

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİLATE KARDİYOMİYOPATİDE

KANTİTATİF MİYOKARDİYAL FİBROZİSİN

POTANSİYEL BİR PREDİKTİF BELİRTECİ OLARAK

SERUM TENASCİN-C DÜZEYİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa KURŞUN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Filiz ÖZERKAN ÇAKAN

İzmir – 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemil GÜRGÜN olmak üzere tüm değerli hocalarıma;

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca sahip olduğu bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Filiz ÖZERKAN ÇAKAN'a;

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca desteğini eksik etmeyen, bilgi birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren Sayın Prof. Dr. Sanem NALBANTGİL'e;

Kardiyak MRG çekimi ve yorumlanmasında destek olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta Sayın Doç. Dr. Naim CEYLAN olmak üzere tüm 3 Tesla MRG çalışanlarına;

Tenascin-C değerlendirilmesinde destek olan başta Sayın Biyolog Serap Güven olmak üzere tüm AREL çalışanlarına;

Veri analizinde bilgi ve deneyimlerini paylaşan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hür Hassoy'a;

4 yıl boyunca birlikte olduğumuz ve zor günleri beraber göğüslediğimiz başta Dr. İnan MUTLU olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Eğitimim süresince birlikte çalıştığımız ve tezim süresince yardımlarını eksik etmeyen tüm hemşire ve personel arkadaşlara;

Ekokardiyografi laboratuvarının değerli çalışanları Birsen, Canan, Ferdane, Özlem Hanım ve Aytaç Bey'e;

Her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve güvendiğim AİLEM'e;

Bu zorlu tez ve asistanlık sürecinin tüm aşamalarında sadece varlığı ile dahi bana güç veren canımdan kıymetli eşim Dr. Behice BİRCAN KURŞUN ve en kıymetlim ÇAĞAN'ıma

Dr. Mustafa KURŞUN

İzmir, 2015

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Dilate Kardiyomiyopati.....	3
2.2. Kardiyak MRG.....	39
2.3. Tenascin-C	47
3. Gereç ve Yöntem	57
4. Bulgular	62
5. Tartışma	72
6. Kısıtlılıklar	82
7. Sonuç	83
8. Özet	84
9. Summary	86
10. Kaynaklar	88

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1: DKM hastalarında saptanan belirti ve bulgular

Tablo 2: NYHA II-IV DKM’de IA endikasyonla önerilen medikal tedaviler

Tablo 3: ICD implantasyonu için öneriler

Tablo 4: KRT endikasyonları

Tablo 5: Ventrikül destek cihazı implantasyonu için potansiyel olarak uygun hastalar

Tablo 6: Kalp nakli için öneriler

Tablo 7: Hastaların genel özellikleri / sayısal

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri / tanımlayıcı

Tablo 9: Hastaların ilaç tedavisi dağılımları

Tablo 10: TN-C’nin KMR ile saptanan kantitatif fibrozis ve diğer bulgular ile ilişkisi

Tablo 11: TN-C’nin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Tablo 12: Kantitatif miyokardiyal fibrozisin diğer bulgularla ilişkisi

Tablo 13: Tüm değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri

Figür 1: Postiskemik DKM olan bir hastanın KMR görüntüleri

Figür 2: Non-iskemik kardiyomiyopatili 3 farklı hastanın KMR’de LGE görüntüleri

Figür 3: Antrasiklin ile indüklenen DKM

Figür 4: TN-C’nin yapısı

KISALTMALAR

ADE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AF : Atrial fibrilasyon

AKY: Akut kalp yetersizliği

ARB : Anjiyotensin reseptör blokerleri

BNP : B tipi natriüretik peptid

BT: Bilgisayarlı tomografi

DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DKM : Dilate Kardiyomiyopati

ECM : Ekstrasellüler matriks

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

EMB : Endomikardiyal biyopsi

HT : Hipertansiyon

ICD : İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör

KABG : Koroner atardamar by-pass greftleme cerrahisi

KAG : Koroner anjiyografi

KAH : Koroner arter hastalığı

KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KMR : Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

KRT : Kardiyak resenkronizasyon terapisi

KV : Kardiyovasküler

KY : Kalp yetersizliği

LBBB : Sol dal bloğu

LGE : Geç gadolinyum tutulumu

LV : Sol ventrikül

LVAD: Sol ventrikül destek cihazı

LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

MI : Miyokard enfarktüsü

MRA : Mineralokortikoid reseptör antagonisti

NT-proBNP : N-terminal pro B tipi natriüretik peptid

NYHA : New York Kalp Cemiyeti

PAH : Pulmoner arter hipertansiyonu

PET : Pozitron emisyon tomografi

SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

SPECT : Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

TDI : Doku Doppler görüntüleme

TKS : Tam kan sayımı

TN-C : Tenascin-C

TÖE : Transözefajiyal ekokardiyografi

TTE : Transtorasik ekokardiyografi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir. KY'nin pek çok nedeni vardır ve nedenler dünyanın farklı bölgelerinde değişiklikler gösterir. Hipertansiyon (HT) ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı (KAH) KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve 'idiyopatik' Dilate Kardiyomiyopati (DKM) (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır.^[1]

DKM hastalarında miyokardiyal fibrozis boyutları hastalığın prognozunun ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli bir öngördürücüdür. Miyokardiyal fibrozis tanısında altın standart yöntem endomiyokardiyal biyopsi (EMB) olmasına karşın örneklem sayısının kısıtlılığı ve örneklem alınan endomiyokardiyum bölgelerinin heterojenitesi nedeniyle global fibrozisi göstermede kısıtlıdır. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMR) bu kısıtlılığı aşmakta ve tüm miyokardın değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle kantitatif fibrozis ölçümü fibrozis boyutlarının değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar vermektedir.^[2,3]

Tenascinler, birçok dokunun ekstrasellüler matriksinde (ECM) yer alan glikoproteinlerdir. Doku bütünlüğünün sağlanması yanı sıra, embriyogenezis sırasında aktif doku şekillenmesinde ve doku hasarını takiben gelişen yeniden şekillenmede tenascin grubu glikoproteinler görev almaktadır. C, X, R ve W olmak üzere 4 farklı tipi bulunmaktadır. Bu yapısal proteinlerin farklı patolojilerde farklı fonksiyonlar gösterdiği bilinmektedir. Literatürde, bu grup içerisinde yer alan Tenascin-C (TN-C) glikoproteini ve çeşitli kardiyak hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur.^[4-16] DKM hastalarında yapılan birçok çalışmada TN-C glikoproteininin miyokardda devam etmekte olan inflamasyonun bir belirteci olduğu saptanmıştır.^[7-15] Yine DKM'li hastaların EMB örneklerinde fibrozisi saptamada TN-C anlamlı sonuçlar vermiştir.^[16] TN-C ile miyokardiyal fibrozis arasında kısıtlı hasta sayısı ile kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Dahası bu

Çalışmaların hiçbirinde miyokardiyal fibrozisin güvenilir ve kantitatif olarak saptandığı KMR ile değerlendirme yapılmamıştır.

Bu bulgulardan yola çıkarak planlanan alışmamızda; DKM’de miyokardiyal fibrozisin boyutlarını öngörmede serum TN-C düzeylerinin potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamak amaçlanmıştır. Miyokardda devam eden fibrotik süreci gösteren bir belirteç olan TN-C’nin serum seviyeleri ile KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis boyutu arasında doğru orantılı bir ilişki olup olmadığı araştırmıştır. Çalışmamızın hipotezi; serum TN-C düzeyleri DKM hastalarında kantitatif miyokardiyal fibrozisin potansiyel bir prediktif belirtecidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dilate Kardiyomiyopati

2.1.1. Tanım

Günümüze kadar KY için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin muhteviyatının yeterince boşalamaması durumudur” olarak dile getirilirken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” demiştir. İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompa yetersizliği vurgulanmıştır. Güncel olarak ise KY kılavuzlarda; “normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk” şeklinde tanımlanmaktadır.^[17]

Klinik olarak ise, KY, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde kreptasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY tipidir. HT ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, KAH sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Sistolik KY’nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örn. doksorubisin veya trastuzumab) ve ‘idiyopatik’ DKM (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır.^[18]

Dilate kardiyomiyopati normal LV duvar kalınlığı varlığında ventriküler kavitenin genişlemesi ve kontraktıl disfonksiyon ile karakterize, kalp kasının progresif bir hastalığıdır. Sağ ventrikül de ayrıca genişlemiş ve disfonksiyone olabilir. DKM, KY’nin 3. en sık nedenidir ve kalp transplantasyonu için en sık nedendir.

DKM, kardiyomiyopatilerin 3 geleneksel sınıfından 1 tanesidir, diğerleri hipertrofik ve restriktif kardiyomiyopatilerdir. Ancak, kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması evrimi, moleküler genetik biliminin hızlı gelişimine bağlı olarak devam etmektedir ve yeni tanımlanan hastalıklar literatüre kazandırılmaktadır.

DKM'nin birçok nedeni bulunmaktadır, her vakada bu nedenlerin biri veya fazlası sorumlu olabilmektedir. Bu nedenlerin hepsi miyokardiyumun normal kas fonksiyonunu bozmaktadır ve aynı zamanda bu malfonksiyon için değişen derecelerde fizyolojik kompanzasyon da oluşturmaktadır.

Malfonksiyonun derecesi ve süresi değişkendir ve her zaman aynı ciddiyette ve sürede semptomlarla ilişkili olmayabilir. Kardiyomiyopati hastalarında asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu, LV diyastolik disfonksiyonu veya her ikisi de bulunabilir. Kompanzatuvar mekanizmalar normal LV dolum basınçlarında kardiyak kan atımını artık sağlayamayacak duruma geldiğinde, hastalık semptomların oluşmaya başladığı hastalık durumuna ilerlemiş olur.

Devam eden ventriküler genişleme ve disfonksiyon genellikle LV kontraktıl fonksiyonunda daha da azalma ile birlikte progresif KY'ye neden olmaktadır. Bu ilerlemenin sonucunda ventriküler ve supraventriküler aritmiler, ileti sistemi anormallikleri, tromboembolizm, ve ani ölüm veya KY-ilişkili ölüm beklenen sonuçlardan en önemlileridir.

DKM kalbi herhangi bir yaşta etkileyebilen kompleks bir hastalık sürecidir, ancak özellikle yaşlanmakta olan popülasyonda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir.

Farmakolojik olmayan yaklaşımlar KY tedavisinin temelidir. Günde 2 mg'a indirilen sodyum kısıtlaması çok önemlidir ve çoğu zaman diüretik ihtiyacının azalmasına veya kalmamasına yardımcı olur. Sıvı kısıtlaması da sodyum kısıtlamasını tamamlayıcı bir yaklaşımdır. Hastalar ayrıca aerobik egzersizler gibi kardiyak rehabilitasyon programına alınmalıdır.

2.1.2. Patofizyoloji

DKM duvar hipertrofisi olmaksızın ventriküler kavite genişlemesi ve sistolik disfonksiyon ile karakterizedir. Hipertrofi LV kütlelerinin kavite boyutuna oranı olarak tanımlanır; bu oran DKM hastalarında azalmıştır.

LV dışındaki kalp boşluklarının genişlemesi birincil olarak LV yetersizliği ile aynı nedene bağlıdır, ancak birincil kardiyomiyopatik sürece sekonder de olabilir. DKM' ler hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidir. Sistolik fonksiyondaki azalma uzak ara primer anormalliktir ve end-diyastolik ve end-sistolik volümlerde artışa yol açmaktadır.

Progresif dilatasyon mitral ve triküspid yetersizliğine yol açabilir, böylece kardiyak atım hacmi daha da azalır ve end-sistolik hacimler ve ventriküler duvar gerilimi daha da artar. Bu değişiklikler de bir kısır döngü oluşturarak daha fazla kavite dilatasyonuna ve miyokardiyal disfonksiyona yol açar.

Sistolik disfonksiyon ve azalmış ventriküler output için erken kompanzasyon atım hacminin, kalp hızının veya her ikisinin artırılması ile sağlanır (kardiyak output = atım hacmi×kalp hızı), ayrıca periferik vasküler tonusun artırılması ile de sağlanabilir. Periferik tonustaki artış yeterli kan basıncının sağlanmasına yardımcı olur.

Düşük kardiyak output kompanzasyonunun temeli Frank-Starling Kanunu ile açıklanır; end-sistol ile karşılaştırıldığında end-diyastol miyokardiyal kuvvet kas uzunluğu arttıkça artar, böylece kas gerildikçe daha büyük miktarda kuvvet oluşturulur. Ancak, fazla gerilme miyokardiyal kontraktil ünitenin yetersizliğine yol açar.

Bu kompanzatuvar mekanizmalar normal LV sistolik fonksiyonlu insanlarla karşılaştırıldığında DKM hastalarında körelmiştir. Ek olarak, bu kompanzatuvar mekanizmalar daha da fazla miyokardiyal hasara, disfonksiyona, ve geometrik yeniden şekillenmeye (konsantrik veya eksantrik) yol açar.

2.1.2.1. Nörohormonal aktivasyon

Organ perfüzyonunda azalmaya yol açan azalmış kardiyak output, adrenerjik sinir sisteminin ve renin-anjiyotenin-aldosteron sisteminin (RAAS) stimülasyonunu içeren nörohormonal aktivasyonla sonuçlanır. Kompanzatuvar nörohormonal aktivasyon için önemli olan ek faktörler; arjinin vazopressin salınımı ve natriüretik peptidlerin sekresyonudur. Bu yanıtlar başlangıçta kompanzatuvar olmasına rağmen, ayrıca hastalığın progresyonuna da yol açarlar.

Adrenerjik sinir sistemindeki bu değişiklikler dopamin ve özellikle de norepinefrin seviyelerinde artışı indükler. Sempatik tonusu artırarak ve parasempatik aktiviteyi

baskılayarak, kardiyak performansta (beta-adrenerjik reseptörler) ve periferik tonusta (alfa-adrenerjik reseptörler) artış sağlanır.

Malesef, yüksek katekolamin seviyelerine uzun dönemli maruziyet miyokardiyumdaki reseptörlerin down-regülasyonuna ve bu yanıtın körelmesine yol açar. Ayrıca, katekolaminlere egzersizdeki yanıt da körelir. Teorik olarak, kardiyomiyopatilerde kompanzasyona bağlı olarak artmış saptanan katekolamin seviyeleri kendileri de kardiyotoksik olabilir ve daha fazla disfonksiyona yol açabilir. Ek olarak, periferik vasküler tonusun artışına yol açan alfa-adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu miyokardiyal iş yükünü artırır, böylece kardiyak output daha fazla düşer. Norepinefrin seviyeleri sağkalım ile ters ilişkilidir.

RAAS aktivasyonu DKM hastalarında nörohormonal değişikliklerin kritik bir basamağıdır. Anjiyotensin II, norepinefrinin etkilerini sistemik vasküler direnci artırarak potansiyelize eder. Ayrıca, aldosteronun sekresyonunu artırarak sodyum ve su retansiyonu sağlar ve miyokardiyal fibrozis oluşumuna katkıda bulunur.

Hipotalamustan arjinin vazopressin salınımı hem ozmotik (hiponatremi) hem de non-ozmotik (diürez, hipotansiyon, anjiyotensin II) stimuluslar tarafından kontrol edilir. Arjinin vazopressin periferik vasküler konstriksiyonu potansiyelize edebilir. Böbrekler üzerine etkisi serbest su klirensini azaltmaktır.

Natriüretik peptid seviyeleri DKM hastalarında yüksektir. İnsan vücudundaki natriüretik peptidler; atriyal natriüretik peptid (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP), ve C-tipi natriüretik peptidlerdir. ANP primer olarak atriyum tarafından (en çok sağ atriyum-RA) salınır. RA gerilimi salınımı için önemli bir stimulustur. ANP'nin etkileri vazodilatasyon, hücre gelişiminin desteklenmesi, diürez, ve aldosteronun inhibisyonunu içermektedir. BNP ilk önce beyin dokusunda tanımlanmasına rağmen (isminin nedeni), kardiyak ventriküllerden hacim veya basınç yüklenmesine yanıt olarak salınır. Sonuç olarak, BNP seviyeleri DKM hastalarında yükselmektedir. BNP vazodilatasyona ve natriüreze yol açar.

Nörohormonal aktivasyona karşı-regülatuar yanıtlar prostaglandinlerin ve bradikininlerin artmış salınımını içermektedir. Bunlar, daha önceden tanımlanan kompanzatuvar mekanizmaları etkisizleştirmezler.

DKM için vücudun kompanzatuvar mekanizmaları öngörülemezdir. Azalmış kardiyak output için kompanzasyon, daha fazla dekompanzasyonu indüklemekten sağlanamaz. Kardiyomiyopatilerde en başarılı medikal tedavi yaklaşımları için mantıklı olan, bu nörohormonal yanıtları değiştirmeye dayanmaktadır.

2.1.2.2. Miyokardiyal hasarın aracısı olarak sitokinler

Doku nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa) kardiyak hasarın tüm formlarında saptanabilir. Kardiyomiyopatilerde, TNF-alfa ventriküler fonksiyonun progresif kötüleşmesinde kullanışlıdır, ancak etkisinin tam mekanizması net anlaşılamamıştır. LV fonksiyonunun ve hücre ölümünün progresif bozulması, (TNF apoptoziste rol alır) TNF-alfa'nın mekanizmasının bir kısmını içerir. Ayrıca, diğer interlökinlerle (IL) sinerjistik etkiyle miyokardiyal fonksiyonu direkt olarak baskılar.

Birçok IL'nin artmış seviyeleri LV disfonksiyonlu hastalarda saptanmıştır. IL-1b'nin miyokardiyal fonksiyonu baskıladığı gösterilmiştir. Bir teoriye göre, sınıf IV KY'li hastalarda IL-2R'nin artmış seviyeleri KY'nin ileri evrelerinde rol almaktadır.

IL-6, bir inflamasyon belirteci olan C-reaktif proteinin (CRP) hepatik oluşumunu stimüle etmektedir. IL-6 ayrıca miyosit hipertrofinin gelişiminde rol alır ve artmış seviyeleri KY'li hastalarda saptanmıştır. IL-6'nın LV disfonksiyonlu hastalarda hemodinamik ölçütlerle korele olduğu saptanmıştır.

2.1.3. Etiyoloji

DKM'nin kalıtsal hastalıklar, enfeksiyonlar ve toksinleri de içeren birçok nedeni vardır. Her vakada spesifik bir nedenin bulunması zor olabilir, özellikle de çoklu risk faktörü olan hastalarda.

DKM'nin nedenleri şunlardır:

- Genetik
- Diğer kardiyovasküler (KV) hastalıklara sekonder; iskemi, hipertansiyon, kapak hastalıkları, taşikardi ile indüklenen
- Enfeksiyöz: viral, riketsiyal, bakteriyel, fungal, metazoal, protozoal

- Olası enfeksiyöz: Whipple hastalığı, Lyme hastalığı
- Metabolik: endokrin hastalıkları (hipertiroidi, hipotiroidi, akromegali, miksödem, hipoparatiroidi, hiperparatiroidi), diyabetes mellitus, elektrolit imbalansı (potasyum, fosfat, magnezyum)
- Nutrisyonel: tiamin eksikliği (beriberi), protein eksikliği, karnitin eksikliği
- Toksik: ilaçlar, zehirler, besinler, anestezi gazları, ağır metaller, etanol
- Kollajen damar hastalıkları
- İnfiltratif: hemokromatozis, amiloidoz, glikojen depo hastalığı
- Granümatöz (sarkoidoz)
- Fiziksel ajanlar: çok yüksek sıcaklıklar, iyonize radyasyon, elektrik şoku, non-penetran torasik hasar
- Nöromusküler bozukluklar: musküler distrofi (limb-girdle [Erb distrofisi], Duchenne distrofisi, fasiyoskapulohumeral [Landouzy-Dejerine distrofisi]), Friedreich hastalığı, miyotonik distrofi
- Primer kardiyak tümör (miksoma)
- Senil-ileri yaş
- Peripartum
- İmmünolojik: aşı sonrası, serum hastalığı, transplant rejeksiyonu

Çoğu DKM vakasında, neden açıklanamamaktadır. Ancak, idiyopatik vakalar enfeksiyonlar ve toksinler gibi bilinen nedenler saptanamayınca tanı alır. İdiyopatik kategori, patofizyolojik mekanizmaları –özellikle de genetik ve çevresel etkileşimleri- açıklayan bilgiler elde edildikçe araştırma konusu olmaya devam edecektir.

Toksinler belirgin bir nedendir. Vakaların neredeyse üçte biri etanol kötüye kullanımından kaynaklanmaktadır.

2.1.3.1 Viral miyokardit

Viral miyokardit enfeksiyöz kardiyomiyopati kategorisi içinde önemli bir nedendir. Virüsler kardiyomiyopati nedeni olarak 1950’li yıllarda coxsackievirüs B nedeniyle fatal enfeksiyonu olan bir yenidoğanın miyokardiyumunda saptandığında suçlu bulunmuştur. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi genetik analizdeki gelişmeler viral kardiyomiyopatilerde rolü olduğu düşünülen birçok virüsün tespitine yardımcı olmuştur.

Miyokardiyal hastalıklarla ilişkili virüsler ve viral enfeksiyonlar şunlardır:

- Coxsackievirüs (A ve B)^[19]
- İnfluenza virüsü (A ve B)
- Adenovirüs
- Ekovirüs
- Kuduz
- Hepatit
- Sarı humma
- Lenfotik koryomenenjit
- Epidemik kanamalı ateş
- Chikungunya ateşi
- Dengue ateşi
- Sitomegalovirüs
- Epstein-Barr virüsü
- Rubeola
- Rubella
- Kabakulak
- Respiratuar sinsityal virüs

- Varicella-zoster virüsü
- İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV)

Viral miyokardit, fokal hastalıktan miyokardiyum, perikardiyum ve kapakları tutan diffüz pankardite kadar değişik derecelerde hasara yol açabilir. Viral miyokardit genellikle kalp kasının kendini sınırlayan, akut-subakut hastalığıdır. Semptomlar KY'ye benzerdir ve genellikle subkliniktir. Çoğu hasta nezle benzeri prodroma sahiptir.

KY semptomları ilk enfeksiyondan aylar sonra oluşabileceği için tanıyı doğrulamak zor olabilir. Viral miyokarditli hastalar (ortalama yaş 42) genellikle sağlıklıdırlar ve sistemik hastalıkları yoktur.

Akut viral miyokardit akut miyokard enfarktüsünü taklit edebilir; hastalar acil servise göğüs ağrısı ile başvurabilir, non-spesifik EKG bulguları saptanabilir, ve kardiyak enzimlerde anormal artış olabilir.

Viral miyokardit tanısı esas olarak detaylı bir öykü ve diğer potansiyel etiyolojilerin yokluğu ile konulabilir. EKG miyokarditi yansıtan değişken derecelerde ST-T değişiklikleri gösterir ve bazen de değişken derecelerde ileti bozuklukları olabilir. Ekokardiyografi, genellikle DKM olarak belirgin hale gelen bu hastalık sürecini sınıflandırmada elzem bir tetkiktir.

Miyokardit neredeyse her zaman klinik olarak gözden kaçan bir tanıdır çünkü hiçbir patognomonik bulgu veya spesifik, akut bir tanısal laboratuvar test sonucu ile ilişkili değildir. Geçmişte, perkütan transvenöz EMB kullanılmıştır, ancak Miyokardit Tedavi Çalışması (the Myocarditis Treatment Trial) biyopsi ile kanıtlanmış miyokarditte immünsüpresif tedavi için bir avantaj saptamadı, bu nedenle biyopsi çoğu vakada rutin olarak yapılmamaktadır.

Bir hastada viral miyokardit olduğu düşünülüyorsa, ilk tanısal strateji kardiyak troponin I ve T seviyelerini araştırmak ve antimiyozin sintigrafisini değerlendirmek olmalıdır. Miyokard enfarktüsü yokluğunda pozitif troponin I veya T bulguları ve uyumlu klinik bulgular akut miyokarditi destekler. Negatif antimiyozin sintigrafi bulguları aktif miyokarditi dışlar.

Viral kardiyomiyopatide miyokardiyal hasarın net mekanizması tartışmalıdır. Hayvan modellerinde birçok mekanizma sorumlu bulunmuştur. Virüsler miyokardiyositleri

direkt sitotoksik etkilerle ve miyofiberlerin hücre aracılı (T-yardımcı hücreler) yıkımı ile etkiler. Diğer mekanizmalar hücrel metabolizmada ve miyositlerin vasküler desteğinde bozulmayı ve diğer immünolojik mekanizmaları içermektedir.

Viral miyokardit LV sistolik disfonksiyonunun tedavisi süresince aylar içerisinde tamamen düzelebilir. Ancak, kronik kardiyomiyopatiye de ilerleyebilir. İyileşmede ana etken ventriküler boyuttur. Ventriküler boyuttaki azalma uzun dönemli iyileşme ile ilişkilidir; aksi halde, hastalığın seyri progresif dilatasyon ile karakterizedir.

Miyosit yıkımının immünolojik mekanizmasından dolayı, birçok çalışmada immün-modülatör ilaçların kullanımı araştırılmıştır. Eski bir çalışmada, viral miyokarditli hastalarda prednizona ek olarak siklosporin veya azatiyoprin tedavisi ile yarar sağlanamamıştır.^[20] Randomize çalışmalar viral miyokardit için intravenöz immünglobulin tedavisini araştırmaktadır.

2.1.3.2. Ailesel kardiyomiyopati

Ailesel kardiyomiyopati, kalp yetersizliğinin birçok farklı kalıtsal formunu topluca tanımlayan bir tanımdır. Ailesel DKM, en az 2 veya daha fazla birinci veya ikinci derece akrabalarında aynı hastalık (tanımlanan başka etiyoloji olmadan) bulunan idiyopatik kardiyomiyopati hastalarında konulan tanıdır. Daha uzak (üçüncü veya daha fazla) akrabaları etkilenmiş bireylerde bu tanıyı koymak, aynı hastalığı bulunan daha fazla sayıda aile bireyi olmasını gerektirmektedir. Bu kriterleri karşılayan hastalar için genetik tarama önerilmektedir.

Güncel bir çalışmada, peripartum kardiyomiyopatilerin bir kısmının ailesel dilate kardiyomiyopatinin başlangıç formu olabileceği gösterilmiştir. Bu ilişki, bu ailelerde kardiyolojik tarama için önemli bir öngördürücü olabilir.^[21]

Ailesel kardiyomiyopatinin birçok formu tanımlanmıştır ve teorilere göre kardiyomiyopatinin diğer nedenleriyle ilişkisi vardır. Kalıtım otozomal dominanttır; ancak, otozomal resesif ve cinsiyete bağlı kalıtım da tanımlanmıştır. Birçok farklı gen ve kromozomal aberasyon tanımlanmıştır. Bir örneği kardiyak kas fiber komponenti olan aktini kodlayan gendir. Ailesel kardiyomiyopatinin diğer formları ileti sistemi hastalıkları ile güçlü bir ilişki içerirler. Araştırmalar devam ettikçe, ailesel kardiyomiyopati ile ilgili veriler artacaktır.^[22, 23]

2.1.3.3. Doksorubisin ile indüklenen kardiyomiyopati

Antineoplastik ajan olarak sıklıkla kullanılan antrasiklinler, yüksek derecede kardiyotoksiktirler ve doz-bağımlı toksik kardiyomiyopatiye neden olurlar. Bu ajanlarla hem erken akut kardiyotoksikite hem de kronik kardiyomiyopati tanımlanmıştır. Antrasiklinler ayrıca akut koroner spazm ile de ilişkili olabilirler. Akut toksisite ilaç infüzyonunun başlangıcından haftalar sonrasına kadar herhangi bir zamanda olabilir. Radyasyon ve diğer ajanlar antrasiklinlerin kardiyotoksik etkilerini potansiyelize edebilir.

Kardiyak hasar, ampirik limit olan 550 mg/m^2 'nin altındaki dozlarda dahi olabilir. Ancak, hasarın klinik KY ile sonlanması değişkendir. KY gelişimi 450 mg/m^2 'nin altındaki dozlarda çok seyrek ve doz bağımlıdır.

Bu hastaların öyküleri, klasik KY semptomlarının ve akut miyokardit semptomlarının olmasına ek olarak, malign hastalık ve doksorubisin ile tedavi öykülerini içerirler.

Anatomik olarak bu hastaların kalpleri bilateral dilate ventriküllerden normal ventrikül çaplarına kadar değişkenlik gösterir. Miyokardiyal hasarın mekanizması miyokardiyal hücrelerin dejenerasyonu ve atrofisiyle, miyofibrillerin kaybıyla ve sitoplazmik vakuolizasyon ile ilişkilidir. Doksorubisin tarafından serbest radikallerin oluşturulması da ayrıca sorumlu tutulmuştur. Progresif bozulma bu toksik kardiyomiyopati formunun normal sonucudur.

Korunma, dozlamayı 450 mg/m^2 'nin altına limitlemeye ve bir seri fonksiyonel değerlendirmeye (istirahat ve egzersiz ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmesi) dayanmaktadır. EF % 45'in altına indiğinde, başlangıca göre % 5'ten daha fazla azaldığında, veya egzersizle % 5'ten daha az artış olduğunda ilaca ara verilmelidir. Dekstrazoksan toksisiteyi azaltmak için FDA tarafından onaylanan demir-bağlayıcı bir ajandır, ancak ciddi miyelosupresyon riskini artırmaktadır.

2.1.3.4. Kollajen-vasküler hastalıkla ilişkili kardiyomiyopati

Birçok kollajen-vasküler hastalık kardiyomiyopatilerin gelişiminde sorumlu bulunmuştur;

- Romatoid artrit
- Sistemik lupus eritematozus

- Progresif sistemik skleroz
- Polimiyozi
- HLA-B12–ilişkili kardiyak hastalık

Tanı, KY klinik bulguları ile ilişkili olduğu düşünülen altta yatan hastalığın tanımlanmasına dayanmaktadır.

2.1.3.5. Granümatöz kardiyomiyopati (sarkoidoz)

Hastalarda sarkoidoz ve KY bulgu ve semptomları mevcuttur. Hastalar nadiren sistemik sarkoidoz kanıtları olmadan KY ile başvururlar. Bilateral mediastinal, paratrakeal, ve/veya hilar lenfadenopati saptanabilir.

Diğer organlarda olduğu gibi, bu hastalıkta miyokardiyumun non-kazeifiye granümatöz infiltrasyonu görülür. Sarkoid granülomalar, miyokardiyum içerisinde lokalize bir dağılım gösterebilir. Granülomalar, özellikle ileti sistemini, LV serbest duvarını, septumu, papiller kasları ve daha seyrek olarak da kapakları etkiler. Miyokardiyumun normal fonksiyonunu etkileyen infiltratif sürecin bir sonucu olarak miyokard fibrozisi ve incelmesi oluşur.

EMB tanıya varmada yardımcı olabilir, özellikle de miyokardiyumun tutulduğu sarkoidozda. Tutulum yamalı tarzda olabilir, böylece negatif biyopsi bulgularına neden olabilir. Verilere göre sarkoidozda kardiyak tutulum vakaların %20'sinde görülmektedir. Tanı, non-kazeifiye granülomların saptanması ile konulur. Çoğunlukla, hastalar ileti bozuklukları veya ventriküler aritmiler ile başvururlar. Aslında, normal LV fonksiyonlu hastalarda, bu ileti bozuklukları primer klinik özellik olabilir.

Düşük doz steroidler ile kardiyak sarkoidozun tedavisi mümkündür, özellikle de progresif hastalığı, ileti defektleri ve ventriküler aritmileri olan hastalarda. Ancak, plasebo kontrollü çalışmaların olmamasından dolayı gerçek yararı bilinmemektedir. Bu, kardiyak sarkoidozun tedavisinde diğer immün-supresif ajanların (klorokuin, hidroksiklorokuin, metotraksat) kullanımı için de geçerlidir.

