

GÜNCEL TEKNİK VE STRATEJİLER İLE KALP DAMAR CERRAHİSİNE YAKLAŞIM



EDITÖR
AYKUT ELİÇORA

BİDGE Yayınları

**Güncel Teknik ve Stratejiler ile Kalp Damar Cerrahisine
Yaklaşım**

Editör: AYKUT ELİÇORA

ISBN: 978-625-8989-90-8

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 2026-06-25

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltpe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



ÖNSÖZ

Günlük pratikte kalp damar cerrahisinde güncel tekniklerin anlaşılması hayati önem taşımaktadır. Buradan yola çıkarak dünyadaki güncel gelişmeler ışığında güncel konular farklı bakış açısı ile ele alınmış bir kitap oluşturulmuş siz değerli okurlarımızın beğenisine sunulmuştur. "Güncel Teknik ve Stratejiler ile Kalp Damar Cerrahisine Yaklaşım " adlı kitap, kalp damar cerrahisi alanına giriş yapacak okuyucular için kapsamlı bir bilgi sunmaktadır. Bu nedenle kitabın bu alanda geliştirecek olan meslektaşlarımıza kaynak olarak faydalı olacağını ummaktayız. Kitabımızda emeği geçen yazarlarımıza teşekkür ediyor, her türlü desteği veren BİDGE YAYINLARI yayınevine şükranlarımızı sunuyoruz.

PROF.DR.AYKUT ELİÇORA

İÇİNDEKİLER

KARDİYOPEJİNİN YÖNTEMLERİ VE MİYOKARD KORUMA STRATEJİLERİ	1
--	---

DİNÇER UYSAL, AHMET HORZUM

ATEROSKLEROTİK KAROTİS ARTER HASTALIĞI: TANIDAN TEDAVİYE GÜNCEL YAKLAŞIM	17
---	----

TUNA DEMİRKİRAN

KRONİK VENÖZ HASTALIKTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	41
---	----

TAYFUN ÖZDEM

MODERN APPROACH TO CARDIAC AMYLOIDOSIS: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CLINICAL PRACTICE ...	61
--	----

*ABDÜLMELİK BİRGÜN, MÜCAHİT YETİM, MACİT KALÇIK, LUTFU
BEKAR*

BÖLÜM 1

KARDİYOPEJİNİN YÖNTEMLERİ VE MİYOKARD KORUMA STRATEJİLERİ

Diñer UYSAL¹
Ahmet HORZUM²

Giriş

Kardiyopleji, kardiyak cerrahi sırasında kalbi korumak amacıyla geçici kardiyak arrest oluşturarak iskemiye bağılı miyokard hasarını en aza indiren kritik bir tıbbi tekniktir. Bu süreç, koroner arter bypass greftleme (CABG) ve kapak onarımları gibi kalbin normal kan akımının kesintiye uğradığı girişimlerde vazgeçilmezdir. Kardiyopleji, cerrahi sonuçların iyileştirilmesi ve postoperatif komplikasyonların azaltılmasındaki rolü nedeniyle modern kardiyak cerrahinin temel bileşenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (Tan & ark., 2022: 2).

Kardiyopleji solüsyonları genel olarak kristalloid bazlı ve kan bazlı olmak üzere iki ana gruba ayrılabilir. Giderek daha fazla kullanılan Del Nido formülasyonu gibi kristalloid solüsyonlar, uzun

¹ Doçent Doktor, Süleyman Demirel Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi, ORCID: 0000-0002-8498-9076

² Araştırma Görevlisi Doktor, Süleyman Demirel Üniversitesi, Kalp Damar Cerrahisi, ORCID: 0009-0002-4988-4102

sürelî miyokardiyal koruma sağlamalarıyla dikkat çekerken; kan bazlı kardiyopleji, hastanın kendi kanının kristalloid ile karıştırılması yoluyla uygulanır ve cerrahi sırasında miyokard dokusunun korunmasında etkinlik sağlar. Hangi kardiyopleji tipinin seçileceği; klinik senaryo, hastaya ait özellikler ve cerrahi gereksinimlere, özellikle klinik içi protokollere bağlıdır (Lee, Kim & Yoo, 2025: 3).

Kardiyopleji uygulaması antegrad veya retrograd tekniklerle gerçekleştirilebilir ve her bir yöntemin hastanın durumuna ve cerrahi prosedürlerin karmaşıklığına göre kendine özgü avantajları vardır. En sık kullanılan yöntem olan antegrad kardiyopleji, solüsyonun doğrudan aortaya verilmesini içerirken; retrograd kardiyopleji, koroner sinüs yoluyla uygulanır ve gerekli durumlarda alternatif bir yaklaşım sunar (Bradić & ark., 2023: 1700).

Her ne kadar önemli avantajlar sağlasa da kardiyopleji risksiz değildir. Uygulama tekniğinin veya yöntemin hatalı seçilmesi miyokardiyal iskemi ve diğer istenmeyen sonuçlara yol açabilir. Kardiyopleji uygulama yöntemleri ve sistemlerindeki sürekli ilerlemeler ile hasta odaklı yaklaşımlara yönelik araştırmalar, bu önemli kardiyak cerrahi tekniğinin dinamik ve gelişen bir alan olmasını sürdürmektedir(Yan & ark., 2025: 4; Brzeska & ark., 2023: 2).

Miyokard koruması, kardiyak cerrahide başarılı sonuçların temel belirleyicisidir. Aort kros-klempi sırasında koroner perfüzyonun kesilmesi, miyokardiyal iskemiye yol açar. Bu dönemde amaç;

- Oksijen tüketimini azaltmak.
- Hücresel enerji depolarını korumak.
- Kalsiyum aşırı yüklenmesini önlemek.
- Reperfüzyon hasarını minimize etmektir.

Bu hedefler, kardiyopleji uygulamaları ve yardımcı koruma stratejileri ile sağlanır.

Kardiyoplejinin Temel Fizyolojik Prensipleri

Hızlı Diyastolik Arrest

Klasik kardiyopleji solüsyonları genellikle 20–25 mEq/L potasyum içerir. Hücre dışı potasyum artışı, kardiyomiyosit membran potansiyelini yaklaşık -40 mV düzeyine getirerek hızlı Na⁺ kanallarını inaktive eder ve diyastolik arrest oluşturur. Bu yaklaşım güvenilir olmakla birlikte hücreyi depolarize halde bırakır (Oliveira & ark., 2014: 434).

Tamponlama

İskemi sırasında gelişen metabolik asidozu sınırlamak için bikarbonat veya THAM gibi tamponlar kullanılır (İsmail & Semien, 2024: 3).

Kalsiyum Kontrolü

İskemi-reperfüzyon hasarının ana mekanizmalarından biri hücre içi Ca²⁺ aşırı yüklenmesidir. Bu nedenle kardiyopleji solüsyonlarında:

- Düşük kalsiyum içeriği
- Sitrat-fosfat-dekstroz (CPD / CP2D)
- Magnezyum ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılarak Ca²⁺ girişinin sınırlandırılması hedeflenir (Oliveira & ark., 2014: 434).

Kardiyoplejinin Yöntemleri

Kardiyopleji yöntemleri üç ana başlık altında incelenir:

- Solüsyon tipine göre
- Veriliş yoluna göre

- Sıcaklık stratejisine göre

Solüsyon Tipine Göre Kardiyopleji

Kristalloid Kardiyopleji

Özellikleri yüksek potasyum (20-30 mEq/L), düşük sodyum ve kalsiyum, hipotermik uygulanır ve miyokarda oksijen taşımaz. Kristalloid kardiyopleji, iskemik arrest sırasında miyokarda çok sınırlı oksijen ve substrat sağlar; temel etki mekanizması hipotermi ve metabolik baskılamadır (Ismail & Semien, 2024: 2).

Örnek olarak; St.thomas, plegisol, HTC (custodiol) ve Del Nido (kristeloid ağırlıklı formülasyonu). St. Thomas ve Plegisol solüsyonlar:

- Yüksek potasyum içerir.
- Depolarizasyon yoluyla arrest oluşturur.
- Yaklaşık 20 dakikada bir tekrar doz gerektirir.

St. Thomas solüsyonunun prokain içermesi, yüksek dozlarda postoperatif nöbet riskini artırabilir. Çalışmalar, St. Thomas kullanılan hastalarda klemp açıldıktan sonra daha az ventriküler fibrilasyon görüldüğünü bildirmiştir (Francica & ark., 2021: 4487).

Bretschneider (HTK, Custodiol) HTK solüsyonu:

- Düşük sodyum ve potasyum içerir.
- Histidin-triptofan-ketoglutarat bileşimiyle hücre içi hiperpolarizasyon sağlar.
- Histidin sayesinde güçlü tamponlama ve serbest radikal temizleyici etki gösterir (Preusse, 2016: 17).

Tek dozla 50-90 dakika miyokardiyal koruma sağlayabilmesi en önemli avantajıdır (Edelman & ark., 2013: 719). Mitral kapak cerrahisinde kan kardiyoplejisiyle benzer, aort kapak cerrahisinde

ise eşdeğer sonuçlar bildirilmiştir. Ancak düşük EF'li hastalarda kan kardiyoplejisinin üstünlüğü daha belirgindir. HTK'nın nöbet riski/elektrolit dalgalanması gibi potansiyel dezavantajları (özellikle sodyum değişimleri) literatürde ayrıca tartışılmıştır (Turner & ark., 2021: 230).

Avantajları: basit uygulama, homojen dağılım ve HTC'de uzun süreli tek doz koruma.

Dezavantajları: oksijen taşımaz, hemodilüsyon ve Reperfüzyonda metabolik toparlanma gecikebilir.

Kan Kardiyopleji

Özellikleri:

Kan:kristalloid genellikle 4:1 veya 8:1, Oksijen taşıma kapasitesi, Doğal tamponlama ve Antioksidan içerik. miyokardiyal korunma açısından kristalloide kıyasla fizyolojik üstünlük sağlar (James & ark., 2020: 110).

Buckberg Kardiyoplejisi ve modifikasyonları:

- Potasyumun indüklediği hücrel depolarizasyona dayanır
- 4:1 veya 8:1 kan: kardiyopleji solüsyonu oranında hazırlanır
- Her 20–30 dakikada bir yenilenmesi gerekir

Klinik çalışmalarda Buckberg tipi solüsyonların, St. Thomas'a kıyasla daha iyi ventrikül fonksiyonu ve daha düşük biyokimyasal hasar belirteçleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (James & ark., 2020: 110).

Del Nido kardiyoplejisi:

- Lidokain, magnezyum ve mannitol içerir.
- Na⁺ kanal blokajı ve düşük hücre içi Ca²⁺ düzeyleriyle polarizan etki gösterir.
- 1:4 kan:kardiyopleji oranında uygulanır.

Başlangıçta konjenital cerrahi için geliştirilmiş olsa da erişkin kapak ve kompleks cerrahilerde yaygınlaşmıştır. Hafif hipotermik KPB ile birlikte kullanıldığında, yaklaşık 90 dakikaya kadar LV hipertrofisi olan ve olmayan hastalarda eşdeğer koruma sağlar. Tek doz yeterli olması, kros-klemp ve bypass sürelerini kısaltır “iş akışını kolaylaştırma” (daha az re-dosing) potansiyeli bildirilmiştir (Ad & ark., 2018: 1013).

Avantajlar: Daha düşük troponin salınımı, Daha iyi postoperatif hemodinamik performans, Daha fizyolojik ortam

Dezavantajlar: Hazırlama karmaşıklığı, Potasyum yükü dikkat gerektirir

Veriliş Yoluna Göre Kardiyopleji;

Antegrad Kardiyopleji:

Aort kökü yoluyla uygulanır. Şiddetli koroner arter hastalığında ve ileri aort yetersizliğinde dağılım yetersiz kalabilir. Mitral cerrahisi sırasında sol atriyal retraksiyon, antegrad uygulamayı zorlaştırabilir. En sık kullanılan yöntemdir (Borger & ark., 1999: 957).

Retrograd Kardiyopleji:

Koroner sinüs yoluyla uygulanır. Özellikle:

- Redo cerrahi
- Diffüz koroner arter hastalığı

- Şiddetli iskemi ve ileri SV disfonksiyonu olan hastalarda avantaj sağlar.
- Koroner sinüs basıncının 20–50 mmHg arasında tutulması kritik önemdedir. Sağ ventrikül korunması sınırlı olabilir (Yilik & ark., 2004: 394).

Kombine Antegrad/Retrograd Uygulama:

Kontrast eko ve klinik çalışmalar, kombine uygulamanın en homojen miyokardiyal dağılımı sağladığını göstermektedir. Bu nedenle günümüzde çoğu yüksek riskli olguda önerilmektedir (Ericsson, Takeshima & Vaage, 1998: 718).

Sıcaklık Stratejileri;

Soğuk Kardiyopleji

Miyokardiyal sıcaklıktaki her 10 °C düşüş, oksijen tüketimini yaklaşık %50 azaltır. Ancak çalışmalar, metabolik baskılanmanın tek başına hipotermiye değil, esas olarak diyastolik arreste bağlı olduğunu göstermektedir (Ismail & Semien, 2024: 2).

Ilık ve Sıcak Kardiyopleji

Normotermide:

- Hücresel onarım ve enzimatik süreçler daha iyi çalışır.
- Oksijen ve glikoz kullanımı artar.

Sıcak kardiyopleji, sürekli veya kısa aralıklarla verilmelidir. Magnezyum destekli protokollerle güvenli iskemi süresi 25 dakikaya kadar uzatılabilir (James & ark., 2020: 110).

Modifiye Reperfüzyon ve “Hot Shot” wash out

“Hot shot” (terminal sıcak kan kardiyoplejisi / sıcak reperfüzyon) konsepti; miyokard metabolik toparlanmasını

destekleme, bazı çalışmalarda metabolik derlenme üzerine olumlu etki gibi sonuçlarla raporlanmıştır (Caputo & ark., 1998: 561).

Buna karşın, her hasta grubunda klinik üstünlüğün tutarlı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Rergklianğ & ark., 2006: 136).

Etki Mekanizmaları:

Depolarizan ve Polarizan Kardiyopleji

Miyokardiyal koruma stratejileri temel olarak iki elektrofizyolojik prensibe dayanır: (1) Depolarizan arrest ve (2) Polarizan arrest.

Depolarizan yaklaşım klasik yüksek potasyumlu kardiyoplejiye dayanırken, polarizan yaklaşım membran potansiyelini fizyolojik düzeye yakın tutmayı hedefler. Son 15 yılda bu iki yaklaşımın hücresel enerji dengesi, iyon kanalı davranışı ve reperfüzyon hasarı üzerindeki etkileri ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Depolarizan Kardiyopleji

Elektrofizyolojik Mekanizma

Depolarizan kardiyoplejide ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu genellikle 15–30 mEq/L seviyesine yükseltilir. Bu artış:

- Dinlenim membran potansiyelini yaklaşık -85 mV'den -40 mV'ye kaydırır.
- Hızlı Na^+ kanallarının inaktivasyonuna yol açar.
- Aksiyon potansiyeli oluşumunu engeller.
- Diyastolik arrest oluşturur (Şekil-1).

Bu mekanizma ilk olarak potasyum aracılı membran depolarizasyonunun elektrofizyolojik temelleri ile tanımlanmıştır (Katz, 2010: 5; Avkiran & Hearse, 1989: 222).

Hücresel Sonuçlar

Depolarizan arrest sırasında hücre:

- Kısmen depolarize kalır.
- L-tip Ca^{2+} kanallarında parsiyel aktivasyon görülebilir.
- Na^+/Ca^{2+} değiştirici (NCX) ters modda çalışabilir.
- Hücre içi Ca^{2+} yüklenmesi artabilir.

Bu durum özellikle iskemi-reperfüzyon sırasında mitokondriyal Ca^{2+} aşırı yüklenmesi ve reaktif oksijen türleri üretimiyle ilişkilendirilmiştir (Murphy, 2008: 583).

Klinik Avantajlar ve Dezavantajlar

Avantajlar

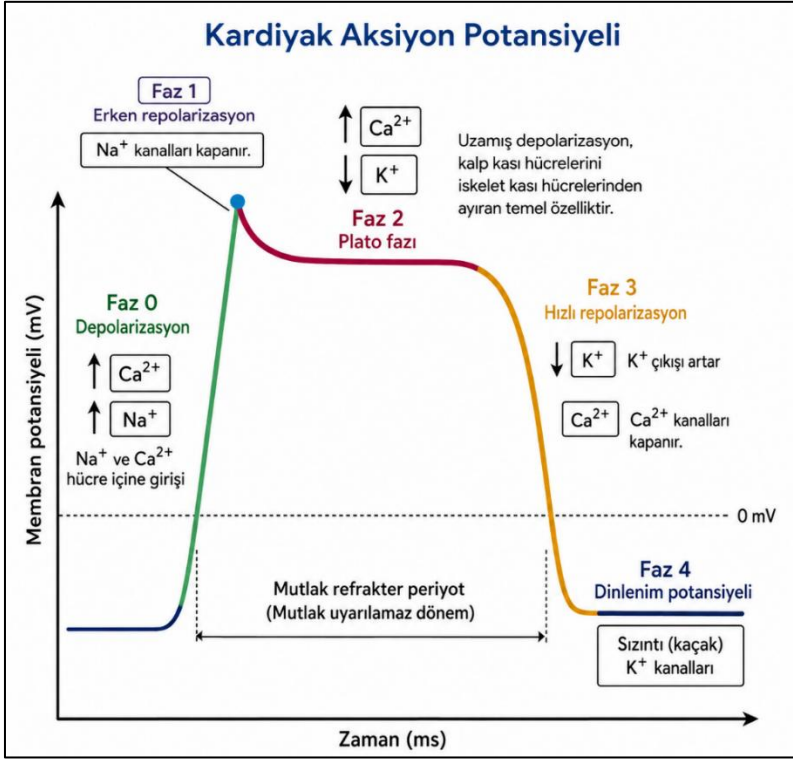
- Güvenilir ve hızlı arrest
- Uzun klinik deneyim
- Kan kardiyoplejisinde oksijen ve tampon avantajı

Dezavantajlar

- Depolarize membran nedeniyle enerji tüketimi tam sıfırlanmaz
- Ca^{2+} aşırı yüklenme riski
- Endotel disfonksiyonu olasılığı

Meta-analizler, kan bazlı depolarizan kardiyoplejinin kristalloide göre troponin düzeylerini düşürdüğünü ancak mortalite farkı yaratmadığını göstermiştir (James & ark., 2020: 110).

Şekil-1: Depolarizan Arrest



Polarizan(Hiperolarizan) Kardiyopleji

Elektrofizyolojik Mekanizma

Polarizan kardiyoplejide amaç, membran potansiyelini fizyolojik dinlenme değerine ($\approx -80/-90$ mV) yakın tutmaktır.

Bu yaklaşım genellikle:

- Düşük potasyum
- Na⁺ kanal blokajı (örn. lidokain)
- Magnezyum
- Adenozin veya KATP kanal aktivasyonu ile sağlanır.

Bu strateji “non-depolarizing arrest” olarak tanımlanmıştır (Dobson, 2010: 1215; Dobson & Jones, 2004: 796).

Del Nido Kardiyoplejisi Polarizan mı?

