T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SERUM CORIN SEVİYESİ İLE FONKSİYONEL KAPASİTENİN İLİŞKİSİ

Dr. Murat Karaçam

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SERUM CORIN SEVİYESİ İLE FONKSİYONEL KAPASİTENİN İLİŞKİSİ

Dr. Murat Karaçam

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Sinan Cerşit

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji hekimliğine uzman olarak başlamamda çok emeği olan ve hekimliğini her zaman örnek alacağım değerli hocam Prof. Dr. Cevat KIRMA'ya;

Tez danışmanım Doç. Dr. Sinan CERŞİT'e;

Gerek kardiyak görüntüleme gerekse akademik anlamda gelişimime katkı sağlayan ve tez yazma sürecinde her daim yanımda olan Prof. Dr. REZZAN DENİZ ACAR'a;

Eğitimimde bana çok değerli bilgiler kazandıran hocalarım Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Prof. Dr. Cihangir Kaymaz, Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Prof. Dr. Selçuk PALA, Prof. Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Prof. Dr. Ramazan KARGIN, Prof. Dr. M. Yunus EMİROĞLU, Prof. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Prof. Dr. Ali KARAGÖZ, Prof. Dr. Gönenç KOCABAY, Doç. Dr. Regaip ZEHİR, Doç. Dr. Elnur ALİZADE, Doç. Dr Çetin GEÇMEN, Doç. Dr. Cem DOĞAN ve başhekimimiz Prof. Dr. Mehmet Kaan KIRALİ'ye,

Aynı ekipte çalıştığım ve eğitimim süresince benden desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Sedat KALKAN'a;

Klinikte birlikte çalıştığım ve eğitimimde büyük rolü olan Doç. Dr. S. Çağan EFE, Doç. Dr. Mehmet Çelik, Doç. Dr. Muzaffer Kahyaoğlu, Doç. Dr. Anıl Avcı, Doç. Dr. Emrah Bayam, Uz. Dr. Serdar Fidan, Uz. Dr. Müge Ildızlı Demirbaş, Uz. Dr. Tuba Unkun ve ismini yazamadığım diğer tüm doktorlarımıza,

Asistanlık sürecini beraber geçirdiğim değerli eş kıdemlerim Dr. Şeref Berk TUNCER, Dr. Ali Furkan TEKADLI ve diğer arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan meleğim annem Fadime Karaçam'a, kardeşim Gamze KARAÇAM'a, babam Ahmet KARAÇAM'a ve biricik eşim Feyza EVİRGEN KARAÇAM'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Murat KARAÇAM

İstanbul-2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR viii
ŞEKİLLER ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ 3
2.1.1. Giriş 3
2.1.2. Epidemiyoloji ve sınıflandırma 4
2.1.3. Tanı 7
2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ 8
2.2.1. Tanımı ve epidemiyolojisi 8
2.2.2. Patofizyoloji 13
2.2.2.1. Hemodinamik değişiklikler 13
2.2.2.2. Nörohormonal değişiklikler 17
2.2.3. İleri evre kalp yetersizliği yönetimi 23
2.2.3.1. Reversibl sebepleri araştırılması 24
2.2.3.2. Medikal tedavi 25
2.2.3.3. Cerrahi dışı cihaz tedavileri 27
2.2.3.4. Komorbiditelere yaklaşım 29
2.2.3.5. İleri düzey tedavi seçenekleri ve hasta seçimi 30
2.2.3.6. Sol ventrikül destek cihazları(LVAD) ve kalptransplantasyonu 32
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 37
3.1. TÜRÜ VE EVRENİ 37
3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 37
3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI 37

3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER 38
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 38
3.6. ETİK KURUL ONAYI 49
3.7. KISITLILIKLAR 49
4. BULGULAR 40
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇ 53
7. KAYNAKÇA 54

KISALTMALAR

ACC : American College of Cardiology
ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADH : Antidiüretik Hormon
AF : Atrial Fibrilasyon
AHA : American Heart Association
ALP : Alkalen fosfataz
ALT : Alanin Aminotransferaz
ANP : Atrial Natriüretik Peptid
ARB : Anjiotensin reseptör blokeri
ARNI : Anjiotensin reseptör-neprilisin inhibitörü
AST : Aspartat Aminotransferaz
AT-1 : Anjiotensin 1 reseptörü
AVP : Arjinin vazopressin
BİVAD : Biventriküler destek cihazı
BMI : Body mass index
BNP : Brain natriüretik peptid
BSA : Vücut yüzey alanı
BT : Bilgisayarlı tomografi
BTC : Bridge to candidacy
BTR : Bridge to recovery
BTT : Bridge to transplantation
CNP : C-tipi natriüretik peptid
CRT : Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
DM : Diabetes mellitus
DPP-4 : Dipeptidil peptidaz-4
DT : Destination therapy
ECMO : Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyogram
EKO : Ekokardiyografi

ePABs : Ekokardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter sistolik basıncı

ESC : European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)

FAC : Fraksiyonel alan değişimi

GFR : Glomerüler filtrasyon hızı

GGT : Gama-glutamil Transferaz

GLS : Global longitudinal strain

HCT : Hematokrit

HDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

HFimpEF : Heart failure with improved ejection fraction (İyileşmiş ejeksiyonfraksiyonlu kalp yetersizliği)

HfmrEF : Heart failure with mildly reduced ejection fraction (Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFpEF : Heart failure with preserved ejection fraction (Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFrEF : Heart failure with reduced ejection fraction (Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)

HFSA : Heart Failure Society of America

HGB : Hemoglobin

HL : Hiperlipidemi

HT : Hipertansiyon

INR : Uluslararası Normalleştirilmiş Oran

INTERMACS : Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support

ISLHT : International Society for Heart and Lung Transplantation

ICD : İmplante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör

İABP : İntraaortik balon pompası

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KPET : Kardiyopulmoner egzersiz testi

LA : Sol atriyum

LASR : Left atrial reservoir strain

LAVI : Sol atriyal volüm indeks
LDH : Laktat dehidrogenaz
LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVAD : Sol ventrikül destek cihazı
LVEDD : Left ventricular end-diastolic diameter
LVEDP : Sol ventrikül end-diyastolik basıncı
LVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
LVESD : Left ventricular end systolic diameter
MET : Metabolik eşdeğer
MPA : Ana pulmoner arter
MRA : Mineralokortikoid reseptör antagonisti
MY : Mitral yetersizliği
NT pro-BNP : N-terminal pro-BNP
NYHA : New York Kalp Cemiyeti
PABD : Pulmoner arter diyastolik basıncı
PABM : Pulmoner arter ortalama basıncı
PABS : Sistolik pulmoner arter basıncı
PCI : Perkütan koroner girişim
PCSK6 : Proprotein Convertase Subtisilin/Kexin 6
PTZ : Protrombin zamanı
PVR : Pulmoner vasküler rezistans
RAAS : Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
RAP : Sağ atriyum basıncı
RER : Respiratory exchange ratio
RV : Sağ ventrikül
RVAD : Sağ ventrikül destek cihazı
RVGLS : Sağ ventrikül global longitüdinal strain
RVSWI : Sağ ventrikül stroke work index
SCD : Left atrial conduit strain
SCT : Left atrial contractile strain
SGLT2 : Sodyum-glukoz taşıyıcı proteini 2

S’ : Triküspit annulusun sağ ventrikül sistolü sırasındaki en yüksek hareket hızı

SVH : Sol ventrikül hipertrofisi

SVO : Serebrovasküler olay

SVR : Sistemik vasküler rezistans

TAPSE : Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi

TAH : Total yapay kalp

TPG : Trans pulmoner gradient

TSG : Trans sistemik gradient

TSH : Tiroid uyarıcı hormon

TY : Triküspit yetersizliği

VCO2 : Karbondioksit üretimi

VE : Ventile edilen hava miktarı

VE/VCO2 : Karbondioksit ventilatuvar ekivalanı

VO2: : Oksijen tüketimi

VO2W : Oksijen tüketiminin/iş yüküne oranı

W : Watts

WBC : Beyaz kan hücresi

%PRED : Hastanın kardiyopulmoner egzersiz testi sırasındaki Pik VO2 değerinin predikte edilen değere yüzdesel oranı

TABLOLAR

Tablo 1: Kalp yetersizliği etiyolojisi 3
Tablo 2: Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonu baz alınarak sınıflandırılması 4
Tablo 3: Kalp yetersizliğinin evreleri 6
Tablo 4: Kalp yetersizliği semptom ve bulguları 6
Tablo 5: NYHA fonksiyonel sınıflaması 7
Tablo 6: İleri evre kalp yetersizliği kriterleri 9
Tablo 7: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri 10
Tablo 8: Patofizyolojide yer alan anahtar mekanizmalar 13
Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları 33
Tablo 10: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında LVAD için uygunluk kriterleri 34
Tablo 11: Demografik özellikler 40
Tablo 12: Medikal tedavi verileri 41
Tablo 13: Sol kalp boşluklarına ait ekokardiyografi bulguları 42
Tablo 14: Sağ kalp boşluklarının ekokardiyografik değerlendirilmesi 43
Tablo 15: Kalp kateterizasyon parametreleri 44
Tablo 16: Kan parametreleri 45
Tablo 17: Kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri 47
Tablo 18: Pik VO2 (VO2/kg) değerine etki eden değişkenler ile oluşturulan çoklu lineer regresyon analizi 48

ŞEKİLLER

Şekil 1: Kalp yetersizliği evreleri ve fonksiyonel sınıflandırılması 12
Şekil 2: Evre A kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği 14
Şekil 3: Evre B kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği.....15
Şekil 4: Evre C kalp yetersizliğinde ventriküler basınç hacim grafiği 16
Şekil 5: Evre D kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği.....17
Şekil 6: Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonunundaki artışın etkileri 19
Şekil 7: ANP'nin kardiyomiyosit içerisinde üretimi ve kana salınması 20
Şekil 8: BNP'nin kardiyomiyosit içerisinde üretimi ve kana salınması 21
Şekil 9: Anjiotensin ve natriüretik peptid yolağı arasındaki ilişki.....23
Şekil 10: Oluşturulan multilineer regresyon modelindeki serum corin seviyesi ile Pik VO2 arasındaki ilişki.....49

