T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

DİASTOLİK DİSFONKSİYONUN VASKÜLER ETKİLERİNİN BİYOKİMSAL GÖSTERGESİ OLARAK SERUM ENDOCAN'IN DEĞERİ

Dr. Kadir Selçuk CANTAŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Gökhan CEYHUN

ERZURUM-2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Kadir Selçuk CANTAŞ	**Sınav tarihi:** 10/ 11 / 2025
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: 06.12.2021	
Tezin Konusu ve Başlığı : Diastolik Disfonksiyon Vasküler Etkilerinin Biyokimyasal Göstergesi Olarak Serum Endocan'ın Değeri **Belirlenme Tarihi** : 06.12.2021	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Gökhan CEYHUN	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Oktay GÜLCÜ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **viii**
ÖZET ..... **ix**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kalp Yetmezliği (KY) 3
2.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi 3
2.3. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi 5
2.3.1. Kalp Yetmezliğinde Yaygın Patofizyolojik Mekanizmalar 6
2.3.1.1. Yapısal Kalp Hastalığı ve Mekanik Stres: Basınç/Hacim Aşırı Yüklemesi 6
2.3.1.2. Nörohormonal Düzensizlik 8
2.3.1.3. İskemik Hasar: Fibrozis ve Hiberne Miyokard 8
2.3.1.4. Ultrastrüktürel Anormallikler: Hipertrofi, Fibrozis ve Apoptoz 9
2.3.1.5. Anormal Hücre İçi Kalsiyum Taşınımı 10
2.3.1.6. Genetik Mutasyonlar 11
2.3.2. Etiyolojik Olarak Kalp Yetmezliği 11
2.3.2.1. İskemik Kardiyomiyopati 12
2.3.2.2. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati 13
2.3.2.3. Hipertansif Kalp Hastalığı 14
2.3.2.4. Valvuler Kardiyomiyopatisi 14
2.3.2.5. Ailesel Kardiyomiyopati 15
2.3.2.6. Enflamatuar Kardiyomiyopati 16
2.4. KY'nin Mevcut Sınıflandırmaları 17
2.5. EF'ye Göre KY'nin Mevcut Alt Sınıflandırması 19
2.6. KY ile İlişkili Diğer Sendromlar 22
2.6.1. Sağ Kalp Yetmezliği 22

2.6.2. Akut Miyokard Enfarktüsü/Akut Koroner Sendrom 23
2.6.3. Kardiyojenik Şok 24
2.6.4. Hipertansif Kriz ve Hipertansif Kardiyomiyopati 24
2.6.5. Kalp Kapak Hastalığı 25
2.6.6. Konjenital Kalp Hastalıkları 25
2.6.7. Yüksek debili KY 25
2.7. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Testler 26
2.7.1. Ekokardiyografi 26
2.7.1.1. Kalp Fonksiyon Değerlendirmesi 26
2.7.1.2. İskemik Kalp Yetmezliği 28
2.7.1.3. İskemik Olmayan Kalp Yetmezliği 28
2.7.1.4. Ekokardiyografi ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi 29
2.7.2. Nükleer Görüntüleme 29
2.7.2.1. Miyokardiyal perfüzyon ve canlılığın değerlendirilmesi 29
2.7.2.2. CMR (Kardiyovasküler Manyetik Rezonans) Görüntüleme 31
2.7.2.3. KY Etiyolojisini Belirlemek İçin CMR Kullanımı 31
2.7.3. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi 32
2.7.3.1. Sol Ventrikül Fonksiyonu İçin Bilgisayarlı Tomografi Değerlendirmesi 32
2.7.3.2. Koroner BT Anjiyografi (CCTA) 32
2.8. Sol Ventrikül 33
2.8.1. Diyastolik Fazlar 34
2.8.2. Diyastolik Disfonksiyonun Morfolojik ve Fonksiyonel Korelasyonları 35
2.8.2.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi 35
2.8.2.2. Sol Atriyal Hacmi 36
2.8.2.3. Sol Atriyal Fonksiyonu 37
2.8.2.4. Pulmoner Arter Sistolik ve Diyastolik Basınçları 38
2.8.3. Mitral Akış 39
2.8.3.1. Elde Etme ve Uygulanabilirlik 39
2.8.3.2. Ölçümler 39
2.8.3.3. Standart Değerler 40
2.8.3.4. Akış Desenleri ve Hemodinamik 40

2.8.4. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri 41
2.9. BNP ve NT-proBNP 42
2.9.1. BNP/NT-proBNP Tanıma Ve Tespiti 45
2.9.2. NT-proBNP, BNP ve Kalp Yetmezliği Hastalarında Klinik Durum 46
2.9.3. NT-proBNP, BNP ve Kalp Yetmezliğinde Prognoz 47
2.9.4. NT-proBNP ve BNP Düzeyleri ile Klinik Durumdaki Değişiklikler Arasındaki Korelasyon 48
2.10. Serum Endokan 48
2.10.1 Endokanın Yapısı ve İfadesi 49
2.10.2. Endokan ve Kardiyovasküler Sistem 50
2.10.3. Endokan ve Koroner Arter Hastalığı 51
3. MATERYAL VE METOT 53
3.1 Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü 53
3.2. Analizlerin Tayin Yöntemleri 54
3.3. Elisa Çalışma Prensibi 54
3.4. İstatistiksel Analizler 54
4. BULGULAR 56
5. TARTIŞMA 62
5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları 66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 67
KAYNAKLAR 68

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. AHA/ACC'nin tıkayıcı koroner arter hastalığı (CAD) tanısı için önerileri 12
Tablo 2.2 Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinde en sık görülen klinik durumlar. 18
Tablo 2.3. Sol ve sağ kalp yetmezliğinde görülen başlıca klinik durumlar. 18
Tablo 2.4. KY için halen kullanılan seçilmiş sınıflandırma çerçeveleri 19
Tablo 2.5. Güncel klinik uygulama kılavuzlarında SVEF'ye göre mevcut KY sınıflandırmaları 20
Tablo 2.6. KY'nin belirtileri 21
Tablo 2.7. KY'nin bulguları..... 21
Tablo 2.8. LV diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesine göre mevcut ekokardiyografik araçların Doppler ekokardiyografik paternleri 42
Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri..... 56
Tablo 4.2. Çalışma grubunun hastalıklarının dağılımı 56
Tablo 4.3. Çalışma grubunun ekokardiyografik bulguları 57
Tablo 4.4. Çalışma grubunun endocan düzeylerinin değerlendirilmesi 58
Tablo 4.5. Endocan düzeyi ile yaş ve ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyonlar 59
Tablo 4.6. Çoklu doğrusal regresyon analizi ile endocan düzeyini etkileyen faktörler 60
Tablo 4.7. Endocan düzeylerinin diastolik disfonksiyonu ayırt etmedeki ROC analizi sonuçları 61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının endocan düzeyleri 58
Şekil 4.2. Endocan düzeylerinin diastolik disfonksiyonu ayırt etmedeki ROC analizi eğrisi 61

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
ACCF	American College of Cardiology Foundation
AHA	Amerikan Kalp Derneği
ASE	American Society of Echocardiography
BNP	B-tipi Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAD	Koroner Arter Hastalığı
CCTA	Koroner BT Anjiyografi
CMR	Kardiyovasküler Manyetik Rezonans
CP	Göğüs Ağrısı (Chest Pain)
DD	Diyastolik Disfonksiyon
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
HFSA	Heart Failure Society of America
INTERMACS	Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
JCS	Japon Kardiyoloji Derneği
JKYS	Japon Kalp Yetmezliği Derneği
KY	Kalp Yetmezliği
KYkEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Korunmuş Kalp Yetmezliği
KYmrEF	Orta Düzey Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetmezliği
KYrecEF / KYkEF-iyileşmiş	EF'si Düzelmiş / İyileşmiş Kalp Yetmezliği
KYrEF	Ejeksiyon Fraksiyonu Azalmış Kalp Yetmezliği
LAE	Sol Atriyum Genişlemesi
LOE	Kanıt Düzeyi (Level of Evidence)
MDCT	Çok Dedektörlü Bilgisayarlı Tomografi

ACC	Amerikan Kardiyoloji Koleji
MeRGE	Meta-analysis Research Group in Echocardiography
MOGES	Morfofonksiyonel Fenotip / Organ Tutulumu / Genetik / Etiyoloji / Fonksiyonel Durum Sınıflaması
NT-proBNP	N-terminal Pro-B Tip Natriüretik Peptid
NYHA	New York Heart Association Fonksiyonel Sınıfı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
ROC	Receiver Operating Characteristic
SCCM	Society of Critical Care Medicine
STS	Society of Thoracic Surgeons
SV	Sol Ventrikül
SVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi

TEŞEKKÜR

Doktora tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, değerli bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen hocam Sayın Doç. Dr. Gökhan CEYHUN'a en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez kapsamında anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. M. Hakan TAŞ'a ve bu çalışmayı BAP ile destekleyen Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, çalışmalarım sırasında ilgi ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca sabırla ve sevgiyle beni destekleyen çok değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Kadir Selçuk CANTAŞ

ÖZET

Diastolik Disfonksiyonun Vasküler Etkilerinin Biyokimsal Göstergesi Olarak Serum Endocan'ın Değeri

Amaç: Bu çalışmanın amacı, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) hastalarında, endotelyal disfonksiyon belirteci olan serum endocan düzeyleri ile ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon (DD) parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya KEFKY tanılı 45 hasta ve 44 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların demografik verileri ve ekokardiyografik diyastolik fonksiyon parametreleri (IVS, LAVI, E/A oranı, e' hızları vb.) kaydedildi. Serum endocan düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçüldü. Verilerin istatistiksel analizi için korelasyon, çoklu doğrusal regresyon ve ROC analizi kullanıldı.

Bulgular: KEFKY hasta grubunda median serum endocan düzeyi (139,0 pg/mL), kontrol grubuna (104,2 pg/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$). Endocan düzeyleri; interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ile pozitif korelasyon gösterirken; E/A oranı, lateral e' ve septal e' hızları ile negatif korelasyon gösterdi. Çoklu doğrusal regresyon analizinde, E/A oranı hasta grubunda endocan düzeylerinin en güçlü bağımsız belirleyicisi olarak saptandı ($p=0,001$). Endocanın DD'yi ayırt etmedeki EAA (eğri altında kalan alan) değeri 0,735 ($p<0,001$) olarak bulundu.

Sonuç: Serum endocan düzeyleri KEFKY hastalarında anlamlı derecede yüksektir ve bu yükseklik, diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik şiddeti ve yapısal bozulmanın derecesi ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Endocan, KEFKY'nin temelindeki sistemik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonu yansıtan, potansiyel bir non-invaziv biyobelirteç adayıdır.

Anahtar Kelimeler: Endocan, Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEFKY), Diyastolik Disfonksiyon, Ekokardiyografi, Biyobelirteç

ABSTRACT

The Value of Serum Endocan as a Biochemical Indicator of Vascular Effects in Diastolic Dysfunction

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between serum endocan levels, a marker of endothelial dysfunction, and echocardiographic diastolic dysfunction (DD) parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Method: The study included 45 patients diagnosed with HFpEF and 44 healthy controls. Demographic data and echocardiographic diastolic function parameters (IVS, LAVI, E/A ratio, e' velocities, etc.) were recorded for all participants. Serum endocan levels were measured using the ELISA method. Correlation, multiple linear regression, and ROC analysis were used for statistical analysis of the data.

Results: The median serum endocan level in the HFpEF patient group (139.0 pg/mL) was found to be statistically significantly higher than in the control group (104.2 pg/mL) ($p<0.001$). Endocan levels showed a positive correlation with interventricular septum thickness (IVS) and left atrial volume index (LAVI), and a negative correlation with the E/A ratio, lateral e', and septal e' velocities. In the multiple linear regression analysis, the E/A ratio was identified as the strongest independent predictor of endocan levels in the patient group ($p=0.001$). The AUC (area under the curve) value for endocan in distinguishing DD was found to be 0.735 ($p<0.001$).

Conclusion: Serum endocan levels are significantly elevated in HFpEF patients, and this elevation shows a strong correlation with the echocardiographic severity of diastolic dysfunction and the degree of structural impairment. Endocan is a potential non-invasive biomarker candidate, reflecting the systemic inflammation and endothelial dysfunction underlying HFpEF.

Keywords: Endocan, Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF), Diastolic Dysfunction, Echocardiography, Biomarker

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği (KY), ekstravasküler sıvının artması ve doku veya organ perfüzyonunun azalması sonucu ortaya çıkan semptom ve bulgularla karakterize bir klinik sendromdur. Kalp yetmezliğine (KY) neden olan mekanizmaların tanımlanması, sol ventrikül (SV) sistolik ve diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesini gerektirir, çünkü KY, normal veya anormal SV ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hastalarda ortaya çıkabilir [1].

Arteriyel hipertansiyon, genel popülasyonda KY için başlıca risk faktörüdür, ancak miyokard enfarktüsü, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve kalp kapak hastalığı, her iki cinsiyetteki hipertansif bireylerde sonraki KY'nin öngörücüleri olarak işlev görür [2]. Hipertansif kardiyomiyopatinin kalp yetmezliğine ilerlemesi, prognostik önemi kabul edilen ardışık sol ventrikül değişikliklerini içerir [3–5]. Bu sol ventrikül geometrik anormalliklerinin varlığında, sol ventrikül diyastolik özelliklerinde önemli değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, genel olarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (DD) olarak kabul edilir ve gevşeme ve dolumdaki değişiklikleri kapsar. Bu değişiklikler, sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki değişikliklerden önce ortaya çıkabilir ve kalp yetmezliği semptom ve bulgularının birincil belirleyicileri olarak işlev görür [6,7]. Sol ventrikülü ikincil olarak etkileyen çeşitli kardiyak patolojiler ve kardiyak dışı hastalıklar, miyokardiyal diyastolik özellikleri etkileyebilir ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna (SVDD) yol açabilir [8].

Klinisyenler ve fizyologlar, son otuz yılda kalp yetmezliğinin patofizyolojisi hakkındaki kavramlarını yeniden gözden geçirme arayışında bulunmuşlardır. Bu konunun ana odak noktası, sol ventrikül (SV) sistolik disfonksiyonu ile diyastolik disfonksiyon arasındaki önemli farkları netleştirmek olmuştur. Basitçe ifade etmek gerekirse, sistolik disfonksiyon, miyofibrillerin yük karşısında kısalma yeteneğindeki bir bozukluk olarak düşünülebilir; ventrikül, yüksek basınçlı aorta kan pompalama yeteneğini kaybeder ve ejeksiyon fraksiyonu düşer. Diyastolik disfonksiyon terimi, miyofibrillerin dinlenme uzunluklarına hızlı veya tam olarak dönemediklerini ifade eder; ventrikül düşük basınçlarda kanı kabul edemez ve atriyal basınç yükselmedikçe ventrikül dolumu yavaş veya eksik olur [9]. Kardiyak yapı ve fonksiyon, sistolik ve

diyastolik disfonksiyonda önemli ölçüde farklılık gösterir, ancak klinik sonuçlar (yani kalp yetmezliğinin belirti ve semptomları) benzerdir. Bu iki durumun farklılıkları ve benzerliklerine ilişkin dengeli bir bakış açısı, kalp yetmezliği olan hastaların tanı ve tedavi sürecinde çok önemlidir.

Endocan, endotel disfonksiyonu ve düşük dereceli inflamasyon ile yakından ilişkili yenilikçi bir biyomarkerdir [10-12]. Kalp yetmezliğinde kötü prognozun en azından kısmen endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyondan etkilendiği göz önüne alındığında, endokán kalp yetmezliği olan hastalarda periferik anormallikleri ve bunların prognostik önemini belirlemek için umut verici bir biyomarkerdir [13, 14-17]. Önemli miktarda kanıt, endocan'ın çeşitli vasküler hastalıklar, enflamatuar bozukluklar, anjiyogenez, neogenez ve tümör oluşumunda hücre adezyonunu ve proliferasyonunu düzenleyerek organa özgü enflamasyon ve endotel bağımlı patolojik süreçlere vasküler katkıları önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir [10-12, 18–21]. Endokan, endotel disfonksiyonunun önemli bir inflamatuar belirteci ve sepsis [22,23], çeşitli kardiyovasküler, pulmoner ve renal hastalıklar [11, 18, 19, 24, 25] çeşitli maligniteler [12, 20, 21] ve preeklampsi [26] dahil olmak üzere çeşitli durumlarda morbidite ve mortalitenin güvenilir bir prognostik belirteci olarak ortaya çıkmıştır. Endocanın kalp yetmezliğinde prognostik önemi bugüne kadar tanınmamıştır [27].

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SVDD) ve semptomatik diyastolik kalp yetmezliği (KY), histolojik ve yapısal özelliklerden klinik belirtilere, tanısal bulgulara, prognostik ve terapötik değerlendirmelere kadar çeşitli düzeylerde karakterize edilebilen klinik durumlardır. Diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliğine olan ilgi, son 15 yıl içinde giderek artmıştır. Bu artış, öncelikle non-invaziv görüntüleme teknolojilerindeki ilerlemelerden, özellikle de şu anda sol ventrikül diyastolik anormalliklerinin basit ve tekrarlanabilir bir şekilde tespit edilmesini kolaylaştıran Doppler ekokardiyografiden ve ilaç endüstrisinin yeni terapötik uygulamalar arayışından kaynaklanmaktadır. Ortalama yaşam süresinin artması ve gelecek tahminlerinin, özellikle yaşlılar arasında yeni milenyumun baskın patolojisinin kalp yetmezliği olacağını göstermesi nedeniyle, diyastolik disfonksiyonun tanı, prognoz ve terapötik yönetiminin nasıl perspekltifler sunduğunu anlamak çok önemlidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği (KY)

Kalp yetmezliği (KY), yapısal veya fonksiyonel kalp anormalliklerinin neden olduğu, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) azalması (ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliğinde (KYrEF) veya korunması (ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinde (KYkEF) ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir klinik sendromdur. Kalp fonksiyon bozukluğu hem istirahatte hem de stres altında kalp dolum basınçlarının artmasına neden olur. Kalp yetmezliği semptomları nefes darlığı ve yorgunluğu içerir ve sıklıkla pulmoner raller, periferik ödem veya şişmiş juguler venler gibi karakteristik fiziksel belirtilerle birlikte görülür [28]. Etkili hastalık modifiye edici oral tedavilerin ve cihazların yaygın olarak uygulanmasıyla birlikte, çeşitli kalp rahatsızlıkları, özellikle akut koroner sendromlar ve konjenital kalp hastalığı olan hastalarda kısa vadeli mortalitede önemli bir azalma ve KYrEF hastalarında uzun vadeli sağkalımda belirgin bir artış, artan yaşam beklentisi gibi demografik değişikliklerle birleştiğinde, kalp yetmezliği ile yaşayan bireylerin nüfusunu önemli ölçüde artırmıştır. Gelişmiş ülkelerde KY, yetişkin nüfusun %2'sini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmıştır ve KY ile ilişkili hastaneye yatışlar 1990'lardan bu yana üç katına çıkmıştır [29].

2.2. Kalp Yetmezliğinin Epidemiyolojisi

Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji kılavuzları, KY "ventrikülün kanı doldurma veya dışarı atma yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya işlevsel kalp bozukluğundan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendrom" olarak tanımlamaktadır [30]. Kılavuzlar, bunun öncelikle kapsamlı bir öykü ve fizik muayeneye dayanan bir klinik tanı olduğunu vurgulamaktadır. Kalp yetmezliği bir hastalık değil bir sendrom olduğu için, tanısı klinik değerlendirmeye dayanır ve zor olabilir. Nüfuslarda kalp yetmezliğinin yükünü değerlendirmek ve epidemiyolojisini araştırmak için tıbbi kayıtlardan büyük ölçekli doğrulama için standart kriterler gereklidir [31].

Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi, 1997 yılında yeni bir salgın olarak sınıflandırıldığından beri sürekli ilgi görmüştür [32]. Bu sınıflandırma, KY nedeniyle hastaneye yatışlarda önemli bir artış gözlemlenmesine dayanmaktadır ve çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda incelenen ilgi çekici bir hipoteze yol açmıştır. Bu araştırmalar, 20. yüzyılın ortalarından bu yana KY prevalansının beyaz popülasyonlarda artmadığını ve hastaneye yatışlardaki artışın KY tanısı konulduktan sonra hayatta kalma oranının artmasına bağlı olduğunu ve bunun da KY ile yaşayan ve tekrar tekrar hastaneye yatışa uygun olan bireylerin sayısının artmasına neden olduğunu ikna edici bir şekilde ortaya koymuştur [33, 34]. KY sendromunun heterojenliği, özellikle KY'nin korunmuş veya azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ortaya çıkabileceği gözlemiyle birlikte, yaygın olarak kabul görmüştür [35]. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği, çoğu çalışmada tüm kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır ve terapötik çalışmalar bu durum için etkili tedaviler belirleyememiştir [36]. Bu epidemiyolojik bulgular, 2013 yılında Circulation Research dergisinde yayınlanan bir çalışma da dahil olmak üzere birçok kapsamlı derlemede özetlenmiştir [36-38].

Kalp yetmezliği, çeşitli patofizyolojik çerçeve ve karmaşık etiyolojik faktörlerle ayırt edilen çok yönlü bir klinik sendromdur [39]. Küresel olarak 56 milyondan fazla kişinin etkilendiği tahmin edilen prevalansı, kalp yetmezliğinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Bu durum, yaşam kalitesinin düşmesi, tekrarlayan hastaneye yatışlar, artan sağlık harcamaları ve erken ölüm oranlarının yükselmesiyle bağlantılıdır [39-41]. Terapötik müdahalelerde kaydedilen ilerlemelere rağmen, kalp yetmezliği tanısı konulduktan sonraki 5 yıllık sağkalım oranının %50'nin altında kalmaya devam ettiği ve bu istatistiğin çeşitli kanser türleriyle paralellik gösterdiği dikkate alınmalıdır [42-44]. Batı ülkelerinde kalp yetmezliği insidansının %1 ile %14 arasında olduğu tahmin edilmektedir [45,46], bu da demografik özellikler ve epidemiyolojik modellerde farklılıklar olduğunu göstermektedir. Yaşlı nüfusa doğru demografik geçiş ve yenilikçi terapötik müdahaleler sayesinde kalp yetmezliği tanısı konulduktan sonraki hayatta kalma oranlarındaki artış göz önüne alındığında, kalp yetmezliği prevalansının 2030 yılına kadar %46'ya kadar çıkabileceği tahmin edilmektedir [47]. Beklenen artışın tüm yaş

gruplarında görülmesi beklenmektedir ve bu artış öncelikle hipertansiyon, obezite, diabet ve hareketsiz yaşam tarzı gibi risk faktörlerinin prevalansındaki artışla bağlantılı olacaktır.

Tarihsel olarak, kalp yetmezliği ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (KYrEF) ile eşanlamlıydı; ancak son birkaç on yılda ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (KYkEF) önemli ve farklı bir epidemiyolojik varlık olarak ortaya çıkmıştır [36]. Farklı kayıtlarda gözlemlenen KYkEF prevalansındaki farklılıklar, hastalığa ilişkin farkındalığın artırılması ve tanı konulamama olasılığının kritik önemini vurgulamakta, dolayısıyla daha kesin tanı kriterleri ve iyileştirilmiş tarama girişimlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır [48]. Her KY alt tipinin kendine özgü epidemiyolojik özellikler ve terapötik zorluklar sergilediği göz önüne alındığında, kapsamlı ve güncel epidemiyolojik takip, gelecekteki eğilimleri tahmin etmek ve sağlık hizmetleri planlaması ve kaynak dağıtımına yön vermek için çok önemlidir.

2.3. Kalp Yetmezliğinin Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Kalp yetmezliğinin (KY) etiyolojisini ve temel patofizyolojisini araştırmak, bu durumun yönetiminde sıklıkla göz ardı edilen ancak çok önemli bir unsurdur. Mümkün olduğunda altta yatan nedeni belirlemek, her hasta için optimal bakımın sağlanmasını kolaylaştıracak ve tedaviye mantıklı bir yaklaşım getirilecektir. Tedavi, kanıta dayalı farmakoterapiye bağlı kalmanın ötesinde kapsamlı bir anlayış gerektirir. Bunun bir örneği, ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin sunduğu zorluktur. Sistolik kalp yetmezliği için terapötik yaklaşımlar, randomize klinik çalışmaların kanıtlarına dayalı olarak sağlam bir şekilde belirlenmiş olsada, kalp yetmezliği yaşayan hastaların yaklaşık yüzde ellisinin ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olduğunu ortaya koymuştur [49].

2.3.1. Kalp Yetmezliğinde Yaygın Patofizyolojik Mekanizmalar

2.3.1.1. Yapısal Kalp Hastalığı ve Mekanik Stres: Basınç/Hacim Aşırı Yüklemesi

Hemodinamik ilkeleri, temelde kalbin bir pompa olarak işlevinin anlaşılmasına dayanır. Bu özellikler, egzersiz sırasında olduğu gibi vücudun fizyolojik ihtiyaçlarına göre kalp atış hızını, strok hacmini veya her iki faktörün bir kombinasyonunu artırarak kan akışını kolaylaştırır. Kontraktilitenin artışı, ventriküler ön yükün artmasıyla gözlenir; ancak aşırı basınç ve hacim birikimi, nihayetinde bir platoya ve ardından kasılma gücünde bir düşüşe yol açar. Frank ve Starling, yirminci yüzyılın başlarında yaptıkları önemli hemodinamik çalışmalarla bu kavramı açıklığa kavuşturmuş ve bulgularını özetlemek için "Starling'in Kalp Yasası" terimini ortaya atmışlardır (50). Kronik kalp yetmezliği üzerine yapılan sonraki araştırmalar, Starling Yasası'nın ilkelerini doğrulamıştır; ancak, kronik basınç ve/veya hacim aşırı yüklemesi ile bağlantılı bir dizi anatomik ve hemodinamik profili de önemli ölçüde tanımlamıştır (51).

Kalp yetmezliğinin hemodinamik modeli, ventriküler yeniden şekillenmeyi içerir. Anormal hemodinamik, yeniden şekillenmeye neden olur ve bu da ek hemodinamik anormalliklere yol açar. Şekil ve performans değişiklikleri, KY tipine göre farklılık gösterir. Klasik örnekler arasında hipertansiyon ve daralmış kapakçıklar gibi basınç aşırı yükleme durumları bulunur ve bunlar ventriküler hipertrofiye, miyokardiyal sertliğin artmasına ve sol ventrikül kütlesine göre kısıtlı strok hacmine yol açar. Kapak yetmezliğinden kaynaklanan hacim aşırı yüklemesi genellikle ventriküler dilatasyona, diyastol sonu basıncının artmasına ve sistolik fonksiyonun azalmasına neden olur. Miyokard enfarktüsü veya primer miyopati gibi kasılma gücünü etkileyen durumlar, basınç ve hacim aşırı yüklemesine yol açar. Sistolik fonksiyonun azalması, ventriküler diyastol sonu basıncını yükseltir ve ventriküler dilatasyon ve kütle artışına yol açar [52].

Kalp yetmezliği tanısı konulan tüm hastalarda yapısal kalp hastalığının derecesinin belirlenmesi zorunludur. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), yapısal kalp

hastalığı ve hemodinamik durumu değerlendirmek için tercih edilen ilk yöntem olmaya devam etmektedir. Çoğu hastada ventrikül boyutlarını kesin olarak belirleyebilmenin yanı sıra sistolik ve diyastolik fonksiyonları ve kapakların morfolojisini değerlendirebilir. Doppler dalga formlarından elde edilen hızlar, görüntüleme kalitesinin yeterli olması koşuluyla, kritik intrakardiyak ve ekstrakardiyak basınçların yanı sıra kapak alanlarının da kesin tahminlerini sağlar. Transtorasik ekokardiyografi, çeşitli klinik ortamlarda yaygın olarak kullanılabilir, doğası gereği noninvazivdir ve uygulanması çok az zaman gerektirir. Başlıca kısıtlama, obez kişiler, obstrüktif akciğer hastalığı olanlar ve göğüs duvarı deformiteleri veya sonografik görüntüleme etkinliğini engelleyen implante malzemeleri olan hastalarda görüntü kalitesinin optimal olmamasıdır. Sağ ventrikülün görüntülenmesi, özellikle sağ ventrikül sistolik fonksiyonun doğru bir şekilde değerlendirilmesi için gerekli ayrıntı düzeyine ulaşmada sıklıkla zorluklar ortaya çıkarır [35,53].

TTE'nin yetersiz olan hastalar için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMR) veya kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) yapılabilir. CMR'nin birçok avantajı vardır. Her iki ventrikülün hacmi, kütlesi ve ejeksiyon fraksiyonunun ölçümleri son derece hassas ve tutarlıdır. Büyük damarlar, kapak kusurları, şantlar ve iskemik miyokardiyal fibrozun derecesi ile ilgili anormallikler kesin olarak tanımlanabilir. Erken evre hastalıklar, yetersizlik kapakları, konjenital kalp hastalıkları ve bazı kardiyomiyopatiler için özellikle faydalıdır [54]. Kalp yetmezliği için yapılan CMR taraması, mümkün olduğunda gadolinyum perfüzyonu içermelidir, bu da iskemik fibroz ve inflamasyonun nicelendirilmesini kolaylaştırır [55-62].

Basınç, hacim ve akış dahil olmak üzere hemodinamik ölçümler, kalp yetmezliğinin etiyolojisi ve yapısal anormalliklerin anlaşılmasıyla sıklıkla çıkarılabilir. Alternatif olarak, ekokardiyografi ile değerlendirilebilirler. Hastanın hemodinamiğini anlamak, özellikle yan etkiler kanıta dayalı tedavileri sınırladığında, ilaçların kullanımına rehberlik eder. İnvaziv hemodinamik izleme, dekompanse kalp yetmezliğinin standart tedavisinde mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir [63].

