirilmiştir (17).

1950 yılında Phalen'in median sinir basısı ile ilgili bildirisi yayınlanmış ve median sinir basısı en sık görülen tuzak nöropati kabul edilmiştir. 1966 yılında ise Phalen 17 yıllık hasta takiplerini paylaşarak karpal tünel sendromunun tanı ve tedavisine yön vermiştir (17).

2.1.4. Epidemiyoloji

Karpal tünel sendromu tuzak nöropatiler içerisinde en sık görülen nöropatidir. Tüm nöropatilerin yüzde doksanlık kısmını oluşturur. Genellikle 4-6. dekatlar arasında izlenmek ile birlikte yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Karpal tünel sendromunun genel popülasyonda prevalansı %0.6-3.4 arasındadır. Kadınlarda erkeklerden 2.5-3 kat fazla görülmektedir. Hastalığın görülme sıklığı obezite, diyabet yaş, cinsiyet, meslek, gebelik gibi bir çok sebebe bağlı olarak değişmektedir (18-19-23).

2003 yılında Dünya Sağlık Örgütünün Avrupa standartlarına göre düzeltilmiş insidans oranı İngiltere'nin doğusundaki ülkeler için kadınlar için 120/100 000 erkekler için 60/100 000 İngiltere deki kadınlar için 65/100 000 erkekler için 32/100 000 olarak açıklanmıştır (1).

2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Karpal tünel sendromu akut ve kronik olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut karpal tünel sendromu karpal tüneldeki hızlı basınç artışından kaynaklanır. Paget 'in ilk tanımı yaptığı gibi kırık sonrası basılar, lokal enjeksiyonlar, yanıklar ve enfeksiyonlar ile ilişkili

olabilir. Kronik KTS ise daha yaygın görülen formdur. Semptomlar uzun yıllar içinde ortaya çıkabilmektedir. KTS için en sık sebep idiopatiktir. Hastaların %40-50'sinde karpal tünel için bir sebep tanımlanabilmiştir. Gebelerde karpal tünel sendromu normal popülasyondan daha sık izlenmekte olup bu durum gebelikte hormonal değişim, kilo alımı ve ödeme bağlanmıştır. Gebeliğin en çok 3. trimesterinde izlenmekte olup vakaların büyük çoğunluğu doğum sonrası spontan yada medikal tedavi ile düzelir (20).

Brain ve arkadaşları, KTS'da mesleği nedensel bir faktör olarak ilk kez ortaya koymuşlardır. Risk altındaki meslekler arasında öğütücüler, kasiyerler, et paketleyicileri, araba koltuğu diken işçiler, uçak mühendisleri, bakkal işçileri ve küçük parça montaj yapan kişiler bulunur (21).

Mesleki karpal tünel sendromu ile ilgili olan fiziksel faktörler arasında tekrar, kuvvet, duruş, dış basınç ve titreşim bulunur. Tekrarlama, mesleki KTS için en yaygın olarak tanımlanan risk faktörüdür (21-22).

Yüksek tekrar, ya görevin sıklığı ya da tekrarlanan işlerde harcanan zamanın yüzdesi ile tanımlanır. Yüksek tekrarlı iş 30 saniyeden daha kısa süren bilek hareketlerinin tekrarlayan kullanımını içeren veya çalışma süresinin %50'sinden fazlasının tekrarlayan bilek hareketlerini içeren görevleri gerçekleştirmek için harcandığı iş olarak tanımlanır (22).

Karpal tünel sendromunda mesleki olmayan nedenler; (20).

Lokal nedenlar;

- İnflamatuvar: tenosinovit, histoplazma mantar enfeksiyonu, hipertrofik sinoviyum
- Travma: Colles kırığı, karpal kemiklerden birinin çıkması
- Tümörler: Hemanjiom, kist, ganglion, lipom, nöroma vb.
- Anatomik anomaliler: kalınlaşmış enine karpal bağ, kemik anormallikleri, anormal kas demetleri.

Bölgesel nedeler;

- Kireçlenme
- Romatizmal eklem iltihabı
- Amiloidoz
- Gut

Sistemik nedenler;

- Diyabet
- Obezite
- Hipotiroidizm
- Gebelik
- Menopoz
- Sistemik lupus eritematoz
- Skleroderma
- Dermatomyozit
- Böbrek yetmezliği
- Uzun süreli hemodiyaliz
- Akromegali
- Multipil myeloma
- Sarkoidoz
- Lösemi
- Alkolizm
- Hemofili

2.1.6. Patofizyoloji

KTS median sinirin karpal tünel içinde sıkışması ve traksiyonu sonucu oluşur. Median sinirin sıkışması yada traksiyonu intranöral mikrodolaşım bozukluklarına, miyelin kılıfı ve akson hasarına veya destekleyici bağ dokusunda değişikliklere neden olabilir (23).

KTS'nin patofizyolojisinde, mekanik travma, artan basınç ve karpal tünel içindeki median sinirin iskemik hasarı rol oynar (24).

Artan Basınç;

İnsanlarda karpal tünelde normal basıncın 2-10 mm Hg aralığında olduğu kaydedilmiştir. Bilek pozisyonu ile karpal tünelde sıvı basıncında dramatik değişiklikler olur; bilek extansiyonu basıncı 10 kat artırır, bilek fleksiyonu 8 kat artırır. Bu nedenle,

tekrarlayan el hareketleri KTS için birçok risk faktöründen biri olarak gösterilmiştir (24-25).

Sinir hasarı;

Median sinirin yaralanmasında önemli bir adım, sinirin tekrar eden mekanik kuvvetlere maruz kaldığında ortaya çıkan demiyelinizasyondur. Sinirin demiyelinizasyonu kompresyon bölgesinde gelişir ve daha sonra aksonları sağlam bırakarak tüm internodal segmente yayılabilir. Kompresyon devam ederse, endonöral kapiller sisteme giden kan akışı kesilebilir, bu da kan-sinir bariyerinde değişikliklere ve endonöral ödem gelişmesine neden olabilir (26, 27).

Sinir germe;

Sinir liflerinin bağ dokusu katmanları vardır; mezonöryum, epinöryum, perinöryum ve endonöryum. Median sinir, bilek fleksiyonu ile 9, 6 mm'ye kadar hareket edebilir. Kronik kompresyon, sinirin hareketini engelleyerek, yaralanmaya ve dolayısıyla mezonöryumda skarlaşmaya yol açan fibrozise neden olur. Fibrozis, sinirin çevre dokuya yapışmasına neden olur ve sinir bu sabit pozisyonundan kaymaya çalışırken hareket sırasında gerilir (24-28-29).

İskemik yaralanma;

KTS'de iskemik yaralanmanın üç aşaması vardır;

- artmış intrafuniküler basınç
- sızıntı ve ödem ile birlikte kılcal damar hasarı
- arteriyel akımın azalması (30)

Kan sinir bariyerinde bozulma;

Tünel içindeki basınç artışı, bu bariyer içindeki vaskülaritede bozulmaya neden olarak proteinlerin ve inflamatuvar hücrelerin birikmesine neden olabilir. Bu, geçirgenliği artırarak, artmış endonöral sıvı basıncına ve intrafasiküler ödem gelişimine katkıda bulunur. Vasküler sorunları olan veya statik yüklenmeye uzun süre maruz kalan hastalar, kan-sinir bariyerinde bozulmaya özellikle yatkındır (31).

İnflamasyon;

Tenosinovit, fleksör tendonların sinovyal dokusunun iltihaplanması da karpal tünelde basınç artışına neden olabilir ve KTS ile sonuçlanabilir (32) Bu hastalardan alınan sinovyal biopsi incelemesinde prostaglandin E2 ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artmış olduğu gösterilmiştir (33) Bu artış ile fibroblast yoğunluğunda, kollajen lif

boyutunda, vasküler proliferasyonda ve tip III kollajende artış izlenir ve skar dokusu oluşur (34).

2.1.7. Klinik Bulgular

KTS'de klinik öykü ve bulgular tanı için oldukça önemlidir. Karpal tünel sendromunun klinik prezentasyonu parmaklarda, ellerde ve bilekte ağrı uyuşma şeklinde olur. Şikayetler genelde bilek altındaki bölgede izlense de ciddi vakalarda ağrı ve uyuşukluk nadir de olsa üst kol ve omuz bölgesine yayılım gösterebilir. Ayrıca ciddi vakalarda yoğun aksonal dejenerasyona bağlı olarak tenar kas atrofisi ve güçsüzlük izlenebilir (35).

Bu semptomlar genellikle hastalar tarafından en çok gece ve sabaha karşı hissedilir. Hastalık tedavi edilmediği sürece progresif median sinir basısına bağlı olarak şikayetler gündüz de görülemeye başlar ve hastanın günlük yaşamsal aktivitelerini kısıtlamaya başlar (36).

İlerleyen vakalarda hastalar günlük aktivite de en sık araba kullanma, akıllı telefon kullanma, eşya taşıma ve bilgisayar kullanmada zorlanmaktadır. Son yıllarda teknolojinin artması ile karpal tünel sıklığının da arttığı düşünülmekle birlikte bu konu hala tartışmalıdır (37).

2.1.8. Tanı

Karpal tünel sendromu tanısı koymak için hastanın kliniği, fizik muayenesi, provakasyon testleri, duyu muayenesi, motor muayenesi, elektrofizyolojik çalışmalar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (38).

2.1.8.1. Fizik muayene

Hastanın fizik muayenesinde; yaşı, vücut kitle indeksi, el bilek hareketleri ve el bilek açıklığı, bilekte deformite olup olmadığı ve tenar atrofi kontrol edilir (39-41).

2.1.8.2. Provakasyon testleri

Phalen testi: Hasta 1 dakika boyunca ellerini fleksiyonda bekletir, fleksiyon ile karpal tünel içindeki median sinire bası artar, bu süre içerisinde hastada ağrı veya parestezi oluşursa test pozitif kabul edilir (40).



Şekil 2.4: Phalen testi

Ters phalen testi: Hasta ellerini ekstansiyon da iki dakika boyunca bekletir bu süreçte ağrı ve parestezi oluşur ise test pozitifleşir (40).



Şekil 2.5: Ters phalen testi

Durkan testi: muayeneyi gerçekleştiren kişi karpal ligamentin proksimal kısmına basarak median siniri sıkıştırır bu sırada semptom olması halinde test pozitif kabul edilir (40).



Şekil 2.6: Durkan testi

Tinel testi: muayeneyi gerçekleştiren kişi karpal tünel de median sinire dokunur. Dokunma sırasında parestezi gerçekleşir ise test pozitif kabul edilir (40).



Şekil 2.7: Tinel testi

2.1.8.3. Duyu muaynesi

Hastanın 1, 2, 3, parmağı ve 4 parmağın radyal tarafında duyu kaybı olup olmadığı kontrol edilir (41).

2.1.8.4. Motor muayanesi

Hastanın tutma, kavrama ve başparmak kaçırma hareketlerinde zayıflık olup olmadığı kontrol edilir (41).

2.1.8.5. Elektrofizyolojin inceleme

Karpal tünel sendromu şüphesi ile elektrofizyolojik inceleme yapılan hastalarda objektif semptomlar varlığında %91-98 oranında tanı koydurucu özelliğe sahiptir (42-43).

Elektrofizyolojik incelemede en tipik bulgu median sinir hızının kol bölgesinde normal olup karpal tünel seviyesi ve distalde iletim hızında uzama görülmesidir. Yetişkin bireylerde median sinir motor ileti hızı 2.0-4.5 msn arasındadır. Sinir iletim hızı normal kişilerde 4.7 msn'yi aşması beklenmez. Ağır seyreden vakalarda median sinir hızı 10 msn üzerinde bile izlenebilir. Fakat bazı vakalarda karpal tünel sendromu olmasına rağmen median sinir ileti hızı normal olabilir. Bu durumda iki kol median sinir hızları arasında anlamlı fark varsa bu hastalarda karpal tünel sendromu olarak kabul edilir (42-43).

Elektrofizyolojik incelemede median sinirin motor hızı dışında duyu dalının iletim hızı da incelenir. Duyusal ileti hızı yetişkin bireylerde 40 m/sn'dir. Duyusal ileti hızının bu değerin altına düşmesi beklenmez (42-43).

Elektrofizyolojik incelemede değerlendirilen diğer bir parametre ise sinirin duyusal aksiyon potansiyelinin incelenmesidir. Normal bireylerde 15 mikrovolt altına inmesi beklenmez (42-43).

Elektrofizyolojik çalışması yapılan hastalar Padua sınıflamasına göre gruplara ayrılır.

- Negatif KTS : median sinir motor ve duyu iletim hızında kusur yoktur
- Hafif KTS: median sinirin duyusal ileti hızında azalma olup motor iletim hızı normaldir
- Orta KTS: median sinirin hem duyu hemde motor iletim hızı azalmıştır
- Şiddetli KTS: median sinirin duyu cevabı yoktur, motor iletim hızı azalmıştır
- İleri KTS : median sinirin duyu ve motor cevabı yoktur (44).

2.1.8.6. Görüntüme yöntemleri

MRG: Karpal tünel sendromu tanısında en sık kullanılan yöntem elektrofizyolojik çalışmalar olmakla birlikte elektrofizyolojik çalışmaların klinik ile uyumsuz olduğu durumlarda MRG önerilir. MRG ile karpal ve metekarpal kemikler radius, ulna, yumuşak yapılar değerlendirilebilir. Fakat ulaşım zorluğu ve maliyet açısından ilk tercih değildir (45).

BT: Bilgisayarlı tomografi kemik yapıları göstermekte başarılı olup yumuşak dokuda kısıtlı kullanım sebebi ile çok tercih edilmemektedir (46).

USG: KTS 'de kullanılan kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntemdir. USG ile median sinir ve diğer komşu yapılar değerlendirilebilir. Karpal tünel sendromu olan hastalarda median sinir ve fleksör tendon çevre yapılara göre hiperekoik izlenir (47).

2.1.9. Tedavi

Karpal tünel sendromunda tedaviye hastanın isteği, semptomları ve hastalığın şiddetine göre karar verilir. Genellikle hafif ve orta düzey KTS'lerde konservatif tedavi tercih edilirken ileri düzeyde olan yada konservatif tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi tercih edilir (48).

2.1.9.1. Konservatif tedavi; (49-50)

- Yaşam tarzı değişikliği
- El bilek ateli
- Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar, diüretik, pridoksin
- Oral kortikosteroidler

- Lokal kortikosteroid enjeksiyonları
- Fizik tedavi
- Düşük doz lazer tedavisi
- Terapötik ultrason tedavisi
- TENS
- Parafin ve fononefroz tedavisi

2.1.9.2, Cerrahi tedavi

Medikal tedaviye dirençli yada ileri düzeyde KTS olan hastalarda tercih edilir. Karpal tünel içerisinde median sinirin dekomprese edilmesidir (1). Standart açık cerrahi yöntem yada lokal anestezi altında mini insizyon tekniği uygulanabilir (51).

2.2. AMİLOİDOZ

2.2.1. Amiloidoz Tanımı

Amiloidoz; dokularda çözünmeyen fibriler şekilde hatalı katlanmış proteinlerin hücre dışında birikmesi ile oluşan klinik durumdur. Hatalı katlanmış proteinler anormal çapraz B konformasyonu ile birleşen öncü proteinlerden oluşur. Amiloid'u oluşturan öncü proteinlerin sayısı otuzdan fazladır (52).

2.2.2. Amiloid Proteinleri ve Fibril Oluşumu

Amiloid fibrilleri çeşitli çapraz B-konformasyonları içeren protein homopolimerlerinden oluşur. Bu amiloid fibriller çapraz B mimarisini oluşturmak için fibril eksenine dik hizalanan B iplikleri yolu ile stabilize edilir. Amiloid en stabil protein konformasyonunu içeren yapılardandır (53).

2.2.3. Amiloidoz Tipleri

Amiloidoz sınıflanırken amiloid proteini tek bir organda birikmişse lokalize amiloid birden çok organda tutulum varsa sistemik amiloidoz olarak adlandırılır.

2.2.3.1. Sistemik amiloidoz

Birden çok organda hatalı katlanmış protein birikimi vardır. Sistemik amiloidozda en sık izlenen tipler: AL amiloidozu, AA amiloidozu, ATTR amiloidozu ve Ab2M amiloidozudur (54).

- AL Amiloidozu

İmmünoglobulin hafif zincir amiloidozu olarak da adlandırılan plazma hücresi ve amiloid fibrillerinin yanlış katlanması sonucu hücre dışı birikimi ile karakterize sistemik amiloidozlar arasında en sık izlenen türdür (55). İmmünoglobulin hafif zincir kemik iliği ve plazma hücrelerince sentezlenir. Multiple myelom olan hastaların %10-15 oranında AL amiloidozuna rastlanır (55-61).