Del Nido klasik olarak potasyum içerdiği için teknik olarak depolarizan kabul edilir. Ancak Lidokain (Na^+ kanal blokajı), Magnezyum (Ca^{2+} antagonizması), Mannitol (osmotik/antioksidan etki) nedeniyle “modifiye polarizan özellik” gösterdiği literatürde tartışılmıştır (Ad & ark., 2018: 1013; Matte & del Nido, 2012: 100).

Hücrel Avantajlar

Polarizan strateji ile:

- Na^+ ve Ca^{2+} hücre içi artışı azalır.
- Mitokondriyal stabilite korunur.
- ATP tüketimi azalır.
- Reperfüzyon hasarı sınırlanabilir.

Deneyisel modellerde polarizan solüsyonların daha düşük laktat üretimi ve daha iyi mitokondriyal fonksiyon sağladığı gösterilmiştir (Ross & ark., 2006: 748).

Sonuç

Tek bir “ideal” kardiyopleji yerine; hasta özellikleri + cerrahi sürenin uzunluğu + koroner anatomi + ventrikül fonksiyonu temelinde bireyselleştirilmiş stratejiler öneren yaklaşım, modern miyokard korunması derlemelerinde ortak çerçevedir (Francica & ark., 2021: 4487).

Depolarizan kardiyopleji güvenilir ve uzun süreli klinik deneyime sahiptir; ancak hücreyi depolarize halde bırakması Ca^{2+} yüklenmesine zemin hazırlayabilir.

Kan bazlı depolarizan kardiyopleji halen “altın standart” olarak kabul edilmektedir (STS/EACTS klinik uygulama rehberleri çerçevesinde) (Chambers, 2021: 920).

Polarizan yaklaşım fizyolojik membran stabilitesi sağlayarak teorik olarak daha üstün biyokimyasal koruma sunar. Polarizan stratejiler umut verici olmakla birlikte geniş ölçekli mortalite avantajı henüz net değildir (Tablo-1) (Francica & ark., 2021: 4487).

Tablo-1: Depolarizan ve Polarizan karşılaştırılması

Özellik	Depolarizan	Polarizan
Membran potansiyeli	-40 mV civarı	-80 mV civarı
Arrest Mekanizması	Na ⁺ kanal inaktivasyonu	Kanal blokajı + membran stabilizasyonu
Ca ²⁺ Yüklenmesi	Daha Fazla	Daha Az
ATP Tüketimi	Orta	Daha Düşük
Klinik Deneyim	Çok Geniş	Sınırlı
Reperfüzyon Hasarı	Potansiyel Riskli	Teorik Olarak Daha Az

Kaynakça

Tan, J., Bi, S., Li, J., Gu, J., Wang, Y., Xiong, J., ve ark. (2022). Comparative effects of different types of cardioplegia in cardiac surgery: A network meta-analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 996744.

Lee, H., Kim, J. & Yoo, J. S. (2025). Single-dose modified bloodless del Nido cardioplegia for minimally invasive cardiac surgery. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 12, 1448310.

Bradić, J., Andjić, M., Novaković, J., Jeremić, N. & Jakovljević, V. (2023). Cardioplegia in open heart surgery: Age matters. *Journal of Clinical Medicine*, 12(4), 1698.

Yan, W., Wang, C., Gao, X., Wen, Z., Zou, T., Wu, Y., ve ark. (2025). Efficacy and safety of the blood-based cardioplegia solution Huaxi-1 in cardiopulmonary bypass surgery: Protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*, 15(2), e095660.

Brzeska, B., Karolak, W., Żelechowski, P., Łoś, A., Ulatowski, N. & Pawlaczyk, R. (2023). *Del Nido cardioplegia versus other contemporary solutions for myocardial protection: A literature review*.

Oliveira, M. A. B., Brandi, A. C., Santos, C. A., Botelho, P. H. H., Cortez, J. L. L. & Braile, D. M. (2014). Modes of induced cardiac arrest: Hyperkalemia and hypocalcemia—Literature review. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 29, 432–436.

Ismail, A. & Semien, G. (2024). *Myocardial protection*. StatPearls Publishing.

Francica, A., Tonelli, F., Rossetti, C., Tropea, I., Luciani, G. B., Faggian, G., ve ark. (2021). Cardioplegia between evolution and revolution: From depolarized to polarized cardiac arrest in adult cardiac surgery. *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), 4485.

Preusse, C. J. (2016). Custodiol cardioplegia: A single-dose hyperpolarizing solution. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 48(2), P15.

Edelman, J. J. B., Seco, M., Dunne, B., Matzelle, S. J., Murphy, M., Joshi, P., ve ark. (2013). Custodiol for myocardial protection and preservation: A systematic review. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, 2(6), 717–728.

Turner, I. I., Ruzmetov, M., Niu, J., Bibevski, S. & Scholl, F. G. (2021). Scavenging right atrial Bretschneider histidine-tryptophan-ketoglutarate cardioplegia: Impact on hyponatremia and seizures in pediatric cardiac surgery patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 162(1), 228–237.

James, T. M., Nores, M., Rousou, J. A., Lin, N. & Stamou, S. C. (2020). Warm blood cardioplegia for myocardial protection: Concepts and controversies. *Texas Heart Institute Journal*, 47(2), 108–116.

Ad, N., Holmes, S. D., Massimiano, P. S., Rongione, A. J., Fornaresio, L. M. & Fitzgerald, D. (2018). The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 155(3), 1011–1018.

Borger, M. A., Wei, K. S., Weisel, R. D., Ikonomidis, J. S., Rao, V., Cohen, G., ve ark. (1999). Myocardial perfusion during warm antegrade and retrograde cardioplegia: A contrast echo study. *The Annals of Thoracic Surgery*, 68(3), 955–961.

Yilik, L., Ozsoyler, I., Yakut, N., Emreçan, B., Yasa, H., Calli, A. O., ve ark. (2004). Passive infusion: A simple delivery method for retrograde cardioplegia. *Texas Heart Institute Journal*, 31(4), 392–396.

Ericsson, A. B., Takeshima, S. & Vaage, J. (1998). Simultaneous antegrade and retrograde delivery of continuous warm blood cardioplegia after global ischemia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 115(3), 716–722.

Caputo, M., Dihmis, W. C., Bryan, A. J., Suleiman, M. S. & Angelini, G. D. (1998). Warm blood hyperkalaemic reperfusion (“hot shot”) prevents myocardial substrate derangement in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 13(5), 559–564.

Rergkliang, C., Chetpaophan, A., Chittithavorn, V., Vasinanukorn, P. & Chowchuvech, V. (2006). Terminal warm blood cardioplegia in mitral valve replacement: Prospective study. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 14(2), 134–138.

Katz, A. M. (2010). *Physiology of the heart* (5. bs.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Avkiran, M. & Hearse, D. J. (1989). Protection of the myocardium during global ischemia: Is crystalloid cardioplegia effective in the immature myocardium? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 97(2), 220–228.

Murphy, E. & Steenbergen, C. (2008). Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury. *Physiological Reviews*, 88, 581–609.

Dobson, G. P. (2010). Membrane polarity: A target for myocardial protection and reduced inflammation in adult and pediatric cardiothoracic surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 140(6), 1213–1217.

Dobson, G. P. & Jones, M. W. (2004). Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127(3), 794–805.

Matte, G. S. & del Nido, P. J. (2012). History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital. In *Proceedings of the American Society of ExtraCorporeal Technology* (ss. 98–103).

Ross, J. D., Ripper, R., Law, W. R., Massad, M., Murphy, P., Edelman, L., ve ark. (2006). Adding bupivacaine to high-potassium cardioplegia improves function and reduces cellular damage of rat isolated hearts after prolonged, cold storage. *Anesthesiology*, *105*(4), 746–752.

Chambers, D. J. (2021). The importance of conducting relevant animal studies to advance cardioprotection for cardiac surgery. *Cardiovascular Research*, *117*(3), 918–919.

BÖLÜM 2

ATEROSKLEROTİK KAROTİS ARTER HASTALIĞI: TANIDAN TEDAVİYE GÜNCEL YAKLAŞIM

TUNA DEMİRKIRAN¹

Giriş

Serebrovasküler hastalıklar, dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. İskemik inmelere yaklaşık %15-20'si ekstrakraniyal aterosklerotik karotis arter hastalığından kaynaklanmaktadır (Joh & Cho, 2020). Ateroskleroz, özellikle türbülans akımın fazla olduğu karotis bifurkasyonu gibi bölgelerde daha sık görülür. Lümenal daralma ve embolizasyon gibi mekanizmalarla serebral perfüzyonu bozarak nörolojik komplikasyonlara yol açar. Günümüzde hastalığın tanısı Doppler Ultrasonografi (DUS), Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (BTA) ve Manyetik Rezonans Anjiyografisi (MRA) gibi non-invaziv yöntemlerle konulurken, Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA) tanı ile birlikte eş zamanlı girişimsel tedavi yöntemlerine de olanak sağlar. Tedavide güncel yaklaşımda, agresif medikal profilaksi ve risk faktörlerinin yönetiminin yanı sıra, darlık derecesi, plak

¹ Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Orcid: 0000-0001-5254-3339

morfolojisi ve hastanın klinik özelliklerine göre karotis endarterektomi (KEA) veya karotis arter stentleme (KAS) seçenekleri bulunmaktadır.

Patofizyoloji

Aterosklerozun başlangıcı, damar duvarının en iç katmanı olan tunika intima'da düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) birikmesi ve bu partiküllerin oksidatif strese maruz kalmasıyla başlar. Bu durum, endotelial bütünlüğü bozarak endotel disfonksiyonuna yol açar (Jiang et al., 2022). Disfonksiyonel endotelde nitrik oksit etkinliği azalır; bu durum vazokonstriksiyonu, lipid infiltrasyonunu ve lökosit adezyonunu artırır. Dolaşımdaki monositler aktif endotelyuma yapışarak (adezyon) damar duvarına girer (emigrasyon/infiltrasyon), makrofajlara dönüşür ve okside LDL'leri fagosite ederek aterom plağının ilk evresi olan yağlı çizgilenmeleri (fatty streak) oluşturur (Bir & Kelley, 2022; Gui et al., 2022).

Karotis arterinde aterosklerotik plaklar, difüz bir tutulumdan ziyade genellikle karotis bifurkasyonunda ve proksimal internal karotis arterinde (İKA) yerleşir. Bu anatomik yatkınlığın temel nedeni, bifurkasyon bölgesinde laminer akışın bozularak türbülant akıma dönüşmesi ve damar duvarına uygulanan duvar kayma gerilimidir (wall shear stress). Duvar kayma gerilimi, endotel hücrelerinin morfolojisini bozarak proinflamatuvar genlerin ekspresyonunu, makrofaj infiltrasyonunu ve düz kas hücresi aktivasyonunu tetikleyerek aterom gelişimini hızlandırır (Zhang et al., 2017).

İlerleyen süreçte, tunika medyadaki vasküler düz kas hücreleri intimaya geç ederek ekstraselüler matriks sentezini artırır. Ayrıca lipid çekirdeğini damar lümeninden ayıran fibröz bir başlık oluşturur (Bennett et al., 2016). Plak büyüdükçe, merkezde lipidden zengin, hücreden fakir bir nekrotik çekirdek gelişir. İleri evrelerde

plakta kalsiyum birikimi (kalsifikasyon) ve plak içi neovaskularizasyon görülebilir. Kalsifiye plaklar genellikle daha stabil kabul edilirken, ince fibröz başlığa sahip plakların rüptür riski daha yüksektir.

Karotis arter hastalığına bağlı serebral iskemi başlıca iki mekanizma ile ortaya çıkar:

- Tromboembolizm: Plak rüptürü veya ülserasyonu sonucunda açığa çıkan protrombotik materyal trombosit aktivasyonunu ve lokal trombüs oluşumunu tetikler. Trombüs veya plak parçalarının distal segmentte arterleri tıkanması sonucu oluşabilir.
- Hemodinamik Yetmezlik: Darlığın kritik seviyeye ulaşması, distal perfüzyon basıncının düşmesine neden olur. Bu durum, özellikle kollateral dolaşımın yetersiz olduğu veya sistemik hipotansiyonun eşlik ettiği durumlarda "watershed" (sınır) bölgelerde infarktlara yol açabilir.

Ayrıca diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı gibi sistemik risk faktörleri, oksidatif stresi ve inflamasyonu artırarak bu patofizyolojik süreci her aşamada şiddetlendirir.

Klinik Bulgular

Aterosklerotik karotis arter hastalığı geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkabilir. Hastalık tamamen asemptomatik seyredebileceği gibi, geçici iskemik atak (GIA), amaurosis fugaks veya kalıcı iskemik inme gibi ağır nörolojik tablolarla da ortaya çıkabilir. Klinik bulguların ortaya çıkışı genellikle darlık derecesi ve plağın morfolojik özellikleri (lserasyon, intraplak hemoraji) ile yakından ilişkilidir (Takaya et al., 2005).

Hastaların önemli bir bölümü asemptomatiktir ve insidental olarak saptanır (Ratchford & Evans, 2014). Servikal üfürüm, karotis darlığının önemli bir bulgusudur; ancak kritik darlıklarda akım yavaşladığı için üfürüm duyulmayabilir (yanlış negatiflik) veya eksternal karotis arterinden kaynaklanabileceği unutulmamalıdır.

Karotis arter hastalığına bağlı oluşan başlıca klinik tablolar şunlardır:

- Geçici İskemik Atak: Akut gelişen, fokal serebral veya retinal disfonksiyona neden olan ve nörolojik defisit 24 saat içerisinde (genellikle 15-20 dakikada) sekelsiz olarak düzeldiği tablodur. En sık görülen GİA belirtileri arasında karşı taraflı parezi (mono/hemiparezi) ve parestezi, santral fasiyal paralizi, disfazi ve afazi yer alır (Easton et al., 2009).
- Amaurosis Fugaks (Geçici Monooküler Körlük): İpsilateral İKA'dan kaynaklanan embolilerin oftalmik arter perfüzyonunu bozması sonucu, saniyeler veya dakikalar süren geçici, ağrısız görme kaybıdır.
- İskemik Serebrovasküler Olay: Nörolojik defisit 24 saatten uzun sürdüğü ve genellikle beyin dokusunda kalıcı hasar (infarkt) ile sonuçlanan klinik durumdur. Klinik tablo, iskemiye neden olan artere göre (genellikle orta serebral arter alanı) hemipleji, afazi, hemianopsi, bilinç değişikliği ve benzeri bulgularla seyredebilir.
- Hemodinamik Yetmezlik Bulguları: Ciddi darlık veya oklüzyon varlığında, parlak ışığa maruz kalma ile tetiklenen ve "retinal kladikasyon" olarak adlandırılan geçici görme bulanıklıkları gelişebilir (Furlan et al., 1979).

Serebral perfüzyon basıncının düşmesine bağlı olarak baş dönmesi, senkop veya kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi belirtiler de görülebilir. Semptomatik karotis darlığı olan hastalarda, özellikle olaydan sonraki ilk birkaç hafta, tekrarlayan inme riski açısından en kritik dönemdir. Bu nedenle, darlıkla ilişkili nörolojik semptomların erken tanınması ve değerlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

Tanı

Aterosklerotik karotis arter hastalığı tanısı, hastanın klinik durumunu ve risk faktörlerini içeren ayrıntılı anamnez ve fizik muayene ile başlar. Anamnez ve fizik muayene ile karotis arter hastalığından şüphelenilen hastalarda, darlık derecesi ve plak morfolojisinin belirlenmesinde (kalsifikasyon, ülserasyon, intraplak hemoraji) radyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılır. Karotis DUS, non-invaziv olması, düşük maliyeti ve kolay erişilebilir olması nedeniyle ilk basamak tanı ve tarama yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, aort arkusundan Willis poligonuna kadar tüm vasküler yapıları yüksek çözünürlükte görüntüleyebilen BTA ve MRA, tanının yanı sıra tedavi planlamasında da kritik bir rol oynar. DSA, sahip olduğu yüksek çözünürlük ve eş zamanlı girişimsel işlem yapma imkânı ile halen "altın standart" tanı yöntemi olma özelliğini korusa da invaziv olması ve komplikasyon riski nedeniyle günümüzde seçili olgularda veya non-invaziv tetkiklerin mümkün olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Tanısal değerlendirmede nihai hedef, darlık derecesini ve plak morfolojisine göre hastaya özgü en güvenli tedavi stratejisini belirlemektir.

Fizik Muayene: Aterosklerotik karotis arter hastalığının tanısında fizik muayene, ayrıntılı anamnezi takip eden ve klinik şüpheyi destekleyen kritik bir basamaktır. En karakteristik bulgu, oskültasyon sırasında duyulan karotis üfürümüdür (bruit). Bu ses, lümendeki daralma sonucu oluşan türbülant akımı sonucu oluşur.

Üfürümün varlığı veya yokluğu darlık derecesiyle doğru orantılı değildir; çok ciddi darlıklarda (%90 ve üzeri) akım hızı türbülans oluşturamayacak kadar yavaş olabilir; bu durum yalancı negatifliğe yol açabilir. NASCET çalışması verilerine göre, fokal ipsilateral karotis üfürümünün yüksek dereceli darlıklar için sensitivitesi %63, spesifitesi ise %61 olarak belirlenmiştir (Sauvé et al., 2000). Asemptomatik bireylerde karotis üfürümü saptanmasının inme riskini iki katına çıkardığı bildirilmektedir (Davies & Humphrey, 1994). Muayenenin bir diğer önemli bileşeni palpasyondur. Ana karotis arterinin (AKA) nabızı, sternokleidomastoid kasın ön kenarında, prominentia laringea (adem elması) seviyesindeki karotis fossada palpe edilir. Nabız şiddetindeki azalma, ateroskleroz tanısını destekleyen önemli bir bulgudur. Ayrıca, vasküler değerlendirmenin bir parçası olarak her iki üst ekstremiteden kan basıncı ölçümü yapılarak ekstremiteler arası basınç farkları kaydedilmelidir. Kapsamlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Özellikle ekstremitelerde kas gücü kaybı (mono/hemiparezi) ve duyu kusurları ile hastada afazi, disfazi veya görme alanı defektleri gibi kortikal fonksiyon bozukluklarının varlığı değerli bilgiler sunar.

Doppler Ultrasonografi: Aterosklerotik karotis arter hastalığının taranması ve tanısında karotis DUS, non-invaziv olması, düşük maliyeti, kolay erişilebilirliği ve radyasyon veya kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle ilk basamak tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Karotis DUS tekniği, damar duvarının anatomik yapısını ve plak morfolojisini değerlendiren B-mod ultrasonografi ile hareketli kan hücrelerinin hızını ve yönünü ölçen renkli ve spektral Doppler prosedürlerini birleştirir. B-mod inceleme ile intima-media kalınlığı, plak varlığı ve plağın yapısı (ülserasyon, kalsifikasyon veya yumuşak içerik) analiz edilirken, spektral Doppler ile damar içi akım hızları ölçülerek darlık derecesi dolaylı olarak belirlenir.