ÖZET

Amaç: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında, ileri düzey tedavi seçenekleri (LVAD/nakil/palyatif bakım) ve zamanlaması açısından karar verme aşamasında, kardiyopulmoner egzersiz testi ile fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi güncel kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Fonksiyonel kapasiteyi göstermede altın standart tanı tetkiki olsa da, rölatif/kesin kontrendikasyonlar nedeni ile egzersiz testi yapılamaması veya hasta efor/kooperasyonunun yetersiz olmasından dolayı efektif egzersiz testi yapılamaması KPET'in kısıtlılıklarındandır. Bundan dolayı risk sınıflaması yapılırken fonksiyonel kapasiteyi göstermede, takipte ve tedavi için karar verme aşamasında KPET ile birlikte kullanılabilecek yardımcı tetkik / algoritma / skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.Biz bu çalışmada natriüretik peptidlerin üretilmesi ve işlevsel hale getirilmesinde önemli rolü olan corin enziminin (transmembran kardiyak serin proteaz) ileri evre kalp yetersizliği hastalarının fonksiyonel kapasitesi ile ilişkisini sorgulamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel olarak tasarlanan çalışmaya ileri evre kalp yetersizliği tanılı, EF<%25 olan ve 2024 Nisan ayı itibariyle kalp nakil konseyine sunulması planlanan ardışık (aralarında seçim yapılmadan) 88 hasta alındı. Kardiyopulmoner egzersiz testi yapılmadan önce hastalardan venöz kan örneği alındı ve santrifüj edilerek elde edilen serum örneklerindeki corin molekülü seviyesi, ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların demografik özellikleri, kalp kateterizasyon bulguları ve medikal tedavi verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 51.3±12.2 olan toplamda 88 hasta alınmış olup, 76 (%86,4) erkek ve 12 (%13,6) kadın hasta bulunmaktadır. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri %21.1±2.7, ortalama PikVO2 değeri 13.6±3.99 mL/min/kg'dır. Hastalar serum corin seviyesi yüksek olanlar ve düşük olanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Serum corin seviyesi düşük olan grupta 47 hasta bulunurken, serum corin seviyesi yüksek olan grupta 41 hasta bulunmaktadır. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, BMI ve BSA' da anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Corin

seviyesi düşük olan grupta iskemik etiyolojiye sahip hasta sayısı 28 (%59,6) iken, corin seviyesi yüksek olan grupta iskemik etiyolojiye sahip hasta sayısı 21 (%51,2) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.431). Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, serebrovasküler olay, sigara kullanımı, atrial fibrilasyon, ICD implantasyon öyküsü açısından 2 grup arasında fark bulunmamaktadır (p>0,05). İki grup arasında sol ve sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri ve sol kalp boşluklarının boyutları açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Kalp kateterizasyon bulgularına bakıldığında, corin seviyesi düşük olan grupta kardiyak indeksi 1.75±0.39lt/dk/m2 iken, corin seviyesi yüksek olan grupta 1.76±0.34lt/dk/m2 olup anlamlı fark bulunmamaktadır(p>0,05). Kardiyopulmoner egzersiz testi parametrelerinden PikVO2 değeri yaş, cinsiyet, obezite gibi değişkenlerden etkilendiğinden çok değişkenli lineer regresyon analizi yapılarak serum corin seviyesi ve PikVO2 arasındaki ilişki sorgulanmıştır. Yapılan analiz sonucunda hastanın serum corin seviyesi azaldıkça PikVO2 değerinde anlamlıazalma olduğu gözlemlenmiştir (beta katsayısı: 1.208, standart hata: 0.330, güven aralığı(95%): 0.548; 1.868 , p=0.0005).

Sonuç: Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği hastalarında serum corin seviyesi ile fonksiyonel kapasite (Pik VO2) arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Nörohormonal yolakta yer alan mekanizmaların aydınlatılması, kalp yetersizliğinde tanı ve takipte kullanılabilecek yeni tetkikler ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile hastalığın seyrini değiştirecektir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği, kardiyopulmoner egzersiz testi, corin

ABSTRACT

Aim: In patients with advanced heart failure, the assessment of functional capacity using cardiopulmonary exercise testing (CPET) is recommended by current guidelines during the decision-making phase regarding advanced treatment options (LVAD/transplantation/palliative care) and their timing. Although it is the gold standard diagnostic test for demonstrating functional capacity, the inability to perform an exercise test due to relative/absolute contraindications or insufficient patient effort/cooperation limits the effectiveness of CPET. Therefore, there is a need for additional tests/algorithms/scoring systems that can be use alongside CPET for risk classification, monitoring and treatment decision making when assessing functional capacity. In this study, we aim to investigate the relationship between the corin enzyme (a transmembrane cardiac serine protease), which plays an important role in the production and activation of natriuretic peptides, and the functional capacity of patients with advanced heart failure.

Materials and Methods: This cross-sectional study includes 88 consecutive patients with advanced heart failure, diagnosed with EF < 25%, who were planned to be presented to the heart transplant council by April 2024, were included without selection. Before performing the cardiopulmonary exercise test, venous blood samples were taken from the patients, and the level of the corin molecule in the serum samples obtained after centrifugation was measured using the ELISA method. The demographic characteristics of the patients, findings from cardiac catheterization, and medical treatment data were obtained from the hospital automation system.

Results: A total of 88 patients with an average age of 51.3 ± 12.2 years were included in the study, comprising 76 (86.4%) male and 12 (13.6%) female patients. The average left ventricular ejection fraction was 21.1 ± 2.7%, and the average Peak VO2 was 13.6 ± 3.99 mL/min/kg. Patients were divided into two groups based on serum corin levels those with low serum corin levels and those with high serum corin levels. The low serum corin level group contained 47 patients, while the high serum

corin level group had 41 patients. There were no significant differences between the groups in terms of age, height, weight, BMI, and BSA ($p > 0.05$). In the group with low corin levels, the number of patients with ischemic etiology was 28 (59.6%), while in the group with high corin levels, it was 21 (51.2%), with no significant difference between the groups ($p = 0.431$). There were no differences between the two groups in terms of hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, cerebrovascular events, smoking history, atrial fibrillation, or ICD implantation history ($p > 0.05$). There were also no significant differences between the two groups regarding left and right ventricular systolic function parameters and the sizes of the left heart chambers ($p > 0.05$). In cardiac catheterization findings, the cardiac index in the low corin level group was 1.75 ± 0.39 L/min/m², while in the high corin level group it was 1.76 ± 0.34 L/min/m², showing no significant difference ($p > 0.05$). Since the Peak VO2 value from the cardiopulmonary exercise test parameters is influenced by variables such as age, gender, and obesity, a multilinear regression analysis was conducted to investigate the relationship between serum corin levels and Peak VO2. The analysis revealed a significant decrease in Pik VO2 values as the patient's serum corin level decreased (beta coefficient: 1.208, standard error: 0.330, confidence interval (95%): 0.548; 1.868, $p = 0.0005$).

Conclusion: In our study, we demonstrated a strong link between serum corin levels and functional capacity (Peak VO2) in patients with advanced heart failure. lluminating the mechanisms involved in the neurohormonal pathway will lead to the development of new diagnostic tests, that can be used in the diagnosis and monitoring of heart failure, and treatment modalities, thereby altering the course of the disease.

Keywords: Heart Failure, Cardiopulmonary Exercise Test, Corin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İleri evre kalp yetersizliği patofizyolojisi, izole kardiyak/hemodinamik bir bozukluk olarak görülemeyecek kadar karmaşıktır(1). Bu kompleks sendrom nörohormonal, proinflamatuar ve hücresel bazdaki değişikliklerin eşlik ettiği multiorgan disfonksiyonu ile karakterizedir (2). Hastalığın patofizyolojisinde yer alan bu yolakların anlaşılması, hastalığın klinik seyrini değiştirebilecek yeni tanısal tetkikler ve medikal tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir (3).

İleri evre kalp yetersizliği hastaları klavuzların önerdiği optimal medikal/cihaz/cerrahi tedavilere rağmen persistan semptom ve bulgular gösteren hasta grubudur (4,5).Kalp yetersizliği prevalansının artması, popülasyondaki yaşlanma, mortalite faydası olan tedavi seçeneklerinin çoğalması nedeni ile ileri evre kalp yetersizliğinin prevalansı da tüm dünyada artış göstermektedir (6,7).Sağkalımın önemli ölçüde kısaldığı bu dönemde 1 yıllık mortalite %25-75 arasındadır (8-10). Kılavuzlarca evre D kalp yetersizliği olarak tanımlanan bu hasta grubunda düzensiz ve sık hastane başvuruları, tekrarlayan hospitalizasyon ihtiyacı, eşlik eden komorbiditeler nedeni ile sağlık sistemi üzerinde de önemli bir yük oluşturmaktadır (5).

İleri evre kalp yetersizliği hastaları, kalp yetersizliği yönetiminde özelleşmiş merkezlerde, multidisipliner kalp takımı tarafından, ileri düzey tedavi seçenekleri (LVAD/nakil/palyatif bakım) ve zamanlaması açısından değerlendirilmelidir (4). Değerlendirme öncesi kardiyorespiratuar sistemi bütüncül olarak değerlendirme fırsatı sunan kardiyopulmoner egzersiz testi yapılmalı, fonksiyonel kapasitenin önemli ve objektif göstergesi olan PikVO2 değeri karar verme aşamasında kullanılmalıdır (4,5).Fonksiyonel kapasiteyi göstermede altın standart tanı tetkiki olsa da, rölatif/kesin kontrendikasyonlar nedeni ile egzersiz testi yapılamaması veya hasta efor/kooperasyonunun yetersiz olmasından dolayı efektif egzersiz testi yapılamaması KPET'in kısıtlılıklarındandır. Bundan dolayı risk sınıflaması yapılırken fonksiyonel kapasiteyi göstermede, takipte ve tedavi için karar verme aşamasında KPET ile birlikte kullanılabilecek yardımcı tetkik/algoritma/skorlama sistemlerine ihtiyaç vardır.

Corin natriüretik peptidlerin işlenmesinde kritik rol oynayan ve düzeyi kanda ölçülebilen transmembran kardiyak serin proteazdır (11,12). Kalp yetersizliği hastalarında sağlıklı erişkinlere nazaran kandaki düzeyinin azaldığı ve bu azalmanın hastalığın şiddeti ile progrese olduğu literatürde daha önce yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği hasta grubunda serum corin düzeyi ile hastanın fonksiyonel kapasitesi arasındaki ilişkiyi sorgulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Giriş

Kalp yetersizliği, kalpteki fonksiyonel veya yapısal bozukluğa bağlı olarak kardiyovasküler ve renal sistemlerin progresif uyumsuz nörohormonal aktivasyonu ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptom (nefes darlığı, yorgunluk, alt ekstremitede ödem vb.) ve klinik bulgular (pulmoner konjesyone sekonder duyulan raller, sağ atrial basınçta artışa sekonder görülen juguler venöz dolgunluk, periferal ödem vb.) kardiyak debideki azalma ve ventriküler dolum basıncındaki artış sonucu ortaya çıkmaktadır. (4,5) Kardiyak disfonksiyona (sistolik disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon veya her ikisi birden) neden olan, altta yatan etiyolojinin belirlenmesi, tedavi stratejisi ve prognoz açısından kritik öneme sahiptir. En sık neden miyokardiyal disfonksiyon olmakla birlikte, endokard, perikard, kalp kapaklarını tutan hastalıklar, ritim ve ileti bozuklukları da kalp yetersizliğine neden olabilmektedir. Tablo 1'de kalp yetersizliği etiyolojisi ile ilişkili en sık sebepler yer almaktadır.