Amiloid fibriller hedef dokularda birikerek organ disfonksiyonuna neden olurlar. AL amiloidozunda böbrek ve kalp sık tutulmak ile birlikte prognoz ve mortalitede en önemli belirleyici kardiyak tutulumdur (56).

- AA Amiloidozu

AA amiloidozu seconder amiloidoz olarakta bilinen kronik inflamasyon sonucu anormal proteinlerin hücre dışı birikmesi ile oluşan klinik durumdur (57).

Nedenleri arasında kronik iflamasyon yapan her türlü durum vardır.

(Kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, osteomiyelit, kronik piyoleneftit, malignite, SLE, romatoid artrit, ülseratif kolit, chron, sarkoidoz...) (57).

- ATTR Amiloidozu

Transtiretin (ATTR) amiloidozu, transtiretin'den oluşan amiloid fibrillerinin hücre dışı birikimi ile karakterize, hayatı tehdit eden bir hastalıktır (58).

- Ab2M amiloidozu

Ab2M amiloidozu uzun yıllar diyalize giren kişilerde Beta 2 mikroglobulin birikimine bağlı olarak ortaya çıkan klinik durumdur.

Beta 2 mikroglobulin osteoartiküler dokularda birekerek destruktif artropati ve karpal tünel sendromuna neden olabilir (59).

2.2.3.2. Lokalize amiloidoz

Lokalize amiloidoz sıklığı yaş alma ile beraber artan hatalı katlanmış proteinlerin tek bir organda hücre dışında birikmesi ile oluşan klinik durumdur. Lokalize amiloidozlar

içinde en sık izlenen ve en çok bilinen Alzheimer hastalığında beyinde ve Tip -2 DM 'de langerhans adacıklarında amiloid birikimidir (60)

2.2.4. Kardiyak amilodoz

Kardiyak amilodoz hatalı katlanmış anormal proteinlerin miyokarda birikmesi ile oluşan infiltratif durumdur. Anormal proteinlerin hücre dışı birikmesi ile infiltratif bir süreç başlar (61).

Bunun sonucu olarak da konsantrik ventriküler yeniden şekillenme, düşük kalp debisi, biventriküler duvar kalınlaşması, atrium basıncı artması sonucu sol atrial dilatasyon oluşur. İntramiyokardiyal damarların amiloid tarafından infiltre edilmesi ile miyokard perfüzyonu bozulur (62). Kardiyak ileti sisteminin infiltre edilmesi halinde de kardiyak aritmiler oluşur (atrial fibrilasyon, atrial taşikardi nadiren de ventriküler aritmiler izlenebilir) (3).

Amilodoz hastalarında altta yatan etyolojiden bağımsız olarak kardiyak tutulum morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir (63).

Kalpde iki tip amiloid birikim gösterir ;bunlar AL amiloidozu ve transtiretin amiloidozudur (3).

2.2.4.1. Kardiyak AL amiloidozu

Kardiyak amilodoz tipleri içerisinde en sık izlenen tiptir. AL amiloidozu böbrek, kalp, karaciğer, periferik ve otonom sinir sistemi ve yumuşak dokular gibi bir çok organı tutabilir, fakat beyin tutulumu izlenmez. AL tip amilodoz en sık böbrekleri tutar, progresif şekilde ilerleyerek nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine sebep olur .En sık böbrekleri tutmasına rağmen mortaliteyi ikinci sıklıkla tuttuğu kalp belirler (3-64).

Kardiyak AL amilodoz hastalığının multiple myelom ile birlikteği fazladır. Hastalarda litik kemik lezyonları, hiperkalsemi, böbrek yetmezliği sık görülür. AL amilodoz hastalarında periorbital morarma ve eşlik eden kalp yetmezliği bulguları kardiyak AL amilodoz açısından patognomik öneme sahiptir. Makroglossi hastalarda %10 oranında izlenir (64).

AL amilodozunda transtiretin amiloidozundan farklı olarak kalp yetmezliği daha şiddetli izlenir. Bunun sebebi olarak da immünglobulin hafif zincirinin infiltrasyon dışında kardiyotoksik etkileri olduğu düşünülmüştür (65).

2.2.4.2. Kardiyak Transtiretin amiloidozu

Transtiretin kardiyak amiloidozu miyokard dokusunda çözünmeyen transtiretin amiloid fibrillerinin miyokardda birikmesi sonucu oluşan infiltratif bir kardiyomiyopatidir (66).

Transtiretin karaciğerde sentezlenen tiroksin ve retinol bağlayıcı proteinin taşınmasından sorumlu plazma proteinidir (67).

Transtiretin amiloidozu wild tip ve herediter tip olmak üzere iki gruba ayrılır.

- Wild tip transtiretin amiloidozu

Kalıtsal olmayan genellikle 7. dekad sonrası ortaya çıkan ve bu sebeple senil sistemik amiloidoz olarak da adlandırılan amiloidoz türüdür. Erkeklerde daha sık izlenmektedir (3-68).

Sistemik bir hastalık olup kalp, kas iskelet sisteminde tutulum yapılabilir. Kardiyak tutulumdan yaklaşık 10-15 yıl önce KTS ve lomber kanal stenozu izlenebilir (3).

- Herediter tip transtiretin amiloidozu

Transtiretin proteini 18.kromozomda bulunur, dört ekzon ve beş intron bölgesi içerir. Transtiretin varyantı kodlama yapan yaklaşık olarak 120 mutasyon gösterilmiştir (69). Hastalığın kalıtımı otozomal dominant geçişli olup kardiyak semptomların ortaya çıkma yaşı 50-60 arasındadır (70).

2.2.5. Kardiyak Amiloidoz Kliniği

Kardiyak amiloidoz hastaları acil servis yada polikliniklere kalp yetmezliği, aritmi, senkop, inme ile başvurabilirler (71).

Kardiyak amiloidoz hastalığının ileri dönemlerinde iskemik ve non iskemik dilate kardiyomiyopatilerden farklı olarak sol ventrikül boyutlarında genişleme olmadan sol ventrikül fonksiyonları geriler (71).

Hastalar en çok bilateral alt ekstremitte ödemi, nefes darlığı, asit şikayeti ile hastanelere başvururlar. Kardiyak amiloidoz hastalarında sağ ventrikül yetmezlik ve restriktif KMP semptomları daha ön plandadır. Düşük kardiyak debiye bağlı semptomlar hastalığın son dönemlerinde görülür (71).

Kardiyak amiloidoz da diğer görülen durum senkop ve pre-senkoptur. Senkop ve pre-senkop etyolojisinde hipotansiyon ve aritmiler sorumludur. Aritmi kardiyak ileti

sisteminin infiltre olması sonucu hipotansiyon ise otonom nöropati sonucu gelişir. Kardiyak amiloidoz hastaları hipotansiyona yatkın olduğu için kalp yetmezliği ilaçlarına karşı intolerans görülebilir (özellikle ace inhibitörü, arb'ler, b blokerler, digoksin)(72-73).

Kardiyak amiloidozun diğer bir prezantasyonu ise tromboembolik olaylardır. Atrium da amiloid fibrillerinin birikmesi ile atrium disfonksiyonu gelişir. Atrium disfonksiyonu gelişen hastalar atrial fibrilasyon olmadan bile embolik olaylar açısından risk altındadır. Disfonksiyone atırmında hasta sinüs ritimde iken bile trombüs oluşabilir (74).

Bu nedenle kardiyak amiloidoz hastalarında atrial fibrilasyon varlığında chadsvasc skorundan bağımsız olarak antikoagülasyon önerilir (75).

2.2.6. Kardiyak Amiloidoz Tanısı

Kardiyak amiloidoz tanısını koymak için klinik, ECG, ekokardiyografi, bnp, troponin, kardiyak MRG, histopatoloji ve nükleer görüntüleme yöntemleri kullanılır.

- **Elektrokardiyografi**

Amiloidozda ventrikül kalınlaşması duvar hipertrofisinden kaynaklı olmayıp miyokarda amiloid fibrilleri birikimi sonucu miyokard hipertrofisinden kaynaklanır, bu nedenle hastaların büyük bölümünde ECG 'de hipertrofi bulguları izlenmez. Hipertrofi AL amiloidozunda çok ender görülmekte olup transtiretin amiloidozunda %25 oranında izlenir (3).

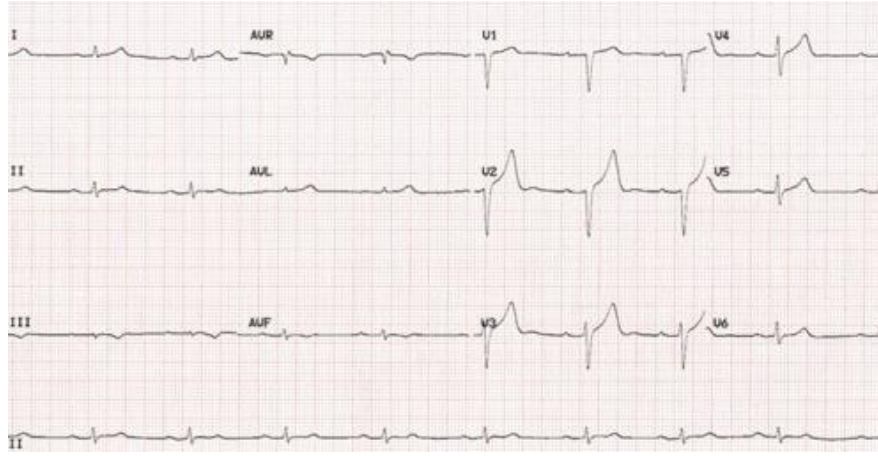
Ekg 'de sıklıkla izlenen bulgular; (76)

QRS voltajında azalma

Repolarizasyon anormallikleri

Psödoinfarktüs paterni

Aşırı sol aks yada sağ aks



Şekil 2.8: Qrs voltajı azalmış ecg

- Ekokardiyografi

Kardiyak amiloidozdan şüphelenilen hastalarda ilk akla gelen ulaşımı kolay ve ucuz görüntüleme yöntemlerindendir. Kardiyak amiloidozda ekokardiyografide izlenebilen bulgular;

Sol ventriküler hipertrofisi yada biventriküler hipertrofi

Perikardiyal efüzyon

İleri düzeyde diyastolik disfonksiyon

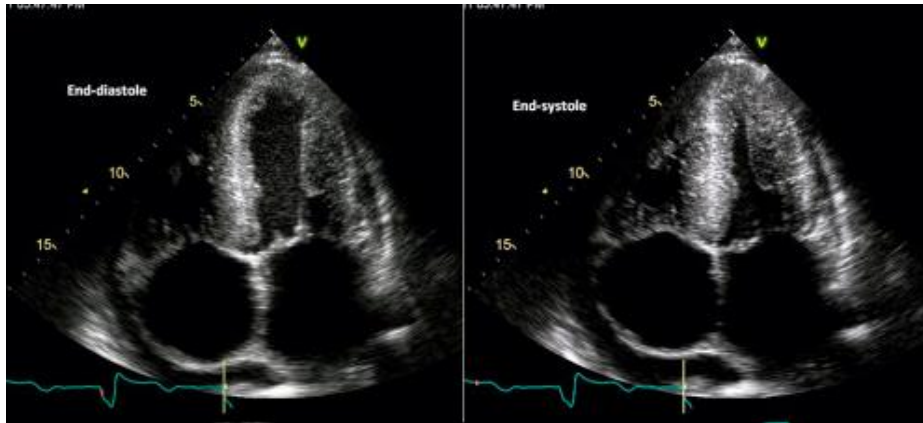
Sol atrial dilatasyon

Bozulmuş sistolik işleve rağmen dilate olmamış ventrikül

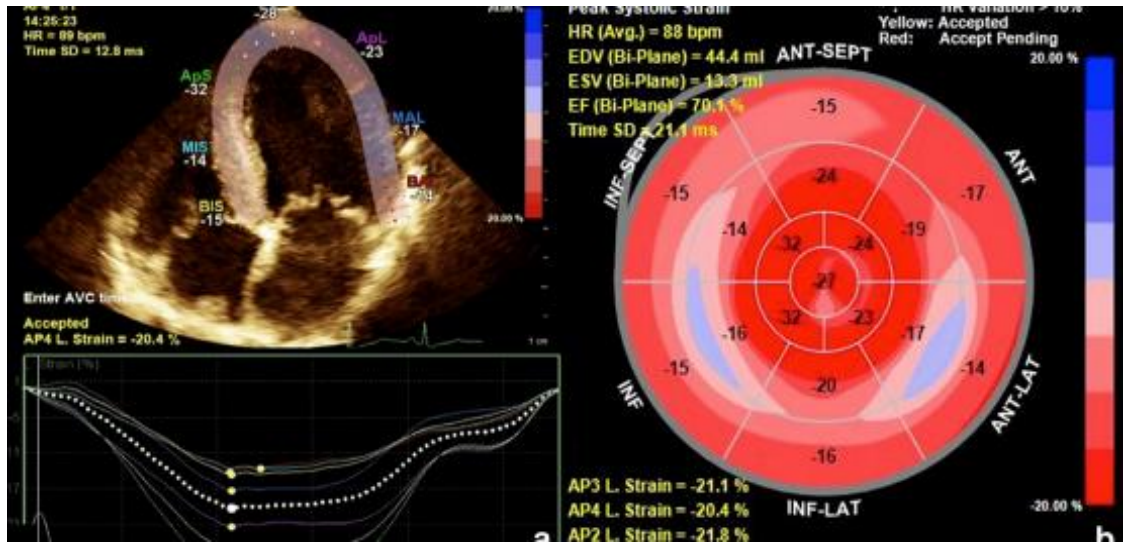
Apikalde korunmuş bazalde azalmış strain

Mitral ve triküspit kapakta kalınlaşma

Miyokard dokusunda benekli görünüm (77-78).



Şekil 2.9: Sol ventriküler hipertrofisi ve perikardiyal efüzyon



Şekil 2.10: Apikalde korunmuş bazallerde azalmış strain

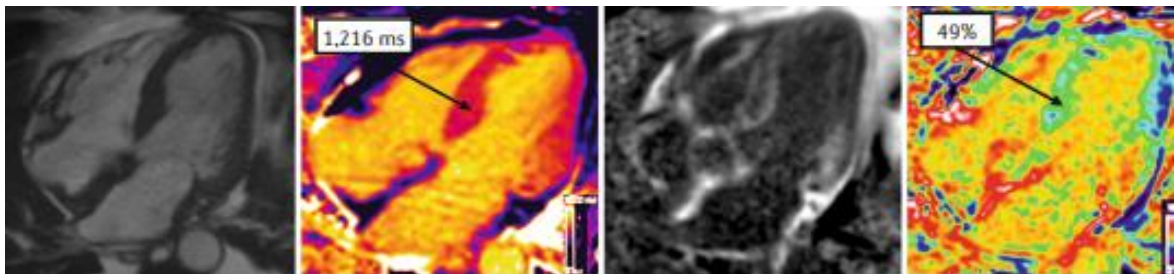
- Bnp ve Troponin

Bnp ve troponin değeri tanı testi olarak kullanılmayıp prognoz hakkında fikir verir (73).

- Kardiyak MR

Kardiyovasküler manyetik rezonans kardiyak amiloidoz tanısında önemli bir yere sahiptir. Özellikle ekokardiyografi ile ayırımı yapılamayan hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer hipertrofi ile giden kalp hastalıklarını amiloidozdan ayırmada oldukça başarılıdır (79).

Kardiyak amiloidozda subendokardiyal dokuda geç godolinyum tutulumu tanı için patagonomiktir. Kardiyak mr tanı koyma dışında amioid fibrilleri yükünü de göstermesi sebebi ile tedavi takibinde de kullanılmaktadır (80).



Şekil 2.11: Kardiyak MR 'da geç Godolinyum tutulumu

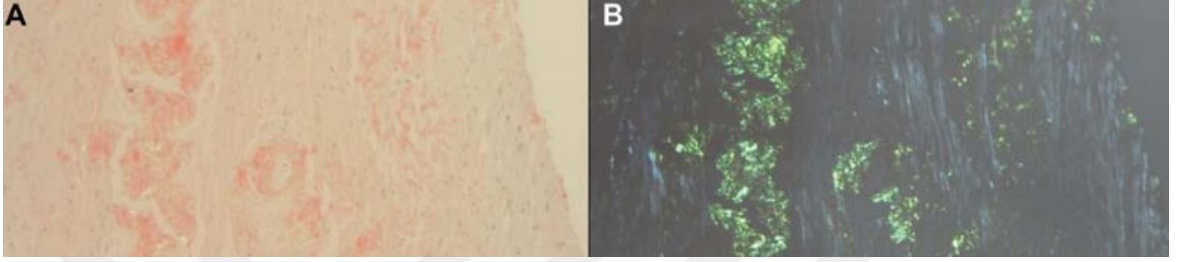
- Radyonüklid kemik sintigrafisi

^{99m}Tc-DPD kullanarak yapılan sintigrafi transtiretin kardiyak amiloidozu tanısında kullanılır Klinik olarak kardiyak transtiretin amiloidoz bulguları olan tüm

hastalarda pozitifdir. AL amiloidozunda tanı koymada kullanılmaz çok küçük bir kısmında pozitifdir (81).