2.3.1.2. Nörohormonal Düzensizlik

Kalp yetmezliğinin nörohormonal modeli, kronik sistolik kalp yetmezliğinde tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine önemli ölçüde katkıda bulunur. Önemli ölçüde azalmış kalp debisi veya vasküler yetersiz dolum, baroreseptör aracılı sempatik sinir sistemi aktivitesini tetikler ve bu da kalp hızı, kan basıncı ve vazokonstriksiyonun artmasına neden olur. Bu adaptasyon, kalp debisindeki önemli düşüşü hafifletir; ancak, sonuçta uyumsuzdur ve miyokardiyal beta reseptörünün aşağı regülasyonuna ve standart uyaranlardan kasılma yeteneğinin ayrılmasına neden olur. Kronik kalp yetmezliğinde, artmış adrenerjik tonus, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) patolojik aktivasyonu ile ilişkilidir. Anjiyotensin II'nin aşırı üretimi, adrenal bezlerin ek katekolamin salgılamasına neden olur ve bu da böbreklerdeki juxtaglomerular aparatı aktive ederek renin salınımını tetikler. Renin, vasküler tonusu yükseltir ve hemodinamik hasara yatkın kalp üzerinde basınç aşırı yüklemesi oluşturur. Anjiyotensin II ayrıca adrenal aldosteron salınımını teşvik eder. Vazopressinin nonosmotik salgılanması ve artan aldosteron konsantrasyonları, böbreklerin su ve sodyum atılımını azaltır, bu da aşırı ön yük, ödem ve dispneye neden olur. Nörohormonal dengesizliklerin dokular üzerinde de doğrudan etkileri olduğu artık kabul edilmektedir [64].

2.3.1.3. İskemik Hasar: Fibrozis ve Hiberne Miyokard

İskemik kalp hastalığı, gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliğinin başlıca nedeni olarak kabul edilir. Miyokard enfarktüsü sonrası yapısal değişiklikler, geri dönüşümsüz hasar ve yeniden şekillenmeden kaynaklanır. İskemik sonrası fibrozu, intrakardiyak basınç ve miyokardiyal gerilimin artmasına neden olur. Kalp yetmezliğinin hemodinamik modeli, miyokard enfarktüsünün sonuçlarını etkili bir şekilde açıklamaktadır [65].

Buna karşın, miyokardın hibernasyonu geri dönüşümlü bir durumdur. Bu terim, akut yaralanma olmadan kalıcı hipoperfüzyon nedeniyle yetersiz kasılan miyokardiyumu ifade eder. Subendokardiyum bu tür yaralanmalara özellikle duyarlıdır. Köpek modelleri, normal sistolik fonksiyon için yeterli subendokardiyal

miyokardiyal kan akışının (SE-MBF) gerekli olduğunu göstermektedir. SE-MBF, transmiyokardiyal kan akışındaki (TM-MBF) azalmalardan olumsuz etkilenir, bu da transmiyokardiyal basınç gradyanındaki küçük azalmaların sistolik fonksiyonda önemli değişikliklere yol açacağını gösterir. Köpeklerde SE-MBF'de %20'lik bir azalma, önemli bölgesel sistolik disfonksiyona yol açar [66]. Sistemik hipotansiyon ve artmış ventriküler diyastol sonu basınçları gibi kalp yetmezliği ile ilişkili durumların, koroner hastalığa bakılmaksızın TM-MBF'yi daha da azalttığını ve sistolik disfonksiyonu şiddetlendirdiğini bilmek çok önemlidir.

2.3.1.4. Ultrastrüktürel Anormallikler: Hipertrofi, Fibrozis ve Apoptoz

Kardiyak remodelling, hücresel mimarideki değişikliklere, mevcut hücrelerin oranına ve aktivitesine ve hücre dışı matriks (ECM) değişikliklerine bağlıdır. Yükselmiş ventriküler kütle ve farklı düzeylerde miyosit hipertrofisi, fibroz ve miyosit kaybı, kardiyomiyopatide karakteristik histopatolojik bulgulardır. Patolojik hipertrofide, miyositlerdeki sarkomerlerin boyutları, hacmi ve miktarı artar ve buna yüksek apoptoz oranı eşlik eder. Basınç ve hacim aşırı yüklemesi, nörohormonal ve sitokin sinyalleşmesi ile birlikte karmaşık bir hipertrofik ortam oluşturur. Dokulardaki hipertrofinin aracıları çok sayıdadır. Temel yolaklar arasında G-protein bağlı β-adrenerjik reseptörlerin katekolamin uyarımı, miyosit ve fibroblastların integrinlerin gerilme aktivasyonu, çeşitli protein kinazlar aracılığıyla G-protein aracılı hücre içi sinyalleşme ve mikroRNA'ların düzenleyici işlevi sayılabilir. Gen ekspresyonu düzeyinde, bu histolojik değişiklikler fetal paterne doğru bir kayma ile ilişkilidir [67-69].

Hücre dışı matriks (ECM), kalp için çok önemli bir yapısal destek sağlar ve mekanik özelliklerini ve işlevselliğini önemli ölçüde etkiler. Hücre dışı matriks (ECM), çapraz bağlı kollajen lifleri, proteoglikanlar ve sinyal moleküllerinden oluşan karmaşık ve biyolojik olarak aktif bir yapıdır. Kalp yetmezliğinde, kardiyak fibroblastlar ve düz kas hücreleri çoğalır ve fibriler kollajen açısından zengin önemli miktarda hücre dışı matriks sentezler. ECM'nin düzensiz miktarı ve bileşimi, yalnızca üretimdeki değişikliklere atfedilemez. Hücre dışı matriksi (ECM) ve matriks metaloproteinazların doku inhibitörlerini (TIMP'ler) parçalayan matriks

metaloproteinazların (MMP'ler) düzensizliği de ortaya çıkar. Deneysel kanıtlar, MMP'lerin ve TIMP'lerin transkripsiyonel düzenlemesinin, kardiyomiyopati fenotiplerinde gözlenen belirgin hipertrofi ve fibrozis modellerinde çok önemli olduğunu göstermektedir [70–72].

Kardiyomiyopatinin dikkat çekici bir özelliği, miyosit apoptozunun veya programlanmış hücre ölümünün artmış olmasıdır. Artmış apoptoz, başlangıçta iskemik, enflamatuar veya toksik bir hasarla başlayabilir, ancak sürekli oksidatif stres ve tümör nekroz faktörü alfa, norepinefrin ve anjiyotensin II gibi enflamatuar sitokinler dahil olmak üzere proapoptotik faktörlerin yükselmesiyle devam eder. Fetal kalp gelişimi sırasında önemli ölçüde modüle edilen artmış apoptoz, KY tarafından tetiklenen nispeten düzenlenmemiş bir fetal gen programı oluşturabilir. Zamanla ortaya çıkan sonuç, miyositlerin ilerleyici bir şekilde azalması ve kasılma fonksiyonunun düşmesidir [73–75].

2.3.1.5. Anormal Hücre İçi Kalsiyum Taşınımı

Sitoplazmik kalsiyum akışı, miyosit kasılma mekanizmasının çalışması için gereklidir. Kalın (miyozin) ve ince (aktin) miyofilamentler, kalsiyuma bağlı mekanizmalar aracılığıyla birleşir ve ayrışır. Hücre içi kalsiyum, transvers tübüllerdeki L tipi Ca^{2+} kanalları yoluyla hücre dışı ortamdan Ca^{2+} akışı ve ryanodin reseptörleri (RyR2) yoluyla sarkoplazmik retikulumdan (SR) kalsiyum salınımı nedeniyle artar. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı kasılmanın başlıca başlatıcısıdır, oysa kalsiyumun sarkoplazmik retikulumda aktif olarak geri alınması kasılmayı sonlandırır ve gevşemeyi kolaylaştırır. Kalsiyum, adenosin trifosfatla çalışan Ca^{2+} pompası (SERCA2a) tarafından sarkoplazmik retikulumda tutulur. Kalp yetmezliğinde, sitozolik kalsiyum konsantrasyonları artar. Bunun gerçekleşmesinin iki ana mekanizması, SERCA2a aktivitesinin azalması ve RyR2 reseptörlerinden aşırı çıkış nedeniyle sarkoplazmik retikulum depolarının tükenmesidir [76]. Her iki mekanizma da potansiyel yeni terapötik hedefleri temsil etmektedir. Bir başka aktif araştırma alanı, Ca^{2+}/kalmodulin bağımlı kinaz II veya protein kinaz A gibi RyR2 reseptörünün fosforilasyonunu düzenleyen enzimlerin modülasyonunun SR geri alımını artırabilir ve RyR2 reseptörünün sızıntısının azaltılması araştırılmaktadır [77,78].

2.3.1.6. Genetik Mutasyonlar

Daha önce nadir görülen bir durum olarak kabul edilen kardiyomiyopati, artık birçok genetik mutasyonun bağımsız olarak veya belirli bir genetik bağlamda kardiyomiyopatiye yol açtığı açıktır. Etiyolojik açıdan, genetik anormallikler, anormal gelişimden kaynaklanan yapısal hastalıklar (kompleks konjenital kalp hastalığı), yapısal ve kasılma proteinlerindeki mutasyonlar, kas distrofileri ve iyon kanallarındaki mutasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), fenotipik açıdan kardiyomiyopatinin dört fenotipini tanımlamaktadır: hipertrofik (HCM), dilate (DCM), restriktif (RCM) ve aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVC). Artık ARVC'nin sol ventrikülü de etkileyebileceği kabul edilmektedir ve aritmojenik kardiyomiyopati (ACM) terimi de kullanılmaktadır. Sol ventrikül nonkompaksiyonu (SVNC) yeni tanınan bir fenotiptir [79]. Tüm kalp yetmezliği fenotipleri için genetik test protokolleri oluşturulmuştur ve baskın mutasyonlar için gen test panelleri mevcuttur. Genetik testler, hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) olan bireyler için şiddetle tavsiye edilir ve farklı fenotiplere sahip ailesel kardiyomiyopati olanlar için de önerilir. Ailesel kardiyomiyopati, iki veya daha fazla yakın akraba aile üyesini etkileyen, etiyolojisi belirsiz bir kardiyomiyopati olarak tanımlanır. En çok etkilenen aile üyesine test yapılması önerilir ve neden olan gen tespit edilirse, semptomsuz birinci derece akrabalara “kaskad tarama” yapılır [80,81]. Belirlenmiş kılavuzlara rağmen, genetik testlerin yaygınlığı minimum düzeyde kalmaktadır, bu da ekonomik ve sosyal engellerin yanı sıra hekimlerin farkındalık eksikliğini de gösterebilir [82]. Genetik test yapılmaması veya bilinen bir mutasyonun negatif sonuç vermesi durumunda, birinci derece akrabaların fenotipe göre değişen aralıklarla, genellikle 1 ila 5 yıl arasında klinik taramadan geçmesi önerilir [83].

2.3.2. Etiyolojik Olarak Kalp Yetmezliği

DSÖ, 4 sınıf birincil kardiyomiyopati tanımlasada, fenotip veya altta yatan etiyolojiye göre sınıflandırılabilen birçok spesifik tip bulunmaktadır.

2.3.2.1. İskemik Kardiyomiyopati

Tıkayıcı koroner arter hastalığı (KAH), yetişkinlerde semptomatik kalp yetmezliğinin başlıca nedeni olarak kabul edilmektedir ancak prevalans verileri sınırlıdır. İskemik kardiyomiyopati, bölgesel hipokinezi, ventriküler dilatasyon ve transmural hasar bölgelerinde ventriküllerin incelmesi ile karakterizedir. Bir veya her iki ventrikül sıklıkla daha küresel bir şekil alır ve ilerleyici anüler dilatasyon nedeniyle atriyoventriküler kapak yetmezliği gösterir. Sonuç, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinin bir kombinasyonudur ve çoğu hastada sistolik disfonksiyon baskındır. Yaygınlığı nedeniyle, yeni başlayan kalp yetmezliği ile başvuran yetişkin hastalarda tıkayıcı koroner hastalığı ekarte etmek çok önemlidir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde, koroner anomaliler ve diğer konjenital malformasyonlara bağlı iskemi dışlanmalıdır; bu, invaziv veya noninvaziv yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Amerikan Kalp Derneği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC) tarafından belirlenen CAD tanı testleri kılavuzları, tipik anjina varlığı veya yokluğu ve hastanın revaskülarizasyon prosedürleri için uygunluğu tarafından büyük ölçüde etkilenir. Koroner anjiyografi, hassasiyet açısından referans noktasıdır, ancak ortalama komplikasyon oranı 1000 prosedürde 7,4 ve mortalite oranı 1000'de 0,7'dir [84]. Bu nedenle, ejeksiyon fraksiyonu düşük olan, anjina geçirmeyen veya aktif iskemi belirtileri göstermeyen hastalar için noninvaziv testler önerilir (Tablo 2.1) [35,85].

Tablo 2.1. AHA/ACC'nin tıkayıcı koroner arter hastalığı (CAD) tanısı için önerileri

Hasta Özellikleri	Koroner Anjiyografi	Noninvaziv Görüntüleme
Tipik anjina veya belirgin iskemi	Sınıf I LOE B	/
Etiyolojisi belirsiz CP, önceden CAD taraması yapılmamış, revaskülarizasyon için uygun	Sınıf II A LOE C	/
CP yok, bilinen veya şüphelenilen CAD yok, revaskülarizasyon için uygun	Sınıf II A LOE C	Sınıf IIA LOE B
CP yok, önceden CAD taraması yapılmamış, SVEF azalmış, revaskülarizasyon için uygun	/	Sınıf IIB LOE C

Kısaltmalar: ACC, Amerikan Kardiyoloji Koleji; AHA, Amerikan Kalp Derneği; CAD, koroner arter hastalığı; Sınıf I, uygulanmalıdır; Sınıf III, yararlı değildir/zararlıdır; Sınıf IIA, uygulanması makuldür; Sınıf IIB, düşünülebilir; CP, göğüs ağrısı; LOE, kanıt düzeyi; LOE A, çoklu randomize klinik çalışmalar; LOE B, tekli veya randomize olmayan çalışmalar, kayıtlar; LOE C, uzman görüşü; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

Noninvaziv görüntüleme çalışmaları, invaziv koroner anjiyografiye kıyasla daha düşük duyarlılık ve özgüllük sergilesede, prosedür riski daha düşüktür. Risk, esas olarak perfüzyon ajanlarının potansiyel toksisitesi ve radyasyona maruz kalma ile sınırlıdır. Farmakolojik veya egzersiz stres testi, tek foton emisyon BT veya PET görüntüleme ile birlikte, teknolojinin hassasiyeti ve yaygın erişilebilirliği nedeniyle kalp yetmezliği olan hastalarda koroner arter hastalığı için başlıca tarama yöntemlerini oluşturur. 64 kesitli çok dedektörlü bilgisayarlı tomografi (MDCT) üstün koroner görüntüleme çözünürlüğü sunarken, kardiyak manyetik rezonans (CMR) tatmin edici bir çözünürlük sağlar; her ikisi de geçerli alternatiflerdir [62,86]. MDCT ve CMR'nin temel kısıtlaması, hastalarda görüntüleme sekanslarını doğru bir şekilde senkronize etmek için uzun süre nefes tutma, tutarlı kalp ritmi ve yeterince düşük kalp atış hızı gerekliliğidir [87]. Ekokardiyografi tek başına, bölgesel duvar hareket anormallikleri olsa bile koroner arter hastalığının saptanması için yetersizdir. Dobutamin stres ekokardiyografi, bazal ejeksiyon fraksiyonu korunmuşsa uygulanabilir; ancak, bazal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmışsa, stres altında kasılma gücündeki değişiklikler ince olabileceğinden, dikkatli yorumlama gerektirir. Testler, riski azaltmak ve her birey için tanı doğruluğunu artırmak için kişiye özel olarak uyarlanmalıdır [88–90].

2.3.2.2. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati

İdiyopatik dilate kardiyomiyopati, kesin nedeni belirlenemeyen bir DCM'yi ifade eder. Prevalans açısından ikinci sırada yer alır ve Uluslararası Kalp ve Akciğer Nakli Derneği kayıtlarında belgelenen kalp nakli için başlıca nedendir. DCM heterojen bir grup oluşturur. Bu dışlayıcı tanı, erken tetikleyici olayları ve nadir genetik mutasyonları tanımlamadaki zorlukları göstermektedir. Miyokarditin doğal seyri, çok sayıda vakanın akut inflamasyonun ardından yeniden şekillenmeden kaynaklandığını ve bunların yaklaşık %20 ila %35'inin kalıtsal olduğunu göstermektedir [80]. Karakteristik özellikler arasında biventriküler genişleme ve global hipokinezi bulunur. Mitral ve triküspit kapak halkalarının dilatasyonu ve merkezi kapak yetmezliği yaygın olarak görülür. Ekokardiyografik olarak miyokardın görünümü dikkat çekici değildir. Duvar kalınlığı normal ila ince olarak sınıflandırılır ve kardiyak manyetik rezonans tipik olarak orta miyokarda hafif geç gadolinyum kontrastlanma gösterir. Histolojik

inceleme, yaygın miyosit hipertrofisi, fibroz ve azalmış kapiller yoğunluğu ile karakterize, dikkat çekici olmayan bulgular ortaya koyar [52].

Belirli kardiyomiyopatilerin dışlanması gerektiği ve AHA/ACC tarafından tanı için şiddetle önerilen unsurlar arasında üç nesil aile öyküsü, tam fiziksel muayene ve aşağıdaki tarama testlerinin yer aldığı belirtilmektedir: tam kan sayımı, kapsamlı metabolik panel, açlık lipitleri, tiroid uyarıcı hormon, BNP seviyesi, göğüs radyografisi, 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) ve Doppler ile 2 boyutlu ekokardiyogram. Belirli bir hastalıktan şüphelenildiğinde, ek tanı yöntemleri önerilmektedir; bunlar arasında CAD için stres testi ve miyokardiyal canlılık testi ile otoimmün hastalıklar, amiloidoz, hemokromatozis, insan immün yetmezlik virüsü ve sekonder hipertansiyon formlarına yönelik tarama testleri bulunmaktadır. Endomiyokardiyal biyopsinin, kalp yetmezliğinin rutin tanısı için önerilmediği ifade edilmektedir [35].

2.3.2.3. Hipertansif Kalp Hastalığı

KY gelişimi için en güçlü risk faktörü hipertansiyon olmaya devam etmekte ve iskemik kalp hastalığına sahip bireylerde yaygın bir komorbidite olarak tanımlanmaktadır [91]. Nüfusun yaşlanması ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KYkEF) prevalansının artmasıyla birlikte, hipertansif kalp hastalığı ve KYkEF terimleri neredeyse eşanlamlı hale gelebilmektedir. Kardinal özellikler arasında sol ventrikül hipertrofisi ve sistemik hipertansiyon öyküsü bulunan bir hastada, ekokardiyografi veya kardiyak kateterizasyon ile tespit edilen anormal diyastolik fonksiyon mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon hipertansiyon öyküsü olmaksızın mevcutsa, infiltratif bir etyolojiden şiddetle şüphelenilmelidir [52].

2.3.2.4. Valvuler Kardiyomiyopatisi

Valvüler kardiyomiyopati kalıtsal veya edinsel olabilir. Karmaşık konjenital ve sendromik kalp hastalıkları dışında, en sık görülen konjenital valvüler anomaliler, popülasyonun yaklaşık %1'inde görülen biküspit aort kapağı ve yetişkinlerde

prevalansı %2 ila %3 olan miksoomatöz mitral kapaktır [92,93]. Edinilmiş lezyonlar genellikle kalsifik dejenerasyona bağlıdır veya enfektif endokardit, romatizmal ateş, romatolojik durumlar, karsinoid sendromu veya fenfluramin/fentermin maruziyeti ile ilişkili postinflamatuar değişikliklerin sonucudur. Kalsifik aort darlığı, en yaygın edinilmiş lezyondur ve çoğunlukla yaşlı popülasyonu etkiler. VaSVüler kardiyomiyopatide KY fenotipi, lezyondan kaynaklanan hemodinamik profil ile kalp ve pulmoner vaskülatürdeki kompansatuar değişiklikler tarafından belirlenir. Transtorasik ve transözofageal ekokardiyografi, kapak patolojisini tanımlamak için üstün tanı yöntemleridir ve invaziv kalp kateterizasyonunun yerini almıştır. Transkateter aort kapak replasmanının kullanıma girilmesi, cerrahiye uygun olmayan kalsifik aort darlığı olan kalp yetmezliği hastaları için önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir [94].

2.3.2.5. Ailesel Kardiyomiyopati

İdiyopatik kardiyomiyopatiden farklı olarak, ailesel kardiyomiyopati, en az iki yakın akrabada kalp yetmezliği veya ani kardiyak ölüm öyküsü veya belirli bir mutasyon için pozitif genetik test sonucu ile karakterizedir. Ailesel kardiyomiyopatilerin çoğu otozomal dominant kalıtım gösterir ve WHO fenotiplerine göre sınıflandırılır. Aileler içinde fenotipik örtüşmelerin meydana gelebileceğini ve genotip-fenotip ilişkisi hakkındaki bilgimizin hala yetersiz olduğunu bilmek önemlidir. Ailesel hipertrofik kardiyomiyopati (HCM), yaklaşık 500 yetişkinde 1'inde görülen, ailesel kardiyomiyopatinin en yaygın varyantıdır [92]. Sarkomerik proteinlerdeki çok sayıda farklı mutasyon, hipertrofik kardiyomiyopati (HCM) ile ilişkilidir. DCM ile ilişkili genetik mutasyonlar ve bunların prevalansı iyi karakterize edilmemiştir, ancak yapısal proteinler, iyon kanalları ve membran taşıyıcı proteinlerdeki mutasyonları içerir. ARVC ve SVNC ile ilişkili çok sayıda gen mutasyonu tanımlanmıştır [95,96]. Dilate kardiyomiyopatiye de yol açabilen Duchenne ve Becker kas distrofileri, otozomal dominant kalıtımdan ziyade X'e bağlı kalıtım ile dikkat çeker.

Ailesel kardiyomiyopati tanısı, aile öyküsü ve fenotipi tanımlayan görüntüleme yöntemlerinin birleşimine dayanır. CMR, HCM, ARVC veya SVNC için yapısal

kriterlerin karşılanıp karşılanmadığını belirlemede özellikle etkilidir. Bilinen mutasyonlar için doğrulayıcı gen testleri, bazı durumlarda prognoz için avantajlıdır, ancak esas olarak aile taramalarında yararlıdır. Genetik testlerden geçen tüm bireylere genetik danışmanlık kaynakları sağlanmalıdır [52].

2.3.2.6. Enflamatuar Kardiyomiyopati

Bu çeşitli ikincil kardiyomiyopatiler, miyokard, perikard ve/veya kapak yapılarına enflamatuar hasar sonucu ortaya çıkar. Arketip, viral enfeksiyonun neden olduğu akut lenfositik miyokarditтir. Güçlü deneysel kanıtlar, postviral otoimmün reaksiyonların akut fazı takiben dilate kardiyomiyopatiye (DCM) katkıda bulunduğunu göstermektedir. İnsanlarda viral persistan ve kardiyak proteinlere karşı otoantikorların üretiminin olumsuz prognostik belirteçler olduğunu gösteren ek kanıtlar da bulunmaktadır [97,98]. Şu ana kadar, insan çalışmalarında immünosupresyonun düzenli kullanımının DCM'ye ilerlemeyi engellediği veya klinik sonuçları iyileştirdiği gösterilmemiştir [99-101]. Dev hücreli miyokardit, hızlı ilerlemesi ve yaşamı tehdit eden ventriküler aritmilerle ilişkisi nedeniyle özel dikkat gerektirir. Tanı yalnızca endomiyokardiyal biyopsi ile konulabilir. Otoimmün hastalıkların veya aşırı duyarlılığın kardiyak belirtileri sıklıkla ihmal edilir, ancak ayırıcı tanıya dahil edilmelidir. Peripartum kardiyomiyopati, çoğu durumda otoimmün mekanizmalar tarafından aracılık edilir. Akut miyokardit ve inflamatuar kardiyomiyopatinin tanı ve tedavisi ile ilgili uzman panelinin önerileri, viral polimeraz zincir reaksiyon testlerinin, fokal inflamasyonu saptamak için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve endomiyokardiyal biyopsi prosedürleri sırasında immünohistokimya kullanımının artırılmasını savunmaktadır [99]. Şüpheli olgularda kollajen vasküler hastalıklar ve hipereozinofili taraması yapılmalıdır. Şu anda, endomiyokardiyal biyopsi sadece semptomların kısa süreli olduğu, hemodinamik instabilite olduğu ve/veya hasta konservatif tedaviye yanıt vermediği durumlarda şiddetle tavsiye edilmektedir [35,102].

Altta yatan bir kalp fonksiyon bozukluğunun varlığının tespit edilmesi, kalp yetmezliği tanısı için çok önemlidir. Bu genellikle sistolik ve/veya diyastolik ventriküler fonksiyon bozukluğuna yol açan bir kalp anomalisini (örn. miyokard

enfarktüsü) ifade eder. Kapak anormallikleri (stenoz, yetersizlik), perikardiyal ve endokardiyal sorunlar, kalp ritmi bozuklukları veya bu faktörlerin bir kombinasyonu da kalp yetmezliğini tetikleyebilir. Kalp yetmezliğine yol açan patofizyolojik mekanizmanın belirlenmesi, kapak onarımı, aritmi yönetimi ve farmakolojik tedavi gibi uygun terapötik müdahalelerin seçilmesi için çok önemlidir [103].

Kalp yetmezliğinin klinik ciddiyeti, New York Kalp Derneği (NYHA) tarafından hastanın çeşitli fiziksel aktivite düzeylerindeki klinik semptomlarına göre sınıflandırılır [104]. Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA), kalp yetmezliğini formüle etmek için klinik semptomları eşlik eden hastalıklar ve risk faktörleriyle birleştiren bir sınıflandırma sistemi oluşturmuştur [104,105].

2.4. KY'nin Mevcut Sınıflandırmaları

Kalp yetmezliği olan hastalar, düşük veya azalmış ejeksiyon fraksiyonu (KYrEF: EF <%40; sistolik kalp yetmezliği olarak da bilinir), korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KYkEF: EF >%50; diyastolik kalp yetmezliği olarak da bilinir) veya orta düzey ejeksiyon fraksiyonu (KYmrEF: EF 40–49%) sergileyebilir [104]. KYkEF hastaları genellikle yaşlı, kadın, obez ve hipertansiyon ve/veya atriyal fibrilasyon öyküsü olan kişilerdir. KYkEF hastalarının sağkalımlarını iyileştirmek için kanıta dayalı bir tedavi yoktur. KYrEF hastaları sıklıkla koroner kalp hastalığı (miyokard enfarktüsü), kapak bozuklukları (aort darlığı, mitral yetmezliği) veya kontrolsüz hipertansiyon ile başvurur; KYrEF'de spesifik olarak tanımlanan bu altta yatan durumlar, farmakoterapi, cerrahi prosedürler veya müdahalelerle daha etkili bir şekilde yönetilmelidir (Tablo 2.2). KYrEF'deki birincil yapısal değişiklik, odacık dilatasyonu ve sıklıkla hacim yüklenmesi ile karakterize edilen eksantrik remodellingdir ve tipik olarak yaygın anterior miyokard enfarktüsü nedeniyle yetmezliğe yol açar. Hacim yüklenmesi tipik olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) persistan nörohumoral aktivasyonu tarafından gerçekleşir. KYkEF, ventriküler gevşeme ve/veya dolum bozukluğu, ventriküler sertliğin artması ve sonuç olarak basınç aşırı yüklemesi ile ilişkili dolum basıncının yükselmesiyle karakterizedir. Bu kalpler, basınç aşırı yüklemesi nedeniyle konsantrik remodelling ve/veya ventriküler hipertrofi gösterir [103].

Tablo 2.2 Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinde en sık görülen klinik durumlar.

Sistolik kalp yetmezliği	Diyastolik kalp yetmezliği
Koroner arter hastalığı	Diabetes mellitus
Arteriyel hipertansiyon	Arteriyel hipertansiyon
Kalp kapak hastalığı (hacim yükü)	Kalp kapak hastalığı (basınç yükü)
Aritmi	Hipertrofik kardiyomiyopati
Enflamatuar hastalıklar	Restriktif kardiyomiyopati
İdiyopatik kardiyomiyopati	Konstriktif perikardit
Toksik kardiyomiyopati (alkol)	Amiloidoz (depolama hastalığı)

Kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü veya hipertansif kriz gibi nedenlerle akut olarak (de novo) ortaya çıkabilir veya önceden stabil kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda akut dekompansasyon (örneğin NSAID tedavisi, sıvı alımının artması veya atriyal fibrilasyonda kalp hızinin artması) ile ortaya çıkabilir. Kronik kalp yetmezliğinin akut dekompansasyonu, akut kalp yetmezliğinin başlıca klinik belirtisidir [103].

Kalp yetmezliği, etkilenen dolaşım sistemine (sağ taraflı; sol taraflı) veya kardiyak disfonksiyona katkıda bulunan altta yatan patofizyolojik faktörlere (basınç kaynaklı: aort darlığı, hipertansiyon; hacim kaynaklı: atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, mitral yetmezliği) göre sınıflandırılabilir (Tablo 2.3). Aşırı ön yük, aşırı art yük veya pompa yetmezliği, düşük debili kalp yetmezliğine neden olabilir. Yüksek debili yetmezlik, kalp debisi (strok hacmi, kalp hızı) ile dolaşım sisteminin oksijen ihtiyacı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır (örneğin, anemide yüksek kalp hızı).