2.1.3.6. Karnitin yetersizliği

Karnitin taşıyıcı defekti iskelet kasına, fibroblastlara ve renal tübüllere ciddi olarak azalmış karnitin taşınmasına neden olur. DKM veya hipoglisemi ve koma bulunan tüm çocuklar bu taşıyıcı defekti için araştırılmalıdır, çünkü tedaviye iyi yanıt verir ve KY' den uzun süreli korunma sağlanır. Pediatrik DKM' de uzun dönemli sağkalım için prognoz kötüdür.

2.1.3.7. Taşikardi ile indüklenen kardiyomiyopati

Genellikle, erken teşhis edildiğinde, bu kardiyomiyopati tipi taşikardi tedavisi başarılı olduğunda geriye dönebilir. Sık etiyolojiler kronik tedavi edilmemiş hızlı ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyonu (AF) ve sık (günlük binlerce) prematür ventriküler atımları içermektedir. Persistan taşikardinin miyosit disfonksiyonuna ve kardiyomiyopatiye neden olduğu bilinmektedir. Taşikardi ile indüklenen kardiyomiyopati tedavisiz bırakılırsa, LV disfonksiyonu geri dönüşümsüz olabilir. Taşikardinin hücre fonksiyonunu etkileme mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Şunlar, miyosit disfonksiyonunun taşikardiden kaynaklanmasını destekleyen olası mekanizmalardır:

- Enerji depolarının tükenmesi
- Anormal kalsiyum kanal aktivitesi
- Kan akışındaki anormalliğe sekonder anormal subendokardiyal oksijen sunumu
- Beta adrenerjik stimülasyona azalmış yanıt

2.1.4. Epidemiyoloji

Kardiyomiyopatilerin gerçek insidansı bilinmemektedir. Diğer hastalıklar gibi, otoriteler prevalans ve insidans hızlarını tanımlamak için kayıtlı vakalara (nekropsisi veya klinik hastalık kodlamaları) dayanmaktadır. Kardiyomiyopatiler için terminoloji ve hastalık kodlama sınıflandırmasındaki uyumsuzluktan dolayı toplanan veriler bu hastalıkların gerçek insidansını kısmen yansıtmaktadır.

Artmış farkındalık veya diğer faktörlere bağlı olarak, DKM'nin insidansı ve prevalansı artış göstermektedir. Kayıtlı insidans yılda 400,000-550,000 vakadır, prevalans ise 4-5 milyondur.

DKM, bir bireyin kalbini herhangi bir yaşta etkileyebilen kompleks bir hastalık sürecidir, ve klinik bulgular en sık üçüncü veya dördüncü dekatta ortaya çıkmaktadır.

2.1.5. Prognoz

DKM’li bazı vakalar altta yatan hastalığın tedavisi ile geri dönüşlü olabilse de, çoğu KY’ye progrese olur. Devamlı dekompanzasyon nedeniyle kalp nakli gerekli olabilir.

Hastalığın etiyolojisi primer faktör olmakla birlikte, KY’li hastaların prognozu birçok faktöre dayanmaktadır. Diğer faktörler prognozu belirlemede önemli rol alırlar; örneğin, yüksek mortalite ileri yaş, erkek cinsiyet ve ciddi KY ile ilişkili bulunmuştur. Prognostik belirteçler New York Heart Association – New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflamasını da içermektedir. Bunların dışında da birçok değişken prognostik bilgi sağlayabilir.^[24-30]

Framingham Kalp Çalışması, KY tanısı alan hastaların % 50’sinin 5 yıl içinde öldüğünü saptamıştır.^[31] Ciddi KY bulunan hastalarda % 50’den fazla yıllık mortalite hızı saptanmıştır. Hafif KY olan hastalarda belirgin olarak daha iyi prognoz gözlenmiştir, özellikle de optimal medikal tedavi ile.

Güncel bir çalışma, non-iskemik DKM hastalarında düşük pik oksijen kullanımı (pVO₂) ve KMR’da geç gadolinyum tutulumu (LGE) varlığının, kardiyak olayların (kardiyak ölüm, ölümcül aritmi, dekompanze KY için hastaneye yatış) olasılığını artırdığını göstermiştir. Bu çalışmada, DKM’li 57 hasta 71 ay boyunca takip edilmiştir. Kardiyak olay insidansı, LGE olan ve pVO₂ 18.5 mL/kg/dk’dan az olan hastalarda; hem LGE olmayan ve pVO₂ 18.5 mL/kg/dk ve üzerinde olan hastalardan, hem de ya LGE olan ya da pVO₂ 18.5 mL/kg/dk’dan az olan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. LGE ve pVO₂ bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır.^[32]

2.1.6. Öykü

DKM şüphesi olan bir hastanın öyküsü alınırken; hastalığın ciddiyeti, olası nedenler (alkol ve ilaç kullanımı), ve semptomlar sorgulanır. Semptomlar hastalığın ciddiyetinin iyi bir göstergesidir ve şunları içerir;

- Halsizlik

- Eforla dispne
- Ortopne, paroksizmal noktürnal dispne
- Artan ödem, kilo veya karın çevresi

Diğer hasta bilgilerinin (yaş, cinsiyet, etnisite, tıbbi öykü) yanında şunlar da not edilmelidir;

- Hipertansiyon
- Anjina
- Koroner arter hastalığı
- Anemi
- Tiroid disfonksiyonu
- Meme kanseri
- Daha önceki KY veya miyokard hasarı öyküsü
- İlaçlar (özellikle de yeni ilaçlar veya mevcut ilaçlara uyumsuzluk)
- Sosyal öykü (sigara, alkol, uyuşturucu)
- Kardiyomiyopati veya ani kardiyak ölüm aile öyküsü

2.1.7. Fizik muayene

Fizik muayenede, KY ve hacim yükü bulgularına bakılmalıdır. Vital bulgulara dikkat edilir;

- Takipne
- Taşikardi
- Hipertansiyon

Diğer önemli bulgular;

- Hipoksi bulguları (siyanoz, çomak parmak)
- Juguler venöz distansiyon (JVD)
- Hepatojuguler geri akım
- Pulmoner ödem
- S₃ gallop
- Hepatomegali
- Periferik ödem
- Guatr

Kardiyak kompanzasyon veya dekompanzasyonun seviyesi hangi bulguların olacağını belirler.

Tablo 1: DKM hastalarında saptanan belirti ve bulgular	
Belirtiler	Bulgular
Nefes darlığı	Juguler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne	S3 gallop
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vurusunun sola kayması
Halsizlik	Periferik ödem
Ayak bileğinde şişlik	Krepitasyon
<i>Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır. ^[1]</i>	

2.1.8. Ayırıcı tanı

- Akut koroner sendrom

- Amfetamin toksisitesi
- Beriberi (tiamin eksikliği)
- Kardiyak tamponad
- Restriktif kardiyomiyopati
- Kokain toksisitesi (akut)
- Kokain ilişkili kardiyomiyopati
- Ağır metal toksisitesi
- Hipertiroidi
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Miyokardit
- Perikardit (akut)

2.1.9. Tanısal testler

Kalp yetersizliğinin tanısında Framingham, Boston, Duke gibi algoritmalar tanımlanmıştır. Ancak genellikle fizik muayene bulgularının ön planda olduğu bu gibi algoritmalarda laboratuvar ve ekokardiyografik değerlendirmeler dikkate alınmamıştır.

DKM şüphesi olan hastalarda yapılacak testler şunları içermektedir;

- Tam kan sayımı (TKS)
- Metabolik panel
- Tiroid fonksiyon testleri
- Kardiyak biyobelirteçler
- B-tip natriüretik peptid
- Göğüs radyografisi

- Ekokardiyografi
- Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)
- Elektrokardiyografi (EKG)

Ek olarak, idrar toksikoloji taraması, kokain ve metamfetamin gibi DKM için riski olan ilaçları tespit etmek için kullanılabilir.

2.1.9.1. TKS ve metabolik panel

Bu hasta grubunda TKS görülme nedeni aneminin tespiti içindir. Anemi yüksek-output durumu ile ilişkili olabilir. Ayrıca, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri lökopeniye neden olabilir.

Hiponatremi kötü prognoz göstergesidir. Artmış kreatinin seviyeleri primer veya ilaçla ilişkili etiyolojiyi gösterebilir (hipovolemi, ADE inhibitörü nedeniyle azotemi). Düşük bikarbonat seviyesi kötü prognostik bulgudur. Kontraksiyon alkalozu diüretik tedaviye sekonder saptanabilir. Magnezyum seviyeleri yakından takip edilmelidir çünkü düşük seviyeleri kronik hipokalemiye neden olabilir.

Karaciğer fonksiyon testleri de yüksek saptanabilir. Olası nedenler şunlardan biri veya fazlasıdır;

- Alkolik hastalık
- Hemokromatozis
- Hepatik konjesyon
- İnotrop bağımlı KY varlığında enfarkt

Standart biyokimyasal testlere ek olarak, tiroid-stimulan hormonun (thyrotropin) ölçülmesi tiroit hastalığı KY'yi arttıracığından veya taklit edebileceğinden dolayı önemlidir. KY'li hastalarda tanı konmamış diyabet sık olduğu için kan şekeri ölçümü de önem taşır.

2.1.9.2. Kardiyak biyobelirteçler

Kardiyak enzimler akut veya yakın zamanda oluşan miyokardiyal hasarın değerlendirmesinde kullanışlıdır. Miyokard enfarktüsü serum belirteçleri (troponin, kreatin

kinaz, kreatin kinaz-MB) miyokarditli hastalarda akut olarak yükselebilir. Seviyeler, musküler distrofi hastalarda belirgin olarak artmıştır.

Artmış biyobelirteç seviyeleri akut koroner sendromu gösterebilir, ki KY öyküsü olan hastalarda akut dekompanzasyon için potansiyel bir etiyolojidir. Dahası, artmış belirteçler ile başvuran hastalarda daha ciddi KY olduğuna ve daha yüksek mortalite saptandığına yönelik kanıtlar mevcuttur.^[33, 34]

2.1.9.3. B-Tipi Natriüretik Peptid (BNP)

KY belirti ve bulgularının özgül olmamasından dolayı, KY şüphesi ile ekokardiyografiye yönlendirilen pek çok hastada önemli bir kardiyak bozukluk saptanmamaktadır. Ekokardiyografiye ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda bir alternatif yaklaşım BNP ölçümüdür. BNP değerlendirmesi sıvı fazlalığının varlığını ve ciddiyetini tespit etmeye yardımcıdır. BNP seviyelerindeki değişiklikler tedaviye yanıtı yansıtır. Düşük BNP seviyesi dışlayıcı olarak kullanışlıdır.

Bir çalışmada, 100 pg/mL altındaki BNP değerlerinin acil servis hastalarında dispne nedeni olarak KY'yi dışladığı kanıtlanmıştır.^[35] Stabil, kompanze KY hastalarında artmış BNP seviyelerinin değerlendirilmesi zordur, çünkü bu hasta grubunda çoğunlukla kronik olarak yüksek BNP düzeyleri mevcuttur.

BNP seviyeleri yaşla birlikte artar veya obez kişilerde düşük olabilir.^[36] Tedavi almamış hastalarda normal natriüretik peptid seviyeleri belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve ekokardiyografi yapılmasına gerek kalmayabilir.^[37,38]

Çok sayıda çalışma iki en sık kullanılan natriüretik peptid tipi; B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) için, KY'yi dışlayan eşik değerleri araştırmıştır.^[39-48] Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama kestirim değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Başka bir çalışmada mid-regional atriyal (veya A tipi) natriüretik peptidinin (MR-proANP) 120 pg/mL'lik kestirim değerinin akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP'nin yukarıda verilen değerlerinden aşağı olmadığı gösterilmiştir.^[49] Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda uygun dışlayıcı kestirim değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür.^[41-48]

2.1.9.4. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme, KY tanısında ve tedaviyi yönlendirmede başrolü oynamaktadır. Çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcut olmakla birlikte, KY'den şüphelenilen hastalarda doğruluk, ulaşılabilirlik (taşınabilir olması dahil), güvenilirlik ve maliyet nedenleriyle seçilecek yöntem ekokardiyografidir. Ekokardiyografik incelemeden elde edilen bilgiler, özgül klinik sorulara yanıt verebilme yetenekleri, kontrendikasyon ve riskleri göz önünde bulundurularak seçilen diğer görüntüleme yöntemleriyle tamamlanabilir. Tüm görüntüleme teknikleri, tipinden bağımsız olarak, yalnızca yeterli ve deneyimli kimseler tarafından gerçekleştirilmelidir.

2.1.9.4.1. Akciğer grafisi

Kardiyomegalinin kardiyomiyopatilerin tanısında en sensitif ve spesifik bulgulardan biri olduğu gösterilmiştir. Akciğer grafisinde kardiyomegalinin saptanmaması KY olasılığını azaltır. LV hipertrofisi ve perikardiyal efüzyonu olan hastalarda da kardiyomegali saptanabileceği unutulmamalıdır. Ya da belirgin LV sistolik işlev bozukluğunun akciğer grafisinde kardiyomegali olmadan da bulunabileceği akılda tutulmalıdır.

Akciğer grafisinin en faydalı olduğu yer, hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Ayrıca, pulmoner venöz konjesyon veya ödemi gösterebilir. Alveoler ödem, interstisyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun (geyik boynuzu) varlığında tanısal özgüllük % 90'dan fazla olmaktadır.

2.1.9.4.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kardiyomiyopatinin tanısı ve sınıflandırmasında en kullanışlı ve etkili tanı araçlarından biri olmuştur. KY semptomları olan hastalarda bu semptomların kardiyak orijinli olup olmadığını saptamada ekokardiyografi en önemli görüntüleme aracıdır. Ayırıcı tanıları olan pulmoner tromboemboli ve kardiyak tamponad da ekokardiyografi tarafından direkt ve/veya indirekt olarak saptanabilir veya dışlanabilir.

Ekokardiyografinin farklı formları farklı bilgiler sunmaktadır. İki boyutlu ekokardiyografi tüm fonksiyonların değerlendirilmesine olanak sağlar. M-mod kavite çaplarının (LV end diastolik çap DKM hastalarında genellikle 65 mm üzerindedir) ve duvar kalınlıklarının ölçümüne yardımcıdır. Hipertrofi posterior duvar veya septal duvar kalınlığının 11 mm üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. Doppler ekokardiyografi ise akım ve kapak

patolojilerinin ölçümü ve değerlendirmesinde kullanışlıdır. Ayrıca diyastolik ve sistolik dinamiklerin ölçümüne olanak tanır.

Ekokardiyografi tetkiki esnasında LV dolumu ve pulmoner venöz akımı değerlendirmesi yapılırken Doppler ekokardiyografi ile E/A dalgalarının oranlarının tersine dönmesi açısından da değerlendirilmelidir. Bu bulgu azalmış kompliyansı gösterir, ki miyokardın dilatasyonu ve/veya hipertrofisi durumunda saptanabilir. Örneğin, restriktif bir süreçte E/A oranında tersine dönüş ve normal veya artmış kavite çapları gözlenir.

Güncel olarak, doku Doppler görüntüleme kullanıma girmiştir; bu modalite ile kalp duvarı bölümlerinin velositesi ölçülmektedir, en sık da LV baziller anüler bölgeden. E ve A amplitüdlerinin kan velosite parametrelerinde olduğu gibi, duvar velositesinin benzer ölçümleri —E' ve A'— alınır. E'/A' tersine dönüşü diyastolik disfonksiyonun göstergesidir.

Segmental duvar hareket kusurları kardiyomiyopatinin iskemik etiolojiye bağlı olduğunu düşündürür. İskemik kardiyomiyopati bu tip anormal bulgular için yaygın bir neden iken, ayrıca kardiyomiyopatinin diğer formlarında da gözlenebilir.

Ekokardiyografi ayrıca DKM'nin restriktif ve hipertrofik kardiyomiyopatiden ayırımında da kullanılır. Dilate kaviteler ve ince duvarlar DKM'nin en belirgin özellikleridir.

LVEF hacimlere, ön yüke, art yüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi, KEF-KY hastalarında ve LV konsantrik hipertrofisinde azalabilirken, DEF-KY hastalarında LV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. EF belirgin mitral yetersizliği olan hastalarda korunabilir (ve atım hacmi azalır). Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır.

EF'yi ölçmede önerilen ekokardiyografik yöntem apikal biplan diskler yöntemidir (modifiye Simpson kuralı). Ancak, bu yöntem endokard sınırının hassas bir şekilde çizilmesine bağlı olduğu için, görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda (endokard sınırının < % 80'inin yeterli olarak görüntülenmesi) endokard sınırlarını belirlemek için bir kontrast madde kullanımı önerilmektedir. Doğrusal boyutlardan EF hesaplama yöntemleri olan Teichholz ve Quinones yöntemleri özellikle bölgesel LV işlev bozukluğu olan hastalarda hatalı sonuçlanabilir; aynı durum LV sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir diğer teknik olan fraksiyonel kısılma için de geçerlidir. Bu yöntemler ve görsel EF değerlendirmesi (*eyeballing*) önerilmemektedir.

Yeterli nitelikteki üç boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplanmasında daha iyi bilgi verir. LV duvar hareket skoru indeksi EF için kabul edilebilir bir alternatiftir, ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır. Diğer LV sistolik işlev göstergeleri AV plan sistolik ekskürsiyonu, sistolik doku Doppler hızları ve deformasyon ölçümleridir (strain ve strain hızı). LV çıkış yolu alanında hız-zaman integralinin ölçümüyle atım hacmi ve kalp debisi de hesaplanabilir.

Transözofajiyal ekokardiyografi (TÖE), transtorasik ekokardiyografi tetkikinde yetersiz ekojenite (örn: obezite, kronik akciğer hastalığı, ventilatördeki hastalar) varlığında veya KMR gibi alternatif bir yöntem mevcut veya uygulanabilir olmadığında endikedir. Aksi halde rutin tanısal değerlendirmede gerekli değildir.

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi, tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemede ve kasılmayan miyokard dokusundaki canlılığı (viabilite) değerlendirmede kullanılabilir.

2.1.9.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

KMR, ekokardiyografi ile elde edilen anatomik ve işlevsel bilgilerin çoğunu ve bazı ek değerlendirmeleri sağlayabilen invazif olmayan bir tekniktir. İskemi ve canlılık değerlendirmesi de KMR ile yapılabilmektedir. KMR hacimlerin, kütlelerin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde doğruluk ve tekrar edilebilirlik açılarından altın standart olarak kabul edilmektedir. Ekokardiyografik olarak tanı konamayan hastalarda, daha iyi görüntü kalitesi sağlamasından dolayı en iyi alternatif görüntüleme seçeneğidir. (Bölüm 2.2.'de daha detaylı anlatılacaktır)

2.1.9.4.4. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [single-photon emission computed tomography (SPECT)], KAH'tan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanışlı olabilir. Hem tanısal hem de prognostik bilgi sağlar. Gated SPECT de, ventrikül hacimleri ve işlevleri hakkında bilgi verir, ancak hastaları iyonize radyasyona maruz bırakır.

2.1.9.4.5. Pozitron emisyon tomografi görüntüleme

Pozitron emisyon tomografi (PET) [tek başına veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte] iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Temel kısıtlılıkları, her yerde ulaşılabilir olmayışı, radyasyon maruziyeti ve maliyettir.

2.1.9.4.6. Koroner anjiyografi

Anjina pectoris veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, eğer hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir. İnvazif olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF de azalmışsa, anjiyografi düşünülmelidir (çünkü koroner atardamar baypas cerrahisi (KABG) faydalı olabilir). Anjiyografi öncesi miyokard canlılığı invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir, çünkü bazı gözlemsel veriler belirgin canlılığın olmadığı durumlarda koroner anjiyografinin çok az yarar (yarar varsa) sağladığını ve hatırı sayılır risk taşıdığını göstermiştir. İskemi bilgisinin olmadığı olgularda, fraksiyonel akım rezervi lezyonun hemodinamik önemi konusunda bilgi verir.

2.1.9.4.7. Kardiyak bilgisayarlı tomografi

KY olan hastalarda, BT'nin temel kullanım alanı koroner anatomisinin invazif olmayan bir yöntemle gösterilmesidir.

2.1.9.4.8. Sağ kalp kateterizasyonu (SKK)

SKK, KY klinik bulgu ve semptomları olan hastalarda hacim durumunu değerlendirmek için yararlı olabilir. DKM hastalarında SKK, artmış dolum basıçlarını (santral venöz basıç, pulmoner arter kama basıncı, sağ ventrikül end-diyastolik basınç) ve azalmış kardiyak outputu göstermede kullanışlıdır.

2.1.9.5. Endomiyokardiyal biyopsi (EMB)

Birçok kardiyomiyopati vakasında, EMB sınıf II veya sınıf III endikasyona sahiptir. Buna istisna kalp nakli hastalarıdır, ki bu hastalarda transplant rejeksiyonunu değerlendirmek için rutin periyodik EMB gerekmektedir.

EMB için sınıf II endikasyonlar şunlardır;

- Hızlı başlangıçlı kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

- Doksorubisin kemoterapisi alan hastalarda
- Olası kalp tutulumu olan sistemik hastalıklı hastalarda (hemokromatoz, sarkoidoz, amiloidoz, Löffler endokarditi, endomiyokardiyal fibroelastoz)
- Miyokardit kesin tanısında

Hasta sağkalımını belirlemede ise EMB'nin bir rolü bulunmamaktadır.

Konstriktif veya restriktif kardiyomiyopati şüphesi olan hastalarda da diğer invazif olmayan görüntüleme yöntemleri ile birleştirilerek kullanılacak kalp kateterizasyonu doğru tanının konmasında yararlıdır.

2.1.9.6. Histolojik bulgular

Histolojik bulgular inflamatuvar mediyatörler ile birlikte miyokardiyal hasarı (makrofaj aracılı, antikor/kompleman) içerebilir. Miyositlerin inflamatuvar hücreler tarafından fiziksel harabiyeti, interstisyel hücrelerin proliferasyonu ve artmış fibroz matriks de ayrıca bulunabilir.

Lenfositik miyokardit kardiyak doku biyopsi örneklerinde en sık görülen bulgudur. Miyosit nekrozu, dejenerasyon veya her ikisi de inflamatuvar infiltrat ile beraber görülebilir. Anlamlı KAH mevcut olabilir. Eozinofil olmadan lenfosit ve monosit hakimiyeti gözlemlenebilir. Lenfositik miyokardit viral veya diğer enfeksiyonlarla ilişkili olabilir.

Löffler veya Loeffler endokarditi olarak da anılan eozinofilik miyokardit genellikle ilaç alerjisi etkilerine bağlıdır. Eozinofilik hakimiyet, lenfosit ve makrofajlardan oluşan perivasküler infiltratlar görülebilir. Eozinofilik miyokardit genellikle periferik eozinofili, döküntü ve ateş ile birlikte oluşur.

Dev hücreli miyokardit sistemik hastalıkla ilişkili nadir bir durumdur, şu hastalıklara eşlik edebilir;

- Enfeksiyonlar (tüberküloz, endokardit, mantar, sifiliz, lepra)
- Romatolojik hastalıklar (romatoid artrit, lupus, vaskülitler, polimiyozit, dermatomiyozit)
- Gastrointestinal hastalıklar (Crohn, ülseratif kolit, kronik hepatit)

- Otoantikör ilişkili hastalıklar (miyastenya gravis, Hashimoto tiroiditi)
- Sarkoidoz

Dev hücreli miyokardit genellikle ileti anormallikleri ile ilişkilidir ve hızlı ilerleyebilir. Nekrotizan veya non-nekrotizan granülomlar bulunabilir, genellikle eozinofili eşlik eder. İdiyopatik tip en progresif olandır ve kalp nakli gerektirebilir. Hastalar genellikle gençtir ve KY veya ventriküler aritmiler ile başvururlar.

Peripartum miyokardit lenfositik miyokarditin bir varyantı olabilir ve gebelikte kötüleşir.

2.1.9.7. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin nesnel olarak değerlendirilmesine olanak tanır. Altı dakika yürüme testi, çeşitli treadmill ve bisiklet protokolleri mevcuttur. Gaz değişim analizi nefes darlığının kardiyak ve solunumsal nedenlerinin ayırımında yardımcıdır, anaerobik eşiğe ulaşıp ulaşılmadığını gösterir ve prognostik bilgi sağlar (zirve oksijen tüketimi, kalp nakli adaylarının değerlendirilmesinin bir parçası olarak ölçülür).

2.1.9.8. Genetik testler

Genetik testlerin ‘idiyopatik’ dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatideki artan önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Son zamanlarda, DKM ve AV blok veya prematür beklenmeyen ani ölüm için aile öyküsü olan hastalarda, profilaktik bir implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) endike olabileceği için önerilmektedir.

2.1.9.9. Elektrokardiyografi

DKM’ye özgü bir EKG bulgusu bulunmamaktadır. EKG LV genişlemesi ve diğer kavitelerin boyutlarını tanımlamada yararlıdır. DKM’de gözlemlenebilen EKG bulguları non-spesifik ST-T dalgası değişiklikleri ve Q dalgalarıdır. AF ve ventriküler erken vurular da sık görülmektedir. LV hipertrofisi, ileti gecikmesi –özellikle de sol dal bloğu-, değişen derecelerde AV blok da saptanabilir.

AF görülen bir EKG KY olasılığını artırmaktadır. Herhangi bir EKG anormalliği olmaması ise, özellikle de akut vakalarda, KY olasılığını azaltmaktadır. Akut olmayan

biçimde karşımıza çıkan hastalarda, normal EKG'nin negatif öngördürücü değeri daha düşüktür (yaklaşık < % 10-14). EKG, iskemik kalp hastalığından DKM'yi ayırt etmede önemli bir tarama aracıdır.

EKG bulguları tedavi ile ilgili kararlar için de önemlidir (örn. AF için hız kontrolü ve antikoagülasyon, bradikardi için pacing veya sol dal bloğu (LBBB) olan hastalar için Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (KRT) gibi).

Ambulatuvar EKG monitörizasyonu ise, aritmi veya bradikardiyi düşündüren belirtileri (örn. çarpıntı veya senkop) olan hastaların değerlendirilmesinde ve AF'li hastalarda ventrikül hızının izleminde değerlidir. KY'ye neden olan veya KY'yi şiddetlendiren atriyal ve ventriküler aritmilerin tiplerinin, sıklığının ve süresinin, sessiz iskemi ve bradikardi ataklarının ve ileti bozukluklarının belirlenmesinde kullanışlıdır.

2.1.10. Evreleme

KY'nin klasik evrelemesi NYHA sistemine dayanmaktadır. KY'nin sınıflandırmasına yeni bir yaklaşım American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) sistemidir^[50]:

- Evre A (KY gelişimi için yüksek risk): HT, KAH, diyabet, ailede kardiyomiyopati öyküsü
- Evre B (asemptomatik KY): önceki MI, LV sistolik disfonksiyonu, asemptomatik kapak hastalığı
- Evre C (sempomatik KY): yapısal kalp hastalığı, dispne, halsizlik, azalmış egzersiz toleransı
- Evre D (refrakter son dönem KY): maksimal medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin semptomlar, tekrarlayan hospitalizasyonlar

2.1.11. Tedavi

DKM tedavisi KY tedavisi ile aynıdır. KY birçok tedavinin uygulanabildiği kompleks bir klinik sendromdur. Kardiyomiyopati hastalarında oluşan biyokimyasal değişiklikler ile ilgili çalışmalar bu değişiklikleri etkileyecek birçok ilacın geliştirilmesini

sağlamıştır. Bazı terapötik seçenekler semptomları tedavi ederken diğerleri sağkalımı etkileyen faktörleri tedavi eder.

Kullanılan ilaç sınıfları şunlardır:

- ADE inhibitörleri
- Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)
- Beta-blokerler
- Aldosteron antagonistleri
- Kardiyak glikozidler
- Diüretikler
- Vazodilatörler
- Antiaritmikler
- İnsan B-tipi natriüretik peptid
- İnotropik ajanlar
- Seçilmiş vakalarda antikoagülanlar

Birçok cerrahi seçenek medikal tedaviye dirençli hastalar için mevcuttur:

- LV destek cihazı (LVAD)
- Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-biventriküler pace etme (KRT)
- Otomatik implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD)
- Ventriküler restorasyon cerrahisi
- Kalp nakli

KY hastalarında tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvurularını önlemek ve sağkalımı arttırmaktır. Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma

başarısını yansıtmaktadır, ki bu da LV’de tersine yeniden şekillenme ve azalmış BNP seviyeleri ile ilişkilidir.

2.1.11.1. Farmakolojik tedavi

Üç nörohumoral antagonist; bir ADE inhibitörü [veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB)], bir betabloker ve bir MRA sistolik KY seyrinin değiştirilmesinde temel teşkil eder. Bunlar sıklıkla konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatmak için verilen bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır.

2.1.11.1.1. ADE inhibitörleri ve betablokerler

Beta bloker ve ADE inhibitörü tedavileri birbirlerini tamamlayıcıdır ve DKM tanısı konduktan hemen sonra bu iki ilaç grubunun da başlatılması gerekmektedir. Bu kısmen, beta blokerler sıklıkla EF’de önemli derecede iyileşme sağlarken, ADE inhibitörlerinin LV yeniden şekillenmesi üzerindeki ılımlı etkisi nedeniyledir.

Ayrıca, beta blokerler anti-iskemik ajanlardır, ani kardiyak ölüm riskini azalttıkları gösterilmiştir ve toplam mortalitede çarpıcı ve erken bir azalma sağlarlar.

ADE inhibitörleri zaman zaman böbrek işlevlerinde kötüleşmeye, hiperkalemiye, semptomatik hipotansiyona, öksürüğe ve nadiren anjiyoödeme neden olabilir. ADE inhibitörü yalnızca yeterli böbrek işlevleri (kreatinin $\leq 221 \mu\text{mol/L}$ veya $\leq 2.5 \text{ mg/dl}$ veya hGFH $\geq 30 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$) ve normal serum potasyum seviyeleri olan hastalara verilmelidir.

2.1.11.1.2. Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri

Spironolakton ve eplerenon aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke ederler ve MRA’lar olarak tanımlanırlar.

Spirinolaktonun ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı renin-aldosteron aksı ile oluşan sodyum retansiyonu ve sıvı yükü döngüsünü kırmaktadır. KY için standart tedaviye 25 mg spirinolakton eklenmesi hastaneye yatışta % 35 azalma, NYHA’da belirgin iyileşme ve ölüm riskinde % 30 azalma sağlamıştır.^[51]

Yine standart tedaviye eplerenon eklenmesi ile tüm nedenlere bağlı mortalitede % 15 ve KV mortalitede % 17 azalma sağlanmıştır, ayrıca KV mortalite ve KV hospitalizasyon

birleşik primer sonlanım noktası da % 13 azalmıştır. Hiperkalemi riski de göz önünde bulundurulmalıdır.^[52,53]

2.1.11.1.3. Anjiyotensin reseptör blokerleri

Veriler KY tedavisinde ARB'lerin ADE inhibitörleri kadar etkili olduğunu göstermektedir.^[54] Renal yetersizlik ve hiperkalemi gibi yan etki profilleri de ADE inhibitörlerine benzemektedir, ancak bradikinin potansiyelizasyonuna yol açmadıkları için öksürüğe neden olmazlar.

ARB'ler temel olarak ADE inhibitörünü tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir. ADE inhibitörü ve beta bloker ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında ARB'ler ilk tercih değildir. Çünkü, eplerenonun ARB 'üzerine ekleme' tedavilerine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağladığı gösterilmiştir.