Tablo 1: Kalp yetersizliği etiyolojisi

Koroner arter hastalığı(akut miyokard enfarktüsü, spontan koroner arter diseksiyonu, kronik koroner sendrom)
Kapak hastalıkları(primer, sekonder-fonksiyonel, mikst etiyoloji)
Kardiyomiyopatiler(Dilate kardiyomiyopati, Non-dilate sol ventrikül kardiyomiyopatisi, Restriktif Kardiyomiyoati, Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, Hipertrofik kardiyomiyopati)
Aritmiler(atrial ve ventriküler taşikardi, ileti bozuklukları)
Hipertansiyon
Endokrin bozukluklar (Diabetes mellitus, Tiroid hastalıkları, Feokromasitoma)
Depo hastalıkları (Hemokromatozis, Anderson-Fabry hastalığı, Glikojen depo hastalıkları)
İnfiltratif nedenler (Amiloidoz, Sarkoidoz, Neoplastik)
Enfektif nedenler (Viral miyokarditler, Chagas hastalığı, Lyme hastalığı, enfektif endokardit)

Enflamatuar nedenler (Lenfositik, eozinofilik, büyük hücreli miyokardit)
İlaç ve toksinler (Alkol, kokain, antrasiklinler, kemoterapötik ajanlar)
Perikard hastalıkları (Konstriktif perikardit, infiltratif hastalıklar)
Konjenital kalp hastalıkları (Büyük arter transpozisyonu, Fallot tetralojisi, Shunt lezyonları)
Diğer nedenler (Sol ventrikül noncompaction, Peripartum kardiyomiyopati, muskuler distrofiler, nöromuskuler hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, nütrisyonel nedenler)

2.1.2. Epidemiyoloji ve sınıflandırma

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıkların yeni tedavi modaliteleri sayesinde daha iyi yönetilmesi ve yaşlanan popülasyona bağlı olarak kalp yetersizliği prevalansı artış göstermektedir (6,7). Avrupada tüm yaş gruplarında kalp yetersizliği insidansı yıllık 3/1000, yetişkinlerde ise yıllık 5/1000 'dir (4). Kalp yetersizliği prevalansı ise yetişkinlerde %1-2'dir (4). Epidemiyolojik çalışmalarda sadece tanı almış hastalara ait veriler mevcut olduğundan, tanı konulmamış olan hastalar da göz önüne alındığında gerçek rakamın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Prevalans yaşla birlikte artış gösterir. Ülkemizde yapılan HAPPY çalışmasında kalp yetersizliği prevalansı erişkin popülasyonda %2,9 olarak saptanmıştır (14).

Kalp yetersizliği günümüzde temel olarak ejeksiyon fraksiyonuna ve kalp yetersizliği evrelerine göre sınıflandırılmaktadır. 2022 yılında yayınlanmış olan AHA/ACC/HFSA (American Heart Association/ American College of Cardiology/ Heart Failure Society of America) kalp yetersizliği kılavuzuna göre EF bazlı sınıflandırma Tablo 2'de özetlenmiştir (5).

Tablo 2: Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonu baz alınarak sınıflandırılması

Kalp yetersizliği subtipi	Kriter
Düşük EF 'li kalp yetersizliği(HFrEF)	Sol ventrikül EF<%40
İyileşmiş EF'li kalp yetersizliği (HFimpEF)	Daha önce EF'si %40'ın altında olup, takiplerinde EF'nin %40'ın üzerine çıkması
Hafif azalmış EF'li kalp yetersizliği (HFmrEF)	Sol ventrikül EF'si %41-%49 arasında olması ve sol ventrikül dolum basınçlarındaki artışın kanıtları
Korunmuş EF'li kalp yetersizliği (HFpEF)	Sol ventrikül EF'si %50 ve üzeri olması Sol ventrikül dolum basınçlarındaki artışın kanıtları

HFpEF hasta grubunda kalp yetersizliği semptomları ve bulguları ile birlikte sol ventrikül dolum basınçlarında artışın kanıtları mevcuttur. Bu hasta grubu diğer kalp yetersizliği subgruplarına nazaran daha yaşlıdır ve kadın ağırlıklıdır (15). Non kardiyak komorbiditeler, atrial fibrilasyon, kronik böbrek hastalığı HFpEF grubunda HFrEF grubuna nazaran daha sık görülmektedir (16). H2FPEF skorlama sistemi ayırıcı tanıda kullanılabilmektedir (17).

HFmrEF hasta grubu klinik özellikleri açısından; HfrEF hasta grubuna daha çok benzemektedir. HFpEF hasta grubuna nazaran daha genç, erkek ağırlıklıdır. HFmrEF hasta grubunda koroner arter hastalığı HFpEF grubuna göre daha fazla görülmektedir (18,19).Bu hasta grubunda tedavi modalitelerinin gelişmesi ve klinik kanıtların artması için daha fazla prospektif, randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son yapılan klinik çalışmalar sonucunda (EMPEROR-preserved, DELIVER) SGLT2 inbitörlerinin HFmrEF ve HFpEF grubunda mortalite faydası olduğu gösterilmiştir (20,21).

HFimpEF hasta grubunda ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme ve semptomlarda gerileme olsa dahi medikal tedavinin devam edilmesi sol ventrikül işlev bozukluğunun nüksetmesini önlemek için önerilmektedir (22).

HFrEF hasta grubu, üzerinde randomize klinik çalışmaların ve klinik kanıtların en fazla olduğu hasta grubudur. Bu hasta grubunun mortalitesi, özellikle iskemik etiyolojiden ötürü, HFpEF grubuna nazaran daha yüksek bulunmuştur (4). Medikal tedavi HFrEF tedavisinde en önemli ayağı oluşturur. Hastalığın erken tanınması ve tedaviye erken aşamada başlamanın mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (23).

AHA/ACC/HFSA (Amerıcan Heart Association / American college of cardıology/ Heart Failure Society of America)' nın 2022 yılında yayınlamış olduğu kılavuzda kalp yetersizliği (KY) hastalarını Tablo 3'de gösterildiği gibi evrelendirmiştir (5).

Tablo 3: Kalp yetersizliğinin evreleri

EVRE A KALP YETERSİZLİĞİ RİSKİ	EVRE B KALP YETERSİZLİĞİ ÖNCESİ EVRE	EVRE C SEMPTOMATİK KALP YETERSİZLİĞİ	EVRE D İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ
Kalp yetersizliği risk faktörlerine sahip olup; kalp yetersizliği semptom/bulgusu olmayan, yapısal veya fonksiyonel kalp yetersizliği olmayan hastalar	Kalp yetersizliği semptom/bulguları olmayan fakat hali hazırda yapısal kalp hastalığı ya da ventriküler dolum basıncının arttığının kanıtları olan hastalar	Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastalar	Optimal medikal tedaviye rağmen gündelik yaşamı kısıtlayan semptomların olduğu, sık hastane yatışlarının görüldüğü hasta grubu

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: Kalp yetersizliği semptom ve bulgular

SEMPTOMLAR	BULGULAR
Nefes darlığı	Taşikardi (atrial veya ventriküler ekstra atımlar, disritmi)
Ortopne	Nabız basıncında azalma, Pulsus alternans
Paroksismal noktürnal dispne	Takipne
Çarpıntı	Artmış juguler venöz basınç
Yorgunluk	Periferal ödem, asit, hepatomegali, hepatojuguler reflü
Egzersiz intoleransı	Gallop ritmi (S3)
Ödem (alt ekstremite/skrotum/batın)	Apikal vurunun lateral kayması
İştah ve kilo kaybı	Ral/ronküs
Baş dönmesi, Konfüzyon	Kaşeksi
Depresyon	Soğuk ekstremiteler
Bendopne	Oligüri

Semptomların ciddiyetine göre hastalar, günlük pratikte de sıklıkla kullanılan NYHA (New York Kalp Cemiyeti) sınıflamasına göre fonksiyonel olarak sınıflandırılmaktadır (4,5). Bu sınıflama Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: NYHA fonksiyonel sınıflaması

SINIF 1	Günlük olağan fiziksel aktivitelerde kısıtlanma yok.
SINIF 2	Fiziksel aktivitelerinde hafif kısıtlanma mevcut (örneğin yol yürümekle nefes darlığı, çarpıntı, yorgunluk olması),istirahatte semptom yok.
SINIF 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut (ev içinde yürümek gibi çok hafif aktivitelerle bile semptomların ortaya çıkması), istirahatte semptom yok.
SINIF 4	Şikayetiz hiçbir fiziksel aktivitenin yapılamaması; istirahatte dahi semptom olabilir.

2.1.3.Tanı

Kalp yetersizliği tanısı yukarıda bahsedilen semptom ve bulguları olan hastalarda, kardiyak disfonksiyonun objektif kanıtları varlığında konulur. Kalp yetersizliği açısından risk faktörlerini barındıran hastalar (hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, aile öyküsü, kronik böbrek hastalığı, sigara kullanımı vb.) kalp yetersizliğine özgü semptom/bulgular varlığında mutlaka tanısal algoritmaya dahil edilmelidir. Detaylı fizik muayene yapılması, hastanın özgeçmişi, soygeçmişi ve kullandığı ilaçların sorgulanması tanısal açıdan kritik öneme sahiptir. 2021 yılında yayınlanmış olan ESC kalp yetersizliği klavuzuna göre kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda aşağıdaki tetkikler önerilmektedir (4).

Elektokardiyogram (EKG): Kalp yetersizliği nedeni ve yönetimi hakkında önemli bilgiler sağlar. Q dalgaları, sol ventrikül hipertrofisi (SVH), geniş QRS komplekslerinin varlığı, atrial fibrilasyon (AF), epsilon dalgası, düşük voltaj ve pseudoinfarkt paterni gibi bulguların varlığı tanı ve tedaviyi yönlendirmek açısından yol gösterici olabilmektedir.

Laboratuvar tetkikleri: Kalp yetersizliğine sebep olabilecek potansiyel geri dönüşlü sebeplerin ve ek komorbiditeleri belirlenmesinde önemlidir. Serum karaciğer, tiroid, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit düzeylerinin bakılması,

tam kan sayımı tanısal, prognostik değer taşıması ve tedaviyi yönlendirmesi açısından tüm hastalarda önerilmektedir.

Natriüretik peptidler (NP): Kalp yetersizliği tanısında başlangıç testleri arasında yer almaktadır. Brain natriüretik peptid (BNP) düzeyinin 35 pg/ml veya üzerine olması ya da N-terminal pro-BNP'nin (NT–proBNP) 125 pq/ml veya üzerinde olması kalp yetersizliği tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde önemli bir laboratuvar parametresidir (4). Kandaki natriüretik peptid seviyesinin kardiyak (AF) veya kardiyak dışı (ileri yaş, akut vey kronik böbrek hasarı) sebeplerle de yükselebileceği unutulmamalıdır (24).