Tablo 2.3. Sol ve sağ kalp yetmezliğinde görülen başlıca klinik durumlar.

Sol kalp yetmezliği	Sağ kalp yetmezliği
Koroner arter hastalığı	Koroner arter hastalığı (sağ ventrikül MI)
Hipertansiyon	KOAH
Miyokardit	Pulmoner hipertansiyon
Taşikardiyomiyopati	Pulmoner emboli
Kalp kapak hastalığı	Pulmoner kapak darlığı
	Pnömotoraks
	Perikardiyal efüzyon
	Triküspidal yetmezliği

KY'yi tanımlamanın önemli bir yönü, “kullanılabilir” bir sınıflandırma sistemi oluşturmaktır. Şu anda, KY'nin belirli alt gruplarını tanımlamayı amaçlayan bir dizi sınıflandırma çerçevesi bulunmaktadır (Tablo 2.4.). NYHA fonksiyonel sınıfı ve EF kategorileri gibi belirli kriterler, klinik araştırmalara giriş gereklilikleri olarak kullanılmıştır ve bu da bunların, belirli tedavilere uygun hasta adayları ile ilgili ürün etiketlerine ve kılavuz önerilerine dahil edilmesine yol açmıştır [35, 104, 106]. Hastaları kalp yetmezliği etiyolojisine göre sınıflandırmak, prognoz veya farklı tedavi yanıtları açısından önemli etkileri olabilir [107].

Tablo 2.4. KY için halen kullanılan seçilmiş sınıflandırma çerçeveleri

Parametre	Açıklama
NYHA fonksiyonel sınıf [35]	I, II, III, IV semptomların şiddetine göre
EF [104]	SVEF'ye göre KYrEF, KYmrEF veya KYkEF
Etiyoloji [108]	KY'nin spesifik etiyolojisi, örneğin iskemik/noniskemik, vaSVüler, hipertansif, kardiyak amiloidoz gibi infiltratif kardiyomiyopati, peripartum kardiyomiyopati, viral miyokardit, kemoterapiye bağlı kardiyomiyopati
Hastalığın ilerlemesi (ACCF/AHA) [35,109]	KY semptom ve bulgularının varlığına ve kardiyak yapısal değişikliklere göre A, B, C veya D evreleri
MOGES [110]	Morfofonksiyonel fenotip (M), organ tutulumu (O), genetik kalıtım paterni (G), genetik bozukluk veya altta yatan hastalık/substrat dahil etiyolojik açıklama (E) ve fonksiyonel durum (S)
İleri KY için INTERMACS Profilleri [111]	İleri KY tedavileri için değerlendirilen hastalar için semptomlara, fonksiyonel kapasiteye ve hemodinamik stabiliteye göre 1–7 profilleri

2.5. EF'ye Göre KY'nin Mevcut Alt Sınıflandırması

Klinik araştırmalara dahil edilme kriterlerinin sınırlılığı nedeniyle, genellikle ejeksiyon fraksiyonu (EF) düşük hastalar üzerinde odaklanan klinik uygulama kılavuzlarında, kalp yetmezliği (KY) tarihsel olarak EF'ye göre sınıflandırılmıştır [35, 104, 106]. Tüm kılavuzlar KYrEF ve KYkEF terminolojisini kullanmaktadır (Tablo 2.5), ancak EF'si %40 ile %49 arasında değişen hastalar için kullanılan terminoloji farklılık göstermektedir. 2013 ACC/AHA kılavuzları, KYkEF sınıflandırması içinde EF'si %41 ile %49 arasında olan hastalar için KYkEF–sınırda terimini, EF'si daha düşük bir seviyeden

%40'ın üzerine çıkan hastalar için ise KYkEF–iyileşmiş terimini kullanmaktadır.Üç KYA/ESC ve JKYS kılavuzları, %41 ile %49 arasında ejeksiyon fraksiyonu olarak tanımlanan orta düzey ejeksiyon fraksiyonu (KYmrEF) ile karakterize edilen üçüncü bir kalp yetmezliği kategorisi oluşturmuştur [104, 106]. KYmrEF kavramı tüm kılavuzlar tarafından evrensel olarak kabul edilmemektedir [112].

Tablo 2.5. Güncel klinik uygulama kılavuzlarında SVEF'ye göre mevcut KY sınıflandırmaları

Toplum Adı	**KY Sınıflandırması SVEF'ye göre**	**SVEF**	**Ek gereklilikler**
ACCF/AHA (2013) [35]	Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (KY*r*EF)	≤%40	Semptomlar ve bulgular
	Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (KYkEF)	≥%50	Semptomlar ve bulgular
	KYkEF, sınırda	%41–%49	Semptomlar ve bulgular
	KYkEF, iyileşme	>%40	Semptomlar ve bulgular
ESC (2016) [104]	Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (KY*r*EF)	<%40	Semptomlar ve bulgular
	Orta düzey ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği (KYmrEF)	%40-49	Semptomlar ve bulgular, natriüretik peptid düzeylerinde artış ve ilgili yapısal kalp hastalığı (SVH veya LAE) veya diyastolik disfonksiyonun ≥1 ek kriteri
	Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (KYkEF)	≥%50	Natriüretik peptid düzeylerinde artış ve ilgili yapısal kalp hastalığı (SVH veya LAE) veya diyastolik disfonksiyonun ≥1 ek kriteri
JCS/JKYS (2017) [106]	Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (KY*r*EF)	<%40	
	Orta düzey ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği (KYmrEF)	%40 ila <%50	
	Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği (KYkEF)	≥%50	
	Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği, iyileşmiş (KYkEF iyileşmiş) veya EF'si düzelmiş kalp yetmezliği (KYrecEF)	≥%40	

JCS, Japon Kardiyoloji Derneği; JKYS, Japon Kalp Yetmezliği Derneği, ESC, Avrupa Kardiyoloji Derneği, ACC, Amerikan Kardiyoloji Koleji, AHA, Amerikan Kalp Derneği, LAE, sol atriyum genişlemesi; SVH, sol ventrikül hipertrofisi.

Kalp yetmezliği, birçok kategorize edilemeyen hastalık gibi, genellikle tek bir patognomonik, histolojik veya biyokimyasal belirteci olmayan bir klinik sendrom olarak kabul edilir ve çeşitli ve farklı klinik hastalık durumlarının doruk noktasını temsil edebilir [113]. Tablo 2.6 ve 2.7, kalp yetmezliğinin (KY) yaygın semptomlarını ve göstergelerini listelemektedir.

Tablo 2.6. KY'nin belirtileri

Kalp Yetmezliği Belirtileri	
Tipik	**Daha az tipik**
Nefes darlığı	Gece öksürüğü
Ortopne*	Hırıltı
Paroksismal nokturnal dispne*	Şişkinlik hissi[-]
Egzersiz toleransında azalma*	Yemek sonrası tokluk hissi[-]
Yorgunluk, bitkinlik[#]	İştah kaybı
Ayak bileği şişmesi*	Bilişsel işlevlerde azalma, konfüzyon (özellikle yaşlılarda) [#]
Egzersiz yapamama*	Depresyon
Ayak bilekleri dışındaki vücut bölgelerinde şişlik	Baş dönmesi, senkop[#]
Bendopne	

(∗) Klinik çalışmalarda, kayıtlarda, risk puanlamasında yaygın olarak kullanılır ve duyarlılık ve özgüllük açısından test edilmiştir, (#) Düşük perfüzyon, düşük kalp debisi durumlarında yaygındır, (-) Sağ kalp yetmezliği veya biventriküler yetmezlik durumunda tipik olabilir.

Tablo 2.7. KY'nin bulguları

Kalp Yetmezliği Bulguları	
Daha spesifik	**Daha az spesifik**
Yüksek juguler venöz basınç*	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Üçüncü kalp sesi*	Pulmoner raller*
Üçüncü ve dördüncü kalp sesleri ile birlikte özet galop	Kasıtsız kilo alımı (>2 kg/hafta)
Kardiyomegali, lateral yer değiştirmiş apikal impuls	Kas kaybı ve kaşeksi ile birlikte kilo kaybı (ileri KY'de)
Hepatojugular reflü	Kalp üfürümü
İleri KY'de Cheyne Stokes solunumu[#]	Plevral efüzyonu düşündüren akciğer bazlarında hava girişi azalması ve perküsyonda matlık
	Taşikardi, düzensiz nabız

Tablo 2.7. (Devamı)

	Taşipne
	Hepatomegali/assit
	Soğuk ekstremiteler[#]
	Oligüri
	Dar nabız basıncı

(∗) Klinik çalışmalarda, kayıtlarda, risk puanlamasında yaygın olarak kullanılır ve duyarlılık ve özgüllük açısından test edilmiştir, (#) Düşük perfüzyon, düşük kalp debisi durumlarında yaygındır, (-) Sağ kalp yetmezliği veya biventriküler yetmezlik durumunda tipik olabilir.

2.6. KY ile İlişkili Diğer Sendromlar

Kalp yetmezliği (KY), natriüretik peptidler, görüntüleme veya hemodinamik değerlendirme ile gösterilen dolum basınçlarının yükseldiğine dair kanıtların yanı sıra, yapısal ve/veya fonksiyonel kalp anormalliklerinden kaynaklanan bir dizi semptom ve/veya bulgu olarak tanımlanır. Birçok klinisyen, sol kalp yetmezliği olan hastaları başlangıçta bu tanıma uygun olarak algılayabilir, ancak diğer sendromların da bu kalp yetmezliği kriterini karşılayabileceğini kabul etmek çok önemlidir. Bu etiyolojiler, altta yatan veya yakın nedenleri ve kalp yetmezliğinin kendisini ele alan hedefli tedavi ve yönetim stratejileri gerektirir.

2.6.1. Sağ Kalp Yetmezliği

Sağ kalp yetmezliğinin başlıca etiyolojisi sol kalp yetmezliğidir. Sağ kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliği belirtilerinin yanı sıra sağ atriyum genişlemesi veya sağ ventrikül disfonksiyonu ile karakterizedir. Sol kalp yetmezliği ile birlikte sağ kalp yetmezliğinin ortaya çıkması genellikle Dünya Sağlık Örgütü grup 2 olarak sınıflandırılan postkapiller pulmoner hipertansiyona atfedilir ve kötü prognozu işaret ederken tedavi stratejilerinin değiştirilmesini gerektirebilir; bu nedenle, biventriküler kalp yetmezliğinin tanımlanması çok önemlidir [114]. Bu ayrımların önemi nedeniyle, kalp yetmezliğinde ventriküler yetmezliğin sınıflandırılması genellikle üç tip içerir: sol ventrikül yetmezliği, sağ ventrikül yetmezliği ve sol ve sağ ventrikül yetmezliğinin birleşimi, genellikle biventriküler yetmezlik olarak adlandırılır. Birincil pulmoner hipertansiyon etiyolojilerinden (DSÖ Grupları 1, 3 ve 4) kaynaklanan izole sağ kalp

yetmezliğinin, kalp yetmezliğine benzeyen semptomlar veya bulgular ve yüksek natriüretik peptid düzeyleri sergilemesine rağmen, belirtilerin birincil olarak yapısal ve/veya fonksiyonel bir kalp anormalliğine atfedilememesi nedeniyle kalp yetmezliği olarak sınıflandırılmaması gerektiğini savunuyoruz. Buna karşılık, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati gibi primer sağ ventrikül bozukluklarından kaynaklanan sağ kalp yetmezliği, kalp yetmezliği olarak sınıflandırılacaktır [113].

2.6.2. Akut Miyokard Enfarktüsü/Akut Koroner Sendrom

Akut miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ile komplike olabilir. Ciddiyeti, farklı patofizyolojisi ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımları göz önüne alındığında, akut miyokard enfarktüsünün akut miyokard enfarktüsü ile ilgili olayın kapsamlı tanımı olarak kabul edilmesi gerektiğini savunuyoruz. Bu hastalar, zamanında uygulanan tedavi stratejileri ile iyileşebilir ve kronik kalp yetmezliğine ilerlemeyebilir; ancak çoğu hasta kronik kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Altı hafta içinde akut miyokard enfarktüsü veya akut koroner sendrom geçiren hastalar genellikle kalp yetmezliği klinik çalışmalarından çıkarılır. Bu hastalar, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu, kalp yetmezliği öncesi durum veya kardiyak anormallikten kaynaklanan kalp yetmezliği semptom ve bulguları gösterebilir ve görüntüleme veya hemodinamik değerlendirme ile natriüretik peptidlerin yükselmiş olması veya konjesyon belirtileri ile başvurabilirler. Akut fazda, bu hastalar sadece kalp yetmezliği değil, kalp yetmezliği ile komplike miyokard enfarktüsü tanısı alırlar. Bu, akut miyokard enfarktüsünün sadece kalp yetmezliği ile ikame edilmesi gerektiği anlamına gelmez; daha ziyade, kalp yetmezliğinin bağlamı ve özel etiyolojisinin tedavi stratejilerinin seçimini önemli ölçüde etkileyebileceğini gösterir. Bu bağlam, özel klinik araştırma değerlendirmelerine tabi tutulmuştur [115-117]. Akut miyokard enfarktüsü için hedefe yönelik tedavilerin yanı sıra, bu hastalar akut fazda akut miyokard enfarktüsünü komplike eden asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu (kalp yetmezliği öncesi veya Evre B kalp yetmezliği) veya semptomatik kalp yetmezliği için ve miyokard enfarktüsü sonrası kronik fazda birincil tanılar için spesifik müdahalelere ihtiyaç duyarlar [113].

2.6.3. Kardiyojenik Şok

Kardiyojenik şok, ciddi kalp fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan organ hipoperfüzyonu ile karakterize, kalp yetmezliğinin önemli bir belirtisidir. Kardiyojenik şokta, kalp yetmezliğini gösteren semptom ve bulgular arasında sıvı resüsitasyonuna yanıt vermeyen hipotansiyon, mental durum değişikliği, ekstremitelerde soğukluk ve hipoperfüzyondan kaynaklanan laktat düzeylerinde yükselme gibi son organ disfonksiyonunu gösteren laboratuvar bulguları yer alır [118]. Kardiyojenik şok, intravenöz inotropikler, vazopresörler veya mekanik dolaşım desteği gibi kesin tedavi gerektiren ciddi bir kalp yetmezliği belirtisidir. Kardiyojenik şok, kalp yetmezliğinin bir alt tipidir; ancak, kendine özgü hemodinamik ve klinik özellikleri, altta yatan nedene bağlı olarak vazaktif ajanlar, dolaşım desteği ve/veya revaskülarizasyon gibi hedefe yönelik tedavileri gerektirir. Bu nedenle, "kardiyojenik şok" teriminin korunması, spesifik ve acil tedavi gereksinimleri olan hasta popülasyonunun tanımlanmasını kolaylaştıracaktır. Kardiyojenik şok, akut de novo olay (örn. yaygın akut miyokard enfarktüsü, fulminan miyokardit) veya kronik kalp yetmezliği olan bir hastada kademeli bir düşüş olarak ortaya çıkabilir. Subakut kardiyojenik şok, ıslak ve soğuk semptomlar ve azalmış kalp debisi ile karakterize, ileri kalp yetmezliği olan hastalarda bir süreklilik oluşturabilir. Hastalar, özellikle son organ disfonksiyonu kanıtı olduğunda, kardiyojenik şok kriterlerini karşılayabilir. Kardiyovasküler Anjiyografi ve Girişimler Derneği, diğer kuruluşlarla birlikte, kardiyojenik şokun aşamalarını tanımlayan bir sistem önermiştir. Bu sistemde hastalar, kardiyojenik şok riski olan A aşaması, şokun başlangıcı olan B aşaması, "klasik" kardiyojenik şok olan C aşaması, 'kötüleşen' D aşaması ve "aşırı" E aşaması olarak sınıflandırılır [118]. Bu sınıflandırma, şokun ciddiyetini ve evresini belirlemek için çok önemlidir; ancak, bu hastalarda şokun öncül nedeni olarak kalp yetmezliğini tanımak ve kardiyojenik şokla komplike olan ileri kalp yetmezliğini teşhis etmek de aynı derecede önemlidir.

2.6.4. Hipertansif Kriz ve Hipertansif Kardiyomiyopati

Hipertansif acil durumlar, akut sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü/iskemi ve/veya aort diseksiyonu gibi son organ hasarına bağlı

kontrolsüz hipertansiyonun çeşitli klinik belirtilerini içerir. Tüm bu komplikasyonlar, akut kalp yetmezliği belirtilerine yol açabilir veya bunları şiddetlendirebilir. Hipertansiyon, kalp yetmezliği riskini iki ila üç kat artırır [2] ve ABD nüfusunda kalp yetmezliği vakalarının yaklaşık yüzde ellisinden sorumludur [119]. Sonuç olarak hem akut hipertansif acil durumlar hem de kronik hipertansif kalp hastalığı, kalp yetmezliği ile komplike hale gelebilir. Hipertansiyonun yönetimi, kalp yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde son derece önemlidir ve kılavuzlarda güçlü kanıtlarla Sınıf I öneri olarak vurgulanmıştır [35,104].

2.6.5. Kalp Kapak Hastalığı

Aort darlığı ve mitral yetmezliği kalp yetmezliğine yol açabilir. Kalp kapak hastalığı, belirli hemodinamik ve ventriküler değişikliklere yol açtığı ve kapak anomalisini hedef alan tedavi yaklaşımları gerektirdiği için ayrı bir durum olarak kabul edilir. Bu nedenlerle, çoğu kalp yetmezliği klinik çalışması, önemli kalp kapak hastalıklarını hariç tutar [113].

2.6.6. Konjenital Kalp Hastalıkları

Bazı konjenital kalp hastalıkları kalp yetmezliğine yol açabilir. Kalıcı hemodinamik strese neden olan konjenital anomalilerin yetersiz veya palyatif düzeltilmesi, özellikle Fallot tetralojisi, tek ventrikül defektleri ve büyük arter transpozisyonu gibi karmaşık konjenital kalp hastalıklarında, daha sonra kalp yetmezliğine yol açabilir. Düzeltici cerrahinin komplikasyonları, miyokardiyal, koroner veya iletim sistemi hasarını daha da artırabilir ve bazı hastalarda ilerleyici kasılma bozukluğuna yol açabilir. Müdahale, temel anomaliyi ve özel hemodinamik durumları ele almalıdır [113].

2.6.7. Yüksek debili KY

Yüksek debili kalp yetmezliği, sıklıkla taşikardi ve periferik vazodilatasyon bulguları ile birlikte sistemik veya pulmoner konjesyonun belirtileri ve bulguları ile kendini gösterir. Kardiyak disfonksiyon, patolojik olarak artmış kalp debisi, sağ

ventrikül dilatasyonu veya disfonksiyonunun ekokardiyografik bulguları ve natriüretik peptid düzeylerinde yükselme ile kendini gösterebilir. Yüksek debili kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, arteriyovenöz şantlar, pulmoner bozukluklar, tiamin eksikliği, anemi, tiroid disfonksiyonu veya miyeloproliferatif durumlar gibi kardiyak dışı faktörlere bir reaksiyondur. Tedavi öncelikle altta yatan nedenleri hedef alır. Yüksek debili yetmezliğin kendine özgü özellikleri nedeniyle, ayrı bir sınıflandırmaya sahip olması uygundur [113].

2.7. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Testler

2.7.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, kalp yetmezliği için birincil ve en sık kullanılan tanısal görüntüleme tekniğidir. Kolayca erişilebilir, acil durumlarda yatak başında yapılabilir, tanısal ve prognostik önemi kanıtlanmış ve maliyet etkindir. Ventrikül büyüklüğünü, fonksiyonunu, kapak fonksiyonunu ve diğer anormallikleri değerlendirmek için kalp yetmezliği şüphesi olan tüm hastalar için birincil noninvaziv görüntüleme yöntemi olarak ekokardiyografiyi önerilmektedir [120].

2.7.1.1. Kalp Fonksiyon Değerlendirmesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) değerlendirilmesi, uygun tedavilerin seçimini etkilediği ve önemli prognostik bilgiler sağladığı için kalp yetmezliğinde çok önemlidir. Tavsiyeler, SVEF'nin biplan Simpson yöntemi [121] gibi iki boyutlu (2-D) TTE kantitatif teknikleri kullanılarak belirlenmesini önermektedir; ancak, önemli test değişkenliği, hastaların %13'ünde normal veya azalmış SVEF'nin yeniden sınıflandırılmasına neden olabilir [122,123]. Kontrast ajanlar, endokardiyal sınırların belirginleşmesini ve TTE SVEF değerlendirmesinin hassasiyetini önemli ölçüde artırır [124] ve en az iki komşu segment gözlemlenemediğinde kullanılması önerilir [125, 126]. Sol ventrikül (SV) disfonksiyonu olan hastalarda, ekokardiyografik kontrastın düzenli kullanımı, özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) %20 ile %50 arasında olan hastalarda, gözlemciler arası değişkenliğin azalmasıyla ilişkilidir [127]. Sonuç olarak,

kalp yetmezliği olan hastalarda implante edilebilir cihazların uygunluğunu değerlendirirken ekokardiyografik kontrast iyice değerlendirilmelidir. Üç boyutlu (3-D) transtorasik ekokardiyografi (TTE), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) değerlendirmesi için iki boyutlu (2-D) TTE'ye göre marjinal üstünlük gösterebilir; ancak, yaygın olarak erişilebilir değildir [124, 128].

Doppler ekokardiyografi, kalp yetmezliği hastalarında diyastolik fonksiyonu ve intrakardiyak basınçları değerlendirmek için önerilmektedir [129,130], çünkü şiddetli diyastolik disfonksiyonun akut dekompansasyon [131] ve mortaliteyi [132] öngördüğü gösterilmiştir. Erken mitral akım hızı ile mitral anülüs hızı arasındaki ilişkiyi temsil eden E/E′ oranı, başlangıçta pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon gösterdiği gösterilmiştir (R = 0,87) [133]; ancak, kalp yetmezliği hastalarında yapılan son çalışmalar, önemli ölçüde daha zayıf korelasyonlar ortaya koymuştur (R = 0,18-0,43) [134,135]. Bununla birlikte, klinik tablo ile birlikte değerlendirildiğinde, doku Doppler kalp yetmezliğinin önemli bir ekokardiyografik ölçümü olmaya devam etmektedir.

Kalp kapak hastalığı, yeni başlayan kalp yetmezliğinin önemli bir öngördürücüsüdür [136] ve hastaneye yatırılan kalp yetmezliği vakalarının %35'inde görülür [137]. Ekokardiyografi, 2 boyutlu ve Doppler tekniklerinin sağladığı üstün uzamsal ve zamansal çözünürlük sayesinde kapakçıkları görselleştirmek ve işlevlerini değerlendirmek için birincil yöntem olarak kullanılır. Kesin sonuç alınamayan taramalarda mitral yetmezliğin ciddiyetini değerlendirmek ve şiddetli mitral yetmezlik vakalarında kapak onarımı olasılığını değerlendirmek için transözofageal ekokardiyografi önerilir. STICH (İskemik Kalp Yetmezliği için Cerrahi Tedavi) çalışması, iskemik kalp yetmezliği hastalarının %18'inde orta ila şiddetli mitral yetmezliği olduğunu ve kapak onarımı veya replasmanı ile prognozun belirgin şekilde iyileştiğini ortaya koymuştur [138]. Düşük gradyanlı aort darlığı ve azalmış kalp debisi olan kalp yetmezliği hastalarında, dobutamin stres ekokardiyografi ile değerlendirilen kasılma rezervi, kapak replasmanından en fazla fayda görecek bireyleri belirler [139].

Strain, miyokardiyal doku yer değiştirmesini niceler ve hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonu değerlendirebilir. Speckle tracking imaging (STI), kareler

arasında hareket eden miyokardiyumdaki doğal akustik belirteçleri analiz eden bir post-processing bilgisayar algoritması kullanan, gerilme ölçümü için yenilikçi bir yöntemdir. STI gerilme bilgisi Doppler geliş açısından bağımsız olduğundan, uzunlamasına, çevresel, radyal ve rotasyonel dahil olmak üzere çeşitli yönsel analizler yapılabilir [140].

2.7.1.2. İskemik Kalp Yetmezliği

Kontraktil rezerv, düşük dozlarda (5-7,5 μg/kg/dk) dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) ile değerlendirilebilir ve yüksek dozlarda iki fazlı kontraktil yanıt, revaskülarizasyon sonrası miyokardiyal fonksiyonel iyileşme ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [141]. Ayrıca, dobutamin stres ekokardiyografi sırasında gözlenen iskemi, iskemik kalp yetmezliğinde mortalitenin bağımsız bir prognostik göstergesidir ve revaskülarizasyon ile sağkalım oranları artmaktadır [142]. Buna karşın, önemli STICH canlılık çalışmasından elde edilen bulgular, SPECT veya DSE kullanılarak yapılan canlılık değerlendirmesinin, cerrahi revaskülarizasyon geçiren kalp yetmezliği hastalarında sonuçları değiştirmediğini göstermektedir [143].

2.7.1.3. İskemik Olmayan Kalp Yetmezliği

İskemik olmayan kalp yetmezliği olan hastalar için standart ekokardiyografik yaklaşım, iskemik kalp yetmezliği için olanla paraleldir; ancak, bu hasta grubunda strain görüntüleme uygulaması giderek daha fazla belgelenmektedir. Sol ventrikül strain anormalliklerinin, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisitenin [144] ortaya çıkmasından önce ortaya çıktığı gösterilmiştir ve miyokardit [145], hipertrofik kardiyomiyopati [146], amiloidoz [147] ve aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati [148] dahil olmak üzere çeşitli kardiyomiyopatileri tanımlamak için kullanılmıştır. Strain görüntüleme, kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KYkEF) hastaların önemli bir kısmında sistolik disfonksiyonu göstermiştir [149] ve ayrıca normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) olan hastalarda yüksek dolum basınçlarını tanımlamak için kullanılmıştır [150].

2.7.1.4. Ekokardiyografi ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), belirli kalp yetmezliği hastalarında klinik sonuçları iyileştirir [151]; ancak, bazı çalışmalarda yanıt vermeyenlerin oranı yaklaşık %40'a ulaşmaktadır [152]. Dissenkronizasyonu değerlendirmede ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine (CRT) yanıtı öngörmede ekokardiyografinin rolünü değerlendiren çok sayıda tek merkezli çalışma yayınlanmıştır. Bu ölçümlerin genel olarak zayıf tekrarlanabilirliği, daha sonra çok merkezli Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıtın Belirleyicileri (PROSPECT) çalışmasında kanıtlanmıştır [153]. Şu anda, yenilikçi yöntemler (STI ve 3-D TTE gibi) potansiyel göstersede, CRT yanıtını tutarlı bir şekilde öngören hiçbir ekokardiyografik ölçüt bulunmamaktadır [154,155]. Son çok merkezli çalışmalar, DSE'de kontraktil rezervin CRT sonrası ters remodelling ve olaysız sağkalımı bağımsız olarak öngördüğünü göstermiştir [156,157].

2.7.2. Nükleer Görüntüleme

Kalp yetmezliği hastalarında radyonüklid görüntülemenin başlıca klinik uygulaması, iskemi ve/veya canlılığı değerlendirmek için miyokardiyal perfüzyon görüntülemedir. Son teknolojik gelişmeler, sempatik innervasyonun değerlendirilmesini ve kalp dokusu düzeyinde moleküler süreçlerin karakterizasyonunu mümkün kılmıştır [158].

2.7.2.1. Miyokardiyal perfüzyon ve canlılığın değerlendirilmesi

Kalp yetmezliği olan hastalarda iskemiyi tanımlamak, prognostik bilgi sağlayan çok önemli bir değerlendirme adımdır. Enfarktüs, iskemi ve/veya canlılığı değerlendirmek için radyonüklid perfüzyon görüntülemede, özellikle SPECT önerilmektedir [120]. Erişilebilir üç SPECT izleyici (talyum-201, 99mTc-tetrofosmin ve 99mTc-sestamibi), anjiyografik olarak önemli koroner arter hastalığını tanımlamada %85 ila %90 duyarlılık ve %65 ila %70 özgüllük göstererek doğruluklarını kanıtlamıştır [159, 160]. SPECT perfüzyon anormallikleri ayrıca kalp yetmezliği sonuçlarını da öngörür. Önemli perfüzyon kusurları, koroner arter hastalığı

(CAD) olan hastalarda yeni başlangıçlı, refrakter kalp yetmezliği olasılığını gösterir [161] ve iskemik kardiyomiyopati olan bireylerde mortaliteyi öngörür [162].

PET görüntüleme, bölgesel perfüzyonu değerlendirmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Yüksek zamansal ve uzamsal çözünürlük, avantajlı radyoizotop kinetiği ile birlikte, miyokardiyal kan akışının ve akış rezervinin hassas bir şekilde ölçülmesini kolaylaştırarak, kalp yetmezliğinde koroner arter hastalığının fonksiyonel öneminin daha iyi değerlendirilmesini sağlar [163]. Toplanan veriler, önemli CAD'yi tanımlamada PET'in tanısal doğruluğunun, %91 duyarlılık ve %91 özgüllük ile SPECT'inkinden daha yüksek olduğunu göstermektedir [164]. PET'te etkili radyasyon dozu, SPECT perfüzyonuna göre önemli ölçüde daha düşüktür; sırasıyla 3 mSv ve 10 ila 18 mSv olarak ölçülür ve bu, 2 ila 3 mSv olan ortalama yıllık arka plan radyasyonuna eşdeğerdir [160, 165]. PET perfüzyon düzensizlikleri de kalp yetmezliği sonuçlarını öngörür. Kronik iskemik kalp hastalığı olan bireylerde, PET miyokardiyal perfüzyon rezervi, LVEF'den daha güçlü bir kardiyak mortalite prediktörüydü ve tehlike oranları sırasıyla 4,11 ve 2,76 idi [166].