Tanısal değerlendirilmede kullanılan en temel parametreler; darlık bölgesindeki pik sistolik hız (peak systolic velocity-PSV), son diyastolik hız (end diastolic velocity-EDV) ve darlık alanındaki PSV'nin darlık içermeyen AKA'daki PSV'ye oranıdır (İKA/AKA PSV oranı). Güncel klinik kılavuzlar, darlık derecesini belirlemede çoğunlukla NASCET kriterlerini esas almaktadır (Collaborators*, 1991). %70-99 arasındaki ciddi darlıklar için PSV eşiği >230 cm/sn, İKA/AKA PSV oranı >4 ve EDV eşiği >100 cm/sn olarak belirlenmiştir. Karotis DUS, özellikle hafif ve orta dereceli darlıkların dışlanmasında (negatif prediktif değer) değerlidir.

Yöntemin taşınabilir ve yatak başı uygulanabilir olması, radyasyon içermemesi ve girişimsel işlem sonrası takipte güvenle tekrarlanabilmesi en önemli avantajlarıdır. Bununla birlikte, operatör bağımlılığı, arkus aortadan çıkan proksimal segmentlerin veya intrakraniyal hemodinaminin doğrudan değerlendirilememesi gibi anatomik engeller, yoğun kalsifikasyon içeren veya kıvrımlı arterlerde teknik kısıtlılıklar ve özellikle ciddi darlıkların tespitinde nadir de olsa izlenen yanlış negatiflik riskleri nedeniyle, KEA veya KAS düşünülen orta-ciddi dereceli darlığı olan olgularda bulguların BTA veya MRA ile doğrulanması gerekebilir.

Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi: Günümüzde karotis arter darlığı için yüksek doğruluk ve anatomik ayrıntı sunan, hızlı ve güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmektedir. İntravenöz kontrast madde uygulaması ve spiral bilgisayarlı tomografi taraması prensibine dayanan bu teknik, vasküler yapıların hem ekstrakraniyal hem de intrakraniyal lokalizasyonlarında yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar. BTA ile damar duvarı, çevre yumuşak dokular ve kemik yapılar eşzamanlı olarak analiz edilebilir.

Klinik değerlendirmede BTA, arkus aortadan Willis poligonuna kadar tüm vasküler yatağı görüntüleyebilir. Böylelikle lezyon ciddiyetinin yanı sıra lezyon uzunluğu, tandem lezyonların varlığı, arkus anatomisindeki tortiozite ve serebral kollateral akım

durumu hakkında tedavi planlamasında bilgi sağlar. Özellikle KEA düşünölen hastalarda, cerrahi stratejinin belirlenmesi açısından oldukça değerlidir.

BTA'nın tanısasal başarısı, özellikle yüksek dereceli darlıkların (%70-99) ve oklüzyonların tespitinde artmaktadır. Literatür verilerine göre altın standart tetkik olan DSA ile karşılaştırıldığında, ciddi darlıklar için duyarlılık oranları yaklaşık %93, özgüllük oranları ise %99 olarak bildirilmektedir (Zeng et al., 2024). Bununla birlikte, BTA plak morfolojisinin değerlendirilmesinde de değerlidir; ülseratif plaklar, yumuşak içerikli hassas plaklar ve intraplak hemoraji gibi inme riskini artıran patolojiler BTA ile ayrıntılı olarak incelenebilir. Ancak damar duvarındaki yoğun kalsifikasyonlar, ultrasonografide olduğu gibi BTA'da da görüntü kalitesini bozabilir ve "blooming" artefaktı nedeniyle darlık derecesinin olduğundan fazla tahmin edilmesine yol açabilir (Adla & Adlova, 2015).

Klinik kullanımındaki temel kısıtlamalar ise radyasyon maruziyeti ve kontrast maddeye bağlı nefrotoksisitedir. Bu nedenle, kontrast madde alerjisi veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli hasta seçimi yapılmalı ya da alternatif yöntemler değerlendirilmelidir.

Manyetik Rezonans Anjiyografisi: Aterosklerotik karotis arter hastalığının tanısında ve değerlendirilmesinde önemi giderek artan, non-invaziv ve radyasyon içermeyen bir görüntöleme yöntemidir. MRA'nın en belirgin avantajlarından biri, karotis sirkülasyonunu aort arkusundaki çıkış noktasından intrakraniyal damarlara kadar kesintisiz ve üç boyutlu olarak görüntöleyebilme kapasitesidir. Bu yöntem, radyasyon maruziyeti olmaması ve değerlendirmeyi zorlaştıran kemik yapıların görüntüden çıkarılması için karmaşık işlemlere ihtiyaç duymaması nedeniyle klinik pratikte değerli bir seçenektir.

Klinik uygulamada akış süresi (Time-of-Flight, TOF) MRA ve kontrastlı MRA olmak üzere iki teknik ön plana çıkmaktadır. TOF-MRA, herhangi bir kontrast madde gerektirmemesi sayesinde kontrast alerjisi veya böbrek yetmezliği olan hastalar için güvenli bir alternatif sunarken, damar içi akımın hızına ve yönüne bağlı olarak görüntü oluşturur. Ancak bu teknik, türbülans veya yavaş akım bölgelerinde darlık derecesini olduğundan fazla tahmin etme eğilimindedir (Osmanodja et al., 2021). Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin kullanıldığı kontrastlı MRA, arteriyel kalsifikasyona duyarlı olması ve yüksek tanısal doğruluğu ile ön plana çıkmaktadır. Güncel literatür verilerine göre MRA, %70-99 arasındaki ciddi darlıkları saptamada %94-95 duyarlılık ve %86-90 özgüllük oranlarına sahiptir (Nederkoorn et al., 2003).

MRA, sadece lümenal darlık derecesini belirlemekle kalmaz, aynı zamanda inme riskinin öngörülmesinde kritik rol oynayan plak morfolojisinin analizinde de oldukça güçlüdür. Yüksek çözünürlüklü çekimler ile fibröz başlık bütünlüğü, lipid çekirdeği genişliği ve özellikle "hassas plak" göstergesi kabul edilen plak içi hemoraji detaylıca incelenebilir. Bu, girişim kararı öncesinde hastanın nörolojik risk profilinin daha doğru belirlenmesini sağlar.

Klinik kullanımdaki temel kısıtlılıklar arasında yüksek maliyeti, çekim süresinin uzunluğu ve akut inme durumlarında her zaman kolay erişilebilir olmaması sayılabilir. Ayrıca kalp pili, metalik protez veya klipsi olan bireyler ile klostrofobi olan hastalarda uygulanması her zaman mümkün olmayabilir. İleri derece böbrek yetmezliği olan olgularda ise gadolinyum kullanımına bağlı olarak gelişebilecek nefrotoksisite dikkate alınmalıdır.

Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi: Karotis arter görüntülemesinde uzun yıllardır "altın standart" olarak kabul edilen ve diğer tüm tanısal yöntemlerin performansının kıyaslandığı temel referans yöntemdir. Bu yöntemde, kontrast madde verilmeden önce elde edilen görüntü ile kontrast enjeksiyonu sonrası görüntüler

matematiksel olarak birbirinden çıkarılarak damar dışındaki kemik ve yumuşak doku gölgeleri elenir; böylece yüksek kontrastlı ve net vasküler haritalar elde edilir. Karotis arter cerrahisindeki başarısı kanıtlanmış olan NASCET ve ECST gibi geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalarda darlık derecesinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için DSA görüntüleme standardı temel alınmıştır (HJM et al., 1991; Warlow, 1991).

DSA'nın en önemli teknik üstünlüğü, sadece ekstrakraniyal karotis arterleri değil, aynı zamanda Willis poligonu, intrakraniyal damar yapıları ve vertebrobaziler sistemi de yüksek uzamsal çözünürlük ve dinamik görüntüleme kapasitesiyle görüntüleyebilmesidir. Bu yöntem, darlığın hemodinamik şiddeti, serebral perfüzyon durumu, kollateral dolaşımın yeterliliği ve plağın ülserasyon veya diseksiyon gibi morfolojik özellikleri hakkında klinisyene en ayrıntılı bilgiyi sağlar. Ayrıca DSA ile ölçülen serebral dolaşım süresi nadir görülen ancak ciddi bir komplikasyon olan serebral hiperperfüzyon sendromu riskinin öngörülmesinde yüksek özgüllüğe sahip bir parametre olarak öne çıkmaktadır.

Yöntemin sağladığı yüksek tanısal doğruluğa karşın invaziv olması en önemli kısıtlılığıdır. Radyasyon maruziyeti, nefrotoksisite, girişim yeri komplikasyonları (hematom, psödoanevrizma) ve yüksek maliyet yöntemin klinik kullanımındaki diğer kısıtlılıklarıdır.

Güncel tanı algoritmalarında ve ESVS 2023 kılavuzunda, non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin (Doppler US, BTA, MRA) ulaştığı yüksek doğruluk oranları nedeniyle DSA'nın rutin tanısal amaçlarla kullanımı artık önerilmemektedir (Naylor et al., 2023). Günümüzde DSA, non-invaziv tetkiklerin birbiriyle veya klinik tabloyla ciddi uyumsuzluk gösterdiği seçilmiş olgularda veya KAS gibi eş zamanlı tanı ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır.

Tedavi

Medikal Tedavi: Aterosklerotik karotis arter hastalığının yönetiminde medikal tedavi hem semptomatik hem de asemptomatik hastalar için tedavinin temel taşıdır. Medikal tedavinin temel amacı, asemptomatik hastalarda inme ve GİA gelişimini önlemek (primer korunma), semptomatik hastalarda ise vasküler olayların tekrarlamasını engellemektir (sekonder korunma).

Karotis arter hastalığı olan tüm hastalara meyve, sebze, tam tahıl, fındık ve baklagillerden zengin; düşük yağlı süt ürünleri ve deniz ürünleri içeren; işlenmiş et, şekerli içecekler ve sodyumun kısıtlandığı bir diyet önerilir (Yu et al., 2018). Haftada en az 150 dakika orta şiddette veya 75 dakika yüksek şiddette fiziksel aktivite hedeflenmelidir. Orta ve yüksek düzeyde egzersizin inme riskini %25 oranında azalttığı bildirilmiştir (Lee et al., 2003). Sigara kullanımı karotis plak ilerlemesi ve iskemik inme riskini (göreceli risk artışı 1,9) önemli ölçüde artırmaktadır (Halliday et al., 2021). Obezite, inme riskinde ciddi bir artışla ilişkilidir; bu nedenle sağlıklı bir vücut kitle indeksi hedeflenmelidir. Bu doğrultuda tüm hastalarda yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir.

Antiplatelet tedavi olarak, %50 asemptomatik darlığı olan hastalarda, özellikle geç miyokard enfarktüsü ve vasküler olayları önlemek için düşük doz aspirin (75-325 mg/gün) düşünülmelidir. Aspirin intoleransı olanlarda klopidogrel (75 mg/gün), her ikisine de intoleransı olanlarda ise dipiridamol (günde iki kez 200 mg) alternatiflerdir (Naylor et al., 2023). KEA planlanan asemptomatik hastalarda, operasyon öncesi ve sonrasında düşük dozda aspirin önerilir. KAS yapılacaksa, işlemden en az 3 gün önce aspirine ek olarak klopidogrele başlanmalı ve işlem sonrası en az 4 hafta boyunca dual antiplatelet tedavi (DAPT) sürdürülmelidir (Naylor et al., 2023).

Semptomatik hastalarda ise akut dönemde (ilk 24 saat), minör iskemik inme veya yüksek riskli GİA geçiren hastalarda 21

gün süreyle aspirin ve klopidogrel kombinasyonu, ardından tekli tedaviye geçilmesi önerilir (Hao et al., 2018). Uzun dönemli sekonder korunmada klopidogrel monoterapisi veya aspirin ile modifiye salınlı dipiridamol kombinasyonu tercih edilebilir. KEA planlanan hastalarda perioperatif dönemde antitrombosit tedaviye (tercihen aspirin monoterapisi veya uygun protokollerle DAPT) devam edilmelidir. KAS planlanan hastalarda, işlem öncesi klopidogrel (75 mg/gün) en az 3 gün önce başlanmalı veya acil durumlarda 300 mg yükleme dozu verilmelidir; aspirin ile kombinasyon işlemden sonra en az 4 hafta sürdürülmelidir (Naylor et al., 2023).

Tüm karotis arter hastalarında, inme ve miyokard enfarktüsü riskini azaltmak için statin tedavisi (ezetimib ile veya ezetimib olmaksızın) önerilmektedir (Mihaylova et al., 2012). Hedef değerler, total kolesterol < 3.5 mmol/L (135 mg/dL) ve LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dL) veya başlangıç LDL değerinde %50 azalma olarak belirlenmelidir. Maksimum doz statin tedavisine rağmen hedeflere ulaşamayan semptomatik hastalarda ezetimib (10 mg/gün) eklenmesi önerilir (Giugliano et al., 2020). Statin veya ezetimibe toleransı olmayan veya hedeflere ulaşamayan yüksek riskli hastalarda PCSK9 inhibitörleri göz önünde bulundurulmalıdır. Girişim planlanan hastalarda statin tedavisinin operasyon öncesinde başlanması perioperatif komplikasyonları azaltmaktadır.

Hipertansiyon aterosklerotik karotis arter hastalığı için bir risk faktörüdür. Antihipertansif tedavi prognozu ve inme riskini anlamlı ölçüde azaltır (Zonneveld et al., 2018). 65 yaş altı hastalarda $< 130/80$ mmHg, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise $< 140/80$ mmHg hedeflenmelidir. Diyabetik hastalarda düşük değerler hedeflenir (120-130/70-80 mmHg). Semptomatik hastalarda, girişim öncesi ve sonrası kan basıncının kontrol altında tutulması (SBP < 180 mmHg) perioperatif riskleri azaltmak için kritiktir.

Diyabet karotis hastalığı prevalansını ve inme sonrası mortalite oranını artırır. Tip 2 diyabetli hastalarda yoğunlaştırılmış çoklu ilaç tedavisi ve yaşam tarzı müdahalelerinin vasküler olayları %60 oranında azalttığı gösterilmiştir (Wilcox et al., 2008).

Aterosklerotik karotis arter hastalığı girişim endikasyonları

Aterosklerotik karotis arter hastalığında girişim (KEA veya KAS) endikasyonları, son güncel ESVS 2023 kılavuzuna göre hastanın semptomatik olup olmamasına ve darlık derecesine göre şu şekilde maddelenebilir:

- Semptomatik Karotis Arter Hastalığı (Son 6 ayda GİA veya inme öyküsü)

%70-99 Darlık: Karotis territoryumunda semptomları olan ve %70-99 darlığı bulunan hastalarda, 30 günlük ölüm/inme riski %6'nın altında kalmak kaydıyla KEA önerilmektedir (Sınıf I, Kanıt A).

%50-69 Darlık: Bu darlık derecesine sahip semptomatik hastalarda KEA düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt A).

Zamanlama: Müdahalenin semptomların başlamasından sonraki ilk 14 gün içinde yapılması önerilir. Semptom sonrası ilk 14 gün içinde yapılacak girişimlerde KEA, KAS'a tercih edilmelidir (Sınıf I, Kanıt A).

Yaş Faktörü: 70 yaş ve üzeri semptomatik hastalarda KEA, KAS'a göre daha düşük perioperatif risk ile ilişkili olduğu için KEA tercih edilmelidir. 70 yaş altı hastalarda KAS bir alternatif olarak düşünülebilir (Sınıf IIb, Kanıt A).

Near-occlusion (Neredeyse Oklüzyon): Distal damar kollapsı ile seyreden near-occlusion hastalarında rutin girişim önerilmez; ancak optimal medikal tedaviye rağmen

semptomları tekrarlayan hastalarda multidisipliner ekip kararıyla girişim değerlendirilebilir.

Kresendo GİA veya İlerleyici İnme: Bu tablodaki hastalarda, tercihen 24 saat içinde acil KEA yapılması düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt C).

- Asemptomatik Karotis Arter Hastalığı

%60-99 Darlık ve Yüksek Risk Kriterleri: Ortalama cerrahi riskli, yaşam beklentisi >5 yıl olan ve darlığı %60-99 arası olan asemptomatik hastalarda, eğer "en iyi medikal tedavi altında yüksek inme riski" özelliklerinden bir veya daha fazlası varsa KEA düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt B). Yüksek Risk Belirteçleri:

1. Beyin görüntülemesinde sessiz infarkt saptanması.
2. Darlık derecesinin yılda >%20 ilerlemesi.
3. Bilgisayarlı plak analizinde geniş juxtalüminal siyah alan veya büyük plak alanı.
4. MRA görüntülemesinde plak içi kanamanın saptanması.
5. Transkraniyal Doppler incelemesinde 1 saatlik takipte en az 1 adet spontan mikroembolik sinyal saptanması.
6. Serebrovasküler rezervin bozulmuş olması.

KAS Alternatifi: Ortalama cerrahi riskli ve yukarıdaki yüksek risk kriterlerine sahip asemptomatik hastalarda KAS, KEA'ya alternatif olarak düşünülebilir (Sınıf IIb, Kanıt B). Cerrahi riski yüksek bulunan ancak anatomisi KAS'a uygun olan hastalarda da KAS değerlendirilebilir.

- Diğer Girişim Endikasyonları ve Özel Durumlar

Kronik Oküler İskemi Sendromu: %50-99 darlığı olan ve bu sendromu taşıyan hastalarda retinal neovaskülarizasyonu önlemek amacıyla KEA veya KAS düşünülmelidir (Sınıf IIa, Kanıt C).

Karotis web (ağ): Başka bir inme nedeni saptanamayan semptomatik karotis web vakalarında inme tekrarını önlemek için KEA veya KAS düşünülebilir (Sınıf IIb, Kanıt C).

Koroner Arter Bypass Planlanan Hastalar: Son 6 ayda semptomatik olan %50-99 karotis darlığı varlığında, KABG öncesi veya eşzamanlı KEA planlanmalıdır. Asemptomatik ancak bilateral %70-99 darlığı veya kontralateral oklüzyon eşliğinde %70-99 darlığı olanlarda girişim değerlendirilebilir (Sınıf IIb, Kanıt C).

- Girişim Önerilmeyen Durumlar

Düşük Dereceli Darlıklar: Semptomatik veya asemptomatik fark edilmeksizin <%50 darlıklarda girişim önerilmez (Sınıf III, Kanıt A).

Bilişsel Bozukluk: Sadece bilişsel bozukluğu/demansı önlemek veya tedavi etmek amacıyla karotis girişiminin yapılması önerilmez.

Karotis Endarterektomi

Karotis endarterektomi için genel anestezi veya lokal reyonel anestezi seçimi; cerrahın deneyimi, hastanın tercihi ve antitrombosit stratejisi göz önünde bulundurularak cerrah/anestezistin kararına göre yapılır. Transvers (cilt çizgisine paralel) veya longitudinal insizyon yapılır. Pltaysma kası divize edilir. AKA ve dalları bulunarak serbestlenir. Sistemik heparinizasyon uygulanır. Konvansiyonel teknikle yapılan endarterektomilerde, arteriyotomiye primer kapatmak yerine rutin

yama (patch) ile kapatmak, inme ve restenoz riskini azalttığı için önerilmektedir. Eversiyon KEA tekniğinde ise İKA bifurkasyondan itibaren divize edilerek plak temizlenir. Bu teknik, yama gerektirmemesi ve arter boyunun kısaltılmasına olanak tanınması açısından avantajlıdır. Eversiyon KEA ile yamalı konvansiyonel KEA benzer klinik sonuçlara sahiptir; seçim cerrahın takdirine bırakılmalıdır (Paraskevas et al., 2018). Her iki yöntem de primer kapatmaya üstündür.