2.1.11.1.4. İvabradin

İvabradinin tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır. Sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe eder. Kalp hızı > 70 vuru/dk, sinüs ritminde, EF $\leq$ %35 ve NHYA işlevsel sınıfı II-IV olan hastalarda KV ölüm ya da KY nedenli hastaneye yatışlarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir.

2.1.11.1.5. Digoksin ve diğer dijital glikozidleri

Yüksükotu ve türevleri KY'nin en eski ilaçlarıdır, ancak diğer ilaç kategorilerindeki gelişmelere rağmen tedavide halen yerleri vardır. Digoksinin semptomatik LV sistolik disfonksiyon ve eşlik eden AF'li hastalarda yararına yönelik görüş birliği olmasına rağmen, normal sinüs ritimli hastalardaki rolüne ilişkin belirsizlik devam etmektedir.

KY'li 9 hastanın 1'inde digoksin ile tedaviden anlamlı klinik yarar sağlandığı, ancak mortalitede azalma olmadığı saptanmıştır.^[55] Ayrıca digoksinin hastane yatışlarını azalttığı da gösterilmiştir.^[56]

Dijitoksin gibi diğer dijital glikozidlerinin KY'de yarar ve zararları yeterince çalışılmamıştır.

2.1.11.1.6. Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu (H-ISDN)

Geleneksel KY tedavilerine ek olarak, önyük ve ardyük düşürücü ilaçların (isosorbid dinitrat, hidralazin) kullanıldığı hastalarda mortalite riskinde azalma olduğu gösterilmiştir.^[57] Bu kombinasyonun özellikle KY olan Afrikalı-Amerikalı erkeklerde morbidite ve mortaliteyi azalttığı, hastane yatışlarını azalttığı ve belirtileri iyileştirdiği saptanmıştır^[58], siyahi olmayan bireylerde gerçek değeri belirsizdir. H-ISDN'nin en yaygın ortaya çıkan yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi/hipotansiyon ve bulantıdır.

Ayrıca nitrogliserinin KY'ye sekonder pulmoner ödem tedavisinde de yeri vardır. IV nitrat tedavisi ile dispne akut iyileşme olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak morfin de venodilatör olarak etki görür ve nefes darlığı gibi semptomları baskılar, ancak akut dekompanze KY'de morfinin etkisi çalışılmamıştır.

2.1.11.1.7. Diüretikler

Kıvrım diüretikleri, KY tedavisinde semptomlar sodyum ve su tutulmasına bağlı olduğunda gerekli olan tedavi yaklaşımıdır. Diüretik tedavinin ana etkenidirler çünkü diğer diüretiklerden daha fazla diürez sağlarlar, özellikle de azalmış glomerüler filtrasyon hızlarında. Sağkalımı artırmadan ve hastalık sürecini etkilemeden semptomatik iyileşme sağlarlar.

Hacim yüklenmesinin azaltılmasında kıvrım diüretikleri için net endikasyona rağmen, akut dekompanze KY'de nasıl kullanılacaklarına yönelik tartışma mevcuttur. Akut dekompanze KY'li hastalarda, diüretik tedaviyi bolus olarak veya yüksek dozla devamlı infüzyonla veya düşük dozla devamlı infüzyonla uygulamanın semptomlarda veya renal fonksiyonda herhangi bir farka neden olmadığı gösterilmiştir.^[59]

Kıvrım diüretiklerinin hipokalemi ve hipomagnezemi yapma eğilimleri vardır. Kıvrım diüretikleri tiazidlere göre daha fazla tercih edilmelerine rağmen iki ilaç sinerjistik olarak etki eder ve kombinasyonları dirençli ödemin tedavisinde geçici bir süreyle kullanılabilir.

2.1.11.1.8. İnsan B-Tip Natriüretik Peptid

İnsan B-Tip Natriüretik Peptid (BNP; Nesiritid) KY tedavisinde yeni bir ilaç sınıfıdır. Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilir ve doğal insan BNP ile aynı amino asit dizilişine sahiptir.

Natriüretik peptidlerin vazodilatatör ve diüretik etkileri yoluyla akut dekompanze KY hastalarında hemodinamik bozuklukları düzeltmede etkin oldukları gösterilmiştir. Veriler ayrıca ADE ve nötral endopeptidazların kombine blokajının hemodinamik ve klinik yararları olduğunu göstermektedir.

Tablo 2: NYHA II-IV DKM’de IA endikasyonla önerilen medikal tedaviler
EF $\leq$ % 40 hastalarda, bir beta-blokere ek olarak bir ADE inhibitörü
EF $\leq$ % 40 hastalarda, ADE inhibitörünü öksürük nedeniyle tolere edemiyorsa, bir ARB
EF $\leq$ % 40 hastalarda, bir ADE inhibitörüne (veya ARB’ye) ek olarak bir beta-bloker
EF $\leq$ % 35 hastalarda, bir ADE inhibitörü (veya ARB) ve bir beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik ise, bir MRA
<i>Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır. ^[1]</i>

2.1.11.2. Cerrahi ve cihaz tedavileri

2.1.11.2.1. Otomatik implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler

DKM hastalarında, medikal tedavilerin gelişimi sonrası pompa yetmezliğinden ölümlerin azalması nedeniyle, günümüzde ölümlerin yaklaşık yarısı ventriküler aritmilerle ilişkilidir. Bu nedenle bu hasta grubunda aritmiye bağlı ani ölümün önlenmesi çok önemlidir. Nörohumoral antagonist ajanlar ve özgün antiaritmikler ani ölümü azaltmalarına rağmen tamamen ortadan kaldırmazlar. Bu nedenle ventriküler aritmiler nedeniyle ölümü azaltmada ICD’ler önemli rol alırlar.

ICD implantasyonu için endikasyonlar şunlardır;

- Sadece yeterli bir süre optimal medikal tedavi döneminden sonra (en az 3 ay) ve sadece EF devamlı düşük kalanlarda
- Kardiyak arrest sonrası hayatta kalanlarda ve sürekli semptomatik ventriküler aritmileri olanlarda EF’ye bakılmaksızın
- İyi işlevsel kapasitesi, bir yıldan uzun yaşam beklentisi olanlarda

Tablo 3: ICD implantasyonu için öneriler		
Öneriler	Sınıf	Düzey
İkincil koruma ICD, işlevsel durumu iyi, > 1 yıl sağkalım beklenen ve hemodinamik bozukluğa yol açan ventriküler aritmisi olan hastalarda ani ölüm riskini azaltmak için önerilir.	I	A
Birincil koruma ICD, işlevsel durumu iyi, > 1 yıl sağkalım beklenen, ≥ 3 aydan beri optimal medikal tedavi almasına rağmen $EF \leq \% 35$ ve semptomatik (NHYA II-III) KY olan hastalarda ani ölüm riskini azaltmak için önerilir. (i) İskemik etiyoloji ve akut miyokard enfarktüsünden > 40 gün sonra (ii) İskemik olmayan etiyoloji	I	A B
<i>Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır. ^[1]</i>		

ICD tedavisi ciddi, ilaca dirençli semptomları olan, KRT, ventriküler destek cihazı ya da kalp transplantasyonu tedavisine aday olmayan, NYHA sınıf IV hastalarda endike değildir.

2.1.11.2.2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT)

1990'ların sonlarından itibaren birçok çalışmada dissenkroni için biventriküler pace etmenin yararları araştırılmıştır; optimal ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığında akut fonksiyonel düzelme ve mortalitede ve hospitalizasyonda azalma saptanmıştır.^[60]

Bozulmuş renal fonksiyonlu KY hastalarının KRT tedavisine daha az yanıt verdiği ve daha fazla mortalite oranları olduğu gösterilmiştir. KRT'ye cevap veren hastalarda ise renal fonksiyonların korunduğu saptanmıştır.^[61]

KRT için güncel endikasyonlar şunlardır:

- NYHA sınıf III veya IV KY ve interventriküler ileti gecikmesi
- Optimal medikal tedaviye rağmen persistan semptomlar
- Düşük EF ($LVEF \leq \%30$)
- QRS süresi belirgin derecede uzun (≥ 150 msn) ve EKG'de sol dal bloğu
- >1 yıl süreyle, iyi bir işlevsel durumda sağkalım beklentisi olması

LBBB'li hastalar sağ dal bloğu ya da interventriküler ileti defekti olan hastalara göre daha fazla yarar elde ediyor gibi görünmektedir.

2.1.11.2.3. Ventriküler restorasyon cerrahisi

LV'nin normal geometrisini tekrar kazanmak için birçok cerrahi işlem uygulanmıştır.

Endoventriküler sirküler yama-plasti (Dor prosedürü) diskinetik, anevrizmal veya akinetik LV duvarları olan iskemik kardiyomiyopati hastalarında kullanılmaktadır.

Parsiyel sol ventrikülektomi (Batista prosedürü) idiyopatik DKM hastalarında LV çapını azaltarak ventriküler fonksiyonu düzeltmek amaçlı (Laplace kanunu) yapılmaktadır. Ancak bu tekniğin yüksek erken yetmezlik oranları nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır.^[62]

Tablo 4: KRT endikasyonları			
NYHA sınıf III-IV	LBBB QRS morfolojisi, > 1 yıl yaşam beklentisi, EF < % 35, QRS > 120 msn	I	A
	LBBB olmayan QRS morfolojisi, > 1 yıl yaşam beklentisi, EF < % 35, QRS > 150 msn	IIa	A
NYHA sınıf II	LBBB QRS morfolojisi, > 1 yıl yaşam beklentisi, EF < % 30, QRS > 130 msn	I	A
	LBBB olmayan QRS morfolojisi, > 1 yıl yaşam beklentisi, EF < % 30, QRS > 150 msn	IIa	A
<i>Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır. ^[1]</i>			

2.1.11.2.4. Sol ventrikül destek cihazı (LVAD)

Taşınabilir LVAD'ların, kalp nakline köprü gerekli olduğunda endike olduğu kanıtlanmıştır. LVAD'ların ayrıca kalp nakli için aday olmayan vakalarda sonlanım tedavisi olarak da kullanılmaları yaygınlaşmaktadır.

2.1.11.2.5. Kalp nakli

Maksimal medikal tedaviye rağmen ilerleyici son-dönem KY oluşursa, prognoz kötüyse ve başka bir terapötik alternatif yoksa kalp nakli standart tedavi olmalıdır.

Kalp nakli için mutlak endikasyonlar:

- Dirençli kardiyojenik şok
- Organ perfüzyonu için IV inotrop tedaviye bağımlılık
- pVO₂ 10 mL/kg/dk'dan daha düşük olması ve anaerobik eşiğe ulaşılması
- Hiçbir girişime yanıt vermeyen ciddi iskemi
- Tüm tedavilere dirençli semptomatik ventriküler aritmiler

Tablo 5: Ventrikül destek cihazı implantasyonu için potansiyel olarak uygun hastalar
Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen > 2 aydır ciddi belirtileri olan ve aşağıdaki özelliklerden birden fazlasını taşıyan hastalar:
• LVEF < % 25 ve -ölçülmüşse- zirve VO₂ < 12 mL/kg/dk
• Aşırı tetikleyici bir neden olmaksızın son 12 ay içerisinde ≥ 3 KY nedeniyle hastaneye yatış
• İ.V. inotropik tedaviye bağlı olma
• Yetersiz ventrikül doluş basıncı olmadan (PKTB ≥ 20 mmHg ve SKB $\leq 80-90$ mmHg ya da Kİ ≤ 2 L/dk/m²) perfüzyon azalmasına bağlı ilerleyici uç organ işlev bozukluğu (böbrek ve/veya karaciğer işlevlerinin kötüleşmesi)
• Sağ ventrikül işlevlerinde bozulma
<i>Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır.</i> ^[1]

Kalp nakli için rölatif endikasyonlar:

- pVO₂ 11-14 mL/kg/dk olması(ya da yaş ve cinsiyet için beklenenin % 50-55'inden az olması) ve günlük aktivitenin majör kısıtlanması
- Uyumsuzluğa veya suboptimal medikal tedaviye bağlı olmayan rekürren KY instabilitesi

Donör kalplerin ve uzun dönemli sonuçların sınırlı olması ve immünsupresif tedavinin komplikasyonları (örn. antikor aracılı rejeksiyon, enfeksiyon, HT, böbrek yetersizliği, malignite ve koroner arter vaskülopatisi) kalp naklinin ana kısıtlılıklarıdır.

Tablo 6: Kalp nakli için öneriler	
Düşünülebilecek hastalar	Ciddi belirtileri olan, kötü prognozlu ve alternatif tedavi seçeneği olmayan son dönem kalp yetersizliği
	Motive, iyi bilgilendirilmiş ve duygusal yönden stabil
	Operasyon sonrası gerekli yoğun tedaviye uyum sağlayabilecek
Kontrendikasyonlar	Aktif enfeksiyon
	Ciddi periferik atardamar ya da serebrovasküler hastalık
	Alkol ya da ilaçların kötüye kullanımı
	Önceki 5 yıl içerisinde kanser tedavisi alma
	İyileşmemiş peptik ülser
	Yakın zamanda trombo-emboli öyküsü
	Belirgin karaciğer hastalığı
	Belirgin böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi < 50 mL/dk)
	Çoklu organ tutulumunun olduğu sistemik hastalık
	Eşlik eden diğer kötü prognozlu ciddi hastalıklar
	Duygusal değişkenlik ya da tedavi edilmemiş mental hastalık
	Yüksek, sabit pulmoner damar direnci (> 4-5 Wood ünitesi ve ortalama transpulmoner gradyanın > 15 mmHg olması)
<i>Akut ve Kronik KY Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzundan uyarlanmıştır. ^[1]</i>	

2.1.11.2.6. Koroner revaskülarizasyon

Cerrahi (veya perkütan) koroner revaskülarizasyon, KY hastalarında anjınının giderilmesi için ve prognostik nedenlerle endikedir.

2.1.11.2.7. Kapak cerrahisi

Kalp kapak hastalıkları, KY'ye neden olabilir veya KY'yi kötüleştirebilir. Seçilmiş olgularda kapak cerrahisi uygulanması düşünülebilir.

2.1.11.3. Diğer tedaviler

2.1.11.3.1. Araştırma tedavileri

Kardiyomiyopati hastalarında tümör nekroz faktörü (TNF) alfa varlığına yönelik veriler nedeniyle, TNF-alfa'yı bloke etmeyi amaçlayan ajanlar geliştirilmiştir. Etanersept hayvan modellerinde ve kısa klinik çalışmalarda yararlı bulunmuştur. Ancak, faz 3 çalışmaları yarar görülmemesi üzerine yarıda kesilmiştir.

Endotelin-1'in LV disfonksiyonu üzerine zararlı hemodinamik etkileri vardır.^[63] NYHA sınıf IIIB-IV hastalarda bosentanın 6 aylık süre boyunca iyileşme olasılığını artırdığı ve bozulma olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Diğer ajanlarla ilgili çalışmalar sürmektedir.

2.1.11.3.2. Gen Tedavileri

Fosfolambanın gen transferi yoluyla yapılan rekombinan adeno-ilişkili virüs gen tedavisinin kullanıldığı erken hayvan çalışmalarında genetik olarak uygun hayvanlarda LV sistolik ve diyastolik fonksiyonunun bozulması önlenmiştir.

Vasküler endotelyal büyüme faktörünün kullanılması iskemik kardiyomiyopati hastalarında yararlı olabilir. Bu gen tedavisi sonrasında revaskülarizasyonu azaltmanın ve anjina ve hayat kalitesini iyileştirmenin yararları gösterilmiş oldu. Gen transferinin birçok formatı çalışma aşamasındadır. Fibroblast büyüme faktörü de iskemik kalp hastalığında çalışılmaktadır.

2.1.11.3.3. Miyoblast nakli

Bu işlem baypas cerrahisi anında hasarlı miyokardiyuma (skara) iskelet miyoblastlarının otograft olarak enjeksiyonudur. İyileşmiş kontraksiyon ve iyileşmiş miyokard viabilitesi sağlar. KY tedavisinde bu işlemin rolü araştırma konusudur.

2.1.11.3.4. Kök hücreler

İnsan embriyonik kök hücreleri, kardiyak miyosit kök hücreleri elde edilmek üzere laboratuvar koşullarında dönüştürülmüştür. Sol ön inen koroner arter ligasyonu yapılan sıçanlara nakledildiğinde, bu kök hücrelerin tersine yeniden şekillenme işlemini artırdığı gösterilmiştir.^[64]

KY tedavisinde otolog kök hücreler intramiyokardiyal ve IV yolla verilmiştir ve farklı sonuçlara yol açmıştır. İleri çalışmalar gerekmektedir.^[65]

2.2 Kardiyak MRG

2.2.1. KMR Çekim Protokolü ve Özellikleri

KMR ile LV dilatasyonu ve sistolik disfonksiyonun derecesi değerlendirilebilir ve altta yatan olası doku anormallikleri, özellikle de miyokardiyal fibrozis, saptanabilir.^[66, 67] Çekim tekniği spesifik klinik isteğe göre değiştirilebilmesine rağmen, DKM’de kullanılan standart görüntüleme protokolü dört-boşluk horizontal uzun aks, iki-boşluk vertikal uzun aks, ve kısa aks görüntüleri içermelidir. Hastalara nefesleri tutturularak [steady-state free precession (SSFP)] sine sekans görüntüleri alınır ve böylece her iki ventrikülün tam görüntülenmesi yapılarak biventriküler hacimler, global ve bölgesel fonksiyonlar değerlendirilir.

Günümüzde, KMR DKM hastalarında ventriküler hacimlerin ve fonksiyonel parametrelerin ölçümü için ve duvar kalınlıkları ve ventriküler kütleyi hesaplamada referans teknik olarak kabul edilmektedir.^[68–74] Normal popülasyonla karşılaştırıldığında DKM hastalarında daha heterojen end-diastolik LV duvar kalınlığı olduğu gösterilmiştir.^[69,73] Geçmiş çalışmalarda normal popülasyonla karşılaştırıldığında DKM hastalarında RV kütlesinin korunduğu ancak LV kütlesinin daha büyük trabeküller nedeniyle anlamlı olarak

daha büyük olduğu gösterilmiştir.^[70] İlerlemiş vakalarda ise, LV disfonksiyonu diffüz miyokardiyal duvar incelmesi (diyastolik duvar kalınlığı < 5.5 cm) ile ilişkili olabilir.^[75]

Standart bir çekim protokolü ayrıca kontrast uygulanmasından 10-20 dakika sonra alınan geç tutulum görüntülerini de içermelidir, buna geç gadolinyum tutulumu tekniği veya LGE de denir. LGE ile DKM hastaları KAH nedeniyle oluşan LV disfonksiyonu olan hastalardan ayırt edilebilir.^[66] LGE, DKM olan hastaların % 12-35'inde saptanabilir ve özellikle de mid-duvar lineer yayılım göstermesi karakteristiktir.^[66,75-77]

Bir çalışmada, DKM hastalarında 3 farklı LGE paterni saptanmıştır;

(a) LGE olmaması (%59)

(b) Subendokardiyal veya transmural LGE, önceki enfarktüsden ayırt edilemez (%13)

(c) Yamalı veya longitudinal mid-duvar LGE, KAH yayılımından açıkça farklıdır (%28).^[66]

DKM hastalarında subendokardiyal veya transmural LGE paterni, anjiyografik olarak kanıtlanamasa bile önceki bir miyokardiyal enfarktüsünü kuvvetli bir şekilde düşündürür. Bu durumun olası açıklaması; okluzif bir olaydan sonra spontan koroner revaskülarizasyon olması veya distal embolizasyon olmasıdır.

Mid-duvar LGE paterni, fokal değişim fibrozisini göstermekten ziyade, inflamatuvar kronik bir süreci göstermektedir. Kronik KY olan ve histolojik olarak kanıtlanmış kronik miyokardit bulunan hastaların % 70'inde LGE gösterilmiştir ve bu hastalarda mid-duvar LGE en sık yayılım paternidir. Böylece, LGE-KMR kronik KY olup KAH kanıtı olmayan hastalarda miyokardiyal hasarı non-invazif gösterebilir. LGE bu hasta popülasyonunda miyokardiyal inflamatuvar sürecin bir göstergesidir.^[78]

KMR kontrast ajanı olan gadolinyumun milyonlarca hastada ileri derecede güvenli olduğu kanıtlanmıştır. Ancak güncel olarak; nefrojenik sklerozan fibrozis, ciddi renal yetmezliği (GFR < 30 mL/min) olan hastalarda yüksek dozlarda olası bir komplikasyon olarak bildirilmiştir. Risk çok düşük olarak bildirilmiştir, ancak çoğu merkezde artık siklik şelata sıkıca bağlanan gadolinyum kullanılmaktadır ve nefrojenik sklerozan fibrozisin insidansı neredeyse sıfıra indirilmiştir.

2.2.2. KMR Klinik Endikasyonları

KMR son yıllarda bir araştırma aracından klinik olarak kanıtlanmış güvenli ve kapsamlı bir tanı aracına dönüşmüştür. Güncel kılavuzlara dayanarak bu tetkik, KY ile başvuran hastalarda geleneksel yöntemlerle tanı şüpheli ise kardiyak disfonksiyonun etiyojisini tanımlamada veya normal koroner arterlerin varlığında DKM değerlendirmesinde endikedir.^[79-84]

DKM varlığında güncel klinik endikasyonlar şu şekilde özetlenebilir:

- (1) iskemik ve non-iskemik tiplerin ayırıcı tanısı;
- (2) KRT implantasyonu öncesi;
- (3) intra-kaviter trombüs tespiti;
- (4) global bi-ventriküler fonksiyon değerlendirmesi (tedavi öncesi ve takipte);
- (5) non-iskemik tiplerin ayırıcı tanısı;
- (6) prognostik değerlendirme (henüz araştırma alanıdır)

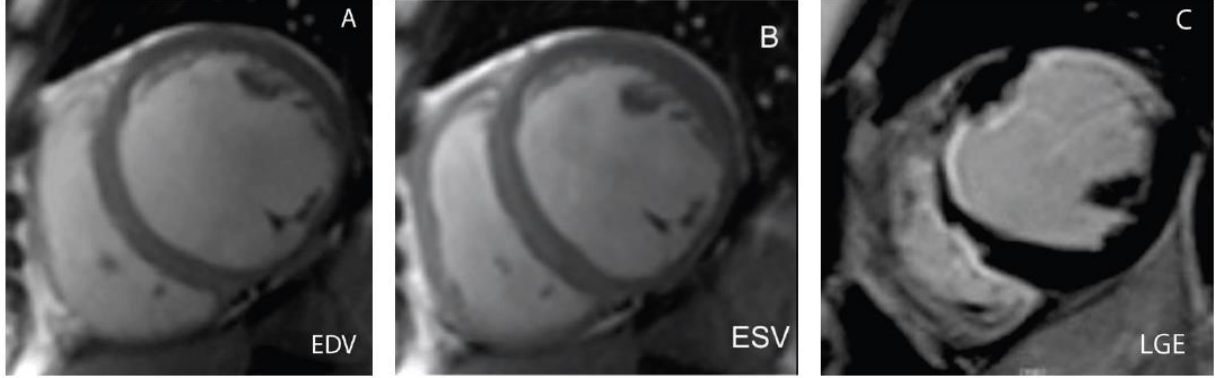
2.2.2.1. İskemik ve non-iskemik tiplerin ayırıcı tanısı

Koroner MR anjiyografi (MRA), tamamen non-invazif bir tanı aracı olmasından dolayı 1990'ların sonunda KAH değerlendirilmesinde ideal tanı aracı olarak birçok çalışmada kullanılmıştır (iyonizan radyasyon yok, IV kontrast ajan uygulama ihtiyacı yok).^[85-92]

2004 klinik önerilerinde, koroner MRA KAH'ın direkt değerlendirmesinde düzey III tanısal teknik olarak kabul edilmiştir (seyrek olarak kullanılmaktadır çünkü diğer görüntüleme tekniklerinden elde edilen veriler genellikle yeterlidir) ve benzer görüşler daha güncel kılavuzlarda da sunulmuştur.^[80-82,93,94]

KMR'nin KAH dışlamasındaki gücü farmakolojik olarak iskemiyi indüklemesine dayanır; bu test saklı miyokard iskemisini açığa çıkararak istirahat-stres perfüzyon değişikliklerini (KMR-perfüzyon) veya indüklenen duvar hareket kusurlarını (DHK-KMR) saptamayı sağlar.^[95-103] Stres Ekokardiyografi ve SPECT ile karşılaştırıldığında, KMR-perfüzyon daha yüksek çözünürlük sunar, subendokardiyal iskemiyi direkt görüntülenmesini sağlar.^[104-106] İstirahat-stres perfüzyon MR görüntülerinde perfüzyon defektleri istirahat

görüntülerinde görülmeyen, adenozin veya dipiridamol sonrası stres görüntülerinde ortaya çıkan bölgesel hipo-intens koyu rimler olarak görülür.^[107-109] DHK-KMR, IV dobutamin stimülasyonu sonrası non-iskemik miyokard dokularında kontraktileite artışı olması, iskemik segmentlerde ise akım kısıtlayıcı stenoz varlığı nedeniyle DHK görülmesi esasına dayanır.^[95, 110, 111] Bu tetkikin anlamlı KAH tanısı koymada sensitivitesi % 83-86, spesifitesi % 83-86 saptanmıştır ve DKM hastalarında KAH tespitinde geçerli bir tanı aracı seçeneğidir.^[112-117]



Figür 1: Postiskemik DKM olan bir hastanın KMR görüntüleri. (a) EDV ve (b) ESV görüntüleri hastada ileri derecede dilate olmuş bir LV ve belirgin olarak azalmış bir LVEF (% 11) olduğunu göstermektedir. (c) LGE görüntüsü ise hastada iskemi için tipik olan subendokardiyal tutulumu göstermektedir. (Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance, ISRN Radiology, Volume 2014, Article ID 365404 makalesinden alınmıştır)^[240]

2.2.2.2. KRT implantasyonu öncesi

KRT implantasyonu endikasyonları ve klinik sonuçları bir önceki bölümde tartışılmıştı.

KRT, eş zamanlı kontraksiyonun olmadığı hastalarda – KY hastalarının % 25-50’si– resenkronizasyonu sağlamaktadır. Ancak, literatüre göre olguların %30’u cihaz implantasyonuna yeterli yanıt vermemektedir ve bu durumdan sorumlu mekanizma skar dokusunun varlığı olarak kabul edilmiştir.^[118,119] Bu bakımdan, KMR ventriküler dissenkroniyi değerlendirmede^[120,121] ve miyokardiyal fibrozisin miktarını ve lokasyonunu tespit etmede değerli bir tanı aracı olmuştur. KMR ile saptanan miyokardiyal fibrozis ile KRT yanıtı arasında ters orantılı bir ilişki geçmiş bir çalışmada saptanmıştır.^[122]

2.2.2.3. İntra-kaviter trombüs tespiti

Trombüs oluşumu; hiperkoagülasyon durumu, staz ve türbülans gibi hemodinamik değişiklikler, ve endotel hasarı/disfonksiyonundan oluşan Virchow triadı varlığında meydana gelir^[123] ve DKM'nin, transtorasik ekokardiyografi ile genellikle saptanamayan sık bir komplikasyondur. Ek olarak, şu anda tanısal kriterleri olmasa da, ekokardiyografi ile subakut trombüsün organize trombüsten ayrımı embolik komplikasyonların riskini tayin etmede önemli bir ayrımdır ve araştırma konusudur. KMR ise intrakardiyak trombüs tespitinde tercih edilen tanı aracıdır.^[124-126] Bu teknik, LV trombüsü için mükemmel bir sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve hem TTE hem de TEE'den üstündür.^[127]

2.2.2.4. Global bi-ventriküler fonksiyon değerlendirmesi (tedavi öncesi - takipte)

KMR ile global ventriküler sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi altın standart olarak görülmektedir, çünkü 2D ekokardiyografide kullanılan geometrik varsayımlardan etkilenmemektedir. Dahası, endokardiyal sınırların tespiti, operatör bağımlı olan 2D ekokardiyografiye göre çok daha kolay ve güvenilirdir.^[128,129]

DKM'de LVEF, KY'ye ilerlemede en güçlü öngördürücüdür. LV hacim ve kütlesi mortalite ve mortalite ile bağımsız olarak ilişkilidir. Bu nedenle, bu parametrelerin doğru ölçümü ve tespiti; hastanın tam değerlendirilmesi, hastalığın progresyonun takibinin ve tedaviye yanıtının gözlenmesinde hayati öneme sahiptir. Hastalığın hafif dilate formları haricinde, orta ve ciddi derecede dilatasyon olan ventriküllerde ciddi olarak azalmış EF saptanır (< %20) ve bu hastalarda tam volumetrik hesaplama gerekir.^[130,131] Kavite genişlemesi ayrıca kapak yetersizliği ile de ilişkilidir. Kapak yetersizliğinin ciddiyeti KMR ile tam olarak değerlendirilebilir ve diyastolik fonksiyon hakkında bilgi vericidir.^[132,133]

2.2.2.5. Non-iskemik tiplerin ayırıcı tanısı

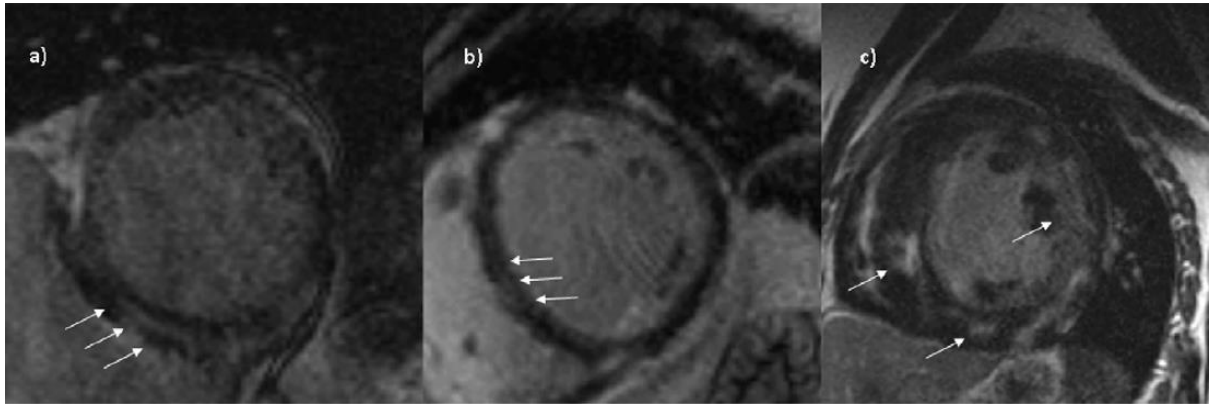
DKM'nin non-iskemik tipleri arasındaki ayrım halen KMR'ın kompleks ve araştırma konusu olan konusudur.^[134-138] KMR genelde akut ile kronik miyokard hasarı arasında ayrım yapmaya, hemokromatozis hastalarında intramiyokardiyal demir birikimi miktarını ölçmeye olanak sağlar ve EMB'ye non-invazif bir alternatif olarak nekroz/fibrozis hakkında veri sunar.^[139,140]

Literatür verileri; anormal LGE'nin lokasyonunun (subendokardiyal, transmural, subepikardiyal veya mezokardiyal) ve paterninin (fokal veya diffüz) sadece iskemik (enfarkt

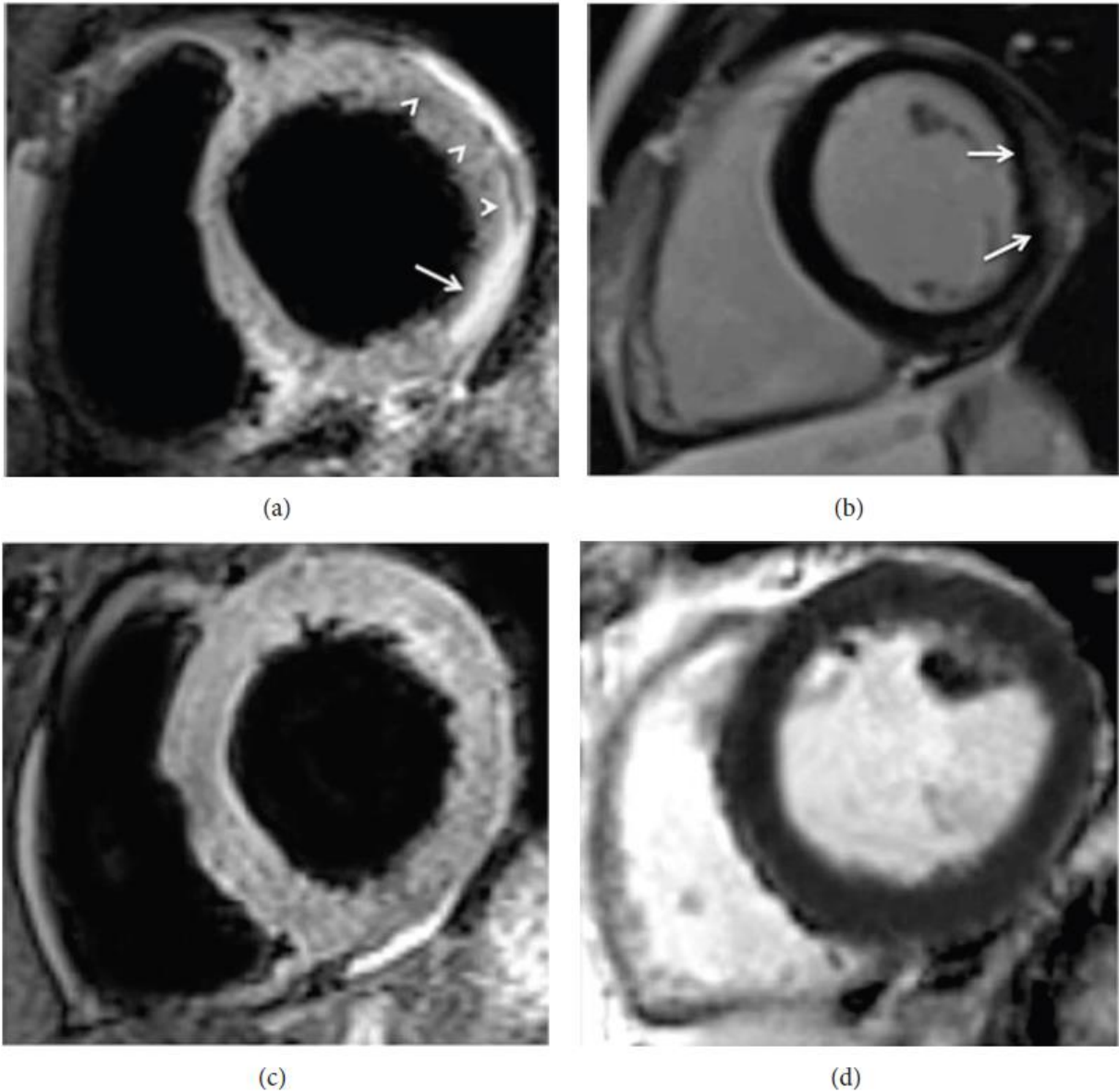
ilişkili) ve non-iskemik kardiyomiyopati arasındaki ayırımı değil, non-iskemik kardiyomiyopatının ayırıcı tanısında da kullanılabileceğini göstermiştir.^[141]

Görüntüler ayrıca KY'nin indirekt bir bulgusu olabilecek plevral effüzyon gibi ekstrakardiyak anomalileri de gösterebilir. Mid- veya subepikardiyal LGE, post-miyokardit tipi için tipik özellik olabilir^[142-144] veya inflamatuvar bir uyarı ile indüklenen ventriküler yeniden şekillenme için bir gösterge olabilir.^[145,146] DKM'de aktif miyokardiyal inflamasyonun betimlenmesi önemlidir çünkü bu hasta grubu immün-düzenleyici tedaviden yarar görebilirler.