Ekokardiyografi (EKO): Kalp yetersizliği tanısı, etiyolojisi, prognozu ve tedavi yönetimi açısından önemli bilgiler sağlayan temel görüntüleme yöntemidir. Kalp boşluklarının boyutları, miyokard duvar hareketleri, sağ ventrikül fonksiyonları, kapak fonksiyonları, pulmoner basınçların ölçülmesi ve diastolik fonksiyonlar açısından önemli bilgiler sağlar (25).

Akciğer grafisi: Nefes darlığının kardiyak dışı olası diğer nedenlerinin belirlenmesine katkı sağladığından ve pulmoner konjesyonu, kardiyomegaliyi gösterdiğinden ötürü tanısal algoritmada yer almalıdır.

Gerekli görüldüğü takdirdetransözofageal ekokardiyografi, 24 saatlik holter analizi, egzersiz testi, bilgisayarlı tomografi (BT), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), koroner anjiyografi ve kalp kataterizasyonu gibi diğer tetkiklerde tanısal algoritmaya dahil edilmelidir.

2.2. İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ

2.2.1. Tanımı ve epidemiyolojisi

Kompleks bir klinik sendrom olan kalp yetersizliğine sahip hastaların bir kısmı 'ileri evre kalp yetersizliği' olarak tanımlanan evreye geçerler. Bu hasta grubuklavuzlara dayalı optimal medikal tedavi, cihaz tedavisi ve cerrahi girişimlere rağmen persistan ve progresif semptomlar/bulgular gösterirler (4,5). Tekrarlayan

dekompansasyonlar, daha sık hastane başvuruları ve daha uzun hospitalizasyon mevcuttur (4).

Kalp yetersizliği prevalansının artması, popülasyondaki yaşlanma, mortalite faydası olan tedavi seçeneklerinin çoğalması nedeni ile ileri evre kalp yetersizliğinin prevalansı da artış göstermektedir. Sağkalımın önemli ölçüde kısaldığı bu dönemde 1 yıllık mortalite %25-75 arasındadır (8-10).

ESC-HFA'nın tanımlamış olduğu ileri evre kalp yetersizliği kriterleri Tablo 6'da özetlenmiştir (4).

Tablo 6: İleri evre kalp yetersizliği kriterleri

Optimal medikal tedaviye rağmen tüm kriterleri karşılamalıdır:
1- Ciddi ve devam eden kalp yetersizliği semptomları (NYHA sınıf 3 veya 4)
2- Ciddi kardiyak disfonksiyon, tanımlananlardan en az biri: . Sol ventrikül EF≤%30 . İzole sağ ventrikül yetersizliği . Opere edilemeyen ciddi kapak bozuklukları . Opere edilemeyen ciddi konjenital anormallikler . Persistan yüksek (veya artan) BNP veya NT-proBNP değerleri ve ciddi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya yapısal anomalileri (HFpEF tanı kriterlerine göre)
3- Yüksek doz diüretik (veya diüretik kombinasyonu) gerektiren sistemik veya pulmoner konjesyon atakları veya inotrop ya da vazoaktif amingerektiren düşük debi epizotları veya son 12 ayda >1 plansız vizite ya da hastane yatışına neden olan malign aritmiler
4- Egzersiz kapasitesinde ciddi yetersizlik, egzersizi tolere edememe, düşük 6 dakika yürüme testi (<300 m) veya pik VO_2 <12 ml/kg/dak veya predikte edilen değere göre <%50 olması, kardiyak orjinli olduğunun gösterilmesi

Kısaltmalar: BNP: Brain natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal pro BNP, VO2: oksijen tüketimi

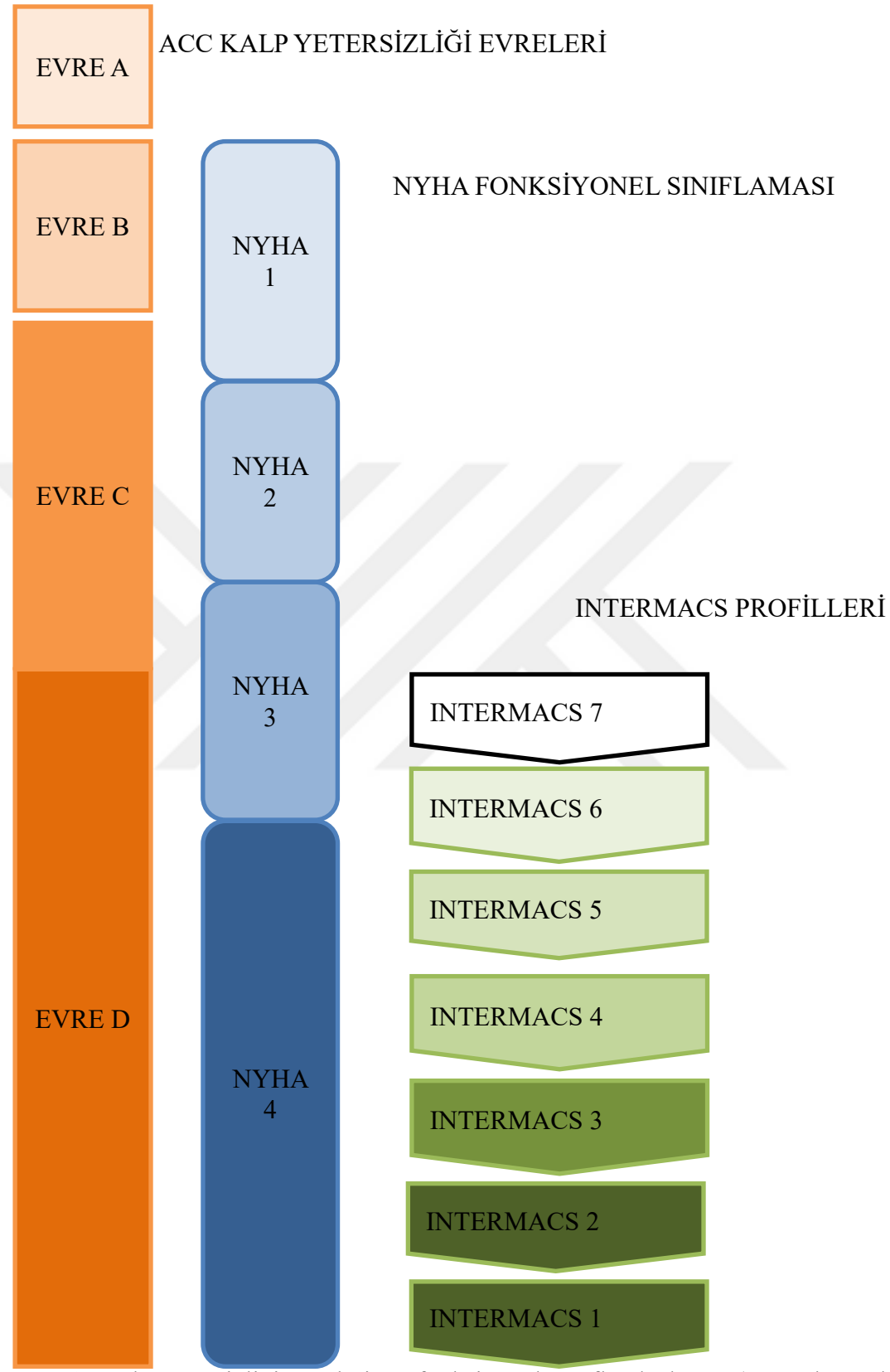
Kalp yetersizliği hastalarını fonksiyonel olarak sınıflandırmak ve ileri evre kalp yetersizliği hastalarını tanımlamak için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. İleri evre kalp yetersizliği ACC/AHA/HFSA klavuzlarında evre D kalp yetersizliği olarak tanımlanmıştır (5).Günlük pratiğimizde hastaların fiziksel aktivite veya dinlenme sırasındaki semptomlarıbaz alınarak NYHA sınıflaması kullanılmaktadır. Fonksiyonel kapasite ileri evre kalp yetersizliğinin önemli bir belirleyicisi olsa da,

ileri evre kalpyetersizliği ile NYHA sınıf IV kavramı aynı düşünülmemelidir. Akutdekompanzasyon durumlarında diğer evrelerdeki kalp yetersizliği hastaları da bu şekilde başvurup, tedavi sonrasında hastaneden NYHA evre 2 olarak taburcu olabilmektedirler. Bir başka sınıflama sistemi olan INTERMACS sınıflaması ise prognostik değeri olup, hastaların daha ileri tedavi seçeneklerine (mekanik destek cihazları, kalp nakli) uygunluğunuve müdahale zamanını belirlemek için kullanılmaktadır (26). Bu üç skorlama sistemi de hastanın mevcut fonksiyonel kapasitesini daha doğru tanımlamak, tedavi yanıtı ve yönetimini değerlendirmek için birlikte kullanılabilir(Şekil 1) (27).INTERMACS kalp yetersizliği profilleri Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: INTERMACS kalp yetersizliği profilleri

INTERMACS PROFİLİ	TANIM	KLİNİK DURUM	MÜDAHALE ZAMANI
1	**Kardiyojenik şok**	Artan inotrop dozlarına veya mekanik dolaşım desteğine rağmen kan basıncı kritik düzeyde düşüktür. Organ hipoperfüzyonu, derinleşen asidoz, giderek artan laktat düzeyleri mevcuttur.	Saatler içerisinde müdahale gerekir.
2	**Progresif kötüleşen**	Kan basıncı intravenöz inotroplar aracılığıyla korunmakla birlikte renal fonksiyonlarda, beslenme durumunda ve konjesyon bulgularında kötüleşme görülür. Dirençli volüm yüklenmesi olan ve hipoperfüzyonu olan fakat inotrop ajanlara devam edilemeyen (aritmi, iskemi ya da başka bir nedenden) hastalar da bu gruptadır.	Günler içerisinde müdahale gerekir.
3	**Stabil ama inotrop bağımlı**	Ilımlı dozlarda inotrop tedavi ile hemodinamik stabilitenin sağlandığı ya da pek çok denemeye rağmen geçici destek	Haftalar ya da aylar içerisinde müdahale gerekir.

		cihazlarından ayrılamama (hipotansiyon, belirtilerde kötüleşme)	
4	**İstirahatte yakınmalar**	İnotrop tedavinin kesilebildiği, fakat evde oral tedavi altında iken kötüleşen belirtiler ve konjestif bulgular ile sıklıkla hastaneye başvuran hastalar bu gruptadır.	Haftalar ya da aylar içerisinde müdahale gerekir.
5	**Egzersiz intoleransı**	Fiziksel aktiviteyi neredeyse tamamen kesmiş fakat istirahatte yakınması olmayan hastalar bu gruptadır.	Beslenme durumu ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
6	**Egzersiz kısıtlaması**	Sıvı yükü olmayan, istirahatte asemptomatik ve kısıtlı da olsa ev dışında da bazı fiziksel aktiviteleri (komşuya gitme gibi) yapabilen hastalar bu gruptadır.	Beslenme durumu ve organ fonksiyonlarına bağlı olarak değişken aciliyette
7	**İleri NYHA 3 semptomları**	Sıvı dengesi yakın zamanda bozulma göstermemiş, hafif fiziksel aktivite ile semptomatik olan hastalar bu gruptadır.	Kalp nakli veya mekanik destek cihazı bu aşamada henüz gerekli değildir.