İşlem sırasında beyin perfüzyonunu sürdürmek amacıyla karotis klempleme sırasında şant kullanımı cerrahın tercihidir. Klemp toleransını değerlendirmek için lokal rejyonal anestezi altında hastanın uyanık takibi, genel anestezi altında ise EEG, transkraniyal Doppler veya somatosensoryel uyarılmış potansiyeller gibi yöntemler kullanılabilir.

Postoperatif dönemde hipertansiyon hiperperfüzyon sendromu, intraserebral kanama ve boyun hematomu riskini artırdığı için sıkı takip edilmeli ve tedavi edilmelidir. Hematom genellikle ilk 6 saat içinde gelişir. Havayolu güvenliğini tehdit eden veya hızlı büyüyen hematomlarda acil cerrahi eksplorasyon gereklidir. Seçilmiş vakalarda yara dreni kullanımı değerlendirilmelidir.

Hipoglossal sinir, fasiyal sinirin marjinal mandibular dalı veya vagus siniri cerrahi diseksiyon sırasında yaralanabilir. Çoğu geçicidir, ancak yaşam kalitesini etkileyebilir. Hiperperfüzyon sendromu şiddetli ipsilateral baş ağrısı, nöbet ve fokal nörolojik bulgularla karakterizedir. Postoperatif on ikinci saat civarında sık görülmekle birlikte haftalar sonra da ortaya çıkabilir.

Çoğu hasta, özellikle kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra operasyon sonrası 2. günde taburcu edilebilir. Tüm hastalarda rutin sürveyans kanıtlanmamış olsa da özellikle restenoz riski yüksek olanlarda (kadınlar, diyabetikler, sigara içmeye devam edenler) ilk 2 yıl boyunca dupleks ultrason takibi makuldür. Geç

dönemde inme veya GİA ile başvuran %50-99 re-stenoz vakalarında yeniden cerrahi girişim veya stentleme KAS önerilmektedir.

Karotis arter stent

Transfemoral erişim KAS işlemlerinde en yaygın ve standart erişim yoludur. Arkus aortada ciddi tortuosite veya aterom yükü gibi transfemoral erişim için risk oluşturacak durumlarda transradyal veya transkarotis yaklaşımları düşünülebilir. Doğrudan AKA aracılığıyla sağlanan transkarotis arteriyel revaskülarizasyon sırasında proksimal klempleme ve akım çevirme (flow reversal) yöntemiyle beyni emboliden korur. Transfemoral veya transradyal KAS sırasında beyni embolik materyallerden korumak için koruma sistemlerinin kullanılması genel uzman görüşü olarak önerilmektedir (Naylor et al., 2023). Distal filtreler veya proksimal akım çevirme sistemleri arasındaki seçim, hastanın anatomisine ve operatörün deneyimine göre yapılmalıdır. Proksimal koruma cihazları, ileri derecede kalsifiye veya hastalıklı ana karotis/eksternal karotis arter varlığında tercih edilmemelidir.

İşlemden önce kullanılacak stentler açık hücreli (esnekliği yüksek), kapalı hücreli (plak kapsama özelliği iyi) veya hibrit yapıda olabilir. Çift katmanlı mesh kaplı stentler elektif KAS vakalarında plak prolapsusunu azaltmak amacıyla değerlendirilebilir. Ancak akut inme vakalarında stent trombozu riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır (Pini et al., 2024).

İşlem sırasında trombozu önlemek için sistemik heparin kullanımı standarttır. Balon şişirilmesi sırasında oluşabilecek bradikardi veya asistol açısından dikkatli olunmalı ve gerektiğinde atropin veya glikopirolat uygulanabilir. İşlemden en az 3 gün önce veya acil durumlarda, yüklenme dozu klopidogrel (300 mg) ile DAPT başlanmalıdır. İşlemden sonra DAPT tedavisi en az 4 hafta boyunca sürdürülmeli, ardından ömür boyu tekli tedaviyle devam edilmelidir (Marcaccio et al., 2023; Naylor et al., 2023).

Eğer predilatasyon yapılacaksa, inme ve GİA riskini en aza indirmek için 5 mm'den küçük çaplı balonların kullanılması önerilir. Rezidüel darlık durumunda, %30'un altındaysa, hemodinamik instabilite riskini artırmamak adına post-dilatasyondan kaçınılır.

İşlem sonrası hipotansiyon gelişmesi durumunda IV sıvılar ve vazopressörler kullanılır. Kan basıncı takibi hiperperfüzyon sendromunu önlemek için ilk birkaç saat boyunca çok sıkı tutulmalıdır. İşlem sırasında akut inme gelişirse, mekanik trombektomi veya duruma göre intra-arteriyel tromboliz seçenekleri değerlendirilebilir.

Kaynakça

Adla, T., & Adlova, R. (2015). Multimodality Imaging of Carotid Stenosis. *The International Journal of Angiology : Official Publication of the International College of Angiology, Inc*, 24(3), 179. <https://doi.org/10.1055/S-0035-1556056>

Bennett, M. R., Sinha, S., Owens, G. K., Libby, P., Bornfeldt, K. E., & Tall, A. R. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*, 118(4), 692–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306361>

Bir, S. C., & Kelley, R. E. (2022). Carotid atherosclerotic disease: A systematic review of pathogenesis and management. *Brain Circulation*, 8(3), 127. https://doi.org/10.4103/BC.BC_36_22

Collaborators*, N. A. S. C. E. T. (1991). Beneficial Effect of Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients with High-Grade Carotid Stenosis. *New England Journal of Medicine*, 325(7), 445–453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>

Davies, K. N., & Humphrey, P. R. D. (1994). Do carotid bruits predict disease of the internal carotid arteries? *Postgraduate Medical Journal*, 70(824), 433–435. <https://doi.org/10.1136/PGMJ.70.824.433>

Easton, J. D., Saver, J. L., Albers, G. W., Alberts, M. J., Chaturvedi, S., Feldmann, E., Hatsukami, T. S., Higashida, R. T., Johnston, S. C., Kidwell, C. S., Lutsep, H. L., Miller, E., & Sacco, R. L. (2009). Definition and evaluation of transient ischemic attack: A scientific statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association stroke council; council on cardiovascular surgery and anesthesia; council on cardi.... *Stroke*, 40(6), 2276–2293. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.192218>;ISSUE:ISSUE: DOI

Furlan, A. J., Whisnant, J. P., & Kearns, T. P. (1979). Unilateral Visual Loss in Bright Light: An Unusual Symptom of Carotid Artery Occlusive Disease. *Archives of Neurology*, *36*(11), 675–676.

<https://doi.org/10.1001/ARCHNEUR.1979.00500470045007>

Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Saver, J. L., Sever, P. S., Keech, A. C., Bohula, E. A., Murphy, S. A., Wasserman, S. M., Honarpour, N., Wang, H., Pineda, A. L., & Sabatine, M. S. (2020). Stroke Prevention With the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) Inhibitor Evolocumab Added to Statin in High-Risk Patients With Stable Atherosclerosis. *Stroke*, *51*, 1546–1554. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759>

Gui, Y., Zheng, H., & Cao, R. Y. (2022). Foam Cells in Atherosclerosis: Novel Insights Into Its Origins, Consequences, and Molecular Mechanisms. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *9*, 845942. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.845942/FULL>

Halliday, A., Bulbulia, R., Bonati, L. H., Chester, J., Craddock-Bamford, A., Peto, R., Pan, H., Potter, J., Henning Eckstein, H., Farrell, B., Flather, M., Mansfield, A., Mihaylova, B., Rahimi, K., Simpson, D., Thomas, D., Sandercock, P., Gray, R., Molyneux, A., ... Ramsey-Williams, V. (2021). Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. *The Lancet*, *398*, 1065–1073. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01910-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01910-3)

Hao, Q., Tampi, M., O'Donnell, M., Foroutan, F., Siemieniuk, R. A. C., & Guyatt, G. (2018). Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for acute minor ischaemic stroke or high risk transient ischaemic attack: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online)*, *363*. <https://doi.org/10.1136/bmj.k5108>

HJM, B., DW, T., RB, H., DL, S., SJ, P., GG, F., AJ, F., RN, R., VC, H., DO, W., & M, E. (1991). Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *The New England Journal of Medicine*, 325(7), 445–453. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108153250701>

Jiang, H., Zhou, Y., Nabavi, S. M., Sahebkar, A., Little, P. J., Xu, S., Weng, J., & Ge, J. (2022). Mechanisms of Oxidized LDL-Mediated Endothelial Dysfunction and Its Consequences for the Development of Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 925923. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2022.925923/TEXT>

Joh, J. H., & Cho, S. (2020). Cardiovascular risk of carotid atherosclerosis: global consensus beyond societal guidelines. *The Lancet Global Health*, 8(5), e625–e626. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30132-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30132-7)

Lee, C. Do, Folsom, A. R., & Blair, S. N. (2003). Physical activity and stroke risk: A meta-analysis. *Stroke*, 34, 2475–2481. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000091843.02517.9D>

Marcaccio, C. L., Patel, P. B., Rastogi, V., Stangenberg, L., Liang, P., Wyers, M. C., Jim, J., Schneider, P. A., & Schermerhorn, M. L. (2023). Efficacy and safety of single versus dual antiplatelet therapy in carotid artery stenting. *Journal of Vascular Surgery*, 77(5), 1434-1446.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2022.12.034>

Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., Voysey, M., Gray, A., Collins, R., Baigent, C., De Lemos, J., Braunwald, E., Blazing, M., Murphy, S., Downs, J. R., Gotto, A., Clearfield, M., Holdaas, H., Gordon, D., ... Sourjina, T. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*, 380, 581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)

Naylor, R., Rantner, B., Ancetti, S., de Borst, G. J., De Carlo, M., Halliday, A., Kakkos, S. K., Markus, H. S., McCabe, D. J. H., Sillesen, H., van den Berg, J. C., Vega de Ceniga, M., Venermo, M. A., Vermassen, F. E. G., ESVS Guidelines Committee, Antoniou, G. A., Bastos Goncalves, F., Bjorck, M., Chakfe, N., ... Stone, D. H. (2023). Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on the Management of Atherosclerotic Carotid and Vertebral Artery Disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 65(1), 7–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.011>

Nederkoorn, P. J., Van Der Graaf, Y., & Hunink, M. G. M. (2003). Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis: A systematic review. *Stroke*, 34(5), 1324–1331. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068367.08991.A2>;WGROU: STRING:PUBLICATION

Osmanodja, F., Scheitz, J. F., Fiebach, J. B., Ganeshan, R., & Villringer, K. (2021). Can intracranial time-of-flight-MR angiography predict extracranial carotid artery stenosis? *Journal of Neurology* 2021 269:5, 269(5), 2743–2749. <https://doi.org/10.1007/S00415-021-10876-0>

Paraskevas, K. I., Robertson, V., Saratzis, A. N., & Naylor, A. R. (2018). Editor's Choice – An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes Following Eversion vs. Conventional Carotid Endarterectomy in Randomised Controlled Trials and Observational Studies. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(4), 465–473. <https://doi.org/10.1016/J.EJVS.2017.12.025>

Pini, R., Faggioli, G., Paraskevas, K. I., Campana, F., Sufali, G., Rocchi, C., Palermo, S., Gallitto, E., & Gargiulo, M. (2024). Carotid Artery Stenting With Double-Layer Stent: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Journal of Endovascular Therapy: An Official Journal of the International Society of Endovascular Specialists*, 31(3), 339–349. <https://doi.org/10.1177/15266028221126940>

Ratchford, E. V., & Evans, N. S. (2014). Carotid artery disease. *Vascular Medicine (United Kingdom)*, 19(6), 512–515. <https://doi.org/10.1177/1358863X14557722>;JOURNAL:JOURNAL:VMJC

Sauvé, J. S., Thorpe, K. E., Sackett, D. L., Taylor, W., Barnett, H. J. M., Haynes, R. B., & Fox, A. J. (2000). Can Bruits Distinguish High-Grade from Moderate Symptomatic Carotid Stenosis? <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-8-199404150-00002>, 120(8), 633–637. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-8-199404150-00002>

Takaya, N., Yuan, C., Chu, B., Saam, T., Polissar, N. L., Jarvik, G. P., Isaac, C., McDonough, J., Natiello, C., Small, R., Ferguson, M. S., & Hatsukami, T. S. (2005). Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: A high-resolution magnetic resonance imaging study. *Circulation*, 111(21), 2768–2775. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.504167>;WGRO UP:STRING:PUBLICATION

Warlow, C. (1991). MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet (London, England)*, 337(8752), 1235–1243. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)92916-P](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)92916-P)

Wilcox, R., Kupfer, S., & Erdmann, E. (2008). Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: Results from PROspective

pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *American Heart Journal*, 155(4), 712–717. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2007.11.029>

Yu, E., Malik, V. S., & Hu, F. B. (2018). Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. In *Journal of the American College of Cardiology* (Vol. 72, pp. 914–926). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.085>

Zeng, H. L., Shao, F. Q., Peng, X. F., & Lei, C. Y. (2024). Systematic review and meta-analysis of the diagnostic value of computed tomography angiography for severe internal carotid artery stenosis. *BMC Medical Imaging* 2024 24:1, 24(1), 215-. <https://doi.org/10.1186/S12880-024-01390-6>

Zhang, B., Gu, J., Qian, M., Niu, L., Zhou, H., & Ghista, D. (2017). Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. *BioMedical Engineering OnLine* 2017 16:1, 16(1), 137-. <https://doi.org/10.1186/S12938-017-0425-9>

Zonneveld, T. P., Richard, E., Vergouwen, M. D. I., Nederkoorn, P. J., de Haan, R., Roos, Y. B., & Kruyt, N. D. (2018). Blood pressure-lowering treatment for preventing recurrent stroke, major vascular events, and dementia in patients with a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007858.pub2>

BÖLÜM 3

KRONİK VENÖZ HASTALIKTA GÜNCEL TANI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

TAYFUN ÖZDEM¹

Giriş

Kronik venöz hastalık, alt ekstremitte venöz sistemini etkileyen ve toplumda oldukça sık görülen önemli bir sağlık problemidir. Hastalık, telenjektazilerden aktif venöz ülserlere kadar geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilmekte ve yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltabilmektedir. Günümüzde Doppler ultrasonografinin yaygın kullanımı ve minimal invaziv endovenöz tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte kronik venöz hastalığın tanı ve tedavi yaklaşımı önemli ölçüde değişmiştir. Bu bölümde kronik venöz hastalığın patofizyolojisi, CEAP sınıflaması, güncel tanı yöntemleri ve konservatif ile endovenöz cerrahi tedavi seçenekleri, ulusal ve uluslararası kılavuz önerileri eşliğinde ele alınacaktır.

¹ Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Orcid: 0000-0001-9605-7543 (lütfen link değil numara şeklinde yazın)

Tanım (Epidemiyoloji ve Patofizyoloji)

Kronik venöz hastalık periferik venöz sistemdeki morfolojik ve fonksiyonel belirtileri tanımlamak için kullanılır. Çapı 1 mm'den küçük dilate intradermal venüller telenjektazi olarak adlandırılır ve C1 hastalığı toplumun %80'inde görülür. Variköz venler (C2 hastalığı) toplumda %20-64 insidans aralığında görülür. Venöz hastalığın daha ileri evreleri (C3-C6 hastalık), nüfusun yaklaşık %5'ini etkilerken, bu hastaların %1-2'sine aktif ve iyileşmiş venöz ülserler eşlik eder (Bozkurt, 2021; Wittens et al., 2015). Venöz yetmezlik oluşumundaki temel patoloji venöz basıncın artması sonucu gelişen venöz hipertansiyondur. Kapakçık yetersizliği (yaklaşık %90), obstrüksiyon (%10'a yakın), kas pompa fonksiyon bozukluğu veya bu patolojilerin kombinasyonları kronik venöz yetmezliğe neden olur (Malgor & Labropoulos, 2019).

Risk Faktörleri

İleri yaş en önemli risk faktörüdür (Rabe, 2006). Doğum yapmamış kadın ile erkek arasında fark yoktur. Hormon replasman tedavisi ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkisi saptanmamıştır. Variköz venler (C2 hastalık) kadınlarda, C0 hastalık ise erkeklerde daha sık görülür (Bozkurt, 2021; Rabe et al., 2012). Obezite ve aile öyküsü venöz hastalık için riski artırır.

Belirtiler

Kronik venöz hastalıkta en sık görülen belirtiler; ciltte kaşıntı, dolgunluk (şişlik) hissi, ağırlık, çabuk yorulma (yorgun bacaklar), kramplar (özellikle gece olan), zonklama, yanma hissi ve uzun süre ayakta durmak veya oturmakla şiddetlenen bacak ağrısıdır.

İliofemoral derin ven trombozu varsa venöz kladikasyo saptanabilir. Tek taraflı iliak ven tıkanıklığı durumunda çapraz kasık kollaterallerinin varlığı, IVC tıkanıklığı durumunda ise abdominal kollaterallerin varlığı görülebilir. Kronik venöz hastalığı olanlarda

akut komplikasyonlar nadirdir. Yüzeysel ven trombozu nadir olarak pulmoner emboli ile sonuçlanabilir. DVT veya tekrarlayan DVT oluşabilir. Telenjektaziler ile ilişkili olarak ülserasyon alanlarından kanamalar da ortaya çıkabilir.

CEAP Sınıflandırması (Klinik, Etiyolojik, Anatomik Ve Patofizyolojik Sınıflandırma)

1994 yılında CEAP sınıflamasıyla ilgili ilk uzlaşma raporu Amerikan Venöz Formu tarafından yayımlandı. İlk sınıflandırma telenjektazileri, retiküler damarları ve varisli damarları zayıf bir şekilde tanımladı. Gözleme ve gözlemciye göre öznel değişkenliğe tabiydi. Ayrıca, kategoriler yetersiz bir şekilde tanımlanmış ve heterojendi. İlk sınıflamanın yetersiz kalması nedeniyle 2004 yılında yeniden gözden geçirilen sınıflandırma, 2020 yılında güncellenerek klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmaya devam etti. CEAP, tedaviyi yönlendirerek avantaj ve dezavantajlarının belirlenmesinde, hastanın tedaviye cevabının ve prognozun değerlendirilmesinde, kronik venöz hastalıkların standardize edilerek evrensel bir iletişim diline izin vermesi nedeniyle önemlidir.

- Klinik Sınıflama (C0- C6)

C0: Venöz hastalık açısından görülebilen ya da muayene edilebilen bulgu yok

C1: Telenjektazi ve/veya retiküler venler (Dik pozisyonda telanjektaziler 1 mm'den küçük, retiküler venler ise 1-3 mm arasındadır.)

C2: Variköz venler (Dik pozisyonda 3 mm üstündedir.)

C2r: Rekürren variköz venler

C3: Ödem (Parmakları tutmaması ve ağırlı olması lenfödem ayırıcı tanısında önemlidir.)