- Histoloji

Kardiyak amiloidoz tanısı için altın standart yöntem endomiyokardiyal biyopsidir. Endomiyokardiyal biopsi kongo red boyama sonrası ışık mikroskopisi ve polarize ışık mikroskopisi altında incelenir. Amiloid fibrilleri ışık mikroskopisi altında somon pembesi polarize ışık mikroskopisi altında elma yeşili çift kırılım özelliği gösterirler (68).



Şekil 2.12: A) Işık mikroskopisi somon pembesi görünüm
B) Polarize ışık mikroskopisi elma yeşili çift kırılım

2.2.7. Kardiyak Amiloidoz Tedavisi

Kardiyak amiloidoz tedavisinde amaç kardiyovasküler komplikasyonların yönetimini sağlamak, anormal katlanmış amiloid fibrillerinin hücre dışı birikmesini engellemek ve seçilmiş vakalarda kalp naklidir.

2.2.7.1. Kardiyovasküler komplikasyonların yönetimi

Hasta eğitimi tuz ve sıvı kısıtlaması, diüretik titrasyonu kalp yetmezliği semptomlarının tedavisinde büyük öneme sahiptir. Kardiyak amiloidoz hastaları diğer kalp yetmezliği hastalarından farklı olarak otonomik disfonksiyon sebebi ile hipotansiyona yatkın olup günlük rutin de kullanılan kalp yetmezliği ilaçlarını tolere edemezler (ace-I, arb, b bloker, digoksin) (70).

Ciddi hipotansiyon olan hastalarda hipotansif semptomları azaltmak için midodrin ve kompresyon çorapları kullanılabilir. Bu hastalarda fludrokortizon sıvı tutulmasını artırıp kalp yetmezliği semptomlarını kötüleştirmediği için kullanımı önerilmez (3).

2.2.7.2. Hastalığın seyrini değiştiren tedaviler

- Al amiloidozu tedavisi

Al amiloidozunda ana tedavi klonal plazma hücre popülasyonuna yönelik kemoterapidir. En sık kullanılan kemoterapötik ajan proteazom inhibitörü olan

Bortezomib'dir. Al miloidozunda kullanıldığında %60'a varan hematolojik iyileşme sağlar. Bortezomib genellikle düşük doz siklofosfamid ve dexametazon ile kombine edilir (82-83).

- Transtiretin amiloidozu tedavisi

Transtiretin amiloidozunda tedaviler Al amiloidozunda olduğu gibi yüz güldürücü değildir. Transtiretin varyantını ortadan kaldırmak için özellikle Val30met mutasyonu ile bağlantılı olup erken nöropatisi gelişen hastalarda karaciğer nakli düşünülebilir. Çoğu hastada karaciğer nakline rağmen kardiyak amiloidoz progresif şekilde ilerlemeye devam eder (3).

Transtiretin amiloidoz tedavisinde faz III aşamasında devam eden çalışmalar olup bunların ileride umut verici olacağı düşünülmektedir (70).

Transtiretin tetramer stabilizatörleri (Tafamidis, diflinusal)

Transtiretin amiloid bozucular (Doksisiklin/tauroursodeoksikolik asit, yeşil çay)

Transtiretin gen susturucu (siRNA (patisiran), antisens oligonükleotitler).

2.2.7.3. Kalp nakli

Amiloidoz hastalarında kalp nakli sınırlı ve seçilmiş vakalarda öncelikli olarak da Al amiloidozunda düşünülebilir. Al amiloidozunda tedavi sonrası hastaların çoğunda kalp yetmezliği semptomları geriler. Tedavi sonrası kardiyak semptomları gerilemeyen yada lokalize kardiyak tutulumu olup bozulmuş kardiyak fonksiyon sebebi ile kemoterapi alamayan hastalarda düşünülebilir (64).

2.3. KORONER AKIM REZERVİ

Koroner akım rezervi tanımı ilk kez 1974 yılında Lance Gould tarafından ortaya atılmıştır. Normal koşullar altında, endotelial disfonksiyon yokluğu ve koroner arter stenozu yokluğunda koroner arterler miyokardın oksijen ihtiyacını karşılamak için kan akımını dört ile altı kat arasında arttırabilir. Oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda koroner akımının artması damar direncinin azalması ve arteriolar yataktaki vazodilatasyon ile olur (84).

Koroner akım rezervi miyokardın oksijen talebinin arttığı durumlarda koroner arterlerin genişleyebilmesi ve akım miktarını arttırabilme kapasitesine denir. Koroner akım rezervi hiperemi durumundaki kan akımının dinlenme halindeki akımına oranı ile hesaplanır. $KAR > 2$ olan hastalar normal kabul edilir (84).

Koroner akımı hiperemik duruma getirmek için farmakolojik ilaçlar kullanılır. Farmakolojik olarak en sık kullanılan ilaçlar adenozin ve dipiridamol'dür. Adenozin dipiridamol'e göre daha hızlı etki gösterip etki süresi daha kısadır (85).

- Adenozin

Birden çok farklı resöptere bağlanarak etki eder ve bu nedenle birden çok fizyolojik etkiye sahiptir. Koroner damar yatağında genişleme yaparak koroner kan akımını artırır. Kısa etkili olduğu için uygulama sırasında infüzyon şeklinde verilir. Uygulama esnasında yan etki olarak baş ağrısı, göğüs ağrısı bulantı görülebilir. A1 resöpteri üzerinden etki ederek av blok, A3 resöpteri üzerinden etki ederek bronkokonstriksiyon yapabilir. Bronkokonstriksiyon gelişmesi durumunda aminofilin verilebilir (86).

- Dipiridamol

Adenozin molekülünün yeniden hücreye alınmasını engeller. Bu yüzden adenozin ile benzer etkilere sahip olup daha uzun ömürlüdür. Göğüs ağrısı, bulantı, yüzde kızarma, nefes darlığı olması durumunda ıv aminofilin verilebilir (86).

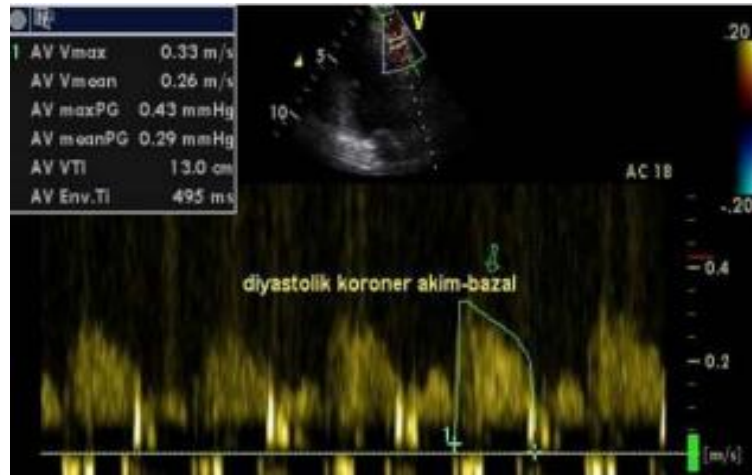
Koroner akım rezervi invaziv olarak ölçülebildiği gibi transtorasik ekokardiyografi, transösafagial ekokardiyografi ve Pet-Ct gibi invaziv olmayan yöntemlerle de ölçülebilir. KAR ölçmek için en sık kullanılan yöntem kolay ulaşılabilirlik ve ucuz maliyet açısından TTE'dir (87-88-89).

Transtorasik ekokardiyografi ile koroner akım rezervi değerlendirilirken hasta sol lateral dekübit pozisyonuna yatırılır, ardından modifiye parasternal görüntülerden LAD mid ve distal segment akımları değerlendirilir (87).

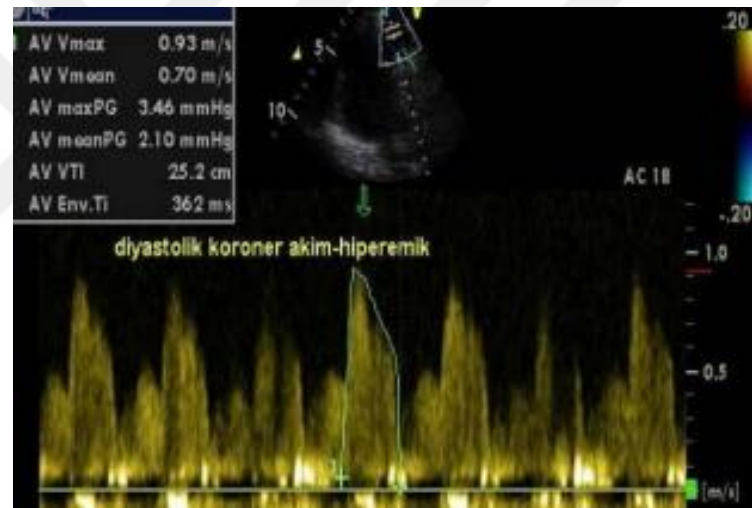


Şekil 2.13: TTE'de LAD mid akımı

Modifiye parasternal görüntülerinden LAD akımı bulunduğundan sonra dinlenme halinde pulsed-wave Doppler ile LAD akımı ölçülür, ardından farmakolojik ajanlar ile hiperemi yaratılıp pulsed-wave Doppler ile pik akımı ölçülür (87).



Şekil 2.14: LAD bazal PW dopler akımı



Şekil 2.15: LAD hiperemik PW dopler akımı

Koroner akım rezervi ilk kez 40 yıl önce tanımlanan son yıllarda yapılan çalışmalar ile de popülerlik kazanmış bir konudur. Koroner akım rezervi iskemik kalp hastalıkları ve kalp yetmezliği hastalarında önemli bir prognostik değere sahiptir. Bilinen koroner arter hastalığı olan yada düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda KAR değeri azaldıkça kardiyak semptomlar artmış ve egzersiz kapasitesi azalmıştır (90).

2014 yılında Masanao Naya ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığı açısından yüksek risk kriterlerine sahip 290 hasta invaziv koroner angiografi ile koroner damarları görüntülenmiş bu hastaların eş zamanlı koroner akım rezervi incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda koroner anjiyografisinde ciddi düzeyde koroner arter hastalığı olanlarda KAR düşük bulunmuştur. Normal bir koroner akım rezervi ciddi

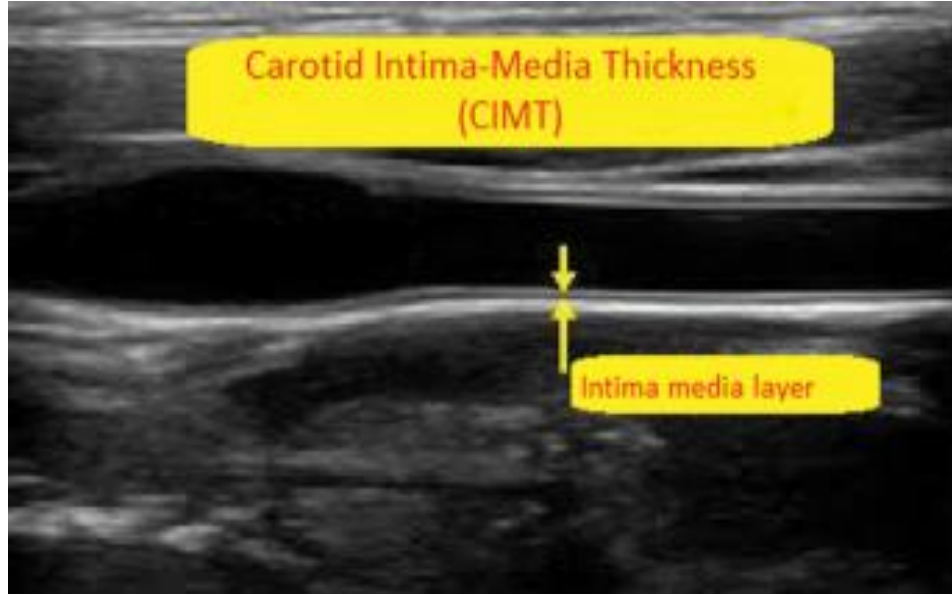
obstrüktif koroner arter hastalığını önemli ölçüde dışlar, negatif prediktif değeri yüksektir (91).

KAR klinikte sıklıkla kullanılsa da temel sorun anormal KAR değerinin azalmış koroner kan akımının etyolojisini aydınlatmada yetersiz kalmasıdır. Azalmış koroner kan akımı mikrovasküler disfonksiyon, obstrüktif koroner arter hastalığı yada mikrovasküler disfonksiyon ve obstrüktif koroner arter hastalığı kombinasyonu sonucu oluşabilir (6).

2.4. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Arterler en içte intima ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç farklı bölümden oluşur. İntima endotel hücrelerinin dizilimi oluşan bölge olup aterosklerozun başladığı yerdir. Media tabakası kas hücrelerinin, adventisya ise kollajen ve elastik liflerin bulunduğu yerdir. Karotis intima media kalınlığı ölçümü ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından yapılmıştır. Karotis intima media kalınlığı; intima ve media kalınlıklarının toplamı olup B-mod ultrasonografik görüntüleme ile yapılmaktadır. (92).

KIMK ölçümünü optimize etmek amaçlı Amerikan Ekokardiyografi Derneği tarafından yayımlanan protokole göre; karotis arterlerin iki boyutlu görüntülemesinde damarın transdüsera yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserden uzak olan posterior duvarının ayırt edilebilmesi gerekmektedir. Uygulamada kullanılacak transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz olmalıdır. Karotis-İMK değerlendirmesinde uygun olduğu gösterilen ve bu nedenle kullanılması önerilen bölge, ana karotis arterin (AKA) 1 cm'lik distal bölümü ve arka AKA duvarıdır. Bununla birlikte özellikle karotis plaklarının net olarak değerlendirilebilmesi ve bu plakların gözden kaçırılmaması için AKA ve internal karotis arterin (İKA) ön ve arka duvarlarının da taranması gerekir. Karotis arterlerde plaklar genellikle bulbus ve İKA segmentlerinde oluşmaktadır. B-mod inceleme esnasında oluşabilecek artefaktların oldukça yanıltıcı olabileceği unutulmamalı ve arter lümeninin doluşunu net görebilmek için renkli Doppler görüntüleme kullanılmalıdır. Uygun bir ölçüm için, öncelikle AKA'nın ön ve arka duvarlarının lümen-intima ve media-adventisya sınırları ayırt edilebilecek şekilde görüntülenmelidir. Her iki AKA'dan yapılacak İMK ölçümlerinin ortalaması alınmalıdır (93).



Şekil 2.16: Karotis intima media kalınlığı

Ateroskerozun genellikle yaşamın ilk dekatlarında ortaya çıktığı düşünülmektedir. Koroner arterler ve karotis arter aterosklerozdan en çok etkinen iki bölge olup koroner arter hastalığı ve karotis arter hastalığı arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Karotis intima media kalınlığı aterosklerozun erken belirteci olarak kullanılmaktadır (94).

Ateroskleroz için bilinen birçok risk faktörü KIMK ile ilişkilidir. Yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara gibi geleneksel KV risk faktörlerinin yanında homosistein, okside düşük dansite lipoprotein ve lipoprotein a gibi diğer risk faktörlerinin de karotis-IMK ile korelasyonu gösterilmiştir (95).