Mid-duvar interventriküler LGE, ilaç toksisitesi ve alkol kötüye kullanımına bağlı olan DKM'nin sekonder tiplerinde tanımlanmıştır ve yine, replasman fibrozisi alanlarını temsil etmektedir.^[66] DKM'nin sekonder tiplerinin ayırıcı tanısı ile ilgili kayda değer bir kısıtlılık; KMR ile tanımlanamayan yaygın fibrozis olmasıdır. Bunun nedeni, LGE sekanslarının fokal fibrozisi tespit etmek için dizayn edilmesidir ve bu durum, çoğu DKM hastasında patolojik tutulumun görülmemesini açıklar.^[66] Yeni teknolojilerle bu kısıtlılık aşılmaya çalışılmaktadır.



Figür 2: Non-iskemik kardiyomiyopatili 3 farklı hastanın KMR'de LGE görüntüleri. (a) Subakut miyokardit olan hastada epikardiyal LGE. (b) İdiyopatik DKM olan hastada septumda diffüz mid-duvar salkım paterni. (c) Hipertrofik kardiyomiyopati olan hastada tipik yamalı LGE/fibrozis. (Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance, ISRN Radiology, Volume 2014, Article ID 365404 makalesinden alınmıştır)^[240]



Figür 3: Antrasiklin ile indüklenen DKM. İlk başvuruda KMR’de (a) artmış ventrikül hacimleri ve düşük EF (% 36) olduğu ve (b) kontrast uygulanması ile subepikardiyal yamalı LGE görülmekte. Takipte, iyileşme sürecini gösteren (c) global LV fonksiyonunda anlamlı iyileşme (EF % 49) olduğu ve (d) artık LGE olmadığı görülmekte. (Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance, ISRN Radiology, Volume 2014, Article ID 365404 makalesinden alınmıştır) ^[240]

2.2.2.6. Prognostik değerlendirme

Yukarıda da tartışıldığı gibi, LGE sadece hastalığın primer ve sekonder tipleri arasında ayırım yapmayı sağlayan bir belirteç değildir, ayrıca hastanın risk değerlendirmesi ile ilgili de bilgi sağlayabilir.^[147] Literatürde, mid-duvar LGE varlığının indüklenebilir ventriküler

taşikardinin bir öngördürücüsü olduğunu, böylece hastanın riskini değerlendirerek ICD için ideal aday seçiminde faydalı olabileceğini destekleyen birçok yayın mevcuttur.^[148-150] Ayrıca, LGE mortalite ve KV olaylar ile ilişkilendirilmiştir ve ani kardiyak ölümün en iyi öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada LGE'nin, daha yüksek oranlı KY, ICD şoklaması ve kardiyak ölüm sonlanım noktalarını öngördürdüğü gösterilmiştir.^[151]

Ancak, daha güncel bir çalışma, aynı sonuçları vermemiştir ve mid-duvar tutulumun bağımsız bir prognostik etkisi olmadığını göstermiştir, ileri çalışmalar gerektiği belirtilmiştir.^[151]

Bu konuda, 472 DKM hastası ile yapılan ve ortalama 5.3 yıllık takibin yapıldığı prospektif bir çalışma, non-iskemik DKM hastalarında KMR-LGE ile saptanan mid-duvar fibrozisinin LVEF'nin ötesinde bağımsız bir prognostik bilgi sağladığına yönelik kanıtlar sunulmuştur.^[147]

DKM'li hastalarda yapılan bir çalışmada, KMR ile değerlendirilen vücut yüzeyine indekslenmiş LA hacmi (LAVi) nakilsiz sağkalımı ve KY sonuçlarını bağımsız olarak tahmin ettirmiştir.^[152] Optimal kestirim değeri olan 72 mL/m² nin üzerinde LAVi olan hastalarda üç kat artmış ölüm veya nakil riski saptanmıştır; dahası, LAVi nakilsiz sağkalımı öngörmek için önemli bir ek prognostik değer sağlamıştır.^[152]

Doku fibrozisinin lokasyonu, boyutu ve yayılımının bilinmesi, ayrıca klinik sonlanımların tahminine ve tedavi yönlendirmesine yardımcı olmaktadır.

Gelecekte, gadolinyumlu KMR DKM'li hastaların risk tanımlanmasında ve böylece bir ICD implantasyonu kriteri olarak kullanılabilir.

2.2.3. KMR Özet

KMR son yıllarda bir araştırma aracından, klinik olarak kanıtlanmış güvenli ve kapsamlı bir tanı aracına dönüşmüştür. Şu anda, ventriküler hacimler ve fonksiyonların değerlendirilmesi, duvar kalınlığının ölçümü ve ventriküler kütlelerin tayini için altın standart teknik olarak görülmektedir. Bu bilgiler ekokardiyografi ile de elde edilebilmesine rağmen, KMR'ın görüntüleme modaliteleri ile doku özellikleri de saptanabilmektedir; böylece DKM'nin birçok tipinin ayrımı ve tanımlanması yapılabilmekte, tedavi ve prognoz hakkında yönlendirme ve çıkarımlar yapılabilmektedir.

2.3. Tenascin-C (TN-C)

2.3.1. ECM proteinleri

ECM komponentleri KV sistemin mekanik desteği ve etkili çalışması için önemlidir. Bu nedenle, ECM'deki değişiklikler mekanik özelliklerin değişimine ve fonksiyonel bozulmaya neden olabilir. ECM ayrıca strese yanıt olarak doku yeniden şekillenmesinde anlamlı rol oynar.

ECM komponentleri içerisinde, ilgi matrisellüler proteinlere odaklanmıştır. Bu proteinler farklı yapıya ancak aynı temel özelliklere sahip yapısal olmayan ECM protein grubudur. Bu özellikler:

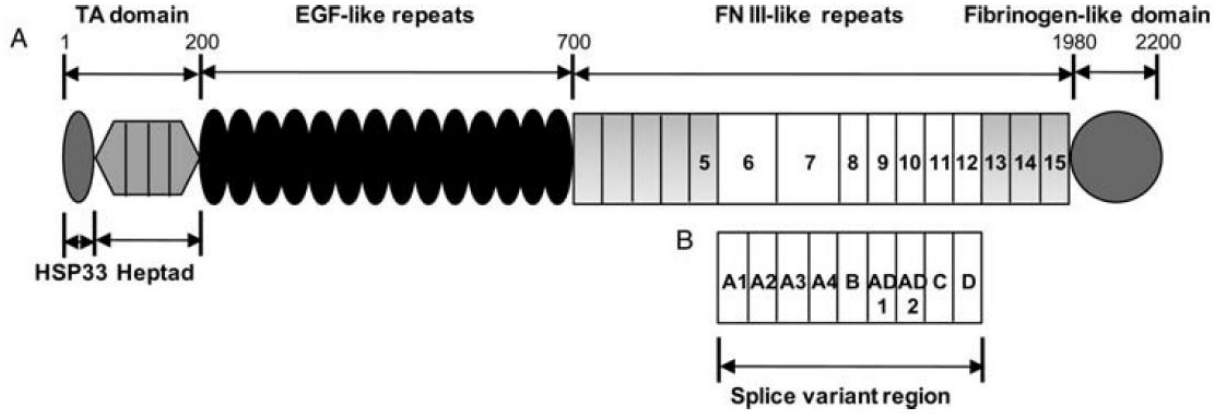
- embriyonik gelişim sürecinde ve hasara yanıt olarak yüksek ekspresyon seviyesi
- birçok hücre yüzeyi reseptörüne, büyüme faktörüne, ECM komponentine, sitokinlere ve proteazlara bağlanma
- adezyon sonlanımı veya ters bağlanmanın indüksiyonu^[153,154]

Bu protein grubu orijinal olarak trombospondin-1, -2, osteonektin/SPARC, tenascin-C (TN-C), tenascin-X, osteopontin ve CCN (CY61/CTGF/NOV) proteinlerini içermektedir. Güncel olarak, periostin ve galektin gibi yeni üyeler de bu gruba katılmıştır.

Matrisellüler proteinler KV hastalıklarda önemli bir rol oynarlar.^[155-158] Bu çalışmada, KV gelişim ve hastalıklarında tipik bir matrisellüler protein olan TN-C çalışılmıştır ve bu protein hakkında detaylı bilgi, özellikle de DKM'de, verilecektir.

2.3.2. TN-C

TN-C yaklaşık 300 kDa boyutuyla büyük bir glikoproteindir. Heksamer yapıya toplanmış intakt bir monomerdir.^[159,160] İntegrinler $\alpha 9\beta 1$, $\alpha v\beta 3$ ve $\alpha v\beta 6$, ve toll-like reseptörü 4 (TLR-4) gibi birçok hücre yüzeyi reseptörü TN-C'nin ilgili parçalarına bağlanırlar ve hücre adezyonu ve ayrışmasının, hücre motilitesinin, proliferasyonunun, değişiminin ve sağkalımının dengesini kontrol eden birçok sinyal iletirler.^[161,162]



Figür 4: TN-C'nin yapısı; N-terminal kısmı TA (Tenascin assembly-kümesi) kısmı olarak adlandırılır. Bu bölgede hücre içinde TN-C agregasyonundan sorumlu olan ısı şok proteini 33 bulunur. Sonraki bölge 14 EGF benzeri tekrar içerir, hücre adezyonu ve motilitesini düzenler. Sonraki bölge fibronektin III benzeri tekrarları içerir, birçok liganda sahiptir. En sondaki C-terminal kısmı fibrinojen-benzeri kısımdır. Bu kısım TLR-4'e bağlanan proteinin bölgesidir. (The role of tenascin C in cardiovascular disease, Cardiovascular Research, 2011, 92, 19–28 makalesinden alınmıştır)^[6]

TN-C embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, kanser invazyonu ve rejenerasyon sürecinde, yani doku yapısının dinamik olarak yeniden düzenlendiği durumlarda ve bölgelerde, geçici olarak spesifik bölgelerde eksprese edilir.^[159,160] TN-C ekspresyonu, sitokin büyüme faktörleri gibi ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) ve mitojen ile aktive edilen protein kinaz gibi birçok sinyal yolağı ile oluşturulan mekanik bozulma gibi birçok farklı uyarana ile aktive edilebilir.^[165] miRNA-335'i de içeren birçok faktör TN-C'nin ekspresyonunun tam regülasyonu için önemli olabilecek gen aktivasyonunu direkt olarak baskılayabilir. TN-C yıkılmış-knockout (TN-C KO) sıçanlarda geçmiş yıllarda normal gelişim, normal yaşam süresi ve normal fertilite görüldüğü saptanmıştır.^[166,169] Son yıllarda ise, daha detaylı çalışmalar TN-C KO sıçanlarda akciğer ve prostat gelişiminde birçok farklılık saptamıştır. Dahası, KV sistemi de içeren birçok organın fibrotik/inflamatuar lezyonlarının atenuasyonu gibi, TN-C KO sıçan kullanılan birçok hastalık modelinde birçok kanıtlı farklılık raporlanmıştır.^[170,178]

2.3.3. Kalpte TN-C

2.3.3.1. Kalp gelişimi ve TN-C

Kalp gelişimi boyunca, TN-C kalp morfogenezinin birçok basamağında sınırlı bölgelerde geçici olarak eksprese olmaktadır;

- kardiyomiyositlerin farklılaşması
- yastık dokusu ve kapak oluşumu
- koroner damar oluşumu

Şu şaşırtıcıdır ki, TN-C ekspresyonu kardiyomiyosit farklılaşmasıyla yakından ilişkili gibi görünmektedir. Sıçanların vakasında, primer kalp alanı veya ilk kalp alanı (FHF) olarak adlandırılan gelişmekte olan kalbin mezodermal hücreleri, embriyonik gün 7.5'ta kardiyomiyositlere ve endokardiyal hücrelere değişmektedir. TN-C değişmekte olan prekardiyak hücrelerce eksprese edilmektedir. Hücreler kardiyomiyositlere değiştiği anda, hızlıca TN-C eksprese etmeyi durdururlar.^[179] TN-C ekspresyonu ayrıca prekardiyak hücrelerin ikinci kalp alanından (SHF) oluşumunda da saptanır. FHF kökenli hücrelerin aksine, kalp çıkış yolundaki SHF'den oluşan kardiyomiyositler kıvrılma ve kısalma boyunca TN-C ekspresyonunu sağlarlar. Başka bir önemli olasılık da, TN-C'nin koroner damar gelişiminde rol alabileceğidir. Koroner vasküler sistemin öncüleri proepikardiyal organdan (PEO) gelmektedir, primitif kalp ve karaciğer tomurcuğu arasındaki transvers septumun karnabahar benzeri bir uzantısıdır. PEO'dan mezenkimal hücreler embriyonik gün 9.5'ta primitif kalbe göç etmektedir. Sonuçta epikardiyumu oluştururlar, epitelyal-mezenkimal dönüşüme (EMT) uğrarlar, vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve kardiyak fibroblastları oluştururlar.^[180,181] TN-C hücreler göç etmeden önce PEO'da ve epikardiyal EMT fazında eksprese olur. TN-C ayrıca koroner damarların olgunlaşması sürecinde de eksprese olabilir ve α -düz kas aktin (SMA)-pozitif mural hücrelerin primitif endotelyal tüplere dönüşümünü organize edebilir.^[180-183]

Kalp gelişimi boyunca potansiyel rolleri bulunsa da, TN-C KO sıçanlarda kalp normal gelişimini sağlar. Dahası, güncel önverilere göre kalpte TN-C'nin fazla ekspresyonu belirli bir fenotipe neden olmaz. Aşık bir şekilde henüz tanımlanamayan kompanzatuvar bir mekanizma olmalıdır.

2.3.3.2. Erişkinlerde miyokardiyal hasar, inflamasyon ve TN-C

TN-C normal erişkin miyokardiyumunda az da olsa saptanmaktadır, ancak inflamasyonla yakından ilişkili olan DKM'nin bazı vakaları, akut MI, miyokardit, hibernasyon, iskemi-reperfüzyon, hipertansif kardiyak fibrozis ve kronik kardiyak rejeksiyon gibi patolojik durumlara yanıt olarak kalp yapısını tekrar düzenlediğinde tekrar ortaya çıkar. Bu patolojik durumlar altında, yıkıcı stres nedeniyle oluşan miyokardiyal hücre ölümü, tam

doku tamiri için önemli bir süreç olan inflamasyonu başlatır. Birikmekte olan veriler göstermektedir ki TN-C inflamatuvar yanıtı başlatıp artırabilir. Örneğin, TN-C doğumsal immün sistemi DAMP (hasar ilişkili moleküler paternler) olarak aktive edebilir ve TLR-4 aracılı sinyal yolağı yoluyla makrofajlarda ve fibroblastlarda proinflamatuvar sitokinlerin üretimini stimüle edebilir. Ayrıca integrin $\alpha 9$ yolağı aracılığıyla ve NF- κ β 'nin aktivasyonu ile sitokin up-regülasyonu aracılığıyla adaptif immüniteyi düzenleyebilir.^[174-196]

2.3.3.3. Akut MI sonrası doku tamiri

MI sonrası doku tamiri skar oluşumu ile takip edilen, yara iyileşmesinin tipik bir örneğidir. Miyositlerin nekrozu, ölü hücrelerin ve matriks debrisinin ortadan kaldırılması için akut inflamasyonu meydana getirir. Sonrasında, aktive interstisyel hücreler kapiller damarlardan zengin granülasyon dokusunu oluştururlar, ECM'yi tekrar düzenlerler ve son olarak miyokardiyal artığı matür kollajen fiberleri ile değiştirirler.

TN-C inflamasyon ve granülasyon oluşumu süresince eksprese edilir. TN-C'nin çoğunlukla rezidüel miyokardiyum ve infarktlı lezyon arasındaki sınır bölgede yer alması çarpıcıdır.

MI sonrasında doku tamiri sürecinde TN-C'nin birçok rolü saptanmıştır. İlki, TN-C geri-adezyon proteini olarak rezidüel miyokardiyumun yeniden düzenlenmesine yardımcı oluyor gibi görünmektedir. TN-C kardiyomiyositlerin güçlü adezyonunu gevşetiyor olabilir ve matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitelerini ve ekspresyonlarını up-regüle ediyor olabilir, bu nedenle sağkalan kardiyomiyositlerin şekillerini yeniden organize etmelerine aracılık edebilir. Aynı zamanda, TN-C kardiyomiyositlerin zayıf bağlantısını güçlendirebilir ve anoikize (programlı hücre ölümü) karşı koruyabilir. TN-C molekülünün elastik özelliği ayrıca, hücrelerin yıkıcı mekanik strese karşı korunmasında bir tampon olarak görev alıyor olabileceğini düşündürmektedir. Dahası, güncel bir makale TN-C'nin zebra balığında kardiyomiyositlerin rejenerasyonunda belirgin rolüne dikkat çekmiştir.^[197]

Memelilerde, kardiyomiyositlerin rejenerasyon için kısıtlı kabiliyetlerinden dolayı, miyokardiyal tamirde majör oyuncuların birisi interstisyel hücrelerdir. Farklı kaynaklardan oluşturulan fibroblastik hücrelerin protomiyofibroblastlar olduğu, enfarkt çevresindeki dokudan hasarlı lezyona doğru hareket ettikleri ve α -SMA-pozitif miyofibroblastlara farklılaştıkları düşünülmektedir. Miyofibroblastlar, kollajen sentezleyerek ve güçlü kontraktıl kuvvet oluşturarak yara iyileşmesinde anahtar rol oynarlar.

Miyokardiyal doku tamiri boyunca, TN-C'nin majör kaynağı hasarlı kardiyomiyositlerin çevresindeki interstisyel fibroblastlardır, ancak kardiyomiyositlerin kendileri TN-C sentezlemezler. Başlangıçta, sınır bölgedeki α -SMA-negatif interstisyel hücreler TN-C eksprese eder ve sonrasında TN-C pozitif bölgelerde α -SMA-pozitif miyofibroblastlar oluşur.

Laboratuar şartlarında, TN-C kardiyak fibroblastların α -SMA'larının migrasyon ve ekspresyonunu kolaylaştırır. Dahası, hasarlı bölgelerde miyofibroblastların oluşması TN-C KO sıçanlarda gecikmiştir.^[172] Bu nedenle, erken fazda interstisyel hücrelerce üretilen TN-C'nin miyofibroblastlara farklılaşmayı indüklediği ve otokrin ve parakrin etkiyle hasarlı alanlara migrasyonu kolaylaştırdığı söylenmektedir.

Ek olarak, TN-C miyokardiyal tamirin başka bir önemli elementi olan anjiyogenezi regüle ediyor olabilir. Embriyoda koroner vaskülogenezi kolaylaştırma potansiyeline ek olarak, kemik iliği ilişkili endotelial progenitör hücre regülasyonu yoluyla postnatal neovaskülarizasyonu ve lokal endotelial fonksiyonu da kolaylaştırıyor olabilir.^[198]

2.3.3.4. Kardiyak fibrozis

Fibrozis intermiyokardiyal boşluklarda fibriler kollajenin artışı olarak tanımlanmaktadır. Artmış fibrozisin miyokardiyal sertliği artırdığı ve KY'ye neden olduğu kabul edilmektedir.^[199] Fibrozis replasman (sekonder) ve reaktif (primer) tiplere sınıflandırılmaktadır. MI sonrası skar oluşumu replasman fibrozisi için tipik örnektir. Bu nedenle, fibrozis genellikle son inflamatuvar reaksiyon olarak kabul edilmektedir. Fibrotik lezyonlar birçok matriks proteininin sentez ve yıkım basamakları ile oluşur. TN-C bu kaskadın akut fazında eksprese olur, kollajen fibril oluşumuna öncülük eder. Reaktif fibrozis vakasında, kollajen fiberler hücre kaybı olmaksızın perivasküler bölgelerde artarlar ve takiben kardiyomiyositlere yayılırlar. Renin-anjiyotensin II-aldosteron sistemi tarafından düzenlenen inflamasyonun bu tip kardiyak fibrozisin progresyonunda anlamlı bir rolü olduğu anlaşılmıştır. TN-C makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili perivasküler inflamatuvar lezyonlarda eksprese olur.

Reaktif fibrozisin replasman fibrozisi ile aynı moleküler mekanizma ile oluşup oluşmadığı net olmasa da, her iki vakada da fibrozis ve inflamasyonun yakın ilişkili olduğu ve TN-C'nin fibrotik süreçte yer aldığı açıktır. Aslında, TN-C delesyonunun MI sonrasında interstisyel fibrozisi ve anjiyotensin II ile indüklenen fibrozisi azalttığı gösterilmiştir. Birçok

çalışmada TN-C ile fibronektin, proteoglikanlar ve periostin^[200] gibi ECM molekülleri arasındaki etkileşme gösterilmiştir, ancak TN-C'nin kollajen fibrilogenезin moleküler yolaklarındaki tam rolü tanımlanmayı beklemektedir.

2.3.3.5. Ventriküler yeniden şekillenme ve TN-C

Ventriküler yeniden şekillenme klinik olarak kardiyak hasar sonrası progresif KY ile ilişkili LV kavite hacmindeki değişimler olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik olarak, fibrozis ve kardiyomiyositlerin hipertrofisi ile karakterize, yapısal değişimi de içeren fizyolojik ve patolojik yanıtlardır. Güncel olarak, ventriküler yeniden şekillenmede kronik inflamasyonun önemi netleşmiştir.^[201] Proinflamatuvar sitokinler, TGF- β , PDGF, anjiyotensin II, endotelin-1, hipoksi ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) gibi birçok yeniden şekillenme mediyatörleri TN-C'nin sentezini laboratuvar koşullarında artırır. Daha önceden tartışılan TN-C'nin inflamatuvar yanıtları kolaylaştırma potansiyeline ek olarak, güncel çalışmalar gösterdi ki TN-C birçok hücre tipinde endotelin-1/endotelin reseptör-A,^[202] PDGF/PDGFR β ve TGF- β ^[203] gibi birçok sinyal yolağını etkinleştirebilir. Kalpte inflamasyonla indüklenen TN-C bu sinyal mekanizmalarını kontrol ederek ventriküler yeniden şekillenmeyi düzenleyebilir. Bu ilişki şu soruyu gündeme getirir: TN-C ventriküler yeniden şekillenme için yararlı mı yoksa zararlı mıdır? Bunu mantıklı olarak değerlendirmek zordur, çünkü TN-C'nin çelişkili etkileri vardır.

TN-C hücre adezyonunu gevşetebilir, MMP'leri up-regüle edebilir ve inflamatuvar yanıtları artırabilir. Bu fonksiyonlar hücre yeniden düzenlenmesine yardımcı olmasına ve fibroblastların ve kapiller damarların doku içine yayılımını sağlamasına rağmen, dokunun savunmasız kalmasına ve böylece ventriküler dilatasyona neden olabilir.

Üstelik, miyofibroblast artışı ve hızlanmış fibrozis traksiyon kuvveti oluşturarak ventriküler dilatasyonu önleyebilir. Diğer yandan, aşırı fibrozis daha sert ve daha az kompliyan ventriküllere yol açabilir. Dahası, TN-C eksikliği için kompanzatuvar bir sistemin de bulunduğu açıktır. Güncel bir çalışma gösterdi ki sıçanlarda koroner arter ligasyonundan 28 gün sonra TN-C delesyonu ventriküler yeniden şekillenmeyi anlamlı olarak azaltmaktadır ve kardiyak fonksiyonu iyileştirmiştir. Bu nedenle, enfarktüs sonrasında, ya da en azından kronik evrede, TN-C doku yeniden şekillenmesi için zararlı etkilere sahip gibi görünmektedir.

2.3.3.6. Vasküler sistemde TN-C

TN-C'nin vasküler sistemde ekspresyonu kalpteki ekspresyonundan biraz daha kompleks olmasına rağmen, TN-C'nin normal vasküler duvardan salınımı genellikle düşüktür. TN-C'nin yüksek doku seviyeleri intimal hiperplazi, ateroskleroz, pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) ve abdominal aortik anevrizma gibi birçok vasküler hastalıkta saptanmıştır. Güncel olarak yayınlanmış ilgi çekici bir konu ise TN-C'nin subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazmda yer alabileceğidir.^[204-224]

Dikkate değer derecede ilgi PAH'a yönelmiştir. TN-C vasküler lezyonda artar ve PAH'ın ana patojenik komponentlerinden olan vasküler düz kas hücrelerinin (SMC) proliferasyonu ve migrasyonuna^[225-226] ön ayak oluyor olabilir. Ailesel PAH hastalarında raporlanan mutant kemik morfojenik protein tip 2 reseptör geni TN-C transkripsiyonunu indükler, bu da PAH progresyonuna TN-C'nin direkt katkısını göstermektedir.

Güncel bir makalede ateroskleroz ile TN-C'deki genetik polimorfizmin ilişkisi yayınlanmıştır.^[227] Tıkalıcı/stenotik vasküler hastalığın intimal hiperplazisinde TN-C'nin varlığı da ayrıca detaylıca çalışılmıştır. İntimal hiperplazi, ECM proteinlerinin depolanması ile birlikte SMC'lerin aşırı migrasyonu ve proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır. TN-C erken evrede neointimada eksprese olur ve progresyonu hızlandırır ve TN-C delesyonu intimal lezyonları azaltır. Böylece, TN-C stenotik neointimal oluşumu kontrol etmek için bir hedef molekül olabilir. Yeni ilaç salınımlı stentler restenoz oranlarını belirgin derecede azaltmıştır ve aynı zamanda vasküler görüntüleme ile lezyonun patolojik değişiminin daha doğru değerlendirilmesi için bir ihtiyaç doğurmuştur.^[228] İlerlemiş aterosklerotik plakların anti-TN-C moleküler görüntülemesinin stabil olmayan plağı saptamada yararlı olabileceği ileri sürülmüştür.^[229] Aksine, TN-C'nin neointimal oluşumu hızlandırmadaki olumsuz fonksiyonu anevrizmaların endovasküler tedavisinin etkinliğini iyileştirmede uygulanabilir olabilir. Aslında, bir sıçan modelinin TN-C kaplı halkalarla tedavisi kavitenin organizasyonunu ve anevrizmanın lümen çapının azalmasını belirgin olarak hızlandırmıştır.^[230]

2.3.3.7. DKM'de TN-C

DKM'de TN-C kardiyomiyositlerin bağ dokuya bağlanmasını ve migrasyonu düzenler ve fibrotik değişikliklere ve miyofibroblastların farklılaşmasına aracılık eder. Fibrozis DKM'de devam eden bir süreçtir çünkü TN-C molekülleri fibrotik lezyonların ve nekrotizan miyositlerin proksimalindeki fibrozis sınırı boyunca yayılmıştır. Bu süreç sonuçta

LV dilatasyonuna ve azalmış kontraktıl fonksiyona yol açar. TN-C miyokardiyumda eksprese edildiği için kaynağı interstisyel fibroblastlar olabilir. Artmış TN-C ayrıca KY, LV disfonksiyonu ve ventriküler yeniden şekillenmenin ciddiyetlerini yansıtır. DKM, yüksek kronik miyokardit prevalansı ve aktif inflamatuvar hücre infiltrasyonu olan alanlarda artmış TN-C ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.^[12] Böylece, TN-C inflamatuvar DKM'yi diğer kardiyomiyopatilerden ayırt etmede kullanışlı bir belirteç olabilir. Dahası, bu belirteç kronik miyokarditli hastalarda DKM'nin net tanısını sağlayabilir ve miyokardiyumdaki inflamatuvar sürecin ciddiyetini yansıtabilir. TN-C böylece immünsupresif tedaviye duyarlı DKM hastalarını tanımlayabilir.