C4: Venöz hastalığa bağlı ciltte ve subkutanöz dokuda değişiklikler

C4a: Pigmentasyon, egzema

C4b: Lipodermatosklerozi, beyaz atrofi

C4c: Korona filebektatica

C5: Deri değişiklikleriyle birlikte iyileşmiş ülser

C6: Deri değişiklikleriyle birlikte aktif ülser

C6r: Rekürren aktif venöz ülser

Altı kategoride sınıflandırılır. Telenjektaziler, spider ven olarak da adlandırılan dik pozisyonda 1 mm'den küçük intradermal venüllerdir. Retiküler venler ise dik pozisyonda 1-3 mm arasında, intradermal, küçük ve kıvrımlı, kalıcı olarak genişlemiş venlerdir. Variköz venler ise çapları 3 mm'den büyük, kıvrımlı ve cilt altındaki lezyonlardır. C2r, C4c ve C6r, CEAP evrelemesine 2020 güncellemesiyle dahil edilmiştir. Korona filebektatica, ayağın medial ve lateral bölgelerinde mavi renkli yelpaze şeklinde intradermal telenjektazilerdir. Ödem genellikle ayak bileği etrafında görülür ve parmakları tutmayarak ayak veya bacağa kadar uzanabilir. Ağrılı olması ve parmakları tutmaması, lenfödem ayırıcı tanısında uyarıcıdır.

Kaşıntı, ağrı, yanma, ağırlık, dolgunluk hissi, cilt hassasiyeti, çabuk yorulma ve özellikle gece olan kas krampları venöz disfonksiyon sonrası venöz hipertansiyona ait semptomlardır. Sınıflandırmada C, klinik sınıflamadan sonra A (Asemptomatik), S (Semptomatik) olarak tanımlanmaktadır.

- Etiyolojik (E) Sınıflama

Ep: Primer (Nedeni belirlenemeyen)

Esi: Sekonder- İntravenöz (Posttrombotik)

Ese: Sekonder- Ekstravenöz (Posttravmatik)

Ec: Konjenital (Doğumda ortaya çıkar, Klippel-Trenaunay sendromu gibi. Küçük yaşlarda belirtiler ortaya çıkar.)

En: Tanımlanmayan

May Turner sendromu, ekstravenöz tümör basısı, obezite, bilekte artroz, sağ kalp yetersizliği ve bacakta paralizi ekstrinsik (ekstravenöz) nedenlerdir.

Posttrombotik daralma, travmatik A-V fistül ve venöz sarkom intrinsik (intravenöz) nedenlerdir.

- Anatomik (A) Sınıflama

As: Superfisyal Venöz Sistem tutulumu

Ad: Derin Venöz Sistem tutulumu

Ap: Perforan ven tutulumu

An: Tanımlanabilir venöz konum yok

2020 güncellemesiyle eski anatomik sınıflamada kullanılan rakamlar yerine o bölgenin anatomik adının İngilizce kısaltması kullanılmaktadır. Anterior aksesuar safen ven yeni tanımlanmış, eski sınıflamada yeni rakam oluşturulmamıştır. Ancak 2024 yılında American Vein and Lymphatic Society, American Venous Forum ve International Union of Phlebology tarafından yayımlanan ortak görüş raporunda, daha önce “anterior accessory saphenous vein (AASV)” olarak kullanılan terminolojinin “anterior saphenous vein (ASV)” olarak değiştirilmesi önerilmiştir. Bu değişiklik, anatomik standardizasyonun sağlanması ve klinik uygulamada terminolojik birlik oluşturulması amacıyla önerilmiştir (Meissner et al., 2024).

As: Superfisyal Venöz Sistem tutulumu / Segment Numarası/
Yeni anatomik konum/Tanımlama

1 / Tel / Telenjektazi

- 1 / Ret / Retiküler venler
- 2 /GSVa /Diz üstü büyük safen ven
- 3 /GSVb /Diz altı büyük safen ven
- 4 /SSV /Küçük safen ven
/AASV/Anterior aksesuar safen ven
- 5 /NSV / Safen ven bölgeleri dışında

Ad: Derin Venöz Sistem tutulumu/ Segment Numarası/ Yeni anatomik konum/Tanımlama

- 6 /IVC / İnferior Vena Cava
- 7 /CIV /Ana iliyak ven
- 8 /IIV / İnternal iliyak ven
- 9 /EIV /External iliyak ven
- 10 /PELV / Pelvik venler
- 11 /CFV /Ana femoral ven
- 12 /DFV /Derin femoral ven
- 13 /FV /Femoral ven
- 14 / POPV/Popliteal ven
- 15 /TIBV /Krural (Tibial) ven
- 15 /PRV /Peroneal ven
- 15 /ATV /Anterior tibial ven
- 15 /PTV /Posterior tibial ven
- 16 /MUSV/Musküler venler
- 16 /GAV /Gastroknemius veni
- 16 /SOV /Soleus veni

Ap: Perforan ven tutulumu/ Segment Numarası/ Yeni anatomik konum/Tanımlama

17 /TPV / Uyluk perforan veni

18 /CPV /Baldır perforan veni

• Patofizyolojik (P) Sınıflama

Pr : Reflü

Po : Obstrüksiyon

Pr,o : Reflü ve Obstrüksiyon

Pn : Venöz patofizyoloji tanımlanamamış

CEAP sınıflamasında klinik skorlama sisteminin olmaması ve vena saphena parvanın kalçaya uzanımı gibi klinik antiteleri karşılamaması, yapılan değişikliklere rağmen bütün gereksinimleri tam olarak karşılayamamasına örnektir. Bu nedenle bazı skorlama sistemleri ayrıca değerlendirilmelidir. Yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri:

1. Venöz kliniğin şiddet skoru (Venous clinical severity score;VCSS)
2. Venöz segmental hastalık skoru
3. Villalta-Prandoni skoru

VCSS on faktör üzerinden (ağrı veya konforsuzluk; variköz venler, venöz ödem; cilt pigmentasyonu, endürasyon; aktif ülser süresi, sayısı ve çapı) dört ayrı kademede yapılır. Segmental hastalık skorlamasında ise tıkanıklık ve reflü değerlendirilmektedir. Villalta-Prandoni Skalası post-trombotik sendrom (PTS) için kullanılan klinik puanlama sistemidir. Beş venöz semptom (ağrı, kramp, ağırlık hissi, kaşıntı, uyuşukluk) ve altı klinik bulgu (ödem, endürasyon, hiperpigmentasyon, venöz ektazi, kızarıklık, baldırda kompresyon ile ağrı) ile hasta değerlendirilir. Venöz ülserasyon varsa, PTS

şiddetli olarak değerlendirilmektedir (PTS <5: yok; 5-9: hafif; 10-14: orta; >14: şiddetli; venöz ülserasyon: şiddetli). Puanlama sisteminde venöz kladikasyonun olmaması bir eksiklik olarak değerlendirilmekte ve eleştirilere konu olmaktadır (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022).

Tanı

Ultrasound (US), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile kesitsel değerlendirme, BT ve MR ile venografi, endovenöz venografi, intravasküler US, Pletismografi tanı ve tedavide kullanılabilir. Doppler US hastanın muayenesinde venöz reflü tanısında, tedavi planlamasında, tedavi sırasında ve ameliyat sonrası değerlendirmede, benzetmek gerekirse, cerrahın stetoskopu olarak ayrılmaz bir parçasıdır.

Tedavi

- Fiziksel Egzersiz, Bacak Elevasyonu ve Masaj

Baldır kas pompası fonksiyonlarında iyileşme, ülser iyileşmesinde hızlanma ve ödemin azaltılmasında yardımcı olabilir. Yüzme ve yürüyüş gibi sporlar tavsiye edilir. Uzun süre hareketsiz ayakta kalmaktan ve oturmaktan kaçınılmalıdır. Gün içerisinde 3-4 kez 10-15 dakika süreyle ve geceleri bir yastıkla ayakları ve bacakları 5-10 cm kadar yukarı kaldırmak faydalı olabilir. Aşırı sıcağa maruz kalmaktan kaçınılmalıdır. Aşırı kilo kontrol altına alınmalıdır.

- Kompresyon Tedavisi

4 farklı kompresyon tedavi yöntemi bulunmaktadır:

1. Elastik kompresyon çorapları
2. Elastik ve elastik olmayan bandajlar
3. Ayarlanabilir kompresyon giysileri

4. Aralıklı (intermittan) pnömatik kompresyon cihazları (intermittent pneumatic compression devices)

Elastik kompresyon çorapları reflüde azalma, baldır kas pompası fonksiyonunda düzelme, ambulatuar venöz basınçta düşme ve semptomlarda azalma ile klinik düzelme sağlarlar. VSM'nin dizüstü ablasyonunda, yüksek ligasyonunda ve özellikle DVT sonrası PTS'li hastalarda sekonder lenfödem kaynaklı tüm bacağı tutan ödemde uyluk boyu (dizüstü) kompresyon çorapları tercih edilir. En çok dizaltı boyu tercih edilir. Alt ekstremitte perifer arter hastalığında ve şiddetli nöropati varlığında kullanılmamalı ya da basınç azaltılmalıdır (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022).

Kompresyon çorapları, basınçlarına göre 5 sınıfa ayrılır.

1. Sınıf A : 10-14 mmHg (çok az basınç)
2. Sınıf I : 15-21 mmHg (hafif basınç)
3. Sınıf II : 25-32 mmHg (orta basınç)
4. Sınıf III : 34-46 mmHg (güçlü basınç)
5. Sınıf IV : >49 mmHg (çok güçlü basınç)

İntermittan pnömatik kompresyon standart tedavinin yapılamadığı ya da başarısız olduğu C3-C6 hastalarında düşünülebilir (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022). Ancak ciddi perifer arter hastalığı, ciddi kalp yetmezliği, epifasiyal bir arteriyel bypassa bası olasılığı, kompresyon materyaline alerji ve duyu kaybının ciddi olduğu ve bu nedenle cilt nekrozu olasılığı olan diyabetik nöropati hastalarında kontrendikedir (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022).

Nöromusküler elektrik stimülasyonu alt ekstremitelerden venöz dönüşü artırmak için alternatif bir sistemdir. Baldır kas pompasının istirahat haline kıyasla uyarılması venöz hemodinamide

iyileşme olduğunu göstermiştir (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022; Williams et al., 2017).

Suya daldırma veya ayak bileği ve baldır etrafına sargı gibi basınçlı bir sıvının uygulanması da gerilimsiz kompresyon yaparak bacak ödemi olan kişilerde venöz hemodinamikleri iyileştirmede ve bacak hacmini azaltmada etkili olabilecek deneysel tedavi araştırmalarıdır.

- Medikal (Farmakolojik) Tedavi

Venöz hipertansiyon kapiller permeabilitede artış, plazma proteinlerinin interstisyuma geçişi ve ödem oluşumuna neden olur. Sonrasında cilt değişiklikleri ve ülser oluşur.

Venoaktif (Anti-ödem, Filebotonik, Venotonik, Vasoprotektif, Filebotrofik, Venotropik) ilaçlar doğal ve sentetik olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Kılcal geçirgenliği azaltarak, enflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltarak veya venöz tonusu iyileştirerek etki ederler. Ödem, kronik enflamasyonun ve venöz duvar hasarının azaltılması amaçlanır. Ağrı, ağırlık hissi, yorgunluk, dolgunluk hissi, kramplar, parestezi, kaşıntı ve ödem gibi venöz semptom ve klinik bulguları düzelterek etki ederler.

Ruscus ekstreleri, mikronize saflaştırılmış flavonoid fraksiyonu (MPFF), kalsiyum dobesilat (sentetik) ve at kestanesi özü ile kırmızı asma yaprağı ekstresinin ödemi azalttığı gösterilmiştir (Bozkurt, 2021; De Maeseneer et al., 2022). MPFF, hidrosietilrutosid, Ruscus ekstreleri ve diosminin plaseboya göre malleolar venöz ödemi anlamlı olarak azalttığı ve bu etkinin MPFF'de daha fazla olduğu gösterilmiştir (Allaert, 2012). Ruscus ekstreleri, plaseboya kıyasla ağrı, ağırlık, yorgunluk, şişme hissi, kramplar, kaşıntı ve parestezi gibi semptomları genel olarak azaltmıştır. Venöz semptomların toplam sayısı ve ödemin azalması anlamlıdır (Kakkos & Allaert, 2017). MPFF kronik venöz yetmezliği olan hastalarda bacak semptomlarını, ödemi ve yaşam kalitesini

azaltmada oldukça anlamlıdır (Kakkos & Nicolaidis, 2018). Kalsiyum dobesilat ile ilgili yapılmış olan randomize çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmalar ve meta-analizlerde; bacak volümünde azalma, gece krampları ve rahatsızlık hissinde iyileşme, ödemde azalma ve lenf akımında iyileşme anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Farklı kalsiyum dobesilat dozlarının (1.000 mg veya 1.500 mg/gün) etki açısından bir farkının olmadığı ve 1.000 mg'in üzerindeki bir dozun daha iyi sonuçlarla ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (Ciapponi et al., 2004). Günlük doz kullanımı azaldıkça hastanın tedaviye uyumu göz önünde bulundurulmalıdır (Greenberg, 1984).

- Yüzeysel Venöz Yetmezlik Müdahaleleri

Klinik olarak belirgin variköz venleri olmayan, ödem ile başvuran (CEAP klinik sınıf C3) kronik venöz yetmezlik hastalarının yüzeysel venöz yetmezlik için tedavi gerektirip gerektirmediği daha az nettir; çünkü ödem iki taraflıysa, çok faktörlü olabilir. Ödem venöz hastalık kaynaklı olmayabileceği için venöz müdahaleye yanıt vermeyebilir. Bu nedenle, venöz yetmezliğin girişimsel tedavisi planlanmadan önce diğer venöz olmayan ödem nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Öte yandan, semptomatik variköz venler ile başvuran hastalar ve ödem (CEAP klinik sınıf C2,3S) için yüzeysel venöz müdahaleden fayda görme olasılığı ve ödemin azalma olasılığı daha yüksektir. Tek ekstremitede ödemi olan hastalarda müdahale sonrası klinik düzelme daha olasıdır.

Klasik cerrahiye alternatif olan endovenöz teknikler safen ven yetmezliğinin tedavisinde giderek daha popüler hale gelmektedir.

- i) Safen Ven Ablasyon Teknikleri:

- (a) Termal Ablasyon Seçenekleri

1. EVLA (Endovenöz Laser Ablasyon)
2. RFA (Radyofrekans Ablasyon)
3. EVSA (Endovenöz Steam (Buhar) Ablasyon)
4. EVMA (Endovenöz Mikradalga Ablasyon)

- (b) Nontermal Ablasyon Seçenekleri
- (c) Siyanoakrilat Yapıştırıcı Kapatma
- (d) UGFS (Ultrasound Aracılı Köpük Skleroterapi)
- (e) MOCA (Mekanokimyasal Ablasyon)

ii) Safen ven cerrahi teknikleri:

- (a) Yüksek Ligasyon
- (b) Stripping (Sıyırma)
- (c) Safen Ven Dalları Cerrahisi
 - (i) Flebektomi,
 - (d) Skleroterapi,
 - (e) Perforan Ven Ligasyonu,
 - (f) Subfasial Endoskopik Perforatör Ven Cerrahisi

Kılavuz Önerileri (European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 ve Periferik Arter ve Ven Hastalıkları Ulusal Tedavi Kılavuzu 2021

Avrupa Vasküler Cerrahi Derneği (ESVS) öneri sınıflandırma sistemi, tedavi ve girişimlerin klinik kullanımındaki öneri gücünü göstermektedir. Class I öneriler, ilgili tedavi veya girişimin yararlı ve etkili olduğuna dair güçlü kanıtların bulunduğu ve uygulanmasının önerildiği durumları ifade etmektedir. Class II

öneriler ise etkinlik konusunda kesin bir görüş birliği olmayan durumları kapsamaktadır. Class IIa önerilerde tedavinin yararlı olduğu yönündeki kanıtlar daha güçlüdür. Class IIb önerilerde ise tedavi seçilmiş hastalarda düşünülebilir düzeydedir. Class III öneriler ise ilgili tedavi veya girişimin yararlı olmadığını veya bazı durumlarda zararlı olabileceğini göstermekte olup uygulanması önerilmemektedir (De Maeseneer et al., 2022).

Ulusal kılavuzun Class I düzeyindeki önerileri incelendiğinde, kronik venöz hastalığın tanı ve tedavisinde standartlaştırılmış, ultrasonografi rehberli ve minimal invaziv yaklaşımların ön plana çıktığı görülmektedir. Tüm hastalarda CEAP sınıflamasının kullanılması, renkli akım Doppler ultrasonografisinin temel tanı yöntemi olarak değerlendirilmesi ve elastik kompresyon çoraplarının semptomatik tedavide kullanılması güçlü bir şekilde önerilmektedir. Venöz ülser hastalarında yüksek basınçlı kompresyon tedavisi, endovenöz termal ablasyon yöntemleri, siyanoakrilat yapıştırıcı uygulamaları ve köpük skleroterapisinin belirli hasta gruplarında ilk tercih edilen yöntemler arasında yer aldığı belirtilmektedir. Ayrıca telenjektazi ve retiküler venlerde sıvı skleroterapinin ilk seçenek olarak önerildiği, rekürren varislerde endovenöz ablasyon ve miniflebektomi gibi minimal invaziv yöntemlerin ön plana çıktığı vurgulanmaktadır. Perforan ven yetmezliği bulunan ileri evre (CEAP C4–C6) hastalarda girişim önerilir. Endotermal ısı kaynaklı tromboz nedeniyle derin venöz sistemde %50 ve üzeri tutulma olması durumunda antikoagülan tedavi uygulanması gerektiği ifade edilmektedir.

Ulusal kılavuzun Class IIa düzeyindeki önerileri, yararlılığı lehine güçlü görüş bulunan ancak hasta bazlı değerlendirme gerektiren uygulamaları kapsamaktadır. Venöz Klinik Şiddet Skoru, Villalta-Prandoni ve yaşam kalitesi skorlamalarının kullanılması, abdominopelvik ven patolojilerinde BT veya MR venografisinin uygulanması ve semptomatik hastalarda venoaktif ilaç tedavisinin

düşünülmesi bu öneriler arasında yer almaktadır. Cerrahi, endovenöz ablasyon ve skleroterapi sonrası kompresyon tedavisi, erken mobilizasyon, işlem sonrası dupleks ultrasonografi takibi ve tromboemboli açısından bireyselleştirilmiş tromboprofilaksi stratejileri de önerilen yaklaşımlar arasındadır. Ayrıca MOCA, köpük skleroterapisi, miniflebektomi kombinasyonları ve perforan ven girişimleri seçilmiş hasta gruplarında düşünülebilecek tedavi seçenekleri olarak belirtilmektedir.