Şekil 1: Kalp yetersizliği evreleri ve fonksiyonel sınıflandırılması (Kaynak 27'den uyarlanmıştır.)

2.2.2. Patofizyoloji

Kalp yetersizliği hemodinamik, nörohormonal, proinflamatuar ve hücresel bazdaki değişikliklerin eşlik ettiği kompleks bir sendromdur (2) (Tablo 8).Patofizyolojide yer alan bumekanizmalarınortaya çıkarılmasıyla hastalığın seyrini değiştirebilecek medikal/cihaz tedavileri geliştirilmiş ve günümüzde de geliştirilmeye devam edilmektedir.

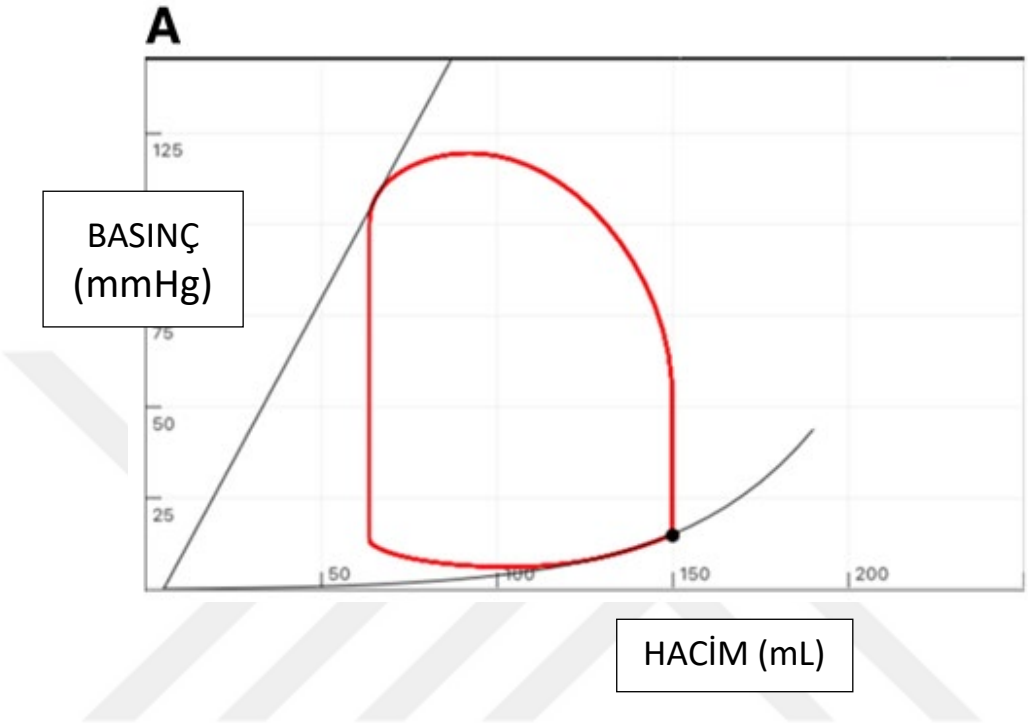
Tablo 8: Patofizyolojide yer alan anahtar mekanizmalar

HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER	NÖRO-HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER	KARDİYO-PULMONER REFLEKSLERDE BOZULMA	İMMÜN VE PROİNFLAMATUAR YOLAKLARDA AKTİVASYON ve HÜCRESEL DEĞİŞİKLLER
Azalmış kardiyak debi (sistolik disfonksiyon)	Sempatik sinir sistemi aktivasyonu	Baroreseptör yanıtında downregülasyon	Oksidatif stres yolaklarında aktivasyon
Kardiyak dolum basınçlarında artış (diyastolik disfonksiyon)	Renin-antijotensin-aldosteron (RAAS) sistemi aktivasyonu	Vagal tonusta azalma	Bozulmuş intrasellüler kalsiyum tutulumu
Bozulmuş periferal organ perfüzyonu	Natriüretik peptid yolağının aktivasyonu	Periferal kemoreseptörlerde aktivasyon artışı	Miyosit hipertrofisi, apoptozis ve fibrozis
	Vazopressin salınımı		
	Endotelin ve sitokinlerin salınımı		

2.2.2.1. Hemodinamik değişiklikler

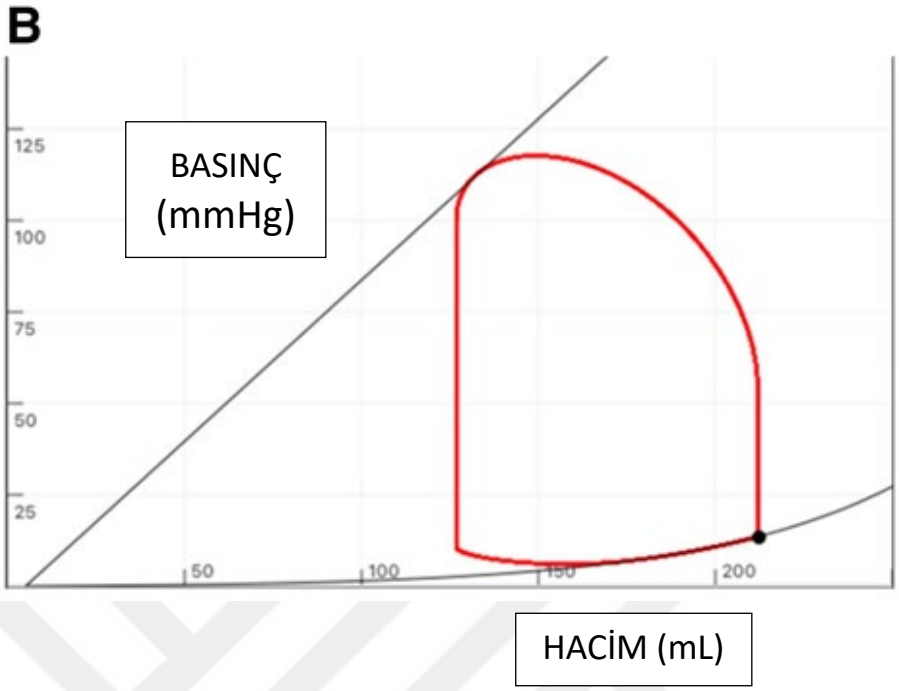
Hemodinamik değişiklikler kalpteki yapısal ve fonksiyonel bozukluğa sekonder, kardiyak debide azalma (sistolik disfonksiyon) ve intrakardiyak dolum basınçlarında artışın (diyastolik disfonksiyon) sonucu olarak ortaya çıkarlar. ACC/AHA/HFSA'nın tanımlamış olduğu kalp yetersizliği evrelerinde farklı hemodinamik profiller mevcuttur (28).

Evre A kalp yetersizliğinde, kalp yetersizliği risk faktörleri olmasına karşın yapısal bir kalp hastalığı yoktur. Dolayısıyla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, atım hacmi, diyastol sonu hacim ve basınçlar normaldir (28) (Şekil 2).



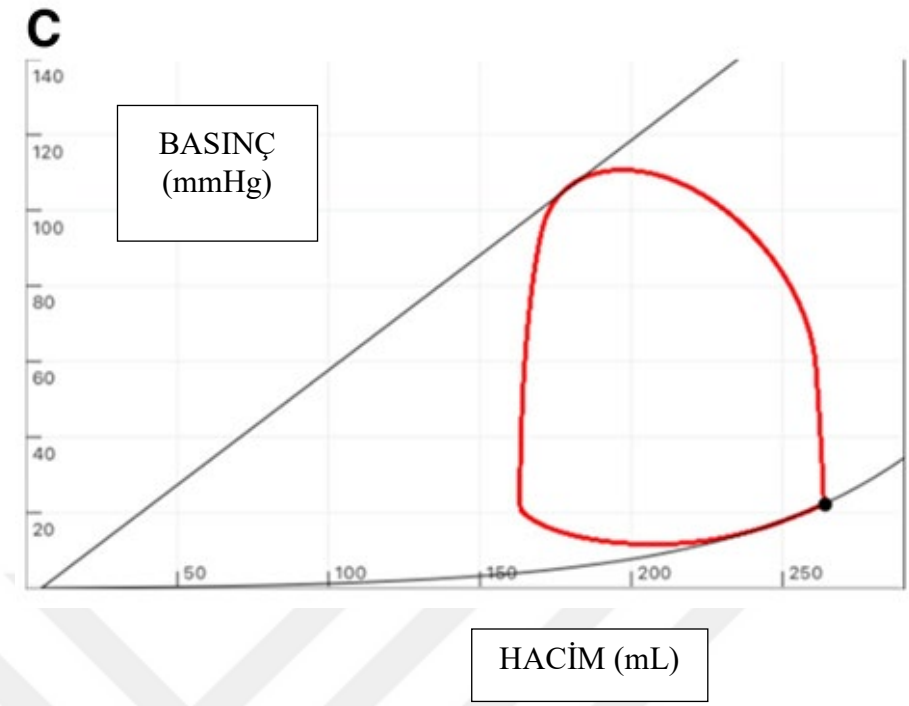
Şekil 2: Evre A kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği (Kaynak 28'den uyarlanmıştır.)

Evre B kalp yetersizliğinde semptomlar olmasa dahi yapısal kalp hastalığı mevcuttur. Düşük EF' ye rağmen bu evrede kardiyak debi Frank-Starling mekanizması sayesinde sürdürülmeye çalışılır (29). Bu mekanizma diyastol sonu hacmi ile atım hacmi arasındaki ilişkiye açıklık getirir. Normal fonksiyon gören bir kalpte preload arttıkça (end-diyastolik basınç) , kalbin kasılma kuvveti ve dolayısıyla kardiyak output da artar (28) (Şekil 3). Kalp yetersizliğinin erken evrelerinde bu mekanizma sayesinde kardiyak debi korunmaya çalışsa da hastalığın ilerleyen dönemlerinde sistolik disfonksiyonun şiddetlenmesi ile bu mekanizma bozulmaktadır.



