



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
MEHMET AKİF ERSOY GöğüS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ**

KARDİYOLOJİ EğİTİM KLİNİğİ

**KALP YETERSİZLİğİNDE KARDİAK MR İLE SAPTANAN
KARDİAK FİBROZİSİN SERUM N-TERMİNAL PROKOLLAJEN
III SEVİYESİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. SONGÜL STNDAė

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
MEHMET AKİF ERSOY GöğüS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
EğİTİM ve ARAşTIRMA HASTANESİ**

KARDİYOLOJİ EğİTİM KLİNİğİ

**KALP YETERSİZLİğİNDE KARDİAK MR İLE SAPTANAN
KARDİAK FİBROZİSİN SERUM N-TERMİNAL PROKOLLAJEN
III SEVİYESİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. SONGÜL STNDAđ

**TEZ DANIřMANI:
Doç. Dr. ÖMER ÇELİK**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Asistan hekimlerin eğitiminden sorumlu başasistan olarak görev yaptığı dönemden başlayarak; her türlü sorunumuzda asla desteğini esirgemeyen, bilgi ve beceri paylaşımı ile eğitimimizde özel yeri olan,

Hastane Yöneticimiz, Başhekim,
Doç. Dr. Mehmet ERTÜRK'e

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim
Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve yardımını gördüğüm değerli hocam,

Kardiyoloji Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Abdurrahman EKSİK'e

Tez hazırlanma sürecinde her türlü sıkıntıda desteğini gördüğüm,

Tez Danışmanım
Doç.Dr. Ömer ÇELİK'e

Bu tezin her aşamasında yardım ve desteğini esirgemeyen,

Uzm. Dr. Ali Rıza DEMİR'e

Asistanlık eğitimi süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan kliniğimiz değerli
uzman hekimleri'ne,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren, birlikte
çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kardiyoloji ve diğer tüm birimlerde görevli olan değerli eğitim
görevlileri, doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına,

Ve her şeyden önce;
Beni bugünlere özveri ile getiren,haklarını asla ödeyemeyeceğim sevgili aileme
Ve kardeşim Hatice ÜSTÜNDAĞ' a

Teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FİBROZ DOKU	3
2.2. KARDİYAK FİBROZİS VE PİİNP İLİŞKİSİ	4
2.3. KARDİAK MR	6
2.4. KARDİYAK MR VE FİBROZİS	15
2.5. KALP YETMEZLİĞİ	16
3. ÇALIŞMA METODU	34
4. İSTATİKSEL ANALİZ VE BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	46
6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	49
7. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR

MMP	: Matrix Metalloproteinaz
ESM	: Ekstraselüler Matriks
PICP	: C-Terminal Propeptit Prokollajen TipI
PIIINP	: N-Terminal Propeptit Prokollajen TipIII
PINP	: N-Terminal Propeptit Prokollajen TipI
GER	: Granüllü Endoplazmik Retikulum
MR	: Manyetik Rezonans
CITP	: C-Terminal Kollajen TipI(CITP)
EKG	: Elektrokardiyografi
RF	: Radyofrekans
TE	: Eko Süresi
TR	: Tekrarlama Süresi
TSE	: Turbo Spin Eko
GE	: Gradient Eko
FA	: Çevirme Açısı
SSFP	: Steady-State Free Precession
FLASH	: Fast Low Angle Shot
TI	: Inversion Time
STIR	: Short Inversion Time Inversion Recovery
FLAIR	: Flued-Attenuated Inversion Recovery
VKG	: Vektör Kardiyogram
SENSE	: Sensitivity Encoding
SMASH	: Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics
FSE	: Fast Spin Echo
ETL	: Echo Train Length
ETL	: Echo Train Length
IR	: Inversiyon Recovery
BFFE	: Balanced Fast Field Echo
HKM	: Hipertrofik Kardiyomiyopati
KY	: Kalp Yetersizliği
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

BNP	: Brain Natriüretik Peptid
HFpEF	: Korunmuş EF Kalp Yetmezliği
HFrEF	: Düşük EF Kalp Yetmezliği
HFmrEF	: Orta Düzeyde EF Kalp Yetmezliği
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Birliği
MET	: Metabolik Ekivalan
KRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
MRA	: Mineralokortikoid/aldosteron Reseptor Antagonistleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
ICD	: İnternal Kardiyak Defibrilatör
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
VT	: Ventriküler Taşikardi
NLR	: Lökosit lenfosit oranı

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Kalp yetmezliği sınıflandırması.....	17
Tablo 2: Killip sınıflandırması	19
Tablo 3: Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular	25
Tablo 4: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre karşılaştırmaları	37
Tablo 5: Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin ve MR bulgularının incelenmesi	38
Tablo 6: PIIINP İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	39
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubu ile PIIINP (Kesme Değeri 105) İlişkisi.....	40
Tablo 8: Kalp Yersizliği olgularında Kardiyak Fibrozis'e göre Değerlendirmeler ..	41
Tablo 9: Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin ve MR bulgularının incelenmesi	42
Tablo 10: PIIINP İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları	43
Tablo 11: Presence of LGE (%) Varlığı ile PIIINP (Kesme Değeri 121) İlişkisi....	44

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Kalp yetmezliğinde gelişen intersitisyel fibrozis mekanizması	2
Şekil 2: Kollajen sentezi	5
Şekil 3: Transvers, koronal ve sagittal planlarda elde edilen düşük rezolüsyonlu klavuz görüntüler	8
Şekil 4: Spin-eko sekansı.....	9
Şekil 5: Üç farklı hastadan alınan geç godalinyum tutulumu görülen kardiyak MR görüntüsü.....	14
Şekil 6: Miyokardiyumdaki T1 zamanlı sekansta kontrast tutulumu	15
Şekil 7: Kalp Yetersizliği Patogenezi	22
Şekil 8: Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları	23
Şekil 9: Gruplara göre PIIINP düzeyine ilişkin ROC eğrisi.....	40
Şekil 10: Gruplar ile PIIINP (Kesme Değeri 105) ilişkisi.....	41
Şekil 11: Presence of LGE (%) varlığına göre PIIINP düzeyine ilişkin ROC eğrisi	44
Şekil 12: Gruplar ile PIIINP (Kesme Değeri 121) ilişkisi.....	45
Şekil 13: PIIINP ile Quantity of LGE ilişkisi.....	45

ÖZET

Kalp Yetersizliğinde Kardiyak MR ile Saptanan Kardiyak Fibrozisin Serum N-terminal ProkollajenIII Seviyesi ile İlişkisi

Amaç: Kardiyak fibrozis ve kalp yetersizliği ilerleyişi arasındaki kuvvetli ilişki gösterildiğinden beri kalp yetersizliğinin anahtar bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Kardiyak manyetik rezonans; fibrozisin saptanmasındaki yüksek doğruluk ve güvenilirliği sebebiyle önemli bir noninvaziv görüntüleme tekniği olarak belirmiştir. PIIINP (N-Terminal Propeptit Prokollajen Tip III), kardiyak fibriler kollajen olan Tip III kollajenin sentezi sırasında oluşan bir proteindir. Fibrozisin noninvaziv değerlendirilmesi; olası kötü sonlanım noktalarının erken öngörülmesinde avantajlı olabilir ve kalp yetersizliğinde fibrozisi hedef alan yeni terapötik yaklaşımlardan yararlanma fırsatı yaratabilir. Amacımız, kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak MR da saptanan kardiyak fibrozis ile serum PIIINP düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, 01/2017-02/2018 tarihleri arasında, çeşitli sebeplerden kardiyak MR istenen (kardiyak kitle-trombüs araştırılması, canlılık araştırılması, ejeksiyon fraksiyonu hesaplanması, aritmojenik sağ ventriküler displazi şüphesi vb) 18 yaş ve üzeri 65 hasta alındı. Bu hastalar önce EF (ejeksiyon fraksiyonu) $\leq$ %40 olan (n=45 yaş: 60,56 $\pm$ 8,67) çalışma grubu ve kardiyak MR sonucu normal çıkan (n=20 yaş: 37,55 $\pm$ 9,96) kontrol grubuna ayrıldı. Çalışma grubuna alınan hastalar daha sonra, MR ile kardiyak fibrozis saptanan (n=25) ve fibrozis saptanmayanlar (n=20) olarak 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasındaki serum PIIINP düzeyi ve kardiyak fibrozis arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

Bulgular: Kardiyak MR'da fibrozis saptanmayan grup ile karşılaştırıldığında, kardiyak fibrozis saptananlarda serum PIIINP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. (p=0.002; p<0.01). Ayrıca fibrozisin yaygınlığı ile serum PIIINP düzeyi arasında korelasyon saptandı. PIIINP ölçümleri ile fibrozis saptanan segment sayısı arasında pozitif yönde %49,4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (r=0,494; p=0,012; p<0,05). Koroner arter hastalığı varlığı fibrozis görülenlerde anlamlı düzeyde yüksek iken; ACE inh. kullanma oranı fibrozis

görülenlerde düşük olarak saptandı.($p=0,034$; $p=0,010$; $p<0,05$).ARB,statin ve MRA kullanımının fibrozis skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü.($p>0,05$).GFR düzeyleri, kardiyak fibrozis saptanan olgularda anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu. ($p<0,01$). Kardiyak MR ile LVEF ölçümleri kardiyak fibrozis saptanan grupta anlamlı düzeyde düşük iken($p<0,01$)LVEDV ve LVEDS ölçümleri bu grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı.($p<0,01$).

Sonuç: Çalışma sonuçları serum PIIINP düzeyinin kalp yetmezliği ve sol ventriküler fibrozisi öngörmede yol gösterici olabileceğini gösterdi.Serum PIIINP düzeyinin klinik pratikte kullanımı kalp yetmezliği hastalarında kalbin yapısal ve fonksiyonel patolojisine yönelik tedavilerin erken evrelerde göz önüne alınmasına yol açabilir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyak fibrozis,kardiyak MR,kalp yetmezliği, PIIINP(N-Terminal Propeptit Prokollajen III)

ABSTRACT

Correlation Detection of Myocardial Fibrosis with Cardiac MRI and Plasma PIIINP Concentration in Heart Failure Patients

Aim: Myocardial fibrosis, defined as a key component of heart failure and since then various studies showed a strong connection between fibrosis and progression of heart failure. Cardiac magnetic resonance emerged as a crucial noninvasive imaging technique because of its high accuracy and high fidelity in detection of fibrosis. PIIINP (N-Terminal Propeptide Procollagen Type III) is a propeptide while occurs synthesis cardiac type III collagen. The noninvasive assessment of fibrosis is advantageous in early prediction of possible adverse outcomes and creates an opportunity to utilize new therapeutic approaches that target fibrosis in heart failure. Our aim is with this study, correlation detection of myocardial fibrosis with cardiac MRI and plasma PIIINP concentration in heart failure patients.

Materials and Methods: The study included 65 patients, of whom indicated for several causes for cardiac MRI (cardiac masses, cardiac thrombus, searching viability, estimating EF, suspecting ARVD etc.) and older than ≥ 18 years, $EF \leq 40\%$ patients at 01/2017-02/2018. At first, these patients were divided into 2 groups according to study group with $EF \leq 40\%$ ($n=45$ age: $56 \pm 8,67$) and control group ($n=20$ age: $37,55 \pm 9,96$) with normal cardiac MRI. Then the study group were divided into 2 groups again according to detection ($n=25$) and non-detection ($n=20$) of myocardial fibrosis with cardiac MRI and after that compared of their plasma PIIINP concentration.

Results: N-Terminal Propeptide of Type III Procollagen were increased in plasma whom detection of cardiac fibrosis with cardiac MRI compared with other patients groups ($p=0.002$; $p<0.01$). Also statistical analysis revealed significant correlation ($p<0.05$) between presence of %LGE and plasma PIIINP quantity ($r=0,494$; $p=0,012$; $p<0,05$). Incidence of coronary artery disease increased in heart failure and myocardial fibrosis group besides that determined using ACE inh. decreasing quantity of myocardial fibrosis ($p=0,034$; $p=0,010$; $p<0,05$). Using ARB, MRA and statin

determined non-effective quantity of myocardial fibrosis.($p>0,05$)Low GFR level determined heart failure and myocardial fibrosis group.($p<0,01$)Low EF and high LVEDV and LVEDS determined myocardial fibrosis group.($p<0,01$)

Conclusions: The main findings of our study were N-Terminal Propeptide of Type III Procollagen (PIIINP)were predictors of heart failure in patients for predicting left ventricular fibrosis. The use of PIIINP in clinical practice will identify patients with heart failure with structural and functional changes in the myocardium in the early stages of the disease.

Key words: Myocardial fibrosis, cardiac magnetic resonance, heart failure, PIIINP(N-Terminal Propeptide Procollagen Type III)

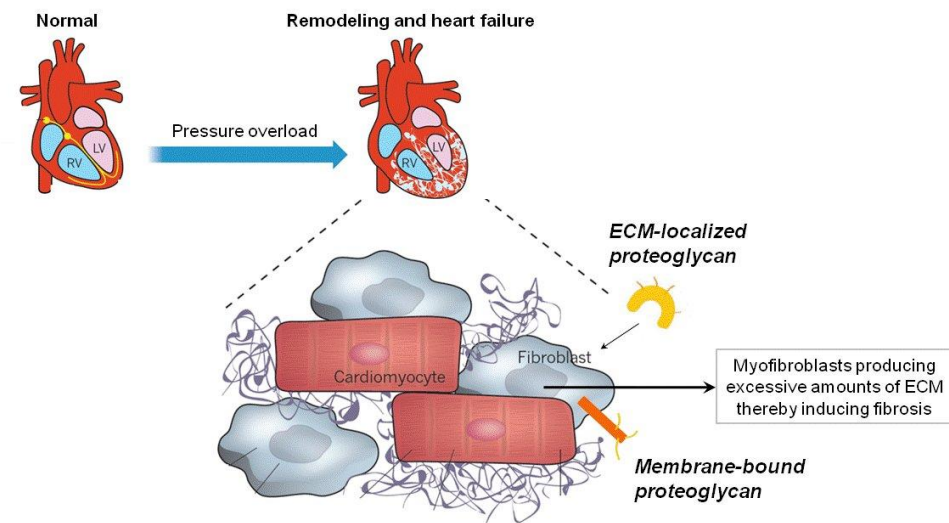
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokardiyal fibrozis, kalp kasında ekstraseluler matriks bileşenlerinin ilerleyici birikimidir. Kardiyak fibrozis ve kalp yetersizliği ilerleyişi arasındaki kuvvetli ilişki gösterildiğinden beri kalp yetersizliğinin anahtar bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Fibrozisin yol açtığı bozulmuş sol ventrikül sistolik ve diastolik işlevleri kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu nedenle günümüzde birçok çalışma antifibrotik terapi üzerine yoğunlaşmaktadır. Dolayısıyla kardiyak fibrozisi belirlemede altın standart hala endomiyokardiyal biyopsi olsa da ,biyokimyasal ölçümler ve noninvaziv görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans; fibrozisin saptanmasındaki yüksek doğruluk ve güvenirliliği sebebiyle önemli bir noninvaziv görüntüleme tekniği olarak belirmiştir. Kollajen metabolizmasıyla oluşan biyomarkerların serumda ölçülmesi ise diğer önemli noninvaziv kardiyak fibrozis öngörme yöntemidir. PIIINP(N-Terminal Propeptit Prokollajen TipIII) ,kardiyak fibriler kollajen olan Tip III kollajenin sentezi sırasında oluşan bir proteindir. Yapılan bazı çalışmalarda kalp yetmezliğinde, mortalite ve hastaneye yeniden yatışlarla ilişkisi gösterilmiştir. Fibrozisin noninvaziv değerlendirilmesi; olası kötü sonlanım noktalarının erken ongorulmesinde avantajlı olabilir ve kalp yetersizliğinde fibrozisi hedef alan yeni terapotik yaklaşımlardan yararlanma fırsatı yaratabilir. Amacımız, kalp yetmezliği hastalarında, kardiyak MR da saptanan kardiyak fibrozisi öngörmenin, serum PIIINP düzeyi ile mümkün olup olmayacağını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kardiak fibrozis, iskemi, stres, inflamasyon ve nöro hormonal aktivitelerle tetiklenen patolojik bir süreçtir. İdiopatik dilate kardiyomiyopati, diabetik kardiyomiyopati, hipertansif kalp hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopatide diffüz kardiak fibrozis görülür. Kalp yetmezliğinde intersitisyel alan, reparatif ve reaktif intersitisyel fibrozis içerir(1)(Şekil1) Ciddi koroner hastalıkta iskemik kardiyomiyopati nedeni ile yetmezlik gelişen insan kalbinde fibrozis, sol ventrikül yeniden şekillenmesinde ana parçadır. İnfarkt alanları fibrozisin %30'unu ve enfarkt dışı mikroskopik fibrozis ventriküllerdeki toplam fibröz dokunun %70'ini oluşturur(2)

Fizyolojik ve patolojik bağ doku yeniden şekillenmesi çoğu durumda kollajen sentezi ve MMP (Matriks Metalloproteinaz) tarafından kollajen degradasyonu arasındaki homeostatik süreçtir. Kalbin matriksi, miyositlerin arasında ve etrafında çok hassas ve organize şekilde yerleşen zemin proteinlerinin çok kompleks iskeletinden oluşur. Matrix ideal ventriküler şeklinin korunmasında çok önemli rol oynar.(3) Artmış MMP'ler kalp yetmezliğinde ventriküler dilatasyona katkı sağlar.(4) Kalp yetmezliğindeki artmış proteaz aktivitesi, fibriller kollajen degradasyonuna katkıda bulunur, bağ dokusunun zayıflamasına, bozulmuş organ bütünlüğüne ve ventriküler yeniden şekillenmesine zemin hazırlar(1)



Modified from Small and Olson; Nature 469; 2011

Şekil 1: Kalp yetmezliğinde gelişen intersitisyel fibrozis mekanizması

2.1. FİBROZ DOKU

ESM(Ekstraselüler Matriks) temelde %50 tip I ,%45 oranında tip III kollajen içerir. Tip I ve Tip III kollajen,C-Terminal Propeptit Prokollajen Tip I(PICP) ve N-Terminal Propeptit Prokollajen Tip III(PIIINP) prokürsörleri içeren prokollajenden sentezlenir.(5,6)Daha sonra ekstraselüler alana geçen prokollajen burada spesifik proteinazlarca propeptit kısımları ayrılarak fibriler kollajen halini alır.(şekil2)Kalp yetmezliğinde görülen yeniden şekillenmede Tip III kollajen Tip I kollajenden daha fazla sentezlenir(5).