Radyonüklid yöntemleri, iskemik kalp yetmezliği olan hastalarda canlı miyokardın varlığını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. SPECT ile ilgili kapsamlı klinik deneyimler, canlılığı tespit etmede %70 ila %80 duyarlılık olduğunu göstermektedir. SPECT kolay erişilebilir, uygulaması basittir ve yüksek tekrarlanabilirlik gösterir [167]. Bununla birlikte, uzamsal çözünürlük sınırlıdır ve zayıflama artefaktları sıklıkla görülür [168]. Fludeoksiglukoz PET, fonksiyonel iyileşmeyi tahmin etmedeki yüksek doğruluğu (duyarlılık %85-90) nedeniyle canlılık görüntüleme için altın standart olarak kabul edilir [169]. SPECT'e benzer şekilde, PET miyokardiyal canlılık, iskemi, skarlaşma ve ejeksiyon fraksiyonunun derecesini değerlendirebilir; ancak STICH canlılık alt çalışmasında incelenmemiştir [143]. Son kanıtlar, yetkin merkezlerde onaylanmış protokoller kullanılarak yapılan canlılık PET testlerinin, revaskülarizasyondan en fazla fayda görecek olan önemli hibernasyonlu miyokardiyumu olan hastaları tespit edebildiğini göstermektedir [170].

2.7.2.2. CMR (Kardiyovasküler Manyetik Rezonans) Görüntüleme

Modern CMR protokolleri, akut ve kronik doku hasarının olağanüstü bir değerlendirmesinin yanı sıra kalp morfolojisi, fonksiyonu ve stres miyokardiyal perfüzyon hakkında kapsamlı bilgiler sunar ve bu nedenle kalp yetmezliği hastalarının değerlendirilmesinde giderek daha fazla önerilmektedir.

2.7.2.3. KY Etiyolojisini Belirlemek İçin CMR Kullanımı

KY gelişimine katkıda bulunabilecek etiyolojilerin genişliği göz önüne alındığında, bunların tanımlanmasında CMR'nin giderek daha fazla kullanılması dikkat çekicidir. Nitekim, fonksiyonel görüntüleme, geç gadolinyum kontrastlı görüntüleme (LGE veya yara izi) ve T2 ağırlıklı (ödem) görüntüleme yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla, KY etiyolojilerinin çoğu karakterize edilebilir [171].

Fonksiyonel CMR, biventriküler hacimlerin hassas ve tutarlı ölçümlerini sunarak, kalp yetmezliğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [172] ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu [173] değerlendirmek için tartışmasız altın standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel CMR, kalp kapak hastalığının sol ventrikül remodelingi üzerindeki etkisini değerlendirmek için etkili bir araçtır. Bununla birlikte, özellikle mitral ve aort yetmezliği vakalarında kapak lezyonunun ciddiyetinin değerlendirilmesi ve prognostik önemi ile ilgili mevcut veriler ve klinik deneyim biraz yetersizdir [174]. T2 ağırlıklı görüntüleme ve geç gadolinyum kontrastlı görüntüleme (LGE) yoluyla miyokardiyal doku karakterizasyonunun hem iskemik hem de iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağladığını kabul etmektedir [120].

2.7.3. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

2.7.3.1. Sol Ventrikül Fonksiyonu İçin Bilgisayarlı Tomografi Değerlendirmesi

Çok dedektörlü sıra BT (MDCT) ile elde edilen gelişmiş uzamsal çözünürlük, KY'ye yol açan yapısal anomalilerin değerlendirilmesinde özellikle yararlıdır. Ayrıca, gelişmiş gantry dönüş hızı ve genişletilmiş dedektör kapsama alanı (bu da görüntü alma süresinin kısalmasına neden olur), MDCT'nin retrospektif elektrokardiyogram (EKG) geçitleme ile elde edilen koroner BT anjiyografi (CCTA) yoluyla kalp fonksiyonunu değerlendirmek için üstün zamansal çözünürlük sağlamasına olanak tanır. Klinik çalışmalar, MDCT ile değerlendirilen LVEF ile CMR [175] ve ekokardiyografi [176] ile değerlendirilen LVEF arasında güçlü korelasyonlar olduğunu göstermiştir; ancak, kalp yetmezliği olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonu tipik olarak MDCT ile daha düşük ve LV volümleri daha yüksektir [177,178].

2.7.3.2. Koroner BT Anjiyografi (CCTA)

CCTA, kalp fonksiyonunu değerlendirmenin yanı sıra, kateterizasyonla ilişkili komplikasyonları önlerken, invaziv koroner anjiyografiye benzer şekilde koroner stenozların doğrudan anatomik görselleştirilmesini sağlar. CCTA'nın hasta bazında önemli koroner arter darlıklarını tespit etmedeki tanısal doğruluğu yüksektir; duyarlılığı %99 ve özgüllüğü %92'dir [179]. Kalp yetmezliği hastalarında da benzer performans gözlemlenmiştir [180]. Son zamanlarda, üç boyutlu koroner damar sistemindeki pulsatil akım ve basınç alanları dahil olmak üzere akışkanlar dinamiğini tahmin etmek için hesaplamalı simülasyon kullanılmaktadır [181]. CAD ile ilgili ön bulgular, hesaplamalı simülasyon kullanılarak CCTA görüntülerinden elde edilen fraksiyonel akım rezervinin, invaziv kateter tabanlı yöntemle elde edilenle karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir [182,183]. BT miyokardiyal perfüzyon görüntüleme, CAD lezyonlarının fonksiyonel önemini değerlendirmek için gelişmiş bir tekniktir ve mutlak miyokardiyal kan akışını ölçmek için metodolojiler geliştirilmiştir [184,185]. Bu yeni BT tekniklerinin iskemik kalp yetmezliği modellerinde ek değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.8. Sol Ventrikül

Sol ventrikül, kardiyovasküler sistemin ayrılmaz bir parçasıdır. Sol ventrikül kasılması, oksijenli kanı aort kapağından geçerek tüm vücuda dağıtılmasını sağlar. Bu kadar önemli bir role sahip olan sol ventrikülün, yaralanma veya uyumsuz değişiklikler nedeniyle işlevinde azalma olması, hastalık belirtilerine yol açabilir [186].

Kalp yetmezliği (KY) sıklıkla sol ventrikül fonksiyonunun yetersizliğinden kaynaklanır. Diyastolik dolum ve ejeksiyon fraksiyonunun azalması, kalpten sistemik dolaşıma giden kan akışının azalmasına neden olabilir. Kalp yetmezliği, ventrikül duvarında dilatasyon ve duvar incelmesi gibi yapısal değişikliklerle ilişkilidir. Bu ventriküler değişikliklerden önce, lokalize miyosit kaybı ve fibrotik ikame ile birlikte hipertrofik miyosit aktivitesi dahil olmak üzere miyokardın birçok elementinde değişiklikler meydana gelir ve bu da ventriküler duvar kalınlığının artmasına neden olur. Miyokardiyal değişiklikler, fizyolojik ihtiyaçları karşılamak için gerekli kalp debisini sürdürmek üzere yeterli hız ve güçle kasılma kabiliyetinde azalmaya neden olur [187].

Sol ventrikülün (LV) optimal fonksiyonu, düşük sol atriyum (LA) basıncında dolumu kolaylaştıran uyumlu bir LV boşluğu ile, hızla artan basıncı sayesinde arteriyel basınca karşı strok hacmini dışarı atabilen sert bir LV boşluğu arasındaki etkileşime bağlıdır. Ventrikül, sırayla gerçekleşen iki fonksiyon yerine getirir: sistol ve diyastol. Teorik olarak, optimal sol ventrikül basıncı anında maksimum seviyesine yükselebilir ve ardından aniden düşük diyastolik basınçlara düşebilir. Bu, sol ventrikül dolum süresini optimize eder. Diyastol, semilunar kapakların kapanmasıyla başlar ve izovolumetrik gevşeme ve sol ventrikül basıncında bir düşüşün ardından hızlı dolumu kapsar, ardından diyastaz (azalmış kalp hızlarında) ve atriyal kasılma gelir [188]. Doldurma basınçları, ortalama pulmoner kapiller kama basıncı 12 mmHg'yi aştığında veya sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) 16 mmHg'yi aştığında değerlendirilmelidir [130]. Doldurma basınçlarındaki artış, diyastolik disfonksiyondan kaynaklanır [188]. Sağlıklı bireylerde fiziksel aktivite sırasında doldurma basınçlarında küçük dalgalanmalar meydana gelebilir. Egzersiz sırasında doldurma basıncının yükselmesi, egzersiz kapasitesini kısıtlar ve diyastolik disfonksiyonu işaret

edebilir. Sol ventrikül duvarlarının gevşeme ve pasif özellikleri, sol ventrikül dolum basınçlarını büyük ölçüde belirler. Bunlar, yetersiz miyokardiyal gevşeme ve diyastolik miyokardiyal tonus dalgalanmalarından da etkilenebilir. Moleküler düzeyde miyofilamentlerin etkileşimi, kas kasılması ve gevşeme döngüsünü tetikler. Gevşeme, miyokardın kasılma öncesi boyutlarına ve kuvvetine geri dönme sürecidir [130]. Standart koşullar altında sağlıklı bir kalpte, miyokardiyal gevşeme, sol ventrikül basıncının en düşük seviyesinde sona erer. Kasılma ve gevşeme, miyositlerin geçici olarak birbirine bağlanması da dahil olmak üzere benzer moleküler mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Yüksek afterload, sistolik yük ve artmış preload, miyokardiyal gevşemeyi engeller. Bu da dolum basınçlarının artmasına neden olur. Miyokardiyal inaktivasyon, sitozolden kalsiyum çıkışı ve aktin-miyozin çapraz köprülerinin ayrışmasına bağlıdır. Bu, kalsiyum dengesini, çapraz bağ döngüsünü ve enerjiyi düzenleyen proteinlerin miktarından etkilenir [189]. Bölgesel kasılma ve gevşeme sürelerindeki küçük değişiklikler fizyolojiktir. Bununla birlikte, belirli segmentlerde erken yeniden genişleme ve diğer bölgelerde sistolik sonrası kısalma, zararlı etkileşimler nedeniyle sol ventrikül gevşemesinin uzamasına ve dolum basınçlarının artmasına neden olabilir [190].

2.8.1. Diyastolik Fazlar

Diyastol, aort kapağının kapanmasından mitral kapağın kapanmasına kadar geçen kalp döngüsünün fazıdır. Bu süre zarfında sol ventrikül (LV) gevşer ve yeniden dolar, bir sonraki sistolik kasılmaya hazırlanır. Diyastol geleneksel olarak dört fizyolojik evreye ayrılır:

İzovolümüler gevşeme: aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre. Sağlıklı bireylerde süresi 90-110 ms'dir [191].

Erken hızlı dolum: transmitral basınç gradyanı sol ventrikül dolumunu kolaylaştırır. Bu dolum, atriyoventriküler basınç gradyanının bir sonucu olarak pasif olarak gerçekleşir. Tipik olarak, sol ventrikül diyastolik dolumunun yaklaşık %80'i bu fazda gerçekleşir [191].

Diyastaz: diyastol ortasında kan akışının azaldığı evre; bu fazda, atriyoventriküler basınç gradyanı ortadan kalkar ve pulmoner venlerden gelen kan sol atriyuma ve ardından sol ventriküle girerek sol ventrikülün daha fazla dolmasını kolaylaştırır. Bu faz, diyastolik dolum süresi uzadığında ve ardından, özellikle fiziksel efor sırasında olduğu gibi kalp hızının yükseldiği durumlarda sona erer [191].

Gecikmiş hızlı dolum: atriyal kasılma. Ventriküler dolum dönemini sonlanır. Atriyal kasılma, yeni bir transmitral basınç gradyanı oluşturarak diyastaz sırasında kısmen kapanan mitral kapakçıkları yeniden açar ve geç diyastol sırasında atriyumdan ventriküle kan akışını kolaylaştırır. Sağlıklı kalplerde, toplam sol ventrikül dolumunun %15-20'si bu evrede gerçekleşir. Atriyal fibrilasyonda görüldüğü gibi atriyal kasılma olmadığında, bu katkı ortadan kalkar. Diyastol sırasında ventriküler dolum, iki özellik tarafından desteklenir: gevşeme ve uyum. Gevşeme, miyofibrillerin kasılma öncesi uzunluklarına geri dönmesini ifade eder ve gevşeme sürecini belirtir. Gevşeme, ventriküler sistole benzer bir enerji harcama sürecidir. Uyum, miyokardın genişleme kapasitesini ifade eder. Normal koşullar altında ventriküler genişleme kapasitesi ne kadar büyükse, o kadar etkili kasılabilir ve yüksek bir strok hacmi elde edebilir. Uyumun azalması, diyastolik disfonksiyona neden olur ve ventrikül içinde diyastolik basıncın yükselmesine yol açar. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun ve dolum basınçlarının değerlendirilmesi, diyastolik kalp yetmezliğinde benzer semptomlara sahip diğer hastalıkları ayırt etmek ve tedavi stratejilerini belirlemek için çok önemlidir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, ventrikülün normal düşük basınçlarda dolamaması ve dolumun gecikmesiyle karakterizedir. Bu gecikme, sol atriyum basıncının yükselmesiyle telafi edilir [191].

2.8.2. Diyastolik Disfonksiyonun Morfolojik ve Fonksiyonel Korelasyonları

2.8.2.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Diyastolik disfonksiyon, duvar kalınlığı normal olan hastalarda yaygındır ve sol ventrikül hipertrofisi önemli bir faktördür. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalar, konsantrik hipertrofi (kütle artışı ve göreceli duvar kalınlığı) veya remodelling (normal

kütle ve göreceli duvar kalınlığında artış) gösterebilir. Tersine, eksantrik sol ventrikül hipertrofisi tipik olarak ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda görülür. Özellikle yaşlılarda hipertansiyonun yüksek prevalansı, sol ventrikül hipertrofisinin sık görülmesine neden olur ve hipertansif kalp hastalığı, diyastolik kalp yetmezliğine katkıda bulunan başlıca durumdur. Sol ventrikül kütlesinin ölçümü, üç boyutlu ekokardiyografi ile [192] önemli çaba gerektirmesine rağmen en iyi şekilde gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin yakın zamanda yayınlanan kılavuzuna göre [193], 2 boyutlu (2D) ekokardiyografi kullanılarak çoğu hastada değerlendirilmesi mümkündür. Klinik değerlendirme için, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu ve dolum basınçlarını değerlendirmek üzere en azından sol ventrikül duvar kalınlığının ölçülmesi gereklidir. Patolojik olarak hipertrofik miyokardda, sol ventrikül gevşemesi tipik olarak bozuktur ve bu da erken diyastolik dolumun azalmasına neden olur. Normal sol atriyal basınç altında, bu durum atriyal kasılmanın ardından sol ventrikül dolumunun daha büyük bir kısmını geç diyastole kaydırır. Bu hastalarda erken dolumun baskın olması, dolum basınçlarının yükseldiğini gösterir [191].

2.8.2.2. Sol Atriyal Hacmi

Sol atriyum hacminin değerlendirilmesi, ekokardiyografik çalışmaların çoğunda uygulanabilir ve güvenilirdir; apikal 4 odacık ve 2 odacık görünümleri ile optimal doğruluk elde edilir [193]. Bu değerlendirme, sol atriyumun yeniden şekillenmesi ile ekokardiyografik diyastolik fonksiyon ölçümleri arasında önemli bir korelasyon olması nedeniyle klinik olarak önemlidir [194]. Doppler hızları ve zaman aralıkları, ölçüm anındaki dolum basınçlarını gösterirken, sol atriyum hacmi genellikle zaman içindeki dolum basınçlarının kümülatif etkisini temsil eder. Özellikle, önceden atriyal fibrilasyonu ve önemli kalp kapak hastalığı olmayan 6.657 hastayı içeren gözlemsel çalışmalar, 34 mL/m2'lik sol atriyal hacim indeksinin mortalite, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve iskemik inme için bağımsız bir prediktör olduğunu göstermiştir [195]. Diyastolik disfonksiyon olmasa bile, bradikardi, dört odacık genişlemesi, anemi, diğer yüksek debili durumlar, atriyal flutter veya fibrilasyon ve önemli mitral kapak hastalığı olan hastalarda sol atriyum dilatasyonu görülebileceğini bilmek önemlidir. Benzer şekilde, kardiyovasküler hastalığı olmayan elit sporcularda

da sıklıkla görülür. Sonuç olarak, sol atriyum hacim ölçümlerini hastanın klinik durumu, diğer odacıkların hacimleri ve sol ventrikül gevşemesinin Doppler parametreleri ile birlikte değerlendirmek çok önemlidir [191].

2.8.2.3. Sol Atriyal Fonksiyonu

Atriyum, rezervuar ve pompa fonksiyonları ile ventriküler dolumu düzenler [196]. Ventriküler sistol ve izovolümik gevşeme sırasında, atriyoventriküler (AV) kapakçıklar kapalıyken, atriyum odacıkları genişleyebilir rezervuarlar olarak işlev görür ve venöz dolaşımdan gelen kan akışını barındırır (rezervuar hacmi, sol atriyumun pasif boşalma hacmi ile atriyum kasılması sırasında pulmoner venlerdeki kan akışının tersine dönüş hacminin farkı olarak tanımlanır). Atriyum, diyastol sonunda kanı aktif olarak dışarı atarak yeterli sol ventrikül diyastol sonu hacminin korunmasına yardımcı olan bir pompa odası işlevi görür (sol atriyum strok hacmi, elektrokardiyografik P dalgasının başlangıcındaki sol atriyum hacmi eksi minimum sol atriyum hacmi olarak hesaplanır). Atriyum, AV kapağının açılmasıyla başlayan ve atriyum kasılmasından önce sona eren bir kanallık işlevi görür ve sol ventrikül strok hacmi eksi sol atriyum pasif ve aktif boşalma hacimlerinin toplamı olarak tanımlanır. Sol atriyumun rezervuar, kanallık ve strok hacimleri hesaplanabilir ve sol ventrikül strok hacminin yüzdeleri olarak gösterilebilir [196]. Sol ventrikül gevşemesinin bozulması, erken diyastolik aort kapak gradyanının azalması ve sol atriyum kanalı hacminin azalmasıyla ilişkilidir, öte yandan rezervuar-pompa kompleksi, optimal sol ventrikül diyastol sonu hacmini ve normal strok hacmini korumak için artar. Diyastolik disfonksiyon ilerledikçe ve sol atriyum kasılma gücü azaldıkça, sol atriyumun sol ventrikül dolumuna katkısı azalır. LA strok hacmine ek olarak, LA sistolik fonksiyonu, 2D ve Doppler ölçümlerinin bir kombinasyonu ile [197,198], özellikle LA ejeksiyon kuvveti (ön yük bağımlı, 0,5 × 1,06 × mitral anüler alan × [tepe hızı]^2 olarak hesaplanır) ve kinetik enerji (0,5 × 1,06 × LA strok hacmi × [tepe hızı]^2) ile değerlendirilebilir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan çalışmalarda, atriyal fibrilasyonlu hastalarda sol atriyal gerilme ve gerilme hızı ile bunların klinik korelasyonları değerlendirilmiştir [199,200].

2.8.2.4. Pulmoner Arter Sistolik ve Diyastolik Basınçları

Diyastolik disfonksiyon semptomları gösteren hastalar tipik olarak pulmoner arter basınçlarında yükselme ile başvururlar. Sonuç olarak, pulmoner patoloji yokluğunda, pulmoner arter basınçlarında yükselme, sol ventrikül dolum basınçlarında artış olduğunu gösterebilir. Pulmoner arter sistolik basıncı ile noninvaziv olarak elde edilen sol ventrikül dolum basınçları arasında belirgin bir korelasyon gözlenmiştir [201]. Sürekli dalga (CW) Doppler ile ölçülen triküspit yetmezliği (TR) jetinin maksimum hızı, sistolik sağ atriyum (RA) basıncı ile birlikte pulmoner arter (PA) sistolik basıncını hesaplamak için kullanılır [202]. Şiddetli triküspit yetmezliği ve düşük sistolik sağ ventrikül-sağ atriyum basınç gradyanları olan hastalarda, pulmoner arter sistolik basıncının hesaplanmasının doğruluğu, sistolik sağ atriyum basıncının doğru değerlendirilmesine bağlıdır.

Benzer şekilde, pulmoner yetmezlik (PR) jetinin diyastol sonu hızı, pulmoner arter diyastolik basıncını belirlemek için kullanılabilir. Gerekirse, aşırı sinyal gürültüsünden kaynaklanan aşırı tahminleri önlemek için dikkatli olunarak, çalkalanmış salin veya intravenöz kontrast ajanları kullanılarak her iki sinyal de güçlendirilebilir. Sağ atriyal basıncın değerlendirilmesi her iki hesaplama için de gereklidir ve hepatik venlerdeki sistolik ve diyastolik akım sinyallerinin oranına ek olarak, inferior vena kava çapı ve solunum varyasyonu ile elde edilebilir [202].

Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilen pulmoner arterin diyastolik basıncı, genellikle invaziv olarak ölçülen ortalama pulmoner kama basıncı ile güçlü bir korelasyon gösterir ve bunun yerine kullanılabilir [203]. Bu metodolojinin kısıtlamaları, özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve intravenöz kontrast ajanların bulunmadığı durumlarda, yeterli PR sinyallerinin elde edilebilirlik oranlarının düşük olmasıdır (%60). Ayrıca, bu yöntemin doğruluğu, ortalama RA basıncının doğru değerlendirilmesine büyük ölçüde bağlıdır ve bu, bazı durumlarda zor olabilir. Pulmoner arter diyastolik basıncı ile sol atriyum basıncı arasındaki korelasyon, orta veya şiddetli pulmoner hipertansiyonu olmayan hastalarda oldukça doğrudur. Pulmoner vasküler direnci 200 dynes·s·cm²'yi veya ortalama pulmoner arter basıncı

40 mm Hg'yi aşan hastalarda, pulmoner arter diyastolik basıncı ortalama kama basıncına göre 5 mm Hg'den fazla yükselir [204].

2.8.3. Mitral Akış

2.8.3.1. Elde Etme ve Uygulanabilirlik

Sol ventrikül dolumunun değerlendirilmesi için mitral akış hızlarını ölçmek üzere apikal 4-odacıklı görünümde pulsed-wave (PW) Doppler uygulanır [205]. Renkli akım görüntüleme, özellikle sol ventrikül dilatasyonu olan olgularda Doppler ışınının hassas bir şekilde hizalanmasına yardımcı olur. Maksimum hızların elde edilmesini sağlamak için, puls dalga tekniğinin uygulanmasından önce, pik E (erken diyastolik) ve A (geç diyastolik) hızlarını değerlendirmek için sürekli dalga Doppler uygulanmalıdır. Daha sonra, diyastol sırasında mitral kapakçıkların uçları arasına 1 mm ila 3 mm'lik bir örnek hacim yerleştirilir ve belirgin bir hız profili elde edilir. Spektral kazancı ve duvar filtresi konfigürasyonlarını iyileştirmek, sol ventrikül akışının başlangıcını ve sonunu doğru bir şekilde görüntülemek için çok önemlidir. Neredeyse tüm hastalarda yüksek kaliteli mitral akış dalga formları elde edilebilir. Spektral mitral hız kayıtları, özellikle pulmoner veya perikardiyal hastalığı olan hastalarda akış hızlarındaki solunum varyasyonunu değerlendirmek için başlangıçta 25 ila 50 mm/s tarama hızlarında alınmalıdır. Varyasyon yoksa, tarama hızı ekspirasyon sonunda 100 mm/s'ye yükseltilir ve üç ardışık kalp döngüsü boyunca ortalaması alınır [191].

2.8.3.2. Ölçümler

Mitral akışın temel ölçümleri, erken dolumun (E dalgası) ve geç diyastolik dolumun (A dalgası) hızlarının zirve değerlerini, E/A oranı, erken dolum hızının yavaşlama süresi (DT) ve izovolumetrik gevşeme süresi (IVRT) olup, aortik ejeksiyonun sonunu ve mitral akışın başlangıcını eşzamanlı olarak görüntülemek için sürekli dalga Doppler'in imlecini sol ventrikül çıkış yoluna konumlandırarak elde edilir. İkincil ölçümler, mitral A dalgası süresi (mitral anülüsünde ölçülür), diyastolik dolum süresi, A dalgası hız-zaman integrali ve mitral anülüsünde konumlandırılmış

örnek hacmi ile toplam mitral akım hız-zaman integrali (böylece atriyal dolum fraksiyonunu gösterir) içerir [205]. Middiastolik akım, tanımlanması gereken önemli bir göstergedir. Normal bireylerde hızlarda azalma gözlemlenebilir; ancak, 20 cm/s'ye yükseldiğinde, sıklıkla sol ventrikül gevşemesinin önemli ölçüde geciktiğini ve dolum basınçlarının yükseldiğini gösterir [206].

2.8.3.3. Standart Değerler

Yaş, mitral akış hızları ve zaman aralıkları için normatif değerlerin belirlenmesinde temel bir faktördür. Yaş ilerledikçe, mitral E hızı ve E/A oranı azalırken, DT ve A hızı artar [207]. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ve dolum basınçlarının ötesinde, kalp hızı ve ritmi, PR aralığı, kalp debisi, mitral anülüs boyutları ve sol atriyum fonksiyonu gibi çeşitli faktörler mitral akışını etkiler. Diyastolik fonksiyon parametrelerinde yaşa bağlı değişiklikler, miyokardiyal gevşemenin yavaşladığını gösterebilir ve bu da yaşlı yetişkinleri diyastolik kalp yetmezliğine yatkın hale getirebilir [191].

2.8.3.4. Akış Desenleri ve Hemodinamik

Mitral akış desenleri, mitral E/A oranı ve yavaşlama süresi (DT) ile karakterize edilir. Bunlar normal, bozulmuş sol ventrikül (LV) gevşemesi, psödonormal LV dolumu (PNF) ve restriktif LV dolumunu kapsar. PNF'yi yalnızca mitral akış hızları ile değerlendirmek zor olabilir. Ayrıca, üç fazlı mitral akım hızı paterni dahil olmak üzere atipik paternler de bazen gözlemlenebilir. Anormal diyastolik fizyoloji ve sol ventrikül dolum paternlerinde varyantlar, şiddetli, kronik hipertansiyonu olan yaşlı bireylerde veya hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlarda sıklıkla gözlemlenir.

Mitral E dalgası hızı, esas olarak erken diyastol sırasında sol atriyum-sol ventrikül basınç gradyanını gösterir ve dolayısıyla ön yük ve sol ventrikül gevşemesindeki değişikliklerden etkilenir [208]. Mitral A dalgası hızı, sol ventrikül uyumu ve sol atriyum kasılma fonksiyonunun etkisiyle diyastolün sonlarında sol atriyum-sol ventrikül basınç gradyanını gösterir. E dalgası DT'si, sol ventrikül gevşemesi, mitral kapak açılmasından sonraki sol ventrikül diyastolik basınçları ve sol

ventrikül uyumu, yani sol ventrikül basıncı ile hacmi arasındaki ilişkiden etkilenir. Sol ventrikül sistol sonu ve/veya diyastol sonu hacimlerinde, sol ventrikül elastik geri tepmesinde ve/veya sol ventrikül diyastolik basınçlarında meydana gelen değişiklikler, mitral akım hızlarını (yani E dalgası) ve zaman aralıklarını (yani DT ve IVRT) doğrudan etkiler[191].