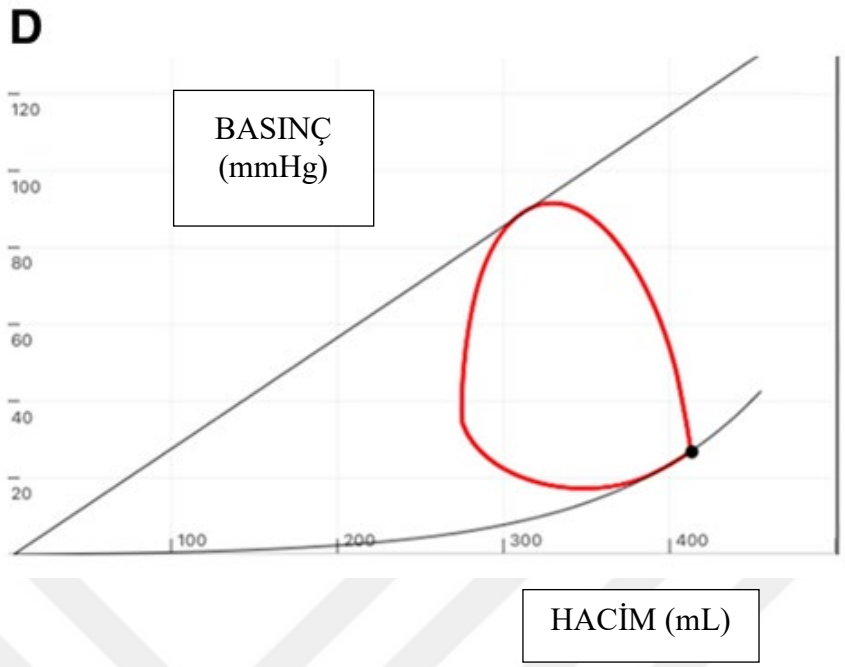
Şekil 3: Evre B kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği (Kaynak 28'den uyarlanmıştır.)

Semptomların ortaya çıktığı Evre C kalp yetersizliğinde end-diyastolik volüm ve basınçlarda artış, dolaylı olarak pulmoner basınçlarda artış, sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma, sistemik venöz konjesyon ve tüm bunların sonucu bağlı egzersiz kapasitesinde kısıtlanma mevcuttur. Bu evrede atım hacmi düşmeye başlasa da nispeten korunmuş veya hafifçe düşüktür (28) (Şekil 4).



Şekil 4: Evre C kalp yetersizliğinde ventriküler basınç hacim grafiği (Kaynak 28'den uyarlanmıştır.)

Evre D kalp yetersizliği evresinde Evre C kalp yetersizliğindeki hemodinamik değişikliklere ek olarak atım hacmi ve kardiyak debi de düşmeye başlar (28) (Şekil5). Kardiyak outputun belirgin azaldığı bu evrede hastada optimal medikal tedaviye rağmen ilerleyen semptomlar görülebilir, inoptrop tedavi, mekanik destek cihazları, kalp nakli gibi ileri düzey tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulabilir.



Şekil 5: Evre D kalp yetersizliğinde ventriküler basınç-hacim grafiği (Kaynak 28'den uyarlanmıştır.)

2.2.2.2. Nörohormonal değişiklikler

Kardiyak fonksiyonlarda bozulma (kardiyak debide azalma, dolum basınçlarında artış) ; bozulmuş organ perfüzyonu ve bozulmuş metabolik durum ile ilişkilidir. Bu durumda vital organların perfüzyonunu normal seviyede tutabilmek, bozulmuş santral/periferik metabolik proçesi düzeltebilmek için bazı kompansatuar mekanizmalar aktive olur. Adaptif süreçler olarak gözüken bu mekanizmalar kalp yetersizliğinin ilerleyen evrelerinde maladaptasyonla kliniğin daha da kötüleşmesine neden olurlar (2). Nörohormonal yolağı anlamak, bu yolağa özgü medikal tedaviler geliştirmemizi sağlamış ve kalp yetersizliğinde sağ kalımın artmasını sağlamıştır.

Kalp yetersizliğinin ilk dönemlerinde sempatik aktivitede artış görülür. Bu artış intrakardiyak basınçlarda artış ve düşük debiye bağlı periferal baroreseptörlerdeki basınç düşüklüğünün bir sonucudur. Yükselmiş plazma norepinefrin düzeyleri ile kalp hızı ve kardiyak kontraktilite arttırılarak debi korunmaya çalışılır. Fakat uzun sürelisempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu beta adrenerjik duyarsızlaşma, katekolamin depolarının azalması, miyosit hücrelerinde hipertrofi ve fibrozis ortaya çıkar (30).

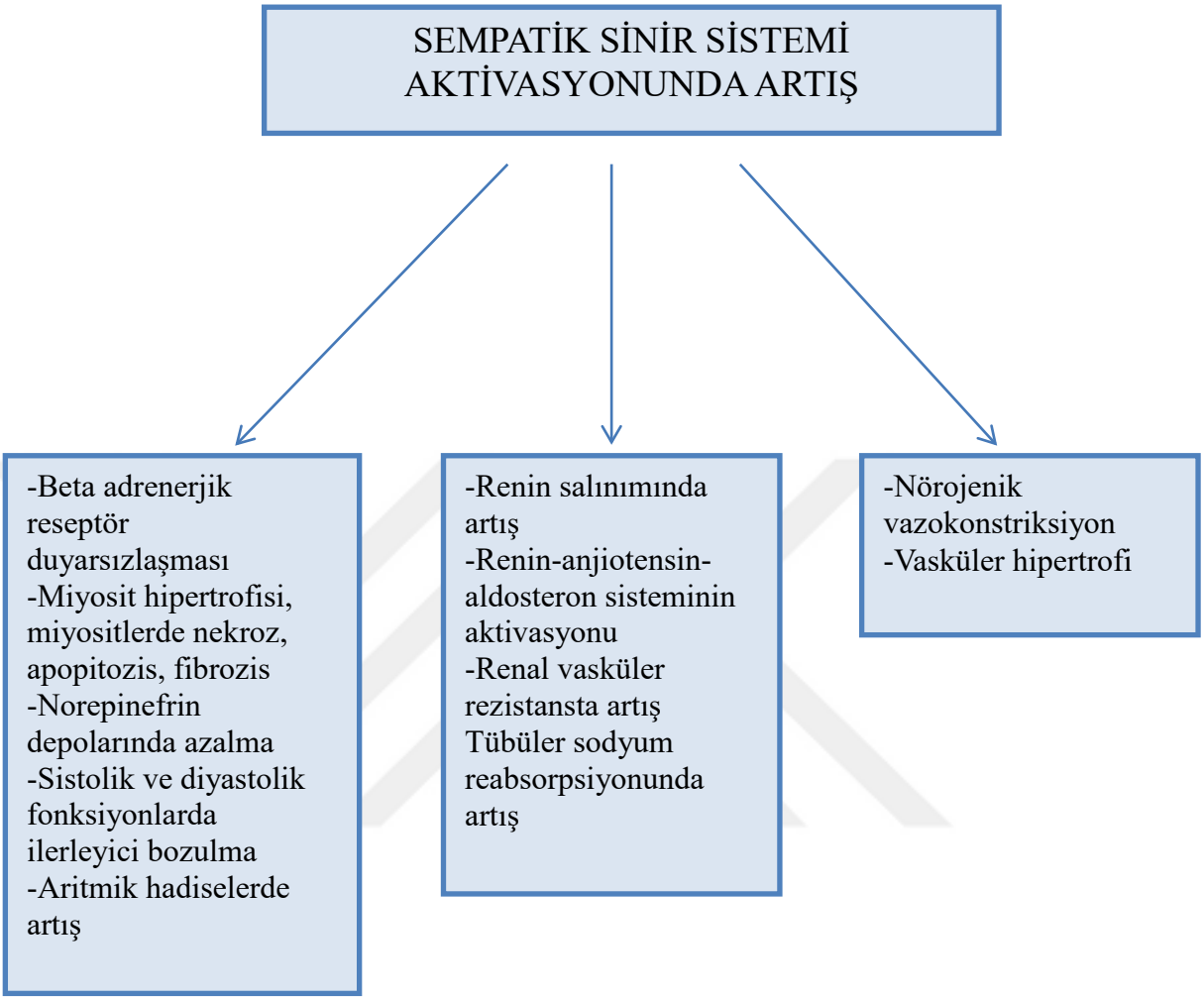
Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve düşük debiye bağlı renal perfüzyondaki azalma renin-anjiotensin-aldosteron sistemini (RAAS) aktive eder (31).Anjiotensinojen karaciğerde Anjiotensin 1'e dönüştürülür. Anjiotensin 1 ise Anjiotensin Dönüştürücü Enzim(ACE) aracılığıyla Anjiotensin 2' ye dönüştürülür. Anjiotensin ve böbrekte sempatik aktivite artımı efferent glomerüllerde vazokonstriksiyona neden olarak azalmış kardiyak debiye rağmen glomerüler filtrasyonun korunmasını sağlar. Anjiotensin 2, AT-1 (Anjiotensin 2 Reseptör Tip-1) reseptörü üzerinden adrenal medulladan kalp yetersizliği patogenezinde önemli rol oynayan aldosteronun salınımını arttırır.

RAA sisteminin aktivasyonu renal düzeyde su ve tuz tutulumu arttırır. Anjiotensin 2 proksimal tübüllerde, aldosteron ise distal tübüllerde sodyum tutulumuna neden olur. Anjiotensin 2 aynı zamanda beyindeki susama merkezini uyararak anti-diüretik hormon (ADH, diğer adıyla arjinin-vazopressin (AVP)) salınımını uyarır. AVP renal düzeyde su tutulumunu arttırır ve kalp yetersizliği hastalarındaki hiponatreminin patogenezinde rol alır (32).

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu alfa-1 reseptörleri üzerinden perifer damarlarda vazokonstriksiyona neden olur. Nörohormonal sistemin aktivasyonu ile plazma seviyesi artan mediatörler de(Anjiotensin 2, AVP, Endotelin, Nöropeptid Y ve Ürotensin II) periferik damarlarda vazokonstriksiyonu arttırır. Kan basıncının ve perifer organların perfüzyonun korunması için ortaya çıkan bu değişiklikler adaptif gibi görünse de periferal vasküler rezistansı attırır. Bu sistemlerin uzun süreli ve devamlı aktivasyonu ciddi vazokonstriksiyon, artmış afterload, artmış sol ventrikül dolum basınçları, artmış kardiyak remodelling ve bunun sonucunda daha da azalmış kardiyak output ile kısır döngüye sebep olur.

Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonunundaki artışın etkileri Şekil 6'da şematize edilmiştir.

Şekil 6: Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonunundaki artışın etkileri (Kaynak 33'den uyarlanmıştır.)