Kollajen, GER (Granüllü Endoplazmik Retikulum)'daki ribozomlarda pre-pro-kollajen olarak sentezlenir. Daha sonra bu molekülün bir peptid dizisi kaybetmesiyle prokollajen oluşur. Prokollajendeki prolin ve lizin posttranslasyonel modifi kasyonla OH-prolin ve OH-lizin halini alır. Bu amino asitler kollajen zincirinin ilk sentezi sırasında prolin ve lizin olarak yer alırlar, daha sonra posttranslasyonel modifi kasyonla hidroksillenirler. Bu hidroksillenmeyi prolin hidroksilaz ve lizin hidroksilaz enzimleri yapar. Prolin hidroksilaz enziminin çalışması için yapısındaki demirin indirgenmiş durumda (ferro) olması gerekir ki, bunu sağlayan kofaktörde askorbik asittir. Bu postranslasyonel modifikasyonun yapılabilmesi için ayrıca α -ketoglutarat, moleküler oksijen ve demir gereklidir. Postranslasyonel modifi kasyon endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Hidroksilizin kalıntılarının glukoz ve galaktoz ile glikozillenmesi glikozil ve galaktozil transferazlar sayesinde olur. Bu glikozillenme endoplazmik retikulumda gerçekleşir. Daha sonra üç prokollagen zinciri birleşir. Bu prokollajen molekülü amino ve karboksil ucunda polipeptid uzantılar (20-35 amino asit) içerir. Bu polipeptid uzantılar matür kollajende görülmezler. Her iki polipeptid uzantıda sistein amino asidi içerir ve bunların oluşturduğu disülfid bağları üçlü helikal yapının oluşumuna yardımcı eder.

Üçlü helikal yapı oluşuktan sonra ne hidroksilasyon ne de glikolizasyon artık oluşmaz. Bu üç zincirli prokollajen molekülü endoplazmik retikulumdan veziküler transport ile golgiye taşınır. Golgide son hallerini aldıktan sonra sekretuar veziküllere yerleştirilir. Sekretuar veziküller aracılığı ile prokollajen molekülleri ekstrasellüler matrikse salınır. Burada amino ve karboksi prokollajen peptidazlar (veya

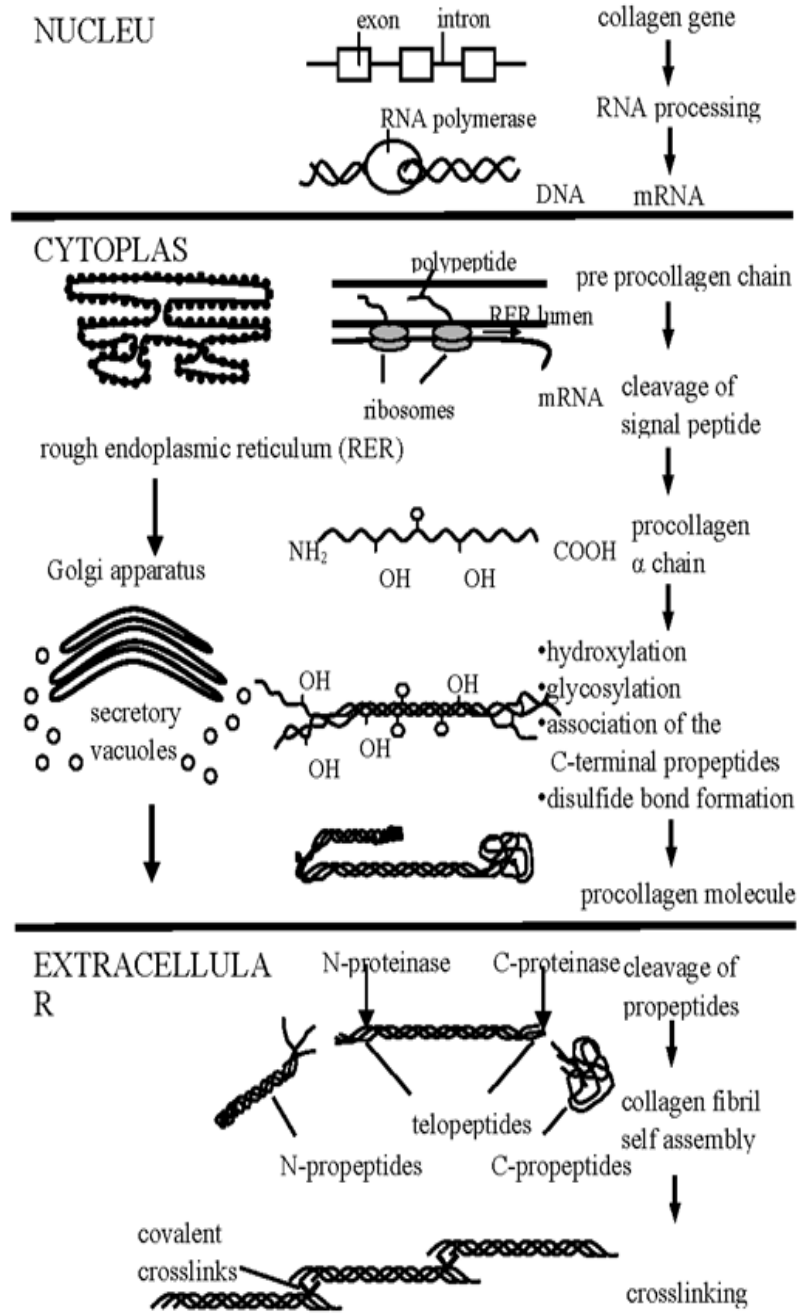
proteinazlar) ile üçlü heliksin terminal polipeptid uzantıları koparılır. Ekstrasellüler matrikste lizin ve OH-lizin amino asitleri lizin oksidaz enzimi (kofaktörü bakırdır) ile oksidatif deaminasyona uğrar. Bu oksidatif deaminasyon sayesinde olgun tropokollajen hem komşu kollajen lifleri ile hem de 3 sarmalın kendi içinde çapraz kovalent bağlar oluşturulur (lizin oksidaz; lizil ve hidroksilizil kalıntılarını oksijen bulunan ortamda deamine ederek allizin ve hidroksiallizin oluşmasına yol açar). Bağ dokunun işlevi için gerekli olan gerilme kuvvetini sağlayan bu çapraz bağların oluşumunun engellenmesi halinde kollajenin dayanıklılığı da etkilenir.

Fibriler kollajen prekürsör zinciri hücre içinde; sinyal peptidinin koparılması, Prolil ve lizil rezidülerinin hidroksilasyonu, lizil rezidülerinin glikolizasyonu, N ve C terminal uçtaki polipeptid uzantıları sayesinde zincir içi ve zincirler arası S-S bağlarının oluşumu ile üçlü helikal yapı halini alır. ESM'ye çıkan bu yapı; amino ve karboksil terminal uçtan polipeptid uzantıların koparılması, kollajen fiberlerinin bir araya gelişi, lizil ve hidroksilizil rezidülerinin oksidatif deaminasyonu, zincir içi ve zincirler arası çapraz bağların oluşumu ile fibröz doku halini alır. (Şekil 2)

2.2. KARDİYAK FİBROZİS VE PIIINP İLİŞKİSİ

Kardiyak fibrozisi belirlemede altın standart hala endomiyokardiyal biyopsi olsa da önemli metodlardan biri, kollajen metabolizmasıyla oluşan biyomarkerların serumda ölçülmesidir. PIIINP, Tip III kollajenin sentezi sırasında oluşan bir proteindir. Yapılan bazı çalışmalarda kalp yetmezliğinde, mortalite ve hastaneye yeniden yatışlarla ilişkisi gösterilmiştir.(7,8,9,10) Ellims ve arkadaşlarının yaptığı, kardiyak MR'da fibrozis saptanmış hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) hastalarında kontrol grubuna göre serum PIIINP düzeyinde fark saptanmamıştır(11) Buna karşın bu hastalardan alınan koroner sinüs örneklerinde Tip I kollajen metabolizmasıyla oluşan telopeptid düzeylerinde kontrol grubuna göre önemli yükseklik görülmüştür.(11) Kupari ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise, ventriküler biyopsi ile fibrozisin kanıtlandığı ciddi aort stenozu hastalarında, periferik kan ve koroner sinüste PINP, PIIINP ve C-Terminal Kollajen Tip I (CITP) düzeyi araştırılmıştır(12) Araştırma ile ciddi aort stenozu hastalarında kardiyak fibrozisi öngörmede kollajen metabolizma ürünlerinin ölçümünün güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır(12) Fakat çalışmanın sonucunda, CITP ve PIIINP'nin kalp

yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile korelasyon saptanmıştır.(12) Buna rağmen, bu korelasyonun sadece kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile ilgili değil, beraberinde görülebilen pulmoner ve/veya renal fibrozisten de kaynaklanabileceği düşünülmelidir. Dolayısı ile kardiyak fibrozisi saptamada kullanılabilecek spesifik biyomarkernlara hala ihtiyaç vardır.



Şekil 2: Kollajen sentezi

2.3. KARDİAK MR

Her ne kadar biyokimyasal yöntemler; hızlı, ulaşılabilir ve ucuz olsa da kardiyak fibrozisi saptamada kullanılan görüntüleme yöntemleri kadar sensitif değildir. Bu amaçla kardiyak MR nükleer görüntüleme ve ekokardiyografi kullanılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR), aslında çok da yeni bir görüntüleme tekniği değil, 80'li yılların başlarında geliştirilmiş ileri bir tıbbi görüntüleme yöntemidir. Ancak kardiyak amaçlı kullanım prosedürleri son yıllarda geliştirilmiştir.

Magnetik rezonans yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları, volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri yanı sıra miyokardiyal trombus veya kitle, kapaklar, perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir.(13)

Kardiyak MR, kalbi fonksiyonel, morfolojik ve yapısal olarak değerlendirmenin noninvaziv görüntüleme yöntemlerinden biridir. Endikasyonlarında; kalp yetmezliğinde kardiyak fonksiyon ve boyutlarının ölçülmesi, revaskülarizasyon öncesi canlılık araştırılması(14), spesifik kardiyomiyopati araştırılması(aritmojenik sağ ventrikül displazisi, kardiyak amiloidoz, sarkoidoz gibi)(14), resen kronizasyon öncesi dissenkroni araştırılması(15), iskemik ve noniskemik kardiyomiyopati ayırımının yapılması(16) sayılabilir.

Kardiyak MR yüksek tesla gücüne sahip(1 veya 1.5 Tesla) MR cihazlarında özel donanım ve yazılım programları ile yapılabilmektedir. Bu cihazlarda da bir kardiyak inceleme serisinde görüntü kalitesini doğrudan etkileyen özel bobinler (body coil, cardiac coil gibi) bulunmalıdır.

EKG tetikleme tekniği ile radyofrekans darbelerini hastanın kalp vuruları ile uyumlu bir şekilde verebilecek özel donanıma sahip olmalıdır. İnceleme serileri hızlı görüntüleme yapabilecek serilere ve özel kardiyak görüntüleme yazılımlarına sahip olmalıdır. Bu yüzden kardiyak MR, özel donanım ve yazılım programlarına sahip cihazlarda, bu alanda deneyimli uzman kişilerce değerlendirilmelidir.(17,18)

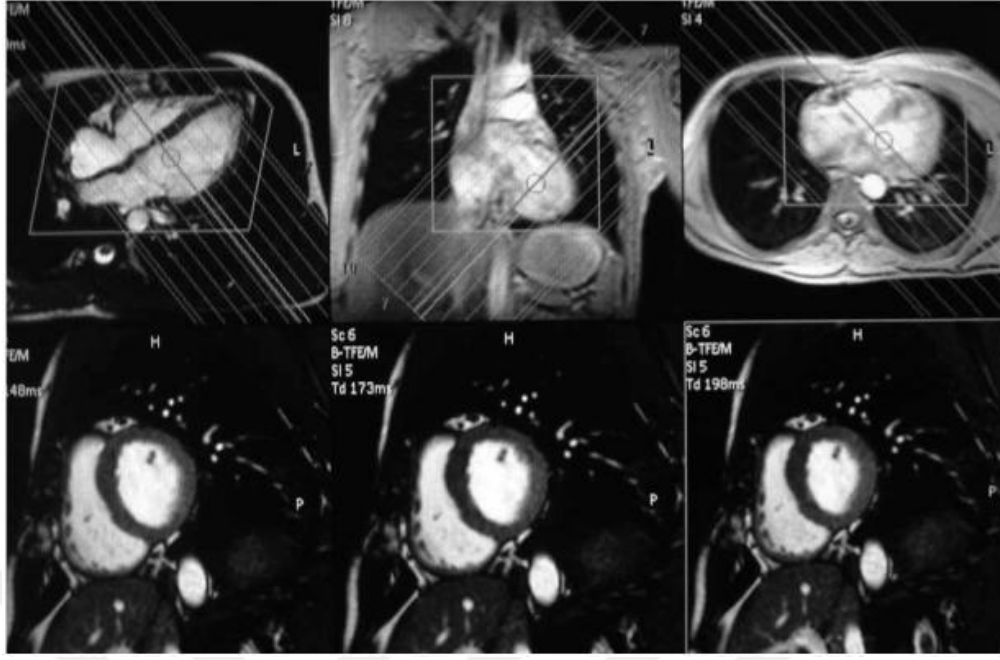
Kardiak görüntülemelerde ilk olarak sagittal, koronal ve aksiyal planda öncü görüntüler elde edilir.Böylece bunların klavuzluğunda kalbin uzun ve kısa aks görüntüleri oluşturulur.Genellikle aksiyel kesitte oluşan yalancı dört odacık görüntüsünde ,mitral kapak ortasından apekse çekilen dik plan ile yaklaşık iki odacık uzun aks görüntü elde edilir.Bunun üzerinden yine mitral kapak ortasından apekse çekilen dik plan ile gerçek dört odacık görüntü elde edilir.Bu görüntülerden uzun eksene dik planda mitral kapak ile apeks arasında kısa aks görüntüler elde edilir.(şekil 3)

Temel Puls Sekansları :

MR inceleme protokolleri, incelenecek alana göre değişmektedir. Konjenital kalp hastalıklarında, turbo spin eko T1 ve T2 ağırlıklı seriler elde edilmeli ve görüntüleme planı kalbin tüm boşluklarını inceleme alanına alacak şekilde sol ventrikül uzun aksına paralel alınmalıdır.Böylece septum anatomisi ve büyük damar yapılarının kalp ile ilişkileri değerlendirmek mümkün hale gelir.

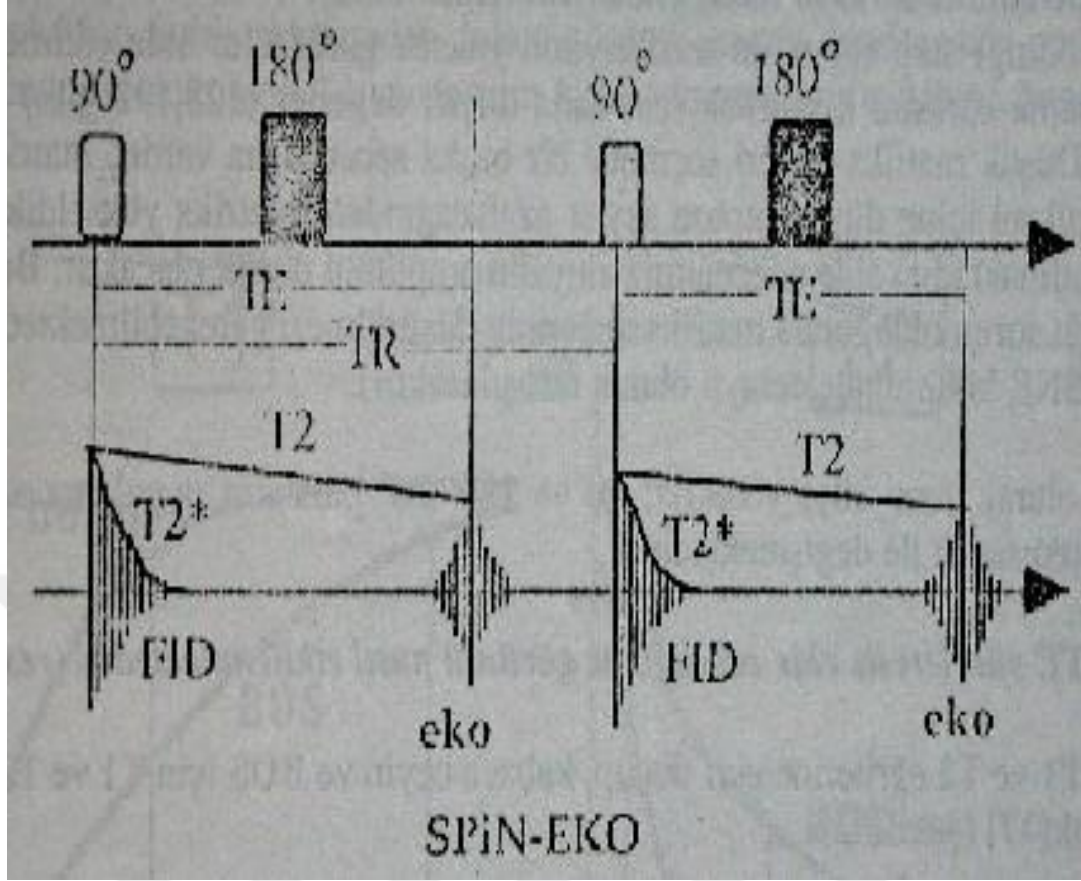
1.Spin-eko (SE)

Spin-eko sekansı MRG’de konvansiyonel sekans olarak bilinir ve MRG’de halen en sık olarak kullanılan sekansdır (Şekil 4). 1950 yılında Hahn tarafından geliştirilen bu sekans şekilde de görüldüğü gibi 90 ve 180 derece RF(radyofrekans) pulslardan oluşmaktadır.