Dolaşımdaki TN-C'nin kalpteki ekspresyonunun düzenlenmesini yansıttığı ve disfonksiyon ve yeniden şekillenmenin ciddiyeti ile orantılı olarak DKM'de LV yetersizliğinin belirteci olarak davrandığı düşünülür. Artmış TN-C seviyeleri NYHA fonksiyonel sınıfı ciddiyeti, LVEF, end-diastolik çap ve BNP seviyeleriyle ilişkilidir. Bunların, hasarlı kardiyomiyositlerin kaybı sonrası devam eden replasman fibrozisini gösterdiği düşünülmektedir.

Taburculuktaki serum TN-C ve BNP seviyeleri dekompanze KY'yi tahmin ettirebilir ve DKM'de LV ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmesini yansıtabilir. Böylece, diğer kardiyak biyobelirteçlerle beraber kullanıldığında, kalp hastalığı riskine sahip hastaların saptanmasını kolaylaştırabilir. Bu biyobelirteçler:^[11,13,186]

- troponin T, kronik KY'de devam eden miyokardiyal hasar belirteci
- prokollajen tip III aminoterminal peptid, MI sonrası veya kronik KY'de fibrozis belirteci
- MMP aktivitesi
- natriüretik peptid
- osteopontin

Troponin T ve prokollajen III aminoterminal peptid ile kombinasyonunda, TN-C miyokardiyal hasar sonrası devam etmekte olan replasman fibrozisini göstermektedir ve bir aktif inflamasyon belirtecidir. Azalmış TN-C, KRT sonrası tersine yeniden şekillenmede MMP-9 ile koreledir.

TN-C doku yeniden şekillenmesinin erken fazlarında saptanırken, geç fazlarda saptanamaz.

2.3.4. Klinik uygulama

TN-C miyokardiyal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanışlı bir belirteç olabilir. TN-C için immün boyama, miyokarditin histolojik tanısının sensitivitesini anlamlı olarak kanıtlar.^[231] Enzim-bağılı immünosorbent tahlil (ELISA) ile ölçülen serum TN-C seviyeleri miyokardiyumdaki lokal ekspresyonunu yansıtabilir. Örneğin, akut MI'lı hastalardaki serum TN-C anlamlı olarak yükselmiştir, 5. günde zirve yapar ve sonra giderek azalır. İlginç bir şekilde, yüksek zirve TN-C seviyeleri olan hastalar 6 ay sonunda daha yüksek ventriküler yeniden şekillenme insidansına ve 5 yıllık takipte daha yüksek majör istenmeyen kardiyak olay insidansına ve daha kötü prognoza sahiptirler.^[232,233] Benzer şekilde, artmış serum TN-C, DKM hastalarında LV yeniden şekillenmesi için bir belirteç ve kardiyak olayların öngördürücüsü olarak kullanılabilir ve plazma BNP ile koreledir. Esas ilginç olan ise serum TN-C ile plazma BNP seviyelerinin kombinasyonu, akut MI ve DKM'de bu belirteçlerin sadece birisine göre daha kuvvetli bir öngördürücüdür. Kardiyomiyositlerden salınan BNP ile interstisyel fibroblastlarda sentezlenen TN-C kombinasyonu, hem kardiyomiyositleri hem de interstisyel hücreleri yansıtarak kalbin tamamının değerlendirilmesi için daha kullanışlı olabilir.

Artan sayıda çalışmalar, LV hipertrofili, resenkronizasyon tedavisi sonrasındaki, LVAD'lı, hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak tutulumu olan Emery-Dreifuss musküler distrofi ve KV hastalığı olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda TN-C'nin bir biyobelirteç olarak yararını göstermiştir.^[234-238] Ancak, TN-C spesifik olarak miyokardiyumda sentezlenmemektedir. Normal karaciğer ve akciğer TN-C'nin eksprese edildiği esas organlardır. KY hastalarında seviyeleri artan inflamatuvar mediyatörler karaciğer ve akciğerden TN-C'nin salınımını daha da artırıyor olabilir. Bu nedenle, serum TN-C'nin kaynağını tanımlamak önemli olabilir. Bunun için moleküler görüntüleme umut verici bir yaklaşım olabilir; sıçan modellerinde anti-TN-C antikorlar kullanılarak inflamatuvar lezyonlar başarılı bir şekilde görüntülenmiştir.^[187,189,192,239] DKM hastaları için miyokardiyal inflamasyonun kesin tanısı önemlidir, çünkü inflamatuvar kardiyomiyopatinin farklı fazları gibi heterojen bir grubu yansıtıyor olabilir. Güncel bir analizde, DKM hastalarının neredeyse % 50'sinde sol ventriküloplasti ile elde edilen miyokardiyumda TN-C ekspresyonu ile ilişkili anlamlı aktif inflamasyon görülmüştür.^[12] DKM hastalarında en uygun tedavi değerlendirmesi ve risk belirlenmesi için belirteç olarak TN-C'nin kullanılması fikri ileri sürülmüştür. İnflamatuvar kardiyomiyopatinin DKM'nin diğer tiplerinden ayırt edilmesi bu hastalara tedavi yaklaşımını geliştirebilir.

2.3.5. TN-C özet

TN-C'nin farklı fonksiyonları vardır; hücre davranışlarını regüle etmek, matriks organizasyonu ve inflamasyon, ve embriyoda olduğu kadar hasar sonrası erişkin dokusunun yeniden şekillenmesinde de doku morfogenezi esnasında anlamlı rol oynar. TN-C hem zararlı hem de koruyucu etkiler sergileyebilir ve doku yeniden şekillenmesi sürecinde yararlı ve istenmeyen hücresel yanıtların dengesinin kontrolünde anahtar molekül olduğu için bir tedavi hedefi olarak kullanılabilir.

Dahası, spesifik ekspresyonuna bakılacak olursa, TN-C'nin birçok KV hastalığının tanısında moleküler görüntüleme için bir hedef olduğu ve gerçekçi ve umut verici bir biyobelirteç olabileceği çok açıktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Amaç

DKM hastalarında ölçülen serum TN-C düzeyinin, KMR ile değerlendirilen miyokardiyal fibrozisin boyutlarını predikte etmede potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamak.

3.2. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma, 05/08/2014 tarihinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesi onayı (Karar No: 14-7/4) alındıktan sonra, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, Eylül 2014 ile Aralık 2014 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırma Bütçesi

Çalışmada kullanılan TN-C ELISA kiti ve kite ait sarf malzemesi kişisel olarak karşılanmıştır.

3.4. Ege Üniversitesi KY Polikliniği

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde hizmet veren KY polikliniğinde KY hastaları ilgili uzmanlar tarafından takip edilmektedir. Bu poliklinikte hastaların tedavisi düzenlenmekte, periyodik olarak takipleri ve tetkikleri yapılmakta ve gerekli görüldüğü takdirde hastalar kalp nakli veya LVAD veya medikal/cihaz tedavisi için kliniğimize yatırılmaktadır. Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji uzmanlarının katıldığı ve her hafta cuma günleri yapılan multidisipliner konseyde hastalar kalp nakli veya LVAD veya medikal tedavi açısından değerlendirilmekte ve tedavileri hakkında karar alınmaktadır.

3.5. Hasta Grubu ve Seçimi

Hasta seçimi, Ege Üniversitesi Hastanesi KY polikliniğinde takip ve tedavi altında olan DKM tanılı hastalar arasından yapıldı. Rutin kontrolleri için polikliniğe gelen ve uygun kriterleri karşılayan hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi. Katılımı kabul edip

bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmada kontrol grubu bulunmamaktaydı.

3.5.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. KY kılavuzunda öngörülen kriterler doğrultusunda DKM tanısıyla kliniğimizde takip altında olan ya da yeni tanı almış olan hastalar

2. 18-75 yaş arasındaki hastalar

3. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul edip formu imzalayan hastalar

3.5.2. Dışlama Kriterleri

1. DKM dışında kardiyomiyopati bulunan hastalar

2. Malignite öyküsü (kür sağlanmış olsa bile)

3. <18 yaş veya >75 yaş hastalar

4. Kardiyak pacemaker bulunan hastalar

5. Kronik veya akut enfeksiyon olması

6. Kronik inflamatuvar veya romatolojik hastalık olması

7. Gebeler ve gebelik şüphesi olan kadın hastalar

8. Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.6. Çalışma Metodu

Çalışmaya, bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 30 DKM hastası alındı. Hastalardan anamnez alındıktan sonra rutin fizik muayeneleri yapıldı ve hastalıkları ve çalışma ile ilgili gereken diğer veriler olgu rapor formunda yer alan uygun bölümlere işlenip kayıt altına alındı. Sonrasında açlık durumuna bakılmaksızın hastaların periferik venlerinden 1 tüp (10 ml) kan alındı, 30 dakika içerisinde oda havasında santrifüj edildi (4000 rpm, 15

dakika). Pipet aracılığıyla serum sıvısı izole edildikten sonra ependorf tüplere aktarılıp, -80°C'lik soğuk hava dolabına alınarak çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Daha sonra kılavuzların da önerdiği şekilde ve rutin olarak yapılan, kliniğimizde yer alan Vivid 7 marka ekokardiyografi cihazı ile hastaların ekokardiyografik verileri kaydedildi ve olgu rapor formuna bu veriler işlendi. Bunun yanı sıra yine rutin kontrollerde gerçekleşen EKG verileri, biyokimya-hemogram-lipid profili-BNP sonuçları da olgu rapor formunda yer alan uygun bölümlere kaydedildi. Yapılan bu tetkikler merkeze ve kişiye ekstra herhangi bir maddi külfet getirmemiştir, çünkü bu hastalara kılavuzların önerileri doğrultusunda zaten bu tetkikler her 6 ayda bir rutin olarak uygulanmaktadır. Yine aynı vizit gününde hastalara KMR çekimi yapıldı ve KMR değerlendirmesi deneyimli uzman bir radyolog tarafından yapıldı. Hastaların görüntüleri kantitatif miyokardiyal fibrozis açısından değerlendirildi. Bu bağlamda miyokarda devam eden fibrotik süreci gösteren bir belirteç olan TN-C'nin serum seviyeleri ile KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis boyutu arasında doğru orantılı bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

3.7. Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme, kliniğimize ait ekokardiyografi laboratuvarında bulunan GE Healthcare Vivid 7 cihazı ile 1.5-4.3 mHz frekanslı prob kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol yan pozisyonunda iken parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen ve apikal dört boşluk kesitlerinden, sırtüstü yatar pozisyonunda ise subkostal kesitten Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) standartlarına uygun şekilde yapıldı. Bütün olguların ekokardiyografik görüntüleri ve analizleri cihazın dijital hafızasına kaydedildi.

Parasternal uzun eksen penceresinden; sistol fazında aort kapak açıklığı, aort kökü, LA çapı ve LV end-sistolik çapı ölçülürken, diyastol fazında interventriküler septum (İVS) kalınlığı, arka duvar kalınlığı, LV end-diyastolik çapı ve sağ ventrikül (RV) genişliği ölçüldü. Renkli Doppler ile varsa aort ve mitral kapak yetersizlikleri değerlendirildi.

Parasternal kısa eksen penceresinden; LV kontraksiyonu görsel olarak değerlendirildi ve duvar hareket kusuru varlığı açısından değerlendirme yapıldı. Bu pencereden yapılan EF değerlendirmesi apikal dört boşluk pencereden modifiye Simpson yöntemi ile yapılan EF değerlendirmesine destek amaçlı yapıldı, bu pencereden yapılan değerlendirme kayıt

edilmedi. Bu pencereden ayrıca pulmoner, triküspid ve aort kapak yetersizlikleri değerlendirildi.

Apikal dört boşluk penceresinden; modifiye Simpson yöntemi ile LV end-diyastolik hacmi ve LV end-sistolik hacmi hesaplanarak LVEF saptandı. Bu pencereden ayrıca Renkli Doppler ile aort, mitral ve triküspid kapak yetersizlikleri kaydedildi. PW Doppler ile LV diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. M-Mode ile triküspid kapak anulusunun RV lateral duvarı ile birleştiği noktadan TAPSE ölçüldü, PW Doppler ile aynı noktadan RVSm ölçüldü. CW Doppler ile TRV ölçüldü. Apikal dört boşluk penceresinden, doku Doppler yöntemi ile LV lateral duvarı bazalinden, İVS bazalinden ve triküspid anulusun RV lateral duvar bileşkesinden akım hızları (S, E', A') ölçüldü.

Apikal iki boşluk penceresinden; mitral yetersizliği diğer pencerelere ek olarak yeniden değerlendirildi. Görülebiliyorsa LAA değerlendirildi.

Subkostal pencereden; RV hipertrofi bulguları varsa RV serbest miyokard duvarı kalınlığı ölçüldü. Vena kava inferior (VKİ) çapı ve inspirasyonla kollabe olup olmadığı bu pencereden değerlendirildi. Ayrıca tüm kapaklar yetersizlik açısından Renkli Doppler ile tekrar değerlendirildi.

3.8. KMR Çekimi ve Değerlendirilmesi

TN-C analizi için kan alındıktan sonra, hastalara KMR işlemi için periferik venöz damar yolu açıldı ve hastalar KMR çekimi yapılmak üzere 3 Tesla MR laboratuvarına alındı. Hastalara periferik venöz damar yollarından KMR işlemi için Magnevist kontrast maddesi uygulandı ve uzman radyolog eşliğinde hastaların dört-boşluk horizontal uzun aks, iki-boşluk vertikal uzun aks, ve kısa aks görüntüleri kaydedildi. Hastalara nefesleri tutturularak [steady-state free precession (SSFP)] sine sekans görüntüleri alındı ve böylece her iki ventrikülün tam görüntülemesi yapılarak biventriküler hacimler ve global ve bölgesel fonksiyonlar değerlendirildi. Rutin KMR değerlendirmesine ek olarak hastalarımızın miyokardiyal inflamasyon ve fibrozis boyutları LGE tekniği ile hesaplandı ve olgu rapor formlarına inflamasyon/fibrozis yüzdeleri kaydedildi.

3.9. Tenascin-C Düzeylerinin Ölçümü

Daha önceden tanımlanan şekilde elde edilen ve -80°C'lik soğuk hava dolabında muhafaza edilen örnekler çalışma günü oda ısısına getirildikten sonra üretici firmanın

önerdiği prosedürlerden geçirildi. TN-C düzeylerinin ölçümü için IBL marka Human Tenascin-C (TN-C) ELISA Kit (IBL, Gunma, Japan) kullanıldı.

Okuma işlemi “Thermo Scientific Multiskan Spectrum” spektrofotometre cihazı ile yapıldı ve elde edilen sonuçlar uygun analizler sonrası hastaların olgu rapor formlarına kaydedildi.

3.10. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS paket programı kullanılarak yapıldı (SPSS for Windows, Version 22, SPSS Inc., USA). Çalışmamızda 30 hasta bulunmasından dolayı parametrik veya parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Spearman* korelasyon analizi kullanıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (ort $\pm$ SS) ile belirtildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde ile verildi. Gerekli görülen durumlarda parametrik olmayan testler analize dahil edildi, bu durumlarda *Mann-Whitney U testi* kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik, laboratuvar ve ekokardiyografik özellikleri

Çalışmaya 30 DKM hastası alındı. Hastaların hepsi DKM için optimal medikal tedavi alan ve kompanse durumdaki hastalardı. Hastaların hiçbirinde ICD bulunmamaktaydı ve KMR için ek kontrendikasyon bulunmamaktaydı.

Tablo 7: Hastaların genel özellikleri / sayısal

	N	Min.	Maks.	Ortalama	Std. Dev.
Yaş (yıl)	30	19,00	71,00	45,2333	13,56640
BMI (kg/m ²)	30	19,00	45,00	27,4667	5,41857
QRS (msn)	30	82,00	156,00	103,8000	15,04568
LVEF (%)	30	14,00	50,00	28,3000	8,01787
RVEF (%)	30	40,00	60,00	55,6667	6,53021
LVEDD (mm)	30	46,00	76,00	63,6667	8,62768
LVESD (mm)	30	40,00	72,00	53,6333	8,47912
FS (%)	30	4,00	29,00	15,7333	6,68469
LA (mm)	30	28,00	57,00	42,3333	6,38605
E/e' (oran)	30	6,00	21,00	12,1333	3,60778
RVEDD (mm)	30	18,00	37,00	27,0000	4,76337
RVS _m (cm/sn)	30	7,00	17,00	11,4333	2,16051
TAPSE (mm)	30	14,00	31,00	21,0333	4,39030
SPAP (mmHg)	30	20,00	72,00	35,3667	19,20216
LVEDV (mL)	30	90,00	407,00	203,3667	69,90954
LVESV (mL)	30	45,00	287,00	147,4000	54,04889
IVS (mm)	30	5,00	13,00	8,8000	1,71001
Pro-BNP (pg/mL)	29	48,94	8595,00	1869,7152	2138,11353
ESR (mm)	23	2,00	42,00	11,8696	11,08358
CRP (mg/dL)	28	,02	4,29	,6800	,96858
DVit (nmol/L)	26	8,00	89,00	41,5000	24,31008
Ca (mg/dL)	29	6,30	10,50	9,4276	,71309
Troponin (ng/mL)	27	,00	,04	,0121	,00732
CK (IU/L)	29	19,00	256,00	97,9310	48,22265
CK-MB (U/L)	27	10,00	87,00	20,6296	14,05798
LDL (mg/dL)	29	68,00	185,00	107,6207	33,40061
Ure (mg/dL)	30	21,00	88,00	37,3333	15,50825
PTH (pg/mL)	25	21,50	409,00	89,5720	82,60676
TSH (IU/mL)	29	,19	10,15	1,9414	1,80842
Süre (ay)	30	1,00	132,00	44,2333	40,37213
TN-C (ng/mL)	30	3,62	38,45	12,6190	8,31115
KMR fibrozis (%)	30	,00	82,35	19,9483	23,81410
KMR LVEDD(mm)	30	42,00	90,00	65,4667	10,53969

Hastalarda ortalama yaş 45.2 ± 13.5 yıl, ortalama LVEF $\%28.3 \pm 8.0$, ortalama LVEDD 63.6 ± 8.6 mm, ortalama LVESD 53.6 ± 8.4 mm, ortalama fraksiyonel kısalma (FS) $\%15.7 \pm 6.6$, ortalama SPAP 35.3 ± 19.2 mmHg, ortalama LVEDV 203.3 ± 69.9 mL, ortalama LVESD 147.4 ± 54.0 mL, ortalama pro-BNP düzeyi 1869.7 ± 2138 pg/mL, ortalama D vitamini düzeyi 41.5 ± 24.3 nmol/L, ortalama takip süresi 44.2 ± 40.3 ay, ortalama TN-C düzeyi 12.6 ± 8.3 ng/mL, KMR ile tespit edilen ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis $\%19.9 \pm 23.8$, KMR ile tespit edilen ortalama LVEDD 65.4 ± 10.5 mm saptandı. (Tablo 7)

Tablo 8: Hastaların genel özellikleri / tanımlayıcı		
Erkek/kadın	22(73.3) / 8(26.7)	n(%)
Takip süresi 0-6/>6 ay	8(26.7) / 22(73.3)	n(%)
SR/AF	27(90) / 3(10)	n(%)
LVDD var/yok	20(66.7) / 10(33.3)	n(%)
HT var/yok	11(36.7) / 19(63.3)	n(%)
DM var/yok	11(36.7) / 19(63.3)	n(%)
HL var/yok	3(10) / 27(90)	n(%)
NYHA 1/2/3/4	12(40)/11(36.7)/6(20)/1(3.3)	n(%)
LGE yok/mid-duvar/diğer	8(26.7) / 14(46.7) / 8(26.7)	n(%)
Sigara var/yok/bırakmış	6(20) / 12(40) / 12(40)	n(%)
Alkol var/yok/bırakmış	4(13.3) / 24(80) / 2(6.7)	n(%)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 22'si (%73.3) erkek, 8'i (%26.7) kadındı. Hastaların 8'inde (%26.7) tanı süresi (ilk tanı almasından itibaren geçen süre) 0-6 ay arasında iken, 22'sinde (%73.3) tanı süresi 6 aydan daha uzundu. 11 (%36.7) hastada HT öyküsü vardı. DM ise 11 (%36.7) hastada saptandı. HL 3 (%10) hastada saptandı. 27 (%90) hastada SR saptandı, 3 (%10) hastada ise AF mevcuttu. NYHA sınıflamasına göre hastaların 12'si (%40) sınıf 1,

11'i (%36.7) sınıf 2, 6'sı (%20) sınıf 3, 1'i (%3.3) sınıf 4 olarak değerlendirildi. 20 (%66.7) hastada LVDD saptandı. Mitral kapak yetersizliği (MY) değerlendirmesinde; 7 (%23.3) hastada 1., 7 (%23.3) hastada 2., 8 (%26.7) hastada 3., 4 (%13.3) hastada 4. derece MY saptandı, 4 (%13.3) hastada MY saptanmadı. Triküspid kapak yetersizliği (TY) ise 13 (%43.3) hastada saptanmadı, 6 (%20) hastada 1., 4 (%13.3) hastada 2., 6 (%20) hastada 3., 1 (%3.3) hastada 4. derece saptandı. KMR değerlendirmesinde LGE hastaların 8'inde (%26.7) saptanmadı, LGE pozitif olan hastaların ise 14'ünde (%46.7) mid-duvar tutulumu saptanırken 8'inde (%26.7) diğer tutulum (subendokardiyal, transmural) saptandı. (Tablo 8)

Tedavi açısından değerlendirildiğinde hastaların 20'si (%66.7) ADE inhibitörü, 5'i (%16.7) ARB, 27'si (%90) beta bloker, 22'si (%73.3) spirinolakton, 20'si (%66.7) furosemid, 7'si (%23.3) digoksin tedavilerini almaktaydı. (Tablo 9)

Tablo 9: Hastaların ilaç tedavisi dağılımları		
İlaç	Alıyor / n (%)	Almıyor / n (%)
ADE inhibitörü	20 (66.7)	10 (33.3)
ARB	5 (16.7)	25 (83.3)
Beta bloker	27 (90)	3 (10)
Spirinolakton	22 (73.3)	8 (26.7)
Warfarin	6 (20)	24 (80)
Asetilsalisilik asit	16 (53.3)	14 (46.7)
Furosemid	20 (66.7)	10 (33.3)
Statin	6 (20)	24 (80)
Digoksin	7 (23.3)	23 (76.7)

4.2. TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişki

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama serum TN-C düzeyleri 12.6 ± 8.31 ng/mL saptandı. 30 hasta arasında en düşük TN-C serum düzeyi 3.62 ng/mL iken, en yüksek değer 38.45 ng/mL idi. KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis ise ortalama $\%19.9 \pm 23.8$ saptanırken; 8 hastada miyokardiyal fibrozis saptanmadı (%0) ve en yaygın kantitatif miyokardiyal fibrozis bir hastada %82.35 olarak saptandı. Bu sonuçlara göre 30 DKM hastamızda serum TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($r=0,018$, $p=0,925$) (Tablo 10)

4.3. TN-C ve diğer bulgular arasındaki ilişkiler

TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiye ek olarak, TN-C ve diğer demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki de değerlendirildi. TN-C ile LVEF ($r=-0,474$, $p=0,008$), FS ($r=-0,480$, $p=0,007$) ve CK (kreatinin kinaz) ($r=-0,428$, $p=0,021$) arasında negatif yönde; SPAP ($r=0,509$, $p=0,004$), MY ($r=0,585$, $p=0,001$), TY ($r=0,414$, $p=0,023$), NYHA fonksiyonel sınıfı ($r=0,406$, $p=0,026$), pro-BNP ($r=0,666$, $p<0,001$), troponin ($r=0,462$, $p=0,015$), LDL (düşük dansiteli lipoprotein) ($r=0,522$, $p=0,004$) ve üre ($r=0,531$, $p=0,003$) arasında ise pozitif yönde bir ilişki saptandı. (Tablo 10)

TN-C ile D vitamini arasında negatif yönde ($r=-0,347$, $p=0,082$); parathormon ($r=0,366$, $p=0,072$), LVESD (LV end sistolik çap) ($r=0,350$, $p=0,058$) ve E/e' ($r=0,337$, $p=0,069$) arasında ise pozitif yönde ilişki saptanmasına rağmen bu ilişkiler anlamlı değildi.

Hastalığın süresi, CK-MB (miyokardiyal band), kalsiyum, CRP, ESR, TSH, KMR ile saptanan LVEDD (LV end diyastolik çap), EKO ile saptanan LVEDD, LVEDV (LV end diyastolik hacim), LVESV (LV end sistolik hacim), TAPSE, RVSm, RVEDD (RV end diyastolik çap), LA, RVEF, QRS süresi, BMI ve yaş değişkenleri ile TN-C arasında ise bir ilişki saptanmadı.

Ayrıca; erkek ve kadınlarda, SR ve AF'li hastalarda, HT, DM, HL olan ve olmayan hastalarda ortalama TN-C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. KMR'de mid-duvarda LGE saptanan hastalarla mid-duvar olmayan LGE saptanan hastalar arasında da ortalama TN-C düzeyleri benzerdi. Aksine, LVDD bulunan ve bulunmayan hastalarda ortalama TN-C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı, LVDD bulunan grupta ortalama TN-C düzeyleri daha yüksekti. (17.73 ng/mL/ 11.05 ng/mL, $p=0.05$)

Tablo 10: TN-C'nin KMR ile saptanan kantitatif fibrozis ve diğer bulgular ile ilişkisi		
	TN-C	
	r	p
KMR kantitatif fibrozis	0,018	0.925
LVEF	-0,474	0.008
FS	-0,480	0.007
SPAP	0,509	0.004
MY	0,585	0.001
TY	0,414	0.023
NYHA	0,406	0.026
Pro-BNP	0,666	<0.001
Tanı süresi	-0,169	0.371
Parathormon	0,366	0.072
D vitamini	-0,347	0.082
Kalsiyum	0,083	0.670
Troponin	0,462	0.015
CK	-0,428	0.021
CK-MB	-0,177	0.378
LDL	0,522	0.004
Üre	0,531	0.003
CRP	0,229	0.242

4.4. TN-C ve ilaçlar arasındaki ilişki

TN-C ve DKM tedavisi için kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki incelendiğinde sadece beta bloker kullanan hastalarda (14.37 ng/mL), beta bloker kullanmayan hastalara (25.67 ng/mL) göre ortalama serum TN-C düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. ($p=0.035$) Ancak, ADE-inhibitörü, ARB, spirinolakton, warfarin, asetilsalisilik asit, furosemid, statin ve digoksin kullanan hastalarla bu ilaçları kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında ortalama serum TN-C düzeylerinde bir fark saptanmadı. (Tablo 11)

Tablo 11: TN-C'nin ilaç kullanımı ile ilişkisi			
İlaçlar	Tedavi + TN-C ort.	Tedavi - TN-C ort.	p
ADE inhibitörü	13.73	19.05	0.118
ARB	12.9	16.02	0.469
Beta bloker	14.37	25.67	0.035
Spirinolakton	14.77	17.5	0.453
Warfarin	13.25	16.06	0.484
Asetilsalisilikasit	15.94	15.0	0.771
Furosemid	16.65	13.0	0.271
Statin	12.0	16.38	0.276
Digoksin	14.5	15.8	0.731

4.5. Kantitatif miyokardiyal fibrozis ve diğer bulgular arasındaki ilişki

Çalışmamıza katılan hastalarda KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozisin, çalışmanın diğer değişkenleri ile ilişkisi değerlendirildi. Kantitatif miyokardiyal fibrozis ile D vitamini ($r=-0,468$, $p=0,016$), CK ($r=-0,392$, $p=0.036$), LVDD (LVDD olan hastalarda ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis %18,08 iken LVDD olmayanlarda %10,35 saptandı, $p=0.022$) ve digoksin kullanımı (digoksin kullanan hastalarda ortalama kantitatif

miyokardiyal fibrozis %8,57 iken kullanmayanlarda %17,61 saptandı, $p=0.016$) dışında anlamlı ilişkisi olan bir değişken saptanmadı.

Ayrıca, ritm (ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis SR olan hastalarda %16,44 iken AF olan hastalarda %7,0 saptandı, $p=0.074$) ve spirinolakton kullanımı (ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis spirinolakton kullanan hastalarda %13,68 saptanırken spirinolakton kullanmayan hastalarda %20,5 saptandı, $p=0.057$) ile de kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında ilişki saptanmasına rağmen bu ilişkiler anlamlı değildi.

Tablo 12: KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozisin diğer bulgularla ilişkisi

	KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis	
	r	P
LVEF	-0,240	0.201
NYHA	0,108	0.570
FS	-0,052	0.786
SPAP	0,077	0.685
Pro-BNP	0,195	0.312
D vitamini	-0,468	0.016
Troponin	-0,063	0.754
CK	-0,392	0.036
Tanı süresi	0,204	0.279
Yaş	-0,032	0.865

KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis ile şu değişkenler arasında ise ilişki saptanmadı; yaş ($r=-0,032$, $p=0,865$), BMI ($r=-0,133$, $p=0,485$), NYHA fonksiyonel sınıfı ($r=0,108$, $p=0,570$), QRS süresi ($r=0,224$, $p=0,233$), LVEF ($r=-0,240$, $p=0,201$), RVEF ($r=-$

0,088, $p=0,642$), EKO ile saptanan LVEDD ($r=0,151$, $p=0,426$), LVESD ($r=0,117$, $p=0,537$), FS ($r=-0,052$, $p=0,786$), LA çapı ($r=-0,045$, $p=0,815$), E/e' ($r=0,212$, $p=0,261$), TAPSE ($r=0,065$, $p=0,734$), SPAP ($r=0,77$, $p=0,685$), MY ($r=-0,056$, $p=0,767$), TY ($r=0,139$, $p=0,463$), pro-BNP ($r=0,195$, $p=0,312$), CRP ($r=0,19$, $p=0,925$), kalsiyum ($r=-0,028$, $p=0,885$), troponin ($r=-0,063$, $p=0,754$), CK-MB ($r=0,181$, $p=0,366$), LDL ($r=-0,077$, $p=0,691$), üre ($r=-0,095$, $p=0,616$), tanı süresi ($r=0,204$, $p=0,279$), KMR ile saptanan LVEDD ($r=0,245$, $p=0,191$).

Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, HT, DM ve HL öyküleri, KMR'de LGE lokalizasyonu, ADE inhibitörü, ARB, beta bloker, statin, warfarin, asetilsalisilik asit, furosemid ilaçlarının kullanımı ile de kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında bir ilişki saptanmadı.

4.6. Diğer bulgular

Çalışmamıza katılan hastalarda;

LVEF ile LVEDD ($r=-0,410$, $p=0,025$), LVESD ($r=-0,633$, $p<0,001$), MY ($r=-0,377$, $p=0,04$), troponin ($r=-0,508$, $p=0,007$), üre ($r=-0,417$, $p=0,022$), KMR ile saptanan LVEDD ($r=-0,469$, $p=0,009$) ve pro-BNP ($r=-0,509$, $p=0,005$) arasında negatif; FS ($r=0,625$, $p<0,001$) ve D vitamini ($r=0,389$, $p=0,049$) arasında ise pozitif ilişki saptandı.

NYHA fonksiyonel sınıfı ile FS ($r=-0,422$, $p=0,02$), D vitamini ($r=-0,588$, $p=0,002$) ve CK ($r=-0,431$, $p=0,02$) arasında negatif; parathormon ($r=0,546$, $p=0,005$) arasında ise pozitif ilişki saptandı.

Pro-BNP ile MY ($r=0,714$, $p<0,001$), TY ($r=0,685$, $p<0,001$), SPAP ($r=0,775$, $p<0,001$), troponin ($r=0,421$, $p=0,029$), üre ($r=0,448$, $p=0,015$) ve parathormon ($r=0,457$, $p=0,021$) arasında pozitif; TAPSE ($r=-0,424$, $p=0,022$), D vitamini ($r=-0,472$, $p=0,015$) ve CK ($r=-0,560$, $p=0,002$) arasında ise negatif ilişki saptandı.