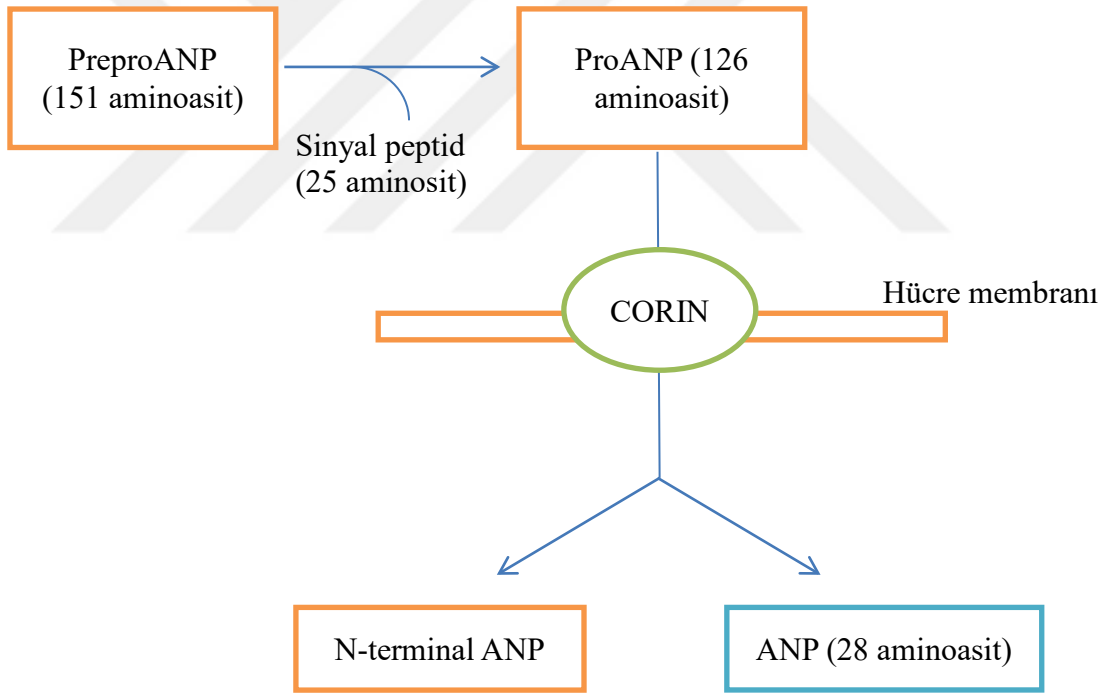


İntrinsik bazı feedback mekanizmaları, RAA sisteminin aktivasyonu ile artmış vazokonstriksiyon, sodyum ve tuz tutulumunu inhibe etmeye çalışır. Bunların en önemlisi natriüretik peptid yolağıdır (34). Natriüretik peptidlermiyokardiyumda üretilen ve dolaşıma salınan peptid yapıdaki hormonlardır (35). Atrial natriüretik peptid (ANP) atrial duvar geriminin artmasına bağlı olarak atriumlardan salınırken, brain natriüretik peptid ventriküler miyokardiyal strese bağlı olarak ventrikül miyokardından dolaşıma salınmaktadır. C-tip natriüretik peptid ise damar endotelinde, santral sinir sistemi ve kemikte üretilir. Miyokardial gerimi ve stresi dolayısıyla da natriüretik peptidlerin üretimini arttıran iki temel mekanizma volüm yükünde ve intrakardiyak dolum basınçlarındaki artıştır (36,37).Mekanik gerimin

yanı sıra natriüretik peptidlerin üretimi birçok sinyal yolağı ve mediatör (endotelin-1, anjiotensin 2, fenilefrin, kardiyotrofin-1) tarafından düzenlenmektedir (38).

Miyokardial duvar stresinin artışı ile hücresel bazda natriüretik peptid prekürsörlerinin üretimi artar.Atrial natriüretik peptidi kodlayan genin tanskript ve translasyonu sonucu 151 aminoasitlik PreproANP üretilir. 25 aminoasitlik sinyal peptidi uzaklaştırıldıktan sonra 126 aminoasitlik ProANP oluşur. Daha sonra ProANP corin adı verilen enzim tarafından proteolitik aktiviteyle bölünmeye uğrayarak 28 aminoasit içeren peptid yapıda ANP oluşturulur ve miyokardiyumdan kana sekrete edilir (39) (Şekil 7).

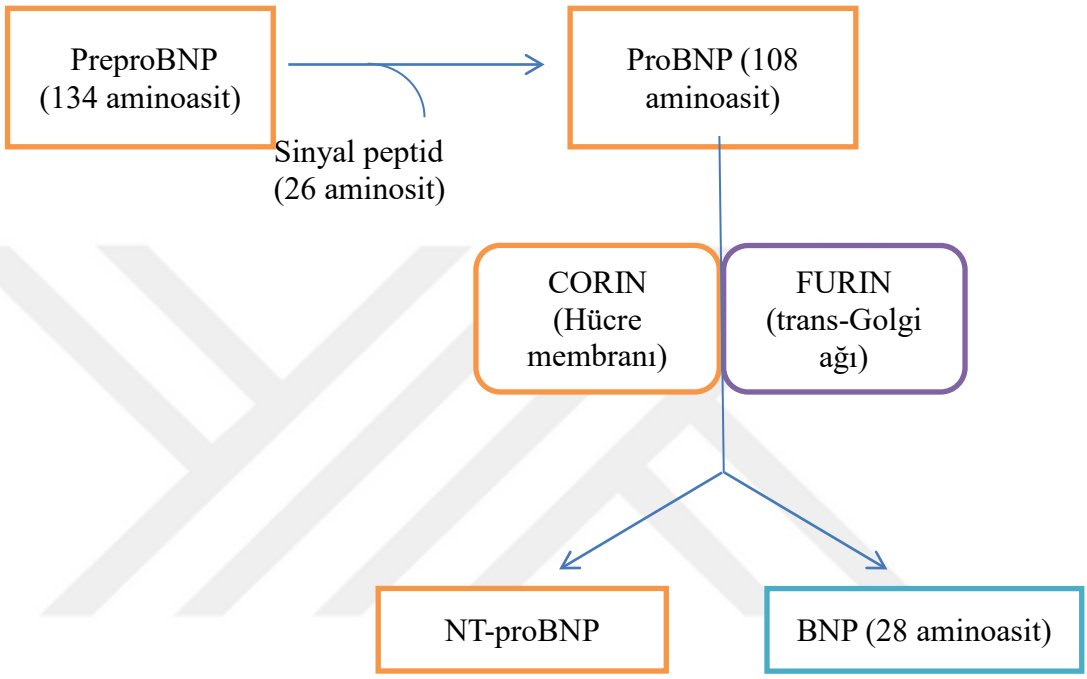
Şekil 7: ANP'nin kardiyomiyosit içerisinde üretimi ve kana salınması



Brain natriüretik peptidi kodlayan genin transkript ve translasyonu sonucu 134 aminoasit içeren PreproBNP üretilir. Ardından 26 aminoasitlik sinyal peptidi uzaklaştırılarak 108 aminoasitlik ProBNP üretilir. Daha sonra ProBNP furin ve corin adı verilen proprotein dönüştürücü enzimler aracılığıyla bölünmeye uğrar (40).Bölünme sonucu NT-proBNP (76 aminoasit) ve BNP (32 aminoasit)

oluşur(Şekil 8). BNP1-32 biyolojik olarak en potent BNP formudur (41).BNP1-32 üretildikten ve kana salındıktan sonra neprilisin [BNP5-32'ye], DPP-4 (dipeptidil peptidaz-4) [BNP3-32'ye] ve IDE (insülin-degrading enzim) tarafından yıkıma uğrar (42-44).

Şekil 8: BNP'nin kardiyomiyosit içerisinde üretimi ve kana salınması



Natriüretik peptidler diürez, natriürez, periferal düzeyde vazodilatasyon, anti-hipertrofi ve anti-fibrotik etkileri sayesindesempatoadrenerjik sistem ve RAA sistemi aktivasyonu sonucu ortaya çıkan etkileri inhibe ederler(45,46). Kan natriüretik peptid düzeylerinin kalp yetersizliğinde tanısal ve prognostik değeri olsa da, kandaki düzeyleri kardiyak ve kardiyak dışı sebeplerle (yaş, obezite, renal fonksiyon gibi) artış gösterebilir 24).

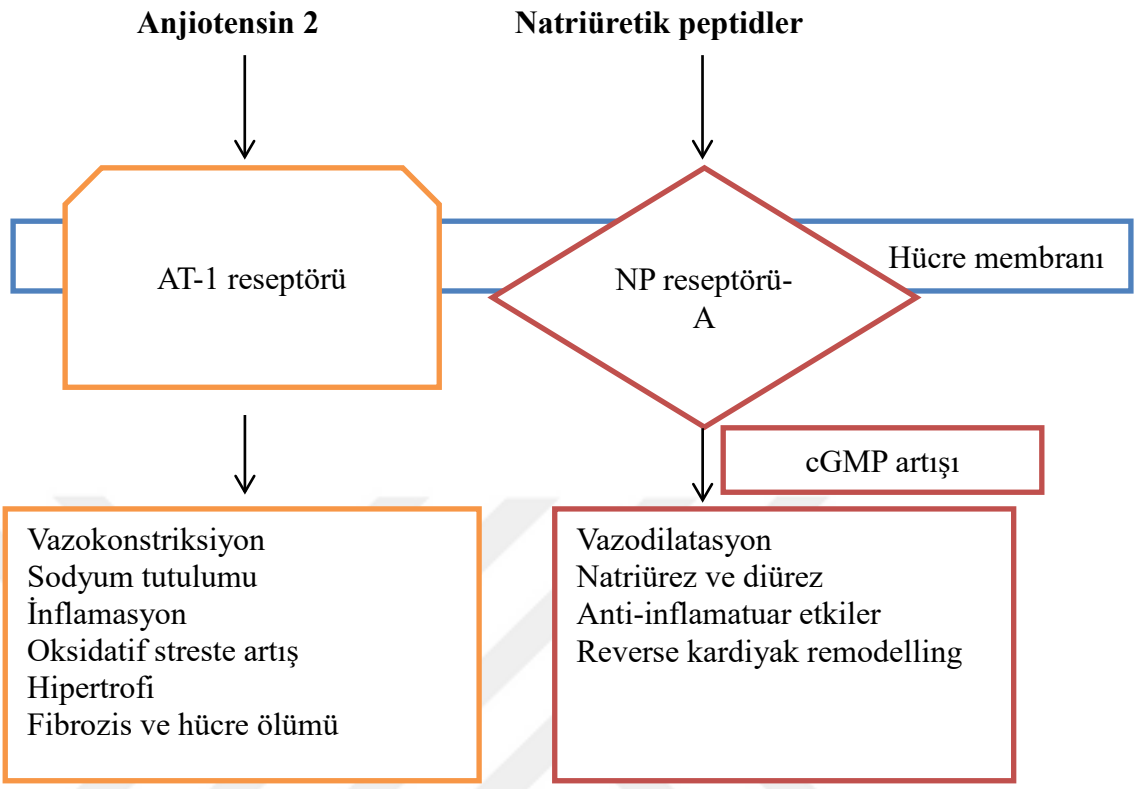
Corin atrial ve brain natriüretik peptid prekürsörlerinin aktif forma dönüştürülmesinde önemli rol oynayanbir transmembran serin proteazdır. (11,12). Zimojen (inaktif enzim) olarak üretilen corin, PCSK6 (proprotein convertase subtisilin/kexin 6) tarafından proteolitik aktiviteyle aktif hale dönüştürülür (47,48). İnsanlarda corin yalnızca kalpte değil aynı zamanda kanda çözünmüş şekilde, böbrekte, deride ekrin bezlerde, uterusta da bulunur (12,49).Aktive olmuş plateletler veya pıhtılaşma faktörleri ile etkileşime girmediğinden serum ve plazmada ölçülen

corin seviyesi benzerdir (50). Furin brain natriüretik peptid prekürsörlerinin işlenmesinde rol oynayan, trans-Golgi ağında bulunan bir diğer protein dönüştürücü enzimdir (51-53).