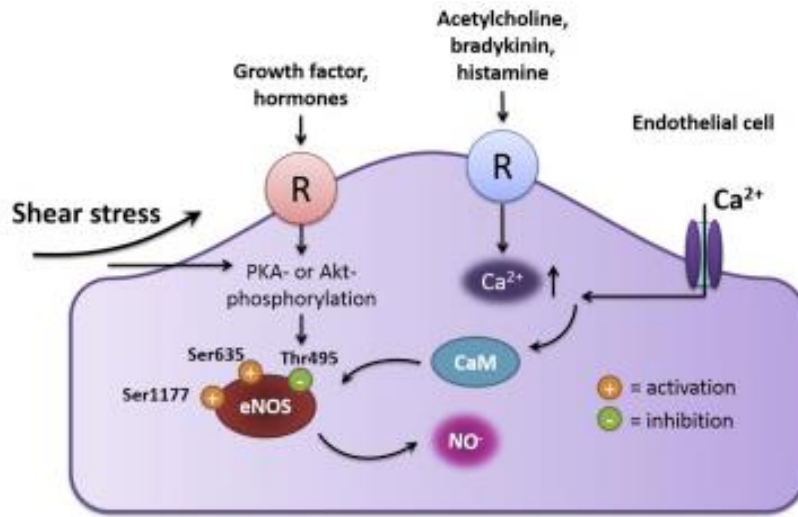
Bilindiği üzere ateroskleroz sistemik bir hastalıktır ve karotis-IMK'yi ölçmek suretiyle elde edilen veriler, vasküler yatağın diğer bölgelerinin durumu hakkında da önemli ipuçları verebilmektedir. Bu bağlamda, görüntülenen arterlerin karotis arter olmasına rağmen koroner arter hastalığı hakkında indirekt olarak bilgi verebileceği tezinden yola çıkılarak 2013 hasta ile Rotterdam kalsifikasyon çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada koroner kalsiyum skoru ile karotis-IMK arasındaki ilişki araştırılmış ve sonuçta geleneksek KV hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak karotis-IMK'de artışın tomografik koroner kalsiyum skorundaki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (96) Diğer taraftan, Kafetzakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise, koroner anjiyografi ile tespit edilen koroner arter hastalığı (KAH) (%50 nin üzerinde koroner arter darlığı olması) ve KIMK arasında bir korelasyon olduğu ve bu ilişkinin etkilenen koroner arter sayısı ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (97).

2.5. AKIM ARACILI DİLATASYON

Akım aracılı dilatasyon artan akıma bağlı damarların vazodilatasyon gösterebilme kapasitesidir. Brakial arter üzerinden akım aracılı dilatasyon ölçümü ilk kez 1989 yılında Anderson ve Mark tarafından tanımlanmıştır.1990 yılından sonra kullanımı yaygınlaşmış olup endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için sıklıkla kullanılan non invaziv, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntemdir (98).

Endotel damarların iç yüzeyini ve kalbin boşluklarını kaplayan tek katlı epitelyal yapıdır. Sağlıklı bir endotel sağlıklı bir kardiyovasküler sistem için ön koşuldur. Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan glikoprotein ve proteoglikanlardan oluşan glikokaliks tabakası vasküler duvar stresinin tanınması, duvar geriliminin ve kan akımının düzenlenmesine katkıda bulunur. Endotel hücrelerinden salınan vasküler gerilimi ve kan akımını düzenleyen nitrik oksit, prostasiklin, anjiotensin dönüştürücü enzim, endotelin -1, vasküler hücre adezyon molekülü 1, hücreler arası adezyon molekülü 1, E-selektin, von Willebrand faktörü, trombomodulin, doku plazminojen inhibitörü, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 gibi mediatörlerin dengesinin değişmesi sonucu endotelial disfonksiyon oluşur (99).

Akım aracılı dilatasyonda rol oynayan ana mediatör nitrik oksittir. Damardaki ani kan akımındaki artışa bağlı olarak (shear stress) endotel hücrelerinde hiperpolarizasyon gerçekleşir. Hiperpolarizasyon sonrası sarkoplazmik retikulumun açılması ile hüce içi kalsiyum miktarı artar. Artan kalsiyum miktarı kalmodulin üzerinde E-NOS'u aktive eder. L-argininden nitrik oksit sentezlenir. E-NOS aktivasyonu kalsiyum dışında fosforilasyonla da gerçekleşir. E-NOS Serin 635 ve Serin 1179 ile aktive Treonin 495 ile inhibe olur. Nitrik oksit de cGMP üzerinden vazodilatasyon yapar (100).

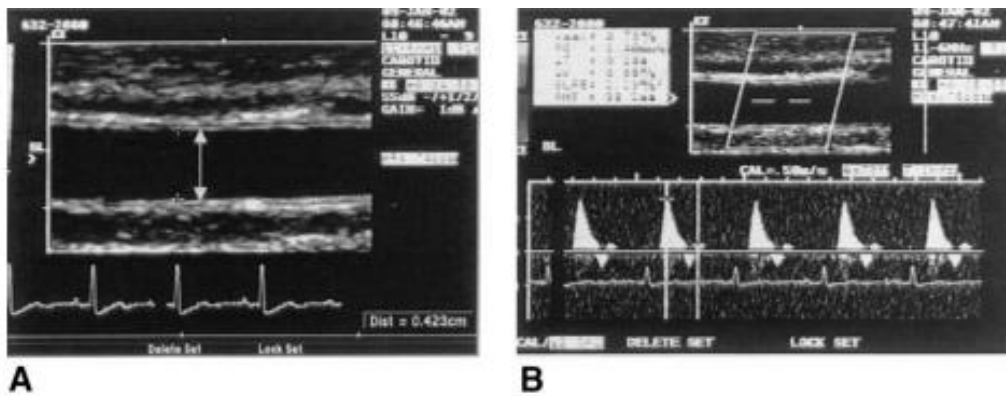


Şekil 2.17: Shear stress’de NO sentez yolu

Akım aracılı dilatasyon (FMD) hesaplanırken brakiyal arterde akıma bağlı bir uyarı oluşturmak amacıyla tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa yukarısına sarıldıktan sonra bazal brakial arter çapı ölçülür. Ardından manşon sistolik kan basıncı değerinin 50-60 mmHg üstünde basınca şişirilir ve kol iskemik kalacak şekilde 5 dakika boyunca arteriyel akım engellenir. Oluşan iskemiye bağlı gelişen vazodilatasyonu takiben kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon basıncı indirildikten 60 saniye sonra tekrar brakiyal arter çapı ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (98).

$$\text{FMD (\%)} = \frac{(\text{hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{bazal brakial arter çapı}) \times 100}{\text{Bazal brakial arter çapı}}$$

Akım aracılı dilatasyon değerlendirilmesi yapılırken çalışılan oda sessiz, karanlık olmalı oda sıcaklığı 23-26 °C derece arası tutulmalı. Mümkünse ölçümler sabah ve hastada 12 saat açlık sonrası yapılmalı. Hastalar ölçüm öncesi ağır yemekler, sigara, kafein tüketmemeli ve işlem öncesi sırt üstü pozisyonda 10 dakika dinlendirilmelidir (101).



Şekil 2.18: A) Brakial arteriniki boyutlu görüntüsü B) Braial arterin dopler görüntüsü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL KARARI

Çalışmaya İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19.10.2022 tarihinde 2022/0615 numaralı karar no alındıktan sonra başlandı. Çalışma Helsinki Bildirisi, İyi Klinik Uygulamalar ve İyi Laboratuvar Uygulamalarına uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMA ÖZELLİKLERİ VE HASTA SEÇİMİ

Çalışma 01.11.2022 -01.02.2023 tarihleri arasında prospektif vaka kontrollü olacak şekilde tasarlandı. Hastalar kardiyoloji polikliğine, EMG laboratuvarına ve dahiliye polikliğine başvuran kişilerden seçildi. Anamnez, fizik muayane ve laboratuvar sonuçları incelendikten sonra hastalar dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçildiler. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan sadece bilateral karpal tünel tanısı olan 29 hasta (KTS) amiloidoz tanısı konmuş bilateral karpal tünel sendromu olan 32 hasta (KTS-A) ve 36 kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalar ve kontrol grubundan yazılı ve sözlü onam alındı.

- Dahil edilme kriterleri;

18-75 yaş arası kişiler

EMG ile Bilateral karpal tünel sendromu tanısı konmuş olanlar

Biyopsi ile sistemik Amiloidoz tanısı olanlar

Çalışmaya katılmaya kabul edenler

- Dışlama kriterleri;

Bilinen koroner arter hastalığı

Kardiyak aritmi

Kalp kapak hastalığı

Kalp yetersizliği

Diyabetes mellitus

Periferik arter hastalığı

Secunder hipertansiyon

Kronik böbrek yetmezliği (GFR<60)

Kronik karaciğer yetmezliği

Astım bronşiyale ya da kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Gebelik

Çalışmayı anlayıp kabul edecek bilinç düzeyi veya cezai ehliyeti olmayan

Kanser hastalığı

Ekokardiyografi görüntü kalitesi düşüklüğü

Çalışmaya katılmayı kabul etmeme

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Kriterlere uygun 29 bilateral karpal tünel sendromu hastası, 32 amiloidozun eşlik ettiği bilateral KTS hastası ve 36 kontrol grubu ile çalışma gerçekleştirildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri, fizik muayane bulguları, özgeçmiş ve soygeçmişleri kayıt edildi. Hastaların boy ve kilosu kayıt edildi vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastane sistemi ve e nabız dan hastaların labarovutar değerlerine ulaşarak;hgb, plt, wbc, rbc, mcw, hct, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, alt, ast, tsh, t4, t3, hba1c, trigliserid, hdl, ldl ve total kolesterol değerleri kayıt altına alındı. Hastaların rutin ekokardiyografisi ile konvansiyonel ölçümleri yapıldı, sistolik ve diyastolik fonksiyonları incelendi. Koroner akım rezervi, karotis intima media kalınlığı, akım aracılı dilatasyonları ölçülerek kayıt edildi.

3.3.1. Transtorasik Ekokardiyografi

3.3.1.1. Konvansiyonel ölçümler

Araştırmaya alınan tüm hastaların kardiyak fonksiyonları Philips EPIQ 7C ekokardiyografi cihazı ile 7.5 MHz'lık transdüser ile sol lateral dekübit pozisyonunda ölçüldü, parasternal uzun aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntüde aort kapak seviyesinde M-Mod kursorü yerleştirilerek, sistolde, sol atriyal çap ölçüldü. Aynı görüntü penceresinde M-Mod kursorü mitral kapak uçları seviyesine yerleştirilerek, intraventriküler

septum diyastolik kalınlığı, sol ventrikül arka duvar diyastolik kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, ascendan aort çapı ölçüldü.

3.3.1.2. Sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Ejeksiyon fraksiyonu iki boyutlu görüntüleme ile apikal dört boşluk görüntülemeden Modifiye Simpson yöntemiyle hesaplandı.

3.3.1.3. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

Parasternal kısa aks görüntüsünde Pulsed-wave (PW) Doppler örnek hacmi sistolde pulmoner kapak annulus hizasına yerleştirilerek hız kaydı alındı. Bu kayıttan pulmoner ejeksiyon zamanı (pET), pulmoner akselerasyon zamanı (pAct) kayıt edildi.

Apikal beş boşluk görüntülemeye aort üzerine PW dopler koyularak aort ejeksiyon zamanı ve akselerasyon zamanı kayıt edildi.

Apikal dört boşluk görüntülemeye mitral kapak yaprakçıkları üzerine PW dopler koyularak mitral erken hızlı doluş velositesi (E), mitral geç doluş velositesi (A), deselerasyon zamanı E/A oranı kayıt edildi.

Apikal dört boşluk görüntülemeye sol ventrikülün lateral ve septal duvarının mitral annulus ile birleştiği bölgelere Doku dopler görüntüleme ile PW kursorü konularak erken diyastolik annulus hızı (E'), geç diyastolik annulus hızı (A'), sistolik annulus hızı (S'), annulus ejeksiyon zamanı (ET'), annulus izovolümetrik kontraksiyon (IVCT'), annulus izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT') ölçülerek kayıt edildi.

Apikal dört boşluk penceresinde Doku Doppler görüntüleme PW Doppler kursorü triküspit lateral annulusa yerleştirilerek erken diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aE'), gec diyastolik triküspit annulus hızı (tr-aA'), sistolik triküspit annulus hızı (tr-aS'), triküspit annulus ejeksiyon zamanı (tr-aET'), triküspit annulus izovolümetrik kontraksiyon zamanı (tr-aIVCT'), triküspit annulus izovolümetrik relaksasyon zamanı (tr-aIVRT') ölçülerek kayıt edildi.

3.3.1.4. Koroner akım rezervi

Sol lateral dekübit pozisyonunda modifiye iki boşluk görüntülemeye sol anterior inen arterin mid-distal kısmı görüntülenerek koroner akım hızları kayıt edildi. Ardından dipiridamol 0, 84 mg/kg/dk hızında 6 dakika intravenöz olarak verildikten sonra koroner akım hızları tekrar kayıt edildi. Her kayıttan en yüksek 3 ölçümün ortalaması alındı.

Maksimal vazodilatasyon sırasındaki diyastolik akım hızının bazal diyastolik akım hızına oranı hesaplanarak 2 ve üzerinde olan değerler normal kabul edildi.

3.3.2. Karotis İntima Media Kalınlığı

KİMK ölçümleri, Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu ile çalışma konusunu ve hasta verilerini bilmeyen ultrasonografi konusunda yetkin hekim tarafından, hastalar karanlık ve sessiz bir odada sırtüstü pozisyonda yatarak yapıldı. Bütün hastalarda sağ ve sol ana karotis arterler, internal karotis arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak morfoloji açısından incelendi. KİMK ölçümü her iki ana karotis arterde 3 ayrı noktadan yapıldı ve ölçülen KİMK değerlerinin milimetre cinsinden ortalamaları alındı. Aterosklerotik plaklı segmentler ölçümde kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümenin intima ve media-adventisya yüzeylerinin ekojenitelerinden yararlanılarak intima-media kalınlığı ölçüldü.

3.3.3. Akım Aracılı Dilatasyon Ölçümü

Akım aracılı dilatasyon, non-dominant kol brakial arterin ultrasonografik ölçümü ile değerlendirildi. Hastaların işlem öncesi yorucu egzersiz yapmış olmalarından kaçınıldı. İşlemden en az 12 saat önce kafeinli veya alkollü içeceklerin alınmamış olmasına dikkat edildi. Ortalama 23-26 °C sıcaklıkta bir ortamda on dakikalık istirahatten sonra öncelikle hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatırılarak brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossada palpe edildi. Logiq 5 ultrason tarayıcısının (General Electric Medical Systems, Wallingford, Connecticut, ABD) linear probu kullanıldı. Brakial arter, trase boyunca en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntülendi ve iki boyutlu görüntüleme için lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzlerin net olarak değerlendirebildiği bir segment seçildi. Brakial arter çapı EKG monitörizasyonuna göre diyastol sonunda üç kez ölçülerek bu üç ölçümün ortalaması alındı ve bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedildi. Ardından arter akımının tam olarak kesilmesi için manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarıldı ve manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Manşon indirildikten 60 saniye sonra, brakial arterin görüntüleri aynı segment üzerinden alındı. Üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (endotel bağımlı vazodilatör cevap =EBVC) kaydedildi. FMD bazal damar çapına (BDÇ) göre % (yüzde) artış olarak ifade edildi ve $FMD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ Standart sapma veya medyan ve çeyrekler açıklığı olarak sunulurken, kategorik değişkenler yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenler için dağılım örüntüleri ve varyansların eşitliği sırasıyla Shapiro-Wilk ve Levene testleri kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler için post-hoc Tukey ile tek yönlü ANOVA testi veya Games-Howell testi ile analiz yapıldı, Geri kalan bulgulara Kruskal-Wallis testi ve post-hoc Dwass-Steel-Critchlow-Fligner analizi ile kullanıldı. Kategorik değişkenler, ki-kare veya Fisher'in kesin testleri kullanılarak karşılaştırıldı ve ikili analizler için Bonferroni düzeltmesi yapıldı. KAR, FMD ve KIMK için, 7 karıştırıcı parametre (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sol ventrikül kütle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, glomerüler filtrasyon hızı ve C-reaktif protein) düzeltildikten sonra gruplar arasındaki farklılıkların devam edip etmediğini anlamak için kovaryans analizleri yapıldı. Bu son analizlerde, KAR ve KIMK değerleri için karekök dönüşümleri yapıldı. Post-hoc karşılaştırmaların etki gücünü değerlendirmek üzere Cohen'in (d) değeri hesaplandı. Korelasyon analizleri Pearson testi veya Spearman'ın rho ile yapıldı. Tüm frekans analizleri için, p değeri $<0,05$ olan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler için Jamovi (The Jamovi project (2022). Jamovi version 2.2 for Debian from <https://www.jamovi.org> adresinden alındı) ve Jasp (The Jasp team (2023) Jasp version 0.17.2. for Debian) istatistiksel yazılım paketleri kullanıldı

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 97 katılımcı tanılarına göre 3 gruba ayrıldı. Bu hastalardan 32 tanesi amiloidozun eşlik ettiği karpal tünel sendromu (KTS-A) , 29 tanesi karpal tünel sendromu (KTS) ve 36 tanesi kontrol grubu olarak belirlendi. KTS+KTS-A'lı hastaların yaş ortalaması $45,2 \pm 12,0$ idi ve hastaların 29'u (%47,5) erkekti. Bu 61 hastanın 32'sinde (%52,5) eş zamanlı biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz (KTS-A) vardı ve amiloidoz tanısı ortalama 7,0 (3,25 - 10,5) ay önce konulmuştu. KTS-A grubundaki hastaların %50'sinde (n=16) hafif zincir (AL) amiloidoz, %37,5'inde (n=12) serum amiloid-A (AA) tipi amiloidoz ve kalan %12,5'inde (n=4) transteritin amiloidozu mevcuttu. (**Tablo 4.1**, çalışma gruplarının temel özelliklerini özetlemektedir.) Hem KTS hem de KTS-A grubundaki hastalar kontrol grubundan daha ileri yaşta izlendi. Hem kontrol grubu hem de KTS-A grubuna kıyasla KTS grubunda kadın cinsiyet baskın izlendi. Ekokardiyografide, KTS-A grubundaki hastaların sol ventrikül kütle indeksi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubu veya KTS'li hastalara kıyasla daha düşük izlendi. Buna rağmen, ortalama mitral e' ve mitral E dalgasının ortalama e' oranı, KTS ve KTS-A gruplarındaki hastalarda benzerdi ve her iki parametre de kontrol grubuna göre önemli ölçüde farklı izlendi. (kontrollere karşı her iki grup için $p < 0.001$).