2.8.4. Diyastolik Disfonksiyon Evreleri

Kalp yetmezliği tanısı basit bir klinik muayene ile konulabilir; ancak diyastolik kökenin belirlenmesi için enstrümantal değerlendirme gereklidir. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların objektif değerlendirmesi, sistolik kalp yetmezliğinde gözlenenlere benzer bulgular ortaya çıkarır ve hatta torasik röntgen filmleri bile iki durumu etkili bir şekilde ayırt edemeyebilir. EKG, hipertansif kardiyomiyopati veya diğer etiyolojilerden kaynaklanan sol ventrikül hipertrofisi (LVH) bulgularını gösterebilir. DD asemptomatik olabilir ve bu nedenle Doppler ekokardiyografik değerlendirme sırasında sporadik olarak tespit edilebilir. Bu aracın tanısal önemi, popülasyon çalışmalarında gösterilen [209] diyastolik fonksiyonun transmitral Doppler indekslerinin yüksek uygulanabilirliğinden kaynaklanmaktadır, bu da onu zaman içinde seri değerlendirmeler için hem uygun hem de hassas hale getirmektedir. Şu anda, konvansiyonel Doppler indeksleri, pulmoner venöz akımı değerlendirerek [210] ve Doku Doppler [211] (Şekil 3) ve renkli M-modundan elde edilen akım yayılma hızı [212] gibi gelişmiş ultrason teknolojilerini kullanarak etkili bir şekilde güçlendirilebilir. Doppler transmitral paternleri ve standart transmitral Doppler tekniklerinin çeşitli kombinasyonları (atriyal ters hız süresi/transmitral A hız süresi oranı, transmitral E pik hızı/doku Doppler ile elde edilen mitral anülüs Em oranı veya akım yayılma hızı [Vp] gibi çeşitli kombinasyonları ile birlikte uygulanması, kapiller kama basıncını tahmin etmek ve sol ventrikül diyastol sonu basıncındaki değişiklikleri doğru bir şekilde ayırt etmek için yeterince güvenilirdir [213,214]. Bazı araçlar sinüs taşikardisi [215] ve atriyal fibrilasyon [216] gibi belirli senaryolarda etkilidir, oysa mitral kapak protezi ve aort kapak yetmezliği [217] durumlarında pulmoner venöz akım veya transmitral akım için Valsalva manevrası tercih edilmelidir [218]. Ayrıca, Doku Doppler, diyastolik disfonksiyonun birincil faktörü olan miyokardiyal fibrozun yüzdesini ölçebilir [219]. Bu araçlar tek başına veya tercihen birlikte kullanıldığında,

normal diyastolün tanımlanmasını sağlar ve anormal gevşeme paterni (derece I) ile psödonormal (derece II) ve restriktif (derece III-IV) paternler arasında diyastolik disfonksiyonun (DD) ilerlemesinin tanı ve izlenmesini kolaylaştırır (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. LV diyastolik disfonksiyonun derecelendirilmesine göre mevcut ekokardiyografik araçların Doppler ekokardiyografik paternleri

Parametre	Normal patern	Anormal gevşeme patern (Derece I)	Psödonormal patern (Derece II)	Kısıtlayıcı patern (Derece III-IV)
E/A	>1	<1	1 – 2	≥2
DT (ms)	160 – 210	>220	150 – 200	<150
IVRT (ms)	70 – 90	>95	60 – 95	<60
S/D	1.3 – 1.5	1.6 – 2.0	<1	0.40 – 0.60
AR (m/sn)	0.22 – 0.32	0.21 – 0.28	≥0.35	≥0.25
E_m (cm/sn)	>8	<8	<8	<5
Vp (cm/sn)	>55	<45	<45	<35
E/E_m	< 8			> 16
E/Vp				> 2.5

AR = Atriyal retrograd hız, DT = Yavaşlama süresi, E/A = Transmitral E/A oranı, E/Em = Doku Doppler ile lateral mitral anülüsün miyokardiyal erken diyastolik hızına göre transmitral erken diyastolik hız, Em = Doku Doppler ile lateral mitral anülüsün miyokardiyal erken diyastolik hızı, IVRT = İzovolümik gevşeme süresi, = Pulmoner venler değerlendirmesi ile sistolik hız/diyastolik hız oranı, Vp = Hız yayılımı

2.9. BNP ve NT-proBNP

Kalp yetmezliğinin tanısında zorluk, semptomlarının ve klinik belirtilerinin spesifik olmamasıdır. Elektrokardiyografi veya ekokardiyografi gibi klinik yardımlı muayeneler, kalp yetmezliği şüphesi olan birçok hastada sıklıkla önemli kardiyak anormallikler tespit edemez. Hastanın kliniğe ulaşma süresi veya cihaz için bekleme süresi hasta için çok önemli olabilir. Bu durum, klinik yardımlı muayenelerle birlikte veya öncesinde kullanılabilecek tanı araçlarının araştırılmasına yönelik önemli bir ilgi olduğunu göstermektedir. Alternatif bir tanı yöntemi, biyobelirteçlerin konsantrasyonunun ölçülmesidir. Natriüretik peptidlerin (beyin natriüretik peptid [BNP] ve N-terminal fragmanı [NT-proBNP]) tanısal etkinliği çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır [104,220-222]. BNP ve NT-proBNP, tanıda, tedavide ve risk değerlendirmesinde kalp yetmezliği, özellikle ventriküler disfonksiyon için

biyobelirteçler olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Kılavuzlar, akut ve ayakta tedavi ortamlarında kalp yetmezliği tanısı için BNP ve/veya NT-proBNP'yi tanı algoritmasına dahil etmektedir [223]. Her iki belirteç de çeşitli bağlamlarda kalp yetmezliğinin varlığını ve ciddiyetini belirlemek için kullanılabilir [35]. BNP ve NT-proBNP konsantrasyon düzeyleri doğrudan birbirinin yerine kullanılamaz [104].

BNP, 1988 yılında domuz beyninden izole edilen natriüretik peptid (NP) ailesinin bir bileşenidir; daha sonra BNP'nin öncelikle kalp kası hücrelerinde (kardiyomiyositler) eksprese edildiği gösterilmiştir [224]. BNP ekspresyonu kalbin atriyum ve ventriküllerinde meydana gelir; ancak sol ventrikül vücutta BNP'nin birincil kaynağı olarak kabul edilir [225]. BNP'nin biyolojik işlevi, vazodilatasyonu indüklemek, vasküler direnci azaltmak, strok hacmini artırmak, renal sodyum atılımını teşvik etmek, idrar çıkışını artırmak ve ardından kan hacmini ve kan basıncını düşürmektir [226]. BNP, vasküler endotelde yaygın olarak bulunan ve beyin, böbrekler ve adrenal bezlerde de bulunan natriüretik peptid reseptörü A'ya bağlanarak biyolojik etkilerini gösterir [227]. BNP, iki sistein kalıntısı arasındaki disülfür bağıyla birbirine bağlanan 17 AAR'den oluşan merkezi bir halka yapısına sahip 32 amino asit kalıntısından (AAR) oluşur. Aktif bir BNP hormonu ve fizyolojik olarak inaktif bir N-terminal fragmanı (NTproBNP), proBNP öncü molekülünden eş molar konsantrasyonlarda spesifik enzimatik bölünme yoluyla üretilir [228].

NP ekspresyonu ve kan dolaşımına salgılanması, kalp odacık duvarları üzerindeki basıncın artmasına yanıt olarak belirgin şekilde yükselir [229]. NP gen ekspresyonunda artış, birçok kalp hastalığının yanı sıra akciğer hastalıkları ve böbrek yetmezliğinde de görülür. Bununla birlikte, kan NP konsantrasyonlarının en yüksek seviyeleri kalp yetmezliği olan hastalarda gözlenir. BNP ve NT-proBNP, pro-BNP öncülünden eşit miktarlarda üretilmesine rağmen, kan dolaşımındaki NT-proBNP konsantrasyonu BNP konsantrasyonundan 5-10 kat daha yüksektir [230]. Sonuç olarak, NT-proBNP tespiti sıklıkla BNP tespitinden daha bilgilendirici olarak kabul edilir. Bunların prediktif değerleri çoğunlukla aynı olarak bildirilmektedir [220]. Hem BNP hem de NT-proBNP, kalp yetmezliği olan ve olmayan hastaları ayırt etme konusunda olağanüstü bir kapasiteye sahiptir [231].

Nefes darlığı ve/veya yorgunluk gibi kalp yetmezliği belirtileri gösteren hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin değerlendirilmesi, kalp yetmezliğinin hızlı teşhisinde ve risk sınıflandırmasında yardımcı olur. Bu peptitler, kalp yetmezliğini nefes darlığının diğer nedenlerinden ayırmada önemli bir tanısal doğruluk gösterir: peptit düzeylerinin yükselmesi, kalp yetmezliğine bağlı nefes darlığı olasılığının artmasıyla ilişkilidir [221]. Önemli kalp hastalığının erken teşhisi için BNP veya NT-proBNP taraması, kalp yetmezliğinin önlenmesi için yüksek risk altındaki hastaların tanınmasına yardımcı olabilir [221]. Eşik değerin altındaki NT-proBNP düzeyi, akut kalp yetmezliğini etkili bir şekilde dışlar [232,233]. Avrupa Kardiyoloji Derneği HF Kılavuzları, NT-proBNP'nin kalp yetmezliğini dışlamak için etkili bir araç olduğunu onaylamaktadır [104].

BNP ve NT-proBNP'ye olan büyük ilgi, bunların önemli prognostik değerinden de kaynaklanmaktadır. Stabil kalp yetmezliği hastalarında ve diğer kalp rahatsızlıkları olan hastalarda, natriüretik peptid düzeyleri kalp yetmezliğine bağlı mortalite ve hastaneye yatış için önemli prognostik doğruluk sergilemektedir [221]. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda, ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalara kıyasla NT-proBNP düzeylerindeki mutlak ve yüzde değişikliklerin prognostik önemini değerlendirmiştir [223]. Prognostik olarak önemli komorbiditeler, NT-proBNP düzeyleri düşük (≤3000 pg/ml) olan kalp yetmezliği ve ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda, yüksek (>3000 pg/ml) düzeylerde olanlara kıyasla daha sık gözlenmiştir. NT-proBNP düzeyi, TIA'nın etiyopatogenezinden bağımsız olarak, geçici iskemik atak (TIA) sonrası prognostik tahmin için basit ve etkili bir alternatif olarak hizmet eder [234,235]. NT-proBNP'nin değerlendirilmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hakkında önemli bilgiler sağlar [236]. Natriüretik peptidler (NP'ler), kalp yetmezliğinin tanısında ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde gösterge görevi görür.

Tedavi sırasında NP düzeylerindeki dalgalanmalar, tedavinin etkinliğini gösterir. Sonuç olarak, NT-proBNP düzeylerinin izlenmesi, farmakolojik dozajların optimizasyonunu kolaylaştırır. Uygun tedaviye rağmen devam eden yüksek NP düzeyleri, kötü prognozu işaret eder. HF hastalarında NP düzeylerindeki değişiklik,

durum değişikliğinin kesin klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce tedavinin etkisini gösterir. Avrupa Kardiyoloji Derneği [237], kalp yetmezliği tedavisine yanıt olarak NP düzeylerinde %30'u aşan bir azalmanın olumlu bir prognostik gösterge olduğunu belirtmektedir. NP düzeyi, sepsisli hastalarda kısa vadeli mortalitenin tahminini kolaylaştırır [238]. Ani kardiyak ölüm (SCD) vakalarında perikardiyal sıvıda postmortem NT-proBNP düzeylerinin SCD olmayan vakalara göre yüksek olduğunu göstermiştir [239]. Bulgular, perikardiyal sıvıda postmortem NT-proBNP düzeylerinin adli tıpta yardımcı bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Karşılaştırmalı çalışmanın bulguları, NT-proBNP ve BNP kullanılarak kalp yetmezliği tanısı için mevcut eşik değerlerin, özellikle kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, nispeten düşük tanısal uyum ve korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur [240].

2.9.1. BNP/NT-proBNP Tanıma Ve Tespiti

Kandaki BNP ve NT-proBNP'nin kantitatif değerlendirmesi için çağdaş teknikler, sandviç immünolojik test kullanılarak geliştirilmiştir. Klasik sandviç yöntemi, her bir antikorun antijen molekülünün farklı, örtüşmeyen bir epitopunu hedefleyen eşleşmiş antikor çiftlerini kullanır [241]. Sonuç olarak, antijen iki antikor arasında "sandviç" haline gelir. Antikorların antijene bağlanma afinitesi, immünoassaylerin duyarlılığını etkileyen başlıca faktördür. Bir antikorun hedef analit ile seçici olarak bağlanma kapasitesi, testin özgüllüğünü belirler. Sandviç formatı, "reaktif fazlalığı" sistemlerinden yararlanarak hem sofistike otomatik immünoassay cihazları hem de dipstickler için uygun, doğru ve hızlı testler sağlar.

Kan dolaşımındaki proBNP türevli peptid ailesinin bir kokteyli, çok sayıda dolaşımdaki BNP fragmanı, NT-proBNP, bozulmamış proBNP ve bunların çeşitli glikozillenmiş formlarını içerir. Önemli bileşimsel değişkenlik ile karakterize edilen bu çok bileşenli kokteyl, BNP ve NT-proBNP immünolojik testleri geliştirilirken ve sonuçları yorumlanırken dikkate alınmalıdır. BNP'nin düşük stabilitesi, test geliştirme ve sonuç yorumlama için ek bir husustur. BNP ve NT-proBNP, yirmi yılı aşkın bir süredir kalp yetmezliği tanısında kullanılsada insan plazmasında bulunan ve immünolojik testlerle tanımlanan spesifik yapılar hala belirsizdir. Bu belirsizlik, yanlış anlamalara ve hatalara yol açabilir [241].

Testlerin tutarlı ve doğru olmasını sağlamak için, çeşitli kalp yetmezliği koşullarında dolaşımdaki proBNP türevli peptidlerin bileşimi ve spesifik tedavilerin bu bileşim üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılması önemlidir. Mevcut teknolojilerle dolaşımdaki tüm BNP formlarının karakterizasyonu zordur; ancak BNP ve NT-proBNP ölçüm sonuçları arasında tatmin edici bir tutarsızlık düzeyi elde edilebilir [224]. Piyasada bulunan birçok NT-proBNP testi, NT-proBNP ve proBNP peptidleri arasında önemli çapraz reaktivite gösterirken [236,243], O-glikosillenmiş NT-proBNP varyantları testin etkinliğini önemli ölçüde etkileyebilir [225].

BNP tayini için kullanılan tanı sistemleri tipik olarak bir çift antikor kullanır; bunlardan biri siklik yapıya, diğeri ise peptidin C-terminal veya N-terminal bölgesine özgüdür. BNP molekülünün kanda kararsızlığı ve epitoplar arasındaki önemli mesafe, potansiyel proteoliz bölgelerinin antikor bağlanma bölgeleri arasında yer alma olasılığını artırır. Sonuç olarak, bu testler, proteolitik bozunma riskinin yüksek olması nedeniyle BNP düzeylerini düşük gösterme eğilimi gösterir. Bu sınırlama, "tek epitop sandviç testi"nin geliştirilmesini teşvik etmiştir [244].

2.9.2. NT-proBNP, BNP ve Kalp Yetmezliği Hastalarında Klinik Durum

NT-proBNP ve BNP düzeylerinin kalp yetmezliğinin ciddiyeti ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösteren çok sayıda kanıt bulunmaktadır. Kalp yetmezliğinin (HF) ciddiyeti arttıkça, BNP ve NT-proBNP düzeyleri de buna paralel olarak yükselir. Hafif kalp yetmezliği olan hastalarda, NT-proBNP düzeyleri sınıf I'e kıyasla sınıf II'de önemli ölçüde yükselirken, BNP düzeylerinde benzer bir fark görülmez [245-248]. Bu gözlemin önerilen patofizyolojik gerekçesi, BNP ve NT-proBNP'nin farklı klirens mekanizmalarıyla ilgilidir [249].

Kalp yetmezliğindeki klinik durum geleneksel olarak fonksiyonel bozukluklara göre değerlendirilir. Bu amaca ulaşmak için kullanılan başlıca araç New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflandırmasıdır. NYHA sınıflandırması, temel ancak klinik olarak ilgili bilgiler sağlar. Klinik durumu değerlendirmek için alternatif yöntemler arasında yaşam kalitesi ölçütleri ve egzersiz performansı değerlendirmeleri bulunur. 6 dakikalık yürüme testi, yaygın olarak kullanılmamakla birlikte, bağımsız

prognostik veriler sağlar [250]. 6 dakikalık yürüme testi veya pik VO_2 tüketimi testi ile değerlendirildiğinde üstün egzersiz performansı sergileyen hastalar, BNP düzeylerinde azalma gösterir [251]. Tüm NYHA sınıflarını kapsayan kalp yetmezliği hastaları üzerinde yapılan bir çalışma, BNP düzeyleri ile altı dakikada katedilen mesafe arasında ters bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışma, aynı NYHA sınıfında, altı dakikada en az mesafeyi kateden hastaların en yüksek BNP düzeylerine sahip olduğunu bulmuştur. Sonuçlar, BNP düzeylerinin kalp yetmezliğinde klinik durumu değerlendirmede NYHA sınıflandırmasına ek bilgiler sağladığını göstermektedir.

2.9.3. NT-proBNP, BNP ve Kalp Yetmezliğinde Prognoz

Kardiyovasküler olay riski yüksek olan kalp yetmezliği hastalarını belirlemek, daha yoğun müdahale ve uzman hizmetlere sevk edilmesinden fayda görecek bireyleri seçmek için çok önemlidir. NT-proBNP ve BNP düzeyleri, en şiddetli semptomları, önemli ventriküler disfonksiyonu ve en kötü prognozu gösteren kalp yetmezliği hastalarında yüksektir [252,253]. BNP, pik Vo2, semptomlar ve sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korelasyon gösterir; ancak prognostik önemi NYHA sınıfı, yaş, ejeksiyon fraksiyonu, VO_2 ve miyokard enfarktüsü öyküsünden bağımsız ve bunlardan üstündür [247,254].

Son zamanlarda yapılan çalışmalara beta blokerler, spironolakton ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri kullanan hastalar da dahil edilmiştir [245,255,256]. NT-proBNP ve BNP, tutarlı bir şekilde bağımsız prognostik önemi göstermektedir. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda hem geleneksel indeksleri hem de NT-proBNP'yi değerlendiren yakın tarihli bir çalışma, sadece NT-proBNP'nin mortaliteyi veya acil kalp naklini öngördüğünü ve böylece kalp nakli için hasta seçiminde potansiyel yararını doğruladığını bulmuştur.

2.9.4. NT-proBNP ve BNP Düzeyleri ile Klinik Durumdaki Değişiklikler Arasındaki Korelasyon

NT-proBNP ve BNP'nin klinik olarak anlamlı olabilmesi için klinik durumdaki değişiklikleri yansıtması gerekir. Sınırlı bir ayaktan hasta kohortunda, BNP düzeylerindeki değişiklikler yalnızca NYHA sınıfındaki değişikliklerle korelasyon göstermiştir [246]. NYHA sınıfında iyileşme gösteren hastalarda BNP düzeyleri düşerken, klinik kötüleşme gösteren hastalarda BNP düzeyleri yükselmiştir. Bu sınırlı çalışmanın bulguları, BNP düzeylerindeki değişikliklerin klinik durumdaki değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Kalp yetmezliği dekompansasyonu olan hastanede yatan hastalarda, klinik iyileşme BNP düzeylerinde önemli bir azalma ile korelasyon gösterir [257,258].

2.10. Serum Endokan

Endokan, çözünür bir dermatan sülfat proteoglikanıdır ve esas olarak aktive endotel tarafından salgılanır ve akciğerlerde ve böbreklerde endotel hücreleri tarafından eksprese edilir. Salgılanması, proinflamatuar sitokinler tarafından düzenlenir. Endokan sentezi ve salgılanması, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), interlökin-1β (IL-1β), lipopolisakkarit ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörler tarafından artırılırken, interferon-γ [259, 260] tarafından inhibe edilir. Çeşitli proinflamatuar sitokinler ve proanjiyojenik faktörler tarafından yukarı regüle edilebilir, bu da inflamatuar bir durumda potansiyel rolünü gösterir. Vasküler endotel hücreleri tarafından oluşturulan endotel bariyeri, dolaşımdaki kan ve komşu dokular arasında yer alır. Endotel hücreleri sadece mekanik bir bariyer olarak değil, aynı zamanda vücuttaki iki ana sistemin, bağışıklık ve vasküler sistemlerin merkezi ve aktif bir bileşeni olarak da işlev görür [261]. Bu benzersiz konum, anjiyogenez, vasküler yeniden modelleme, vasküler tonus, doku-sıvı homeostazı, konak savunması ve inflamasyonun düzenlenmesini sağlar. Endotel hücrelerinin bütünlüğünün ve işlevinin bozulması, ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığına önemli ölçüde katkıda bulunur. Endotel hasarı, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini artırarak sitoplazmik kalsiyum iyon konsantrasyonlarını yükselterek nitrik oksit (NO) sentezini azaltır [262,263]. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) artan üretimi ve nitrik

oksit (NO) mevcudiyetinin azalması, vasküler duvarın enflamatuar durumunu başlatabilir ve sürdürebilir. Bu süreç, lökositlerin toplanmasını ve kan lipitleri ile lipoproteinlerin subendotel boşluğuna akışını kolaylaştırarak aterosklerotik plak oluşumuna yol açar [264]. Bu özellikler, endotel disfonksiyonu ve enflamasyon için bir biyomarker olarak potansiyel işlevini göstermektedir. Endokan, endotel hücre aktivasyonunun yeni bir belirtecidir ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasında önemli bir rol oynar. Çok sayıda klinik çalışma, kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda endokan düzeylerinin belirgin şekilde yükseldiğini ve çözünür hücreler arası yapışma molekülü-1 (sICAM-1) ve çözünür vasküler hücre yapışma molekülü-1 (sVCAM-1) düzeyleriyle bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir [265-267].

2.10.1 Endokanın Yapısı ve İfadesi

Endokan, kondroitin/dermatan sülfat (DS) bileşenlerinden oluşan çözünür bir proteoglikanıdır. İnsanlarda, endotel hücrelerine özgü molekül-1 (ESM-1) geni tarafından kodlanır ve kromozomun uzun kolunda bulunur. İlk olarak 1996 yılında insan umbilikal ven endotel hücrelerinde tanımlanmıştır [268]. 2001 yılında David ve arkadaşları [269], endotel hücreleri tarafından proteoglikan olarak spesifik olarak salgılanması nedeniyle ESM-1'in adının “endokan” olarak değiştirilmesini önermiştir. Endokanın molekül ağırlığı 50 kDa’dır. Glikozaminoglikan (GAG) tipi doğrusal bir polisakkarit zincirine kovalent olarak bağlanmış bir protein çekirdeğinden oluşur. Endokanın ana proteini iki farklı alana sahiptir. Sistein açısından zengin alan 110 amino asitten oluşurken, sistein içermeyen diğer alan 55 amino asitten oluşur [268]. Sistein içermeyen alan üç bölüme ayrılır: endotel büyüme faktörü benzeri bölge, fenilalanin açısından zengin bölge ve C-terminal bölge [270]. Translasyon sonrası modifikasyonda, çekirdek protein serin 137 aracılığıyla GAG zincirine bağlanır [268,269,271]. Çoğunlukla hücre dışı matrikste (ECM) veya bazen hücre yüzeyi ile periferik temas halinde bulunan proteoglikanların aksine, endokan esas olarak kan dolaşımına salgılanır [269,272]; endokanın çözünür formu insan serumunda tespit edilebilir.

Kondroitin/dermatan sülfat içeren proteoglikanların çoğu, hücre dışı matriks bileşenleri veya hücre zarlarıyla ilişkilidir. Bununla birlikte, sınırlı sayıda PG, ECM

veya hücre zarlarıyla ilişkili değildir. Endokan, sınırlı salgılanan proteoglikan olarak sınıflandırılır. Çözünür endokan salınımı, uzak fizyolojik süreçlerin yayılması ve düzenlenmesi için potansiyelini artırır. Endokan, diğer proteoglikanlara kıyasla kendine özgü bir yapıya sahiptir. Öncelikle, çoğu hücre dışı matriks proteoglikanı, çok sayıda glikozaminoglikan zincirinden oluşan nispeten büyük moleküllerdir, oysa endokan daha küçüktür ve tek bir dermatan sülfat zincirine sahiptir. Hiyalüronan ve lektin bağlayıcı proteoglikanlar dahil olmak üzere baskın ECM proteoglikan sınıfından farklı olarak, endokan C tipi lektin alanlarına sahip değildir. Ayrıca, mevcut DSPG'lere kıyasla, endokanın DS zinciri daha kısadır ve sülfat içermeyen ve disülfatlanmış disakkaritlerin konsantrasyonu yüksektir [270, 273]. Bu yoğun sülfatlanmış alan, tipik olarak büyüme faktörlerinin yüksek afiniteli etkileşimiyle bağlantılıdır. Alduronik asit (IdoA) kalıntıları olmadığında bile, verimli protein bağlanması için uygun topolojik konfigürasyonları kolaylaştırabilir [274]. Proteoglikanların GAG yapısı, moleküler etkileşimlerini ve özelliklerini belirler. Çok sayıda proteoglikan ve bağlanma proteini arasındaki etkileşim ağırlıklı olarak GAG aracılığıyla gerçekleşirken, DS zincirlerinin benzer bir işlevi yerine getirdiği durumlar da vardır. Örneğin, dekorin, protein çekirdeği aracılığıyla kollajen ile birleşebilir [275] ve DS yan zinciri aracılığıyla matrikste hücre dışı molekül tenaskin-X ile etkileşime girebilir [276]. Endokanın bu yönüyle ilgili bir araştırma bulunmamakla birlikte, bu olasılık göz ardı edilemez. Endokanın konformasyonel esnekliği ve yüksek sülfürlü alanı ile ilişkili bağlanma özellikleri, onun kendine özgü biyolojik işlevini belirler.

2.10.2. Endokan ve Kardiyovasküler Sistem

Hipertansiyon, akut miyokard enfarktüsü ve koroner kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların prevalansı, endotel hasarı ile yakından ilişkilidir. Klinik çalışmalar, endokanın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Hastalık süreci, enflamatuar mediatörlerin ve adhezyon moleküllerinin yukarı regülasyonuna eşlik eden çeşitli derecelerde endotel hasarı ve vasküler patolojiyi içerir. Endokan ekspresyonu, enflamatuar mediatörlerin taşınmasını ve lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasını kolaylaştırır. Sonuç olarak, endokan şu anda kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir biyomarker olarak kabul edilmektedir [277].

2.10.3. Endokan ve Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), miyokardiyuma kan sağlayan koroner arterin kısmi veya tam tıkanması sonucu ortaya çıkan durumdur. Ateroskleroz, kalp kan akışının azalmasının başlıca nedenidir. Bir meta-analiz, koroner arter hastalığı ve yavaş koroner akış olan hastalarda serum endokan düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla yüksek olduğunu ortaya koymuştur [278]. Ziaee ve arkadaşları, ST segment yükselmesi miyokard enfarktüsü (STEMI), STEMI olmayan veya kararsız angina pektoris dahil olmak üzere akut koroner sendromlu 340 hastayı incelemiştir. Klinik veriler, serum endokan düzeylerinin miyokard enfarktüsü tromboliz risk skoru ve majör advers kardiyak olaylar (MACE) ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve MACE ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermektedir [279]. Ayrıca, endokan düzeyi STEMI oluşumu ile bağımsız olarak ilişkilidir [280]. Akut miyokard enfarktüsü olan hastalarda endokan ve hsCRP düzeyleri önemli ölçüde yükselmiştir; ancak endokan ve hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir [281]. Kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalığın terminal evresini temsil eder. Klinik takip, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma endokan konsantrasyonunun 3,38 ng/mL olduğunu, normatif seviyenin ise 1 ng/mL olduğunu ortaya koymuştur. Endokan seviyeleri ile kalp yetmezliği insidansı arasında bir korelasyon bulunmaktadır [282]. Endokan, kronik kalp yetmezliği olan bireylerde kalp yetmezliği ile ilişkili olayların bağımsız bir prediktörü olarak işlev görmektedir. Sonuçlar, endokanın koroner arter hastalığında mortalite ve ciddiyetin değerli bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. Statinler, koroner kalp hastalığının klinik önlenmesi ve tedavisinde kullanılan başlıca farmakolojik ajanlardır. 80 mg atorvastatin uygulaması endokan düzeylerini önemli ölçüde azaltmamıştır; ancak 40 mg rosuvastatin azaltmıştır, bu da rosuvastatinin endokan düzeylerini düşürmede daha etkili olabileceğini düşündürmektedir [283]. Bu belirsizlik, iki statinin lipit düşürücü etkinliği ile ilgili olabilir, ancak kesin nedeni hala belirsizdir.

Koroner artiyel dolaşımın (CCC) ortaya çıkması, kronik miyokardiyal iskemiye yanıt olarak ortaya çıkan bir kompansatuar mekanizmadır. Koroner arterlere kan akışının artması, anjina pektoris ve kardiyovasküler olayların insidansını azaltabilir. Klinik çalışmalar, düşük endokan düzeylerinin bağımsız olarak olumlu

CCC ile ilişkili olduğunu, düşük hsCRP düzeylerinin de bağımsız olarak olumlu CCC ile ilişkili olduğunu göstermektedir [284]. Son çalışmalar, endokan ile kardiyovasküler hastalıklar, özellikle koroner arter hastalığı insidansı arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Endokanın koroner arter hastalığı için değerli bir biyolojik belirteç olarak hizmet etmesi beklenmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Hasta Özellikleri ve Çalışma Protokolü

Bu çalışma TTU-2022-10353 proje koduyla Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün desteği ile çalışma olup, bu çalışmaya, Ocak 2022 ile Aralık 2024 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18-85 yaş arası, ekokardiyografik inceleme ile diyastolik disfonksiyon tanısı alan ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) tanısı ile takip edilen 45 hasta (vaka grubu) dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise aynı dönemde aynı polikliniğe başvuran, ekokardiyografik olarak normal sistolik ve diyastolik fonksiyonu olan, yaş ve cinsiyet açısından vaka grubuyla uyumlu 44 bireyden oluşmaktadır. Tüm katılımcılardan, çalışma öncesinde yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış olup, çalışma protokolü Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (30.12.2021 tarihli B.30.2.ATA.0.01.00/21 sayılı toplantıda). Vaka grubunun seçiminde temel kriterler korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF KY) ve diyastolik disfonksiyon varlığı iken; son bir yıl içinde miyokard infarktüsü geçirmek, atriyal fibrilasyon öyküsü bulunmak, Evre 3 ve üzeri kronik böbrek hastalığı tanısı almak veya aktif malignite öyküsüne sahip olmak tüm çalışma populasyonu için dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya katılan gönüllülerden kan örnekleri 5 cc'lik jelli biyokimya tüplerine alınarak tıbbi biyokimya laboratuvarına gönderildi. Laboratuvarda pıhtılaşması için oda sıcaklığında 20 dakika bekletilen tüpler 3500 rpm'de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri ependorflara alınarak alikotlandı. Alikotlanan tüm numuneler çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi.

Çalışma günü analizden hemen önce dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözdürüldü. Tekrarlanan dondurma ve çözme işleminden kaçınıldı. Tüm standartlar, kontroller, kitler ve numuneler kullanmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi. Örneklerinin tümü aynı gün ve standart laboratuvar metotlara göre çalışıldı.