QRS süresi ile tanı süresi ($r=0,545$, $p=0,002$) arasında pozitif ilişki saptandı.

FS ile pro-BNP ($r=-0,487$, $p=0,007$) ve parathormon ($r=-0,542$, $p=0,005$) arasında negatif; D vitamini ($r=0,536$, $p=0,005$) arasında ise pozitif ilişki saptandı.

Tablo 13: Tüm değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri											
	TNC	LGE%	LVEF	NYHA	BNP	Dvit.	FS	SPAP	MY	Trop	CK
TNC	0		++	+	+++		++	++	++	+	+
LGE%		0				+					+
LVEF	++		0		++	+	+++		+	++	
NYHA	+			0		++	+				+
BNP	+++		++		0	+	++	+++	+++	+	++
Dvit.		+	+	++	+	0	++	+			+
FS	++		+++	++	++	++	0				
SPAP	++				+++	+		0	+++		++
MY	++		+		+++			+++	0		+
Trop	+		++		+					0	
CK	+	+		+	++	+		++	+		0
+ $p<0.05$, ++ $p<0.01$, +++ $p<0.001$											

LA çapı ile RVEDD ($r=0,645$, $p<0,001$), MY ($r=0,616$, $p<0,001$), TY ($r=0,385$, $p=0,036$), SPAP ($r=0,563$, $p=0,001$), LVEDV ($r=0,627$, $p<0,001$), LVESV ($r=0,619$, $p<0,001$) ve KMR ile saptanan LVEDD ($r=0,588$, $p=0,001$) arasında pozitif ilişki saptandı.

D vitamini ile SPAP ($r=-0,399$, $p=0,044$) ve parathormon ($r=-0,571$, $p=0,003$) arasında negatif; CK ($r=0,469$, $p=0,016$) arasında ise pozitif ilişki saptandı.

MY ile RVEDD ($r=0,505$, $p=0,004$), TY ($r=0,655$, $p<0,001$), SPAP ($r=0,736$, $p<0,001$), LVEDV ($r=0,465$, $p=0,01$), LVESV ($r=0,467$, $p=0,009$), LDL ($r=0,419$, $p=0,024$)

ve KMR ile saptanan LVEDD ($r=0,457$, $p=0,011$) arasında pozitif; RVSm ($r=-0,383$, $p=0,037$), TAPSE ($r=-0,391$, $p=0,033$) ve CK ($r=-0,373$, $p=0,046$) arasında ise negatif ilişki saptandı.

TY ile RVEDD ($r=0,400$, $p=0,029$) ve SPAP ($r=0,824$, $p<0,001$) arasında pozitif; RVSm ($r=-0,534$, $p=0,002$), TAPSE ($r=-0,626$, $p<0,001$) ve CK ($r=-0,423$, $p=0,022$) arasında ise negatif ilişki saptandı.

SPAP ile RVEDD ($r=0,551$, $p=0,002$) arasında pozitif; TAPSE ($r=-0,440$, $p=0,015$) ve CK ($r=-0,501$, $p=0,06$) arasında ise negatif ilişki saptandı.

KMR ile saptanan LVEDD ile RVEDD ($r=0,485$, $p=0,007$), LVEDV ($r=0,715$, $p<0,001$) ve LVESV ($r=0,744$, $p<0,001$) arasında pozitif; CK-MB ($r=-0,474$, $p=0,012$) arasında ise negatif ilişki saptandı.

TAPSE ile RVSm ($r=0,473$, $p=0,008$) arasında pozitif ilişki saptandı.

LVEDV ile RVEDD ($r=0,461$, $p=0,01$), LVESV ($r=0,980$, $p<0,001$) ve LDL ($r=0,380$, $p=0,042$) arasında pozitif ilişki saptandı.

LVESV ile CK-MB ($r=-0,423$, $p=0,028$) arasında negatif; RVEDD ($r=0,409$, $p=0,025$) ve LDL ($r=0,407$, $p=0,029$) arasında ise pozitif ilişki saptandı.

5. TARTIŞMA

DKM normal LV duvar kalınlığı varlığında ventriküler kavitenin genişlemesi ve kontraktıl disfonksiyon ile karakterize, kalp kasının progresif bir hastalığıdır. Sağ ventrikül de ayrıca genişlemiş ve disfonksiyone olabilir. DKM, KY'nin 3. en sık nedenidir ve kalp transplantasyonu için en sık nedendir.

DKM'nin birçok nedeni bulunmaktadır, her vakada bu nedenlerin biri veya fazlası sorumlu olabilmektedir. Bu nedenlerin hepsi miyokardiyumun normal kas fonksiyonunu bozmaktadır ve aynı zamanda bu malfonksiyon için değişen derecelerde fizyolojik kompanzasyon da oluşturmaktadır. Kompanzatuvar mekanizmalar normal LV dolum basınçlarında kardiyak kan atımını artık sağlayamayacak duruma geldiğinde, hastalık semptomların oluşmaya başladığı hastalık durumuna ilerlemiş olur. Bu kompanzatuvar mekanizmalar normal LV sistolik fonksiyonlu insanlarla karşılaştırıldığında DKM hastalarında körelmiştir. Ek olarak, bu kompanzatuvar mekanizmalar daha da fazla miyokardiyal hasara, disfonksiyona ve geometrik yeniden şekillenmeye (konsantrik veya eksantrik) yol açar.

DKM patofizyolojisinde rol alan ana etmenler; nörohormonal aktivasyon ve miyokardiyal hasarın aracısı olarak sitokinlerdir.

Organ perfüzyonunda azalmaya yol açan azalmış kardiyak output, adrenerjik sinir sisteminde ve RAAS stimülasyonunu içeren nörohormonal aktivasyonla sonuçlanır. Kompanzatuvar nörohormonal aktivasyon için önemli olan ek faktörler; arjinin vazopressin salınımı ve natriüretik peptidlerin sekresyonudur. Bu yanıtlar başlangıçta kompanzatuvar olmasına rağmen, ayrıca hastalığın progresyonuna da yol açarlar. DKM'de en başarılı medikal tedavi yaklaşımları için mantıklı olan, bu nörohormonal yanıtları değiştirmeye dayanmaktadır.

TNF-alfa kardiyak hasarın tüm formlarında saptanabilir. Kardiyomiyopatilerde, TNF-alfa ventriküler fonksiyonun progresif kötüleşmesinde kullanışlıdır, ancak etkisinin tam mekanizması net anlaşılamamıştır. LV fonksiyonunun ve hücre ölümünün progresif bozulması, TNF-alfa'nın mekanizmasının bir kısmını içerir. Ayrıca, diğer IL'lerle sinerjistik etkiyle miyokardiyal fonksiyonu direkt olarak baskılar. Birçok IL'nin artmış seviyeleri LV disfonksiyonlu hastalarda saptanmıştır. IL-1b'nin miyokardiyal fonksiyonu baskıladığı

gösterilmiştir. Bir teoriye göre, sınıf IV KY'li hastalarda IL-2R'nin artmış seviyeleri KY'nin ileri evrelerinde rol almaktadır. IL-6, bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin hepatik oluşumunu stimüle etmektedir. IL-6 ayrıca miyosit hipertrofinin gelişiminde rol alır ve artmış seviyeleri KY'li hastalarda saptanmıştır. IL-6'nın LV disfonksiyonlu hastalarda hemodinamik ölçütlerle korele olduğu saptanmıştır. TN-C de DKM patofizyolojisinde rol aldığı ve kardiyak hasarın göstergesi olduğu gösterilen fibroblastlarca üretilen bir ECM glikoproteinidir.

Hastalığın etiyojisi primer faktör olmakla birlikte, DKM'li hastaların prognozu birçok faktöre dayanmaktadır. Diğer faktörler de prognozu belirlemede önemli rol alırlar; örneğin, yüksek mortalite ileri yaş, erkek cinsiyet ve ciddi KY ile ilişkili bulunmuştur. Prognostik belirteçler NYHA fonksiyonel sınıflamasını da içermektedir. Bunların dışında da birçok değişken prognostik bilgi sağlayabilir.^[24-30] Örneğin, Yamada ve ark. çalışmalarında, DKM hastalarında düşük pVO₂ ve KMR'da LGE varlığının, kardiyak olayların (kardiyak ölüm, ölümcül aritmi, dekompanze KY için hastaneye yatış) olasılığını artırdığını göstermiştir. Kardiyak olay insidansı, LGE olan ve pVO₂ 18.5 mL/kg/dk'dan az olan hastalarda; hem LGE olmayan ve pVO₂ 18.5 mL/kg/dk ve üzerinde olan hastalardan, hem de ya sadece LGE olan ya da sadece pVO₂ 18.5 mL/kg/dk'dan az olan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. LGE ve pVO₂ bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır.^[32] Ayrıca, son yıllarda DKM'de kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen biyobelirteçler tanımlanmıştır; TN-C de bu biyobelirteçlerdendir.

DKM'nin tipleri arasındaki ayrım KMR'nin kompleks ve araştırma konusu olan konularından biridir.^[134-138] KMR genelde akut ile kronik miyokard hasarı arasında ayrım yapmaya olanak sağlar ve EMB'ye non-invazif bir alternatif olarak nekroz/fibrozis hakkında veri sunar.^[139,140]

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada, seçilmiş DKM hastalarında serumda ölçülen ve DKM patofizyolojisi, tanısı ve prognozunda büyük öneme sahip olduğu gösterilmiş olan TN-C düzeylerinin, DKM'de bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilen KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis yüzdesi ile ve ayrıca DKM'nin diğer prognostik faktörleri ile ilişkisini ortaya koymak amaçlanmıştır. Böylece, DKM'de saptanan ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen yüksek serum TN-C düzeylerinin, yine kötü prognozla ilişkili olan KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozisin bir öngördürücüsü olup olmadığı ve TN-C'nin

kötü prognozla olan bağlantısının miyokardiyal fibrozis yolu ile olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmıştır.

TN-C kalp gelişimi boyunca kalp morfogenezinin birçok basamağında sınırlı bölgelerde geçici olarak eksprese olmaktadır; kardiyomiyositlerin farklılaşması, yastık dokusu ve kapak oluşumu ve koroner damar oluşumu gibi.

Normal erişkin miyokardiyumunda ise TN-C saptanmamakta ya da az miktarda saptanmaktadır, ancak inflamasyonla yakından ilişkili olan DKM'nin bazı vakaları, akut MI, miyokardit, hibernasyon, iskemi-reperfüzyon, hipertansif kardiyak fibrozis ve kronik kardiyak rejeksiyon gibi patolojik durumlara yanıt olarak kalp yapısını tekrar düzenlediğinde tekrar ortaya çıkar. Bu patolojik durumlar altında, yıkıcı stres nedeniyle oluşan miyokardiyal hücre ölümü, tam doku tamiri için önemli bir süreç olan inflamasyonu başlatır. Birikmekte olan veriler göstermektedir ki TN-C inflamatuvar yanıtı başlatıp artırabilir. Ayrıca kalp dokusunda inflamasyon ve fibrozis yakın ilişkilidir ve TN-C'nin fibrotik süreçte yer aldığı da açıktır.

Kardiyak fibrozis intermiyokardiyal boşluklarda fibriler kollajenin artışı olarak tanımlanmaktadır. Artmış fibrozisin miyokardiyal sertliği artırdığı ve KY'ye neden olduğu kabul edilmektedir.^[199] Fibrotik lezyonlar birçok matriks proteininin sentez ve yıkım basamakları ile oluşur. TN-C bu kaskadın akut fazında eksprese olur, kollajen fibril oluşumuna öncülük eder ve doku yeniden şekillenmesinin erken fazlarında saptanırken, geç fazlarda saptanamaz.

Ventriküler yeniden şekillenme klinik olarak kardiyak hasar sonrası progresif KY ile ilişkili LV kavite hacmindeki değişimler olarak tanımlanmaktadır. Biyolojik olarak, fibrozis ve kardiyomiyositlerin hipertrofisi ile karakterize, yapısal değişimi de içeren fizyolojik ve patolojik yanıtlardır. Güncel olarak, ventriküler yeniden şekillenmede kronik inflamasyonun önemi netleşmiştir.^[201] Proinflamatuvar sitokinler, TGF- β , PDGF, anjiyotensin II, endotelin-1, hipoksi ve reaktif oksijen ürünleri (ROS) gibi birçok yeniden şekillenme mediyatörleri TN-C'nin sentezini laboratuvar koşullarında artırır. Kalpte inflamasyonla indüklenen TN-C bu sinyal mekanizmalarını kontrol ederek ventriküler yeniden şekillenmeyi düzenleyebilir. Böylece TN-C birçok kardiyovasküler patolojinin değişik evrelerinde serumda saptanabilir;

TN-C çalışmalarında dikkate değer derecede ilgi PAH'a yönelmiştir. TN-C vasküler lezyonlarda artar ve PAH'ın ana patojenik komponentlerinden olan vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonuna^[225-226] ön ayak oluyor olabilir. Ailesel PAH

hastalarında raporlanan mutant kemik morfojenik protein tip 2 reseptör geni TN-C transkripsiyonunu indükler, bu da PAH progresyonuna TN-C'nin direkt katkısını göstermektedir.

Miner ve ark. çalışmalarında ayrıca ateroskleroz ile TN-C'deki genetik polimorfizmin ilişkisini yayınlamışlardır.^[227] Tıkalı/stenotik vasküler hastalığın intimal hiperplazisinde TN-C'nin varlığı da ayrıca detaylıca çalışılmıştır. TN-C erken evrede neointimada eksprese olur ve progresyonu hızlandırır ve TN-C delesyonu intimal lezyonları azaltır. Böylece, TN-C stenotik neointimal oluşumu kontrol etmek için bir hedef molekül olabilir.

DKM'de ise TN-C kardiyomiyositlerin bağ dokuya bağlanmasını ve migrasyonu düzenler ve fibrotik değişikliklere ve miyofibroblastların farklılaşmasına aracılık eder. Fibrozis DKM'de devam eden bir süreçtir çünkü TN-C molekülleri fibrotik lezyonların ve nekrotizan miyositlerin proksimalindeki fibrozis sınırı boyunca yayılmıştır. Bu süreç sonuçta LV dilatasyonuna ve azalmış kontraktıl fonksiyona yol açar. TN-C miyokardiyumda eksprese edildiği için kaynağı interstisyel fibroblastlar olabilir. Artmış TN-C ayrıca KY, LV disfonksiyonu ve ventriküler yeniden şekillenmenin ciddiyetlerini yansıtır. Tsukada ve ark. çalışmalarında DKM, yüksek kronik miyokardit prevalansı ve aktif inflamatuvar hücre infiltrasyonu olan alanlarda artmış TN-C ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur.^[12] Böylece, TN-C inflamatuvar DKM'yi diğer kardiyomiyopatilerden ayırt etmede kullanışlı bir belirteç olabilir. Dahası, bu belirteç kronik miyokarditli hastalarda DKM'nin net tanısını sağlayabilir ve miyokardiyumdaki inflamatuvar sürecin ciddiyetini yansıtabilir. TN-C böylece immünsupresif tedaviye duyarlı DKM hastalarını tanımlayabilir.

Dolaşımdaki TN-C'nin kalpteki ekspresyonunun düzenlenmesini yansıttığı ve disfonksiyon ve yeniden şekillenmenin ciddiyeti ile orantılı olarak DKM'de LV yetersizliğinin belirteci olarak davrandığı düşünülür. Artmış TN-C seviyeleri NYHA fonksiyonel sınıfı ciddiyeti, LVEF, end-diastolik çap ve BNP seviyeleriyle ilişkilidir. Bunların, hasarlı kardiyomiyositlerin kaybı sonrası devam eden replasman fibrozisini gösterdiği düşünülmektedir.

Taburculuktaki serum TN-C ve BNP seviyeleri dekompanze KY'yi tahmin ettirebilir ve DKM'de LV ve pulmoner vasküler yeniden şekillenmesini yansıtabilir. Böylece, diğer

kardiyak biyobelirteçlerle beraber kullanıldığında, kalp hastalığı riskine sahip hastaların saptanmasını kolaylaştırabilir. Bu biyobelirteçlerden bazıları:^[11,13,186]

- troponin T, kronik KY’de devam eden miyokardiyal hasar belirteci
- natriüretik peptid
- osteopontin

Troponin T ile kombinasyonunda, TN-C miyokardiyal hasar sonrası devam etmekte olan replasman fibrozisini göstermektedir ve bir aktif inflamasyon belirtecidir.

TN-C miyokardiyal hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi için kullanışlı bir belirteç olabilir. TN-C için immün boyama, miyokarditin histolojik tanısının sensitivitesini anlamlı olarak kanıtlar.^[231] Enzim-bağılı immünosorbent tahlil (ELISA) ile ölçülen serum TN-C seviyeleri miyokardiyumdaki lokal ekspresyonunu yansıtabilir. Örneğin, artmış serum TN-C, DKM hastalarında LV yeniden şekillenmesi için bir belirteç ve kardiyak olayların öngördürücüsü olarak kullanılabilir ve plazma BNP ile koreledir. Esas ilginç olan ise serum TN-C ile plazma BNP seviyelerinin kombinasyonu, DKM’de bu belirteçlerin sadece birisine göre daha kuvvetli bir öngördürücüdür. Kardiyomiyositlerden salınan BNP ile interstisyel fibroblastlarda sentezlenen TN-C kombinasyonu, hem kardiyomiyositleri hem de interstisyel hücreleri yansıtarak kalbin tamamının değerlendirilmesi için daha kullanışlı olabilir.

Artan sayıda çalışmalar ayrıca, LV hipertrofili, resenkronizasyon tedavisi sonrasındaki, LVAD’lı, hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyak tutulumu olan Emery-Dreifuss musküler distrofi ve KV hastalığı olan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda TN-C’nin bir biyobelirteç olarak yararını göstermiştir.^[234-238] Ancak, TN-C spesifik olarak miyokardiyumda sentezlenmemektedir. Normal karaciğer ve akciğer TN-C’nin eksprese edildiği esas organlardır. KY hastalarında seviyeleri artan inflamatuvar mediyatörler karaciğer ve akciğerden TN-C’nin salınımını daha da artırıyor olabilir. Bu nedenle, serum TN-C’nin kaynağını tanımlamak önemli olabilir. Bunun için moleküler görüntüleme umut verici bir yaklaşım olabilir; Odaka ve ark. tarafından sıçan modellerinde anti-TN-C antikorlar kullanılarak inflamatuvar lezyonlar başarılı bir şekilde görüntülenmiştir.^[187,189,192,239] DKM hastaları için miyokardiyal inflamasyonun kesin tanısı önemlidir, çünkü inflamatuvar kardiyomiyopatinin farklı fazları gibi heterojen bir grubu yansıtır olabilir. Tsukada ve ark. çalışmalarında, DKM hastalarının neredeyse % 50’sinde sol ventriküloplasti ile elde edilen miyokardiyumda TN-C ekspresyonu ile ilişkili anlamlı aktif inflamasyon görülmüştür.^[12]

DKM hastalarında en uygun tedavi değerlendirmesi ve risk belirlenmesi için belirteç olarak TN-C'nin kullanılması fikri ileri sürülmüştür. İnflamatuvar kardiyomiyopatinin DKM'nin diğer tiplerinden ayırt edilmesi bu hastalara tedavi yaklaşımını geliştirebilir.

Terasaki ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında DKM hastalarında ortalama serum TN-C 73.3 ± 35.1 ng/mL saptanırken normal popülasyonda 30.9 ± 8.8 ng/mL saptanmıştır.^[14] Sarli ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında DKM hastalarının tanı anındaki serum TN-C düzeyleri ortalama 76 ± 19 ng/mL iken 12 aylık optimal medikal tedavi sonrasında 48 ± 28 ng/mL saptanmıştır.^[9] Kotby ve arkadaşlarının 2013 yılında pediatrik DKM hasta grubunda yaptıkları çalışmada ise ortalama serum TN-C düzeyleri; 6 aydan kısa süreli tanısı olan hastalarda 59.25 ± 11.82 ng/mL, 6 aydan uzun süreli tanısı olan hastalarda 35.83 ± 9.45 ng/mL, normal grupta ise 6.5 ± 1.67 ng/mL saptandı.^[7] Fujimoto ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladıkları çalışmalarında dekompanzasyon nedeniyle hospitalize edilen DKM hastalarında kompanzasyon sonrası TN-C düzeyleri çalışılmış, ortalama serum TN-C bu hasta grubunda 73 ± 38 ng/mL saptanmış.^[11] Bizim çalışmamızda ise serum TN-C düzeyleri DKM hasta grubumuzda daha önceki çalışmalarda belirtilen düzeylere ulaşmadı, ortalama serum TN-C 12.61 ± 8.31 ng/mL saptandı, minimum serum TN-C 3.62 ng/mL, maksimum serum TN-C ise 38.45 ng/mL saptandı. Bu sonuçlar, literatürdeki normal popülasyonun serum TN-C düzeyleri ile benzerdi. Ancak, literatürde yer alan çalışmalara yeni tanı almış (Sarlı ve arkadaşları yeni tanı almış DKM hastalarında TN-C ölçümü yaptıktan sonra optimal medikal tedaviye başlamışlar ve 12 ay sonra TN-C düzeylerini tekrar ölçmüşlerdir, bu tedavi süreci sonrasında TN-C düzeylerinde azalma saptanmıştır) ya da pediatrik, yani kısa süreli tanısı olan (Kotby ve arkadaşlarının çalışmalarına 24 pediatrik DKM hastası dahil edilmişti; 12'si 6 aydan kısa süreli, 12'si 6 aydan uzun süreli DKM tanısı olan hastalardı) ya da dekompanzasyon nedeniyle tedavi edilip taburculuk planlanan (Fujimoto ve arkadaşlarının çalışması) ya da optimal medikal tedavi almayan (Terasaki ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların DKM için ilaç kullanım oranları şöyleydi; ADE-inhibiötörü %57, ARB % 32, beta bloker % 63, diüretik % 70) hastalar dahil edilmişti. Bizim hasta grubumuz ise ortalama 44.23 ± 40.37 ay tanı ve takip süresi olan, optimal DKM tedavisini almakta olan, yani kompanze ve tersine yeniden şekillenme olması beklenen hastalardı. Ayrıca, hasta popülasyonumuzda bu nedenlerden dolayı aktif miyokardiyal inflamasyonun olmaması beklenmekteydi. Serum TN-C düzeylerinin literatürden farklı olarak daha düşük çıkmasının nedeninin bu olduğunu düşünmekteyiz.

KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis ise ortalama 19.9 ± 23.8 saptanırken; 8 hastada miyokardiyal fibrozis saptanmadı (%0) ve en yaygın kantitatif miyokardiyal fibrozis bir hastada %82.35 olarak saptandı. Yamada ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarına 59 DKM hastası dahil edilmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı süreleri 3 ay olarak belirtilmiş. Bu hasta grubunun 32'sinde LGE saptanmazken, 27'sinde LGE saptanmış. LGE saptanan grupta ortalama LGE –yani ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis- %7.9 (3.2–21.0) saptanmıştır.^[241] Bizim hasta popülasyonumuzda daha yaygın fibrozis olmasının nedeni hastalık süresinin daha uzun olması, hastalık oluşmasından hastaneye başvuruya kadar geçen sürenin uzun olması ve literatürdeki çalışmalara göre daha ciddi KY olan hastaların çalışmamıza dahil edilmesi olabilir.

Bu sonuçlara göre 30 DKM hastamızda serum TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($r=0,018$, $p=0,925$) Literatür verileri ile karşılaştırıldığında bizim hasta grubumuzda serum TN-C düzeyleri daha düşük, kantitatif miyokardiyal fibrozis boyutları ise daha yüksek saptanmıştır. İlişki saptanmamasının nedenleri; kısıtlı sayıda hasta olmasından dolayı yanlış negatif sonuç alınmış olabilir, hastalarımız uzun süredir takip edildikleri ve optimal medikal tedavilerini aldıkları için artık aktif inflamasyonun – yeniden şekillenmenin olmaması ve inflamatuvar sürecin fibrozisle sonlanmış olması ve bu nedenle KMR'de fibrozis saptanmasına rağmen dolaşımda TN-C saptanamaması olabilir. Bu analizler göstermektedir ki; DKM hastalarında kantitatif miyokardiyal fibrozisin prediktif bir belirteci olarak serum TN-C düzeyi kullanılabılır bir parametre değildir. Literatürde DKM hasta grubunda veya diğer kardiyak patolojilerde serum TN-C düzeyleri ile KMR ile tespit edilen kantitatif miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır; bu nedenle bu veri bu konudaki literatürdeki ilk veridir ve daha detaylı ve doğru bir yorumda bulunabilmek için daha büyük hasta popülasyonlarında ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiye ek olarak, TN-C ve diğer demografik, klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik bulgular arasındaki ilişki de değerlendirildi.

TN-C ile LVEF ($r=-0,474$, $p=0,008$) ve FS ($r=-0,480$, $p=0,007$) arasında negatif yönlü, anlamlı bir ilişki saptandı. Literatür verileri de bizim sonucumuzu desteklemektedir; serum

TN-C düzeyi LVEF ve FS'deki azalmayla korele olarak artış göstermektedir. Bu ilişki TN-C'nin kötü prognostik faktör olarak saptanmasını açıklayabilir.

TN-C ve CK (kreatinin kinaz) ($r=-0,428$, $p=0,021$) arasında da negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki literatürde daha önceden bildirilmemişti. TN-C ve troponin ($r=0,462$, $p=0,015$) arasındaki pozitif yönlü anlamlı ilişki ise literatürde mevcuttur ve bu iki biyobelirtecin birlikte kullanılmasının miyokardiyal hasar sonrası devam etmekte olan replasman fibrozisini gösterdiği ve bir aktif inflamasyon belirteci olduğu bildirilmiştir. Bu türde bir ilişki mantıklıdır, çünkü aktif miyokardiyal hasar veya inflamasyon/fibrozis sürecine bağlı olarak kalp dokusundan her iki biyobelirtecin dolaşıma salınması beklenir. Aynı ilişkinin CK için de geçerli olması beklenebilirdi, ancak ters yönde ilişki saptandı.

TN-C ve PHT çalışmalarını destekler biçimde TN-C ve SPAP ($r=0,509$, $p=0,004$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki saptandı. Bu ilişki ayrıca DKM'de serumda TN-C düzeyinin artışını da açıklayabilir. Daha önceki çalışmalarda da belirtildiği gibi TN-C DKM hastalarında kalpten olduğu kadar, inflamatuvar sürece yanıt olarak karaciğer ve akciğerden de dolaşıma salınıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da serum TN-C düzeyleri ile miyokardiyal fibrozis boyutları arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı, yani bizim hasta popülasyonumuzdaki miyokardiyal fibrozis ile korele olmayan serum TN-C'nin kaynağı, DKM'ye sekonder olarak artan SPAP -yani PHT- olabilir şeklinde yorumlanabilir.

NYHA fonksiyonel sınıfı ($r=0,406$, $p=0,026$) ve pro-BNP de ($r=0,666$, $p<0,001$) serum TN-C ile pozitif yönlü anlamlı sonuç veren değişkenlerdi. Bu veriler de literatür ile uyumluydu. Böylece, artmış serum TN-C düzeyleri kardiyovasküler sonlanım noktaları (kardiyovasküler mortalite ve morbidite, KY nedenli hospitalizasyon) için bir öngördürücü olarak kullanılabilir ancak çalışmamız klinik bir çalışma olmadığı için sadece bizim çalışmamızın sonuçlarına göre bunu belirtmek güçtür.

MY ($r=0,585$, $p=0,001$) ve TY ($r=0,414$, $p=0,023$) ile de serum TN-C ile pozitif yönlü anlamlı sonuç saptandı. Bunun nedeni LV dilatasyonu nedeniyle oluşan MY ve PHT nedeniyle oluşan TY'nin TN-C ile yanlış pozitif ilişkisi olabilir. Diğer yandan, MY ve/veya TY nedenli oluşan pulmoner ve/veya sistemik-hepatik venlerde oluşan basınç ve hacim artışı da TN-C artışına yol açmış olabilir. Ayrıca, LVEF'deki azalmaya sekonder hem serum TN-C artmış hem de MY-TY oluşmuş olabilir.

LDL ($r=0,522$ $p=0,004$) ve üre ($r=0,531$, $p=0,003$) ile TN-C arasında da pozitif yönde bir ilişki saptandı. LDL ile TN-C korelasyonu mantıklıdır; çünkü TN-C ile aterosklerotik lezyonlar arasında bağlantı gösterilmiştir. Ayrıca, kronik böbrek yetersizliği olan KY'li hastalarda TN-C artışı olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir.

TN-C ile D vitamini arasında negatif yönde ($r=-0,347$, $p=0,082$); parathormon ($r=0,366$, $p=0,072$), LVESD (LV end sistolik çap) ($r=0,350$, $p=0,058$) ve E/e' ($r=0,337$, $p=0,069$) arasında ise pozitif yönde ilişki saptanmasına rağmen bu ilişkiler anlamlı değildi. Gerçekten de, LVESD artışı ile korele olarak serum TN-C artışı beklenebilen bir sonuçtur. Ayrıca, LVDD bulunan ve bulunmayan hastalarda ortalama TN-C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı, LVDD bulunan grupta ortalama TN-C düzeyleri daha yüksekti. (17.73 ng/mL/ 11.05 ng/mL, $p=0.05$) Literatürde bu yönde bir ilişki ilk defa bizim çalışmamızda belirtilmektedir. DKM'de azalmış D vitamini seviyeleri de ilerlemiş hastalıkla ve kötü prognozla ilişkili olabilir ve TN-C ile negatif yönlü ilişkisi olması beklenen bir sonuçtur. Gliomada^[242] ve meme^[243] dokusunda D vitamini tedavisi ile TN-C ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ancak, literatürde DKM hastalarında D vitamini ve TN-C düzeyleri arasındaki negatif ilişkiye yönelik ilk veri bu çalışmaya aittir.

Hastalığın süresi, CK-MB (miyokardiyal band), kalsiyum, CRP, ESR, TSH, KMR ile saptanan LVEDD (LV end diyastolik çap), EKO ile saptanan LVEDD, LVEDV (LV end diyastolik hacim), LVESV (LV end sistolik hacim), TAPSE, RVSm, RVEDD (RV end diyastolik çap), LA, RVEF, QRS süresi, BMI ve yaş değişkenleri ile TN-C arasında ise bir ilişki saptanmadı. Hastalığın süresi ile serum TN-C arasında ilişki saptanmaması literatür ile çelişen bir veridir. Kotby ve arkadaşlarının 2013 yılında pediatrik DKM hasta grubunda yaptıkları çalışmada ortalama serum TN-C düzeyleri; 6 aydan kısa süreli tanısı olan hastalarda (59.25 ± 11.82 ng/mL), 6 aydan uzun süreli tanısı olan hastalardan (35.83 ± 9.45 ng/mL) daha yüksek saptanmıştır,^[7] bu nedenle hastalık süresi ve serum TN-C arasında negatif yönlü anlamlı ilişki beklenebilirdi.

Ayrıca; erkek ve kadınlarda, SR ve AF'li hastalarda, HT, DM, HL olan ve olmayan hastalarda ortalama TN-C düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı. KMR'de mid-duvarda LGE saptanan hastalarla mid-duvar olmayan LGE saptanan hastalar arasında da ortalama TN-C düzeyleri benzerdi. LGE olan ve LGE olmayan hastalar karşılaştırıldığında da serum TN-C'de fark saptanmadı.