Ulusal kılavuzun Class IIb düzeyindeki önerileri daha sınırlı kanıt düzeyine sahip olmakla birlikte seçilmiş hastalarda uygulanabilecek yöntemleri kapsamaktadır. Standart kompresyon tedavisinin yetersiz olduğu ileri evre hastalarda intermittan pnömatik kompresyon uygulanabileceği, at kestanesi ekstresi ve sulodeksid gibi ajanların alternatif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebileceği belirtilmektedir. Buhar ablasyonu, transkütan lazer tedavisi, CLaCS (Kriyolazer ve Kriyoskleroterapi) yöntemi ve bazı perforan ven girişimleri yalnızca uygun hasta grubunda ve deneyimli merkezlerde düşünülebilecek yöntemler arasında yer almaktadır. Ayrıca yüksek hacimli köpük uygulamaları ve seçilmiş olgularda CO₂-O₂ karışımı kullanımı gibi teknik yaklaşımların hasta bazlı değerlendirme ile uygulanabileceği ifade edilmektedir.

Ulusal kılavuzun Class III düzeyindeki önerileri ise yararlı olmadığı düşünülen veya bazı durumlarda zararlı olabilecek uygulamaları kapsamaktadır. Semptomsuz hastalarda perforan ven ablasyonu önerilmemekte, stripping uygulanmaksızın yalnızca yüksek ligasyon yapılmasının uygun olmadığı belirtilmektedir. Rekürren varis hastalarında kasık veya popliteal fossanın yeniden eksplorasyonu gibi agresif cerrahi girişimlerden kaçınılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca skleroterapi öncesinde sağdan sola şant veya trombofili araştırmasının rutin olarak yapılması ve nörolojik semptom öyküsü bulunan hastalarda yüksek hacimli köpük enjeksiyonu uygulanması önerilmemektedir (1).

ESVS 2022 kılavuzunda Class I düzeyindeki öneriler incelendiğinde, kronik venöz hastalığın tanı ve tedavisinde standartlaştırılmış, minimal invaziv ve hasta odaklı yaklaşımların ön plana çıktığı görülmektedir. Klinik değerlendirmede CEAP sınıflaması ve tam alt ekstremite venöz dupleks ultrasonografi temel yaklaşım olarak önerilmekte, semptomatik hastalarda kompresyon tedavisi önemli bir yer tutmaktadır. Semptomatik yüzeysel venöz yetmezlik, özellikle CEAP C2S–C6 grubunda girişimsel tedavi gerektiren bir durum olarak değerlendirilmekte ve endovenöz işlemlerin mümkün olduğunca ayaktan tedavi şartlarında uygulanması önerilmektedir. Büyük ve küçük safen ven yetmezliklerinde ilk tercih tedavi yöntemi olarak endovenöz termal ablasyon ön plana çıkarken, işlemlerin ultrasonografi rehberliğinde ve tümesan anestezi eşliğinde yapılması önerilmektedir. Retiküler venlerde ilk tercih tedavi yöntemi skleroterapi olarak belirtilmiş, köpük skleroterapisinin ise ultrasonografi rehberliğinde uygulanması gerektiği vurgulanmıştır. Bunun yanında variköz yan dal tedavisinde ambulator flebektomi ve köpük skleroterapisi önerilen yöntemler arasında yer almaktadır. Aktif venöz ülserlerde kompresyon tedavisi, erken endovenöz ablasyon ve gerekli hastalarda yüzeysel ven tedavisi önerilirken, gebelerde elastik kompresyon çorabı kullanımı ve akut yüzeysel ven kanamalarında hızlı değerlendirme yapılması da güçlü öneriler arasında bulunmaktadır.

ESVS 2022 kılavuzunda Class III düzeyindeki öneriler, yararlı olmadığı düşünülen veya bazı durumlarda zararlı olabilecek uygulamaları kapsamaktadır. Buna göre, kronik venöz hastalığa bağlı cilt değişikliği bulunmayan çoğu variköz ven hastasında yetersiz perforan venlerin tedavisi önerilmemektedir. Benzer şekilde, endovenöz ablasyon uygulanabilen rekürren variköz ven hastalarında yeniden cerrahi eksplorasyon önerilmemektedir. Ciddi semptomları olmayan iliak ven çıkış obstrüksiyonu hastalarında

endovasküler veya cerrahi girişimlerden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Aktif venöz bacak ülseri bulunan ancak enfeksiyon bulgusu olmayan hastalarda ülser iyileşmesini artırmak amacıyla lokal veya sistemik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca ayak bileği basıncı 60 mmHg'nin altında, ayak parmağı basıncı 30 mmHg'nin altında veya ayak bileği-kol indeksi 0.6'nın altında olan hastalarda sürekli kompresyon tedavisinden kaçınılmalıdır. Pelvik semptomu olmayan pelvik kaynaklı variköz ven hastalarında başlangıç tedavisi olarak pelvik ven embolizasyonu önerilmezken, antikoagülan kullanan ve endovenöz termal ablasyon planlanan hastalarda antikoagülan tedavinin kesilmesi de önerilmemektedir.

ESVS 2022 kılavuzunda Class IIa düzeyindeki öneriler, mevcut kanıtların ve uzman görüşlerinin ilgili yaklaşımın yararlılığı lehine olduğunu göstermektedir. Buna göre, semptomatik kronik venöz hastalığı olan hastalarda egzersiz önerilmekte, PTS'li hastalarda elastik kompresyon çorapları ve gerekli durumlarda intermittan pnömatik kompresyon düşünülebilmektedir. Venoaktif ilaçlar, venöz semptomları azaltmak amacıyla uygun hastalarda kullanılabilir. Yüzeysel venöz yetmezliği bulunan hastalarda işlem sonrası kompresyon tedavisi, bireyselleştirilmiş tromboprofilaksi stratejileri ve işlem sonrası duplex ultrasonografi takibi öneriler arasında yer almaktadır. Endovenöz termal ablasyonun mümkün olmadığı büyük safen ven yetmezliği hastalarında yüksek ligasyon/stripping düşünülebilirken, nontermal teknik tercih edilen olgularda siyanoakrilat yapıştırıcı kullanımı önerilmektedir. Variköz yan dal tedavisinde köpük skleroterapisi ve ambulatuvar flebektomi kombinasyonu önemli seçenekler arasında yer almakta, telenjektazilerde skleroterapi ve transkütan lazer tedavisi düşünülebilmektedir. Ayrıca anterior aksesuar safen ven yetmezliği, rekürren variköz venler, perforan ven yetmezliği ve ileri evre venöz ülser hastalarında seçilmiş girişimsel tedavilerin uygulanabileceği belirtilmektedir. Aktif venöz ülserlerde intermittan pnömatik

kompresyon, uzun dönem kompresyon tedavisi, ülser altı venöz pleksusa yönelik köpük skleroterapisi ve gerekli olgularda venöz stentleme önerilen yaklaşımlar arasındadır. Pelvik venöz hastalık, obezite ve rekürren venöz hastalık gibi özel durumlarda da hasta bazlı değerlendirme ile girişimsel veya destekleyici tedaviler düşünülebilmektedir. ESVS 2022 kılavuzunda Class Iİb düzeyindeki öneriler, belirli hasta gruplarında düşünülebilecek ancak kanıt düzeyi daha sınırlı olan yaklaşımları kapsamaktadır. Kronik venöz hastalıkta hava pletismografisi, venografi ve intravasküler ultrasonografi seçilmiş hastalarda kullanılabilen yardımcı tanı yöntemleri arasında yer almaktadır. Yüzeysel venöz yetmezlik tedavisinde yüksek ligasyon/stripping işlemlerinde tümesan anestezi uygulanması düşünülebilirken, çapı 6 mm'den küçük safen trunkuslarında ultrason eşliğinde köpük skleroterapisi tercih edilebilir. Kateter aracılı köpük skleroterapisi, MOCA ve küçük safen vende nontermal non-tümesan ablasyon yöntemleri de seçilmiş olgularda uygulanabilecek alternatif yöntemler olarak belirtilmiştir. İleri evre cilt değişiklikleri bulunan hastalarda perforan ven tedavisi, CHIVA (Cure Conservatrice et Hémodynamique de l'Insuffisance Veineuse en Ambulatoire / Ambulatuvar Konservatif Hemodinamik Venöz Yetmezlik Tedavisi) ve ASVAL (Ambulatory Selective Varicose vein Ablation under Local anaesthesia / Lokal Anestezi Altında Selektif Varis Ablasyonu) gibi safen koruyucu yaklaşımlar ile geniş çaplı safen venlerde endovenöz termal ablasyon düşünülebilmektedir. Ayak ve ayak bileği variköz venlerinde flebektomi, skleroterapi ve perforan ven ligasyonu da uygun hastalarda uygulanabilecek yöntemler arasında yer almaktadır. Bunun yanında ileri semptomatik iliak ven obstrüksiyonlarında cerrahi veya hibrit rekonstrüksiyon, ileri derin venöz yetmezlikte kapak onarımı, mikst arteriyel-venöz ülserlerde modifiye kompresyon tedavisi ve perforan ven yetmezliği eşlik eden aktif venöz ülserlerde kombine girişimsel tedaviler seçilmiş hastalarda değerlendirilebilecek yaklaşımlar olarak belirtilmiştir. Pelvik venöz

hastalık Őüphesi bulunan kadınlarda abdominal veya transvajinal ultrasonografi, anterior aksesuar safen ven yetmezliğinde köpük skleroterapisi ve pelvik kaynaklı variköz venlerde lokal giriŐimler de Class IIb düzeyinde öneriler arasında yer almaktadır (De Maeseneer et al., 2022).

Kaynakça

Allaert, F. (2012). Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *International Angiology*, 31(4), 310-315.

Bozkurt, A. (2021). Kronik venöz yetmezlik. A. Bozkurt (Dü.) içinde, *Periferik arter ve ven hastalıkları ulusal tedavi kılavuzu* (s. 251-299). Bayçınar Tıbbi Yayıncılık.

Ciapponi, A., Laffaire, E., & Roqué, M. (2004). Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: A systematic review. *Angiology*, 55(2), 147-154. doi:10.1177/000331970405500206

De Maeseneer, M., Kakkos, S., Aherne, T., Baekgaard, N., Black, S., & Blomgren, L. (2022). Editor's choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 clinical practice guidelines on the management of chronic venous disease of the lower limbs. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 63(2), 184-267. doi:10.1016/j.ejvs.2021.12.024

Greenberg, R. (1984). Overview of patient compliance with medication dosing: A literature review. *Clinical Therapeutics*, 6(5), 592-599.

Kakkos, S., & Allaert, F. (2017). Efficacy of Ruscus extract, HMC and vitamin C, constituents of Cyclo 3 fort®, on improving individual venous symptoms and edema: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *International Angiology*, 36(2), 93-106. doi:10.23736/S0392-9590.17.03815-9

Kakkos, S., & Nicolaidis, A. (2018). Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis of randomized

double-blind placebo controlled trials. *International Angiology*, 37, 143-154.

Malgor, R., & Labropoulos, N. (2019). Venous pathophysiology. J. Almeida (Dü.) içinde, *Atlas of endovascular venous surgery* (2 b., s. 37-61). Elsevier.

Meissner, M., Boyle, E., Labropoulos, N., Caggiati, A., Drgastin, R., Doganci, S., & Gasparis, A. (2024). The anterior saphenous vein. Part 1. A position statement endorsed by the American Vein and Lymphatic Society, the American Venous Forum, and the International Union of Phlebology. *Phlebology*, 39(5), 310-312. doi:10.1177/02683555231224529

Rabe, E. (2006). Vein Bonn study. *Phlebologie*, 179-186.

Rabe, E., Guex, J., Puskas, A., Scuderi, A., & Fernandez Quesada, F. (2012). Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *International Angiology*, 31, 105-115.

Williams, K., Ravikumar, R., Gaweesh, A., Moore, H., Lifszit, A., & Lane, T. (2017). A review of the evidence to support neuromuscular electrical stimulation in the prevention and management of venous disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 906, 377-386.

Wittens, C., Davies, A., Bækgaard, N., Broholm, R., Cavezzi, A., & Chastanet, S. (2015). Editor's choice - management of chronic venous disease: Clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 49, 678-737.

BÖLÜM 4

MODERN APPROACH TO CARDIAC AMYLOIDOSIS: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO CLINICAL PRACTICE

ABDÜLMELİK BİRGÜN¹
MUCAHİT YETİM²
MACİT KALÇIK³
LÜTFÜ BEKAR⁴

Introduction

Cardiac amyloidosis is a form of infiltrative cardiomyopathy characterized by extracellular deposition of misfolded protein fibrils within the myocardial interstitium, leading to progressive structural and functional impairment of the heart

¹ Research Assistant Doctor, Abdülmelik BİRGÜN, Hitit University Erol Ölçok Education and Research Hospital, Cardiology Department, Çorum/Türkiye, Orcid: 0009-0008-9864-4715, melikbirgunt@gmail.com

² Assistant Professor Doctor, Mucahit YETİM, Hitit University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Çorum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-2444-7523, mucahityetim@yahoo.com

³ Associate Professor Doctor, Macit KALÇIK, Hitit University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Çorum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-8791-4475, macitkalcik@yahoo.com

⁴ Associate Professor Doctor, Lütfü BEKAR, Hitit University, Faculty of Medicine, Cardiology Department, Çorum/Türkiye, Orcid: 0000-0002-3920-1382, drlutfubekar@gmail.com

(Falk, et al., 2016). Although historically considered rare, advances in diagnostic imaging and heightened clinical awareness have demonstrated that cardiac amyloidosis is substantially underdiagnosed, particularly among elderly patients presenting with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), unexplained left ventricular hypertrophy (LVH), or conduction system disease (Maurer, et al., 2017).

Amyloidosis represents a heterogeneous group of disorders defined by the deposition of insoluble fibrillar proteins with a characteristic beta-pleated sheet configuration. More than 30 precursor proteins have been identified; however, only a limited number are clinically relevant for cardiac involvement (Merlini, & Bellotti, 2003). Among these, immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR) account for the vast majority of cases affecting the heart (Ruberg, & Berk, 2012).

AL amyloidosis arises from a plasma cell dyscrasia in which monoclonal light chains misfold and aggregate into amyloid fibrils. Cardiac involvement is present in approximately 50–70% of patients and remains the principal determinant of prognosis (Muchtar, et al., 2021). The disease is typically systemic, affecting multiple organs including kidneys, liver, peripheral nerves, and the gastrointestinal tract. Cardiac AL amyloidosis is often aggressive, characterized by rapid progression and poor survival if untreated (Banyersad, et al., 2012).

Transthyretin amyloidosis results from misfolding of transthyretin (TTR), a transport protein synthesized predominantly in the liver. Two major forms are recognized: hereditary (variant ATTR; ATTR_v) and wild-type ATTR (ATTR_{wt}). ATTR_v is caused by pathogenic mutations in the TTR gene, leading to destabilization of the tetrameric protein and subsequent fibril formation (Benson, & Kincaid, 2007). The clinical phenotype varies depending on the

specific mutation, with some variants presenting predominantly with neuropathy and others with cardiomyopathy (Gertz, et al., 2015).

In contrast, ATTRwt occurs in the absence of genetic mutations and is associated with age-related instability of the TTR protein. It primarily affects elderly individuals and is increasingly recognized as a significant contributor to HFpEF and degenerative valvular disease, particularly aortic stenosis (Tanskanen, et al., 2008). Post-mortem and imaging studies suggest that ATTRwt may be present in up to 10–25% of elderly patients with unexplained LVH or HFpEF (Mohammed, et al., (2014).

While AL and ATTR are the dominant etiologies, less common forms such as apolipoprotein A-I amyloidosis and serum amyloid A (AA) amyloidosis may rarely involve the heart (Falk, 2005). However, their contribution to clinically significant cardiomyopathy is limited compared to AL and ATTR.

From a clinical standpoint, distinguishing between AL and ATTR is essential due to profound differences in pathogenesis, treatment strategies, and prognosis. AL amyloidosis requires urgent hematologic therapy aimed at suppressing the underlying plasma cell clone, whereas ATTR amyloidosis is managed through TTR stabilization, gene silencing therapies, or supportive cardiac care (Gillmore, et al., 2018). The major clinical and biological distinctions between AL and ATTR subtypes are summarized in Table 1.

Table 1. Major Types of Cardiac Amyloidosis

Feature	AL Amyloidosis	ATTRv Amyloidosis	ATTRwt Amyloidosis
Precursor protein	Immunoglobulin light chain	Mutant transthyretin	Wild-type transthyretin
Source	Plasma cell dyscrasia	Genetic mutation (TTR gene)	Age-related instability
Systemic involvement	Common	Variable	Rare
Cardiac involvement	Frequent, aggressive	Mutation-dependent	Predominant
Disease progression	Rapid	Intermediate	Slowly progressive
Typical population	Middle-aged	Familial	Elderly
Extracardiac signs	Renal, hepatic, neuropathy	Neuropathy common	CTS, spinal stenosis
Treatment focus	Clone suppression	TTR stabilization / silencing	TTR stabilization

Abbreviations: AL: Light-chain amyloidosis, ATTR: Transthyretin amyloidosis, ATTRv: Variant transthyretin amyloidosis, ATTRwt: Wild-type transthyretin amyloidosis, TTR: Transthyretin, CTS: Carpal tunnel syndrome

Epidemiologically, ATTRwt has emerged as the most common form of cardiac amyloidosis in developed countries, driven by demographic aging and improved detection (González-López, et al., 2015). The recognition of ATTR in patients undergoing evaluation for transcatheter aortic valve replacement (TAVR) has further highlighted its clinical relevance (Cavalcante, et al., 2017). Meanwhile, AL amyloidosis remains less prevalent but continues to carry a worse prognosis due to rapid cardiac deterioration if diagnosis is delayed (Dispenzieri, et al., 2004a).

In summary, cardiac amyloidosis encompasses a spectrum of disorders unified by myocardial amyloid deposition but distinguished by distinct precursor proteins, clinical trajectories, and therapeutic implications. Accurate classification into AL and ATTR subtypes represents the foundational step in patient management and underpins all subsequent diagnostic and therapeutic decisions.

2. Pathophysiology of Cardiac Involvement

Cardiac dysfunction in amyloidosis is not solely the result of passive myocardial infiltration. Although extracellular deposition of amyloid fibrils leads to increased myocardial stiffness and diastolic dysfunction, emerging evidence indicates that multiple parallel mechanisms contribute to the clinical phenotype (Dorbala, et al., 2019). These include direct cardiotoxicity of precursor proteins, microvascular dysfunction, and disruption of the myocardial conduction system.

In AL amyloidosis, circulating light chains exert direct toxic effects on cardiomyocytes independent of fibril deposition. Experimental studies have demonstrated that amyloidogenic light chains induce oxidative stress, impair calcium handling, and promote apoptosis, resulting in contractile dysfunction beyond what would be expected from infiltration alone (Liao, et al., 2001).

This explains the often disproportionate clinical severity observed in AL compared to ATTR, despite similar or even lower degrees of wall thickening on imaging.

ATTR amyloidosis, in contrast, is driven predominantly by progressive extracellular fibril accumulation within the myocardial interstitium. This process leads to increased ventricular stiffness, reduced compliance, and impaired ventricular filling (Falk, & Dubrey, 2010). Over time, amyloid deposition also affects the subendocardial layers and small intramyocardial vessels, contributing to ischemia-like symptoms even in the absence of epicardial coronary artery disease.

Microvascular involvement is increasingly recognized as a key component of cardiac amyloid pathophysiology. Amyloid infiltration of small coronary vessels results in luminal narrowing and endothelial dysfunction, which may lead to reduced myocardial perfusion reserve (Dorbala, et al., 2014). This mechanism likely contributes to exertional angina, elevated troponin levels, and impaired myocardial energetics frequently observed in both AL and ATTR patients.