3.2. Analizlerin Tayin Yöntemleri

Serum örneklerine ait ESM1 (Endothelial Cell Spesific Molecule-1) düzeyleri Human ESM1 (Endothelial Cell Spesific Molecule-1) ELİSA Kit (Katalog No: FY-EH1907S, Wuhan Feiyue Biotechnology Co Ltd, Wuhan, China) kullanılarak üreticinin önerdiği standart protokole göre BIO-TEK marka ELİSA okuyucu cihazında (PowerWave XS, BİOTEK, USA) Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi ile belirlendi. Sonuçlar pg/mL olarak verilmiştir. Testin intra-assay ve inter-assay %CV değerleri sırasıyla <5% ve <8%'idi.

3.3. Elisa Çalışma Prensibi

50 µL kör, standart ve örnekler, daha önceden ESM1 (Endothelial Cell Spesific Molecule-1) spesifik antikor ile kaplanmış kuyucuklara eklendi. Sonra kuyucuklara HRP konjugat içeren solusyondan 50 µL eklendi. 37 °C'de 60 dakika inkübasyon sonrası kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işlemi tamamlandıktan sonra her bir kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu eklendi. Karanlık ortamda 37 °C'de 15 dakikalık inkübasyonu takiben tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu ve 450 nm'de absorbanslar okundu. Standartların oluşturduğu eğri dikkate alınarak örneklerin ESM1 (Endothelial Cell Spesific Molecule-1) konsantrasyonları hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için normal dağılım gösterenlerde ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyenlerde ortanca [minimum–maksimum] değerler olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılım uygunluğu Kolmogorov–Smirnov ve Shapiro–Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki grup arasındaki karşılaştırmalarda Student t-testi**,** normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ise Mann–Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-kare testi ile karşılaştırıldı. Endocan düzeyleri ile klinik ve

ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizleri yapıldı. Endocan düzeylerini etkileyen bağımsız belirleyicileri saptamak amacıyla, korelasyonda anlamlı bulunan değişkenler çoklu doğrusal regresyon analizine dahil edildi. Endocan düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme gücü ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi ile değerlendirildi; eğri altında kalan alan (EAA), %95 güven aralığı (GA) ve p değerleri raporlandı. Ayrıca, endocan için optimal kesme değeri (cut-off) belirlenerek, ilgili sensitivite ve spesifisite değerleri hesaplandı. Tüm analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya KEFKY tanılı 45 hasta ve bilinen KY tanısı olmayan 44 hasta dahil edildi. KEF KY tanılı hastaların tümünün DD derecesi bir olarak saptandı. Hasta grubunun yaş ortancası 61,0 (36,0–80,0) yıl, kontrol grubunun ise 36,5 (18,0–58,0) yıl olarak saptandı ve gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Cinsiyet dağılımına bakıldığında; hasta grubunda erkeklerin oranı %68,9, kadınların oranı %31,1 iken, kontrol grubunda erkek oranı %45,5, kadın oranı ise %54,5 olarak belirlendi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,025) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=45)	**Kontrol Grubu (n=45)**	**p**
Yaş, Yıl	61,0 [36,0-80,0]	36,5 [18,0-58,0]	<0,001
Kadın	14 (31,1)	24 (54,5)	0,025
Erkek	31 (68,9)	20 (45,5)	

Veriler ortanca [minimum-maksimum] ve n (%) olarak sunulmuştur.

Hasta grubunda eşlik eden hastalıkların sıklığı değerlendirildiğinde (Tablo 4.2.), olguların %26,7'sinde diabetes mellitus (DM), %64,4'ünde hipertansiyon (HT) ve %4,4'ünde koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Kontrol grubunda ise bu hastalıklar bulunmamaktaydı. Her üç komorbidite açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (tümünde p<0,001).

Tablo 4.2. Çalışma grubunun hastalıklarının dağılımı

	Hasta Grubu (n=45)	**Kontrol Grubu (n=45)**	**p**
DM	12 (26,7)	-	<0,001
HT	29 (64,4)	-	<0,001
KAH	2 (4,4)	-	<0,001

Veriler n (%) olarak sunulmuştur. DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner Arter Hastalığı.

Ekokardiyografik parametreler incelendiğinde (Tablo 4.3), hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından fark saptanmadı

(p=1,0). Hasta grubunda interventriküler septum kalınlığı (IVS), sistolik pulmoner arter basıncı (SPAP), triküspit anüler sağ ventrikül sistolik hız (TVRV) ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) değerleri anlamlı olarak daha yüksekti (tümünde p<0,001). Diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirildiğinde, hasta grubunda E dalga hızı daha düşük, A dalga hızı daha yüksek, E/A oranı ve doku Doppler ölçümleri (lateral e' ve septal e') ise anlamlı derecede düşüktü (tümünde p<0,001). Gruplar arasında E/e oranı açısından istatistiksel fark bulunmadı (p=0,22).

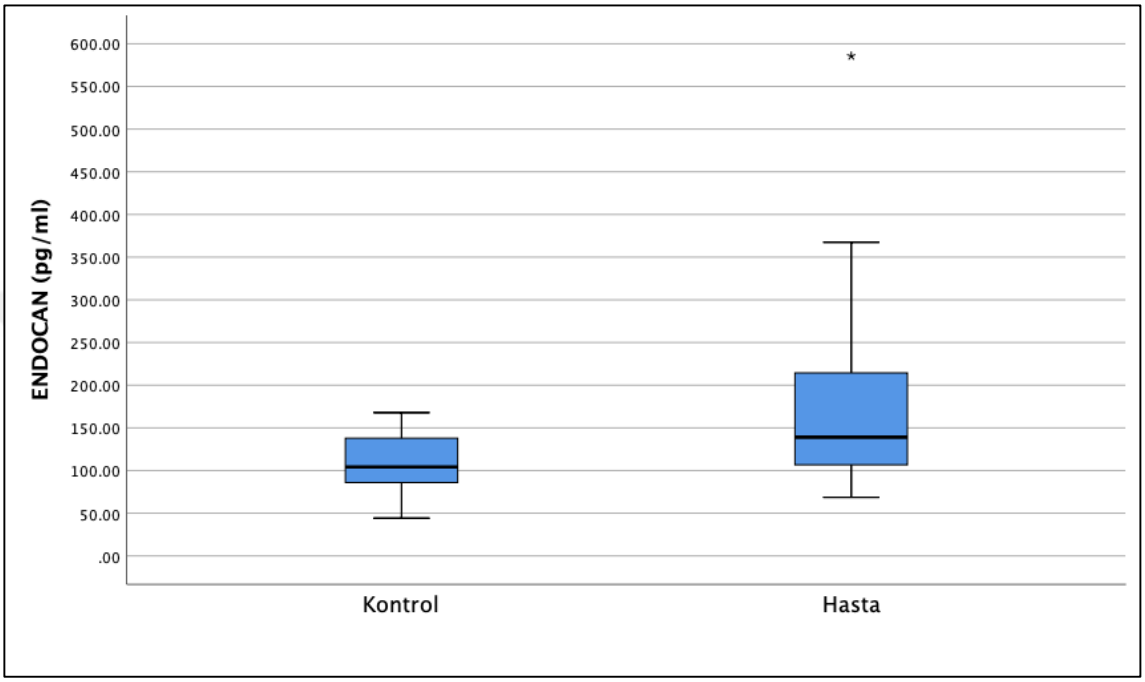
Tablo 4.3. Çalışma grubunun ekokardiyografik bulguları

	Hasta Grubu (n=45)	**Kontrol Grubu (n=45)**	**p**
EF	55,0 [55,0-55,0]	55,0 [55,0-55,0]	1,0
IVS	14 [12-21]	10 [7-12]	<0,001
SPAP	25 [20-70]	20 [12-28]	<0,001
TVRV	2,3 [2,1-8,0]	2,1 [1,5-2,6]	<0,001
LAVI	28 [24,0-34,0]	22 [20,0-28,0]	<0,001
E	0,59±0,13	1,01 ± 0,16	<0,001
A	0,91±0,14	0,74 ± 0,14	<0,001
E/A	0,70 [0,38-0,79]	1,37 [1,17-1,67]	<0,001
Lat e	0,09 [0,06-0,90]	0,15 [0,12-0,20]	<0,001
Sep e	0,06 [0,05-0,12]	0,12 [0,09-0,15]	<0,001
E/e	6,86 ±1,84	6,49 ± 0,87	0,22

Endocan düzeyleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, hasta grubunda median endocan düzeyi 139,0 [68,5–585,7] pg/mL olarak saptandı. Kontrol grubunda ise median değer 104,2 [44,3–167,9] pg/mL idi. Hasta grubunda endocan düzeyleri belirgin şekilde daha yüksek olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001) (Tablo 4.4.) (Şekil 4.1).

Tablo 4.4. Çalışma grubunun endocan düzeylerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=45)	Kontrol Grubu (n=45)	p
Endocan düzeyi	139,0 [68,5-585,7]	104,2 [44,3-167,9]	<0,001



Şekil 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının endocan düzeyleri

Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre (Tablo 4.5), endocan düzeyleri ile bazı ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı ilişkiler bulundu. Endocan düzeyleri yaş ile pozitif yönde ve orta derecede güçlü korelasyon gösterdi (r=0,533, p<0,001). Ayrıca interventriküler septum kalınlığı (IVS; r=0,336, p=0,001) ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI; r=0,413, p<0,001) ile anlamlı ve pozitif ilişkiliydi. Diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde, endocan düzeyleri E dalga hızı (r=-0,360, p=0,001), E/A oranı (r=-0,473, p<0,001), lateral e' (r=-0,415, p<0,001) ve septal e' (r=-0,408, p<0,001) ile negatif korelasyon gösterdi. Buna karşılık A dalga hızı ile pozitif korelasyon saptandı (r=0,354, p=0,001). Endocan düzeyleri ile E/e' oranı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (p=0,436).

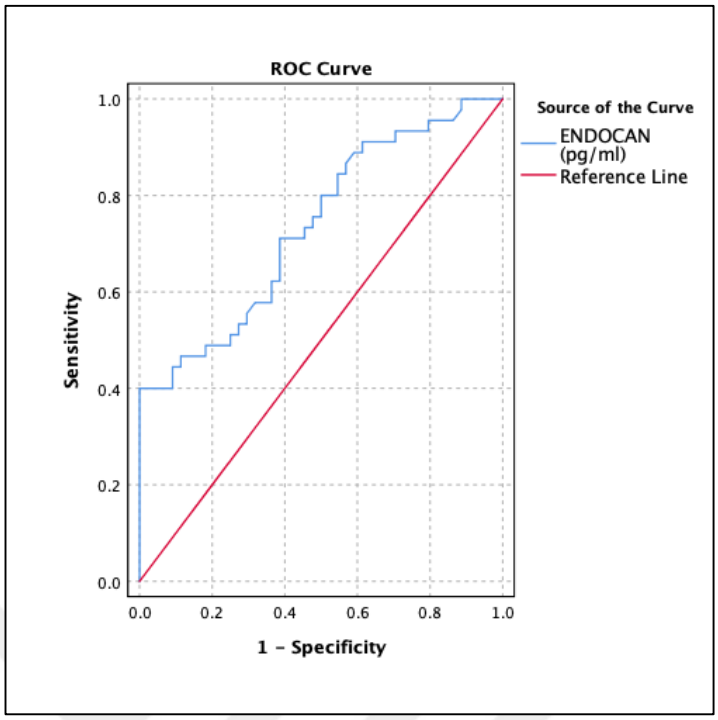
Tablo 4.5. Endocan düzeyi ile yaş ve ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyonlar

Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
Yaş	0,533	<0,001
IVS	0,336	0,001
SPAP	0,195	0,067
TVRV	0,187	0,080
LAVI	0,413	<0,001
E	-0,360	0,001
A	0,354	0,001
E/A	-0,473	<0,001
Lateral e'	-0,415	<0,001
Septal e'	-0,408	<0,001
E/e'	0,084	0,436

Tablo 4.6'da hasta ve kontrol gruplarında endocan düzeylerini etkileyen bağımsız değişkenler için yapılan çoklu doğrusal regresyon analizinin sonuçları gösterilmiştir. Kontrol grubunda yapılan analizlerde, yaşın endocan düzeyleri ile bağımsız ve anlamlı bir pozitif ilişkisi olduğu bulundu (Model 3: B=1,733, p=0,008). IVS başlangıçta anlamlılık sınırında yer almakla birlikte (p=0,061), çok değişkenli analizlerde bağımsız prediktör olmadı. Diğer parametreler ile (LAVI, E/A) endocan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda ise, diyastolik fonksiyon göstergelerinden E/A oranı endocan düzeylerinin en güçlü ve bağımsız belirleyicisi olarak saptandı (Model 4: B=-442,428, p=0,001). Buna göre, E/A oranındaki azalma endocan düzeylerinde anlamlı artış ile ilişkiliydi. Yaş ve diğer parametreler (IVS, LAVI) endocan düzeyleri ile anlamlı ilişki göstermemekteydi. Sonuç olarak, kontrol grubunda yaş; hasta grubunda ise diyastolik fonksiyon parametrelerinden E/A oranı endocan düzeylerinin bağımsız belirleyicisi olarak saptandı.

Tablo 4.6. Çoklu doğrusal regresyon analizi ile endocan düzeyini etkileyen faktörler

Model	Değişken	B	Standardize B	95% GA	p
Kontrol Grubu					
Model 1	**Yaş**	1.564	0.476	0.072 – 3.055	0.040
	IVS	-9.983	-0.385	-22.568 – 2.603	0.117
	LAVI	1.250	0.084	-4.438 – 6.938	0.659
	E/A	-18.758	-0.069	-112.076 – 74.559	0.687
Model 2	**Yaş**	1.712	0.522	0.430 – 2.994	0.010
	IVS	-10.882	-0.420	-22.514 – 0.750	0.066
	LAVI	1.301	0.088	-4.317 – 6.919	0.642
Model 3	**Yaş**	1.733	0.528	0.467 – 2.998	0.008
	IVS	-9.542	-0.368	-19.529 – 0.445	0.061
Hasta Grubu					
Model 1	**Yaş**	2.536	0.229	-1.304 – 6.376	0.189
	IVS	3.843	0.083	-9.973 – 17.660	0.577
	LAVI	3.898	0.084	-10.159 – 17.955	0.578
	E/A	-364.042	-0.385	-644.596 – -83.488	0.012
Model 2	**Yaş**	3.001	0.271	-0.422 – 6.424	0.084
	IVS	4.792	0.104	-8.472 – 18.056	0.470
	E/A	-353.055	-0.373	-628.256 – -77.854	0.013
Model 3	**Yaş**	2.581	0.233	-0.618 – 5.779	0.111
	E/A	-357.996	-0.379	-631.124 – -84.867	0.011
Model 4	**E/A**	-442.428	-0.468	-699.333 – -185.522	0.001



Şekil 4.2. Endocan düzeylerinin diastolik disfonksiyonu ayırt etmedeki ROC analizi eğrisi

Tablo 4.7. Endocan düzeylerinin diastolik disfonksiyonu ayırt etmedeki ROC analizi sonuçları

	EAA	**%95 GA**		**p**
Endocan (pg/ml)	0,735	0,633	0,837	<0,001

Endocan düzeylerinin diastolik disfonksiyonu ayırt etme performansı ROC analizi ile değerlendirildi (Şekil 4.2). Analiz sonucunda EAA 0,735 (p<0,001, %95 GA: 0,633–0,837) olarak bulundu. Optimal kesme değeri 62,0 pg/mL olarak belirlendi ve bu değer için sensitivite %100, spesifite %90,9'du (Tablo 4.7).

5. TARTIŞMA

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY), artan prevalansına ve yüksek morbidite/mortalite oranlarına rağmen, tanı ve tedavisinde hala önemli zorluklar barındıran karmaşık bir klinik sendromdur. KEFKY patofizyolojisinin merkezinde, sistemik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyonun tetiklediği miyokardiyal sertlik ve diyastolik disfonksiyon (DD) yatmaktadır. Bu çalışmada, endotelyal disfonksiyonun bir belirteci olan serum endocan düzeylerinin KEFKY hastalarında diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızın temel bulgusu, KEFKY tanılı hasta grubunda serum endocan düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmasıdır. Bu sonuç, KEFKY patofizyolojisinde endotelyal disfonksiyonun rolünü destekleyen ve endocan'ı potansiyel bir biyobelirteç olarak öne süren literatür bulgularıyla tutarlıdır.

Kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalığın son aşamasını temsil eder. Yapılan bazı klinik çalışmalarda, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda ortalama plazma endokan konsantrasyonunun 3,38 ng/mL olduğunu, normal seviyenin ise 1 ng/mL olduğu gözlemlenmiştir. Endokan seviyeleri ile kalp yetmezliği insidansı arasında bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir [282]. Endokan, kronik kalp yetmezliği olan bireylerde kalp yetmezliği ile ilişkili olayların bağımsız bir belirleyicisi olarak işlev görür. Sonuçlar, endokanın koroner arter hastalığında da mortalitenin belirleyicisi olabileceğini göstermektedir [277]. KEFKY, özellikle hipertansiyon (HT) ve diabetes mellitus (DM) gibi komorbiditelerin yol açtığı kronik, düşük dereceli bir inflamatuar durum olarak kabul edilmektedir [290, 291]. Çalışma grubumuzdaki hastaların %64,4'ünde HT ve %26,7'sinde DM bulunması, bu popülasyonun KEFKY için tipik risk faktörlerine sahip olduğunu doğrulamaktadır.

KEFKY, özellikle endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyonun önemli rol oynadığı karmaşık bir sendromdur. Endocan, vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan ve endotel disfonksiyonu ile inflamasyon süreçlerinde aktif rol oynayan bir proteoglikandır [12]. Literatürde, artmış endocan düzeylerinin hipertansiyon, diyabet

ve koroner arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [277, 285]; bu durum, bizim çalışmamızdaki hasta grubunun komorbidite profiliyle de uyumludur. Yüksek endocan seviyeleri, endotel aktivasyonunu ve lökosit-endotel etkileşimini yansıtarak altta yatan pro-inflamatuar durumu ve vasküler hasarı gösterebilir [286]. Bu mekanizmalar, KEFKY'nin temelindeki miyokardiyal sertlik ve fibrozise katkıda bulunabilir. Kronik kalp yetmezliği hastaları üzerinde yapılan yakın tarihli bir çalışma, plazma endokanının sağlıklı kontrol grubu ve koroner arter hastalığı olan hastalara kıyasla yüksek olmasının yanı sıra, kalp yetmezliği ile ilişkili hastaneye yatış ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olarak ortaya çıktığını göstermiştir [282]. Kose ve arkadaşları, akut koroner sendromlu bireylerin, bu hastalığa sahip 53 hastayı 30 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında, serum endokan ekspresyon düzeylerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir [287]. Bu da yüksek serum endokan düzeyleri, akut koroner sendromun bağımsız risk faktörlerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Endocan (veya Endothelial Cell-Specific Molecule-1, ESM-1), primer olarak aktive olmuş vasküler endotel hücreleri tarafından salgılanan bir proteoglikandır [292]. Salınımı, TNF-α ve IL-1β gibi pro-inflamatuar sitokinler tarafından güçlü bir şekilde tetiklenir [293]. Yüksek endocan seviyeleri, endotel hücrelerinin "aktive" veya "disfonksiyone" hale geldiğini, yani pro-inflamatuar, pro-trombotik ve vazokonstriktif bir fenotipe geçtiğini gösterir [292, 294].

Elde edilen bulgular, KEFKY hastalarında bu endotelyal aktivasyonun belirgin olduğunu göstermektedir. Literatürde kalp yetersizliği hastalarında endocan düzeylerinin yüksek olduğu ve bu yüksekliğin olumsuz prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir [282]. Benzer şekilde, diyastolik disfonksiyonu olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında da endocan düzeylerinin kontrollere göre yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur [19]. Bulgularımız, bu ilişkiyi spesifik olarak KEFKY popülasyonunda teyit ederek literatüre katkı sağlamaktadır.

Yapılan çalışmadaki dikkat çekici bulgulardan biri, sağlıklı kontrol grubunda yaşın endocan düzeyleri için bağımsız bir belirleyici olması, ancak KEFKY

hastalarında bu ilişkinin ortadan kalkarak yerini E/A oranına bırakmasıdır. Bu durum, yaşlanmayla birlikte beklenen endotel disfonksiyonunun ötesinde, KEFKY hastalarında endocan salınımının doğrudan diyastolik fonksiyon bozukluğunun kendisiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. E/A oranına göre değişen endocan düzeyleri, endocanın sadece bir sonuç değil, aynı zamanda sol ventrikül relaksasyon bozukluğunun şiddetini yansıtan dinamik bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Endocanın, sol ventriküler hipertrofi ve diastolik fonksiyonun yapısal göstergeleri olan IVS ve LAVI ile de pozitif korelasyon göstermesi, bu molekülün yapısal kalp değişiklikleriyle olan bağlantısını daha da güçlendirmektedir.

Patofizyolojik mekanizma, endotelyal disfonksiyonun sistemik inflamasyondan kardiyak yeniden şekillenmeye (remodeling) giden bir köprü olması olabilir. Endotel disfonksiyonu, lökosit adezyonunu (ICAM-1, VCAM-1 gibi moleküller aracılığıyla) ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu teşvik eder [293, 294]. Bu sistemik inflamatuar yanıt, koroner mikrovasküler disfonksiyona ve miyokardiyal fibroza yol açarak ventrikül duvarının sertleşmesine (IVS kalınlaşması gibi) ve gevşeme kapasitesinin bozulmasına (diyastolik disfonksiyon) neden olur [291].

Çalışmamızın en dikkate değer bulgularından biri, endocan düzeylerinin ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri ile gösterdiği güçlü korelasyonlardır.

Endocan düzeyleri, sol ventrikül duvar kalınlığını gösteren interventriküler septum kalınlığı (IVS) ve artan doluş basınçlarının bir göstergesi olan sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ile pozitif yönde anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Bu durum, endocan seviyesi arttıkça, yani endotelyal disfonksiyon kötüleştikçe, kalpteki yapısal yeniden şekillenmenin (hipertrofi ve atriyal genişleme) de arttığını düşündürmektedir. Bir çalışmada, kurşuna maruz kalan ve diyastolik fonksiyonları bozulan bir grupta, endocan düzeylerinin LAVI ve E/e' oranı ile pozitif korele olduğu saptanmıştır [296]; yapılan çalışmamızda LAVI korelasyonunu desteklemektedir.

Endocan düzeyleri, bozulmuş ventrikül gevşemesinin klasik göstergeleri olan lateral e' ve septal e' doku Doppler hızları ile negatif yönde (r = -0,415 ve -0,408), ve E/A oranı ile güçlü bir negatif korelasyon (r = -0,473) göstermiştir. Bu, yüksek endocan seviyelerinin, miyokardın gevşeme yeteneğinin (e' hızları) azalması ve erken diyastolik doluşun (E dalgası) bozulması ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir.

Çoklu doğrusal regresyon analizi bu bulguyu daha da güçlendirmiştir. Kontrol grubunda endocan düzeylerinin tek bağımsız belirleyicisi yaş iken, KEFKY hasta grubunda E/A oranı endocan düzeylerinin en güçlü ve bağımsız belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bu kritik bir bulgudur; çünkü hasta grubunda yaş, IVS veya LAVI gibi faktörlerin değil, doğrudan diyastolik fonksiyonun bir ölçütünün (E/A oranı) endocan seviyelerini öngörmesi, bu biyobelirtecin KEFKY'nin temel patofizyolojisi ile (sadece yaşlanma veya komorbiditelere bağlı değil) güçlü bir bağı olduğunu göstermektedir.

Yapılan son araştırmalar, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun yanı sıra, kardiyovasküler sistemdeki birçok diyastolik olmayan anomali de KEFKY durumuna katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu anormallikler arasında hafif sol ventrikül (SV) sistolik disfonksiyonu, sol atriyal (SA) bozukluk, göreceli perikardiyal kısıtlılık, anormal sağ ventrikül-pulmoner arter bağlantısı, pulmoner vasküler hastalık, koroner ve periferik mikrovasküler disfonksiyon ve kronotropik yetmezlik sayılabilir [288,289].

Çalışmamızda endocan düzeylerinin diyastolik disfonksiyonu (KEFKY) ayırt etme performansı ROC analizi ile değerlendirilmiş ve Eğri Altında Kalan Alan (AUC) 0,735 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Bu, endocan'ın KEFKY tanısı için "iyi" bir ayırt edicilik gücüne sahip olduğunu göstermektedir.

Literatürde endocan'ın tanısal performansı farklı hastalıklarda incelenmiştir. Örneğin, metabolik sendromu (KEFKY için önemli bir risk faktörü) tanımlamada AUC değeri 0,967 gibi çok yüksek bir değerde bulunmuştur [297]. Bir başka çalışmada, erektil disfonksiyon hastalarında vasküler riski öngörmede AUC 0,741 olarak saptanmıştır [267]. Bizim 0,735'lik AUC değerimiz, endocan'ın endotelyal

disfonksiyonun belirgin olduğu bu tür sendromlarda tutarlı bir tanısal potansiyele sahip olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda belirlenen 62,0 pg/mL kesme değeri için %100 sensitivite ve %90,9 spesifite saptanmıştır. Bu değerler, özellikle %100'lük duyarlılık, çalışmamızın kısıtlılıkları bölümünde tartışılacağı üzere, muhtemelen küçük ve homojen olan çalışma popülasyonumuzdan kaynaklanmaktadır ve daha geniş popülasyonlarda doğrulanmaya ihtiyaç duyar.

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın bulguları yorumlanırken bazı önemli kısıtlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır:

Grup Uyumsuzluğu: En önemli kısıtlılık, hasta ve kontrol grupları arasındaki belirgin yaş ve komorbidite farklarıdır. Hasta grubu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yaşlıdır ve HT, DM gibi komorbiditelere sahiptir. Endocan düzeylerinin yaşla ve HT, DM gibi vasküler hastalıklarla [293, 294] arttığı bilinmektedir. Dolayısıyla, hasta grubunda saptanan yüksek endocan düzeylerinin ne kadarının "KEFKY'ye özgü", ne kadarının ise "yaş ve komorbiditelere bağlı" olduğunu kesin olarak ayırt etmek bu tasarımla zordur. Ancak, yukarıda belirtildiği gibi, çoklu regresyon analizinde hasta grubunda E/A oranının yaştan daha güçlü bir belirleyici çıkması, bu kısıtlılığın etkisini bir nebze azaltmakta ve endocan'ın DD ile spesifik ilişkisine işaret etmektedir.

Örneklem Büyüklüğü ve Tasarım: Çalışma, görece az sayıda katılımcı (n=45 hasta, n=44 kontrol) ile yürütülmüş ve kesitsel (cross-sectional) bir tasarıma sahiptir. Bu küçük örneklem, özellikle ROC analizinde bulunan %100'lük sensitivite gibi aşırı optimize sonuçlara yol açabilir. Kesitsel tasarım ise, endocan yüksekliği ile KEFKY arasında bir ilişki gösterir, ancak bir nedensellik ilişkisi kuramaz (yani, yüksek endocan mı KEFKY'ye neden oluyor, yoksa KEFKY mi endocan'ı yükseltiyor sorusunu yanıtlayamaz).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın kısıtlılıklarına rağmen, elde edilen bulgular KEFKY patofizyolojisine dair önemli veriler sunmaktadır. Çalışmamız, serum endocan düzeylerinin KEFKY hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin, ekokardiyografi ile saptanan diyastolik disfonksiyonun derecesi (özellikle E/A oranı, e' hızları) ve yapısal bozulmanın (IVS, LAVI) şiddeti ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

Sonuç olarak; endocan, KEFKY'nin temelinde yatan sistemik inflamasyon ve endotelyal disfonksiyon süreçlerini yansıtan, non-invaziv, potansiyel bir biyobelirteç adayıdır. Özellikle hasta grubunda E/A oranı ile saptanan bağımsız ilişkisi, bu belirtecin sadece komorbiditelere bağlı bir belirteç olmadığını, aynı zamanda kardiyak fonksiyon bozukluğunun kendisiyle de ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Gelecekte, bu bulguların daha geniş, çok merkezli ve komorbiditeler açısından daha iyi eşleştirilmiş popülasyonlarda doğrulanmasına ihtiyaç vardır. Endocan'ın KEFKY hastalarında prognostik değerini (hastaneye yatış, mortalite) belirlemek ve NT-proBNP gibi mevcut belirteçlere ek bir değer katıp katmadığını araştırmak için prospektif (izlemsel) çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jessup M, Brozena S: Heart failure. N Engl J Med 2003, 348: 2007-2018. 10.1056/NEJMra021498
2. Levy, D., Larson, M. G., Vasan, R. S., Kannel, W. B., & Ho, K. K. (1996). The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*, *275*(20), 1557-1562.
3. Levy, D., Garrison, R. J., Savage, D. D., Kannel, W. B., & Castelli, W. P. (1990). Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New England Journal of Medicine*, *322*(22), 1561-1566.
4. Koren, M. J., Devereux, R. B., Casale, P. N., Savage, D. D., & Laragh, J. H. (1991). Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Annals of internal medicine*, *114*(5), 345-352.
5. Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., Bartoccini, C., ... & Porcellati, C. (1995). Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *Journal of the American College of Cardiology*, *25*(4), 871-878.
6. Inouye, I., Massie, B., Loge, D., Topic, N., Silverstein, D., Simpson, P., & Tubau, J. (1984). Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *The American journal of cardiology*, *53*(1), 120-126.
7. Fouad, F. M., Slominski, J. M., & Tarazi, R. C. (1984). Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, *3*(6), 1500-1506.
8. Galderisi, M. (2005). Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular ultrasound*, *3*, 1-14.
9. Gaasch, W. H., & Zile, M. R. (2004). Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu. Rev. Med.*, *55*(1), 373-394.
10. Kali A, Shetty KR. Endocan: a novel circulating proteoglycan. Indian journal of pharmacology. 2014 Nov 1;46(6):579-83.
11. Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, Ozturk C, Celik T, Iyisoy A. Endocan: a novel inflammatory indicator in cardiovascular disease?. Atherosclerosis. 2015 Nov 1;243(1):339-43.
12. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, Lortat-Jacob H, Bechard D, Lassalle P, Delehedde M. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2006 Jan 1;1765(1):25-37.
13. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel biomarkers of heart failure. Advances in clinical chemistry. 2017 Jan 1;79:93-152.