TN-C ve DKM tedavisi için kullanılan ilaçlar arasındaki ilişki incelendiğinde sadece beta bloker kullanan hastalarda (14.37 ng/mL), beta bloker kullanmayan hastalara (25.67 ng/mL) göre ortalama serum TN-C düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. ($p=0.035$) Bu ilişkinin, beta blokerlerin tersine yeniden şekillenme etkilerinden dolayı olduğu düşünüldü. Ancak, ADE-inhibitörü, ARB, spirinolakton, warfarin, asetilsalisilik asit, furosemid, statin ve digoksin kullanan hastalarla bu ilaçları kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında ortalama serum TN-C düzeylerinde bir fark saptanmadı.

Çalışmamıza katılan hastalarda KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozisin, çalışmanın diğer değişkenleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde dikkat çeken noktalar; D vitamini ($r=-0,468$, $p=0,016$) ile negatif yönde ve LVDD (LVDD olan hastalarda ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis % 18,08 iken LVDD olmayanlarda % 10,35 saptandı, $p=0.022$) ile pozitif yönde anlamlı bir ilişkinin saptanmasıydı. D vitamini reseptör aktivatörlerinin miyokardiyal fibrozisi azalttığı daha önceden moleküler yöntemlerle gösterilmesine rağmen;^[241] KMR ile saptanan miyokardiyal fibrozis ile ilişkisi ilk defa bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Yamada ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis varlığı ve yüzdesi ile LVDD'nin anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.^[241] Bizim çalışmamız da literatürdeki bu veriyi destekler niteliktedir.

Ayrıca, ritm (ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis SR olan hastalarda % 16,44 iken AF olan hastalarda % 7,0 saptandı, $p=0.074$) ve spirinolakton kullanımı (ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis spirinolakton kullanan hastalarda % 13,68 saptanırken spirinolakton kullanmayan hastalarda % 20,5 saptandı, $p=0.057$) ile de kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında anlamlı olmasa da ilişki saptanması da dikkate değerdir. Tanaka-Esposito ve arkadaşları da eplerenon ile aldosteron antagonizmasının miyokardiyal fibroziste azalma sağladığını 2014 yılında yayınladıkları çalışmada göstermişlerdi.^[241]

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi hasta sayısının 30 hasta ile sınırlı olmasıydı. Bunun nedeni TN-C düzeyinin ölçümü için -80°C'lik soğuk hava dolabında saklanan serum örneklerinin ölçüme kadar bekleme süresinin maksimum 3 ay olmasıydı. Bu bağlamda çalışmamıza 3 ay boyunca hasta alınabildi ve bu süre içerisinde 3 Tesla MR ünitesinde 30 hastanın KMR çekimi yapılabildi. Ayrıca, çalışmamızın kesitsel olması ve prospektif olarak hastaların klinik takibi olmaması da kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılabilecek prospektif bir seride hastaların TN-C düzeylerindeki değişim ile KMR ile saptanan miyokardiyal fibrozis miktarındaki değişimin korelasyonu ile daha önemli bulgulara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. Ek olarak, KMR görüntüleri 3 Tesla MR cihazı ile alınmasına rağmen, kantitatif miyokardiyal fibrozis ölçümleri gerekli yazılımın olmamasından dolayı cihaz tarafından otomatik olarak değerlendirilemedi; bunun yerine literatürdeki KMR ile kantitatif miyokardiyal fibrozis ölçümünün yapıldığı çoğu çalışmada hesaplandığı gibi manuel olarak 17 segmentin ayrı ayrı değerlendirilmesi ile kantitatif miyokardiyal fibrozis yüzdesi hesaplandı. Otomatik kantitatif miyokardiyal fibrozis ölçümü ile karşılaştırıldığında, bu da çalışmamızın bir kısıtlılığıydı. KMR ile miyokardiyal fibrozisin toplam boyutu değerlendirilebilmektedir, KMR bu konuda EMB'ye üstündür. Ancak, KMR'nin EMB'ye göre kısıtlı olduğu konu ise şudur; EMB'de inflamasyon alanları ile fibrozis alanları ayırt edilebilmektedir, KMR'de ise LGE olması o alanda inflamasyon ve/veya fibrozis olduğunu gösterebilir, bu iki sürecin ayrımı açısından bir bilgi vermez. Böylece, hastalarımızın KMR'lerinde saptadığımız LGE'nin aktif inflamasyona mı, fibroze mi ya da her ikisinin beraber bulunmasına mı bağlı olduğunu bu kısıtlılık nedeniyle saptayamadık. Bu da çalışmanın bir kısıtlılığıydı.

7. SONUÇ

Sonuç olarak, DKM’de serum TN-C ile KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis miktarı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucu, TN-C’nin kronik fibrotik miyokard alanlarında değil, devam etmekte olan fibrotik miyokardiyumda –yani aktif inflamasyon alanında- rol aldığı şeklinde yorumlayabiliriz. Diğer bir olası yorum ise, TN-C’nin DKM’de direkt olarak miyokardiyumdan değil, miyokardiyumdaki inflamatuvar sürece sekonder karaciğer, akciğer veya diğer bir organdan salgıalanıyor olabildiğidir. Ayrıca, çalışmamızdaki hastalarda serum TN-C düzeyinin literatüre göre daha düşük olduğunun da altını çizmemiz gerekmektedir. Böylece, optimal medikal tedavi altındaki stabil DKM hastalarında, ciddi ve kötü prognostik faktörlere sahip KY bulunsa dahi serum TN-C’nin normal saptanabileceğini de unutmamak gerekir.

Bu çalışmanın literatüre katkısı şu yönde olmuştur: Serumda TN-C’nin yüksek saptanması önceki çalışmalarda EMB ile saptanan miyokardiyal fibrozis varlığı ile ilişkili saptanmıştır, ancak fibrozis miktarı ile ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Miyokardiyal fibrozis miktarının değerlendirilmesi için en uygun tetkik ise KMR’dır. Böylece, serum TN-C miktarı ile kantitatif miyokardiyal fibrozis arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olmasından dolayı, çalışmamızın sonuçlarının bu konudaki literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak, bu ilişkinin daha doğru değerlendirilebilmesi için geniş hasta popülasyonu ile ileri çalışmalar gerekmektedir.

8. ÖZET

GİRİŞ: DKM hastalarında miyokardiyal fibrozis boyutları hastalığın prognozunu ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde önemli bir öngördürücüdür. Miyokardiyal fibrozis tanısında altın standart yöntem EMB olmasına karşın, örneklem sayısının kısıtlılığı ve örneklem alınan endomiyokardiyum bölgelerinin heterojenitesi nedeniyle global fibrozisi göstermede kısıtlıdır ve invazif bir yöntemdir. KMR bu kısıtlılıkları aşmakta ve tüm miyokardın değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Özellikle kantitatif fibrozis ölçümü fibrozis boyutlarının değerlendirilmesinde anlamlı sonuçlar vermektedir. DKM hastalarında yapılan birçok çalışmada TN-C glikoproteininin miyokardda devam etmekte olan fibrozisin bir belirteci olduğu saptanmıştır. Yine DKM’li hastaların EMB örneklerinde fibrozisi saptamada TN-C anlamlı sonuçlar vermiştir. TN-C ile miyokardiyal fibrozis arasında kısıtlı hasta sayısı ile kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Dahası bu çalışmaların hiçbirinde miyokardiyal fibrozisin güvenilir ve kantitatif olarak saptandığı KMR ile değerlendirme yapılmamıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak planlanan çalışmamızda; DKM’de miyokardiyal fibrozisin boyutlarını öngörmeye serum TN-C düzeylerinin potansiyel bir belirteç olarak kullanılabilirliğini saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmamıza KY polikliniğinde takip edilen 30 DKM hastası dahil edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinde ELISA yöntemi ile serum TN-C düzeyleri ölçüldü. Ek olarak hastalara aynı vizit gününde KMR çekimi ve ekokardiyografi yapıldı ve rutin biyokimyasal ölçümleri yapıldı. Deneyimli uzman bir radyolog tarafından KMR görüntüleri kantitatif miyokardiyal fibrozis açısından değerlendirildi. Bu bağlamda miyokardda devam eden fibrotik süreci gösteren bir belirteç olan TN-C’nin serum seviyeleri ile KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis boyutu ve diğer değişkenler arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Tüm veriler uygun istatistiksel analizler sonrasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışmamızda ortalama serum TN-C düzeyi 12.61 ± 8.31 ng/mL saptandı, literatür düzeylerinden daha düşük bir değerdi. KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis ise ortalama $\%19.9 \pm 23.8$ saptandı, bu değer ise literatürle karşılaştırıldığında daha yüksekti. Bu sonuçlara göre 30 DKM hastamızda serum TN-C ve KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0,018$, $p=0,925$). Bu ilişkiye ek olarak; TN-C ile LVEF ($r=-0,474$, $p=0,008$), FS ($r=-0,480$, $p=0,007$), beta bloker kullanımı (kullananan hastalarda 14.37 ng/mL, kullanmayan hastalarda 25.67 ng/mL,

p=0.035) ve CK (r=-0,428, p=0,021) arasında negatif yönlü; SPAP (r=0,509, p=0,004), MY (r=0,585, p=0,001), TY (r=0,414, p=0,023), NYHA fonksiyonel sınıfı (r=0,406, p=0,026), pro-BNP (r=0,666, p<0,001), LVDD (LVDD bulunan grupta ortalama serum TN-C düzeyleri daha yüksekti: 17.73 ng/mL/11.05 ng/mL, p=0.05), troponin (r=0,462, p=0,015), LDL (r=0,522 p=0,004) ve üre (r=0,531, p=0,003) arasında ise pozitif yönlü bir ilişki saptandı. Kantitatif miyokardiyal fibrozis ise D vitamini (r=-0,468, p=0,016) ile negatif yönlü ve LVDD (LVDD olan hastalarda ortalama kantitatif miyokardiyal fibrozis %18,08 iken LVDD olmayanlarda %10,35 saptandı, p=0.022) ile pozitif yönlü ilişkili saptandı.

SONUÇ ve YORUM: DKM hasta grubunda serum TN-C ile KMR ile saptanan kantitatif miyokardiyal fibrozis miktarı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu sonucu, TN-C'nin kronik fibrotik miyokard alanlarında değil, devam etmekte olan fibrotik miyokardiyumda – yani aktif inflamasyon alanında- rol aldığı şeklinde yorumlayabiliriz. Diğer bir olası yorum ise, TN-C'nin DKM'de direkt olarak miyokardiyumdan değil, miyokardiyumdaki inflamatuvar sürece sekonder karaciğer, akciğer veya diğer bir organdan salgılanıyor olabildiğidir. Serum TN-C'nin ayrıca DKM'nin ciddiyetini ve prognozunu belirleyen değişkenlerle korele olduğunu görmekteyiz. Böylece, TN-C ciddi KY'yi ve kötü prognozu öngördürebilir. Bu noktada, TN-C'nin kötü kardiyovasküler prognozla nasıl ilişkili olduğu sorusu tartışılmalıdır, çünkü miyokardiyal fibrozis miktarı ile bir korelasyon saptanmamıştır. Olası açıklama; toplam fibrozis miktarı ile ilişkili olmasa dahi, devam etmekte olan fibrozisle ilişkili olabileceğidir. Ayrıca, miyokardiyumdaki inflamasyona sekonder akciğer ve karaciğerden salgılanabildiğine göre, sekonder pulmoner hipertansiyon gibi nedenlerle de kötü prognozla ilişkili olabilir. Ancak, çalışmamızdaki hastalarda serum TN-C düzeyinin literatüre göre daha düşük olduğunun da altını çizmemiz gerekmektedir. Böylece, optimal medikal tedavi altındaki stabil DKM hastalarında, ciddi ve kötü prognostik faktörlere sahip KY bulunsa dahi serum TN-C'nin normal saptanabileceğini de unutmamak gerekir. Bu çalışma TN-C'nin miyokardiyal fibrozis miktarı ile ilişkisini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçlarının bu konudaki literatür verilerine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ancak, bu ilişkinin daha doğru değerlendirilebilmesi için geniş hasta popülasyonu ile ileri çalışmalar gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Dilate kardiyomiyopati, Tenascin-C, Kardiyak MR, miyokardiyal fibrozis, prediktör.

9. SUMMARY

INTRODUCTION: The extent of myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy (DCM) patients is an important predictor of prognosis and response to therapy. Although endomyocardial biopsy (EMB) is the gold standard technique in the diagnosis of myocardial fibrosis, due to limitation in the number of biopsy materials and heterogeneity, it has limited significance in detection of global fibrosis and also it is an invasive procedure. Cardiac magnetic resonance imaging (CMR) does not contain these limitations and can evaluate all segments of myocardium, particularly in assessing quantitative myocardial fibrosis. Tenascin-C (TN-C) glycoprotein was shown to be a marker of ongoing fibrosis in myocardium in trials of DCM patients. It was also detected in EMB specimens of DCM patients. However, there are limited number of studies with limited number of patients assessing the association of TN-C with myocardial fibrosis. Moreover, none of these studies evaluated the myocardial fibrosis by CMR, a technique to detect accurate and quantitative myocardial fibrosis. In the basis of these data, we planned this study to detect if serum TN-C levels can be used as a potential marker in predicting quantitative myocardial fibrosis in DCM patients.

METHODS: 30 DCM patients followed in our DCM clinic were included in our study. Serum TN-C levels were measured by ELISA technique. Additionally, we performed CMR and echocardiography procedures and routine blood biochemical measures at the same day. CMR images were evaluated by an experienced radiologist in terms of quantitative myocardial fibrosis. In this manner, the association of serum levels of TN-C, that is a biomarker of ongoing fibrosis in myocardium, and the extent of myocardial fibrosis detected by CMR was evaluated in DCM patients. All data were evaluated relatively using appropriate statistical analysis.

RESULTS: In our study, the mean level of serum TN-C was 12.61 ± 8.31 ng/mL; lower than the levels in the literature. Also, the mean quantitative myocardial fibrosis level detected by CMR was 19.9 ± 23.8 %, that was higher than the levels in the literature. As a result of these data, we observed no correlation between the serum TN-C levels and quantitative myocardial fibrosis by CMR in our 30 DCM patients ($r=0.018$, $p=0.925$). Also, there was a significant negative correlation between serum levels of TN-C and LVEF ($r=-0.474$, $p=0.008$), FS ($r=-0.480$, $p=0.007$), beta blocker therapy (serum TN-C in patients with therapy 14.37 ng/mL, without therapy 25.67 ng/mL, $p=0.035$) and CK levels ($r=-0.428$, $p=0.021$); whereas a significant positive correlation was detected between serum levels of TN-C and SPAP

($r=0,509$, $p=0,004$), MR ($r=0,585$, $p=0,001$), TR ($r=0,414$, $p=0,023$), NYHA functional level ($r=0,406$, $p=0,026$), pro-BNP levels ($r=0,666$, $p<0,001$), LVDD (the mean serum TN-C level in patients with LVDD was higher: 17.73 ng/mL/11.05 ng/mL, $p=0.05$), troponin levels ($r=0,462$, $p=0,015$), LDL ($r=0,522$ $p=0,004$) and blood urea ($r=0,531$, $p=0,003$). Finally, quantitative myocardial fibrosis was shown to have a significant negative correlation with vitamin D ($r=-0,468$, $p=0,016$) and significant positive correlation with LVDD (18,08% in patients with LVDD and 10,35% in patients without LVDD, $p=0.022$).

CONCLUSION: In DCM patients, no relationship was detected between serum TN-C and quantitative myocardial fibrosis detected by CMR. This result may be explained as TN-C plays role in ongoing fibrotic and active inflammatory myocardial tissue, not in chronic fibrotic myocardial tissue. Another explanation is that TN-C may be released to circulation not directly from myocardium, but from hepatic or pulmonary tissue secondary to inflammatory process in myocardium. We also detected that serum TN-C is correlated with prognostic factors of DCM. Thus, TN-C can predict severe heart failure and worse prognosis. At this point, it should be discussed how TN-C is related with worse cardiovascular prognosis; since no correlation was detected with myocardial fibrosis. A possible explanation is that even TN-C is not associated with total amount of myocardial fibrosis, it may be associated with only ongoing fibrosis amount. Also, since it may be synthesized in liver and lung secondary to myocardial inflammation, it may be associated with worse prognosis by means of secondary pulmonary hypertension or other pulmonary and hepatic complications. However, we should underline the fact that serum TN-C levels in our study were much lower than those in the literature. In this manner, one should keep in mind that in stable DCM patients under optimal medical therapy, serum TN-C may be in normal ranges even in severe heart failure with worse prognostic factors. This is the first study to investigate the correlation of TN-C with the amount of myocardial fibrosis. We expect this study to contribute to literature in this issue. However, further studies with larger populations are needed in order to evaluate this relationship accurately.

KEY WORDS: Dilated cardiomyopathy, Tenascin-C, Cardiac MRI, myocardial fibrosis, predictor.

10. KAYNAKLAR

1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2012 ESC Kılavuzu, TKD Arşivi
2. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu D-J, Hamashima Y, Kawai J. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy Br Heart J 1986; 55: 575-81
3. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, N. Gupta S, M. Kaye D, J. Taylor A. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping Journal of the American College of Cardiology Vol. 52, No. 19, 2008
4. Niebroj-Dobosz I. Tenascin-C in human cardiac pathology Clinica Chimica Acta 413 (2012) 1516–1518
5. Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C in Cardiovascular Tissue Remodeling (*Circ J* 2012; 76: 2513 – 2520)
6. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L and Koblar S. The role of tenascin C in cardiovascular disease Cardiovascular Research (2011) 92, 19–28
7. A. Kotby A, Abdel Aziz M, M. El Guindy W and N. Moneer A. Can Serum Tenascin-C Be Used as a Marker of Inflammation in Patients with Dilated Cardiomyopathy? International Journal of Pediatrics Volume 2013, Article ID 608563
8. Franz M, Berndt A, Neri D, Galler K, Grünb K, Pormann C, Reinbothe F, Mall G, Schlattmann P, Renner A, Figulla H. R, Jung C, Kütke F. Matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, B+ tenascin-C and ED-A+ fibronectin in dilated cardiomyopathy: Potential impact on disease progression and patients' prognosis International Journal of Cardiology 168 (2013) 5344–5351
9. Sarli B, Topsakal R, G. Kaya E, Akpek Ş. M, Yin Lam Y and G. Kaya M. Tenascin-C as Predictor of Left Ventricular Remodeling and Mortality in Patients With Dilated Cardiomyopathy J Investig Med 2013;61: 728Y732
10. Niebroj-Dobosz I, Madej-Pilarczyk A, Marchel M, Sokołowska B, Hausmanowa-Petrusewicz I. Circulating tenascin-C levels in patients with dilated cardiomyopathy in the course of Emery-Dreifuss muscular dystrophy Clinica Chimica Acta 412 (2011) 1533–1538
11. Fujimoto N, Onishi K, Sato A, Terasaki F, Tsukada B, Nozato T, Yamada T, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ito M, Hiroe M. Incremental Prognostic Values of Serum Tenascin-C Levels With Blood B-type Natriuretic Peptide Testing at Discharge in Patients

With Dilated Cardiomyopathy and Decompensated Heart Failure *Journal of Cardiac Failure* Vol. 15 No. 10 2009; 15:898-905.

12. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Hiroe M, Kitaura Y. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: expression of tenascin C as a possible marker for inflammation *Human Pathology* (2009) 40, 1015–1022

13. Aso N, Tamura A, Nasu M, MD. Circulating Tenascin-C Levels in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy *Am J Cardiol* 2004;94:1468–1470

14. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A, Shimomura H, Tsukada B, Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yoshida T, Kitaura Y, Kitabatake A, and Study Group for Intractable Diseases by a Grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan Higher Serum Tenascin-C Levels Reflect the Severity of Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy *Circ J* 2007; 71: 327 –330

15. Maqbool A, E. Hemmings K, J. O'Regan D, G. Ball S, E. Porter K, A. Turner N. Interleukin-1 has opposing effects on connective tissue growth factor and tenascin-C expression in human cardiac fibroblasts *Matrix Biology* 32 (2013) 208–214

16. Tamura A, Kusachi S, Nogami K, Yamanishi A, Kajikawa Y, Hirohata S, Tsuji T. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: distribution along margin of fibrotic lesions *Heart* 1996;75:291-294

17. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–989.

18. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339.

19. Shim SH, Kim DS, Cho W, Nam JH. Coxsackievirus B3 regulates T-cell infiltration into the heart by lymphocyte function-associated antigen-1 activation via the cAMP/Rap1 axis. *J Gen Virol*. Sep 2014;95:2010-8.

20. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, Rose NR, McManus BM, Billingham ME, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators. *N Engl J Med*. Aug 3 1995;333(5):269-75.
21. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation*. May 25 2010;121(20):2169-75.
22. Busko M. Genetic test helps spot familial cardiomyopathy. *Heartwire* [serial online]. October 22, 2013;Accessed October 25, 2013.
23. Tadros R, Chami N, Beaudoin M, et al. Novel mutations in familial dilated cardiomyopathy identified by whole exome sequencing [abstract 696]. Presented at: Canadian Cardiovascular Congress (CCC) 2013;October 19, 2013; Montreal, Quebec. *Can J Cardiol*. October 2013;29 (10) suppl:S364.
24. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, Wikstrand J, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Hjalmarson A, Kjekshus J, Komajda M, Kuusi T, Vanhaecke J, Waagstein F. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11:281–291.
25. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009;11:170–177.
26. Jackson CE, Solomon SD, Gerstein HC, Zetterstrand S, Olofsson B, Michelson EL, Granger CB, Swedberg K, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ. Albuminuria in chronic heart failure: prevalence and prognostic importance. *Lancet* 2009;374:543–550. 130
27. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–47.
28. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65–75.

29. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, McKelvie R, McMurray J, Ptaszynska A, Zile MR, Demets D, Massie BM. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). *Circ Heart Fail* 2011;4:27–35.
30. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86–96.
31. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med*. Dec 23 1971;285(26):1441-6.
32. Yamada T, Hirashiki A, Okumura T, et al. Prognostic Impact of Combined Late Gadolinium Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance and Peak Oxygen Consumption in Ambulatory Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Card Fail*. Aug 20 2014
33. La Vecchia L, Mezzena G, Zanolta L, Paccanaro M, Varotto L, Bonanno C, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*. Jul 2000;19(7):644-52.
34. Peacock WF, Emerman CE, Doleh M, Civic K, Butt S. Retrospective review: the incidence of non-ST segment elevation MI in emergency department patients presenting with decompensated heart failure. *Congest Heart Fail*. Nov-Dec 2003;9(6):303-8.
35. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure?. *JAMA*. Oct 19 2005;294(15):1944-56.
36. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen- Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
37. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:409–420.
38. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136–142.
39. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. *Heart Fail Clin* 2009;5:283–300

40. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:136–142.
41. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA. Diagnostic performance of coronary angiography by 64- row CT. *N Engl J Med* 2008;359:2324–2336
42. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002–2012.
43. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
44. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, Faletra FF, Franke A, Hung J, de Isla LP, Kamp O, Kasprzak JD, Lancellotti P, Marwick TH, McCulloch ML, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Pandian NG, Pellikka PA, Pepi M, Roberson DA, Shernan SK, Shirali GS, Sugeng L, Ten Cate FJ, Vannan MA, Zamorano JL, Zoghbi WA. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13:1–46
45. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
46. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.
47. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2011;32:799–809.
48. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794–805.

49. Luchinger R, Schwitter J, Bruder O. Safety of CMR. In: Schwitter J, ed. CMR Update 2012. 2nd ed. Lausanne; p. 31–51. ISBN: 978-3-033-01674-3.
50. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. Apr 14 2009;53(15):e1-e90.
51. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. Sep 2 1999;341(10):709-17.
52. Bertram Pitt, M.D., Willem Remme, M.D., Faiez Zannad, M.D., et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction (The EPHESUS Trial). *N Engl J Med*. April 2003;348(14):1309-1321
53. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. Jan 6 2011;364(1):11-21.
54. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet*. Mar 15 1997;349(9054):747-52.
55. Jaeschke R, Oxman AD, Guyatt GH. To what extent do congestive heart failure patients in sinus rhythm benefit from digoxin therapy? A systematic overview and meta-analysis. *Am J Med*. Mar 1990;88(3):279-86.
56. Rich MW, McSherry F, Williford WO, Yusuf S. Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: the DIG study. *J Am Coll Cardiol*. Sep 2001;38(3):806-13.
57. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. Jun 12 1986;314(24):1547-52.
58. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med*. Nov 11 2004;351(20):2049-57.

59. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. Mar 3 2011;364(9):797-805.
60. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. May 20 2004;350(21):2140-50.
61. Van Bommel RJ, Mollema SA, Borleffs CJ, Bertini M, Ypenburg C, Marsan NA, et al. Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. Feb 1 2011;57(5):549-55.
62. Suma H. Partial left ventriculectomy. *Circ J*. Jun 2009;73 Suppl A:A19-22.
63. Matsa LS, Sagurthi SR, Ananthapur V, Nalla S, Nallari P. Endothelin 1 gene as a modifier in dilated cardiomyopathy. *Gene*. Sep 15 2014;548(2):256-62.
64. Caspi O, Huber I, Kehat I, Habib M, Arbel G, Gepstein A, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cardiomyocytes improves myocardial performance in infarcted rat hearts. *J Am Coll Cardiol*. Nov 6 2007;50(19):1884-93.
65. Patel AN, Genovese JA. Stem cell therapy for the treatment of heart failure. *Curr Opin Cardiol*. Sep 2007;22(5):464-70.
66. J. A. McCrohon, J. C. C. Moon, S. K. Prasad et al., "Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascularmagnetic resonance," *Circulation*, vol. 108, no. 1,pp. 54–59, 2003.
67. S. Nanjo, K. Yoshikawa, M. Harada et al., "Correlation between left ventricular diastolic function and ejection fraction in dilated cardiomyopathy using magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement," *Circulation Journal*, vol. 73, no. 10, pp. 1939–1944, 2009.
68. R. C. Semelka, E. Tomei, S. Wagner et al., "Normal left ventricular dimensions and function: interstudy reproducibility ofmeasurements with cineMRimaging," *Radiology*, vol. 174, no. 3, pp. 763–768, 1990.
69. P. T. Buser, S. Wagner, W. Auffermann et al., "Threedimensional analysis of regional contractile performance of the normal and cardiomyopathic left ventricle using cine magnetic resonance imaging," *Zeitschrift für Kardiologie*, vol. 79,no. 8, pp. 573–579, 1990.
70. N. E. Doherty III, N. Fujita, G. R. Caputo, and C. B. Higgins, "Measurement of right ventricular mass in normal and dilated cardiomyopathic ventricles using cine magnetic resonance imaging," *American Journal of Cardiology*, vol. 69, no. 14, pp. 1223–1228, 1992.

71. N. E. Doherty III, K. C. Seelos, J.-I. Suzuki et al., “Application of cine nuclear magnetic resonance imaging for sequential evaluation of response to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in dilated cardiomyopathy,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 19, no. 6, pp. 1294–1302, 1992.
72. G. Quarta, D. M. Sado, and J. C. Moon, “Cardiomyopathies: focus on cardiovascular magnetic resonance,” *The British Journal of Radiology*, vol. 84, no. 3, pp. S296–S305, 2011.
73. P. G. Masci, S. Dymarkowski, and J. Bogaert, “The role of cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis and management of cardiomyopathies,” *Journal of Cardiovascular Medicine*, vol. 9, no. 5, pp. 435–449, 2008.
74. A. J. Peacock, S. Crawley, L. McLure et al., “Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension targeted therapy: the EURO-MR study,” *Circulation*, 2013.
75. P. J. Sparrow, N. Merchant, Y. L. Provost, D. J. Doyle, E. T. Nguyen, and N. S. Paul, “CT and MR imaging findings in patients with acquired heart disease at risk for sudden cardiac death,” *Radiographics*, vol. 29, no. 3, pp. 805–823, 2009.
76. R. G. Assomull, S. K. Prasad, J. Lyne et al., “Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 10, pp. 1977–1985, 2006.
77. D. Bello, D. J. Shah, G. M. Farah et al., “Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing β -blocker therapy,” *Circulation*, vol. 108, no. 16, pp. 1945–1953, 2003.
78. F. De Cobelli, M. Pieroni, A. Esposito et al., “Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47, no. 8, pp. 1649–1654, 2006.
79. R. C. Hendel, M. R. Patel, C. M. Kramer et al., “ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR, 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for

Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 48, no. 3, pp. 1475–1497.

80. E. di Cesare, F. Cademartiri, I. Carbone et al., “Clinical indications for the use of cardiac MRI. By the SIRM Study Group on Cardiac Imaging,” *La Radiologia Medica*, vol. 118, no. 5, pp. 752–798, 2012.

81. R. S. B. Beanlands, B. J. W. Chow, A. Dick et al., “CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease—executive summary,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 23, no. 2, pp. 107–119, 2007.

82. W. G. Hundley, D. Bluemke, J. G. Bogaert et al., “Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 11, no. 1, article 5, 2009.

83. H. W. Shi, P. Pu, W. Deng et al., “Prognostic value of late gadolinium enhancement in dilated cardiomyopathy patients. A meta-analysis,” *Saudi Medical Journal*, vol. 34, no. 7, pp. 719–726, 2013.

84. D. Fatkin, “Guidelines for the diagnosis and management of familial dilated cardiomyopathy,” *Heart Lung and Circulation*, vol. 20, no. 11, pp. 691–693, 2011.

85. P. di Renzi, C. Gaudio, E. di Cesare, G. Tanzilli, R. Passariello, and P. P. Campa, “Imaging of atherosclerosis: magnetic resonance,” *Cardiologia*, vol. 38, no. 12, pp. 21–26, 1993.

86. C. Stehning, P. Boernert, and K. Nehrke, “Advances in coronary MRA from vessel wall to whole heart imaging,” *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, vol. 6, no. 3, pp. 157–170, 2007.

87. M. Stuber and R. G. Weiss, “Coronary magnetic resonance angiography,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 26, no. 2, pp. 219–234, 2007.

88. G. G. Hartnell, “Breathhold cardiac MRI and MRA,” *International Journal of Cardiac Imaging*, vol. 15, no. 2, pp. 139–150, 1999.

89. C. H. Lorenz and L. O. Johansson, “Contrast-enhanced coronary MRA,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 10, pp. 703–708, 1999.

90. N. H. Bunce and D. J. Pennell, “Coronary MRA—a clinical experience in Europe,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 10, pp. 721–727, 1999.

91. M. S. Dirksen, H. J. Lamb, J. Doornbos, J. J. Bax, J. W. Jukema, and A. de Roos, "Coronary magnetic resonance angiography: technical developments and clinical applications," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 5, no. 2, pp. 365–386, 2003.
92. M. S. Dirksen, T. A. M. Kaandorp, H. J. Lamb, J. Doornbos, C. Corot, and A. de Roos, "Three-dimensional navigator coronary MRA with the aid of a blood pool agent in pigs: improved image quality with inclusion of the contrast agent first-pass," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 18, no. 4, pp. 502–506, 2003.
93. R. G. Assomull, C. Shakespeare, P. R. Kalra et al., "Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology," *Circulation*, vol. 124, no. 12, pp. 1351–1360, 2011.
94. D. J. Pennell, U. P. Sechtem, C. B. Higgins et al., "Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): consensus panel report," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 6, no. 4, pp. 727–765, 2004.
95. A. Wahl, I. Paetsch, A. Gollesch et al., "Safety and feasibility of high-dose dobutamine-atropine stress cardiovascular magnetic resonance for diagnosis of myocardial ischaemia: experience in 1000 consecutive cases," *European Heart Journal*, vol. 25, no. 14, pp. 1230–1236, 2004.
96. C. M. Kramer and W. G. Hundley, "Steadily straining toward clinical utility: real-time quantitative CMR of myocardial strain and deformation during stress," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 3, no. 4, pp. 372–374, 2010.
97. C. Heilmaier, O. Bruder, F. Meier et al., "Dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients after invasive coronary revascularization with stent placement," *Acta Radiologica*, vol. 50, no. 10, pp. 1134–1141, 2009.
98. O. Bruder, S. Schneider, D. Nothnagel et al., "EuroCMR (European Cardiovascular Magnetic Resonance) registry. Results of the German pilot phase," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 15, pp. 1457–1466, 2009.
99. R. Blankstein, L. D. Shturman, I. S. Rogers et al., "Adenosine induced stress myocardial perfusion imaging using dual-source cardiac computed tomography," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 54, no. 12, pp. 1072–1084, 2009.
100. V. Bodi, J. Sanchis, M. P. Lopez-Lereu et al., "Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade," *Heart*, vol. 95, no. 1, pp. 49–55, 2009.