Şekil 3: Transvers, koronal ve sagittal planlarda elde edilen düşük rezolüsyonlu klavuz görüntüler; büyük damar çaplarının, kalp boşluklarının, ventrikül duvar kalınlığının, sol ventrikül kitlesinin, perikard kalınlığının, konjenital anomalilerin, kardiyak ve parakardiyak kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Bu sekansta önce transvers manyetizasyonu sağlamak için ana manyetik alana dik 90° ’lik bir puls gönderilir. TE (timing echo:eko süresi) değerinin yarısı kadar beklenir ve ters yönde 180° ’lik bir puls gönderilerek dokuların yeniden faz durumuna gelmesi sağlanır. TE süresi sonunda oluşan eko sinyali toplanır. Bu işlem eşit aralıklarla TR (time to repeat:tekrarlama süresi) kadar tekrarlanır. TE ve TR değerleri görüntünün T1 veya T2 ağırlıklı olmasından sorumludur. (19) SE sekansının bir versiyonu olan TSE (turbo spin eko) sekansı daha hızlıdır. Bu sekansta 90° ’lik eksitasyon pulsunun ardından 180° ’ pulslarının seri şekilde uygulanması ile çok sayıda her biri farklı faz kodlama sayısına sahip eko sinyalleri oluşturulur. Böylelikle inceleme süresi kısalmış olur. SE sekanslarında akan kan genelde sinyalsiz olarak izlenirken, miyokard ve yağ dokusu orta ve yüksek sinyal oluşturur. SE sekansları morfolojik görüntüleme için uygundur. İnflamasyon, tümör, miyokardiyal doku anormalliklerinin görüntülenmesinde kullanılabilir. (20)



Şekil 4: Spin-eko sekansı

2.Gradient-eko(GE)

GE sekansında, SE sekansında kullanılan 180° lik puls yerine gradient çeviriciler kullanılır. 90° lik puls yerine ise çevirme açısı(FA: flip angle) adı verilen ve transvers manyetizasyonu daha küçük açı değerinde oluşturan puls kullanılmaktadır.Sinyal yoğunluğu ve kontrastı TR,TE ve FA değerleri belirlemektedir.Genel olarak T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için FA 45° ve üstünde TE 30 msn ve altında ,T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için FA 20° altında TE 60 msn ve üzerinde olmalıdır.GE de kullanılan TR süresi SE deki göre daha kısa olduğundan tetkik süresi belirgin olarak kısalmır.(21).GE sekansında kullanılan kısa TR süresi içerisinde birçok dokuda transvers ralaksasyon tamamlanamaz ve ortamda longitudinal manyetizasyon ile birlikte hemen her zaman bir transvers manyetizasyon da bulunur.Buna Steady-State Free Precession(SSFP) denir.T1 ağırlıklı görüntüler elde etmede mevcut transvers manyetizasyonu ortadan kaldırmak için spoiler gradient kullanılır.Bu sekansa FLASH(Fast Low Angle Shot) veya

Spoiled FLASH denir.Kullanılan bir başka sekans da SSFP sekansıdır.Bu sekansda spoiler sekans kullanılmadığı için TR siklusunda uygulanan RF pulsu önceki pulsun neden olduğu rezidü transvers manyetizasyon üzerinde refokus etkisi yaparak eko sinyaline sebep olur.Bu sekans T2 ağırlıklı GE sekansı olup görüntü kontrastı T2/T1 oranı ile belirlenir.Kan yüksek T2/T1 oranına sahiptir ve SSFP sekansında parlak görünür.(22)GE sekansında kan volümü içindeki önceden eskite oluş spinlerin sinyallerini manyetik alan dışına çıkmadan görüntüleyebilecek kadar hızlı olduğundan,spin eko sekansının aksine kan akımı yüksek sinyal intensitesinde izlenir.GE sekansları yüksek tekrarlama hızı ile görüntülenebildiğinden bölgenin sine düzeltmeleri yapılabilir.Sol ventrikül fonksiyonları,kapak ve ana damar patolojilerini değerlendirmede sine kayıtlı gradient eko T2 ağırlıklı seriler alınmalıdır.Bu şekilde kanın akış yönü ve şiddeti ölçülebilir.EKG(Elektrokardiyografi) tetiklemeli sine kayıtlı MR serileri büyük damarların arkonjenital anomalilerinin değerlendirilmesinde yararlıdır. Büyük damarların transpozisyonunda kalp boşlukları ile ilişkisi değerlendirilebilir. EKG tetiklemeli sine gradient eko serileri ile çekimden günümüzde özellikle aort koarktasyonu teşhisinde yararlanılmaktadır.

Kardiak MR da prepulsar:

Temel puls sekanslarının tümünün süresi gerçek eksitasyon pulsundan önce yollanan prepuls ile uzatılabilir. Prepuls bir ya da daha fazla RF pulsundan oluşmakta olup gerçek pulstan daha önce uygulanır.Kontrastı etkilemek ve yağ ya da kandan gelen sinyalleri baskılamak gibi değişik amaçlar için kullanılabilir.180° pulsu (inversiyon pulsu) T1 kontrastını arttırmada kullanılabilir.Longitudinal manyetizasyon tersine çevrilerek T1 relaksasyon,90° pulsta olduğu gibi 0'da değil 1'de başlar.Yani kontrast aralığı iki kat artar.T1 kontrast gücü inversiyon pulsu ve eksitasyon pulsu arasındaki aralık ile kontrol edilebilir.Bu aralık TI(İnversion Time) olarak bilinir.Kısa TI süreleri kullanılarak STIR(Short Inversion Time Inversion Recovery) sekansı oluşturularak yağ sinyali baskılanabilir ya da uzun TI kullanılarak FLAIR(Flued-Attenuated Inversion Recovery) sekansı oluşturularak sıvı sinyali baskılanabilir.Bir inversiyon pulsu temel puls sekanslarının tümüyle kombine edilebilir(23).

Kardiak MR teknikleri:

1.Kardiak tetikleme-eşleşme

Diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi kardiak MR'da kalbin elektriksel aktivitesini kullanarak kardiak hareketle senkronize veri kazanımı sağlanır.Güvenilir R dalgası tespiti VKG(vektör kardiyogram) kullanımı ile mümkün olup VKG prospektif tetikleme ve tipik olarak tek faz veri kazanımları için yani kardiak siklusun tek bir noktasındaki kalbin statik görüntüsü için kullanılır.Görüntü bilgisi,diastolde kalbin göreceli olarak hareketsiz olduğu R dalgasından sonraki spesifik bir intervalde elde edilir.Tek bir kesit için veri toplanılması genelde yaklaşık 10 sn nefes tutmada gerçekleştirilir.Sine MR gibi dinamik bilgi toplandığı durumlarda multifaz veri kazanımı olur.Bu durumda genellikle kardiak siklus boyunca veri kazanımı olur ve VKG retrospektif olarak referans alınarak görüntüler oluşturulur.Bu yöntemde kardiyak siklus 20-30 faza bölünür ve her faz için bir imaj oluşturulur.Oluşturulan bu imajlar sine döngü olarak gösterilebilir.Tek kesitlik bir sine döngüsü yaklaşık 10 sn lik nefes tutulması ile oluşturulabilir.(24)

2.Solunumsal hareketin kontrolü

Kardiyak MR'de görüntülerin çoğu genellikle 10-15 sn süren nefes tutma ile elde edilir.Genelde inspiryum sonu nefes tutulması daha konforludur ve daha uzun süreli nefes tutulabilir.Ancak hafif bir ekspiryum sonunda nefes tutulması ,kesit uyumsuzluğunu asgariye indirmesi ve ektopiyi provake etme olasılığının daha az olması nedeniyle daha uygundur.Nefes tutma süresi kısa olan olgularda oksijen uygulaması faydalı olabilir.Serbest nefesle birlikte navigator eko kullanımı görüntü elde edilmesinde alternatif bir metottur.Navigator eko,solunumsal hareketi monitörize etmek için genellikle sağ hemidiyafragma üzerine yerleştirilir.Hastaya sürekli ve düzenli nefes alması söylenir ve görüntü bilgisi yalnızca önceden hesaplanan pozisyonda elde edilir.(23)

3.Paralel görüntüleme

Sensitivity encoding (SENSE) ve Simultaneous Acquisition of Spatial Harmonics (SMASH) olarak bilinen rekonstrüksiyon teknikleri ile daha hızlı

görüntüleme yapılabilir. Bu metod multipl RF koiler ve alıcılarının kullanımına dayanır. Her ikisinde de rekonstrükte görüntüler multipl koil alıcılarından gelen bilgiler kullanılarak elde edilir.(24,25)

4.Black-Blood teknikleri

Kalp morfolojisi ile ilgili bilgi, kan ve miyokard dokusu arasındaki doğal kontrast nedeniyle esas olarak kardiyak siklusa eşleşmiş SE sekansı ile elde edilir(24). RF ile presaturasyon ve TE nin kısa tutulması kan sinyallerini minimize eder ve böylece SE’de kontrastı artırır. Ancak kazanım zamanının uzun olması nedeni ile temporal rezolüsyon uzar. Ayrıca solunum ve diğer hareket artefaktları oluşur. Fast Spin Echo(FSE) ve TSE sekansları görüntüleme süresini kısaltan tekniklerdir. Hızlı görüntüleme imkanı sağlamalarına rağmen yumuşak doku kontrastı SE tekniklere göre daha düşük olabilir. Hızlı görüntüleme sekansları olan FSE ve TSE inceleme zamanı kısaltılabilmektedir. Bu sekans ile bir ya da daha fazla inversiyon pulsu kullanılarak ETL(Echo Train Length: Bir TR süresinde 180° RF pulslar ile kaç defa eko elde edildiğini tanımlar) artırılarak half-furrier rekonstrüksiyon ve eko-planar teknikler kullanılarak yapılan çeşitli modifikasyonlar vardır. Single-shot FSH sekansında half-furrier rekonstrüksiyon ile aynı anda uzun eko train kullanılır. Kardiyak görüntülemelerde kontrastın artırılması ve bulanıklığın giderilmesi için ETL’nin azaltılması efektif TE’nin düşürülmesi ve kan sinyallerinin suprese edilmesiyle sekans modifiye edilir.(23,24)

T2 ağırlıklı inversiyon recovery (IR) görüntüleme kardiyak morfolojiyi tanımlamada kullanılan bir yöntemdir. Bu teknikte selektif veya nonselektif 180° inversiyon pulsu kullanılır. Daha sonra uzun bir inversiyon zamanı ile kan sinyalleri yok edilir. Ayrıca ikinci bir 180° inversiyon pulsu yağ sinyallerini yok etmek için kullanılır. Buna double inversion recovery (DIR) denir.(20,21) Multislice EKG-tetiklemeli SE ile multiple anatomik alandan görüntü elde edilir ve hareket artefaktları önemli ölçüde azaltılır. Farklı anatomik alanlardaki görüntülerin sayısı TE ile bölünmüş R-R intervaline eşittir. SE sekansının dezavantajı her kesitin kardiyak siklusun farklı evrelerinden elde edilmesidir.(26) Esas olarak morfolojik görünüm miyokardiyal doku karakterizasyonu, sol ventrikül kitlesi, duvar kalınlığı ve ventrikül içi trombus değerlendirmesi için kullanılır. Eko planar görüntülemelerde inceleme tek

180° puls sonrası frekans kodlama gradientinin hızla açılıp kapanması ile k-space durulmaktadır.İnceleme zamanı birkaç saniyedir.(27)

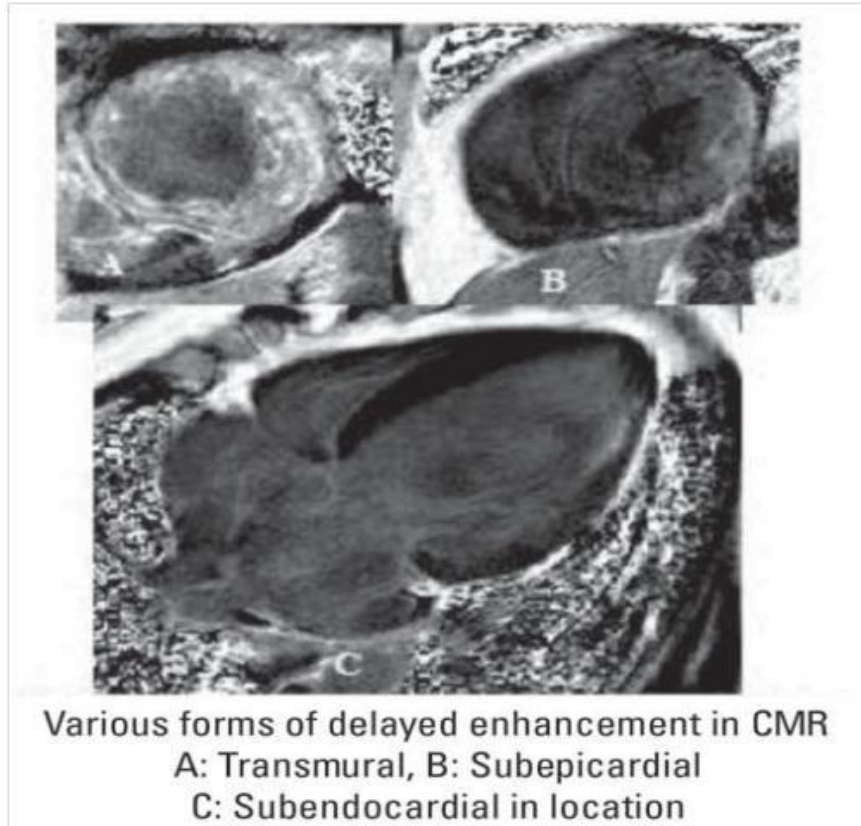
5.Bright-Blood teknikleri

Bu teknikler ile morfolojik ve fonksiyonel bilgiler sağlanabilir.Multipl ardışık kesitlerle kardiyak hareketler dinamik olarak izlenebilir.GRE görüntüleme kısa TE ve kısa TR kullanılması nedeniyle kardiyak inceleme için tercih edilen yöntemdir.Time-of-flight etkisi ve ayrıca rölatif olarak uzun T2 etkisi nedeni ile kan komşu miyokard ile karşılaştırıldığında parlak görünür.GRE sekansında 90°den küçük açıda tek RF puls ve çok kısa TR değerleri kullanılır.Bu nedenle dokuda her zaman longitudinal manyetizasyonla birlikte transvers manyetizasyon da bulunacaktır.Bu duruma SSFP denmektedir.SSFP de görüntü kontrastı dokunun T1/T2 oranına bağlıdır.Dokuların T2 sürelerinin farklılığı ön plana çıkmaktadır.Bu teknik ayrıca Balanced Fast Field Echo (BFFE) FIESTA,FISP ve trueFISP olarak da bilinir.SSFP sekansında miyokardiyum ve ventriküler kavite arasındaki kontrast "segmente k-space fast GRE "ile karşılaştırıldığında daha iyidir.Sinyal-görüntü oranı konvansiyonel tekniklerle elde edilenlerden daha yüksektir.(20,28)

T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için steady-state durumundan kurtulmak gerekir.Bu amaçla protonlar arasında de-phase oluşturularak transvers relaksasyon hızlandırılır.Kullanılan gradiente spoiler gradient ,bu yöntemin kullanıldığı GRE sekansına FLASH denir.Kardiyak görüntülemeye EKG tetikleme kullanıldığında gradient ekolar kardiyak siklus boyunca 20-40 msn aralıklarla ardışık olarak elde edilir.Ayrıca bu görüntülerin sine gösterimi yapılabilir.Sine tekniğinin temelinde akım kompensasyonu yapılan GRE sekansı EKG ile senkronize edilir.Kardiyak siklus boyunca bir ya da daha çok kesitten ardışık olarak 20-30 msn aralıklarla görüntüler elde edilir.Yaklaşık 800 msn R-R intervalinde tek kesitten 40 ardışık görüntü elde edilebilir.Yani her kardiyak siklusun 40 ardışık fazı görüntülenebilir.Ayrıca kesit sayısı arttırılarak siklusun 12-20 fazında görüntü elde edilebilir(25)