Tablo 4.1:Çalışmanın demografik ,labarotuvuar ve ekokardiyografik özellikleri

Karakteristik	Kontrol (n=36)	KTS(n=29)	KTS-A (n=32)	P değeri
Yaş	37.7 ± 6.4	46.2 ± 10.8 [†]	44.4 ± 13.2 [*]	<0.001
Cinsiyet	25 (71.4%)	9 (31.0%) [†]	20 (62.5%)	0.004
Vücut kite index (kg/m ²)	27.8 (26.2 - 29.0)	29.0 (26.3 - 33.3)	27.0 (26.0 - 29.5)	0.07
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	121.0 ± 11.6	122.0 ± 12.2	126.0 ± 16.1	0.50
Diyastolik Kan basıncı (mmHg)	80.0 (70.0 - 80.0)	80.0 (70.0 - 80.0)	79.5 (70.0 - 85.0)	0.43
Hemoglobin (g/dl)	14.4 ± 1.2	13.6 ± 1.8	13.3 ± 2.2	0.06
Kreatinin (mg/dl)	0.87 (0.79 - 0.90)	0.70 (0.60 - 0.80) [‡]	1.1 (0.87 - 1.2) [‡]	<0.001
e-GFR (ml/min/1.73m ²)	92.6 ± 15.2	101.0 ± 16.7	71.6 ± 26.8 [‡]	<0.001
HBA1C (mmol/L %)	5.6±0.3	5.6±0.4	5.5±0.3	0,615
Total kolesterol (mg/dl)	180.0 ± 30.1	191.0 ± 39.9	185.0 ± 23.4	0.50
LDL kolesterol(mg/dl)	113,6 ±33.2	112,7 ±30.4	118,8 ±15.5	0.644
HDL kolesterol(mg/dl)	42.7 ±9.7	46.4 ±10.5	40.9 ±9.7	0.086
Trigliserid(mg/dl)	151.8±79.1	129.4 ±75.6	139.6 ±31.8	0.336
C-reactive protein (mg/dl)	1.75 (0.94 - 3.02)	1.93 (1.39 - 2.82)	3.55 (1.00 - 5.00)	0.07
LV end-diastolik çapı (mm)	45.0 (42.0 - 48.5)	46.0 (45.0 - 48.0)	48.0 (46.8 - 50.3) [†]	0.002
LV end-sistolik çapı (mm)	28.0 (27.0 - 30.0)	28.0 (26.0 - 30.0)	31.0 (30.0 - 32.0) [‡]	<0.001
Septal duvar kalınlığı(mm)	9.6 ± 1.4	9.3 ± 1.2	9.8 ± 1.8	0.17
Posterior duvar kalınlığı (mm)	9.3 ± 1.2	9.3 ± 1.2	9.6 ± 1.5	0.57
LV mass index (g/m ²)	79.5 (60.3 - 87.2)	71.4 (65.9 - 82.2)	86.8 (80.8 - 102.0) [*]	0.004
LV ejeksiyon fraksiyonu (%)	67.7 ± 2.8	70.0 ± 4.4	64.5 ± 6.3 [*]	<0.001
Sol atrium	3.1±0.2	3.4±0.3	3.4±0.3	<0.001
Mitral E velocity (cm/s)	77.5 ± 15.5	73.1 ± 18.6	72.7 ± 15.5	0.42
Mitral E/A ratio	1.3 ± 0.29	1.1 ± 0.38	1.1 ± 0.25 [*]	0.02
Mean e' (cm/s)	17.6 ± 3.2	11.8 ± 3.5 [‡]	10.4 ± 3.7 [‡]	<0.001
Mitral E/mean e' ratio	4.5 ± 1.1	6.4 ± 1.3 [‡]	7.6 ± 2.6 [‡]	<0.001
Septal E '	15.9±3.8	10.7±3.0	9.2±2.4	<0.001
Septal A '	14.0±2.8	10±2.2	11.2±3.4	<0.001
Lateral E '	18.5±6.6	12.8±4.4	13.0±4.7	<0.001
Lateral A '	14.4.1±2.8	11.4±3.0	14.1±6.6	0.013

* p<0.05 † p<0.01 ‡ p<0.001

Koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı

Koroner akım hız rezervi her iki KTS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak azalmış izlendi. Bu fark, KTS'li hastalarda artan bazal akımın bir sonucuysen, KTS-A grubundaki hastalarda hiperemik akım da önemli ölçüde azalmıştı. KAR'ne benzer şekilde, FMD her iki KTS grubunda da anlamlı olarak daha düşüktü. Buna karşılık, yalnızca KTS-A'lı hastalarda artmış bir KIMK izlendi (Tablo 4.2). KIMK, KAR ve FMD hakkındaki veriler (Şekil 4.1) de verilmiştir.

Tablo 4.2: Çalışmadaki grupların KAR, FMD, KIMK ölçümleri

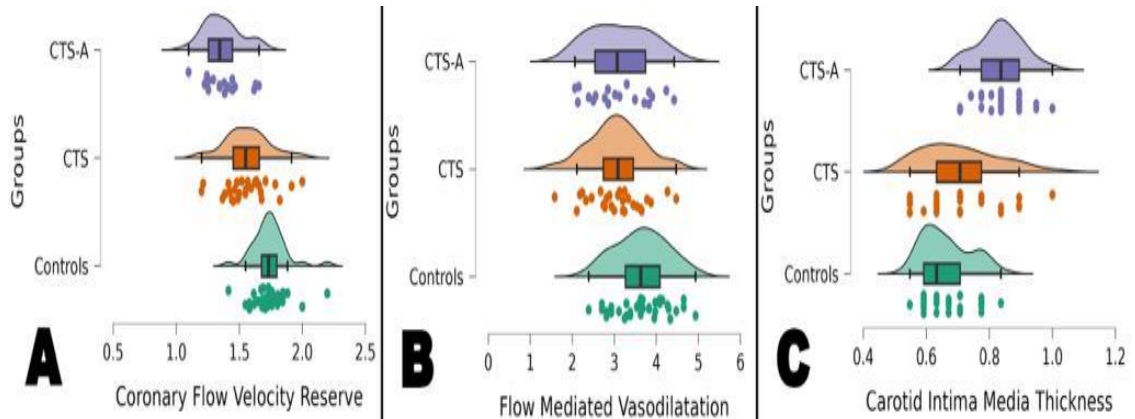
Karakteristik	Kontrol(n=36)	KTS (n=29)	KTS-A (n=32)	P değeri
Bazal akım hızı (cm/s) [§]	22.3 ± 3.2	29.2 ± 6.2 [‡]	30.9 ± 6.0 [‡]	<0.001
Peak akım hızı (cm/s) [§]	67.8 ± 14.2	70.4 ± 14.2	57.7 ± 14.2*	0.004
Koroner akım rezervi [§]	3.0 (2.8 - 3.2)	2.4 (2.1 - 2.8) [‡]	1.8 (1.6 - 2.1) [‡]	<0.001
Karotis intima media kalınlığı (mm)	0.40 (0.35 - 0.50)	0.50 (0.40 - 0.60)	0.70 (0.60 - 0.80) [‡]	<0.001
Akım aracılı dilatasyon [¶] (%)	13.7 ± 4.6	9.7 ± 4.0 [†]	10.3 ± 4.6*	0.001

* p<0.05

† p<0.01

‡ p<0.001

Şekil 4.1: Çalışmadaki grupların KAR, FMD, KIMK ölçümleri



KAR, KIMK ve FMD için çalışma grupları arasındaki farklar, yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, LV kütle indeksi, sol ventrikül ejeksiyon raksiyonu, C-reaktif protein ve glomerüler filtrasyon hızı için düzeltme yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.(KAR ve KIMK için $p<0.001$, FMD için $p=0.006$). Düzeltmeleri takiben aynı değişkenler için post-hoc karşılaştırmaları (**Tablo 4.3'te**) verilmiştir. Hem KTS hem de KTS-A grupları, kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha düşük KAR ve FMD'ye sahipken, KTS-A grubundaki hastalar KTS grubuna göre belirgin olarak daha düşük KAR değerine sahipti.Son olarak, KTS-A'lı hastalar, hem kontrol grubu hem de KTS'lilere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek KIMK değerine sahipken, KTS hastaları ve kontrol grubu arasında fark yoktu.

Tablo 4.3 KAR,KIMK,FMD için karıştırıcı değişkenler düzeltildikten sonra post-hoc karşılaştırma ve istatistiksel anlamlılık seviyeleri

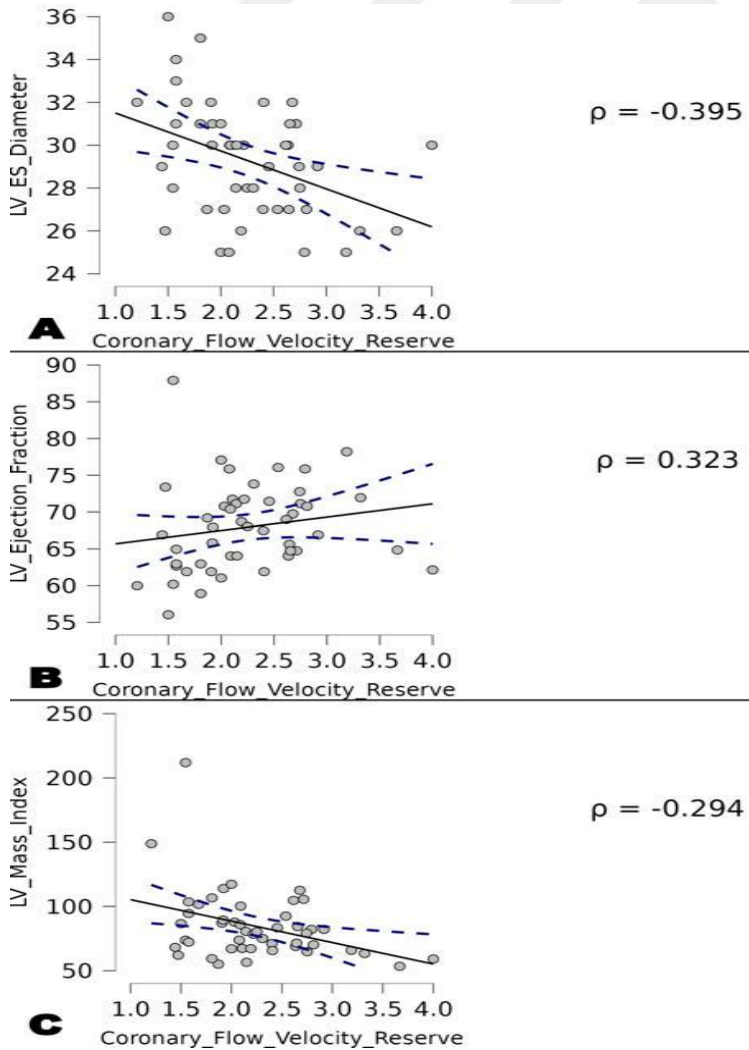
Karşılaştırma	Cohen's d (95%CI)	P değeri
Koroner akım rezervi		
KTS hastaları ve kontrol	0.85 (0.17 - 1.5)	0.03
KTS-A hastaları ve kontrol	2.24 (1.36 - 3.11)	<0.001
KTS-A hastaları ve KTS hastaları	1.39 (0.45 - 2.34)	0.009
Akım aracılı dilatasyon		
KTS hastaları ve kontrol	0.80 (0.13 - 1.46)	0.046
KTS-A hastaları ve kontrol	1.08 (0.28 - 1.88)	0.02
KTS-A hastaları ve KTS hastaları	0.29 (-0.61 - 1.19)	0.80
Karotis intima media kalınlığı		
KTS hastaları ve kontrol	0.31 (-0.31 - 0.94)	0.58
KTS-A hastaları ve kontrol	1.88 (1.18 - 2.58)	<0.001
KTS-A hastaları ve KTS hastaları	1.56 (0.78 - 2.34)	<0.001

Cohen d değeri : <0.2 etki büyüklüğü zayıf, 0.5 orta , >0.8 kuvvetli

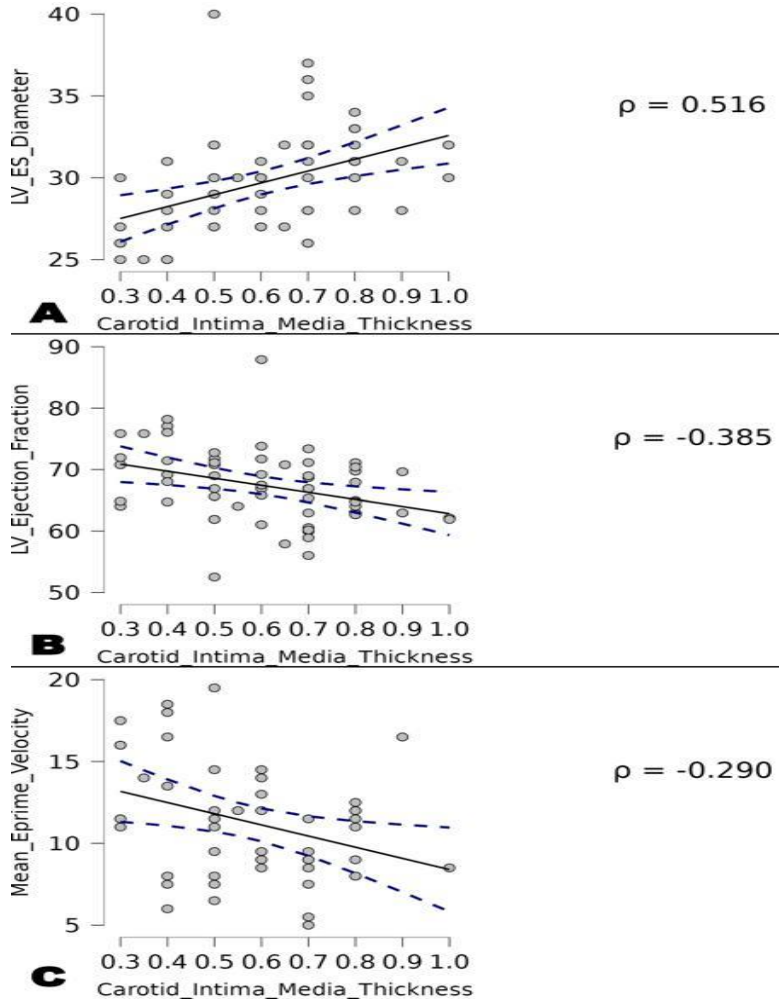
Korelasyon analizleri

Korelasyon analizlerinde KAR, LV sistol sonu çapı ($r=-0,395$, $p=0,006$), LV ejeksiyon fraksiyonu ($r=0,323$, $p=0,025$) ve LV mass indeksi ($r=-0,294$, $p=0,042$) ve LV kütlesi dahil olmak üzere LV yapısı ve fonksiyonunun ekokardiyografik indeksleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi. KIMK ile yaş ($r=0,291$, $p=0,023$), eGFR ($r=-0,414$, $p<0,001$), LDL-kolesterol ($r=0,303$, $p=0,025$), LV sistol sonu çapı ($r=0,516$, $p<0,001$), LV ejeksiyon fraksiyonu ($r=-0,385$, $p=0,002$) ortalama e' hızı ($r=-0,290$, $p=0,046$) dahil olmak üzere ekokardiyografik parametrelerle istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon izlendi. KAR ve KIMK arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi. ($r=-0,432$, $p=0,002$). Diğer bulguların aksine FMD, KAR ve KIMK dahil olmak üzere çalışılan parametrelerin hiçbirisiyle korelasyon göstermedi. Sol ventrikül yapısı/fonksiyonu üzerindeki ekokardiyografik indeksler ile KAR ve KIMK arasındaki korelasyonlar Şekil 4.2 ve Şekil 4.3'te verilmiştir.