101. C. D. Miller, W. Hwang, J. W. Hoekstra et al., "Stress cardiac magnetic resonance imaging with observation unit care reduces cost for patients with emergent chest pain: a randomized trial," *Annals of Emergency Medicine*, vol. 56, no. 3, pp. 209.e2–219.e2, 2010.
102. A. Florian, R. Jurcut, C. Ginhina, and J. Bogaert, "Cardiac magnetic resonance imaging in ischemic heart disease: a clinical review," *Journal of Medicine and Life*, vol. 4, no. 4, pp. 330–345, 2011.
103. A. Schuster, G. Morton, A. Chiribiri, D. Perera, J.-L. Vanoverschelde, and E. Nagel, "Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, no. 4, pp. 359–370, 2012.
104. A. Wagner, H. Mahrholdt, T. A. Holly et al., "Contrast-enhanced MRI and routine Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study," *The Lancet*, vol. 361, no. 9355, pp. 374–379, 2003.
105. L. Wang, C. Yan, S. Zhao, and W. Fang, "Comparison of, (99m)Tc-MIBI SPECT/18F-FDG PET imaging and cardiac magnetic resonance imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: assessment of cardiac function and myocardial injury," *Clinical Nuclear Medicine*, vol. 37, no. 12, pp. 1163–1169, 2012.
106. B.-Q. Xie, Y.-Q. Tian, J. Zhang et al., "Evaluation of left and right ventricular ejection fraction and volumes from gated blood-pool SPECT in patients with dilated cardiomyopathy: comparison with cardiac MRI," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 53, no. 4, pp. 584–591, 2012.
107. J. Schwitter, C. M. Wacker, A. C. van Rossum et al., "MRIMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial," *European Heart Journal*, vol. 29, no. 4, pp. 480–489, 2008.
108. S. D. Wolff, J. Schwitter, R. Couderc et al., "Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter doseranging study," *Circulation*, vol. 110, no. 6, pp. 732–737, 2004.
109. C. Cannan and M. G. Friedrich, "Cardiac magnetic resonance imaging: current status and future directions," *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 8, no. 8, pp. 1175–1189, 2010.
110. K. R. Nandalur, B. A. Dwamena, A. F. Choudhri, M. R. Nandalur, and R. C. Carlos, "Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection

of coronary artery disease. A meta-analysis,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 14, pp. 1343–1353, 2007.

111. K. Strach, C. Meyer, H. Schild, and T. Sommer, “Cardiac stress MR imaging with dobutamine,” *European Radiology*, vol. 16, no. 12, pp. 2728–2738, 2006.

112. W. G. Hundley, C. A. Hamilton, M. S. Thomas et al., “Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography,” *Circulation*, vol. 100, no. 16, pp. 1697–1702, 1999.

113. E. Nagel, H. B. Lehmkuhl, W. Bocksch et al., “Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography,” *Circulation*, vol. 99, no. 6, pp. 763–770, 1999.

114. E. Nagel, H. B. Lehmkuhl, C. Klein et al., “Influence of image quality on the diagnostic accuracy of dobutamine stress magnetic resonance imaging in comparison with dobutamine stress echocardiography for the non-invasive detection of myocardial ischemia,” *Zeitschrift für Kardiologie*, vol. 88, no. 9, pp. 622–630, 1999.

115. M. J. Lipinski, C. M. McVey, J. S. Berger, C. M. Kramer, and M. Salerno, “Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 9, pp. 826–838, 2013.

116. S. Kelle, E. Nagel, A. Voss et al., “Abi-center cardiovascular magnetic resonance prognosis study focusing on dobutamine wall motion and late gadolinium enhancement in 3, 138 consecutive patients,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 61, no. 22, pp. 2310–2312, 2013.

117. G. Korosoglou and H. A. Katus, “Quantification of atherosclerotic coronary plaque: the missing link between elevated biochemical markers and adverse outcomes in the “vulnerable” patient?” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, no. 19, pp. 1815–1816, 2013.

118. V. Delgado and J. J. Bax, “Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful,” *Circulation*, vol. 123, no. 6, pp. 640–655, 2011.

119. R. K. Sung and E. Foster, “Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is not clinically useful,” *Circulation*, vol. 123, no. 6, pp. 656–662, 2011.

120. A. C. Lardo, T. P. Abraham, and D. A. Kass, "Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: ISRN Radiology 15 current and emerging concepts," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 46, no. 12, pp. 2223–2228, 2005.
121. N. F. Osman, S. Sampath, E. Atalar, and J. L. Prince, "Imaging longitudinal cardiac strain on short-axis images using strain-encoded MRI," *Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 46, no. 2, pp. 324–334, 2001.
122. G. B. Bleeker, T. A. M. Kaandorp, H. J. Lamb et al., "Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy," *Circulation*, vol. 113, no. 7, pp. 969–976, 2006.
123. C. N. Bagot and R. Arya, "Virchow and his triad: a question of attribution," *British Journal of Haematology*, vol. 143, no. 2, pp. 180–190, 2008.
124. N. R. Mollet, S. Dymarkowski, W. Volders et al., "Visualization of ventricular thrombi with contrast-enhanced magnetic resonance imaging in patients with ischemic heart disease," *Circulation*, vol. 106, no. 23, pp. 2873–2876, 2002.
125. J. Barkhausen, P. Hunold, H. Eggebrecht et al., "Detection and characterization of intracardiac thrombi on MR imaging," *American Journal of Roentgenology*, vol. 179, no. 6, pp. 1539–1544, 2002.
126. D. Paydarfar, D. Krieger, N. Dib et al., "In vivo magnetic resonance imaging and surgical histopathology of intracardiac masses: distinct features of subacute thrombi," *Cardiology*, vol. 95, no. 1, pp. 40–47, 2001.
127. M. B. Srichai, C. Junor, L. L. Rodriguez et al., "Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation," *American Heart Journal*, vol. 152, no. 1, pp. 75–84, 2006.
128. C. H. Lorenz, E. S. Walker, V. L. Morgan, S. S. Klein, and T. P. Graham Jr., "Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 1, no. 1, pp. 7–21, 1999.
129. N. G. Bellenger, M. I. Burgess, S. G. Ray et al., "Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable?" *European Heart Journal*, vol. 21, no. 16, pp. 1387–1396, 2000.

130. S. Lehrke, D. Lossnitzer, M. Schöb et al., "Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy," *Heart*, vol. 97, no. 9, pp. 727–732, 2011.
131. C. V. Bourantas, H. P. Loh, T. Bragadeesh et al., "Relationship between right ventricular volumes measured by cardiac magnetic resonance imaging and prognosis in patients with chronic heart failure," *European Journal of Heart Failure*, vol. 13, no. 1, pp. 52–60, 2011.
132. A. M. Fernandes, V. Rathi, R. W. Biederman et al., "Cardiovascular magnetic resonance imaging-derived mitral valve geometry in determining mitral regurgitation severity," *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, vol. 100, no. 6, pp. 571–578, 2013.
133. P. Thavendiranathan, D. Phelan, P. Collier, J. D. Thomas, S. D. Flamm, and T. H. Marwick, "Quantitative assessment of mitral regurgitation: how best to do it," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 5, no. 11, pp. 1161–1175, 2012.
134. N. P. Arora, T. Mohamad, N. Mahajan et al., "Cardiac magnetic resonance imaging in peripartum cardiomyopathy: a new tool to evaluate an old enigma," *American Journal of the Medical Sciences*, 2013.
135. M. H. Al-Mallah and M. N. Shareef, "The role of cardiac magnetic resonance imaging in the assessment of non-ischemic cardiomyopathy," *Heart Failure Reviews*, vol. 16, no. 4, pp. 369–380, 2011.
136. A. Crean and N. Merchant, "Role of cardiac magnetic resonance imaging in identification of amyloid cardiomyopathy," *Indian Heart Journal*, vol. 56, no. 6, pp. 682–683, 2004.
137. T. H. Marwick, "Identification of diabetic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging," *International Journal of Cardiovascular Imaging*, vol. 22, no. 1, pp. 91–92, 2006.
138. N. B. A. Ntusi and A. Chin, "Characterisation of peripartum cardiomyopathy by cardiac magnetic resonance imaging," *European Radiology*, vol. 19, no. 6, pp. 1324–1325, 2009.
139. S. V. Raman, C. Basso, H. Tandri, and M. R. G. Taylor, "Imaging phenotype vs genotype in nonhypertrophic heritable cardiomyopathies: dilated cardiomyopathy and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 121, no. 6, pp. 753–765, 2010.

140. L. M. Ptaszek, E. T. Price, M. Y. Hu, and P. C. Yang, "Early diagnosis of hemochromatosis-related cardiomyopathy with magnetic resonance imaging," *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 7, no. 4, pp. 689–692, 2005.
141. K. W. Cummings, S. Bhalla, C. Javidan-Nejad, A. J. Bierhals, F. R. Gutierrez, and P.K.Woodard, "A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging," *Radiographics*, vol. 29, no. 1, pp. 89–103, 2009.
142. J. W. Mason, "Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link," *Cardiovascular Research*, vol. 60, no. 1, pp. 5–10, 2003.
143. R.Dennert,H. J. Crijns, andS.Heymans, "Acute viralmyocarditis," *EuropeanHeart Journal*, vol. 29,no. 17, pp. 2073–2082, 2008.
144. R. Dennert, S. Schalla, R. J. V. Suylen, L. Eurlings, and S. Heymans, "Giant cellmyocarditis triggered by a parvovirus B19 infection," *International Journal of Cardiology*, vol. 134, no. 1, pp. 115–116, 2009.
145. D. Basic, S. Gupta, and R. Y. Kwong, "Parvovirus B19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction: clarification of diagnosis by cardiac magnetic resonance imaging," *Circulation*, vol. 121, no. 7, pp. e40–e42, 2010.
146. J. M. Myers, D. Fairweather, S. A. Huber, and M. W. Cunningham, "UNIT 15.14 Autoimmune myocarditis, valvulitis, and cardiomyopathy," in *Current Protocols in Immunology*, E. J. Coligan, B. E. Bierer, D. H. Margulies, E. M. Shevach, andW. Strober, Eds., 2013.
147. A. Gulati, A. Jabbour, T. F. Ismail et al., "Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy," *The Journal of the AmericanMedical Association*, vol. 309, no. 9,pp. 896–908, 2013.
148. S. Okutucu and A. Oto, "Risk stratification in nonischemic dilated cardiomyopathy: current perspectives," *Cardiology Journal*, vol. 17, no. 3, pp. 219–229, 2010.
149. S. Nazarian, D. A. Bluemke, A. C. Lardo et al., "Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy," *Circulation*, vol. 112, no. 18, pp. 2821–2825, 2005.
150. I. Shimizu, N. Iguchi, H. Watanabe et al., "Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance as a novel technique to predict cardiac events in dilated cardiomyopathy patients," *International Journal of Cardiology*, vol. 142, no. 3, pp. 224–229, 2010.

151. K. C.Wu, R. G.Weiss, D. R. Thiemann et al., “Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 51,no. 25,pp. 2414–2421, 2008.
152. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Ismail NA, Morarji K, Ali A, et al. Clinical utility and prognostic value of left atrial volume assessment by cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. Mar 8 2013
153. Bornstein P. Diversity of function is inherent in matricellular proteins: An appraisal of thrombospondin 1. *J Cell Biol* 1995; **130**: 503 – 506.
154. Bornstein P, Sage EH. Matricellular proteins: Extracellular modulators of cell function. *Curr Opin Cell Biol* 2002; **14**: 608 – 616.
155. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: Possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res* 2004; **64**: 24 – 31.
156. Matsui Y, Morimoto J, Uede T. Role of matricellular proteins in cardiac tissue remodeling after myocardial infarction. *World J Biol Chem* 2010; **1**: 69 – 80.
157. Frangogiannis NG. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease. *Physiol Rev* 2012; **92**: 635 – 688.
158. Okamoto H, Imanaka-Yoshida K. Matricellular proteins: New molecular targets to prevent heart failure. *Cardiovasc Ther* 2012; **30**: e198 – e209.
159. Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. The regulation of tenascin expression by tissue microenvironments. *Biochim Biophys Acta* 2009; **1793**: 888 – 892.
160. Midwood KS, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances in tenascin-C biology. *Cell Mol Life Sci* 2011; **68**: 3175 – 3199.
161. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett* 2006; **244**: 143 – 163.
162. Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis. *J Cell Commun Signal* 2009; **3**: 287 – 310.
163. Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M. Tenascins: Regulation and putative functions during pathological stress. *J Pathol* 2003; **200**: 488 – 499.
164. Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: Structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn* 2000; **218**: 235 – 259.
165. Udalova IA, Ruhmann M, Thomson SJ, Midwood KS. Expression and immune function of tenascin-C. *Crit Rev Immunol* 2011; **31**: 115 – 145.

166. Tavazoie SF, Alarcon C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, et al. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 2008; **451**: 147 – 152.
167. Chen C, Wu CQ, Zhang ZQ, Yao DK, Zhu L. Loss of expression of miR-335 is implicated in hepatic stellate cell migration and activation. *Exp Cell Res* 2011; **317**: 1714 – 1725.
168. Saga Y, Yagi T, Ikawa Y, Sakakura T, Aizawa S. Mice develop normally without tenascin. *Genes Dev* 1992; **6**: 1821 – 1831.
169. Forsberg E, Hirsch E, Frohlich L, Meyer M, Ekblom P, Aszodi A, et al. Skin wounds and severed nerves heal normally in mice lacking tenascin-C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**: 6594 – 6599.
170. Roth-Kleiner M, Hirsch E, Schittny JC. Fetal lungs of tenascin-Cdeficient mice grow well, but branch poorly in organ culture. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; **30**: 360 – 366.
171. Ishii K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Sugimura Y. Role of stromal tenascin-C in mouse prostatic development and epithelial cell differentiation. *Dev Biol* 2008; **324**: 310 – 319.
172. Tamaoki M, Imanaka-Yoshida K, Yokoyama K, Nishioka T, Inada H, Hiroe M, et al. Tenascin-C regulates recruitment of myofibroblasts during tissue repair after myocardial injury. *Am J Pathol* 2005; **167**: 71 – 80.
173. Sawada Y, Onoda K, Imanaka-Yoshida K, Maruyama J, Yamamoto K, Yoshida T, et al. Tenascin-C synthesized in both donor grafts and recipients accelerates artery graft stenosis. *Cardiovasc Res* 2007; **74**: 366 – 376.
174. Yamamoto K, Onoda K, Sawada Y, Fujinaga K, Imanaka-Yoshida K, Shimpo H, et al. Tenascin-C is an essential factor for neointimal hyperplasia after aortotomy in mice. *Cardiovasc Res* 2005; **65**: 737 – 742.
175. Nakahara H, Gabazza EC, Fujimoto H, Nishii Y, D'Alessandro- Gabazza CN, Bruno NE, et al. Deficiency of tenascin C attenuates allergen-induced bronchial asthma in the mouse. *Eur J Immunol* 2006; **36**: 3334 – 3345.
176. El-Karef A, Yoshida T, Gabazza EC, Nishioka T, Inada H, Sakakura T, et al. Deficiency of tenascin-C attenuates liver fibrosis in immunemediated chronic hepatitis in mice. *J Pathol* 2007; **211**: 86 – 94.

177. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebaul A, Chan E, et al. Tenascin-C is an endogenous activator of toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nat Med* 2009; **15**: 774 – 780.
178. Nishioka T, Onishi K, Shimojo N, Nagano Y, Matsusaka H, Ikeuchi M, et al. Tenascin-C may aggravate left ventricular remodeling and function after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; **298**: H1072 – H1078.
179. Imanaka-Yoshida K, Matsumoto K, Hara M, Sakakura T, Yoshida T. The dynamic expression of tenascin-C and tenascin-X during early heart development in the mouse. *Differentiation* 2003; **71**: 291 – 298.
180. Snarr BS, Kern CB, Wessels A. Origin and fate of cardiac mesenchyme. *Dev Dyn* 2008; **237**: 2804 – 2819.
181. Perez-Pomares JM, de la Pompa JL. Signaling during epicardium and coronary vessel development. *Circ Res* 2011; **109**: 1429 – 1442.
182. Ando K, Takahashi M, Yamagishi T, Miyagawa-Tomita S, Imanaka- Yoshida K, Yoshida T, et al. Tenascin C may regulate the recruitment of smooth muscle cells during coronary artery development. *Differentiation* 2011; **81**: 299 – 306.
183. Ishigaki T, Imanaka-Yoshida K, Shimojo N, Matsushima S, Taki W, Yoshida T. Tenascin-C enhances crosstalk signaling of integrin α v β 3/ PDGFR- β complex by SRC recruitment promoting PDGF-induced proliferation and migration in smooth muscle cells. *J Cell Physiol* 2011; **226**: 2617 – 2624.
184. Willems IE, Arends JW, Daemen MJ. Tenascin and fibronectin expression in healing human myocardial scars. *J Pathol* 1996; **179**: 321 – 325.
185. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Nishikawa T, Ishiyama S, Shimojo T, Ohta Y, et al. Tenascin-C modulates adhesion of cardiomyocytes to extracellular matrix during tissue remodeling after myocardial infarction. *Lab Invest* 2001; **81**: 1015 – 1024.
186. Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2319 – 2325.
187. Odaka K, Uehara T, Arano Y, Adachi S, Tadokoro H, Yoshida K, et al. Noninvasive detection of cardiac repair after acute myocardial infarction in rats by 111 In Fab fragment of monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Int Heart J* 2008; **49**: 481 – 492.
188. Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, Toyozaki T, Tsuchiya T, Noda N, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis. *J Pathol* 2002; **197**: 388 – 394.

189. Sato M, Toyozaki T, Odaka K, Uehara T, Arano Y, Hasegawa H, et al. Detection of experimental autoimmune myocarditis in rats by ¹¹¹In monoclonal antibody specific for tenascin-C. *Circulation* 2002; **106**: 1397 – 1402.
190. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol* 2005; **205**: 460 – 467.
191. Frangogiannis NG, Shimon S, Chang SM, Ren G, Dewald O, Gersch C, et al. Active interstitial remodeling: An important process in the hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1468 – 1474.
192. Taki J, Inaki A, Wakabayashi H, Imanaka-Yoshida K, Ogawa K, Hiroe M, et al. Dynamic expression of tenascin-C after myocardial ischemia and reperfusion: Assessment by ¹²⁵I-anti-tenascin-C antibody imaging. *J Nucl Med* 2010; **51**: 1116 – 1122.
193. Nishioka T, Suzuki M, Onishi K, Takakura N, Inada H, Yoshida T, et al. Eplerenone attenuates myocardial fibrosis in the angiotensin II-induced hypertensive mouse: Involvement of tenascin-C induced by aldosterone-mediated inflammation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; **49**: 261 – 268.
194. Franz M, Grun K, Richter P, Brehm BR, Fritzenwanger M, Hekmat K, et al. Extra cellular matrix remodelling after heterotopic rat heart transplantation: Gene expression profiling and involvement of ED-A+ fibronectin, alpha-smooth muscle actin and B+ tenascin-C in chronic cardiac allograft rejection. *Histochem Cell Biol* 2010; **134**: 503 – 517.
195. Tamura A, Kusachi S, Nogami K, Yamanishi A, Kajikawa Y, Hirohata S, et al. Tenascin expression in endomyocardial biopsy specimens in patients with dilated cardiomyopathy: Distribution along margin of fibrotic lesions. *Heart* 1996; **75**: 291 – 294.
196. Tsukada B, Terasaki F, Shimomura H, Otsuka K, Katashima T, Fujita S, et al. High prevalence of chronic myocarditis in dilated cardiomyopathy referred for left ventriculoplasty: Expression of tenascin C as a possible marker for inflammation. *Hum Pathol* 2009; **40**: 1015 – 1022.
197. Chablais F, Jazwinska A. The regenerative capacity of the zebrafish heart is dependent on TGFbeta signaling. *Development* 2012; **139**: 1921 – 1930.
198. Ballard VL, Sharma A, Duignan I, Holm JM, Chin A, Choi R, et al. Vascular tenascin-C regulates cardiac endothelial phenotype and neovascularization. *FASEB J* 2006; **20**: 717 – 719.

199. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, Oikawa M, Satoh K, Nakano M et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in nonischemic heart failure: Comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J* 2011; **75**: 2605 – 2613.
200. Kii I, Nishiyama T, Li M, Matsumoto K, Saito M, Amizuka N, et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. *J Biol Chem* 2010; **285**: 2028 – 2039.
201. Manabe I. Chronic inflammation links cardiovascular, metabolic and renal diseases. *Circ J* 2011; **75**: 2739 – 2748.
202. Lange K, Kammerer M, Hegi ME, Grotegut S, Dittmann A, Huang W, et al. Endothelin receptor type B counteracts tenascin-C-induced endothelin receptor type A-dependent focal adhesion and actin stress fiber disorganization. *Cancer Res* 2007; **67**: 6163 – 6173.
203. Nagaharu K, Zhang X, Yoshida T, Katoh D, Hanamura N, Kozuka Y, et al. Tenascin C induces epithelial-mesenchymal transition-like change accompanied by SRC activation and focal adhesion kinase phosphorylation in human breast cancer cells. *Am J Pathol* 2011; **178**: 754 – 763.
204. Hedin U, Holm J, Hansson GK. Induction of tenascin in rat arterial injury: Relationship to altered smooth muscle cell phenotype. *Am J Pathol* 1991; **139**: 649 – 656.
205. Wallner K, Shah PK, Sharifi BG. Balloon catheterization induces arterial expression of new tenascin-C isoform. *Atherosclerosis* 2002; **161**: 75 – 83.
206. Imanaka-Yoshida K, Matsuura R, Isaka N, Nakano T, Sakakura T, Yoshida T. Serial extracellular matrix changes in neointimal lesions of human coronary artery after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Clinical significance of early tenascin-C expression. *Virchows Arch* 2001; **439**: 185 – 190.
207. Wang M, Ihida-Stansbury K, Kothapalli D, Tamby MC, Yu Z, Chen L, et al. Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 modulates the response to vascular injury. *Circulation* 2011; **123**: 631 – 639.
208. Fujinaga K, Onoda K, Yamamoto K, Imanaka-Yoshida K, Takao M, Shimono T, et al. Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia by inhibiting tenascin-C synthesis and smooth muscle cell proliferation in free artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **128**: 357 – 363.
209. Yamamoto K, Onoda K, Sawada Y, Fujinaga K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, et al. Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia and medial thickening in a vein graft model. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2007; **13**: 322 – 330.

210. Jin L, Hastings NE, Blackman BR, Somlyo AV. Mechanical properties of the extracellular matrix alter expression of smooth muscle protein LPP and its partner palladin; relationship to early atherosclerosis and vascular injury. *J Muscle Res Cell Motil* 2009; **30**: 41 – 55.
211. Wallner K, Sharifi BG, Shah PK, Noguchi S, DeLeon H, Wilcox JN. Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 655 – 661.
212. Iso Y, Suzuki H, Sato T, Shoji M, Shibata M, Shimizu N, et al. The mechanism of in-stent restenosis in radius stent: An experimental porcine study. *Circ J* 2005; **69**: 481 – 487.
213. Wallner K, Li C, Shah PK, Fishbein MC, Forrester JS, Kaul S, et al. Tenascin-C is expressed in macrophage-rich human coronary atherosclerotic plaque. *Circulation* 1999; **99**: 1284 – 1289.
214. Kenji K, Hironori U, Hideya Y, Michinori I, Yasuhiko H, Nobuoki K. Tenascin-C is associated with coronary plaque instability in patients with acute coronary syndromes. *Circ J* 2004; **68**: 198 – 203.
215. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996; **79**: 1131 – 1142.
216. Jones PL, Cowan KN, Rabinovitch M. Tenascin-C, proliferation and subendothelial fibronectin in progressive pulmonary vascular disease. *Am J Pathol* 1997; **150**: 1349 – 1360.
217. Ihida-Stansbury K, McKean DM, Lane KB, Loyd JE, Wheeler LA, Morrell NW, et al. Tenascin-C is induced by mutated BMP type II receptors in familial forms of pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; **291**: L694 – L702.
218. Satta J, Soini Y, Pollanen R, Paakko P, Juvonen T. Tenascin expression is associated with a chronic inflammatory process in abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1997; **26**: 670 – 675.
219. Kimura T, Yoshimura K, Aoki H, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Ikeda Y, et al. Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process. *Pathol Int* 2011; **61**: 559 – 564.

220. Didangelos A, Yin X, Mandal K, Saje A, Smith A, Xu Q, et al. Extracellular matrix composition and remodeling in human abdominal aortic aneurysms: A proteomics approach. *Mol Cell Proteomics* 2011; **10**: M111.008128.
221. Shiba M, Suzuki H, Fujimoto M, Shimojo N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, et al. Imatinib mesylate prevents cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage via inhibiting tenascin-C expression in rats. *Neurobiol Dis* 2012; **46**: 172 – 179.
222. Suzuki H, Kanamaru K, Shiba M, Fujimoto M, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, et al. Cerebrospinal fluid tenascin-C in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011; **23**: 310 – 317.
223. Suzuki H, Kanamaru K, Suzuki Y, Aimi Y, Matsubara N, Araki T, et al. Tenascin-C is induced in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats and humans: A pilot study. *Neurol Res* 2010; **32**: 179 – 184.
224. Suzuki H, Kinoshita N, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Taki W. Cerebrospinal fluid tenascin-C increases preceding the development of chronic shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008; **39**: 1610 – 1612.
225. Cowan KN, Jones PL, Rabinovitch M. Regression of hypertrophied rat pulmonary arteries in organ culture is associated with suppression of proteolytic activity, inhibition of tenascin-C, and smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 1999; **84**: 1223 – 1233.
226. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Jones PL, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: S20 – S31.
227. Minear MA, Crosslin DR, Sutton BS, Connelly JJ, Nelson SC, Gadson- Watson S, et al. Polymorphic variants in tenascin-C (TN-C) are associated with atherosclerosis and coronary artery disease. *Hum Genet* 2011; **129**: 641 – 654.
228. Hao H, Ishibashi-Ueda H, Tsujimoto M, Ueda Y, Shite J, Gabbiani G, et al. Drug-eluting stent: Importance of clinico-pathological correlations. *Circ J* 2011; **75**: 1548 – 1558.
229. von Lukowicz T, Silacci M, Wyss MT, Trachsel E, Lohmann C, Buck A, et al. Human antibody against C domain of tenascin-C visualizes murine atherosclerotic plaques ex vivo. *J Nucl Med* 2007; **48**: 582 – 587.
230. Toma N, Imanaka-Yoshida K, Takeuchi T, Matsushima S, Iwata H, Yoshida T, et al. Tenascin-C-coated platinum coils for acceleration of organization of cavities and reduction of lumen size in a rat aneurysm model. *J Neurosurg* 2005; **103**: 681 – 686.

231. Morimoto S, Imanaka-Yoshida K, Hiramitsu S, Kato S, Ohtsuki M, Uemura A, et al. Diagnostic utility of tenascin-C for evaluation of the activity of human acute myocarditis. *J Pathol* 2005; **205**: 460 – 467.
232. Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, et al. Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 2319 – 2325.
233. Sato A, Hiroe M, Akiyama D, Hikita H, Nozato T, Hoshi T, et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2012; **18**: 480 – 486.
234. Franz M, Berndt A, Altendorf-Hofmann A, Fiedler N, Richter P, Schumm J, et al. Serum levels of large tenascin-C variants, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in concentric versus eccentric left ventricular hypertrophy. *Eur J Heart Fail* 2009; **11**: 1057 – 1062.
235. Hessel M, Steendijk P, den Adel B, Schutte C, van der Laarse A. Pressure overload-induced right ventricular failure is associated with re-expression of myocardial tenascin-C and elevated plasma tenascin- C levels. *Cell Physiol Biochem* 2009; **24**: 201 – 210.
236. Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, Cakar H, Bohms B, Kassner A, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J Heart Lung Transplant* 2008; **27**: 589 – 596.
237. Kitaoka H, Kubo T, Baba Y, Yamasaki N, Matsumura Y, Furuno T, et al. Serum tenascin-C levels as a prognostic biomarker of heart failure events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiol* 2012; **59**: 209 – 214.
238. Liabeuf S, Barreto DV, Kretschmer A, Barreto FC, Renard C, Andrejak M, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2011; **215**: 116-124.
239. Kobayashi N, Odaka K, Uehara T, Imanaka-Yoshida K, Kato Y, Oyama H, et al. Toward in vivo imaging of heart disease using a radiolabeled single-chain Fv fragment targeting tenascin-C. *Anal Chem* 2011; **83**: 9123 – 9130.
240. Marco Francone. *Review Article* Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Dilated Cardiomyopathy: Diagnostic Contribution and Prognostic Significance. *ISRN Radiology*, Volume 2014, Article ID 365404, 16 pages.

241. Yamada T, Hirashiki A, Wu Cheng X, Okumura T, Shimazu S, Okamoto R, Shinoda N, Isobe S, Takeshita K, Naganawa S, Kondo T, Murohara T. Relationship of Myocardial Fibrosis to Left Ventricular and Mitochondrial Function in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy – A Comparison of Focal and Interstitial Fibrosis. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 19 No. 8 2013.
242. Alvarez-Dolado M, González-Sancho JM, Navarro-Yubero C, García-Fernández LF, Muñoz A. Retinoic acid and 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibit tenascin-C expression in rat glioma C6 cells. *J Neurosci Res*. 1999 Oct 15;58(2):293-300.
243. González-Sancho JM, Alvarez-Dolado M, Muñoz A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits tenascin-C expression in mammary epithelial cells. *FEBS Lett*. 1998 Apr 17;426(2):225-8.
244. Panizo S, Barrio-Vázquez S, Naves-Díaz M, Carrillo-López N, Rodríguez I, Fernández-Vázquez A, Valdivielso JM, Thadhani R, Cannata-Andía JB. Vitamin D receptor activation, left ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov; 28(11):2735-44.
245. Tanaka-Espósito C, Varahan S, Jeyaraj D, Lu Y, Stambler BS. Eplerenone-mediated regression of electrical activation delays and myocardial fibrosis in heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 May;25(5):537-44.
246. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1433-41.
247. Ameri P, Ronco D, Casu M, Denegri A, Bovio M, Menoni S, Ferone D, Murialdo G. High prevalence of vitamin D deficiency and its association with left ventricular dilation: an echocardiography study in elderly patients with chronic heart failure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Nov; 20(9): 633-40.
248. Hagström E, Ingelsson E, Sundström J, Hellman P, Larsson TE, Berglund L, Melhus H, Held C, Michaëlsson K, Lind L, Arnlöv J. Plasma parathyroid hormone and risk of congestive heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*. 2010 Nov;12(11):1186-92
249. Li Y, Chen C, Liu HL, Qian G. Vitamin D, Parathyroid Hormone and Heart Failure in a Chinese Elderly Population. *Endocr Pract*. 2014 Aug 6:1-42.