MR kontrast ajanlar

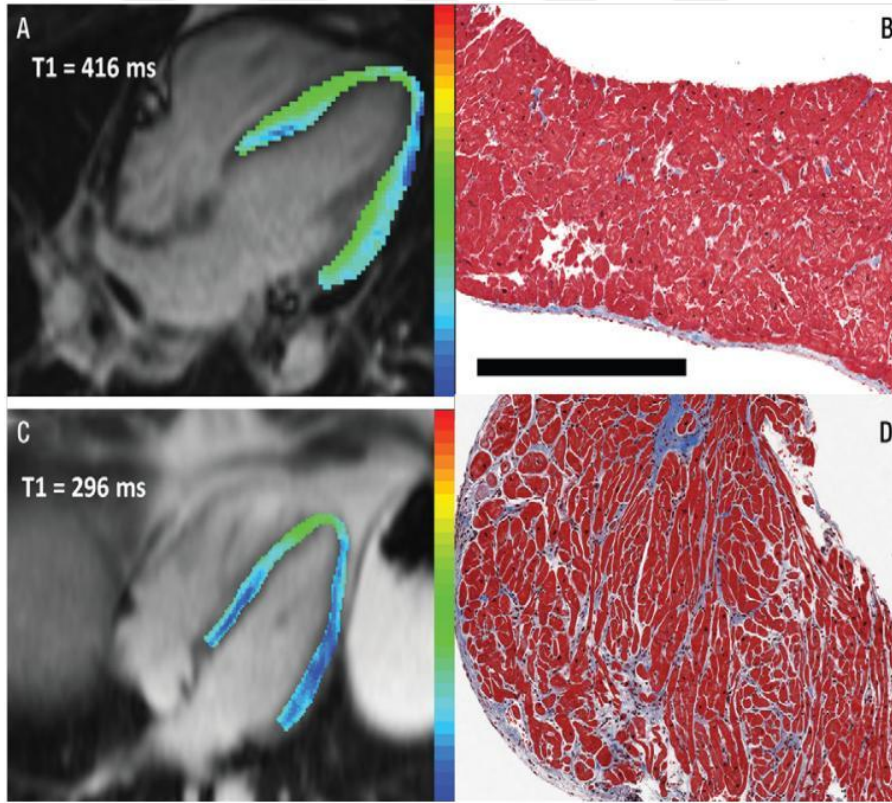
Kontrast ajanlar, iskemik kalp hastalığı bulunan olguların kardiyak MR incelemelerinde sıklıkla kullanılır. En sık kullanılan kontrast ajanlar, multi dentat ligandla bağlı metal element olan gadolinium şelatlarından oluşur. (şekil 4) Gadolinium şelatları, nonspesifik kontrast ajanlar olup, ekstraselüler alanda dağılırlar ve böbreklerden değişmeden atılırlar. Gadolinium şelatları dokuların T1 relaksasyon zamanlarını kısaltarak T1 aralıklı imajlarda sinyal intensite artışına neden olurlar. Yan etkileri oldukça nadir olup, iyotlu kontrast ajanlara göre daha güvenli oldukları kanıtlanmıştır. Bununla birlikte kullanımlarında birtakım bir takım önlemler gerekmektedir. Gadolinium içeren kontrast ajanlar renal disfonksiyona neden olmazlar, fakat glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk'nın altında olan hastalarda, son zamanlarda gözlemlenen nefrojenik sistemik fibrozis birlikteliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun dışında hemolitik anemi ve orak hücre anemisi olan hastalarda ve gebelerde de kullanılmamalıdır. (22)



Şekil 5: Üç farklı hastadan alınan geç gadolinium tutulumu görülen kardiyak MR görüntüsü

2.4. KARDİYAK MR VE FİBROZİS

Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra fokal kardiyak fibrozisi saptamada kardiyak MR noninvaziv altın standart yöntem haline gelmiştir(29)0.16g miktarında fibrotik alan geç godalinyum tutulumu ile yüksek sinyal oluşturmaları sayesinde saptanabilir(şekil 1).Fakat diffüz fibrozisin olduğu noniskemik kardiyomiyopati ,idiopatik dilate kardiyomiyopati,hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumlarda geç godalinyum tutulumunun kullanılması kısıtlıdır.Bu durumlarda T1 doku zamanlı görüntüleme kullanımı uygundur.Bu yöntem kontrast tutulum miktarına bağlı olmadığından yaygın fibrozisin olduğu durumlarda kullanışlıdır.Iles ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarında,T1 doku zamanlı kardiyak MR da ve biyopside saptanan fibrozis arasında korelasyon saptanmıştır(30).(şekil 5)



Şekil 6: A;Histolojik olarak normal olan miyokardiyumdaki T1 zamanlı sekansda 416 msn kontrast tutulumu B;Bu hastadaki biyopside saptanan %1.5 oranındaki fibrozis C;Başka bir hastadaki 296 msn kontrast tutulumu D;Aynı hastadan alınan biyopsi örneğinde %19.1 oranında saptanan fibrozis görünümü

Kardiak MR günümüzde klinik pratikte hergün biraz daha fazla ulaşılabilir ve kullanılır olmaktadır. Antifibrotik tedavi önemini arttırdığı oranda kardiak fibrozisi saptamada kullanılacak noninvaziv biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri de her geçen gün önemini attırmaya devam edecektir(31)

2.5. KALP YETMEZLİĞİ

Tanım

Yaklaşık son 70 yıl içerisinde kalp yetersizliği (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.(32) İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompa yetersizliği vurgulanmış iken günümüzde KY’nin bir sendrom olduğu ve hastaların semptom ve fizik bulgularıyla tanımlanması gerektiği görüşü ön planda olmaktadır. Kalp yetersizliği ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur.

Kalp yetmezliği(KY); yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin neden olduğu, dinlenme ya da efor sırasında düşük kardiyak output ve artmış intrakardiyak basınçların sonucunda tipik semptomlara (nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk) eşlik eden bulgularla (artmış juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) karakterize klinik bir sendromdur.

Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp kapak hastalıklarının tanı ve tedavisinde gelişmeler olması nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetersizliği sıklığında artış gözlenmektedir. Kalp yetersizliği genel olarak toplumda % 0,4 ile % 2 arasında değişen sıklıkta görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir.(38,39) Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği

sıklığında artış olacağını belirtmektedir.(39) Kalp yetersizliği tedavisindeki ilerlemelere rağmen, mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların % 65'i 5 yıl içerisinde ve ilerlemiş kalp yetersizliği olanların yarısından fazlası bir yıl içerisinde kaybedilmektedir.(39,40,41) Kalp yetersizliği nedeniyle yapılan tıbbi harcamalar şaşırtıcı derecede yüksektir ve toplam sağlık harcamalarının % 1-2'sini oluşturmaktadır.(39)

Sınıflandırma

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) , semptomatik ciddiyete ve zamanlamaya göre sınıflandırma yapılmıştır.(Tablo 1)

Tablo 1: Kalp yetmezliği sınıflandırması

KY Tipi		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterler	1	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular	Semptomlar ± Bulgular
	2	LVEF < %40	LVEF %40 - 49	LVEF ≥ %50
	3	-	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon	1. Artmış NP düzeyi 2. Ek kriterlerden en az biri: a- Altta yatan yapısal kalp hastalığı b- Diyastolik disfonksiyon

LVEF'na göre 2012 kılavuzunda EF >%50 ise korunmuş EF (HFpEF) ve EF<%40 ise düşük EF (HFrEF) olarak tanımlanırken, 2016 kılavuzunda aradaki gri zon EF %40-49 arasında ise orta düzeyde EF (HFmrEF) olarak tanımlanmıştır.(33)

Natriüretik peptidler (BNP), sol ventrikülün volüm ve basınç yükselmesine karşı salınmaktadır.Natriüretik peptidler (NP) yaş, cinsiyet, kilo ve böbrek fonksiyonlarından etkilenmekle birlikte serumda yükselmesi kalp yetersizliği ve kalp yetersizliğine neden olabilecek hemodinamiğin varlığını göstermektedir.(34) Dolayısıyla NP'ler kalp yetersizliğinin tanısında (hemodinamik değişikliklerin göstergesi olarak) ve prognoz belirlemede tüm kılavuzların önerdiği bir parametredir.(35,36)

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Kalp Birliğinin, NYHA) sınıflaması ilk kez 1928 yılında tanımlanmış iken en son 1994 yılında revize edilmiştir.(37) I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≥ 7 MET gerektiren (örn: basketbol) aktiviteleri yapabilir.

Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≤ 5 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir.

Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.

Hasta ≤ 2 MET gerektiren aktiviteleri yapabilir

Sınıf IV- İstirahatta semptomatik

Hasta > 2 MET gerektiren aktiviteleri yapamaz

Fonksiyonel kapasite metabolik ekivalan (MET) değeri ile ifade edilmekte olup, 40 yaşındaki 70 kg ağırlığındaki bir insanın istirahat halindeki oksijen tüketimi 3.5 ml/kg/dk veya 1 MET olarak kabul edilmektedir.

NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır.(37)

Killip Sınıflandırması:

Akut miyokard infarktüs sonrası 250 hastanın incelendiği bir çalışmanın ışığında benimsenilen Killip sınıflandırmasında miyokardiyal hasarın derecesine göre 4 evre tanımlanmıştır. Killip I'den IV'de doğru mortalite artmaktadır (Tablo-2).

Tablo 2: Killip sınıflandırması

Killip	Özellik	Mortalite %
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok	6
II	Akciğerlerde raller, S3 galo ve jugular venoz basınç artışı	17
III	Akut pulmoner ödem	38
IV	Kardiyojenik şok	81

Killip kullanılışlı bir sınıflandırma olmasına karşın sınıf II ve III'ün ayırımı her zaman çok kolay olamamaktadır. Ayrıca akciğerde konjesyona bakılmaksızın tüm kardiyogenik şok hastaları sınıf IV'te yer almaktadır. Halbuki konjesiyonun olup olmaması prognozu etkileyebilmektedir.

Etyoloji

Kalp yetersizliği etyolojisinin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. Kalp yetersizliğinin nedenleri arasında intrinsik miyokard hastalıkları, kalbin işyükü artışı, ventrikül doluşunun etkilenmesi,iyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi ve aritmiler bulunmaktadır.(39) Akut pulmoner ödem ve kardiyogenik şok nedenleri kronik kalp yetersizliği nedenleri ile benzerdir.(39) Avrupa'da 75 yaşaltında kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır.(42)Bu nedenle kalp yetersizliği olan hastaların çoğunluğunda sistolik fonksiyon bozukluğu saptanmaktadır. Kalp yetersizliği etyolojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır:

A-İntrinsik miyokard hastalıkları

1-İskemik kalp hastalığı

2-Miyokardit

3-Kardiyomiyopati

4-İnfiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)

B-Kalbin iş yükü artışı

1-Basınç yükü artışı

- a-Sistemik hipertansiyon
- b-Pulmoner hipertansiyon
- c-Aort veya pulmoner darlığı
- d-Aort koarktasyonu
- e-Hipertrofik kardiyomiyopati

2-Volüm yükü artışı

- a- Mitral veya aort yetersizliği
- b- Triküspit yetersizliği
- c- Konjenital sol-sağ şant (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriyozus)

3- Yüksek debili kalp yetersizliği

- a-Tirotoksikoz
- b-Ağır anemi
- c-Gebelik
- d-Arteriyovenöz fistül
- e-Beriberi
- f-Paget hastalığı

C-Ventrikül doluşunun engellenmesi

1-Kapak akımının engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı

2-Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D-İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi

- 1-İlaçlar: Adriamisin, disopiramid
- 2-Mediastinal radyoterapi

E-Aritmiler

Patofizyoloji

Kalp yetersizliği patogenezi genel olarak geçerli ve tüm klinik tabloları kapsayan bir mekanizma ile açıklamak kolay değildir. En sık rastlanan kalp yetersizliği şekli miyokardın kasılma bozukluğu nedeni ile meydana gelen pompa yetersizliği durumudur. Bununla beraber kalbin gevşeme ve genişleyebilme yetersizliği, kapaklar ve diğer kalp yapılarının yapısal ve fonksiyonel bozuklukları, vasküler ve endokrin hastalıklar kalp yetersizliği nedeni olabilirler. Hangi nedenle meydana gelirse gelsin mevcut kalp yetersizliği kardiyak ve ekstra kardiyak kompanse mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır.(şekil 6)(43)

Kardiyak adaptasyon mekanizmaları SV atım volümünü normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir. Miyokard akut ön yük ve ard yük artışına Frank-Starling mekanizması ile kontraktilesini artırarak yanıt verir (Şekil 1)(44).Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofi ile kompanse edilir. Ardından dilatasyon eklendiğinde dekompanse başlar. Kronik volüm yüklenmesinde ise ventrikül dilatasyonu meydana gelir ve ilerleyen dönemde basınç yükü eklenerek ventrikül hipertrofiye uğrar.

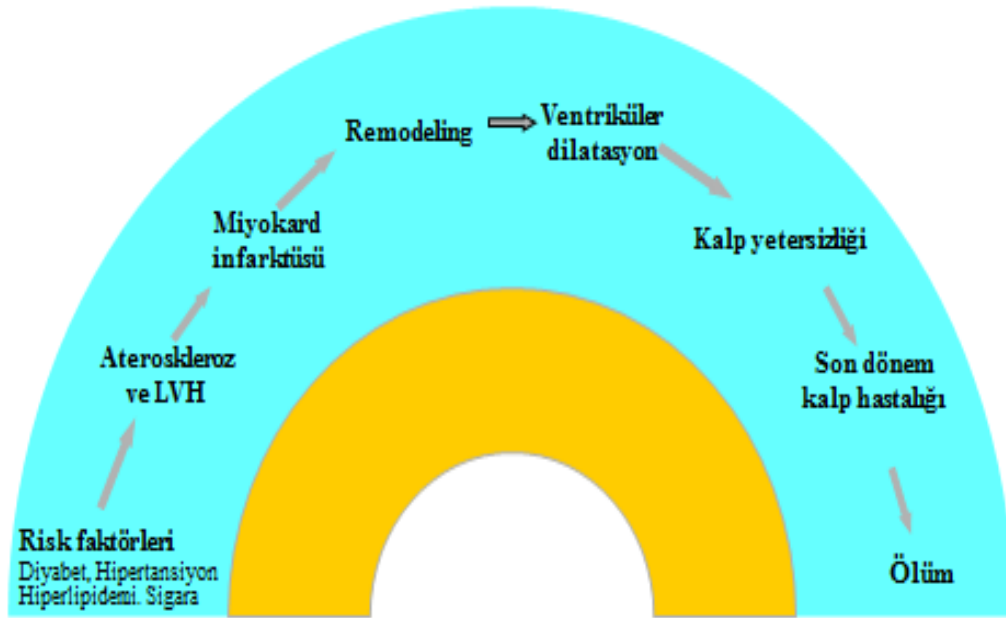
Başlangıçta ventrikül performansını artıran bu fizyopatolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve kalp yetersizliği belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur.