14. Banach J, Wołowiec Ł, Rogowicz D, Gackowska L, Kubiszewska I, Gilewski W, Michałkiewicz J, Sinkiewicz W. Procalcitonin (PCT) predicts worse outcome in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). Disease Markers. 2018;2018(1):9542784.

15. Shantsila E, Wrigley BJ, Blann AD, Gill PS, Lip GY. A contemporary view on endothelial function in heart failure. European journal of heart failure. 2012 Aug;14(8):873-81.

16. Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2014; 2014 (3): 291–308 [Internet]. 2014

17. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, Drexler H. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. European heart journal. 2005 Jan 1;26(1):65-9.

18. Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulianis KI. Endocan and the respiratory system: a review. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2016 Dec 12:3179-87.

19. Yilmaz, M. I., Siriopol, D., Saglam, M., Kurt, Y. G., Unal, H. U., Eyileten, T., ... & Kanbay, M. (2014). Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease. *Kidney international*, *86*(6), 1213-1220.

20. Yang J, Yang Q, Yu S, Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. Biomedical reports. 2015 May 1;3(3):279-83.

21. Atukeren P, Kunbaz A, Turk O, Kemerdere R, Ulu MO, Inanir NT, Tanriverdi T. Research Article Expressions of Endocan in Patients with Meningiomas and Gliomas.

22. Mangat M, Amalakuhan B, Habib S, Reyes LF, Hinojosa CA, Rodriguez AH, Soni NJ, Anzueto A, Levine SM, Peters JI, Aliberti S. High endocan levels are associated with the need for mechanical ventilation among patients with severe sepsis. European Respiratory Journal. 2017 Jul 5;50(1).

23. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Mikic AS, Cebovic TN. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. Microvascular research. 2014 May 1;93:92-7.

24. Çimen T, Efe TH, Akyel A, Sunman H, Algül E, Şahan HF, Erden G, Özdemir Ş, Alay EF, Doğan M, Yeter E. Human endothelial cell-specific molecule-1 (endocan) and coronary artery disease and microvascular angina. Angiology. 2016 Oct;67(9):846-53.

25. Orbegozo D, Rahmania L, Irazabal M, Mendoza M, Annoni F, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Endocan as an early biomarker of severity in patients with acute respiratory distress syndrome. Annals of Intensive Care. 2017 Dec;7:1-8.

26. Adekola H, Romero R, Chaemsaithong P, Korzeniewski SJ, Dong Z, Yeo L, Hassan SS, Chaiworapongsa T. Endocan, a putative endothelial cell marker, is elevated in preeclampsia, decreased in acute pyelonephritis, and unchanged in other obstetrical syndromes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2015 Sep 22;28(14):1621-32.

27. Fröhlich H, Rosenfeld N, Täger T, Goode K, Kazmi S, Hole T, Katus HA, Atar D, Cleland JG, Agewall S, Clark AL. Epidemiology and long-term outcome in outpatients with chronic heart failure in Northwestern Europe. Heart. 2019 Aug 1;105(16):1252-9.

28. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & van der Meer, P. (2017). 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian journal of cardiology*, (1), 7-81.

29. Ponikowski, P., Anker, S. D., AlHabib, K. F., Cowie, M. R., Force, T. L., Hu, S., ... & Filippatos, G. (2014). Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC heart failure*, *1*(1), 4-25.

30. Writing Committee Members, Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., ... & Riegel, B. (2005). 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): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *circulation*, *112*(12), e154-e235.

31. Hunt, S. A., Abraham, W. T., Chin, M. H., Feldman, A. M., Francis, G. S., Ganiats, T. G., ... & Tarkington, L. G. (2009). ACCF/AHA Practice Guideline: Focused Update. *Circulation*, *119*, 1977-2016.

32. Braunwald, E. (1997). Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *New England Journal of Medicine*, *337*(19), 1360-1369.

33. Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, M. G., Benjamin, E. J., Kupka, M. J., Ho, K. K., ... & Vasan, R. S. (2002). Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *New England Journal of Medicine*, *347*(18), 1397-1402.

34. Roger, V. L., Weston, S. A., Redfield, M. M., Hellermann-Homan, J. P., Killian, J., Yawn, B. P., & Jacobsen, S. J. (2004). Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *Jama*, *292*(3), 344-350.

35. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr, D. E., Colvin, M. M., ... & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American college of cardiology*, *70*(6), 776-803.

36. Dunlay, S. M., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2017). Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(10), 591-602.

37. Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European journal of heart failure*, *22*(8), 1342-1356.

38. Roger, V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circulation research*, *113*(6), 646-659.

39. Bui, A. L., Horwich, T. B., & Fonarow, G. C. (2011). Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, *8*(1), 30-41.

40. Dunlay, S. M., Givertz, M. M., Aguilar, D., Allen, L. A., Chan, M., Desai, A. S., ... & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. (2019). Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*, *140*(7), e294-e324.

41. Yan, T., Zhu, S., Yin, X., Xie, C., Xue, J., Zhu, M., ... & Guo, C. (2023). Burden, trends, and inequalities of heart failure globally, 1990 to 2019: a secondary analysis based on the global burden of disease 2019 study. *Journal of the American Heart Association*, *12*(6), e027852.

42. Mamas, M. A., Sperrin, M., Watson, M. C., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., ... & Myint, P. K. (2017). Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European journal of heart failure*, *19*(9), 1095-1104.

43. Jones, N. R., Roalfe, A. K., Adoki, I., Hobbs, F. R., & Taylor, C. J. (2019). Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *European journal of heart failure*, *21*(11), 1306-1325.

44. Jones, N. R., Hobbs, F. R., & Taylor, C. J. (2017). Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP open*, *1*(3).

45. Savarese, G., Becher, P. M., Lund, L. H., Seferovic, P., Rosano, G. M., & Coats, A. J. (2022). Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovascular research*, *118*(17), 3272-3287.

46. Seferović, P. M., Vardas, P., Jankowska, E. A., Maggioni, A. P., Timmis, A., Milinković, I., ... & Voronkov, L. (2021). The heart failure association atlas: heart failure epidemiology and management statistics 2019. *European journal of heart failure*, *23*(6), 906-914.

47. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., ... & Tsao, C. W. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update. *Circulation*.

48. Khan, M. S., Shahid, I., Bennis, A., Rakisheva, A., Metra, M., & Butler, J. (2024). Global epidemiology of heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, *21*(10), 717-734.

49. Owan, T. E., Hodge, D. O., Herges, R. M., Jacobsen, S. J., Roger, V. L., & Redfield, M. M. (2006). Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, *355*(3), 251-259.

50. Sarnoff, S. J., & Berglund, E. (1954). Ventricular function: I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation*, *9*(5), 706-718.

51. Holubarsch, C., Ruf, T., Goldstein, D. J., Ashton, R. C., Nickl, W., Pieske, B., ... & Burkhoff, D. (1996). Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation*, *94*(4), 683-689.

52. Johnson, F. L. (2014). Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiology clinics*, *32*(1), 9-19.

53. van der Zwaan, H. B., Geleijnse, M. L., McGhie, J. S., Boersma, E., Helbing, W. A., Meijboom, F. J., & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Right ventricular quantification in clinical practice: two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography*, *12*(9), 656-664.

54. Pennell, D. J. (2010). Cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, *121*(5), 692-705.

55. Kim, R. J., Wu, E., Rafael, A., Chen, E. L., Parker, M. A., Simonetti, O., ... & Judd, R. M. (2000). The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *New England Journal of Medicine*, *343*(20), 1445-1453.

56. McCrohon, J. A., Moon, J. C. C., Prasad, S. K., McKenna, W. J., Lorenz, C. H., Coats, A. J. S., & Pennell, D. J. (2003). Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, *108*(1), 54-59.

57. Rajappan, K., Bellenger, N. G., Anderson, L., & Pennell, D. J. (2000). The role of cardiovascular magnetic resonance in heart failure. *European journal of heart failure*, *2*(3), 241-252.

58. Reiter, T., Ritter, O., Prince, M. R., Nordbeck, P., Wanner, C., Nagel, E., & Bauer, W. R. (2012). Minimizing risk of nephrogenic systemic fibrosis in cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, *14*(1), 29.

59. Arrighi, J. A., & Dilsizian, V. (2012). Multimodality imaging for assessment of myocardial viability: nuclear, echocardiography, MR, and CT. *Current cardiology reports*, *14*, 234-243.

60. Lin, F. Y., & Min, J. K. (2008). Assessment of cardiac volumes by multidetector computed tomography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *2*(4), 256-262.

61. Mangalat, D., Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., Stillman, A., & Butler, J. (2009). Value of cardiac CT in patients with heart failure. *Current cardiovascular imaging reports*, *2*(6), 410-417.

62. Andreini, D., Pontone, G., Bartorelli, A. L., Agostoni, P., Mushtaq, S., Bertella, E., ... & Pepi, M. (2009). Sixty-four–slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *2*(3), 199-205.

63. Allen, L. A., Rogers, J. G., Warnica, J. W., DiSalvo, T. G., Tasissa, G., Binanay, C., ... & Stevenson, L. W. (2008). High mortality without ESCAPE: the registry of heart failure patients receiving pulmonary artery catheters without randomization. *Journal of cardiac failure*, *14*(8), 661-669.

64. Schrier, R. W., & Abraham, W. T. (1999). Hormones and hemodynamics in heart failure. *New England Journal of Medicine*, *341*(8), 577-585.

65. Hare, J. M., Walford, G. D., Hruban, R. H., Hutchins, G. M., Deckers, J. W., & Baughman, K. L. (1992). Ischemic cardiomyopathy: endomyocardial biopsy and ventriculographic evaluation of patients with congestive failure, dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*, *20*(6), 1318-1325.

66. Rahimtoola, S. H., Dilsizian, V., Kramer, C. M., Marwick, T. H., & Vanoverschelde, J. L. J. (2008). Chronic ischemic left ventricular dysfunction: from pathophysiology to imaging and its integration into clinical practice. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *1*(4), 536-555.

67. Braunwald, E. (2013). Research advances in heart failure: a compendium. *Circulation research*, *113*(6), 633-645.

68. Gandhi, M. S., Kamalov, G., Shahbaz, A. U., Bhattacharya, S. K., Ahokas, R. A., Sun, Y., ... & Weber, K. T. (2011). Cellular and molecular pathways to myocardial necrosis and replacement fibrosis. *Heart failure reviews*, *16*, 23-34.

69. Mann, D. L. (2010). *Heart failure: a companion to Braunwald's heart disease E-book*. Elsevier Health Sciences.

70. Deschamps, A. M., & Spinale, F. G. (2006). Pathways of matrix metalloproteinase induction in heart failure: bioactive molecules and transcriptional regulation. *Cardiovascular Research*, *69*(3), 666-676.

71. Yan, A. T., Yan, R. T., Spinale, F. G., Afzal, R., Gunasinghe, H. R., Stroud, R. E., ... & Liu, P. P. (2008). Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure. *European journal of heart failure*, *10*(2), 125-128.

72. Li, Y. Y., McTiernan, C. F., & Feldman, A. M. (2000). Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovascular research*, *46*(2), 214-224.

73. Narula, J., Haider, N., Virmani, R., DiSalvo, T. G., Kolodgie, F. D., Hajjar, R. J., ... & Khaw, B. A. (1996). Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *New England Journal of Medicine*, *335*(16), 1182-1189.

74. Fisher, S. A., Langille, B. L., & Srivastava, D. (2000). Apoptosis during cardiovascular development. *Circulation research*, *87*(10), 856-864.

75. Haudek, S. B., Taffet, G. E., Schneider, M. D., & Mann, D. L. (2007). TNF provokes cardiomyocyte apoptosis and cardiac remodeling through activation of multiple cell death pathways. *The Journal of clinical investigation*, *117*(9), 2692-2701.

76. Luo, M., & Anderson, M. E. (2013). Mechanisms of altered Ca2+ handling in heart failure. *Circulation research*, *113*(6), 690-708.

77. Papolos, A., & Frishman, W. H. (2013). Sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase 2a: a potential gene therapy target in heart failure. *Cardiology in review*, *21*(3), 151-154.

78. Bers, D. M. (2010). CaMKII inhibition in heart failure makes jump to human. *Circulation research*, *107*(9), 1044-1046.

79. Richardson, P. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*, *93*, 841-842.

80. Hershberger, R. E., & Siegfried, J. D. (2011). Update 2011: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(16), 1641-1649.

81. Ackerman, M. J., Priori, S. G., Willems, S., Berul, C., Brugada, R., Calkins, H., ... & Zipes, D. P. (2011). HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*, *13*(8), 1077-1109.

82. Miller, E. M., Wang, Y., & Ware, S. M. (2013). Uptake of cardiac screening and genetic testing among hypertrophic and dilated cardiomyopathy families. *Journal of genetic counseling*, *22*(2), 258-267.

83. Hershberger, R. E., Lindenfeld, J., Mestroni, L., Seidman, C. E., Taylor, M. R., & Towbin, J. A. (2009). Genetic evaluation of cardiomyopathy—a Heart Failure Society of America practice guideline. *Journal of cardiac failure*, *15*(2), 83-97.

84. West, R., Ellis, G., & Brooks, N. (2006). Complications of diagnostic cardiac catheterisation: results from a confidential inquiry into cardiac catheter complications. *Heart*, *92*(6), 810-814.

85. Lindenfeld, J., Albert, N. M., Boehmer, J. P., Collins, S. P., Ezekowitz, J. A., Givertz, M. M., ... & Walsh, M. N. (2010). HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *Journal of cardiac failure*, *16*(6), e1-194.

86. ten Kate, G. J. R., Caliskan, K., Dedic, A., Meijboom, W. B., Neefjes, L. A., Manintveld, O. C., ... & de Feyter, P. J. (2013). Computed tomography coronary imaging as a gatekeeper for invasive coronary angiography in patients with newly diagnosed heart failure of unknown aetiology. *European journal of heart failure*, *15*(9), 1028-1034.

87. Assomull, R. G., Shakespeare, C., Kalra, P. R., Lloyd, G., Gulati, A., Strange, J., ... & Prasad, S. K. (2011). Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to invasive coronary angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation*, *124*(12), 1351-1360.

88. Chen, J., Einstein, A. J., Fazel, R., Krumholz, H. M., Wang, Y., Ross, J. S., ... & Nallamothu, B. K. (2010). Cumulative exposure to ionizing radiation from diagnostic and therapeutic cardiac imaging procedures: a population-based analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(9), 702-711.

89. Gerber, T. C., Carr, J. J., Arai, A. E., Dixon, R. L., Ferrari, V. A., Gomes, A. S., ... & Yester, M. V. (2009). Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*, *119*(7), 1056-1065.

90. Laskey, W. K., Feinendegen, L. E., Neumann, R. D., & Dilsizian, V. (2010). Low-level ionizing radiation from noninvasive cardiac imaging: can we extrapolate estimated risks from epidemiologic data to the clinical setting?. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *3*(5), 517-524.

91. Writing Group Members, Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., De Simone, G., Ferguson, T. B., ... & Hong, Y. (2009). Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, *119*(3), e21-e181.

92. Ward, C. (2000). Clinical significance of the bicuspid aortic valve. *Heart*, *83*(1), 81-85.

93. Guy, T. S., & Hill, A. C. (2012). Mitral valve prolapse. *Annual review of medicine*, *63*(1), 277-292.

94. Lindman, B. R., Bonow, R. O., & Otto, C. M. (2013). Current management of calcific aortic stenosis. *Circulation research*, *113*(2), 223-237.

95. Hershberger, R. E., Cowan, J., Morales, A., & Siegfried, J. D. (2009). Progress with genetic cardiomyopathies: screening, counseling, and testing in dilated, hypertrophic, and arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation: Heart Failure*, *2*(3), 253-261.

96. Ackerman, M. J., & Mohler, P. J. (2010). Defining a new paradigm for human arrhythmia syndromes: phenotypic manifestations of gene mutations in ion channel–and transporter-associated proteins. *Circulation research*, *107*(4), 457-465.

97. Kühl, U., Pauschinger, M., Seeberg, B., Lassner, D., Noutsias, M., Poller, W., & Schultheiss, H. P. (2005). Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation*, *112*(13), 1965-1970.

98. Blauwet, L. A., & Cooper, L. T. (2010). Myocarditis. *Progress in cardiovascular diseases*, *52*(4), 274-288.

99. Caforio, A. L., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., ... & Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*, *34*(33), 2636-2648.

100. Frustaci, A., Chimenti, C., Calabrese, F., Pieroni, M., Thiene, G., & Maseri, A. (2003). Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation*, *107*(6), 857-863.

101. Cooper Jr, L. T., Hare, J. M., Tazelaar, H. D., Edwards, W. D., Starling, R. C., Deng, M. C., ... & Giant Cell Myocarditis Treatment Trial Investigators. (2008). Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *The American journal of cardiology*, *102*(11), 1535-1539.

102. Cooper, L. T., Baughman, K. L., Feldman, A. M., Frustaci, A., Jessup, M., Kuhl, U., ... & Virmani, R. (2007). The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*, *116*(19), 2216-2233.

103. Schwinger, R. H. (2021). Pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, *11*(1), 263.

104. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., ... & Van Der Meer, P. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Polish Heart Journal (Kardiologia Polska)*, *74*(10), 1037-1147.

105. Tanai, E., & Frantz, S. (2016). Pathophysiology of heart failure. *Comprehensive physiology*, *6*(1), 187-214.

106. Tsutsui, H., Isobe, M., Ito, H., Okumura, K., Ono, M., Kitakaze, M., ... & Yamashina, A. (2019). JCS 2017/JHFS 2017 guideline on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure―digest version―. *Circulation Journal*, *83*(10), 2084-2184.

107. Felker, G. M., Thompson, R. E., Hare, J. M., Hruban, R. H., Clemetson, D. E., Howard, D. L., ... & Kasper, E. K. (2000). Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, *342*(15), 1077-1084.

108. Bozkurt, B., Colvin, M., Cook, J., Cooper, L. T., Deswal, A., Fonarow, G. C., ... & Yancy, C. (2016). Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *134*(23), e579-e646.

109. Hunt, S. A., Baker, D. W., Chin, M. H., Cinquegrani, M. P., Feldman, A. M., Francis, G. S., ... & Smith, S. C. (2001). ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure) developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation endorsed by the heart failure society of america. *Journal of the American College of Cardiology*, *38*(7), 2101-2113.

110. Arbustini, E., Narula, N., Tavazzi, L., Serio, A., Grasso, M., Favalli, V., ... & Narula, J. (2014). The MOGE (S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(3), 304-318.

111. Stevenson, L. W., Pagani, F. D., Young, J. B., Jessup, M., Miller, L., Kormos, R. L., ... & Kirklin, J. K. (2009). INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *28*(6), 535-541.

112. Atherton, J. J., Sindone, A., De Pasquale, C. G., Driscoll, A., MacDonald, P. S., Hopper, I., ... & Connell, C. (2018). National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: guidelines for the prevention, detection, and management of heart failure in Australia 2018. *Heart, Lung and Circulation*, *27*(10), 1123-1208.

113. Bozkurt, B., Coats, A. J., Tsutsui, H., Abdelhamid, M., Adamopoulos, S., Albert, N., ... & Zieroth, S. (2021). Universal definition and classification of heart failure: a report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure. *Journal of cardiac failure*, *27*(4), 387-413.

114. Simonneau, G., Gatzoulis, M. A., Adatia, I., Celermajer, D., Denton, C., Ghofrani, A., ... & Souza, R. (2013). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(25S), D34-D41.

115. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., ... & Gatlin, M. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, *348*(14), 1309-1321.

116. Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., Neaton, J., Martinez, F., Roniker, B., ... & Gatlin, M. (2003). Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, *348*(14), 1309-1321.

117. Study, T. A. I. R. E. A. (1993). Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *The Lancet*, *342*(8875), 821-828.

118. Baran, D. A., Grines, C. L., Bailey, S., Burkhoff, D., Hall, S. A., Henry, T. D., ... & Naidu, S. S. (2019). SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, *94*(1), 29-37.

119. Cheng, S., Claggett, B., Correia, A. W., Shah, A. M., Gupta, D. K., Skali, H., ... & Solomon, S. D. (2014). Temporal trends in the population attributable risk for cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*, *130*(10), 820-828.

120. Arnold, J. M. O., Liu, P., Demers, C., Dorian, P., Giannetti, N., Haddad, H., ... & White, M. (2006). Canadian Cardiovascular Society consensus conference recommendations on heart failure 2006: diagnosis and management. *Canadian Journal of Cardiology*, *22*(1), 23-45.

121. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., ... & Stewart, W. J. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American society of echocardiography*, *18*(12), 1440-1463.

122. Mele, D., Campana, M., Sclavo, M., Seveso, G., Aschieri, D., Nesta, F., ... & Levine, R. A. (2003). Impact of tissue harmonic imaging in patients with distorted left ventricles: improvement in accuracy and reproducibility of visual, manual and automated echocardiographic assessment of left ventricular ejection fraction. *European Journal of Echocardiography*, *4*(1), 59-67.

123. Hare, J. L., Brown, J. K., & Marwick, T. H. (2008). Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of left ventricular function. *The American journal of cardiology*, *101*(5), 706-711.

124. Jenkins, C., Moir, S., Chan, J., Rakhit, D., Haluska, B., & Marwick, T. H. (2009). Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *European heart journal*, *30*(1), 98-106.

125. Mulvagh, S. L., Rakowski, H., Vannan, M. A., Abdelmoneim, S. S., Becher, H., Bierig, S. M., ... & Zoghbi, W. A. (2008). American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *21*(11), 1179-1201.

126. Douglas, P. S., Garcia, M. J., Haines, D. E., Lai, W. W., Manning, W. J., Patel, A. R., ... & Weiner, R. B. (2011). Accf/ase/aha/asnc/hfsa/hrs/scai/sccm/scct/scmr 2011 appropriate use criteria for echocardiography: a report of the american college of cardiology foundation appropriate use criteria task force, american society of echocardiography, american heart association, american society of nuclear cardiology, heart failure society of america, heart rhythm society, society for cardiovascular angiography and interventions, society of critical care medicine, society of cardiovascular computed tomography, and society .... *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(9), 1126-1166.

127. Nayyar, S., Magalski, A., Khumri, T. M., Idupulapati, M., Stoner, C. N., Kusnetzky, L. L., ... & Main, M. L. (2006). Contrast administration reduces interobserver variability in determination of left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular dysfunction and good baseline endocardial border delineation. *The American journal of cardiology*, *98*(8), 1110-1114.

128. Dorosz, J. L., Lezotte, D. C., Weitzenkamp, D. A., Allen, L. A., & Salcedo, E. E. (2012). Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *59*(20), 1799-1808.

129. Lindenfeld, J., Albert, N. M., Boehmer, J. P., Collins, S. P., Ezekowitz, J. A., Givertz, M. M., ... & Walsh, M. N. (2010). HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *Journal of cardiac failure*, *16*(6), e1-194.

130. Paulus, W. J., Tschöpe, C., Sanderson, J. E., Rusconi, C., Flachskampf, F. A., Rademakers, F. E., ... & Brutsaert, D. L. (2007). How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, *28*(20), 2539-2550.

131. Liang, H. Y., Cauduro, S. A., Pellikka, P. A., Bailey, K. R., Grossardt, B. R., Yang, E. H., ... & Abraham, T. P. (2006). Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. *The American journal of cardiology*, *97*(6), 866-871.

132. Meta-analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) Heart Failure Collaborators. (2008). Independence of restrictive filling pattern and LV ejection fraction with mortality in heart failure: an individual patient meta-analysis. *European journal of heart failure*, *10*(8), 786-792.

133. Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., & Quiñones, M. A. (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(6), 1527-1533.

134. Mullens, W., Borowski, A. G., Curtin, R. J., Thomas, J. D., & Tang, W. H. (2009). Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*, *119*(1), 62-70.

135. Dokainish, H., Nguyen, J. S., Bobek, J., Goswami, R., & Lakkis, N. M. (2011). Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *European Journal of Echocardiography*, *12*(11), 857-864.

136. Goyal, A., Norton, C. R., Thomas, T. N., Davis, R. L., Butler, J., Ashok, V., ... & Wilson, P. W. (2010). Predictors of incident heart failure in a large insured population: a one million person-year follow-up study. *Circulation: Heart Failure*, *3*(6), 698-705.

137. Stein, G. Y., Kremer, A., Shochat, T., Bental, T., Korenfeld, R., Abramson, E., ... & Fuchs, S. (2012). The diversity of heart failure in a hospitalized population: the role of age. *Journal of cardiac failure*, *18*(8), 645-653.

138. Deja, M. A., Grayburn, P. A., Sun, B., Rao, V., She, L., Krejca, M., ... & Jones, R. H. (2012). Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, *125*(21), 2639-2648.

139. Tribouilloy, C., Lévy, F., Rusinaru, D., Guéret, P., Petit-Eisenmann, H., Baleynaud, S., ... & Monin, J. L. (2009). Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(20), 1865-1873.

140. Gorcsan, J., & Tanaka, H. (2011). Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(14), 1401-1413.

141. Afridi, I., Kleiman, N. S., Raizner, A. E., & Zoghbi, W. A. (1995). Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation*, *91*(3), 663-670.

142. Elhendy, A., Sozzi, F., van Domburg, R. T., Bax, J. J., Schinkel, A. F., Roelandt, J. R., & Poldermans, D. (2005). Effect of myocardial ischemia during dobutamine stress echocardiography on cardiac mortality in patients with heart failure secondary to ischemic cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, *96*(4), 469-473.

143. Bonow, R. O., Maurer, G., Lee, K. L., Holly, T. A., Binkley, P. F., Desvigne-Nickens, P., ... & Panza, J. A. (2011). Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *New England Journal of Medicine*, *364*(17), 1617-1625.

144. Hare, J. L., Brown, J. K., Leano, R., Jenkins, C., Woodward, N., & Marwick, T. H. (2009). Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *American heart journal*, *158*(2), 294-301.

145. Khoo, N. S., Smallhorn, J. F., Atallah, J., Kaneko, S., Mackie, A. S., & Paterson, I. (2012). Altered left ventricular tissue velocities, deformation and twist in children and young adults with acute myocarditis and normal ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *25*(3), 294-303.

146. Kato, T. S., Noda, A., Izawa, H., Yamada, A., Obata, K., Nagata, K., ... & Yokota, M. (2004). Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation*, *110*(25), 3808-3814.

147. Koyama, J., & Falk, R. H. (2010). Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *3*(4), 333-342.

148. Prakasa, K. R., Wang, J., Tandri, H., Dalal, D., Bomma, C., Chojnowski, R., ... & Abraham, T. P. (2007). Utility of tissue Doppler and strain echocardiography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *The American journal of cardiology*, *100*(3), 507-512.

149. Yip, G. W. K., Zhang, Q., Xie, J. M., Liang, Y. J., Liu, Y. M., Yan, B., ... & Yu, C. M. (2011). Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart*, *97*(4), 287-294.

150. Dokainish, H., Sengupta, R., Pillai, M., Bobek, J., & Lakkis, N. (2008). Assessment of left ventricular systolic function using echocardiography in patients with preserved ejection fraction and elevated diastolic pressures. *The American journal of cardiology*, *101*(12), 1766-1771.

151. McAlister, F. A., Ezekowitz, J., Hooton, N., Vandermeer, B., Spooner, C., Dryden, D. M., ... & Rowe, B. H. (2007). Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *Jama*, *297*(22), 2502-2514.

152. Auricchio, A., & Prinzen, F. W. (2011). Non-Responders to Cardiac Resynchronization Therapy–The Magnitude of the Problem and the Issues–. *Circulation Journal*, *75*(3), 521-527.

153. Chung, E. S., Leon, A. R., Tavazzi, L., Sun, J. P., Nihoyannopoulos, P., Merlino, J., ... & Murillo, J. (2008). Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*, *117*(20), 2608-2616.

154. Norisada, K., Kawai, H., Tanaka, H., Tatsumi, K., Onishi, T., Fukuzawa, K., ... & Hirata, K. I. (2010). Myocardial contractile function in the region of the left ventricular pacing lead predicts the response to cardiac resynchronization therapy assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *23*(2), 181-189.

155. Tanaka, H., Hara, H., Saba, S., & Gorcsan III, J. (2010). Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *The American journal of cardiology*, *105*(2), 235-242.

156. Ciampi, Q., Pratali, L., Citro, R., Piacenti, M., Villari, B., & Picano, E. (2009). Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *European journal of heart failure*, *11*(5), 489-496.

157. Gasparini, M., Muto, C., Iacopino, S., Zanon, F., Dicandia, C., Distefano, G., ... & Denaro, A. (2012). Low-dose dobutamine test associated with interventricular dyssynchrony: a useful tool to identify cardiac resynchronization therapy responders: data from the LOw dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) phase 2 study. *American Heart Journal*, *163*(3), 422-429.

158. Hendel, R. C., Berman, D. S., Di Carli, M. F., Heidenreich, P. A., Henkin, R. E., Pellikka, P. A., ... & Williams, K. A. (2009). ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine Endorsed by the .... *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(23), 2201-2229.

159. Kim, C., Kwok, Y. S., Heagerty, P., & Redberg, R. (2001). Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *American heart journal*, *142*(6), 934-944.

160. Underwood, S. R., Anagnostopoulos, C., Cerqueira, M., Ell, P. J., Flint, E. J., Harbinson, M., ... & Tweddel, A. C. (2004). Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence: A consensus conference organised by the British Cardiac Society, the British Nuclear Cardiology Society and the British Nuclear Medicine Society, endorsed by the Royal College of Physicians of London and the Royal College of Radiologists. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, *31*, 261-291.