Electrical system involvement represents another critical aspect of disease progression. Amyloid deposition within the atrioventricular node, bundle branches, and atrial myocardium predisposes patients to conduction delays, atrial fibrillation, and advanced heart block (Sayed, et al., 2015). Atrial dysfunction may occur even before overt ventricular impairment, reflecting early infiltration of the thin-walled atrial myocardium.

Finally, progressive amyloid accumulation alters ventricular-arterial coupling and reduces stroke volume despite preserved ejection fraction. This contributes to the characteristic low-output state seen in advanced disease and explains the

intolerance to vasodilators and conventional heart failure therapies observed in many patients (Maceira, et al., 2005).

Thus, cardiac amyloidosis should be viewed as a complex infiltrative and toxic cardiomyopathy in which structural, microvascular, and electrophysiological abnormalities interact to produce the clinical syndrome.

3. Clinical Phenotypes

Cardiac amyloidosis does not present as a single uniform syndrome but rather encompasses a spectrum of clinical phenotypes that often overlap with more common cardiovascular conditions. This phenotypic diversity contributes significantly to diagnostic delay, as the disease frequently mimics hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, or HFpEF (Rapezzi, et al., 2009).

One of the most common presentations is heart failure with preserved ejection fraction accompanied by increased left ventricular wall thickness. Unlike hypertensive remodeling, ventricular thickening in amyloidosis typically reflects infiltrative expansion rather than true myocyte hypertrophy. Patients often exhibit symptoms of exertional dyspnea, fatigue, and exercise intolerance, while maintaining a normal or near-normal ejection fraction in early stages (Ruberg, et al., 2009). Stroke volume, however, is frequently reduced due to impaired ventricular filling.

A distinct clinical phenotype involves coexistence with aortic stenosis, particularly in elderly patients. ATTR amyloidosis has been identified in a notable proportion of individuals undergoing evaluation for transcatheter aortic valve replacement. In this setting, patients may demonstrate paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis, reflecting reduced stroke volume from infiltrative myocardial disease rather than valvular severity alone (Castaño, et al., 2017).

Atrial-dominant presentations are increasingly recognized. Amyloid infiltration of the atria can lead to atrial mechanical dysfunction and atrial fibrillation even before overt ventricular involvement becomes evident. In some patients, atrial arrhythmias may represent the first clinical manifestation of disease (Feng, et al., 2007). This phenomenon underscores the importance of considering cardiac amyloidosis in individuals with unexplained atrial dysfunction and ventricular thickening.

Right-sided heart failure may also predominate in certain cases. Amyloid deposition within the right ventricle and tricuspid apparatus contributes to elevated venous pressures, peripheral edema, and hepatic congestion. Such presentations may resemble restrictive cardiomyopathy from other causes, further complicating recognition (Banypersad, et al., 2013).

Another notable phenotype involves a low-output state characterized by fatigue, hypotension, and intolerance to conventional heart failure therapies. Despite preserved ejection fraction, reduced ventricular compliance and impaired stroke volume lead to diminished forward flow. This contributes to orthostatic symptoms and exercise limitation (Kristen, et al., 2007).

Overall, the clinical expression of cardiac amyloidosis is heterogeneous, reflecting the interplay between infiltrative burden, electrical system involvement, and microvascular dysfunction. Recognition of these phenotypes is critical for timely diagnosis and appropriate downstream evaluation.

4. Red Flags for Clinical Suspicion

The diagnosis of cardiac amyloidosis is frequently delayed because its manifestations overlap with common cardiovascular disorders. In many patients, however, subtle clinical and imaging clues precede overt disease. Recognition of these “red flags” is

essential for raising suspicion and prompting appropriate diagnostic evaluation (Martinez-Naharro, Hawkins, & Fontana, 2018).

One of the most important indicators is the presence of disproportionate left ventricular wall thickening that cannot be explained by loading conditions such as hypertension or valvular disease. In cardiac amyloidosis, increased wall thickness reflects interstitial infiltration rather than true myocyte hypertrophy. This often results in discordance between imaging and electrocardiographic findings, particularly the combination of increased myocardial mass with relatively low QRS voltage (Phelan, et al., 2012).

Extracardiac manifestations may provide additional diagnostic clues. Bilateral carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis, and spontaneous tendon rupture have been linked to ATTR amyloidosis and may precede cardiac involvement by several years (Sperry, et al., 2018). Similarly, autonomic dysfunction presenting as orthostatic hypotension or unexplained gastrointestinal symptoms can suggest systemic amyloid deposition.

Neuropathy, particularly when occurring alongside cardiac findings, should also prompt consideration of hereditary ATTR. Peripheral sensory loss or autonomic impairment may represent early systemic involvement and help differentiate amyloidosis from more common cardiomyopathies (Conceição, et al., 2016).

Another important red flag is the presence of atrial dysfunction disproportionate to ventricular disease. Enlarged atria with impaired mechanical function, sometimes accompanied by atrial thrombus formation even in sinus rhythm, reflect early infiltration of atrial myocardium (Donnellan, et al., 2020a). Key clinical and imaging features that should prompt suspicion of cardiac amyloidosis are outlined in Table 2.

Table 2. Clinical Red Flags Suggestive of Cardiac Amyloidosis

Category	Red Flag
Imaging	Increased LV wall thickness without hypertension
ECG–Echo mismatch	Low QRS voltage with LV hypertrophy
Rhythm	Early atrial fibrillation
Structural	Biatrial enlargement
Neurologic	Peripheral or autonomic neuropathy
Musculoskeletal	Bilateral carpal tunnel syndrome
Hemodynamic	Intolerance to HF medications
Valvular association	Aortic stenosis with low-flow state
Systemic clues	Orthostatic hypotension

Abbreviations: LV: Left ventricle, ECG: Electrocardiography, HF: Heart failure, AF: Atrial fibrillation

Finally, intolerance to conventional heart failure therapies, especially vasodilators or beta-blockers, may signal an underlying infiltrative process. Reduced stroke volume and impaired autonomic regulation contribute to hypotension and medication sensitivity that is atypical for other forms of hypertrophy-related heart failure (Dubrey, et al., 1998). Taken together, these clinical features should prompt consideration of cardiac amyloidosis, particularly in patients with unexplained LV thickening or atypical heart failure presentations.

5. Diagnostic Strategy

The diagnostic approach to cardiac amyloidosis has evolved substantially over the past decade, shifting from reliance on invasive biopsy toward a structured, stepwise algorithm integrating laboratory testing and multimodality imaging (Gillmore, et al., 2016). The primary objective is not only to confirm cardiac involvement but also to accurately identify the underlying amyloid subtype, as management differs fundamentally between AL and ATTR forms.

The first step involves clinical suspicion based on the phenotypic features and red flags described previously. Once suspicion is established, screening for a monoclonal protein is essential to exclude AL amyloidosis. This typically includes serum and urine immunofixation electrophoresis along with measurement of serum free light chains. The presence of a monoclonal protein mandates further evaluation for AL disease, as this form requires urgent hematologic therapy (Kyle, et al., 2019).

Imaging plays a central role in noninvasive diagnosis. Echocardiography often demonstrates increased ventricular wall thickness, biatrial enlargement, and diastolic dysfunction. Advanced techniques such as speckle-tracking strain imaging may

reveal a characteristic pattern of relative apical sparing, which, while not pathognomonic, strongly supports the diagnosis in the appropriate clinical context (Liu, et al., 2013).

Cardiac magnetic resonance imaging provides additional structural and tissue characterization. Diffuse late gadolinium enhancement and increased extracellular volume fraction reflect amyloid infiltration and interstitial expansion. These findings may aid in both diagnosis and assessment of disease burden (Fontana, et al., 2015).

Bone-avid radiotracer scintigraphy has emerged as a pivotal tool for distinguishing ATTR from AL amyloidosis. In patients without evidence of a monoclonal protein, significant myocardial uptake of tracers such as technetium-labeled compounds is highly specific for ATTR amyloidosis and may obviate the need for biopsy (Bokhari, et al., 2013).

Endomyocardial biopsy remains the definitive diagnostic modality when noninvasive findings are inconclusive or when a monoclonal protein is present. Histologic confirmation with Congo red staining followed by amyloid typing using immunohistochemistry or mass spectrometry ensures accurate classification (Vrana, et al., 2009). Thus, contemporary diagnostic pathways emphasize early identification, noninvasive subtype differentiation, and selective use of biopsy to establish definitive diagnosis when necessary.

6. Biomarkers and Staging

Biomarkers play a central role in the evaluation of cardiac amyloidosis, serving both diagnostic and prognostic purposes. Among these, natriuretic peptides and cardiac troponins are the most extensively studied and widely utilized. Elevated levels of NT-proBNP reflect increased myocardial wall stress and correlate with the severity of diastolic dysfunction and filling pressures

(Aimo, et al., 2025). Similarly, cardiac troponins indicate ongoing myocardial injury, which may result from both direct cellular toxicity and microvascular ischemia.

In AL amyloidosis, biomarker-based staging systems have become integral to risk stratification. The Mayo Clinic staging system incorporates NT-proBNP and troponin levels to categorize patients into prognostic groups with distinct survival outcomes (Dispenzieri, et al., 2004b). Subsequent refinements have included serum free light chain measurements, further enhancing predictive accuracy by integrating both cardiac and hematologic disease burden.

For ATTR amyloidosis, staging frameworks have also been developed to assess disease severity and guide clinical decision-making. The National Amyloidosis Centre (NAC) staging system utilizes NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate to stratify patients into risk categories associated with differing prognoses (Gillmore, et al., 2018). This reflects the interplay between cardiac dysfunction and systemic involvement in determining outcomes.

Beyond staging, biomarkers may aid in monitoring therapeutic response. Reductions in NT-proBNP levels following treatment have been associated with improved clinical status and survival in both AL and ATTR populations (Merlini, et al., 2016). However, interpretation must consider confounding factors such as renal function and volume status. Overall, biomarker assessment provides a noninvasive means of evaluating disease burden, estimating prognosis, and tracking treatment response, complementing imaging-based evaluation. A practical stepwise diagnostic pathway that integrates clinical suspicion, monoclonal protein screening, multimodality imaging, and selective use of tissue confirmation to establish both cardiac involvement and amyloid subtype is summarized in Table 3.

Table 3. Diagnostic Pathway in Suspected Cardiac Amyloidosis

Step	Investigation	Purpose
1	Clinical suspicion	Identify phenotype
2	Serum/urine immunofixation	Exclude AL
3	Free light chain assay	Detect monoclonal protein
4	Echocardiography	Structural assessment
5	Cardiac MRI	Tissue characterization
6	Bone scintigraphy	Identify ATTR
7	Genetic testing	Distinguish ATTRv vs ATTRwt
8	Endomyocardial biopsy	Definitive typing when needed
9	Biomarkers (NT-proBNP, troponin)	Staging and prognosis

Abbreviations: AL: Light-chain amyloidosis, ATTR: Transthyretin amyloidosis, MRI: Magnetic resonance imaging, NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide

7. Therapeutic Principles

Management of cardiac amyloidosis is fundamentally determined by the underlying amyloid subtype, as therapeutic strategies differ markedly between AL and ATTR disease. While supportive heart failure treatment remains an essential component of care, disease-modifying therapies have become increasingly central to improving outcomes (Merlini, et al., 2018).

In AL amyloidosis, the primary objective is rapid suppression of the pathogenic plasma cell clone responsible for light chain production. Chemotherapy regimens derived from multiple myeloma treatment paradigms are commonly employed, often incorporating proteasome inhibitors such as bortezomib in combination with corticosteroids and alkylating agents (Huang, et al., 2014). Early hematologic response is closely associated with improved cardiac function and survival, underscoring the importance of timely initiation of therapy.

In selected patients with advanced cardiac involvement but limited extracardiac disease, consideration of heart transplantation followed by definitive hematologic therapy may be appropriate. This sequential approach has demonstrated favorable outcomes in carefully chosen individuals (Dubrey, Hawkins, & Falk, 2011).

In ATTR amyloidosis, therapeutic strategies focus on stabilizing the transthyretin protein or reducing its production. Tafamidis, a selective transthyretin stabilizer, binds to the thyroxine-binding sites of the TTR tetramer, preventing its dissociation into monomers, which represents the rate-limiting step in amyloid fibril formation. By maintaining tetramer stability, tafamidis reduces the generation of misfolded intermediates and subsequent myocardial deposition. In the ATTR-ACT trial, tafamidis therapy was associated with a significant reduction in all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalizations in

patients with ATTR cardiomyopathy, along with attenuation of functional decline as assessed by walking distance and quality-of-life measures (Maurer, et al., 2018). These benefits were observed across both hereditary and wild-type forms of the disease, although treatment appears to be most effective when initiated in earlier stages, before advanced restrictive physiology develops. In addition to improving clinical outcomes, tafamidis has also been associated with slower progression of cardiac structural and biomarker abnormalities, suggesting a disease-modifying effect rather than purely symptomatic benefit. In addition, emerging gene-silencing therapies targeting hepatic TTR synthesis have expanded the therapeutic landscape, although their role in advanced cardiac disease continues to evolve.

Conventional heart failure therapies must be used cautiously. Beta-blockers and renin–angiotensin system inhibitors are often poorly tolerated due to low-output physiology and autonomic dysfunction. Diuretics remain the mainstay for symptom relief by managing congestion (Panichella, et al., 2025). Overall, effective treatment of cardiac amyloidosis requires both disease-specific therapy and individualized supportive care tailored to hemodynamic status and symptom burden.

8. Arrhythmias and Conduction Disease

Electrophysiological involvement is a core component of cardiac amyloidosis and often drives morbidity even when ventricular systolic function is preserved. Amyloid infiltration affects atrial myocardium, the atrioventricular (AV) conduction system, and, less predictably, the ventricular substrate. Clinically this translates into three dominant problems: atrial arrhythmias (particularly atrial fibrillation), progressive conduction disease requiring pacing, and an incompletely defined risk of malignant ventricular arrhythmias and sudden death.

Atrial fibrillation (AF) is common across amyloid subtypes, but its mechanisms in amyloidosis differ from “typical” AF driven by pressure/volume overload alone. In addition to atrial dilation, amyloid deposition produces atrial mechanical dysfunction (“atrial myopathy”) that can be disproportionate to ventricular findings. This has two major implications: first, AF may be poorly tolerated because the atrium contributes substantially to ventricular filling in a stiff, restrictive ventricle; second, thromboembolic risk may be higher than expected for a given clinical profile because mechanical dysfunction and stasis can persist even when rate is controlled or when arrhythmia burden seems modest. In a cohort examining AF subtypes in cardiac amyloidosis, AF characteristics and outcomes differed by amyloid type, supporting the concept that the atrial phenotype in amyloidosis is not merely a secondary epiphenomenon but part of the disease biology itself (Sanchis, et al., 2019).

Because of this atrial mechanical component, rhythm control is often considered earlier than in standard HFpEF populations, but it is also technically and clinically challenging. Direct-current cardioversion (DCCV) is feasible; however, peri-procedural considerations are distinct. In a study evaluating DCCV in patients with cardiac amyloidosis, the background rates of conduction abnormalities and intracardiac thrombus were clinically relevant, reinforcing the need for careful pre-procedure assessment and the expectation of higher recurrence rates compared with non-amyloid AF populations (El-Am, et al., 2019). In practice, this translates into a lower threshold for transesophageal echocardiography (TEE) before cardioversion and a realistic discussion that maintaining sinus rhythm may require repeated interventions and/or antiarrhythmic therapy, with attention to hypotension and bradycardia susceptibility in restrictive/low-output physiology.

Conduction system disease is likewise frequent and progressive. AV block and bundle branch disease reflect infiltration and fibrosis within the conduction pathways, and may evolve over relatively short intervals. Contemporary cohorts have quantified the burden of permanent pacemaker implantation and identified readily available predictors. In one study, a substantial proportion of cardiac amyloidosis patients required permanent pacing, and electrocardiographic and echocardiographic parameters (such as QRS duration and septal thickness) were associated with pacemaker implantation risk (Satari, et al., 2023). Clinically, this supports proactive rhythm surveillance, particularly in patients with baseline conduction delay, syncope/presyncope, or rapid PR/QRS progression, and a lower threshold for device therapy when symptoms or high-grade conduction abnormalities emerge.

Ventricular arrhythmias and sudden death risk remain the most controversial part of electrophysiology management in amyloidosis. Sudden death can occur through different mechanisms, including ventricular tachyarrhythmias and electromechanical dissociation/pulseless electrical activity, the latter limiting the protective value of defibrillation in some patients. A focused review of arrhythmic sudden cardiac death in cardiac amyloidosis emphasized that risk stratification is imperfect and that evidence for survival benefit from implantable cardioverter-defibrillators (ICDs), especially for primary prevention, is inconsistent and heavily influenced by patient selection and competing modes of death (Liżewska-Springer, Sławiński, & Lewicka, 2021). This uncertainty is reflected in real-world ICD practice. In a report addressing primary prevention ICDs in transthyretin cardiac amyloidosis, the clinical question is framed by the tension between documented ventricular arrhythmia risk and the high frequency of non-shockable terminal events in advanced restrictive physiology (Donnellan, et al., 2020b). Therefore, ICD

decisions typically require individualized assessment that weighs disease stage, documented ventricular arrhythmias (e.g., sustained VT), syncope evaluation, competing mortality risk, and the patient's overall goals of care.

In summary, arrhythmias and conduction disorders in cardiac amyloidosis are not ancillary findings but integral disease expressions. AF management often leans toward earlier rhythm-control consideration but with higher recurrence and thromboembolic vigilance; conduction disease warrants anticipatory monitoring and timely pacing; and ICD therapy, particularly for primary prevention, must be individualized given the mixed mechanisms of sudden death and the limited strength of outcome data.

9. Structural and Interventional Considerations

Cardiac amyloidosis increasingly intersects with structural heart disease and interventional cardiology. As diagnostic awareness has improved, it has become evident that amyloid cardiomyopathy frequently coexists with degenerative valvular disease, particularly aortic stenosis. This overlap is most commonly observed in elderly patients and is predominantly associated with ATTR amyloidosis. Studies evaluating patients referred for transcatheter aortic valve replacement have demonstrated a meaningful prevalence of coexisting myocardial amyloid infiltration, suggesting that amyloidosis may contribute to the low-flow physiology often seen in this population (Treibel, et al., 2016).

In such patients, the presence of amyloid infiltration alters hemodynamic interpretation. Reduced stroke volume may lead to paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis despite preserved ejection fraction. This can complicate both diagnosis and procedural decision-making. Recognition of amyloid involvement is therefore important when evaluating patients with discordant

valvular parameters or unexpectedly severe symptoms relative to valve gradients (Cavalcante, et al., 2017).

Transcatheter aortic valve replacement has emerged as a feasible therapeutic option in selected individuals with concomitant amyloidosis. While procedural success rates are generally acceptable, outcomes are influenced by the underlying restrictive physiology and the extent of myocardial involvement. Observational studies indicate that although symptomatic improvement may occur, long-term prognosis remains driven primarily by the cardiomyopathic process rather than the valvular lesion itself (Cannata, et al., 2022).