Miyokard performansı ve EF'deki progresif azalma ile sistol ve diyastol sonu volümde artış meydana gelir. Ventrikül volümlerindeki artış ise ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu ventriküler remodeling (yeniden şekillenme) olarak isimlendirilir. Ventrikül dilatasyonu ile birlikte remodeling papiller kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kardiyak performansta ileri derecede azalmaya neden olur.(45) Akut miyokard infarktüsü sonrası remodeling infarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde infarkt bölgesinde başlayan inceltme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda remodeling ise,korunmuş SV fonksiyonu ve SV kavitesi ile beraber

kalınlaşmış ventrikül duvarları(konsantrik SV hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır.(46)

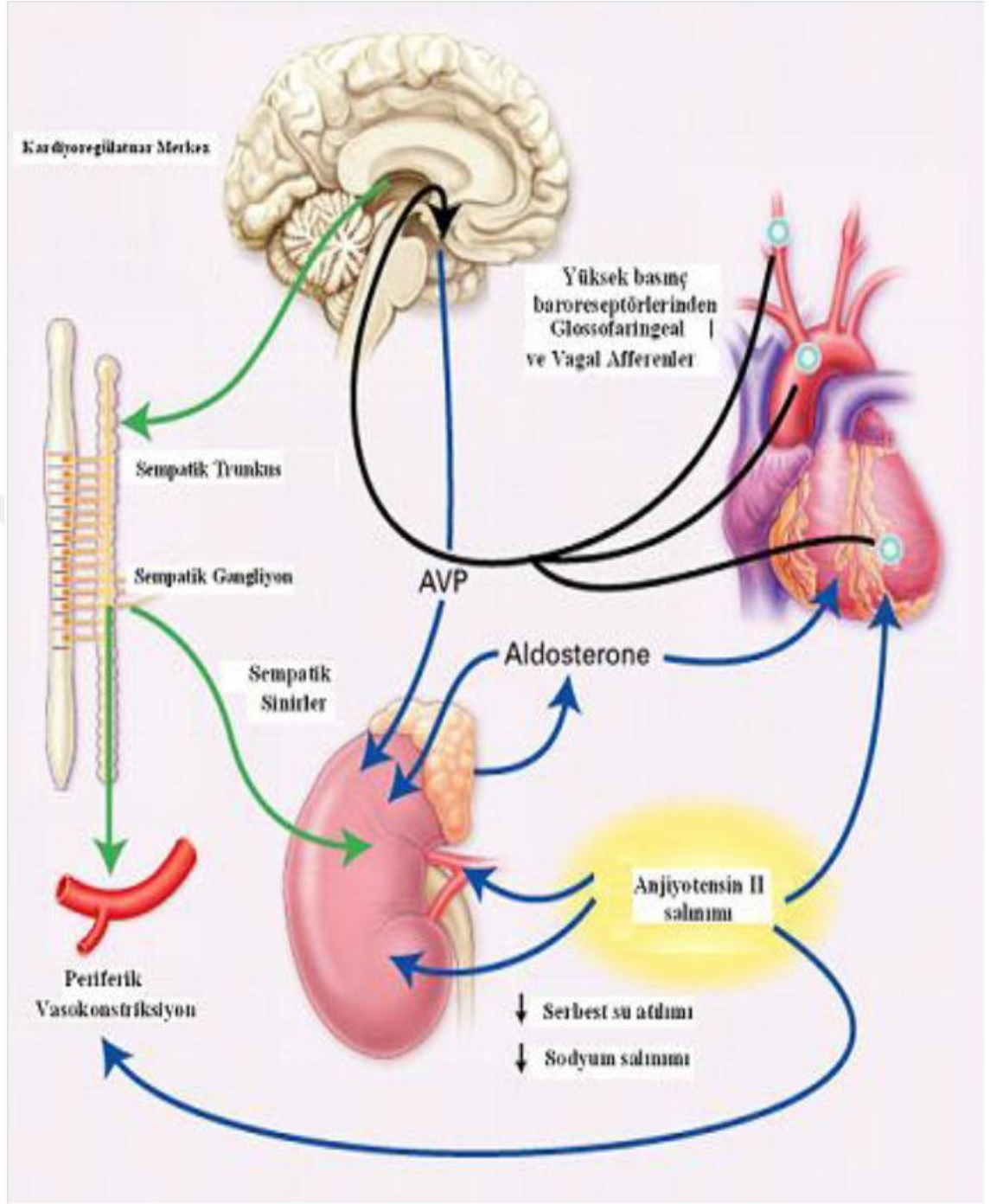
Kalp dışı adaptasyon mekanizmaları intravasküler volüm ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptidler, arginin vasopresin, prostoglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (Şekil 7)(47,48)

Kardiyovasküler Süreç



Dzau V, Braunwald E. Am Heart J. 1991;121:1244-1263.

Şekil 7: Kalp Yetersizliği Patogenezi



Şekil 8: Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları

Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstrüksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS' ı aktive etmektedir. Ayrıca

supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vasokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorbsiyonuna ve kalp miyositlerinde remodelinge neden olmaktadır.

Kalp Yetersizliğinin Tanısı

1.Belirti ve bulgular

KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir. (tablo 2) Çevresel (periferik) ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgülü olmayan bir bulgudur. Sodyum ve su tutulumundan kaynaklanan bulgular (örn. periferik ödem) diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır (aynı hastayı muayene eden farklı hekimler arasında görüş birliği zayıftır) (49,50)

Hastanın tıbbi öyküsü de çok önemlidir. KY, ilişkili tıbbi öyküsü (örn. kardiyak hasara neden olabilecek potansiyel nedenler) olmayanlarda oldukça nadirken, belirli özellikler, özellikle geçirilmiş miyokart enfarktüsü gibi uygun bir öyke, uyumlu belirti ve bulguları olan hastalarda, büyük ölçüde KY olasılığını artırır. (49,51) Bu nokta, güvenilir şekilde KY tanısı koyabilmek için, hastanın belirti ve bulgularından sorumlu olduğu düşünülen yapısal veya işlevsel kalp hastalığının nesnel kanıtlarını elde etmenin gerekliliğinin altını çizmektedir.

Tablo 3: Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

Nefes darlığı	Akciğer dinleme bulguları (raller)
Efor dispnesi	Periferik ödem
Ortopne	Boyun ven dolgunluğu
Paroksizmal nokturnal dispne	Hepatomegali
Ayak bileği ödemi	Hepatojuguler reflü
Yorgunluk, halsizlik	Taşikardi
Öksürük	S3 galo
İştahsızlık	Kardiyak üfürümler
Çarpıntı	Kalp büyümesi
Nörolojik şikayetler (Baş dönmesi, senkop ve konfüzyon)	Santral venöz basınçta yükselme
	Pulsus alternans

2.Tanısal incelemeler

1. Ekokardiyogram,elektrokardiyogram ve laboratuvar testleri

Ekokardiyogram kalp boşluklarının hacimleri, ventrikul sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında hızlı bilgiler verir.(52,53) EKG, sinoatriyal hastalık, atriyoventrikuler (AV) blok veya anormal intraventrikuler ileti gibi, kalp ritmini ve elektriksel iletiyi gösterir. EKG aynı zamanda, SV hipertrofinin kanıtlarını ya da Q dalgalarını (canlı miyokart kaybına işaret eder) göstererek KY etiolojisine yönelik bilgi sağlayabilir. KY akut olarak karşımıza çıkan ve tamamen normal EKG'si olan hastalarda çok nadirdir (yaklaşık <2)(49,54,55,56) Akut olmayan biçimde karşımıza çıkan hastalarda,normal EKG'nin negatif ongordurucu değeri daha düşüktür (yaklaşık <10-14).

Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler, özellikle renin-anjiyotensin-aldosteron blokajının güvenle başlanabileceğinin belirlenmesi (bobrek işlevleri ve potasyum) ve aneminin dışlanması (KY'yi taklit edebilir veya şiddetlendirebilir) ve sağlayacakları diğer faydalı bilgiler açısından mutlaka gereklidir. İlk kez beyinde tespit edilmesine rağmen kalpte de bulunan beyin natriüretik peptid (Brain natriuretic peptide,BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) düzeylerindeki artış KY kuşkusunu olanlarda değerlendirilebilir.BNP>35 pg/ml ve/veya NT-proBNP>125

pg/ml değerlerinin hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliği için tanısal değeri bulunmaktadır.(57)Genellikle diğer testler, yalnızca tanının kesin olmadığı durumlarda(örneğin ekokardiyografik görüntüler suboptimal ise ya da nadir rastlanan kardiyak nedenler söz konusuysa veya kalp-dışınedenlerden şüpheleniliyorsa) veya hastanın kardiyak probleminin altta yatan nedenlerinin daha iyi değerlendirilmesi için (şüpheli KAH için perfuzyon görüntüleme veya anjiyografi, ya da miyokardın infiltratif hastalıkları için endomiyokardiyal biyopsi) gereklidir.

2.Telekardiyografi

Tanıda göğüs X-ray grafisi önemlidir.Telekardiyografide pulmoner ödem, kardiyomegali, kerley B çizgileri, plevral effüzyon, kapak ve/veya doğumsal hastalıklarına bağlı değişiklikler değerlendirilmelidir. Alvoeler ödem, interstisyel ödem ve pulmoner venöz basınç artışına bağlı sefalizasyonun(geyik boynuzu) varlığında tanısal özgüllük >%90 olmaktadır.(58)

3. Kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografi

Sağ kalp kateterizasyonu ventriküler doluş basıncı, vasküler direnç ve kardiyak debi hakkında bilgi vermektedir.Koroner anjiyografi ise anjina pectoris veya koroner arter hastalığı için güçlü risk faktörleri olanlar ve akut koroner sendrom sonrası kardiyojenik şok tablosunda olanlarda tedavi stratejisini belirlemek için önerilmektedir.(59)

4. Endomiyokardiyal biyopsi

Kalp yetersizliğinin tanısında rutin uygulanan bir test değildir. Genellikle sağ ventrikülden olmak üzere özel miyokard hastalıkların (infiltratif olanlar: amiloid, sakoidoz, hemokromatoz, eozinofilik miyokardit ve restriktif kardiyomiyopati) tanısında miyokardiyal biyopsi bulgularınıya destek sağlamaktadır.(59)

5. Diğer yöntemler

Magnetik resenans yöntemiyle, ventrikül fonksiyonları,volümleri, kitlesi, miyokardın kalınlığı ve duvar hareketleri yanı sıra miyokardiyal trombüs veya kitle, kapaklar,perikard ve doğumsal defektler, inflamasyon veya infiltrasyon

değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Dispnesi olan ve kesin tanı konulamayan hastalarda pulmoner fonksiyon testleri ve egzersiz testi sırasında maksimal oksijen tüketiminin değerlendirilmesi önerilen testler arasında yer almaktadır. Aritmi veya senkobi olan hastalarda EKG holterinin değerlendirmesi önem taşımaktadır. Kalp hızı, atriyal ve ventriküler aritmilerin değerlendirmesi prognozu ve tedaviyi yönlendirmeye ışık tutmaktadır (59).

Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler ve non-farmakolojik, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir. Ayrıca spesifik hasta gruplarında, özellikle yaşlılarda bulunan diyastolik kalp yetersizliği gibi durumlarda spesifik tedavi gerekebilmektedir.

Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını onlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark edilmiştir.(60)Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum, sıklıkla SV'de tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriuretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir.(61,62) Belirtilerin rahatlatılması, yaşam kalitesinin iyileşmesi ve işlevsel kapasitenin artışı hastalar için de azami öneme sahiptir; ancak bunlar pek çok çalışmada birincil sonlanım noktası olarak kabul edilmemiştir.(63)Bu, kısmen ölçümlerinin zor olması, kısmen de önceki çalışmalarda bu sonlanım noktalarını iyileştiren tedavilerden bazılarının sağkalımı azalttığına gösterilmesi ile ilişkilidir.(64,65)Ancak, etkin farmakolojik tedaviler ve KRT(Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi), hem bu sonlanım noktalarını iyileştirmekte, hem de mortalite ve hastane başvurularını azaltmaktadır.

Anjiyotensin donüştürücü enzim inhibitörleri/reseptör blokerleri ve betablokerler

Betablokerlerle yapılmış temel çalışmalar, ACE inhibitörü ve çoğu olguda bir diüretik tedavi almasına rağmen devam eden belirtileri ve ısrarcı düşük EF değerleri olan hastalarla yürütülmüştür.Buna rağmen, bu tedavilerin birbirlerini tamamlayıcı olduğu ve DEF-KY tanısı konduktan sonra mümkün olan en kısa sürede bir

betabloker ve bir ACE inhibitörü tedavisinin başlatılmasına ilişkin görüş birliği bulunmaktadır.(66,67,68) Bu kısmen, betablokerler sıklıkla EF’de önemli derecede iyileşme sağlarken, ACE inhibitörlerinin SV yeniden şekillenmesi (remodeling) üzerindeki ılımlı etkisi nedeniyledir. Ek olarak, betablokerler anti-iskemik ajanlardır, olasılıkla ani kardiyak ölüm riskini azaltmada daha etkilidir ve toplam mortalitede carpıcı ve erken bir azalma sağlarlar(69,70)

ARB’ler temel olarak ACE inhibitörünü tolere edemeyen hastalara alternatif olarak önerilir.(71)

Mineralokortikoid/aldosteron reseptör antagonistleri

Spironolakton ve eplerenon aldosteron ve diğer kortikosteroidleri bağlayan reseptörleri bloke eder ve en uygun şekilde MRA’lar olarak tanımlanırlar. Kalp Yetersizliğinde Hafif Hastalarda Eplerenonun Hastaneye Yatış ve Sağkalım Çalışması (Eplerenon in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure - EMPHASIS-HF)(72) araştırma grubuna alınan hastaların riski artıracak ek özelliklere (yeni kardiyovasküler nedeni hastaneye yatış veya yüksek natriüretik peptit konsantrasyonu) sahip olmasını gerektirse de, MRA’ların faydaları tüm sistolik KY hastalarında genişletilebilir.

İvabradin

İvabradin sinus düğümündeki If kanallarını inhibe eden bir ilacıdır. Tek bilinen farmakolojik etkisi sinus ritmindeki hastalarda kalp hızını yavaşlatmasıdır (AF’de ventrikul hızını yavaşlatmamaktadır). İvabradin kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü ya da KY nedeni hastaneye yatışlardan oluşan birincil sonlanım noktasını azaltmamasına rağmen iyi tolere edilmiştir.(73)

Digoksin ve diğer dijital glikozidleri

Semptomatik KY ve AF’si olan hastalarda, öncelikle diğer tedavilerin tercih edilmesine rağmen, ventrikul hızını yavaşlatmak amacıyla digoksin kullanılabilir. Digoksin ayrıca,

SVEF $\leq$ %40 ve semptomatik KY olan sinus ritmindeki hastalarda kullanılabilir(74). Digoksin tedavisi sinüs ritminde olan hastalarda mortaliteyi azaltmamakla beraber maksimum kalp yetersizliği tedavisine rağmen semptomları gerilemeyen hastalarda hastaneye yatışı azaltması ve semptomları geriletmesi nedeniyle önerilmektedir(75)

Hidralazin ve isosorbid dinitrat kombinasyonu

Yalnızca erkeklerin dahil edildiği (ve KY tedavisinde ACE inhibitörü veya betablokerlerin kullanımından önce), nispeten küçük bir RKC’de bu vazodilatör kombinasyonu plasebo ile karşılaştırıldığında mortalitede sınırlı bir azalma sağlamıştır.(76,77)

Diüretikler

KY’li hastalarda, ACE inhibitörleri, betablokerler ve MRAlardan (ve diğer tedavilerden) farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri araştırılmamıştır. Ancak, diüretikler nefes darlığı ve odemi rahatlatır ve bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, EF ne olursa olsun, önerilirler. Kıvrım (loop) diüretikleri, daha hafif ve uzun süreli bir diurez oluşturan tiazidlere göre daha yoğun ve kısa süreli bir diurez oluştururlar. Tiazidler böbrek işlevleri azalmış hastalarda olasılıkla daha az etkilidir. Kıvrım diüretikleri, genellikle DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilirler, ancak bu iki ilaç sinerjistik olarak etki eder ve kombinasyonları dirençli odemin tedavisinde (sıklıkla gecici bir süreyle) kullanılabilir.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin cerrahi dışı cihaz tedavisi

KY’li hastalarda, özellikle daha hafif belirtileri olanlarda, ölümlerin yaklaşık yarısı aniden ve beklenmedik şekilde ortaya çıkar; çoğu olmasa da, önemli bir kısmı ventriküler aritmilerle ilişkilidir. Buna karşılık diğerleri bradikardi ve asistoliyle ilgili olabilir. Bu yüzden KY’de ani ölümün önlenmesi önemli hedeflerden biridir. Daha önce bahsedilen hastalığın seyrini değiştiren başlıca norohumoral antagonistler ani ölümü azaltsalar da, tamamen ortadan kaldırmazlar. Özgün antiaritmik ilaçlar bu

riski azaltmazlar (hatta arttırabilirler)(78)Bu nedenle, ventriküler aritmilerden olum riskini azaltmada ICD'ler önemli bir role sahiptir.

Mekanik Destek ve Cerrahi Tedavi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi(KRT) EF <% 35, QRS süresi >120 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir.İnternal kardiyak defibrilatör tek başına ani kardiyak arrest öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber SV sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi A).Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (sınıf I ve kanıt düzeyi C)(79).

Kalp Yetersizliğinde Prognoz

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır.(80,81) Framingham kalp çalışmasının 1946 ile 1988 yılları arasındaki verilerinde kalp yetersizliği tanısından sonra ortalama yaşam süresi erkeklerde 1,7 yıl ve kadınlarda 3,2 yıl olmakla beraber,yeni çalışmalar kadın ve erkeklerde bunun benzer oranda olduğu yönündedir.(80,82) Sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuş olan hastaların prognozu, sistolik fonksiyonu bozuk olanlardan daha iyidir.(82)Ölümlerin % 90'dan fazlası kardiyovasküler kökenlidir.Sıklıkla progresif kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile hastalar kaybedilmektedir. Kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile ilişkili birçok önemli faktör bulunmaktadır.(82,83) Bunlar klinik (egzersiz/fonksiyonel ve demografik özellikler), yapısal (ventriküler fonksiyonlar), hemodinamik, biyokimyasal (nörohormonal), elektrofizyolojik ve tedavi ile ilişkili faktörler olarak sınıflandırılabilir.(82,83) Son iki dekatta 50'den fazla değişken mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Ancak tüm bu mortalite belirleyicilerinin bir arada değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.Bununla beraber birçok çalışmanın multivaryans analizinde mortalite ile ilişkili bulunan parametreler güçlü derecede mortalite belirleyici, bazı multivaryans analizlerde ve tüm univaryans analizlerde mortalite ile ilişkili bulunan parametreler orta derecede mortalite belirleyici, bazı univaryans analizlerde mortalite ile ilişkili bazılarında ilişkisiz bulunan parametreler

ise zayıf derecede mortalite belirleyici olarak kabul edilmektedir.(83) Bununla beraber derecelendirmeye alınmayan ve bazı çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunan parametreler ise kanıtlanmamış mortalite belirleyicisi olarak sınıflandırılmaktadır.