161. Nakata, T., Hashimoto, A., Wakabayashi, T., Kusuoka, H., & Nishimura, T. (2009). Prediction of new-onset refractory congestive heart failure using gated myocardial perfusion SPECT imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: Subanalysis of the J-ACCESS database. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *2*(12), 1393-1400.

162. Candell-Riera, J., Romero-Farina, G., Aguadé-Bruix, S., Castell-Conesa, J., de León, G., & García-Dorado, D. (2009). Prognostic value of myocardial perfusion-gated SPECT in patients with ischemic cardiomyopathy. *Journal of nuclear cardiology*, *16*(2), 212-221.

163. Di Carli, M. F., Dorbala, S., Meserve, J., El Fakhri, G., Sitek, A., & Moore, S. C. (2007). Clinical myocardial perfusion PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*, *48*(5), 783-793.

164. Beanlands, R. S. B., Chow, B. J. W., Dick, A., Friedrich, M. G., Gulenchyn, K. Y., Kiess, M., ... & Graham, J. (2007). CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease–executive summary. *Canadian Journal of Cardiology*, *23*(2), 107-119.

165. Senthamizhchelvan, S., Bravo, P. E., Esaias, C., Lodge, M. A., Merrill, J., Hobbs, R. F., ... & Bengel, F. M. (2010). Human biodistribution and radiation dosimetry of 82Rb. *Journal of Nuclear Medicine*, *51*(10), 1592-1599.

166. Tio, R. A., Dabeshlim, A., Siebelink, H. M. J., De Sutter, J., Hillege, H. L., Zeebregts, C. J., ... & Slart, R. H. (2009). Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *Journal of Nuclear Medicine*, *50*(2), 214-219.

167. Bax, J. J., Wijns, W., Cornel, J. H., Visser, F. C., Boersma, E., & Fioretti, P. M. (1997). Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(6), 1451-1460.

168. Partington, S. L., Kwong, R. Y., & Dorbala, S. (2011). Multimodality imaging in the assessment of myocardial viability. *Heart failure reviews*, *16*, 381-395.

169. Schinkel, A. F., Bax, J. J., Poldermans, D., Elhendy, A., Ferrari, R., & Rahimtoola, S. H. (2007). Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Current problems in cardiology*, *32*(7), 375-410.

170. Abraham, A., Nichol, G., Williams, K. A., Guo, A., deKemp, R. A., Garrard, L., ... & Beanlands, R. S. (2010). 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *Journal of Nuclear Medicine*, *51*(4), 567-574.

171. Paterson, I., Mielniczuk, L. M., O'Meara, E., So, A., & White, J. A. (2013). Imaging heart failure: current and future applications. *Canadian Journal of Cardiology*, *29*(3), 317-328.

172. Strohm, O., Schulz-Menger, J., Pilz, B., Osterziel, K. J., Dietz, R., & Friedrich, M. G. (2001). Measurement of left ventricular dimensions and function in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, *13*(3), 367-371.

173. Mooij, C. F., de Wit, C. J., Graham, D. A., Powell, A. J., & Geva, T. (2008). Reproducibility of MRI measurements of right ventricular size and function in patients with normal and dilated ventricles. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, *28*(1), 67-73.

174. Cawley, P. J., Maki, J. H., & Otto, C. M. (2009). Cardiovascular magnetic resonance imaging for valvular heart disease: technique and validation. *Circulation*, *119*(3), 468-478.

175. Wu, Y. W., Tadamura, E., Yamamuro, M., Kanao, S., Okayama, S., Ozasa, N., ... & Togashi, K. (2008). Estimation of global and regional cardiac function using 64-slice computed tomography: a comparison study with echocardiography, gated-SPECT and cardiovascular magnetic resonance. *International journal of cardiology*, *128*(1), 69-76.

176. Nakazato, R., Tamarappoo, B. K., Smith, T. W., Cheng, V. Y., Dey, D., Shmilovich, H., ... & Berman, D. S. (2011). Assessment of left ventricular regional wall motion and ejection fraction with low-radiation dose helical dual-source CT: comparison to two-dimensional echocardiography. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, *5*(3), 149-157.

177. Schroeder, J., Peterschroeder, A., Vaske, B., Butz, T., Barth, P., Oldenburg, O., ... & Langer, C. (2009). Cardiac volumetry in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a comparative study correlating multi-slice computed tomography and magnetic resonance tomography. Reasons for intermodal disagreement. *Clinical research in cardiology*, *98*, 739-747.

178. Burianová, L., Riedlbauchová, L., Lefflerová, K., Marek, T., Lupínek, P., Kautznerova, D., ... & Kautzner, J. (2009). Assessment of left ventricular function in non-dilated and dilated hearts: comparison of contrast-enhanced 2-dimensional echocardiography with multi-detector row CT angiography. *Acta cardiologica*, *64*(6), 787-794.

179. Maffei, E., Martini, C., Tedeschi, C., Spagnolo, P., Zuccarelli, A., Arcadi, T., ... & Cademartiri, F. (2011). Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography in a large population of patients without revascularisation: registry data on the comparison between male and female population. *Radiologia Medica*, *116*(7), 1000.

180. Ghostine, S., Caussin, C., Habis, M., Habib, Y., Clement, C., Sigal-Cinqualbre, A., ... & Paul, J. F. (2008). Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *European heart journal*, *29*(17), 2133-2140.

181. Kim, H. J., Vignon-Clementel, I. E., Coogan, J. S., Figueroa, C. A., Jansen, K. E., & Taylor, C. A. (2010). Patient-specific modeling of blood flow and pressure in human coronary arteries. *Annals of biomedical engineering*, *38*, 3195-3209.

182. Koo, B. K., Erglis, A., Doh, J. H., Daniels, D. V., Jegere, S., Kim, H. S., ... & Min, J. K. (2011). Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms: results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *Journal of the American College of Cardiology*, *58*(19), 1989-1997.

183. Min, J. K., Leipsic, J., Pencina, M. J., Berman, D. S., Koo, B. K., Van Mieghem, C., ... & Mauri, L. (2012). Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *Jama*, *308*(12), 1237-1245.

184. So, A., Wisenberg, G., Islam, A., Amann, J., Romano, W., Brown, J., ... & Lee, T. Y. (2012). Non-invasive assessment of functionally relevant coronary artery stenoses with quantitative CT perfusion: preliminary clinical experiences. *European radiology*, *22*, 39-50.

185. Bamberg, F., Becker, A., Schwarz, F., Marcus, R. P., Greif, M., Von Ziegler, F., ... & Nikolaou, K. (2011). Detection of hemodynamically significant coronary artery stenosis: incremental diagnostic value of dynamic CT-based myocardial perfusion imaging. *Radiology*, *260*(3), 689-698.

186. Berman, M. N., Tupper, C., & Bhardwaj, A. (2022). Physiology, left ventricular function. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

187. Capasso, J. M., Fitzpatrick, D. E. B. R. A., & Anversa, P. I. E. R. (1992). Cellular mechanisms of ventricular failure: myocyte kinetics and geometry with age. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *262*(6), H1770-H1781.

188. Brutsaert, D. L., Sys, S. U., & Gillebert, T. C. (1993). Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*, *22*(1), 318-325.

189. Leite-Moreira, A. F., Correia-Pinto, J., & Gillebert, T. C. (1999). Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovascular research*, *43*(2), 344-353.

190. Gillebert, T. C., & Lew, W. Y. (1989). Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *257*(6), H1927-H1935.

191. Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., ... & Evangelisa, A. (2009). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European journal of echocardiography*, *10*(2), 165-193.

192. Hung, J., Lang, R., Flachskampf, F., Shernan, S. K., McCulloch, M. L., Adams, D. B., ... & Ryan, T. (2007). 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *20*(3), 213-233.

193. Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., ... & Stewart, W. (2006). Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography*, *7*(2), 79-108.

194. Tsang, T. S., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (2002). Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*, *90*(12), 1284-1289.

195. Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., Appleton, C. P., Douglas, P. S., Oh, J. K., Tajik, A. J., & Tsang, T. S. (2006). Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*, *47*(12), 2357-2363.

196. Prioli, A., Marino, P., Lanzoni, L., & Zardini, P. (1998). Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *The American journal of cardiology*, *82*(6), 756-761.

197. Manning, W. J., Katz, S. E., Douglas, P. S., & Silverman, D. I. (1993). Atrial ejection force: a noninvasive assessment of atrial systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, *22*(1), 221-225.

198. Stefanadis, C., Dernellis, J., Lambrou, S., & Toutouzas, P. (1998). Left atrial energy in normal subjects, in patients with symptomatic mitral stenosis, and in patients with advanced heart failure. *The American journal of cardiology*, *82*(10), 1220-1223.

199. Inaba, Y., Yuda, S., Kobayashi, N., Hashimoto, A., Uno, K., Nakata, T., ... & Shimamoto, K. (2005). Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *18*(7), 729-736.

200. Di Salvo, G., Caso, P., Lo Piccolo, R., Fusco, A., Martiniello, A. R., Russo, M. G., ... & Calabró, R. (2005). Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation*, *112*(3), 387-395.

201. Bouchard, J. L., Aurigemma, G. P., Hill, J. C., Ennis, C. A., & Tighe, D. A. (2008). Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *The American journal of cardiology*, *101*(11), 1673-1676.

202. Quiñones, M. A., Otto, C. M., Stoddard, M., Waggoner, A., & Zoghbi, W. A. (2002). Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *15*(2), 167-184.

203. Lee, R. T., Lord, C. P., Plappert, T., & Button, M. S. J. (1989). Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *The American journal of cardiology*, *64*(19), 1366-1370.

204. Rapp, A. H., Lange, R. A., Cigarroa, J. E., Keeley, E. C., & Hillis, L. D. (2001). Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *American Journal of Cardiology*, *88*(7), 823-824.

205. Appleton, C. P., Jensen, J. L., Hatle, L. K., & Oh, J. K. (1997). Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *10*(3), 271-292.

206. Ha, J. W., Oh, J. K., Redfield, M. M., Ujino, K., Seward, J. B., & Tajik, A. J. (2004). Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *17*(5), 428-431.

207. Klein, A. L., Burstow, D. J., Tajik, A. J., Zachariah, P. K., Bailey, K. R., & Seward, J. B. (1994, March). Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 69, No. 3, pp. 212-224). Elsevier.

208. Appleton, C. P., Hatle, L. K., & Popp, R. L. (1988). Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *Journal of the American college of cardiology*, *12*(2), 426-440.

209. Galderisi, M., Benjamin, E. J., Evans, J. C., D'Agostino, R. B., Fuller, D. L., Lehman, B., ... & Levy, D. (1992). Intra-and interobserver reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*, *70*(15), 1341-1346.

210. Masuyama, T., Nagano, R., Nariyama, K., Lee, J. M., Yamamoto, K., Naito, J., ... & Kamada, T. (1995). Transthoracic Doppler echocardiographic measurements of pulmonary venous flow velocity patterns: comparison with transesophageal measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*, *8*(1), 61-69.

211. Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., & Quiñones, M. A. (1997). Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(6), 1527-1533.

212. Garcia, M. J., Smedira, N. G., Greenberg, N. L., Main, M., Firstenberg, M. S., Odabashian, J., & Thomas, J. D. (2000). Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *Journal of the American College of Cardiology*, *35*(1), 201-208.

213. Nishimura, R. A., & Tajik, A. J. (1997). Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology*, *30*(1), 8-18.

214. Pozzoli, M., Traversi, E., Cioffi, G., Stenner, R., Sanarico, M., & Tavazzi, L. (1997). Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *95*(5), 1222-1230.

215. Ommen, S. R., Nishimura, R. A., Appleton, C. P., Miller, F. A., Oh, J. K., Redfield, M. M., & Tajik, A. J. (2000). Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, *102*(15), 1788-1794.

216. Garcia, M. J., Ares, M. A., Asher, C., Rodriguez, L., Vandervoort, P., & Thomas, J. D. (1997). An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, *29*(2), 448-454.

217. Nagueh, S. F., Mikati, I., Kopelen, H. A., Middleton, K. J., Quiñones, M. A., & Zoghbi, W. A. (1998). Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. *Circulation*, *98*(16), 1644-1650.

218. Vilacosta, I., Castillo, J. A., Arganda, L., Rollán, M. J., Peral, V., Sánchez-Harguindey, L., ... & Zarco, P. (1997). Retrograde atrial kick in acute aortic regurgitation. Study of mitral and pulmonary venous flow velocities by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Clinical cardiology*, *20*(1), 35-40.

219. Shan, K., Bick, R. J., Poindexter, B. J., Shimoni, S., Letsou, G. V., Reardon, M. J., ... & Nagueh, S. F. (2000). Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(3), 891-896.

220. Mueller, T., Gegenhuber, A., Poelz, W., & Haltmayer, M. (2004). Head-to-head comparison of the diagnostic utility of BNP and NT-proBNP in symptomatic and asymptomatic structural heart disease. *Clinica Chimica Acta*, *341*(1-2), 41-48.

221. Mueller, C., McDonald, K., de Boer, R. A., Maisel, A., Cleland, J. G., Kozhuharov, N., ... & Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. (2019). Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *European journal of heart failure*, *21*(6), 715-731.

222. Rørth, R., Jhund, P. S., Yilmaz, M. B., Kristensen, S. L., Welsh, P., Desai, A. S., ... & McMurray, J. J. (2020). Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, *13*(2), e006541.

223. Salah, K., Stienen, S., Pinto, Y. M., Eurlings, L. W., Metra, M., Bayes-Genis, A., ... & Kok, W. E. (2019). Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. *Heart*, *105*(15), 1182-1189.

224. Semenov, A. G., & Feygina, E. E. (2018). Standardization of BNP and NT-proBNP immunoassays in light of the diverse and complex nature of circulating BNP-related peptides. *Advances in clinical chemistry*, *85*, 1-30.

225. Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H., Kikuta, K., Kugiyama, K., Jougasaki, M., ... & Nakao, K. (1994). Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, *90*(1), 195-203.

226. Maalouf, R., & Bailey, S. (2016). A review on B-type natriuretic peptide monitoring: assays and biosensors. *Heart failure reviews*, *21*, 567-578.

227. Kuhn, M. (2004). Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic research in cardiology*, *99*, 76-82.

228. Semenov, A. G., Tamm, N. N., Seferian, K. R., Postnikov, A. B., Karpova, N. S., Serebryanaya, D. V., ... & Katrukha, A. G. (2010). Processing of pro–B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. *Clinical chemistry*, *56*(7), 1166-1176.

229. Nishikimi, T., Kuwahara, K., Nakagawa, Y., Kangawa, K., Minamino, N., & Nakao, K. (2013). Complexity of molecular forms of B-type natriuretic peptide in heart failure. *Heart*, *99*(10), 677-679.

230. Hunt, P. J., Yandle, T. G., Nicholls, M. G., Richards, A. M., & Espiner, E. A. (1995). The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochemical and biophysical research communications*, *214*(3), 1175-1183.

231. Navarro, C., Fishlock, S. J., Steele, D. N., Puttaswamy, S. V., Lubarsky, G., Raj, S., & Mclaughlin, J. (2020). A point-of-care measurement of NT-proBNP for heart failure patients. *IEEE Access*, *8*, 138973-138983.

232. Januzzi Jr, J. L., Chen-Tournoux, A. A., & Moe, G. (2008). Amino-terminal pro–B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. *The American journal of cardiology*, *101*(3), S29-S38.

233. Januzzi Jr, J. L., Camargo, C. A., Anwaruddin, S., Baggish, A. L., Chen, A. A., Krauser, D. G., ... & Lewandrowski, K. B. (2005). The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*, *95*(8), 948-954.

234. Rodríguez-Castro, E., Hervella, P., López-Dequidt, I., Arias-Rivas, S., Santamaría-Cadavid, M., López-Loureiro, I., ... & Iglesias-Rey, R. (2020). NT-pro-BNP: A novel predictor of stroke risk after transient ischemic attack. *International journal of cardiology*, *298*, 93-97.

235. Zhao, Y. H., Gao, H., Pan, Z. Y., Li, J., Huang, W. H., Wang, Z. F., & Li, Z. Q. (2020). Prognostic value of NT-proBNP after ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, *29*(4), 104659.

236. Bay, M., Kirk, V., Parner, J., Hassager, C., Nielsen, H., Krogsgaard, K., ... & Aldershvile, J. (2003). NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart*, *89*(2), 150-154.

237. McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., ... & Zeiher, A. E. S. C. (2012). ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, *33*(14), 1787-1847.

238. Vallabhajosyula, S., Wang, Z., Murad, M. H., Vallabhajosyula, S., Sundaragiri, P. R., Kashani, K., ... & Vallabhajosyula, S. (2020). Natriuretic peptides to predict short-term mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, *4*(1), 50-64.

239. Cao, Z., Zhao, M., Xu, C., Zhang, T., Jia, Y., Wang, T., & Zhu, B. (2020). Evaluation of Agonal Cardiac Function for Sudden Cardiac Death in Forensic Medicine with Postmortem Brain Natriuretic Peptide (BNP) and NT-proBNP: A Meta-analysis. *Journal of Forensic Sciences*, *65*(3), 686-691.

240. Farnsworth, C. W., Bailey, A. L., Jaffe, A. S., & Scott, M. G. (2018). Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure. *Clinical biochemistry*, *59*, 50-55.

241. Goryacheva, I. Y. (2016). *Rapid immunotests for clinical, food and environmental applications* (Vol. 72). Elsevier.

242. Goryacheva, O. A., Ponomaryova, T. D., Drozd, D. D., Kokorina, A. A., Rusanova, T. Y., Mishra, P. K., & Goryacheva, I. Y. (2022). Heart failure biomarkers BNP and NT-proBNP detection using optical labels. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, *146*, 116477.

243. Wilkins, M. D., Turner, B. L., Rivera, K. R., Menegatti, S., & Daniele, M. (2018). Quantum dot enabled lateral flow immunoassay for detection of cardiac biomarker NT-proBNP. *Sensing and bio-sensing research*, *21*, 46-53.

244. Tamm, N. N., Seferian, K. R., Semenov, A. G., Mukharyamova, K. S., Koshkina, E. V., Krasnoselsky, M. I., ... & Katrukha, A. G. (2008). Novel immunoassay for quantification of brain natriuretic peptide and its precursor in human blood. *Clinical chemistry*, *54*(9), 1511-1518.

245. Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Hisanaga, T., Maeda, Y., Fukai, D., ... & Kinoshita, M. (1997). Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, *96*(2), 509-516.

246. Lee, S. C., Stevens, T. L., Sandberg, S. M., Heublein, D. M., Nelson, S. M., Jougasaki, M., ... & Burnett Jr, J. C. (2002). The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *Journal of cardiac failure*, *8*(3), 149-154.

247. Koglin, J., Pehlivanli, S., Schwaiblmair, M., Vogeser, M., Cremer, P., & vonscheidt, W. (2001). Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *38*(7), 1934-1941.

248. Stein, B. C., & Levin, R. I. (1998). Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*, *135*(5), 914-923.

249. Hunt, P. J., Richards, A. M., Nicholls, M. G., Yandle, T. G., Doughty, R. N., & Espiner, E. A. (1997). Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clinical endocrinology*, *47*(3), 287-296.

250. Bittner, V., Weiner, D. H., Yusuf, S., Rogers, W. J., Mcintyre, K. M., Bangdiwala, S. I., ... & Bourassa, M. G. (1993). Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *Jama*, *270*(14), 1702-1707.

251. Jourdain, P., Funck, F., Bellorini, M., Guillard, N., Loiret, J., Thebault, B., ... & Duboc, D. (2003). Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *European journal of heart failure*, *5*(2), 155-160.

252. Krüger, S., Graf, J. Ü., Kunz, D., Stickel, T., Hanrath, P., & Janssens, U. (2002). Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, *40*(4), 718-722.

253. Richards, A. M., Doughty, R., Nicholls, M. G., MacMahon, S., Sharpe, N., Murphy, J., ... & Australia-New Zealand Heart Failure Group. (2001). Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(7), 1781-1787.

254. Gardner, R. S., Özalp, F., Murday, A. J., Robb, S. D., & McDonagh, T. A. (2003). N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European heart journal*, *24*(19), 1735-1743.

255. Berger, R., Huelsman, M., Strecker, K., Bojic, A., Moser, P., Stanek, B., & Pacher, R. (2002). B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*, *105*(20), 2392-2397.

256. Latini, R., Masson, S., Anand, I., Judd, D., Maggioni, A. P., Chiang, Y. T., ... & Cohn, J. N. (2002). Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*, *106*(19), 2454-2458.

257. Bettencourt, P., Ferreira, S., Azevedo, A., & Ferreira, A. (2002). Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *The American journal of medicine*, *113*(3), 215-219.

258. Cheng, V., Kazanagra, R., Garcia, A., Lenert, L., Krishnaswamy, P., Gardetto, N., ... & Maisel, A. (2001). A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*, *37*(2), 386-391.

259. Scuruchi, M., D'Ascola, A., Avenoso, A., Mandraffino, G., Campo, S., & Campo, G. M. (2021). Endocan, a novel inflammatory marker, is upregulated in human chondrocytes stimulated with IL-1 beta. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *476*, 1589-1597.

260. Voiosu, T., Bălănescu, P., Benguş, A., Voiosu, A., Baicuş, C. R., Barbu, M., ... & Voiosu, R. (2014). Serum endocan levels are increased in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical laboratory*, *60*(3), 505-510.

261. Sturtzel, C. (2017). Endothelial cells. *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology*, 71-91.

262. Kumar, S. K., & Mani, K. P. (2021). Endocan alters nitric oxide production in endothelial cells by targeting AKT/eNOS and NFkB/iNOS signaling. *Nitric Oxide*, *117*, 26-33.

263. Kumar, S. K., Muthusamy, S., Kadhirvel, S., & Mani, K. P. (2020). In-silico and in-vitro analysis of endocan interaction with statins. *International Journal of Biological Macromolecules*, *146*, 1087-1099.

264. Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G. K., & Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. (2009). Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American college of cardiology*, *54*(23), 2129-2138.

265. Pawlak, K., Mysliwiec, M., & Pawlak, D. (2015). Endocan—the new endothelial activation marker independently associated with soluble endothelial adhesion molecules in uraemic patients with cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, *48*(6), 425-430.

266. Sığırcı, S., Sarıkaya, R., Keskin, K., Yıldız, S. S., Çetinkal, G., Önur, İ., & Kılıçkesmez, K. O. (2019). Can biomarkers help us to understand the pathogenesis of coronary slow flow? Endocan and omentin-I in slow coronary flow phenomenon. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir*, *47*(4), 251-257.

267. Elkamshoushi, A. A. M., Hassan, E. M., El Abd, A. M., Hassan, S. Z., & Maher, A. A. (2018). Serum endocan as a predictive biomarker of cardiovascular risk in erectile dysfunction patients. *Andrologia*, *50*(10), e13113.

268. Lassalle, P., Molet, S., Janin, A., Van der Heyden, J., Tavernier, J., Fiers, W., ... & Tonnel, A. B. (1996). ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *Journal of Biological Chemistry*, *271*(34), 20458-20464.

269. Béchard, D., Gentina, T., Delehedde, M., Scherpereel, A., Lyon, M., Aumercier, M., ... & Lassalle, P. (2001). Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(51), 48341-48349.

270. Delehedde, M., Devenyns, L., Maurage, C. A., & Vivès, R. R. (2013). Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *International journal of cell biology*, *2013*(1), 705027.

271. Kechagia, M., Papassotiriou, I., & Gourgoulianis, K. I. (2016). Endocan and the respiratory system: a review. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 3179-3187.

272. Bechard, D., Meignin, V., Scherpereel, A., Oudin, S., Kervoaze, G., Bertheau, P., ... & Lassalle, P. (2000). Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *Journal of vascular research*, *37*(5), 417-425.

273. Sarrazin, S., Lyon, M., Deakin, J. A., Guerrini, M., Lassalle, P., Delehedde, M., & Lortat-Jacob, H. (2010). Characterization and binding activity of the chondroitin/dermatan sulfate chain from Endocan, a soluble endothelial proteoglycan. *Glycobiology*, *20*(11), 1380-1388.

274. Catlow, K. R., Deakin, J. A., Wei, Z., Delehedde, M., Fernig, D. G., Gherardi, E., ... & Lyon, M. (2008). Interactions of hepatocyte growth factor/scatter factor with various glycosaminoglycans reveal an important interplay between the presence of iduronate and sulfate density. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(9), 5235-5248.

275. Danielson, K. G., Baribault, H., Holmes, D. F., Graham, H., Kadler, K. E., & Iozzo, R. V. (1997). Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility. *The Journal of cell biology*, *136*(3), 729-743.

276. Elefteriou, F., Exposito, J. Y., Garrone, R., & Lethias, C. (2001). Binding of tenascin-X to decorin. *FEBS letters*, *495*(1-2), 44-47.

277. Chen, J., Jiang, L., Yu, X. H., Hu, M., Zhang, Y. K., Liu, X., ... & Ouyang, X. (2022). Endocan: a key player of cardiovascular disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *8*, 798699.

278. Zhao, T., Kecheng, Y., Zhao, X., Hu, X., Zhu, J., Wang, Y., & Ni, J. (2018). The higher serum endocan levels may be a risk factor for the onset of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Medicine*, *97*(49), e13407.

279. Ziaee, M., Mashayekhi, S., Ghaffari, S., Mahmoudi, J., Sarbakhsh, P., & Garjani, A. (2019). Predictive value of endocan based on TIMI risk score on major adverse cardiovascular events after acute coronary syndrome. *Angiology*, *70*(10), 952-959.

280. Kundi, H., Balun, A., Cicekcioglu, H., Karayigit, O., Topcuoglu, C., Kilinckaya, M. F., ... & Ornek, E. (2017). Admission endocan level may be a useful predictor for in-hospital mortality and coronary severity index in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Angiology*, *68*(1), 46-51.

281. Qiu, C. R., Fu, Q., Sui, J., Zhang, Q., Wei, P., Wu, Y., ... & Zong, B. (2017). Serum endothelial cell–specific molecule 1 (endocan) levels in patients with acute myocardial infarction and its clinical significance: a pilot study. *Angiology*, *68*(4), 354-359.

282. Kosir, G., Jug, B., Novakovic, M., Mijovski, M. B., & Ksela, J. (2019). Endocan is an independent predictor of heart failure-related mortality and hospitalizations in patients with chronic stable heart failure. *Disease markers*, *2019*(1), 9134096.

283. Tunçez, A., Altunkeser, B. B., Öztürk, B., Ateş, M. S., Tezcan, H., Aydoğan, C., ... & Akyürek, F. (2019). Comparative effects of atorvastatin 80 mg and rosuvastatin 40 mg on the levels of serum endocan, chemerin, and galectin-3 in patients with acute myocardial infarction.

284. Gok, M., Kundi, H., Kiziltunc, E., Topcuoglu, C., & Ornek, E. (2018). Endocan levels and coronary collateral circulation in stable angina pectoris: a pilot study. *Angiology*, *69*(1), 43-48.

285. Arman, Y., Akpinar, T. S., Kose, M., Emet, S., Yuruyen, G., Akarsu, M., ... & Tukek, T. (2016). Effect of glycemic regulation on endocan levels in patients with diabetes: a preliminary study. *Angiology*, *67*(3), 239-244.

286. Nayak, S. S., Ameen, D., Nobakht, S., Nayak, R., Prabhu, S. V., Keivanlou, M. H., ... & Thakker, N. (2025). The predictive value of endocan as a novel biomarker: an umbrella study on meta-analyses. *Systematic Reviews*, *14*(1), 1-20.

287. Kose, M., Emet, S., Akpinar, T. S., Kocaaga, M., Cakmak, R., Akarsu, M., ... & Tukek, T. (2015). Serum endocan level and the severity of coronary artery disease: a pilot study. *Angiology*, *66*(8), 727-731.

288. Borlaug, B. A. (2014). The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, *11*(9), 507-515.

289. Obokata, M., Reddy, Y. N., & Borlaug, B. A. (2020). Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC: Cardiovascular Imaging*, *13*(1 Part 2), 245-257.

290. Cannata, A., & Mcdonagh, T. A. (2025). Heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*, *392*(2), 173-184.

291. Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American college of cardiology*, *62*(4), 263-271.

292. Sarrazin, S., Maurage, C. A., Delmas, D., Lassalle, P., & Delehedde, M. (2010). Endocan as a biomarker of endothelial dysfunction in cancer. *J Cancer Sci Ther*, *2*(2), 047-052.

293. Kali, A., & Shetty, K. R. (2014). Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian journal of pharmacology*, *46*(6), 579-583.

294. Bidlan, M., Kumar, M., Bhargava, A., Goel, V., & Kumar, V. (2025). Endocan, a Potential Biomarker of Endothelial Dysfunction: A Brief Overview. *Angiology*, 00033197251356576.

295. Kosir, G., Jug, B., Novakovic, M., Mijovski, M. B., & Ksela, J. (2019). Endocan is an independent predictor of heart failure-related mortality and hospitalizations in patients with chronic stable heart failure. *Disease markers*, *2019*(1), 9134096.

296. Kara, H., Karakulak, U. N., GÜNDÜZÖZ, M., Bal, C., ALIŞIK, M., Büyükşekerci, M., ... & Tutkun, L. (2019). Serum endocan level and diastolic functions in the case of lead exposure. *Turkish journal of medical sciences*, *49*(1), 66-73.

297. Vatansever, M., Yaman, S., Cimbek, A., Sezgin, Y., & Yaman, S. O. (2025). Serum Endocan Levels Correlate with Metabolic Syndrome Severity and Endothelial Dysfunction: A Cross-Sectional Study Using the MetS-Z Score. *Metabolites*, *15*(8), 521.