Beyond valvular disease, advanced heart failure management strategies must also be considered. Mechanical circulatory support is challenging in cardiac amyloidosis due to small ventricular cavities, restrictive physiology, and frequent right ventricular involvement. These factors limit the applicability of left ventricular assist devices in many patients (Topilsky, et al., 2011).

Heart transplantation remains a potential option in carefully selected cases, particularly for ATTR disease or for AL patients who have achieved hematologic control. Contemporary series suggest that transplantation followed by disease-specific therapy can provide meaningful survival in appropriately chosen individuals (Griffin, et al., 2020).

Thus, structural and interventional decision-making in cardiac amyloidosis requires integration of valvular pathology, myocardial function, and systemic disease burden. Procedural success must be interpreted within the broader context of infiltrative cardiomyopathy.

10. Prognosis

Prognosis in cardiac amyloidosis is highly dependent on amyloid subtype, extent of myocardial involvement, and response to disease-specific therapy. Historically, outcomes were poor, particularly in AL amyloidosis with cardiac involvement. However, advances in both diagnostic strategies and targeted treatments have significantly altered the natural history of the disease (Kyle, & Gertz, 1995).

In AL amyloidosis, cardiac involvement remains the strongest determinant of survival. Elevated biomarkers such as NT-proBNP and cardiac troponins reflect myocardial injury and correlate closely with outcomes. Patients with advanced cardiac involvement may experience rapid clinical deterioration if effective hematologic response is not achieved promptly (Palladini, et al., 2012). Conversely, those who attain early suppression of light chain production demonstrate improved cardiac function and longer survival.

ATTR amyloidosis generally follows a more indolent course compared to AL disease. Nevertheless, progressive myocardial infiltration ultimately leads to worsening heart failure, arrhythmias, and reduced functional capacity. Prognosis varies between hereditary and wild-type forms, with mutation-specific differences influencing disease trajectory (González-López, et al., 2015).

Imaging findings also provide prognostic information. Increased myocardial extracellular volume on cardiac magnetic resonance imaging and extensive late gadolinium enhancement are associated with adverse outcomes, reflecting greater amyloid burden (Fontana, et al., 2014).

Importantly, survival is increasingly influenced by access to disease-modifying therapies. In ATTR cardiomyopathy, treatment with transthyretin stabilizers has demonstrated improvements in

survival and reduction in cardiovascular hospitalizations, altering the previously relentless progression of the disease (Maurer, et al., 2018). Overall, contemporary prognosis in cardiac amyloidosis reflects a complex interplay between disease subtype, myocardial involvement, and therapeutic response.

11. Practical Clinical Algorithm

A practical algorithm for cardiac amyloidosis should be designed to answer three questions in sequence: when to suspect the diagnosis, how to confirm cardiac involvement, and how to establish amyloid subtype with the minimum delay. Contemporary guidance emphasizes that the algorithm must prioritize early exclusion of AL amyloidosis, because outcomes in AL are highly time-dependent and effective therapy is urgent once the disease is suspected (Garcia-Pavia, et al., 2021). In daily practice, the key is to accept that “left ventricular hypertrophy” in this context often represents infiltrative wall thickening and that many patients will present through common pathways such as HFpEF evaluation, aortic stenosis assessment, arrhythmia clinics, or syncope workup. The clinical entry point is therefore not a single symptom but a pattern recognition process that integrates phenotype with red flags.

Once suspicion is raised, the first actionable step is monoclonal protein assessment. This is not simply a confirmatory test but a gatekeeper that determines whether a non-biopsy ATTR pathway is permissible. A screening strategy that includes serum protein electrophoresis, serum immunofixation, serum free light chain quantification, and, when AL is suspected, urine immunofixation is recommended to avoid missing small or purely light-chain secreting clones (Katzmann, 2009). The practical implication is straightforward: if any evidence of monoclonal gammopathy is present, the diagnostic pathway must remain open to AL amyloidosis, and tissue typing becomes mandatory because

bone tracer scintigraphy can be misleading in the presence of a plasma cell disorder. In contrast, if monoclonal studies are convincingly negative, the clinician can proceed with high confidence toward an ATTR-focused noninvasive evaluation.

In parallel with laboratory screening, echocardiography is typically the first-line cardiac test because it is widely available and provides immediate hemodynamic context. However, the algorithm should treat echocardiography as a suspicion amplifier rather than a definitive classifier. Findings such as increased wall thickness, restrictive filling, biatrial enlargement, and reduced longitudinal function should push the clinician toward tissue characterization rather than being interpreted as hypertensive remodeling. When available, cardiac magnetic resonance can strengthen or weaken the pre-test probability by demonstrating diffuse infiltration patterns and quantifying interstitial expansion, which is useful both for diagnosis and for estimating disease burden and prognosis (Garcia-Pavia, et al., 2021).

If monoclonal testing is negative and imaging supports the diagnosis, the algorithm can move to bone-avid tracer scintigraphy as the pivotal branch point for ATTR cardiomyopathy. Consensus documents emphasize integrating planar and tomographic imaging interpretation to confirm true myocardial uptake and avoid blood-pool artifacts, because the goal is not only detection but reliable subtype attribution (Kittleson, et al., 2023). In this pathway, a strongly positive scan in the absence of monoclonal protein supports ATTR cardiomyopathy without the need for endomyocardial biopsy, which simplifies care and reduces time to treatment. The next step then becomes genetic testing to distinguish hereditary ATTR from wild-type ATTR, because this influences family counseling, extra-cardiac surveillance, and therapeutic planning, while not changing the immediate need for disease-modifying therapy and structured follow-up.

If monoclonal studies are positive, or if imaging and scintigraphy are discordant, the algorithm should transition to tissue confirmation and typing. Endomyocardial biopsy remains a definitive diagnostic option when noninvasive criteria are not met or when competing etiologies must be resolved, and its role is specifically to establish both the presence of amyloid and its biochemical type (Kristen, Dengler, & Katus, 2007). Typing accuracy matters because misclassification directly leads to inappropriate therapy. In current practice, mass spectrometry-based proteomic typing is widely regarded as a highly reliable method for definitive amyloid subtyping in clinical samples and has been validated across large cohorts, supporting its use when available, particularly in ambiguous cases (Dasari, et al., 2020).

After subtype is established, the practical algorithm becomes a management pathway rather than a diagnostic one. Staging with biomarkers and renal function, assessment of functional capacity, rhythm evaluation, and multidisciplinary referral are not optional add-ons but part of the core sequence recommended by major society documents, because they affect both treatment selection and monitoring strategy (Garcia-Pavia, et al., 2021; Kittleson, et al., 2023). A simplified pathway proposal underscores the clinical need for a usable, clinic-friendly flow that connects diagnosis directly to treatment initiation and longitudinal surveillance, rather than ending at the label of “amyloidosis” (Herzog, et al., 2023). In this final step, clinicians should align therapy with subtype, start disease-modifying treatment when indicated, and adopt supportive heart failure management that reflects restrictive, low-stroke-volume physiology, while simultaneously planning structured follow-up to evaluate response and progression.

In summary, a usable clinical algorithm can be expressed as a continuous narrative decision process: recognize a suggestive

phenotype, immediately rule out AL with an appropriate monoclonal protein panel, use imaging to refine pre-test probability, apply scintigraphy for noninvasive ATTR confirmation when safe, and use tissue biopsy with definitive typing when the pathway is uncertain or when monoclonal protein is present. This sequence is the fastest route to correct subtype assignment and timely initiation of appropriate therapy.

12. Future Perspectives

The landscape of cardiac amyloidosis is evolving rapidly, driven by advances in molecular therapeutics, imaging technologies, and earlier disease recognition. One of the most important emerging themes is the shift from late-stage diagnosis toward identification of disease in pre-symptomatic or early symptomatic phases. This transition has been facilitated by improved awareness and the growing use of multimodality imaging, which allows detection of myocardial involvement before overt heart failure develops (Martinez-Naharro, et al., 2017).

Therapeutically, the development of transthyretin gene-silencing approaches represents a major step forward in ATTR amyloidosis. RNA interference and antisense oligonucleotide therapies targeting hepatic TTR production have demonstrated the ability to reduce circulating transthyretin levels and stabilize disease progression (Adams, et al., 2018). These strategies expand beyond protein stabilization and aim to modify the underlying disease biology.

In AL amyloidosis, advances in plasma cell-directed therapies continue to improve hematologic response rates. The integration of monoclonal antibodies targeting plasma cell surface antigens has introduced new options for achieving deeper and more durable suppression of pathogenic light chain production (Kastritis, et al., 2021).

Beyond pharmacologic therapy, imaging techniques are also evolving. Quantitative methods such as extracellular volume mapping and nuclear tracer uptake assessment may enable earlier detection and more precise monitoring of treatment response (Banyersad, et al., 2013).

Future research will likely focus on combination strategies that integrate disease-modifying therapies with early diagnosis, with the goal of altering long-term outcomes and potentially preventing advanced cardiac dysfunction.

13. Conclusion

Cardiac amyloidosis is no longer a uniformly late-recognized and uniformly fatal infiltrative cardiomyopathy. Instead, it is increasingly understood as a spectrum of myocardial disease with distinct biological drivers, clinical trajectories, and therapeutic implications. The contemporary challenge is not merely identifying myocardial thickening, but recognizing when structural heart disease reflects protein infiltration rather than hypertrophic remodeling. In this context, cardiac amyloidosis should be approached as a diagnostic possibility in patients with unexplained HFpEF, disproportionate ventricular wall thickening, arrhythmias, or low-flow physiology.

A central principle in modern management is accurate subtype identification. The distinction between AL and ATTR amyloidosis is not academic but directly determines therapeutic urgency, treatment modality, and expected disease course. AL amyloidosis requires rapid hematologic intervention to halt toxic light chain production, while ATTR cardiomyopathy is addressed through protein stabilization or suppression strategies. Failure to establish subtype early risks both therapeutic delay and inappropriate treatment selection.

The integration of clinical suspicion with laboratory screening, imaging, and when necessary, tissue confirmation has fundamentally reshaped diagnostic pathways. Multimodality imaging and noninvasive techniques now allow earlier identification of myocardial involvement, often before the onset of advanced heart failure. At the same time, biomarker-based staging and imaging-derived disease burden assessment provide important prognostic insight and assist in guiding therapy.

Management has similarly evolved beyond supportive care. Disease-modifying treatments have altered the natural history of both AL and ATTR amyloidosis, and emerging molecular approaches targeting protein production or stability offer the potential for further improvement in outcomes. In parallel, recognition of the structural and electrophysiological consequences of amyloid infiltration has refined approaches to arrhythmia management, device therapy, and structural interventions.

Despite these advances, cardiac amyloidosis remains a progressive condition in many patients, particularly when diagnosis occurs late in the disease course. Continued emphasis on early recognition, multidisciplinary collaboration, and individualized therapeutic planning is therefore essential.

In summary, cardiac amyloidosis represents a paradigmatic example of how advances in pathophysiological understanding, diagnostic technology, and targeted therapy can transform the management of a previously underrecognized cardiomyopathy. Future progress will likely depend on earlier detection, improved risk stratification, and the continued development of therapies capable of modifying disease progression.

References

Adams, D., et al. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 11–21.

Aimo, A., et al. (2025). Cardiac Biomarkers in Patients With Suspected Amyloid (Transthyretin) Cardiomyopathy: Which Cut-Offs?. *JACC. CardioOncology*, 7(4), 451.

Banyersad, S. M., et al. (2012). Updates in cardiac amyloidosis: a review. *Journal of the American Heart Association*, 1(2), e000364.

Banyersad, S. M., et al. (2013). Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic AL amyloidosis: an equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 6(1), 34–39.

Benson, M. D., & Kincaid, J. C. (2007). The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle & nerve*, 36(4), 411–423.

Bokhari, S., et al. (2013). (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 6(2), 195–201.

Cannata, F., et al. (2022). Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC heart failure*, 9(5), 3188–3197.

Castaño, A., et al. (2017). Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European heart journal*, 38(38), 2879–2887.

Cavalcante, J. L., et al. (2017). Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance*, 19(1), 98.

Conceição, I., et al. (2016). "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system*, 21(1), 5–9.

Dasari, S., et al. (2020). Amyloid Typing by Mass Spectrometry in Clinical Practice: a Comprehensive Review of 16,175 Samples. *Mayo Clinic proceedings*, 95(9), 1852–1864.

Dispenzieri, A., et al. (2004a). Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Blood*, 104(6), 1881–1887.

Dispenzieri, A., et al. (2004b). Serum cardiac troponins and NT-proBNP: a staging system for primary systemic amyloidosis. *Journal of clinical oncology*, 22(18), 3751–3757.

Donnellan, E., et al. (2020a). Atrial Fibrillation in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JACC. Clinical electrophysiology*, 6(9), 1118–1127.

Donnellan, E., et al. (2020b). Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing and clinical electrophysiology*, 43(11), 1401–1403.

Dorbala, S., et al. (2014). Coronary microvascular dysfunction in cardiac amyloidosis. *JACC. Heart failure*, 2(4), 358–367.

Dorbala, S., et al. (2019). Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis. *Journal of nuclear cardiology*, 26(6), 2065–2123.

Dubrey, S. W., et al. (1998). The clinical features of immunoglobulin light-chain amyloidosis with heart involvement. *QJM*, 91(2), 141–157.

Dubrey, S. W., Hawkins, P. N., & Falk, R. H. (2011). Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart*, 97(1), 75–84.

El-Am, E. A., et al. (2019). Direct Current Cardioversion in Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(5), 589–597.

Falk, R. H. (2005). Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*, 112(13), 2047–2060.

Falk, R. H., et al. (2016). AL Cardiac Amyloidosis: Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(12), 1323–1341.

Falk, R. H., & Dubrey, S. W. (2010). Amyloid heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 52(4), 347–361.

Feng, D., et al. (2007). Intracardiac thrombosis and embolism in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 116(21), 2420–2426.

Fontana, M., et al. (2014). Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 7(2), 157–165.

Fontana, M., et al. (2015). Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 132(16), 1570–1579.

Garcia-Pavia, P., et al. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: ESC statement. *European heart journal*, 42(16), 1554–1568.

Gertz, M. A., et al. (2015). Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21), 2451–2466.

Gillmore, J. D., et al. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404–2412.

Gillmore, J. D., et al. (2018). A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*, 39(30), 2799–2806.

González-López, E., et al. (2015). Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *European heart journal*, 36(38), 2585–2594.

Griffin, J. M., et al. (2020). United network for organ sharing outcomes after heart transplantation for AL compared to ATTR cardiac amyloidosis. *Clinical transplantation*, 34(10), e14028.

Herzog, E., et al. (2023). Pathway for the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Critical pathways in cardiology*, 22(4), 114–119.

Huang, X., et al. (2014). Induction therapy with bortezomib and dexamethasone followed by autologous stem cell transplantation versus transplantation alone in renal AL amyloidosis. *BMC medicine*, 12, 2.

Kastritis, E., et al. (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 385(1), 46–58.

Katzmann, J. A. (2009). Screening panels for monoclonal gammopathies: time to change. *The Clinical biochemist reviews*, 30(3), 105–111.

Kittleson, M. M., et al. (2023). 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(11), 1076–1126.

Kristen, A. V., et al. (2007). Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *European journal of heart failure*, 9(6–7), 617–624.

Kristen, A. V., Dengler, T. J., & Katus, H. A. (2007). Suspected cardiac amyloidosis: endomyocardial biopsy remains the diagnostic gold-standard. *American journal of hematology*, 82(4), 328.

Kyle, R. A., & Gertz, M. A. (1995). Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology*, 32(1), 45–59.

Kyle, R. A., et al. (2019). Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990–2015. *Mayo Clinic proceedings*, 94(3), 465–471.

Lizewska-Springer, A., Sławiński, G., & Lewicka, E. (2021). Arrhythmic Sudden Cardiac Death and the Role of ICD in Cardiac Amyloidosis. *Journal of clinical medicine*, 10(9), 1858.

Liao, R., et al. (2001). Infusion of light chains causes diastolic dysfunction in isolated mouse hearts. *Circulation*, 104(14), 1594–1597.

Liu, D., et al. (2013). Functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 6(6), 1066–1072.

Maceira, A. M., et al. (2005). Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*, 111(2), 186–193.

Martinez-Naharro, A., et al. (2017). Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(4), 466–477.

Martinez-Naharro, A., Hawkins, P. N., & Fontana, M. (2018). Cardiac amyloidosis. *Clinical medicine*, 18(Suppl 2), s30–s35.

Maurer, M. S., et al. (2017). Design and Rationale of the Phase 3 ATTR-ACT Trial. *Circulation. Heart failure*, 10(6), e003815.

Maurer, M. S., et al. (2018). Tafamidis Treatment for Patients with ATTR Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 379(11), 1007–1016.

Merlini, G., & Bellotti, V. (2003). Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 349(6), 583–596.

Merlini, G., et al. (2016). NT-proBNP as a surrogate end point in AL amyloidosis trials. *Leukemia*, 30(10), 1979–1986.

Merlini, G., et al. (2018). Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature reviews Disease primers*, 4(1), 38.

Mohammed, S. F., et al. (2014). Left ventricular amyloid deposition in HFpEF. *JACC. Heart failure*, 2(2), 113–122.

Muchtar, E., et al. (2021). Systemic amyloidosis from AA to ATTR: a review. *Journal of internal medicine*, 289(3), 268–292.

Palladini, G., et al. (2012). New criteria for response to treatment in AL amyloidosis. *Journal of clinical oncology*, 30(36), 4541–4549.

Panichella, G., et al. (2025). Heart Failure Management in Cardiac Amyloidosis. *Cardiac failure review*, 11, e15.

Phelan, D., et al. (2012). Relative apical sparing in cardiac amyloidosis. *Heart*, 98(19), 1442–1448.

Rapezzi, C., et al. (2009). Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses. *Circulation*, 120(13), 1203–1212.

Ruberg, F. L., et al. (2009). Diagnostic and prognostic utility of CMR in light-chain cardiac amyloidosis. *The American journal of cardiology*, 103(4), 544–549.

Ruberg, F. L., & Berk, J. L. (2012). Transthyretin cardiac amyloidosis. *Circulation*, 126(10), 1286–1300.

Sanchis, K., et al. (2019). Atrial fibrillation in cardiac amyloidosis. *Amyloid*, 26(3), 128–138.

Saturi, G., et al. (2023). Predictors and outcomes of pacemaker implantation in cardiac amyloidosis. *Heart*, 110(1), 40–48.

Sayed, R. H., et al. (2015). Implanted cardiac rhythm recorders in AL amyloidosis. *European heart journal*, 36(18), 1098–1105.

Sperry, B. W., et al. (2018). Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Carpal Tunnel Release. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(17), 2040–2050.

Tanskanen, M., et al. (2008). Senile systemic amyloidosis in the very aged. *Annals of medicine*, 40(3), 232–239.

Topilsky, Y., et al. (2011). LVAD therapy in restrictive and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation. Heart failure*, 4(3), 266–275.

Treibel, T. A., et al. (2016). Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Aortic Stenosis. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(8), e005066.

Vrana, J. A., et al. (2009). Classification of amyloidosis by proteomic analysis. *Blood*, 114(24), 4957–4959.