2.6. KALP YETMEZLİĞİNDE KARDİAK FİBROZİS

Fibrozin dağılımı ve yaygınlığı kalp yetmezliğinin etyolojisine bağlıdır. İskemik kardiyomiyopatide ;tipik olarak subendokardiyumda yerleşen iskekiye sekonder onarım süreciyle oluşan fibrotik skar alanları mevcuttur(84) Noniskekiye kardiyomiyopatide ise düzensiz bir şekilde reaktif ve reпаратif fibrozis alanları vardır(85). Bu nedenle kardiyak MR da iskemik ve noniskekiye kardiyomiyopatide geç godalinyum tutulumu farklı alanlarda görülür. İskemik kardiyomiyopatide subendokardiyal veya transmural tutulum varken, noniskekiye kardiyomiyopatide miyokard içinde yama tarzında veya çizgisel tarzda tutulum olur(86).

Miyokardiyal fibrozis miktarının artması sol ventrikül duvar kalınlığını artırır, kompliyansını azaltır, sistolik ve diastolik disfonksiyona yol açarak kardiyak outputu düşürür(87). Kardiyak remodeling kalp yetmezliği gelişmesinde anahtar rol oynar. Sol ventrikül remodeling ile elipsoid şeklini kaybederek sferik hale gelir(87). Bu deformasyon ile duvar stresi artar, oksidatif stres ile inflamatuvar süreç tetiklenir. Geometrideki bu değişim kalp yetmezliğinin progresyonunu belirler. Miyokart enfarktüsü sonrası progresif sol ventrikül dilatasyonu advers kardiyak olaylarla yakından ilişkilidir(88). Akut miyokart enfarktüsünde lokalizasyon ve mural tutulum (anterior transmural enfark gibi) advers remodeling ve kötü sonuçlanımlarla ilişkilidir(89).

Kardiyak fibrozis ve sol ventrikül remodelingi

Kalp yetmezliğinde sol ventrikül remodelingi farmakolojik önleme yöntemleri mevcuttur. Bunlardan biri olan renin anjiyotensin aldesteron sistemi(RAAS) blokerleri kalp yetmezliği ve sol ventrikül remodeling patofizyolojisinde önemli rol oynar(91,90). Kalp yetmezliğinde spiranolakton ve kandesartanın birlikte kullanıldığında sol ventrikül volüm ve kitlesinde azalma olduğu çalışmalarla gösterilmiştir(92).

Kalp yetmezliğinde kullanılan başka bir ilaç grubu da beta blokerlerdir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda karvedilolün sol ventrikül remodelinginin sebep olduğu sol ventrikül end-sistolik volümünü azalttığı ve EF yi iyileştirdiği gösterilmiştir(93).Sol ventrikül remodelingi önlemeye yönelik yeni farmakolojik ajanlar arasında antioksidanlar,fosfodiesteraz 5A inhibitörleri,metalloproteinaz inhibitörleri,siklik guanil siklaz aktivatörleri sayılabilir(94).Sistolik kalp yetmezliğinde kullanılan kardiyak resenkronizasyon tedavileri ile başarı oranı revers sol ventrikül remodelingi ne kadar fazla ise o oranda azalır(95).Farmakolojik cihaz terapilerine rağmen sol ventrikül remodelingi baş edilmesi gereken bir sorun olmaya devam etmektedir.

Kardiyak fibrozis ve diastolik disfonksiyon

Sol ventrikül dolumu ve miyosit relaksasyonu diastol sırasında gelişen birçok faktöre bağımlı olarak değişir.Bu faktörler arasında kalbin önyükü ,sistolik fonksiyon,miyokardiyal iskemi,kalp hızı,intraselüler kalsiyum oranı sayılabilir(96).Kollajenin moleküler metabolizması ile kardiyak fibrozis arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamış olsa da miyokardiyal zedelenme sonrası gelişen diastolik disfonksiyonda kollajen depozitlerinin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir(97).Dilate kardiyomiyopatide artmış tip I kollajen miyosit kontraktilitesini azaltıp duvar sertliğine neden olarak sistolik ve diastolik disfonksiyona yol açar(98).Fibrozis ventrikül kompliyansını azaltarak sol ventrikül dolum basıncını düşürür(99).Sol ventrikül fibrozisi sistolik fonksiyondan önce diastolik fonksiyonu bozar(100).Doku doppler ekokardiyografinin kullanıldığı bir çalışmada dilate kardiyomiyopati benzer sistolik fonksiyona sahip hastalarda fibrozisin yoğun olduğu grupta diastolik disfonksiyonun daha erken başladığı saptanmıştır(101).Diastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinde prognozu belirleyen önemli faktörlerden biridir.Bu nedenle buna yol açan kardiyak fibrozisi tedavi etmek temel amaçlardan biri olmalıdır.

Kardiyak fibrozis ve prognoz

Miyokardiyal fibrozis etyolojiye göre yaygın veya lokal olabilir.Progresif remodeling,diastolik-sistolik disfonksiyon ve aritmilere yol açarak prognozu

etkiler(102).İskemik veya noniskemik kardiyomiyopatide miyokardiyal fibrozis,kötü sonlanımları öngeren EF gibi parametrelerle birleştirildiğinde güçlü bir prediktif değer halini alır(103).Noniskemik kardiyomiyopati hastalarında ventriküler fonksiyonun iyileşmesini öngörmeye miyokardiyal fibrozisin yokluğu %90.5 sensitivite,%79.2 spesifite,%80 pozitif prediktif değer,%90.9 negatif prediktif değer ile ilişkilendirilmiştir(104).Bir sağkalım çalışmasında EF <%30 olan hastalarda kardiyak fibrozisin en önemli bağımsız değişken olduğu bulunmuştur(105).

Bunların yanında miyokardiyal fibrozis aritmilere de zemin hazırlayabilir. Elektrofizyoloji çalışmalarında miyokardiyal skar dokusu etrafında oluşan reentry halkasının monomorfik VT(ventriküler taşikardi) ye sebep olduğu gösterilmiştir(106).Noniskemik kardiyomiyopatide skar lokalize olmadığından buradaki reentry ile oluşan sustained VT nin prognozu daha kötüdür(107).Noniskemik kardiyomiyopatide miyokardiyal dokunun %25 inden fazlası etkilendiğinde EF etkilenmemiş olsa bile sustained VT ye zemin hazırlar(107).Dilate kardiyomiyopatide kardiyak resenkronizasyon(108),ventriküler asist device(109), veya cerrahi ventriküler restorasyon gibi tedavi seçeneklerinden hangisinin uygun olup olmayacağını öngörmeye kardiyak fibrozis derecesinin önemi büyüktür(110).

Kalp yetmezliğinde benzer EF ye sahip hastalar bile farklı semptomatik özelliklere sahiptir.Bu nedenle terapötik yaklaşımda noninvaziv tanı yöntemlerini kullanmak fayda sağlayabilir.Ekokardiyografi kardiyak resenkronizasyon terapisi öncesi hasta seçiminde kullanılan yaygın bir yöntemdir.Fakat ekokardiyografi ile belirlenen hastaların %20-30 unda resenkronizasyonla tedaviye yanıt alınamamaktadır(111).White ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak resenkronizasyon öncesi kardiyak MR ile %15 ten fazla skar dokusu olan hastaların klinik sonuçları öngörmeye daha iyi olduğu görülmüştür(%85 sensitivite,%90 spesifite)(108).Kardiyak fibrozisin miktarı ve miyosit kaybının derecesi resenkronizasyon ile iyileşme olup olmayacağını öngörebilir(109).Dolayısıyla alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesini gündeme getirir.

3. ÇALIŞMA METODU

Hasta Seçimi:

Çalışmamıza, 01/2017-02/2018 tarihleri arasında, çeşitli sebeplerden kardiyak MR istenen (kardiyak kitle-trombüs araştırılması, canlılık araştırılması, ejeksiyon fraksiyonu hesaplanması, aritmogenik sağ ventriküler displazi şüphesi vb) 18 yaş ve üzeri 65 hasta alındı. Bu hastalar önce EF (ejeksiyon fraksiyonu) $\geq 40\%$ olan (n=45 yaş: $60,56 \pm 8,67$) çalışma grubu ve kardiyak MR sonucu normal çıkan (n=20 yaş: $37,55 \pm 9,96$) kontrol grubuna ayrıldı. Çalışma grubuna alınan hastalar daha sonra, MR ile kardiyak fibrozis saptanan (n=25) ve fibrozis saptanmayanlar (n=20) olarak 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasındaki serum PIIINP düzeyi ve kardiyak fibrozis arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

Kardiyak MR Protokolü:

Görüntüleme Kazançları:

Görüntüler 1.5 T tarayıcıları (MAGNETON Aera, Siemens, Erlangen, Germany) kullanılarak full myokardial kapsamı ile kazandırılmıştır. Dengeli steady-state serbest presesyon dizileri üçlü uzun aksis yüzeylerinde nefes tutma film görüntülemesi kullanılarak saptanmış ve atrioventriküler ringten apekse kadar devamlı kısa aksis kesitleri alınarak gözetlenmiştir. Geç arttırma görüntüleri 0.1mmol/kglık intravenöz gadolinium kontrast maddesi (gadopentetate dimeglumine/gadobutrol, Bayer, Berlin, Germany) dönüşüm kurtarma hazırlanmış gradient echo dizilimi ile enjekte edildikten 10 dakika sonra elde edilmiştir. Dönüşüm zamanı iki ortogonal kodlama fazı yönlerinde normal myokardium görüntüleri kullanılarak artefaktı çıkarmak için sıfıra optimize edilmiştir.

Görüntü analizi:

Gözetlenmiş görüntüler workstation'a (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) transfer edilmiştir. Fonksiyonel analiz için software programları, Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) kullanılmıştır.

CMRI Data Analizi:

Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar manuel olarak software sistemleri ve fonksiyonel analiz yöntemleri kullanılarak izlenmiştir. End- diastolik ve end- sistolik safhaları her çalışmada Argus (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) Software sistemi kullanılarak belirlenmiştir. Her safhanın tespiti için ventricülün ortasında en büyük ve en dar ventriküler boşluk diyetreleri kullanılmıştır. Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar her iki safhada da manuel olarak kısa aksis görüntülerinde izlenmiştir. Endokardiyumun sınırları chamberlar kann dolduğı zaman aralarında oluşan yoğunluk farkı ve myokardiyumun orta derece yoğunluğu kullanılarak izlenmiştir. Papillar kasları LV volümetrik analizine dahil edilmiştir. Epikardiyal sınırlar saptanırken interventriküler septum LV hacmine dahil edilmiştir. Kan ile dolu olan myokardiyumun en az %50 si tarafından sarılan en temel kesit sol ventrikülün bazal segmenti ile aynı şekilde saptanmıştır. Bu, sol chamber ventriküler hacmine dahil edilmiştir. Apeks tüm kardiyak döngüsü boyunca belirgin bir lumen ile son kesit olarak belirlenmiştir.ESV, EDV, SV, EF VE LV myokardiak kütleleri Simpson' un kurallarına uygun olarak saptanmıştır. Dataların girilmesinden sonuçların gözetlenmesine kadar geçen süreç her hasta için ayrı ayrı hesaplanmıştır.CMR görüntüleri re-analize edilmiş ve Amerikan Sağlık Örgütü tarafından sonuçların standartlaştırılmasının gelişimi için önerilen 17-segmentli kardiyak model kullanılarak belgelendirilmiştir. Sol ventrikül kısa aksis görüntüleri ile bazal, mid ve apikal segmentlerden değerlendirilmiştir. Bazal ve mid boşluklar altı eşit segmente bölünmüş ve “anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral, ve anterolateral” olarak adlandırılmıştır. Apikal segment dört alt segmente bölünmüş ve “anterior, septal, inferior, ve lateral” olarak adlandırılmıştır. Apikal başlık “apex”olarak isimlendirilmiş ve 17. segmentte oluşturulmuştur. LGE görsel bir değerlendirme ile onaylanmış ve her segment, iki noktalı skala üzerinde (segmental fibrosis score): 0 = absent LGE, 1 = present LGE; Kaandrop metodu kullanılarak ve çalışanlar tarafından sahiplenilen çizgisel sıklıklar ve hastalarda düzensiz arttırılan NDCM ile derecelendirilmiştir.Kardiyak fibroz indeksi Hastalar sol ventrikülün herhangi bir segmentindeki fibroz varlığına (Grup 1) ve yokluğuna (Grup 2) bağlı olarak iyi ayrı safhada alt gruplandırılmıştır.

NTPIII Kan Örneklemeesi:

Plazma NTPIII seviyesi için kan örnekleri antecubital venden alınarak gözlenmiş ve buz üzerine yerleştirilmiş ethylenediamine tetra acetic acit tüplerinde biriktirilmiştir. Biriktirilen her örnek 5 dakikalığına 2000 gramda ve 30 dakikalığına 4 °C de santrifüjlenmiştir. Daha sonra ayrıştırılan plazma donmuş bir şekilde gözetleme zamanına kadar -40 °C de tutulmuştur. NTPIII seviyesi bir tahlil cihazı (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) ile ölçülmüştür.

İstatistiksel İncelemeler:

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra normal dağılım gösteren nicel verilerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen verilerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. PIINP için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık en az $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir. Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir. Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür. Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

4. İSTATİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Çalışma 48'i (%73,8) erkek;17'si (%26,2) kadın olan toplam 65 olgu üzerinde yapılmıştır.Yaşları 19 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 53,48±13,98 yıldır.

Tablo 4: Tanımlayıcı özelliklerin gruplara göre karşılaştırmaları

		Toplam (n=65)	Çalışma grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=20)	p
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-76 (57)	38-76 (64)	19-55 (37,5)	^a 0,001*
	<i>Ort±Ss</i>	53,48±13,98	60,56±8,67	37,55±9,96	
Cinsiyet; n	Erkek	48 (73,8)	37 (82,2)	11 (55,0)	^b 0,021*
(%)	Kadın	17 (26,2)	8 (17,8)	9 (45,0)	
KAH; n (%)		38 (58,5)	38 (84,4)	0 (0)	^b 0,001*
ACE; n (%)		32 (49,2)	29 (64,4)	3 (15,0)	^b 0,001*
ARB; n (%)		14 (21,5)	14 (31,1)	0 (0)	^c 0,003*
STATIN; n (%)		43 (66,2)	40 (88,9)	3 (15,0)	^b 0,001*
MRA; n (%)		31 (47,7)	31 (68,9)	0 (0)	^b 0,001*

^aStudent t Test

^bPearson Ki-kare Test

^cFisher's Exact Test

* $p<0.05$

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışma grubu olguların yaşları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Cinsiyet dağılımları da gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$); erkek oranı çalışma grubunda kadın oranı ise kontrol grubunda yüksek olarak saptanmıştır.

KAH; ACE,MRA ARB; statin kullanımı çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,001$; $p=0,003$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$).

Tablo 5: Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin ve MR bulgularının incelenmesi

		Toplam (n=65)	Çalışma grubu (n=45)	Kontrol grubu (n=20)	^dp
NLR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,9-17,5 (2,8)	0,9-17,5 (3,5)	1,4-3,2 (1,8)	0,003**
	<i>Ort±Ss</i>	3,20±2,40	3,68±2,72	2,12±0,66	
CRE	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,4-3,2 (0,8)	0,6-3,2 (1)	0,4-1 (0,8)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	1,03±0,47	1,16±0,49	0,73±0,16	
GFR	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	19-147 (85)	19-105 (73)	95-147 (116)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	84,51±30,02	69,36±21,65	118,60±13,48	
LV ejection fraction (%)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	23-70 (35)	23-39 (31)	63-70 (67)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	42,20±17,19	31,22±5,26	66,90±2,13	
LVEDV (mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	102-359,9 (186)	131-359,9 (212)	102-159 (132)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	196,93±68,04	225,73±62,11	132,15±16,71	
LVESV (mL)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	30-275 (109)	74-275 (136)	30-71 (49)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	120,38±65,14	150,26±55,98	53,15±12,85	
PIIINP	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	31,9-1169,2 (109,6)	47,7-1169,2 (136)	31,9-167 (80,5)	0,001**
	<i>Ort±Ss</i>	181,36±211,97	224,44±241,99	84,45±38,12	
^d Mann Whitney U Test		**p<0.01	*p<0.05		

Nötrofil lenfosit oranları çalışma grubu olgularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$). Kreatinin düzeyleri yine çalışma grubunda anlamlı düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). GFR düzeyleri ise çalışma grubu olgularda anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur ($p<0,01$). LV ejection fraction ölçümleri yine çalışma grubunda anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,01$). LVEDV ve LVEDS ölçümleri ise çalışma grubu olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Gruplara göre olguların PIIINP ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış ($p=0.001$; $p<0.01$) ve hasta olgularda PIIINP düzeyi kontrol grubu olgulardan yüksek bulunmuştur. Bu anlamlılıktan yola çıkarak kalp yetersizliği tanısında PIIINP için cut off noktası hesaplanması düşünülmüştür.

Bu değerlendirme yapılmadan önce çalışma ve kontrol gruplarında PIIINP ile yaş ilişkisi incelenmiş her iki grupta yaş ile aralarında bir korelasyon saptanmamıştır (*çalışma* $p=0,395$; *kontrol* $p=0,068$; $p>0,05$).