Şekil 4.2 KAR'ı Etkileyen Ekokardiyografik Bulgular



Şekil 4.3 KIMK'ı Etkileyen Ekokardiyografik Bulgular



AA'lı hastalar ve diğer amiloidoz türleri

AA amiloidozu olan hastalar ile AL/TTR amiloidozu olan hastalar arasında KAR, FMD veya KIMK açısından anlamlı fark yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p > 0.05$). Ortalama KAR, AL/TTR amiloidozu olan hastalarda AA amiloidozu olanlara göre sayısal olarak daha düşüktü (1,67 (1,58 - 2,00) - 2,00 (1,83 - 2,51), $p = 0,19$), ancak Bayesian analizlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. ($\log BF_{10} = 0$).

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmamızda son yıllarda teşhis ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile farkındalığın arttığı sistemik amiloidoz, sistemik amiloidoz ile bilateral KTS birlikteliğinden yola çıkarak da (2) bilateral KTS ve amiloidoz hastalarında ateroskleroz ve mikrovasküler, endotelyal disfonksiyon belirteçleri olan koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığını incelemeyi amaçladık. Eşlik eden amiloidozu olan ve amiloidozu olmayan bilateral KTS hastalarından oluşan karışık bir kohortu içeren bu çalışmamızın sonucunda;

1. Mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkili olan KAR değerinin her iki KTS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı.
2. Endotelyal disfonksiyon ile ilişkili olarak akım aracılı dilatasyonu gösteren FMD'nin her iki KTS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı.
3. Subklinik ateroskleroz ile ilişkili KİMK değerinin tüm gruplar arasında karşılaştırıldığında yalnızca KTS-A'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olduğu gözlemlendi.
4. Korelasyon analizlerinde KAR'ın LV sistol sonu çapı, LV ejeksiyon fraksiyonu ve LV kütle indeksi dahil olmak üzere LV yapısı ve fonksiyonunun ekokardiyografik indeksleri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gösterdiği, KİMK'in ise LV sistol sonu çapı, LV ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama e' hızı gibi ekokardiyografik göstergelere ek olarak yaş, eGFR ve LDL-kolesterol ile anlamlı korelasyonlar gösterdiği saptandı. KAR ayrıca KİMK ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdi.

Koroner akım rezervi invaziv yada non invaziv olarak ölçülebilen mikrovasküler disfonksiyon belirteçlerindendir. Koroner akım değerindeki azalma endotelyal disfonksiyon kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve ölüm olmak üzere major kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur (102). KAR, kardiyovasküler hastalıklar dışında birçok hastalıkta da araştırılmış ve KAR'ın romatolojik hastalıklar, diyabet, yaş artışı sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz

kronik böbrek yetersizliği gibi birçok durumda ve çeşitli enfeksiyonlarda da azalarak bozulduğu gösterilmiştir (20-103-104).

Bunların dışında sistemik amiloidoz da KAR değerlerinde düşüklüğe neden olan, hücre dışı boşlukta yanlış katlanmış fibriler proteinlerin birikmesiyle oluşan bir diğer hastalıktır. Ek olarak kardiyak amiloidozis de kalpte hücre dışı amiloid infiltrasyonu ile karakterize miyokardın bir hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. Ek olarak proteinlerin medial tabaka ve periadventisyal dokularda birikmesi, küçük arterlerin ve arteriyollerin stenozuna ve dıştan basısına bağlı olarak obstrüktif arteriyopatiye yol açar (105-106). Birikme derecesi genellikle daha büyük muskuler veya konduit arterlerde şiddetli stenoz oluşturmak için yetersizdir, dolayısıyla organ iskemisi mikrovasküler tutulumun bir sonucudur (105,107-108). Amiloidoz hastalarında kardiyak tutulum, amiloid üretiminin altında yatan patogeneze bağımsız olarak, önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (3).

KTS-A grubuyla ilgili mevcut bulgular, kardiyak amiloidoz (KA) veya sistemik amiloidozlu hastalarda endotelial ve mikrovasküler değişiklikler gösteren önceki çalışmalara büyük ölçüde benzerlik göstermiştir ve bu nedenle benzer patofizyolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülmüştür (106-109). Özellikle, kalp tutulumunun nadir olarak kabul edildiği AA'lı hastalar da dahil olmak üzere, amiloidozun farklı nedenleri olan hastalarda bulgular farklılık göstermemiştir (110).

Son yıllarda yapılan çalışmalar da amiloidoz ile bilateral KTS arasında yakın ilişki olduğunu hatta bilateral KTS'nin amiloidozisin bir öncül hastalığı olduğunu göstermektedir (2). Aterosklerotik değişikliklerin çoğunun, KTS hastalarında ateroskleroz baskınlığından ziyade teşhis edilmemiş amiloidozla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (111-112). Bununla birlikte, KTS'li hastalarda, amiloidoz olmasa bile endotel disfonksiyonu belirtileri özellikle FMD değerinde azalma izlenmiştir. KTS ve aterosklerotik hastalığın çeşitli risk faktörlerini paylaştığı ve bu nedenle KTS'li hastalarda aterosklerozun erken belirtilerinin görülebileceği öne sürülmektedir (111-113) fakat ateroskleroz için önemli risk faktörleri olan hastalar bu çalışmanın dışında tutulduğundan, bunun mevcut bulgular için olası bir açıklama olduğunu düşünmemekteyiz.

M. Çalışkan ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı kronik inflamatuvar hastalığı olan 73 hasta ve sistematik inflamatuvar hastalığa eşlik eden sistematik amiloidoz tanısı olan 32 hastayı içeren koroner akım rezerv çalışmasında koroner akım rezervini sistemik amiloidoz tanısı olan grupta, kontrol grubu ve kronik inflamatuvar hastalık grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulmuşlardır. Sistematik amiloidoz uzun süreli kronik inflamasyona

maruziyet ile ortaya çıkabilmektedir, aynı zamanda bu süreç aterosklerozda da rol oynamaktadır (114). Bu çalışmada araştırmacılar amiloidoz hastalarında koroner akım rezervindeki azalmanın sadece kronik inflamasyonla açıklanamayacağını ve vasküler amiloid birikimine bağlı olduğunu da belirtmişlerdir (102). Bu haliyle amiloidoz hastalığında ek etkenler koroner akım rezervinin daha fazla azalmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu veriler ışığında amiloidoz hastalığında ve amiloid gelişmiş KTS olgularında KAR değerlerinin bozulduğu saptanmış olsa da biz bu çalışmamızda henüz amiloid gelişmemiş KTS'nin KAR değerlerini bozup bozmayacağını araştırmayı planladık ve amiloid monomerlerinin veya oligomerlerinin dokularda önemli amiloid birikintileri oluşmadan önce bile sitotoksik etkiler gösterdiği göz önüne alındığında, bu hastaların alt grubunda biyopsi negatif veya göze çarpmayan amiloidoz olabileceğini düşündük. (115-70). Şayet bir bozulma saptanırsa bu olgularda kardiyovasküler hastalıklara yönelik risk faktörleri ile mücadelenin hastalığın bağ dokusu dışı komplikasyonlarını azaltabileceğini öngörebiliriz.

2017 yılında Steen Poulsen ve arkadaşları endomiyokardiyal biopsi ile kardiyak amiloidoz tanısı almış 27 hasta ve 42 sağlıklı gönüllüde koroner akım rezervi ve sol ventriküler global longitudinal strain değerlerini karşılaştırmışlar ve çalışma sonucunda kardiyak amiloidoz tanısı alan hastalarda koroner akım rezervini ve sol ventriküler global longitudinal straini anlamlı olarak azalmış olarak bulmuşlardır. Koroner akım rezervindeki ve longitudinal straindeki azalmayı da hatalı katlanmış anormal proteinlerin vasküler birikimi sonucu olan endotelial disfonksiyona bağlamışlardır (116).

2014 yılında Şarmila Dorbala ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner angiografi ile epikardiyal koroner arter hastalığı dışlanan 21 kardiyak amiloidoz hastası ve 10 adet hipertansiyona bağlı sol ventriküler hipertrofisi olan hastada koroner akım rezervi ve miyokardiyal perfüzyon görüntülemeleri incelemiştir. Çalışma sonucunda amiloid grubunda epikardiyal koroner arter hastalığı olmamasına rağmen hastaların %50 sinde miyokardiyal perfüzyon görüntülemesinde iskemiye rastlanmış olup koroner akım rezervini daha düşük izlemişlerdir. Bu durumu amiloidoz hastalarında kalbin interstisyum ve perivasküler bölgelerindeki amiloid birikiminin koroner mikrovasküler direnci ve LV dolum basınçlarını arttırarak koroner mikrovasküler işlev bozukluğuna bağlı olduğunu savunmuşlardır (106). Biz de buradaki çalışmalara paralel olarak çalışmamızda KTS-A ve amiloidoz tanısı konulmamış KTS hasta grubunda KAR değerlerini, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bularak verilerimizin bu haliyle literatürle örtüşür olduğunu tespit ettik.

2018 yılında Brett Sperry ve arkadaşları karpal tünel gevşetme operasyonu olan 50 yaş üstü erkek ve 60 yaş üstü kadın olmak üzere toplam 98 hastayı incelemiştir. Hastaların %10'unda tenosinavyal biyopsi ile amiloid tanısı izlenmiş olup tanı konan hastaların tamamında bilateral karpal tünel sendromunun olduğu görülmüştür. Amiloidoz tanısı konan 10 hastanın 7 'si transtiretin amiloidozu, 2'si AL amiloidozu ve 1'inde tanımlanmamış amioid birikimi izlenmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak KTS'nin özellikle de bilateral KTS'nin amiloidoz ile yakın ilişkili olduğunu kardiyak amiloidoz tanısından 5-10 yıl önce ortaya çıktığını amiloidozun erken tanısı amaçlı tenosivyal biopsinin günlük pratikte uygulanmasının artması gerektiğini savunmuşlardır (117).

2022 yılında Oscar Westin ve arkadaşları ulusal kayıtları kullanarak 60-85 yaş arası son 5-15 yıl içerisinde bilateral KTS nedeniyle opere olmuş 250 hastada ekokardiyografi, teknesyum pirofosfat sintigrafisi ve serum idrar da monoklonal protein değerlendirmesi yaptılar. Değerlendirme sonucunda hastaların %4.8'inde wild tip transtiretin amiloidozu tanısı koymuşlardır. Tanı konan hastaların büyük çoğunluğu (12 hastadan 10 'u) Mayo sınıflamasına göre düşük risk grubunda izlendi. Oscar Westin ve arkadaşları bu sonuçlardan yola çıkarak bilateral KTS nedeniyle opere olmuş hastaların amiloidoz yönünden taranmasının erken tanı ve tedavi açısından gerekli olduğunu savunmuşlardır (118). Görüldüğü üzere amiloidoz ile bilateral KTS arasında yakın bir ilişki olduğu bu çalışmalarla da müşahade edilmektedir. Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak bilateral KTS hastalarında da KAR değerlerini incelediğimiz çalışmamızda amiloidoz tanısı alan hastalardakine benzer şekilde KAR değerlerinin azaldığı görülmüş fakat bu azalmanın gerçek mikrovasküler disfonksiyonda beklenen hiperemik akış hızındaki bir azalmadan ziyade artan bazal akış hızının bir sonucu olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun kesin nedeni net değildir ancak artan bazal akış hızı, amiloidle ilişkili vaskülopatinin erken evrelerini gösterebilir veya bu gruptaki diğer açıklanamayan faktörlerin bir sonucu olabilir. Bilateral KTS'nin amiloidoza ilerleyen kötüleşme sürecinde bir durak olduğu çıkarımı ile bu hasta grubundaki KAR azalması beklenen olası bir durumdur. Yapılan çalışmalarda KTS nedeni olabilecek amiloidoz dışı diyabet, obezite, romatolojik hastalıklar, sarkoidoz, akromegali, yaş ilerlemesi, vs gibi başka nedenler göz önüne alındığında bu durumlarda da KAR değerlerinin düştüğü literatür de belirtilmiştir. Bu haliyle çalışmamızda bu nedenlere de bağlı olabilecek amiloid dışı bilateral KTS'de saptanan KAR düşüklüğü olasıdır ve ilk defa çalışılmıştır (20, 103-104).

Endotelial disfonksiyon invaziv ve non invaziv yöntemler ile değerlendirilebilmektedir. Akım aracılı dilatasyon endotelial disfonksiyonun

değerlendirildiği non invaziv yöntemlerden biridir. Yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda brakiyal arterden ölçülen akım aracılı dilatasyon değerinin prognostik bir belirteç olduğu bildirilmiştir (5). Meta-analizlerde de brakiyal arterden ölçülmüş akım aracılı dilatasyon değerlerinin artışıyla hem düşük hem de yüksek risk gruplarında kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı belirtilmiştir (119). Sebebi ne olursa olsun, azalmış FMD genel popülasyonda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve FMD'si azalmış KTS hastalarının kardiyovasküler hastalık riski taşıyacağını düşünmekteyiz (115-120). Bununla birlikte, FMD'nin KTS hastalarında kırmızı bayrak işareti olarak işlev görüp görmeyeceği bilinmemektedir ve KTS hastalarında FMD'nin prediktör değerini anlamayı amaçlayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karotis intima media kalınlığı ateroskleroz taraması için yaygın olarak kullanılan non invaziv bir yöntemdir. Karotis intima media kalınlığındaki artış serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar ile yakından ilişkilidir. Genel popülasyonda, artmış bir KİMK, gelecekteki aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösteren ateroskleroz öncesi bir belirteçtir (121). Kardiyovasküler risk faktörlerinden hiperlipidemi ve hipertansiyon tedavisi ile karotis intima media kalınlığının gerilediği gözlemlenmiştir (122). Ultrasonografi ve doppler akım teknolojisinin belirli hastalık gruplarında sıkça kullanılmaya başlanması, erken aterosklerotik hastalığın non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Karotid İMK' daki artma subklinik aterosklerozun bir göstergesi olup bu değerlendirmenin Avrupa hipertansiyon ve primer korunma kılavuzlarında hedef organ hasarının teşhisi için tanısal yöntem bir yöntem olarak kullanımı önerilmektedir (123-124).

AL amiloidozlu hastalarda sağlıklı bireylere göre artmış KİMK saptanmış ve bu bulgu damar duvarında amiloid birikimine bağlanmıştır (109). Aterosklerotik lezyonlar içinde amiloid birikintilerinin oluşumunun, bilinen amiloidozu olmayan bireylerde bile aterosklerotik plakların büyümesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (125-126). Aterojenez için potansiyel bir sebep olarak, serum amiloid ile ilişkili protein A (SAA) düşünülmektedir Lipoproteinler ile SAA arasındaki etkileşimin, SAA'nın aterojenitesini değiştirdiği düşünülmektedir (127).

2007 yılında Karen Modesta ve arkadaşları 59 primer amiloidoz hastası ve 17 sağlıklı gönüllüde karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon değerlerini incelemişler, çalışma sonucunda amiloidoz tanısı olan hastalarda karotis intima media kalınlığında kontrol grubuna göre artış izlenirken brakial arterden ölçülen akım aracılı dilatasyon değerinde anlamlı düşüklük saptamışlardır (108). 2013 yılında Joong Hvn

Parkı ve arkadaşları inme ve kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 56 karpal tünel sendromu tanısı almış hastada karotis intima media kalınlığını araştırmışlar. Karpal tünel sendromu hastalarında kontrol grubuna göre karotis intima media kalınlığını artmış izleyip bunu da kronik inflamasyona bağlamışlardır (113).

Mevcut çalışmamızda KİMK değerlerinin sadece amiloidozu olan KTS hastalarında anlamlı derecede artmış olduğunu bulduk. Mevcut bulgular KİMK değerinin eşzamanlı amiloidozu olan hastalarda arttığını göstermektedir. Bu bulgulara ek olarak aterosklerotik plaklarda amiloid birikimi ve amiloid proteinlerinin aterojenik etkilerine ilişkin çalışmalara dayanarak, daha büyük arterlerdeki vasküler anormalliklerin, amiloid proteinleri, amiloid birikimi ve amilodoz ile ilişkili konvansiyonel risk faktörleri ile ilgili olduğunu, henüz bu birikimlerin olmadığı hasta gruplarında -bizim çalışmamızdaki sadece KTS grubu gibi- ise KİMK gibi subklinik aterosklerotik belirteçlerin anlamlı olarak artmayabileceğini düşünmekteyiz (125-127).