Çalışma ve Kontrol Gruplarına Göre PIIINP için Cut-off Belirleme

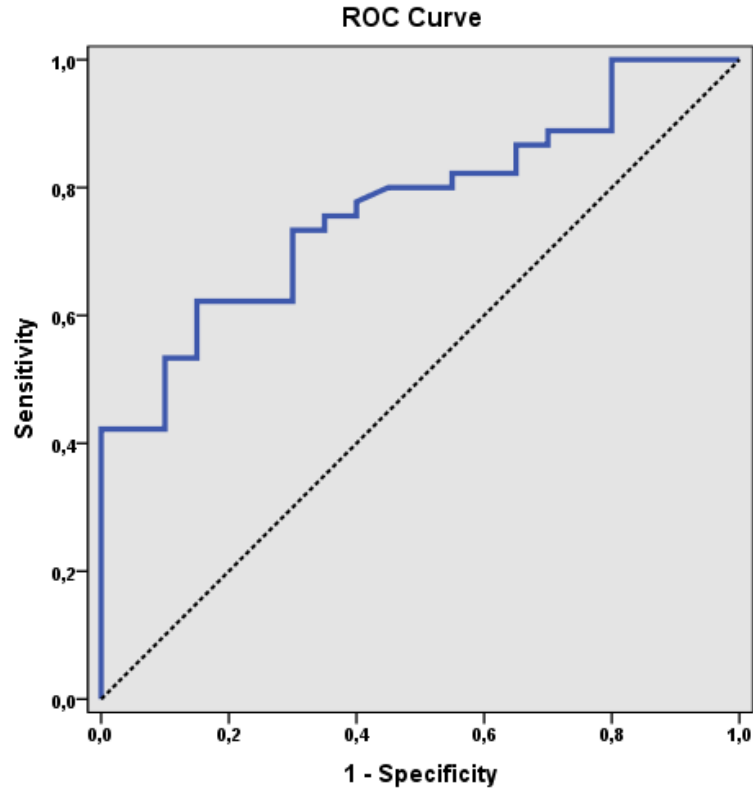
Gruplara göre olguların PIIINP ölçümleri arasındaki farklılıktan dolayı cut-off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 6: PIIINP İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
PIIINP	≥105	66,67	70,00	83,33	48,28	0,771	0,657-0,884	0,001**

Gruplara göre PIIINP için cut-off noktası 105 ve üzeri olarak saptanmıştır. PIIINP ölçümünün 105 kesme değeri için; duyarlılık %66.67, özgüllük %70.00, pozitif kestirim değeri %83.33, negatif kestirim değeri %48.28 ve doğruluk %67.69'dur.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %77.1 standart hatası %5.8 olarak saptanmıştır.



Şekil 9: Gruplara göre PIIINP düzeyine ilişkin ROC eğrisi

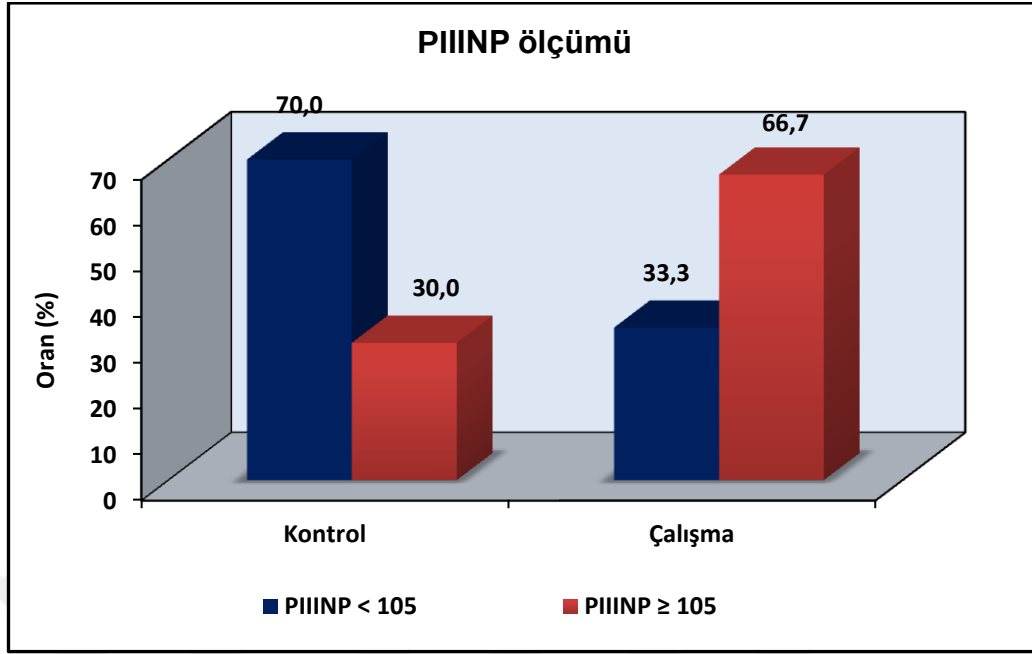
Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubu ile PIIINP (Kesme Değeri 105) İlişkisi

		PIIINP				<i>p</i>
		< 105		≥ 105		
		n	%	n	%	
Gruplar	Kontrol	14	70,0	6	30,0	0,006**
	Çalışma	15	33,3	30	66,7	

^bPearson Ki-kare Test

** $p < 0.01$

Gruplar ile PIIINP düzeyinin 105 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.006$; $p<0.01$). PIIINP düzeyi 105 ve üzeri olan olgularda hastalık görülme riski 4.667 kat fazladır diyebiliriz. PIIINP için ODDS oranı 4.667 (%95 CI: 11.493-14.586)'dir.



Şekil 10: Gruplar ile PIIINP (Kesme Değeri 105) İlişkisi

Tablo 8: Kalp Yersizliği olgularında Kardiyak Fibrozis'e göre Değerlendirmeler

		Kardiyak Fibrozis		p
		Var (n=25)	Yok (n=20)	
Yaş (yıl)	Min-Mak	46-76 (64)	38-75 (63,5)	^a 0,506
	(Medyan)			
	Ort±Ss	61,84±7,53	58,95±9,86	
Cinsiyet; n (%)	Erkek	24 (96,0)	13 (65,0)	^c 0,015*
	Kadın	1 (4,0)	7 (35,0)	
KAH; n (%)		24 (96,0)	14 (70,0)	^c 0,034*
ACE; n (%)		12 (48,0)	17 (85,0)	^b 0,010*
ARB; n (%)		11 (44,0)	3 (15,0)	^b 0,037
STATIN; n (%)		22 (88,0)	18 (90,0)	^c 1,000
MRA; n (%)		15 (60,0)	16 (80,0)	^b 0,150
^a Student t Test		^b Pearson Ki-kare Test		^c Fisher's Exact Test *p<0.05

Kardiyak Fibrozis olan ve olmayan olguların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); Cinsiyet dağılımları da

gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$); erkek oranı fibrozis görülenlerde yüksek olarak saptanmıştır.

KAH varlığı fibrizis görülenlerde anlamlı düzeyde yüksek iken; ACE inh kullanma oranı fibrozis görülenlerde düşük olarak saptanmıştır ($p=0,034$; $p=0,010$; $p<0,05$).

ARB; statin ve MRA kullanımı fibrozis skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 9: Gruplara göre biyokimyasal ölçümlerin ve MR bulgularının incelenmesi

		Kardiyak Fibrozis		^d p
		Var (n=25)	Yok (n=20)	
NLR	<i>Min-Mak</i>			0,138
	(Medyan)	0,9-17,5 (3,8)	1,3-4,7 (2,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	4,33±3,37	2,87±1,26	
CRE	<i>Min-Mak</i>			0,006**
	(Medyan)	0,6-3,2 (1,2)	0,6-2,1 (0,8)	
	<i>Ort±Ss</i>	1,31±0,54	0,98±0,37	
GFR	<i>Min-Mak</i>			0,014*
	(Medyan)	19-97 (58)	42-105 (80)	
	<i>Ort±Ss</i>	61,96±21,62	78,6±18,26	
LV ejection fraction (%)	<i>Min-Mak</i>			0,001**
	(Medyan)	23-37 (28)	24-39 (36)	
	<i>Ort±Ss</i>	28,56±4,11	34,55±4,67	
LVEDV (mL)	<i>Min-Mak</i>			0,003**
	(Medyan)	131-359,9 (242)	134-318 (186)	
	<i>Ort±Ss</i>	248,61±61,66	197,13±50,81	
LVESV (mL)	<i>Min-Mak</i>			0,001**
	(Medyan)	85-275 (171)	74-241 (110)	
	<i>Ort±Ss</i>	171,66±53,18	123,5±48,25	
PIIINP	<i>Min-Mak</i>	47,7-1169,2		0,002**
	(Medyan)	(239,3)	47,8-232 (101)	
	<i>Ort±Ss</i>	311,9±294,85	115,11±56,15	
^d Mann Whitney U Test		** $p<0.01$	* $p<0.05$	

Nötrofil lenfosit oranları kardiyak fibrozise göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Kreatinin düzeyleri kardiyak fibrozis saptanan olgularda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). GFR düzeyleri ise kardiyak fibrozis saptanan olgularda anlamlı düzeyde düşük olarak bulunmuştur ($p<0,01$). LV ejection fraction ölçümleri yine kardiyak fibrozis saptanan grupta anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,01$). LVEDV ve LVEDS ölçümleri ise kardiyak fibrozis saptanan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Kardiyak fibrozis saptananlarda PIIINP ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.002$; $p<0.01$) Bu anlamlılıktan yola çıkarak kardiyak fibrozisi öngörmede PIIINP için cut off noktası hesaplanması düşünülmüştür.

Presence of LGE (%) Varlığına Göre PIIINP için Cut-off Belirleme

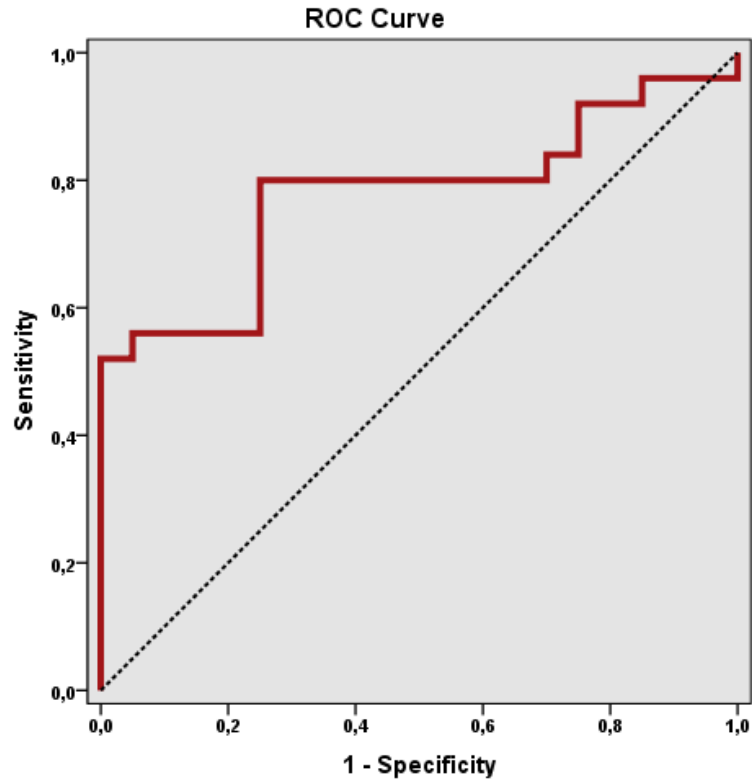
Presence of LGE (%) varlığına göre cut off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 10: PIIINP İçin Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

	Diagnostic Scan					ROC Curve		<i>p</i>
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area	95% Confidence Interval	
PIIINP	≥ 121	80,00	75,00	80,00	75,00	0,776	0,637-0,915	0,002**

Presence of LGE (%) varlığına göre PIIINP için cut off noktası 121 ve üzeri olarak saptanmıştır. PIIINP ölçümünün 121 kesme değeri için; duyarlılık %80.00, özgüllük %75.00, pozitif kestirim değeri %80.00, negatif kestirim değeri %75.00 ve doğruluk %77.78'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %77.6 standart hatası %7.1 olarak saptanmıştır.



Şekil 11: Presence of LGE (%) varlığına göre PIIINP düzeyine ilişkin ROC eğrisi

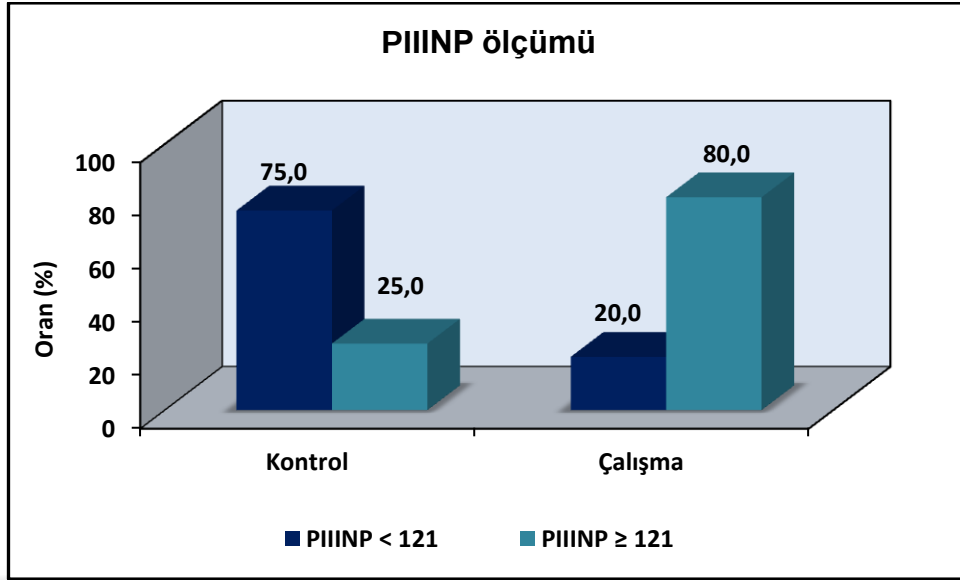
Tablo 11: Presence of LGE (%) Varlığı ile PIIINP (Kesme Değeri 121) İlişkisi

		PIIINP				<i>p</i>
		< 121		≥ 121		
		n	%	n	%	
Gruplar	Kontrol	15	75,0	5	25,0	0,001**
	Çalışma	5	20,0	20	80,0	

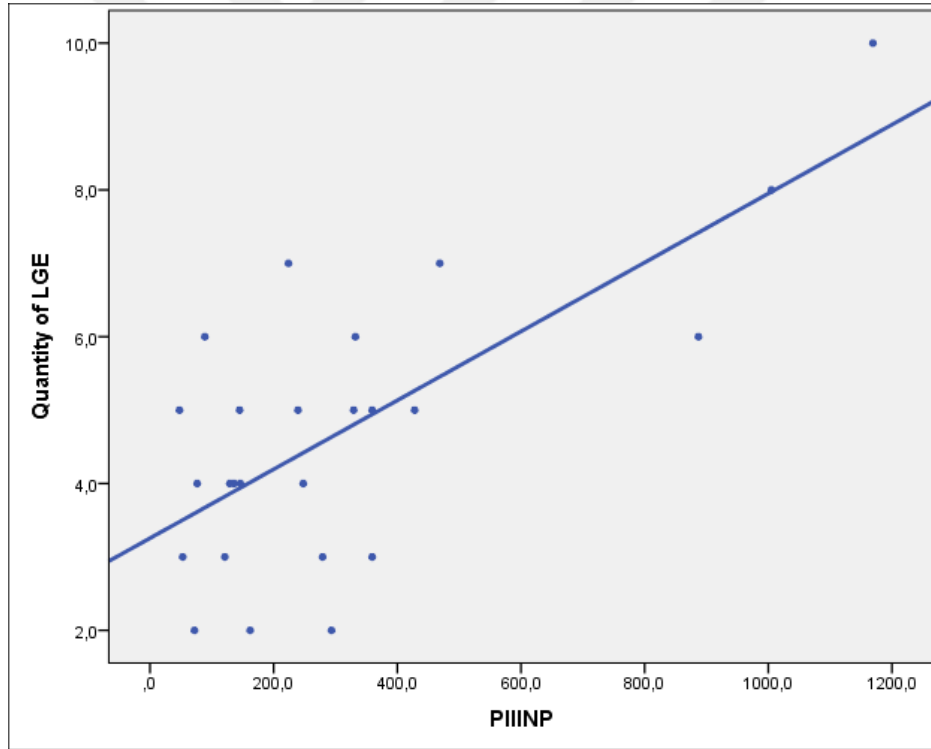
^bPearson Ki-kare Test

**p<0.01

Gruplar ile PIIINP düzeyinin 121 kesme değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0.001; p<0.01). PIIINP düzeyi 121 ve üzeri olan olgularda hastalık görülme riski 12 kat fazladır diyebiliriz. PIIINP için ODDS oranı 12.00 (%95 CI: 2.933-49.093)'dir.



Şekil 12: Gruplar ile PIIINP (Kesme Değeri 121) ilişkisi



Şekil 13: PIIINP ile Quantity of LGE ilişkisi ($r=0,494$; $p=0,012$; $p<0,05$)

Kardiyak fibrozis saptanan olguların tutulan segment sayısına bakılmıştır, bu seviye 2 ile 10 arasında değişmekte olup ortalaması $4,72 \pm 1,94$ olarak saptanmıştır. PIIINP ölçümleri ile fibrozis saptanan segment sayısı arasında pozitif yönde %49,4 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0,01$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kardiak fibrozis ve kalp yetersizliği ilerleyişi arasındaki kuvvetli ilişki gösterildiğinden beri kalp yetersizliğinin anahtar bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Miyokardiyal fibrozis miktarının artması sol ventrikül duvar kalınlığını artırır, kompliyansını azaltır, sistolik ve diastolik disfonksiyona yol açarak kardiak outputu düşürür(87).