Çalışmamızda diğer çalışmalara ek olarak KTS hastalarında KAR değerleri incelendiği gibi FMD değerlerini de inceledik. Literatürle ve KAR değerleri ile uyumlu şekilde KTS-A grubunda ve sadece bilateral KTS'si olan hasta grubunda FMD değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış saptadık fakat KTS-A ve sadece KTS grupları karşılaştırıldığında FMD'de anlamlı değişiklik saptamadık.

Koroner mikrovasküler rezerv ile brakial arter gibi periferik arterlerden ölçülen akım aracılı dilatasyon yapılan çalışmalarda çoğu zaman korele olup benzer şekillerde etkilendikleri bilinse de bazı çalışmalarda bu korelasyon görülmeyebilmektedir. Ikonomidis I. ve arkadaşlarının romatoid artrit hastalarının tedavisi ile ilgili yaptıkları randomize bir çalışmada verilen tedavilerin KAR'a ve brakial arterden ölçülen FMD'ye farklı şekilde etki ettiği tespit edilmiştir (128). Bu çalışmada IL-1'in kardiyomiyosit mitokondrileri üzerindeki doğrudan zararlı etkisi ile ventrikül miyokart deformasyonuna, IL-6 aktivitesinin ise vasküler düz kas hücreleri ve arteriyel tabakalardaki kollajen döngüsü üzerindeki bilinen zararlı etkileri ile arteriyel sertlik oluşumunda daha fazla rol aldığına vurgu yapılmıştır. Amiloidozda ve KTS etyolojisinde rol oynayan çeşitli hastalıklar düşünüldüğünde bu mediatörlerin farklı oranda ve etkinlikte bulunuyor olması bizim çalışmamızda amiloidoz tanısı almış KTS ve sadece KTS hasta grupları arasındaki diğer parametrelerde olduğu gibi beklenen FMD farklılaşmasının oluşmamasını veya farklı oluşmasını açıklayabilir. Maalesef çalışmamızda KTS grubunda etyolojik açıdan tanımlama yapılmadığından bu faktörlerin nasıl etki ettiği tam olarak netleştirilememektedir. Yukarıda da bahsi geçen yapılan birçok çalışmada KAR, FMD ve

KİMK değerleri ve klinik, demografik özellikler, laboratuvar parametreleri ve çeşitli hastalıklar arasında ilişki ve korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda yaptığımız korelasyon analizinde KAR ve KİMK değerlerinde anlamlı ve iyi düzeyde bir korelasyon izlenmektedir.

Bu çalışmada KTS hastalarında KAR'deki azalma derecesinin sol ventrikül yapısındaki (özellikle kitle indeksi) ve fonksiyondaki değişikliklerle ilişkili olduğunu gözlemledik. Bu bulgu, KA hastalarında KAR'da (PET ile ölçülen) önemli bir azalma izleyen ve sol ventrikül kütlesi ile miyokardiyal kan akışı arasında ters bir korelasyon olduğunu gösteren Dorbala ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzerdir (106). Mitral anüler doku doppler ve sol atriyum boyutları ile değerlendirilen diyastolik parametrelerin hem amiloidoz hem de bilateral KTS grubunda kontrol grubuna göre bozulmuş olduğu görülmektedir. Bu diyastolik işlev bozukluğunun sol ventrikül diyastol sonu basıncının artmasına neden olarak koroner perfüzyon basıncını bozmak suretiyle koroner akım rezervini bozduğu söylenebilir.

2021 yılında Azer Rizikola ve arkadaşları böbrek yetmezliği ile takipli 100 hastada GFR değeri ve karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve GFR değeri azaldıkça karotis intima media kanlınlığının istatistiksel açıdan anlamlı şekilde arttığını gözlemlemişlerdir (129). Yine benzer şekilde ateroskleroz için bilinen geleneksel risk faktörleri olan hiperlipidemi, yaş, sigara ve diyabet ile KİMK arasında kuvvetli ilişki olduğu gösterilmiştir (95). Bizim çalışmamızda da KİMK ile yaş ve hiperlipidemi arasında anlamlı bir ilişki izlenmiş fakat bu ilişki KAR ve FMD ile net gösterilememiştir. Çalışmamızda yaklaşık yaş 45 civarındadır. Diğer çalışmalarda olduğu üzere daha ileri yaş değerlerinin bu değerleri ve korelasyonu etkilemesi daha olası gibi gözükmektedir. Bunun yanında yaş, glukoz intoleransı, inflamasyon göstergesi olan CRP yüksekliği, kronik böbrek yetersizliği ve bu gibi kardiyovasküler riskleri oluşturan faktörler çalışmalarda ilgili parametrelerle net ilişkili gözükmeseler de mikrovasküler disfonksiyona ayrı ayrı etkileri ile kümülatif olarak KAR bozulmasına neden olabilmektedirler.

Mevcut çalışmanın birkaç güçlü yönü ve sınırlaması vardır. i) Bilateral KTS hastalarının küçük bir kısmında biyopsi ile kanıtlanmış amiloidoz geliştiği göz önüne alındığında, örneklem boyutu küçüktü ve tek merkezli bir çalışmaydı ancak nadir görülen bir hastalık üzerine bir çalışma için kabul edilebilir olduğu düşünülmektedir. ii) Tüm ölçümler deneyimli araştırmacılar tarafından yapılmıştır ve çalışma grubumuzun KAR, FMD ve KİMK'in ultrasonografik ölçümlerini gerçekleştirme konusunda uzun bir geçmişi vardır. iii) KAR'ın ekokardiyografik ölçümü yaygın olarak kabul edilen bir yöntem

olmakla birlikte, tek bir arterden elde edilen bulguları diğer damarlar tarafından sağlanan tüm koroner bölgelere ekstrapole eder ve bu nedenle, farklı koroner arterler için KAR'daki bölgesel varyansları kaçırma veya KAR'ı eksik veya fazla tahmin etme riskini taşımaktadır. iv) Her bir amiloidoz alt grubundaki denek sayısının sınırlı olması nedeniyle, KTS-A'lı tüm hastalar tek bir çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bu nedenle, ölçümler bir ortalamayı temsil etmekte ve kesin bulgular belirli bir amiloidozlu hasta alt tipi için farklılık içerebilir. Alt grup analizleri bir fark göstermezken, bu analizlerin istatistiksel gücü, her bir alt gruptaki sınırlı sayıda vaka nedeniyle doğası gereği sınırlıdır. v) Sonuçların sağlamlığını artırmak adına çeşitli değişkenler için istatistiksel düzeltmeler yapılmış olsa da, sonuçları etkileyebilecek olan, randomize olmayan bir çalışmada karıştırıcıların tamamen düzeltilemeyeceği akılda tutulmalıdır. vi) Birçok farklı etyolojik nedeni olabilen amiloid olmayan bilateral KTS grubunun da nedenlerine yönelik etyolojik sınıflandırma yapılmamıştır.

6. SONUÇ

Bilateral KTS'si olan hastalarda mikrovasküler ve endotelial disfonksiyon ve subklinik ateroskleroz bulguları izlenmektedir. Gözlenen bu vasküler anomalilerin büyük oranda eşlik eden amiloidoz ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bilateral KTS hastalarında mikrovasküler disfonksiyon belirteçlerinin amiloidoz tanısı olanlara göre daha hafif, daha çok hiperemiye bir yanıt olarak etkilendiği görülmektedir. Bununla birlikte, KTS hastalarında anormal bir endotelial fonksiyon da bulunmaktadır. Bunun nedeni eşlik eden başka etyolojik hastalık süreçleri olabileceği gibi, amiloidoz hastalarının öyküsünde azımsanmayacak oranda bilateral KTS bulunması sebebi subklinik amiloidoz da olabilir. Böylece bilateral KTS hastalarında mikrovasküler ve endotelial disfonksiyonunun henüz tanı konulmamış amiloidozun göstergesi olabileceği düşünülebilir. Bu veriler ışığında bilateral KTS'si bulunan hastalarda mikrovasküler ve endotelial disfonksiyonu ve aterosklerozu belirleyen invaziv olmayan, görece masrafsız ve kolay uygulanabilir bahsi geçen bu tetkikleri uygulamak amiloidoza ilerleyişi takip etmede, kardiyovasküler hastalığın erken teşhisinde önemli rol oynayabilir. Net verilere ulaşmak için daha geniş kapsamlı ve etyolojiye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, Caliendo P, Hobson-Webb LD. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol*.2016 Nov;15(12):1273-1284. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30231-9. Epub 2016 Oct 11. PMID: 27751557.
2. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am*.2019 Oct;44(10):868-876. doi: 10.1016/j.jhsa.2019.06.016. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400950
3. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*.2018 Apr 1;18(Suppl2):s30-s35. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30. PMID: 29700090; PMCID: PMC6334035
4. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*.2016;23(1):18-31. doi: 10.5551/jat.31989. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26460381.
5. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*.2008 Jul-Aug;15(4):157-63. doi: 10.1080/10623320802228872. PMID: 18663619
6. De Bruyne B, Penicka M. Coronary flow velocity reserve and survival. *JACC Cardiovasc Imaging*.2012 Nov;5(11):1086-7. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.001. PMID: 23153907.
7. Eroğlu S, 2013 Karpal tünel sendromu ve tanısında kullanılan elektrodagnostik yöntemler Harran üniversitesi tıp fakültesi dergisi cilt 10 sayı 2
8. Rotman MB, Donovan JP. Practical anatomy of the carpal tunnel. *Hand Clin*.2002 May;18(2):219-30. doi: 10.1016/s0749-0712(01)00003-8. PMID: 12371025.
9. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*; 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics.1994
10. Richman J, Gelberman R, Rydevik B, Gyls-Morin V, Hajek P, Sartoris D. Carpal tunnel volume determination by magnetic resonance imaging threedimensional reconstruction. *J Hand Surg* 1987;12: 712-7
11. Papaioannou T, Rushworth G, Atar D, Dekel S. Carpal canal stenosis in men with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clin Ortho Rel Res* 1992;285: 210-3
12. Demircay E, Civelek E, Cansever T, Kabatas S, Yilmaz C. Anatomic variations of the median nerve in the carpal tunnel: a brief review of the literature. *Turk Neurosurg*.2011;21(3):388-96. doi: 10.5137/1019-5149. JTN.3073-10.1. PMID: 21845577.
13. Netter atlas of human anatomy 2019.
14. Sternbach G. The carpal tunnel syndrome. *J Emerg Med*.1999 May-Jun;17(3):519-23. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00030-x. PMID: 10338251.
15. Putnam JJ. A series of cases of paresthesia, mainly of the hands, of periodical recurrence, and possibly of vaso-motor origin. *Arch Med* 1880;4:147-62
16. Açıkgöz B, Sümer M, 2000 Karpal tünel sendromu *Türk Nöroşirojisi Dergisi*
17. Bagatur AE, Zorer G, Oral B. [The role of magnetic resonance imaging in carpal tunnel syndrome. Correlation of clinical, electrodiagnostic, and intraoperative findings and staging]. *Acta Orthop Traumatol Turc*.2002;36(1):22-30. Turkish. PMID: 12510107.
18. Atroshi I. , Gummeson C, Johnsson R. , Ornstein E. , Ranstam J. Rosen I. , “Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population”, *JAMA*, 282: 153-158, (1999)
19. Nordstrom D. L., DeStefano F. , Vierkant R. A. , Layde P. M. , “Incidence of diagnosed carpal tunnel syndrome in a general population”, *Epidemiology*, 9: 342-345, (1998).
20. Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J*.2008 Jan;77(1):6-17. PMID: 18269111; PMCID: PMC2397020.

21. Bram Wr, Wright Ad, Wilkinson M. Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel; six cases treated surgically. *Lancet*.1947 Mar 8;1(6443-6445):277-82. doi: 10.1016/s0140-6736(47)90093-7. PMID: 20287146.
22. Silverstein BA, Fine LJ, Armstrong TJ. Occupational factors and carpal tunnel syndrome. *Am J Ind Med*.1987;11(3):343-58. doi: 10.1002/ajim.4700110310. PMID: 3578290.
23. Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*.2015 Jan;20(1):4-9. PMID: 25630774; PMCID: PMC4727604.
24. Ibrahim I, Khan WS, Goddard N, Smitham P. Carpal tunnel syndrome: a review of the recent literature. *Open Orthop J*.2012;6:69-76. doi: 10.2174/1874325001206010069. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22470412; PMCID: PMC3314870.
25. Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin*.2002;18(2):231–41
26. Alfonso C, Jann S, Massa R, Torreggiani A. Diagnosis, treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurol Sci*.2010 Jun;31(3):243-52. doi: 10.1007/s10072-009-0213-9. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20145967.
27. Burns TM. Mechanisms of acute and chronic compression neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy*.4th. Amsterdam: Elsevier; 2005. pp.1391–402.
28. Millesi H, Zöch G, Rath T. The gliding apparatus of peripheral nerve and its clinical significance. *Ann Chir Main Memb Super*.1990;9(2):87-97. doi: 10.1016/s0753-9053(05)80485-5. PMID: 1695518.
29. LaBan MM, MacKenzie JR, Zemenick GA. Anatomic observations in carpal tunnel syndrome as they relate to the tethered median nerve stress test. *Arch Phys Med Rehabil*.1989;70(1):44–6
30. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol*.2002 Sep;113(9):1373-81. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00169-4. PMID: 12169318.
31. MacDermid JC, Doherty T. Clinical and electrodiagnostic testing of carpal tunnel syndrome: a narrative review. *J Orthop Sports Phys Ther*.2004 Oct;34(10):565-88. doi: 10.2519/jospt.2004.34.10.565. PMID: 15552704.
32. Hirata H, Nagakura T, Tsujii M, Morita A, Fujisawa K, Uchida A. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. *J Pathol*.2004 Dec;204(5):605-12. doi: 10.1002/path.1673. PMID: 15538733.
33. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, Wold LE, An KN. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*.2004 Jul;86(7):1458-66. doi: 10.2106/00004623-200407000-00014. PMID: 15252093.
34. Lundborg G. Nerve entrapment. In: Lundborg G, editor. *Nerve injury and repair*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 1988. pp.102–48.
35. Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Aprile I, Tonali P. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. Italian CTS Study Group. *Neurology*.1999 Nov 10;53(8):1654-9. doi: 10.1212/wnl.53.8.1654. PMID: 10563608.
36. Keskin D, Uçan H, Babaoğlu S ve ark. Karpal tünel sendromlu hastalarda klinik, elektromiyografik bulguların ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*.2008;28:456-61
37. Ekstremitelerin Tuzak ve Kompresyon Mononöropatileri 2020 Uzm. Dr. Halit FİDANCI, Uzm. Dr. İlker ÖZTÜRK
38. Kürklü M, 2015 Carpal tunnel syndrome and other entrapment neuropathies of the median nerve *Totbid dergisi*
39. İsmet M. Melek, Taşkın Duman Yurdal Serarslan, Carpal Tunnel Syndrome Pamukkale Medical Journal
40. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther*.2004 Apr-Jun;17(2):309-19. doi: 10.1197/j. jht.2004.02.015. PMID: 15162113.
41. Wright AR, Atkinson RE. Carpal Tunnel Syndrome: An Update for the Primary Care Physician. *Hawaii J Health Soc Welf*.2019 Nov;78(11 Suppl 2):6-10. PMID: 31773104; PMCID: PMC6874691.
42. Ertekin C. Klinik Elektromiyografi. İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, ; 261-265, 1977.
43. Ulvi H, Yiğiter R, 2004 Karpal tünel sendromunda tanı ve tedavi yaklaşımları *Van tıp dergisi*

44. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand.*1997 Oct;96(4):211-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.1997.tb00271.x. PMID: 9325471.
45. Uluçlu M. Arif, 2005Mediyan sinir alanının Manyetik Rezonans Görüntüleme ile incelenmesi *Fırat Tıp Dergisi*
46. Buchberger W. Radiologic imaging of the carpal tunnel. *Eur J Radiol.*1997 Sep;25(2):112-7. doi: 10.1016/s0720-048x(97)00038-7. PMID: 9283839.
47. Yorulmaz İ, 2000 Karpal tünel sendromunda ultrasonografik bulgular *Ege Tıp dergisi* cilt 39 sayı 1
48. Özdemir Ö, 2021 Karpal Tünel Sendromu Tanısı Alan Hastaların Ağrı Durumlarında Kullandıkları Yöntemler *kırşehir ahi evrean üniversitesi sağlık bilimleri Enstitüsü Dergisi* Cilt 1 sayı 1
49. İkbal S, 2014 Karpal Tünel Sendromu Tedavisinde Fizik Tedavi Modalitelerinin Yeri: Derleme *Türk osteoporoz dergisi*
50. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician.*2003 Jul 15;68(2):265-72. PMID: 12892346.
51. Şavk Ş. Ö.2002 Karpal tünel sendromunun cerrahi dekompresyonunda standart ve mini insizyon tekniklerinin karşılaştırılması *Adü Tıp Dergisi*
52. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.*2016 Jun 25;387(10038):2641-2654. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X. Epub 2015 Dec 21.
53. Chuang E, Hori AM, Hesketh CD, Shorter J. Amyloid assembly and disassembly. *J Cell Sci.*2018 Apr 13;131(8):jcs189928. doi: 10.1242/jcs.189928. PMID: 29654159; PMCID: PMC5963839.
54. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am.*2013 May;39(2):323-45. doi: 10.1016/j.rdc.2013.02.012. Epub 2013 Mar 13. PMID: 23597967.
55. Kyle R. A. , Greipp P. R. , O'Fallon W. M. Primary systemic amyloidosis: Multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood.*1986;68:220-224. doi: 10.1182/blood.V68.1.220.220.
56. Milani P. , Basset M. , Russo F. , Folli A. , Merlini G. , Palladini G. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood.*2017;130:625-6
57. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.*2018 Nov;44(4):585-603. doi: 10.1016/j.rdc.2018.06.004. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30274625.
58. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2015 Sep;86(9):1036-43. doi: 10.1136/jnnp-2014-308724. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25604431.
59. Sarsık B 2009 Beta -2 mikroglobulin amiloidozu (AB2 M) (dializle ilişkili amiloidoz) *Ege tıp dergisi*
60. Westermark P. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Ups J Med Sci.*2012 May;117(2):244-50. doi: 10.3109/03009734.2012.654861. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22335280; PMCID: PMC3339556.
61. Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. *J Clin Oncol.*2011 May 10;29(14):1924-33. doi: 10.1200/JCO.2010.32.2271. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21483018; PMCID: PMC3138545.
62. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation.*2005;112:2047-60
63. Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Maestrini V, Lane T, Gilbertson JA, Hutt DF, Lachmann HJ, Whelan CJ, Wechalekar AD, Herrey AS, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Differential Myocyte Responses in Patients with Cardiac Transthyretin Amyloidosis and Light-Chain Amyloidosis: A Cardiac MR Imaging Study. *Radiology.*2015 Nov;277(2):388-97. doi: 10.1148/radiol.2015141744. Epub 2015 May 21. PMID: 25997029.
64. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol.*2016 Sep 20;68(12):1323-41. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.053. PMID: 27634125.
65. Dubrey SW, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk RH. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart.*1997 Jul;78(1):74-82. doi: 10.1136/hrt.78.1.74. PMID: 9290406; PMCID: PMC484868.

66. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*.2012 Sep 4;126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915. PMID: 22949539; PMCID: PMC3501197.
67. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts*.2014 Mar;5(1):45-54. doi: 10.1515/bmc-2013-0038. PMID: 25372741.
68. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, Berk JL, Seldin DC. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation* 2016; 133: 282–290.
69. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid*.2003 Sep;10(3):160-84. doi: 10.3109/13506120308998998. PMID: 14640030.
70. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail*.2019 Dec;6(6):1128-1139. doi: 10.1002/ehf2.12518. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31553132; PMCID: PMC6989279.
71. Biçer A.2020 Günlük pratikte tanıdan tedaviye amiloid kardiyomiyopati Çukurova Medical Journal
72. Cavusoglu Y, Ozpelit E, Celik A, Ikitimur B, Kayıkcıoglu M, Tokgozoglu L et al. [Cardiac amyloidosis: Recent advances in the diagnosis and therapy]. *Turk Kardiyol Dern Ars*.2019;47:1-34
73. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated AL cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1997; 80:1242-45
74. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC et al. High prevalence of intracardiac thrombi in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*.2019;73:1733-34
75. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of Arrhythmias in Cardiac Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*.2020 Apr;6(4):351-361. doi: 10.1016/j. jacep.2020.01.004. PMID: 32327068.
76. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis
77. Tuzovic M, Yang EH, Baas AS, Depasquale EC, Deng MC, Cruz D, Vorobiof G. Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Treatment Strategies. *Curr Oncol Rep*.2017 Jul;19(7):46. doi: 10.1007/s11912-017-0607-4. PMID: 28528458.
78. Falk RH, Quarta CC. Echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*.2015 Mar;20(2):125-31. doi: 10.1007/s10741-014-9466-3. PMID: 25597027.
79. Fontana M, Martinez-Naharro A, Hawkins PN. Staging Cardiac Amyloidosis With CMR: Understanding the Different Phenotypes. *JACC Cardiovasc Imaging*.2016 Nov;9(11):1278-1279. doi: 10.1016/j. jcmg.2016.02.035. Epub 2016 Aug 24. PMID: 27568113.
80. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev*.2015;20:133–44.
81. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*.2016;133:2404–12.
82. H. Jimenez-Zepeda, P. Duggan, P. Neri, *et al.* Bortezomib-containing regimens for the treatment of newly diagnosed and relapsed amyloid light chain amyloidosis: a single-center experience *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 16 (2016), pp. e79-e84
83. G. Palladini, S. Sachchithanantham, P. Milani, A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis *Blood*, 126 (2015), pp.612
84. Eugenio Picano 2015 Stress Echocardiography kitabı.
85. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol*.1991 Aug;18(2):485-91. doi: 10.1016/0735-1097(91)90604-8. PMID: 1856416.
86. Brian Griffffin, Venu Menon Griffin Kardiyovasküler El Kitabı 2021
87. Simova I. Coronary Flow Velocity Reserve Assessment with Transthoracic Doppler Echocardiography. *Eur Cardiol*.2015 Jul;10(1):12-18. doi: 10.15420/ecr.2015.10.01.12. PMID: 30310417; PMCID: PMC6159450.

88. Mayala HA, Bakari KH, Mghanga FP, ZhaoHui W. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease. *BMC Res Notes*.2018 Aug 6;11(1):566. doi: 10.1186/s13104-018-3667-0. PMID: 30081956; PMCID: PMC6080218.
89. Agati L, Renzi M, Sciomer S, Vizza DC, Voci P, Penco M, Fedele F, Dagianti A. Transesophageal dipyrindamole echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*.1992 Mar 15;19(4):765-70. doi: 10.1016/0735-1097(92)90515-o. PMID: 1545071.
90. Blomster JI, Svedlund S, U Westergren H, Gan LM. Coronary flow reserve as a link between exercise capacity, cardiac systolic and diastolic function. *Int J Cardiol*.2016 Aug 15;217:161-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.179. Epub 2016 May 3. PMID: 27183452.
91. Naya M, Murthy VL, Taqueti VR, Foster CR, Klein J, Garber M, Dorbala S, Hainer J, Blankstein R, Resnic F, Di Carli MF. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high-risk coronary artery disease on angiography. *J Nucl Med*.2014 Feb;55(2):248-55. doi: 10.2967/jnumed.113.121442. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24408896; PMCID: PMC3962818.
92. Ökçün B, 2013 Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi 16. seri
93. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, RemboldCM, Post WS; American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness TaskForce. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr*.2008 Feb; 21(2): 93-111; quiz 189-90. doi: 10.1016/j.echo.2007.11.011. Review. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*.2008 Apr; 21(4): 376. PMID: 18261694
94. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*.2020 Feb 25;2020:9879463. doi:10.1155/2020/9879463. PMID: 32185231; PMCID: PMC7063191.
95. Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr*.2007 Jul; 20(7): 907-14. Review. PMID: 17617324
96. Oei HH, Vliegenthart R, Hak AE, Iglesias del Sol A, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC. The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam coronary calcification study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1745-51.
97. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. *Atherosclerosis* 2004; 176: 1-19
98. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*.2003; 145(6): 943-51.
99. Mućka S, Miodońska M, Jakubiak GK, Starzak M, Cieślar G, Stanek A. Endothelial Function Assessment by Flow-Mediated Dilation Method: A Valuable Tool in the Evaluation of the Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health*.2022 Sep 7;19(18):11242. doi: 10.3390/ijerph191811242. PMID: 36141513; PMCID: PMC9517126.
100. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*.2015 Oct;129(2):83-94. doi: 10.1016/j.jphs.2015.09.002. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26499181.
101. Inoue T, Matsuoka H, Higashi Y, Ueda S, Sata M, Shimada KE, Ishibashi Y, Node K; Vascular Failure Workshop Group. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens Res*.2008; 31(12): 2105-13
102. Bulut M, Keles N, Caliskan Z, Kostek O, Aksu F, Ozdil K, Akcakoyun M, Demircioglu K, Yilmaz Y, Kanbay M, Caliskan M. Is the presence of AA amyloidosis associated with impaired coronary flow reserve? *Atherosclerosis*.2016 Aug;251:389-395. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.041. Epub 2016 May 27. PMID: 27282832.
103. Niewiara Ł, Kleczyński P, Guzik B, Szolc P, Baran J, Podolec J, Diachyshyn M, Żmudka K, Legutko J. Impaired coronary flow reserve in patients with poor type 2 diabetes control: Preliminary results from prospective microvascular dysfunction registry. *Cardiol J*.2022 Nov 7. doi: 10.5603/CJ.a2022.0100. Epub ahead of print. PMID: 36342032
104. Kul S, Kutlu GA, Guvenc TS, Kavas M, Demircioglu K, Yilmaz Y, Yakar HI, Kanbay A, Boga S, Caliskan M. Coronary flow reserve is reduced in sarcoidosis. *Atherosclerosis*.2017 Sep;264:115-121. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.005. Epub 2017 May 4. PMID: 28526473.

105. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *Am J Med.* 2000 Aug 15;109(3):181-8. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00471-x. PMID: 10974179
106. Dorbala S, Vangala D, Bruyere J Jr, Quarta C, Kruger J, Padera R, Foster C, Hanley M, Di Carli MF, Falk R. Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2014 Aug;2(4):358-67. doi: 10.1016/j.jchf.2014.03.009. Epub 2014 Jul 9. PMID: 25023822; PMCID: PMC4127145
107. Tsai SB, Seldin DC, Wu H, O'Hara C, Ruberg FL, Sanchorawala V. Myocardial infarction with "clean coronaries" caused by amyloid light-chain AL amyloidosis: a case report and literature review. *Amyloid.* 2011;18(3):160-164. doi:10.3109/13506129.2011.571319
108. Modesto KM, Dispenzieri A, Gertz M, Cauduro SA, Khandheria BK, Seward JB, Kyle R, Wood CM, Bailey KR, Tajik AJ, Miller FA, Pellikka PA, Abraham TP. Vascular abnormalities in primary amyloidosis. *Eur Heart J.* 2007 Apr;28(8):1019-24. doi: 10.1093/eurheartj/ehm066. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17430997
109. Wittich CM, Neben-Wittich MA, Mueller PS, Gertz MA, Edwards WD. Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovasc Pathol.* 2007;16(2):75-78. doi:10.1016/j.carpath.2006.09.011
110. Giannopoulos AA, Buechel RR, Kaufmann PA. Coronary microvascular disease in hypertrophic and infiltrative cardiomyopathies. *J Nucl Cardiol.* 2023;30(2):800-810. doi:10.1007/s12350-022-03040-2
111. Shiri R, Heliövaara M, Moilanen L, Viikari J, Liira H, Viikari-Juntura E. Associations of cardiovascular risk factors, carotid intima-media thickness and manifest atherosclerotic vascular disease with carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Apr 26;12:80. doi: 10.1186/1471-2474-12-80. PMID: 21521493; PMCID: PMC3116486
112. Durakoğlu ME, Çiçek Y, Kocaman SA, Sabri Balik M, Kirbaş S, Cetin M, Erdoğan T, Canga A. Increased pulse wave velocity and carotid intima-media thickness in patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2013 Jun;47(6):872-7. doi: 10.1002/mus.23672. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23519786
113. Park JH, Kim SN, Han SM, Cheon KY, Han SW, Kim JY, Baik JS, Park JH. Carotid intima-media thickness in patients with carpal tunnel syndrome. *J Ultrasound Med.* 2013 Oct;32(10):1753-7. doi: 10.7863/ultra.32.10.1753. PMID: 24065256
114. J. T. Willerson, P. M. Ridker, Inflammation as a cardiovascular risk factor, *Circulation* 109 (2004) II2eII10
115. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, Schou M, Maurer MS, Kristensen SL, Kober L, Gustafsson F. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jul 9;74(1):15-23. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.054. PMID: 31272537
116. Clemmensen TS, Eiskjær H, Mølgaard H, Larsen AH, Soerensen J, Andersen NF, Tolbod LP, Harms HJ, Poulsen SH. Abnormal Coronary Flow Velocity Reserve and Decreased Myocardial Contractile Reserve Are Main Factors in Relation to Physical Exercise Capacity in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018 Jan;31(1):71-78. doi: 10.1016/j.echo.2017.09.007. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29111120
117. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, Shapiro D, Evans PJ, Maschke S, Kilpatrick SE, Tan CD, Rodriguez ER, Monteiro C, Tang WHW, Kelly JW, Seitz WH Jr, Hanna M. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Oct 23;72(17):2040-2050. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.092. PMID: 30336828
118. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, Leicht BP, Hasbak P, Mylin AK, Rørvig S, Lindkær TH, Johannesen HH, Gustafsson F. Screening for Cardiac Amyloidosis 5 to 15 Years After Surgery for Bilateral Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Sep 6;80(10):967-977. doi: 10.1016/j.jacc.2022.06.0110) 5Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007; 28: 1462–1536
119. Thijssen DHJ, Bruno RM, Van Mil ACCM, Holder SM, Fatta F, Greyling A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J.* 2019;40(30):2534–47

120. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009;120(6):502-509. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801
121. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13705. Published 2012 Oct 25. doi:10.4414/smww.2012.13705
122. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Matsumoto M. Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(1):18-31. doi: 10.5551/jat.31989. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26460381.
123. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28: 1462–1536
124. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/ WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14(suppl 2): E126. PMID: 36049804
125. Howlett, G; Moore, KJ. Untangling the role of amyloid in atherosclerosis. *Curr Opin in Lipidol*. 2006;17(5):541-547. doi: 10.1097/01.mol.0000245260.63505.4f
126. Shridas P, Tannock LR. Role of serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2019;30(4):320-325. doi:10.1097/MOL.0000000000000616
127. Röcken C, Tautenhahn J, Bühlung F, et al. Prevalence and pathology of amyloid in atherosclerotic arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(3):676-677. doi:10.1161/01.ATV.0000201930.10103.be
128. Ikonomidis I, Pavlidis G, Katsimbri P, Andreadou I, Triantafyllidi H, Tsoumani M, Varoudi M, Vlastos D, Makavos G, Kostelli G, Benas D, Lekakis J, Parissis J, Boumpas D, Alexopoulos D, Iliodromitis E. Differential effects of inhibition of interleukin 1 and 6 on myocardial, coronary and vascular function. *Clin Res Cardiol*. 2019 Oct;108(10):1093-1101. doi: 10.1007/s00392-019-01443-9. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859382
129. Rizikalo A, Coric S, Matetic A, Vasilj M, Tocilj Z, Bozic J. Association of Glomerular Filtration Rate and Carotid Intima-Media Thickness in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease Patients over a 4-Year Follow-Up. *Life (Basel)*. 2021 Mar 5;11(3):204. doi: 10.3390/life11030204. PMID: 33807694; PMCID: PMC7998356

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onayı

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

SAYI:

Tarih: 19.10.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilateral karpal tünel sendromu ve amiloidoz hastalarında koroner akım rezervi incelemesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Ömer Faruk Baycan- Dr Tuğçe İrgi- Prof Dr Mustafa Çalışkan			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	☐					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐					
	İLAN	☐					
	YILLIK BİLDİRİM	☐					
	SONUÇ RAPORU	☐					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐					
DİĞER:	☐						

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0615	Tarih: 19.10.2022
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 19.10.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilateral karpal tünel sendromu ve amiloidoz hastalarında koroner akım rezervi incelemesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

21.11.2022

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK
ARAŞTIRMALAR

ETİK KURUL BAŞKALIĞINA

19.10.2022 tarihli 2022/0615 numaralı etik kurul kararı ile onaylanan 'Bilateral karpal tünel sendromu ve amiloidoz hastalarında koroner akım rezervi incelemesi ' adlı çalışmanın içeriğinde belirtilen ve etik onayı alınan karotis intima media kalınlığı ve akım aracılı dilatasyon ölçümlerinin başlığa eklenmesi ve başlığın 'Bilateral karpal tünel sendromu ve amiloidoz hastalarında koroner akım rezervi, akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı incelenmesi' şeklinde düzenlenmiştir. Bilgilerinize arz ederim

DR.Ömer Faruk BAYCAN

Uygundur

22.11.2022

Ek-2: Benzerlik Oranı