Kardiak fibrozisi belirlemede altın standart hala endomiyokardiyal biyopsi olsa da biyokimyasal ölçümler ve noninvaziv görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır. Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan sonra fokal kardiak fibrozisi saptamada kardiak MR noninvaziv altın standart yöntem haline gelmiştir(29)Kardiak MR günümüzde klinik pratikte hergün biraz daha fazla ulaşılabilir ve kullanılır olmaktadır. Fakat yorumlanmasının deneyim gerektirmesi ve pahalı olması dezavantajlarıdır.

Fibrozisin daha az maliyetli ve daha az invaziv değerlendirilmesi; olası kötü sonlanım noktalarının erken öngörülmesinde avantajlı olabilir ve kalp yetersizliğinde fibrozisi hedef alan yeni terapotik yaklaşımlardan yararlanma fırsatı yaratabilir.Bu amaçla literatürde fibrozisi öngörmeye yönelik çok çeşitli biyomarkerlar araştırılmıştır.PIIINP ,Tip III kollajenin sentezi sırasında oluşan bir proteindir.Yapılan bazı çalışmalarda kalp yetmezliğinde, mortalite ve hastaneye yeniden yatışlarla ilişkisi gösterilmiştir.(7,8,9,10)

Kupari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ventriküler biyopsi ile fibrozisin kanıtlandığı ciddi aort stenozu hastalarında, periferik kan ve koroner sinüste PINP, PIIINP ve C-Terminal Kollajen TipI(CITP) düzeyi araştırılmıştır(12) Araştırma ile ciddi aort stenozu hastalarında kardiak fibrozisi öngörmeye kollajen metabolizma ürünlerinin ölçümünün güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır(12)Fakat çalışmanın sonucunda, CITP ve PIIINP nin kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu ile güçlü bir ilişkisi olduğu görülmüştür. Aynı zamanda kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile korelasyon saptanmıştır.(12) Buna rağmen, bu korelasyonun sadece kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile ilgili değil, beraberinde görülebilen pulmoner ve/veya renal fibrozisten de kaynaklanabileceği

düşünülmelidir. Dolayısı ile kardiyak fibrozisi saptamada kullanılabilecek spesifik biyomarkernlara hala ihtiyaç vardır. Nitekim bizim çalışmamızda PIIINP düzeyi kalp yetmezliğinin ciddiyeti, kardiyak fibrozis düzeyi ve GFR'nin düşüklüğü ile ilişkili bulundu.

Kalp yetmezliğinde sol ventrikül remodelingi farmakolojik önleme yöntemleri mevcuttur. Bunlardan biri olan renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri kalp yetmezliği ve sol ventrikül remodeling patofizyolojisinde önemli rol oynar (91,90). Kalp yetmezliğinde spiranolakton ve kandesartanın birlikte kullanıldığında sol ventrikül volüm ve kitlesinde azalma olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızın sonuçlarına bakılırsa; ACE inh kullananlarda kardiyak fibrozis daha az bulunurken aynı mekanizmaya yönelik ilaçlardan olan ARB ve MRA kullanımından etkilenmediği saptandı.

Kalp yetmezliğinde benzer EF ye sahip hastalar bile farklı semptomatik özelliklere sahiptir. Bu nedenle terapötik yaklaşımda noninvaziv tanı yöntemlerini kullanmak fayda sağlayabilir. Ekokardiyografi kardiyak resenkronizasyon terapisi öncesi hasta seçiminde kullanılan yaygın bir yöntemdir. Fakat ekokardiyografi ile belirlenen hastaların %20-30 unda resenkronizasyonla tedaviye yanıt alınamamaktadır (111). White ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kardiyak resenkronizasyon öncesi kardiyak MR ile %15 ten fazla skar dokusu olan hastaların klinik sonuçları öngörmede daha iyi olduğu görülmüştür (%85 sensitivite, %90 spesifite) (108). Kardiyak fibrozisin miktarı ve miyosit kaybının derecesi resenkronizasyon ile iyileşme olup olmayacağını öngörebilir (109). Dolayısıyla alternatif tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesini gündeme getirir. Farmakolojik ve cihaz terapilerine rağmen sol ventrikül remodelingi baş edilmesi gereken bir sorun olmaya devam etmektedir. Antifibrotik tedavi önemini arttırdığı oranda kardiyak fibrozisi saptamada kullanılacak noninvaziv görüntüleme ve biyokimyasal yöntemler de her geçen gün önemini attırmaya devam edecektir (31).

Çalışma sonuçları serum PIIINP düzeyinin kalp yetmezliği ve sol ventriküler fibrozisi öngörmede yol gösterici olabileceğini gösterdi. Serum PIIINP düzeyinin klinik pratikte kullanımı kalp yetmezliği hastalarında kalbin yapısal ve

fonksiyonel patolojisine yönelik tedavilerin erken evrelerde göz önüne alınmasına yol açabilir.



6. ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Her şeyden önce, çalışmamız tek merkezli ve non-randomize olarak düzenlenmiştir ki bu durum seçim biasına yol açabilir. Ayrıca görece küçük bir grupta yapılmıştır ve uzun dönemli sonuçlar yer almamaktadır. Farklı çalışmaların heterojen sonuçları düşünüldüğünde tek bir laboratuvar yönteminin kullanılması çalışmanın önemli limitlerinden bir tanesini oluşturmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Gary S. Francis, W.H. Wilson Tang, Richard A. Walsh Physiology of Heart Failure Hurts The Heart 13th ed. 2013:719-26
2. Weber KT. Monitoring tissue repair and fibrosis from a distance. *Circulation*. 1997;96(8):2488-2492
3. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. 1993;27:341-348
4. Thomas CV, Coker ML, Zellner JL, et al. Increased matrix metalloproteinase activity and selective upregulation in LV myocardium from patients with end-stage dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1998;97(17):1708-1715
5. Solomakhina H.; Yu. Belenkov; V. Varshavsky "Fibrosis of myocardial systolic and diastolic congestive heart failure." M.: Medpraktika, 2014, 64 p.
6. Drapkina O.M.; Gegenava B.B. Myocardial fibrosis in patients with diabetes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology, 2013, 9 (1), pp.58-61.
7. Tanwar S.; Trembling P.M.; Guha IN, et al. Validation of PIIINP for the detection and assessment of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57: 103-11.
8. Zannad F.; Alla F.; Dousset B.; Perez A.; Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation*, 2000, 102, 2700-2706.
9. Drapkina O.M.; Emelyanov A.V. Fibrosis and atrial fibrillation -Mechanism and treatment. *Hypertension*, 2013, №6, Volume 19, pp.487-495.
10. Drapkina Oxana, Zyatenkova Elena, and Ivashkin Vladimir, "Assessing the Level of N-terminal Pro-peptide of Type III Collagen in Patients with Chronic Heart Failure and Metabolic Syndrome." *American Journal of Clinical Medicine Research*, vol. 3, no. 3 (2015): 50-54. doi: 10.12691/ajcmr-3-3-4.
11. Andris H. Ellims, MBBS; Andrew J. Taylor, MBBS, PhD; Justin A. Mariani, MBBS, PhD; Liang-han Ling, MBBS, PhD; Leah M. Iles, MBBS; Micha T. Maeder, MD; David M. Kaye, MBBS, PhD (*Circ Heart Fail*. 2014;7:271-278.)

12. Kupari M, Laine M, Turto H, Lommi J, Werkkala K. Circulating collagenmetabolites, myocardial fibrosis and heart failure in aortic valve stenosis. *J Heart Valve Dis.* 2013;22:166–176.
13. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-89.
14. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54; 1407-24.
15. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1953-60.
16. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108: 54-9.
17. Ehman RL, Jaksrud PR: Magnetic resonance imaging of the heart: current status. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 1134-46
18. Dinsmore RE: Clinical cardiac MRI: the state of the art. *Diagn Imaging* 1990; 12:88-95
19. Higgins CB, Roos A. MRI and CT of the Cardiovascular System, second edition. Lippincott Williams and Wilkins 2006:26D-297
20. Topol JE. Kardiyovasküler Manyetik Rezonans Görüntüleme James Thomas Güneş Tıp Kitabevi Ltd Şti/Textbook of Cardiovascular Medicine .2008:897-930
21. Finn P, Nael K, Desphande V, Ratio O, Laub G. Cardiac MR Imaging State of The Technology *Radiology* 2006;241.338-354
22. Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. How does MRI Work? An introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging -Basic Pulse Sequences Springer 2008;47-56
23. Wright J, Bogaert J. The ESC Textbook of Cardiovascular Imaging .Springer Verlag London Limited /CMR:Basic Principles .2010;Chapter 6 :111-120
24. Constantine G, Snan K, Flamm SD. Role of MRI clinical cardiology 2004;363-217
25. Croisille P, Revel D. MR imaging of the heart functional imaging *European Radiology* 2000;107-11

26. Kramer CM. Cardiovascular MRI The future is now *Electromedia* 2001;2:1-6
27. Van der Wall EE, Ruge P, Vliegenhart HW, Reiber JHC, Roos A, Bruschke AVG. Ischemic heart disease: value of MR techniques. *International Journal of Cardiac Imaging* 1997;13:179-189
28. Earts JP. Cardiac MRI: Recent progress and future challenges. *Advanced MRI* 2002;1-10
29. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet*. 2001;357:21–28.
30. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1574–1580.
31. Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115: 888-95.
32. ABC of heart failure. History and epidemiology. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. *BMJ*. 2000; 320(7226): 39-42.
33. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20. pii: ehw128.
34. Selvais PL, Donckier JE, Robert A, Laloux O, van Linden F, Ahn S, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 636-42.
35. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, Ishikawa C, Tanaka T, Hayashi M, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-6.
36. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-82.
37. Long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2007;165-180

38. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1-82.
39. ESC GUIDELINES: Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee;, John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Michel Komajda, Luigi Tavazzi, Otto A. Smiseth Other Contributors, Antonello Gavazzi, Axel Haverich, Arno Hoes, Tiny Jaarsma, Jerzy Korewicki, Samuel Lévy, Cecilia Linde, José-Luis Lopez-Sendon, Markku S. Nieminen, Luc Piérard, and Willem J. Remme Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-1140.
40. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971; 285:1441-6.
41. Stevenson LW, Braunwald E: Recognition and Management of Patients with Heart Failure. Primary Cardiology. Philadelphia:WB Saunders;1998:310-329.
42. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J.* 1990; 120:1538-40.
43. Dzau V. Braunwald E. *Am Heart J.* 1991; 121:1244-1263
44. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function. In: Ed. Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. *McGraw Hill*, 1998 :1297.
45. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation.* 1995; 91:2504-7.
46. Mariell Jessup, M.D., and Susan Brozena, M.D. Heart Failure. *N Engl J Med.* 2003;348:2007-2018.
47. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991; 69:1185-95.
48. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G 4th. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992; 85:790-804.
49. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335-339

50. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, Lammers JW, Cowie MR, Grobbee DE, Hoes AW. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
51. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
52. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
53. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2011;26:132–143.
54. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J, Fletcher K, Qume M, Sohanpal S, Sanders S, Hobbs FD. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009;13:1–207.
55. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, Sutherland GR, McMurray JJ. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996;312:222.
56. Madias JE. Why recording of an electrocardiogram should be required in every inpatient and outpatient encounter of patients with heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:963–967.
57. the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)
58. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *J Med.* 2004;116(6):363.
59. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail.* 2008;10(10):933-89.
60. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
61. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.

- 62.** Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.
- 63.** Ekman I, Cleland JG, Andersson B, Swedberg K. Exploring symptoms in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:699–703.
- 64.** Packer M, Narahara KA, Elkayam U, Sullivan JM, Pearle DL, Massie BM, Creager MA. Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of flosequinan in patients with chronic heart failure. Principal Investigators of the REFLECT Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:65–72.
- 65.** Cowley AJ, Stainer K, Wynne RD, Rowley JM, Hampton JR. Comparison of the effects of captopril and enoximone in patients with severe heart failure: a placebo controlled double-blind study. *Int J Cardiol* 1989;24:311–316.
- 66.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
- 67.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
- 68.** Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
- 69.** Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Ryden L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
- 70.** The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
- 71.** Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421.
- 72.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

73. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:807–816.
74. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
75. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJ. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2004;10:155–164.
76. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, for the Veterans Administration Cooperative Study Group. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547–1552.
77. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Sabolinski M, Worcel M, Cohn JN. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057.
78. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–2140.
79. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Silvia G. Priori Carina Blomström-Lundqvist Andrea Mazzanti Nico Blom Martin Borggrefe John Camm Perry Mark Elliott Donna Fitzsimons Robert Hatala Gerhard Hindricks Paulus Kirchhof Keld Kjeldsen Karl-Heinz Kuck Antonio Hernandez-Madrid Nikolaos Nikolaou Tone M. Norekvål Christian Spaulding Dirk J. Van Veldhuisen Authors/Task Force Members Document Reviewers Philippe Kolh Gregory Y. H. Lip Stefan Agewall Gonzalo Barón-Esquivias Giuseppe Boriani Werner Budts Héctor Bueno Davide Capodanno Scipione Carerj Maria G. Crespo-Leiro Martin Czerny

Christi Deaton Dobromir Dobrev Çetin Erol Maurizio Galderisi Bulent Gorenek Thomas Kriebel Pier Lambiasi Patrizio Lancellotti Deirdre A. Lane Irene Lang Athanasios J. Manolis Joao Morais Javier Moreno Massimo F. Piepoli Frans H. Rutten Beata Sredniawa Jose L. Zamorano Faiez Zannad *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 41, 1 November 2015, Pages 2793–2867

80. 50. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347:1442-4.

81. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:1490-3. 82. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:1948-55.

82. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 1991; 325:293-302.

83. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med*. 2001; 110 Suppl 7A:14S-36S.

84. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* 1977; 56: 786-94.

85. De Leeuw N, Ruiter DJ, Balk AH, de Jonge N, Melchers WJ, Galama JM. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transpl Int* 2001; 14: 299 306.

86. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108: 54-9.

87. Mann DL, Bristow MR. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. *Circulation* 2005; 111: 2837-49.

88. St John Sutton M, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial. *Circulation* 1997; 96: 3294

89. Weisman HF, Healy B. Myocardial infarct expansion, infarct extension and reinfarction: pathophysiological concepts. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30: 73-110.

- 90.** Anavekar NS, Solomon SD. Angiotensin II receptor blockade and ventricular remodelling. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2005; 6: 43-8.
- 91.** Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689-97.
- 92.** Chan AK, Sanderson JE, Wang T, Lam W, Yip G, Wang M, et al. Aldosterone receptor antagonism induces reverse remodeling when added to angiotensin receptor blockade in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 591-6.
- 93.** Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, Gamble GD, Lopez-Sendon J, Sharpe N, et al. CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109: 201-6.
- 94.** Tigen K, Karaahmet T, Kirma C, Dundar C, Pala S, Işıklar I, et al. Diffuse late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance predicts significant intraventricular systolic dyssynchrony in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 416-22.
- 95.** Landmesser U, Wollert KC, Drexler H. Potential novel pharmacological therapies for myocardial remodeling. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 519-27.
- 96.** Moreo A, Ambrosio G, De Chiara B, Pu M, Tran T, Mauri F, et al. Influence of myocardial fibrosis on left ventricular diastolic function. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 437-43.
- 97.** Martos R, Baugh J, Ledwidge M, O'Loughlin C, Conlon C, Patle A, et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888-95.
- 98.** Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999; 99: 2750-6.
- 99.** Pauschinger M, Knopf D, Petschauer S, Doerner A, Poller W, Schwimmbeck PL, et al. Dilated cardiomyopathy is associated with significant changes in collagen type I/III ratio. *Circulation* 1999; 99: 2750-6.
- 100.** Nanjo S, Yoshikawa K, Harada M, Inoue Y, Namiki A, Nakano H, et al. Correlation between left ventricular diastolic function and ejection fraction in dilated cardiomyopathy using magnetic resonance imaging with late gadolinium enhancement. *Circ J* 2009; 73: 1939-44.
- 101.** Karaahmet T, Tigen K, Dundar C, Pala S, Guler A, Kılıçgedik A, et al. The effect of cardiac fibrosis on left ventricular remodeling, diastolic function, and N-terminal pro-B-type natriuretic

peptide levels in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2010; 27: 954-60.

102. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2414-21.

103. Kramer CM. The expanding prognostic role of late gadolinium enhanced cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1986-7.

104. Park S, Choi BW, Rim SJ, Shim CY, Ko YG, Kang SM, et al. Delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging is useful in predicting functional recovery of nonischemic left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2006; 12: 93-9.

105. Cheong BY, Muthupillai R, Wilson JM, Sung A, Huber S, Amin S, et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction. *Circulation* 2009; 120: 2069-76

106. Hsia HH, Callans DJ, Marchlinski FE. Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 108: 704-10.

107. Nazarian S, Bluemke DA, Lardo AC, Zviman MM, Watkins SP, Dickfeld TL, et al. Magnetic resonance assessment of the substrate for inducible ventricular tachycardia in nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 2821-5.

108. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1953-60.

109. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Miyagawa S, Yamauchi T, Kuratani T, et al. Cardiac fibrosis and cellular hypertrophy decrease the degree of reverse remodeling and improvement in cardiac function during left ventricular assist. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29: 672-9.

110. Takeda K, Matsumiya G, Matsue H, Hamada S, Sakaki M, Sakaguchi T, et al. Use of quantitative analysis of remote myocardial fibrosis with delayed-enhancement magnetic resonance imaging to predict outcomes after surgical ventricular restoration for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1514-21.

111. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: part 1-issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-67.