Kalp yetersizliği olan hastalarda kandaki natriüretik peptid düzeyleri artar(54). Bu hastalarda natriüretik peptidlerin işlenmesindeki bozulma hastalığın patogenezinde kilit rol oynar(55). ProBNP1-108'in 71. aminoasitten (treonin) O-glikozilasyona uğraması sonucu corin ve furin enzimlerinin proteolitik aktivitesi engellenir. (56). Kalp yetersizliği hastalarında kardiyak corin üretiminin azaldığı, corin aktivasyonunda -natriüretik peptid prekürsörlerindeki artışa rağmen- artış olmadığı gösterilmiştir (57,58).Sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında kalp yetersizliği hastalarında plazma corin seviyesinin azaldığı saptanmıştır (59). Genetik olarak disfonksiyone corin varyantı bulunan kalp yetersizliği hastalarında ProBNP'nin enzimatik işlenmesinin bozulduğu ve bunun sonucunca kanda ProBNP1-108/BNP 1-32 oranın arttığı gösterilmiştir (60). Yapılan bir başka çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında brain natriüretik peptidin biyolojik olarak aktif formu olan BNP1-32'in kandaki seviyesininazaldığı gösterilmiştir (61). Anlatılan bu mekanizmalar sonucunda kalp yetersizliği hastalarında natriüretik peptidlerin kompansatuar yanıtında azalma olur.

Neprilisin ANP, BNP, bradikinin, substance P, amiloid beta peptid, anjiotensin 2 gibi bazı peptid ve enzimleri yıkan hücre membranı üzerinde yer alan bir endopeptidazdır. Sakubitril neprilisini inhibe ederek natriüretik peptidlerin yıkımını engeller. PARADIGM-HF çalışmasında sakubitril-valsartan (anjiotensin reseptör blokeri -ARB) kombinasyonunun düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında enalaprile (ACE inhibitörü) kıyasla mortalite ve morbidite faydası olduğu gösterilmiştir (62). Sakubitril tek başına kullanıldığında kandaki anjiotensin 2 düzeyleri yükselir. Bu nedenle mutlaka bir RAAS blokeri ile birlikte kullanılması gerekir. ACE inhibitörü ile birlikte kullanılmamasının nedeni ise aynı anda hem neprilisin hem de ACE inhibisyonunun (her iki enzimde bradikinin yıkılmasında rol alır) kandaki bradikinin seviyesini arttırarak anjioödeme neden olmasıdır.

Şekil 9: Anjiotensin ve natriüretik peptid yolağı arasındaki ilişki



Hücresel düzeyde kalsiyum siklusunun bozulması kalp yetersizliği patogenezinde rol oynayan mekanizmalardan biridir (63). Nörohormonal sistemdeki uzun süreli aktivasyon sonucu sistolik kalsiyum düzeyleri yükselir. Hücre içi enerji metabolizmasındaki bozulma ve ATP düzeylerindeki azalma da kalsiyumun sarkoplazmik retikulum içerisine geri alımının azalmasına sebep olarak bu duruma katkıda bulunur (64). İntrasellüler kalsiyum düzeylerindeki artış pozitif inotropik etkiyi sağlarken diyastolik relaksasyonu geciktirir (negatif lusitropik etki). Bu durum miyokardiyal enerji ihtiyacını arttırır ve proaritmik etkileri vardır.

2.2.3. İleri evre kalp yetersizliği yönetimi

İleri evre kalp yetersizliği evresindeki hastaların erken dönemde tanısının konması, prognoz ve ileri tedavi seçeneklerine (mekanik destek cihazları, kalp nakli) ulaşmaları açısından kritik önem taşır. Hastaların takibikalp yetersizliği yönetimi için özelleşmiş multidisipliner merkezlerde yapılmalıdır. İleri tedavi seçeneklerine ihtiyaç

duyan hastaları ilgili merkeze uygun zamanda refere edebilmek için klinisyenlere yardımcı olabilecek I-NEED-HELP kısaltmasıgeliştirilmiştir (65).

I, İntravenöz inotrop tedaviye ihtiyaç duyması

N, NYHA 3B/4 veya sürekli yüksek natriüretik peptid seviyeleri

E, End organ disfonksiyonu

E, EF≤%35

D, Defibrilatör şok

H, 1'den fazla hastane yatışı

E, Artan diüretik dozlarına rağmen gerilemeyen ödem

L, Düşük kan basıncı, Yüksek kalp hızı

P, Optimal medikal tedaviye progresif intolerans

İleri evre kalp yetersizliği tanısını koymadan önce, hastanın mevcut klinik tablosuna sebep olabilecek reversibl sebepler dışlanmalı, hastanın kılavuzların önerdiği şekilde optimal medikal tedaviyi aldığından emin olunmalıdır (4,5).

2.2.3.1. Reversibl sebeplerin araştırılması

Seçilmiş hastalarda PET ile iskemi/skar araştırması yapılmalı ve revaskülarizasyon açısından değerlendirilmelidir (66).Düşük EF'li iskemik kardiyomiyopati hastalarında revaskülarizasyon ile ilgili yapılan STICH çalışmasında cerrahi revaskülarizasyon, medikal tedavi ile takibe üstün bulunmuştur (67). 2022 yılında yayınlanan REVIVED-BCIS2 çalışmasında ise PCI ile medikal tedavi arasında mortalite, hospitalizasyon ve ejeksiyon fraksiyonunda değişim açısından anlamlı fark bulunmamıştır (68).

Atrial ve ventriküler aritmiler (taşikardiyomiyopati açısından), ileri derecedeki valvüler hastalıklar, kemoterapötikler, alkol ve toksik madde maruziyeti, tiroid hastalıkları, sarkoidoz vb. sistemik hastalıklar gibi tedavi edildiğinde ya da ortadan kaldırıldığında kardiyak fonksiyonların iyileşebileceği durumlar mutlaka sorgulanmalıdır. Atrial veya ventriküler kaynaklı taşiaritmilere sekonder gelişen ventrikül fonksiyonlarında bozulma, ablasyon yoluyla ritim kontrolü sonucu geri döndürülebilir (69).

Primer etiyolojiye sahip, valvüler aparattan kaynaklanan kapak patolojilerinin zamanında düzeltilmesi de ejeksiyon fraksiyonunda toparlama ve ventrikül

boyutlarında küçülme ile sonuçlanabilir. 2018 yılında yayınlanan COAPT çalışmasında; sol kalp boşluklarında genişleme ve papiller kasların apikal yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan sekonder mitral yetersizliğinin transkateter yolla düzeltilmesinin mortalite ve hospitalizasyon faydası olduğu gösterilmiştir (70).

2.2.3.2. Medikal tedavi

Kalp yetersizliğinde tedavi modalitelerinin hedefi semptomları kontrol altına almak, hayat kalitesini iyileştirmek, hospitalizasyonu azaltmak ve sağ kalımı arttırmaktır. Bunun ilk ve en önemli ayağını medikal tedavi oluşturur.

Medikal tedavi kalp yetersizliği patofizyolojisinde yer alan iki temel mekanizmayı hedef alır; sempatik sinir sistemi ve RAA sistemi. Klavuzlarca sınıf 1 endikasyonla önerilen beta blokerler, ARNI/ACEi/ARB'ler ve aldosteron antogonistleri bu sistemleri hedef alır. Bu ilaçların kontrendike olmadıkça tüm düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarına verilmesi ve hastanın tolere edebileceği maksimum doza up-titre edilmesi önerilmektedir. (4,5)

CONSENSUS çalışmasında ileri evre kalp yetersizliği hasta grubunda tolere edilen maksimum dozda enalapril kullanımının placeboya oranla 1 yıllık mortaliteyi yüzde %31 oranında azalttığı gösterilmiştir (71). COPERNICUS çalışmasında EF<%25, NYHA 3B/4 hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve tolere edilen maksimum dozda karvedilol kullanımının mortaliteyi belirgin azalttığı tespit edişmiştir (72).RALES çalışmasında EF ≤%35, NYHA 3/4 hastalar çalışmaya dahil edilmiş ve spironolakton kullanan grupta placeboya oranla tüm nedenlere bağlı mortalite ve hospitalizasyonda azalma olduğu gösterilmiştir (73).Sakubitril-valsartan (ARNI) kombinasyonun ileri evre kalp yetersizliği hastalarında ACE inhibitörlerine üstünlüğüne dair elimizde net veri olmasa da PARADIGM-HF çalışmasının sub-grup analizlerinde EF<28 olgularda etkinliğinin korunduğu gösterilmiştir (74).Bu çalışmalardaki sonuçlar temel olarak maladaptif etkileri olan sempatik sinir sistemi ve RAA sisteminin baskılanması ile ortaya çıkmıştır. Çalışmalarda ilaçların hastaların tolere edebileceği maksimum dozda kullanıldığı unutulmamalı, tedavi başladıktan sonra uygun periyotlarla (4-6 ayda bir) up-titre edilmelidir.

Kardiyovasküler riske sahip tip 2 diabetes mellitus (DM) hastalarında kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyonu azalttığı gösterişmiş olan SGLT-2 inhibörlerinin, EMPEROR-reduced ve DAPA-HF çalışmaları sayesinde diabetes mellitus olsun veya olmasın düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi ve hospitalizasyonu azalttığı kanıtlanmıştır (75,76). Son yayınlanan klavuzlarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında SGLT-2 inhibitörleri sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (4,5). SGLT-2 inhibisyonun direkt etkileri glikozun proksimal tübüllerden geri emiliminin azalması, sodyum atılımının ve böylelikle sıvı atılımının artması ile intravasküler ve ekstravasküler volümde azalmadır(77,78). İndirekt etkileri ise albüminüride azalma, kilo kaybı ve inflamatuar markerlarda azalmadır (79).

Mortalite faydalarına ilişkin elimizde kanıt olmasa da diüretikler, sistemik ve pulmoner konjesyonu olan olguların tedavisinde kullanılan temel ajanlardandır. Loop diüretikleri sınıf 1 endikasyonla konjesyona ait bulgular gösteren tüm hastalarda önerilmektedir (4,5). Diüretik direnci varlığında loop diüretiklerinin yanında, tiazidgrubu diüretikler de özellikle sinerjistik etkiden faydalanmak amaçlı kullanılabilir. Vazopressin analoğu tolvaptan; sıvı kısıtlaması, sinerjistik etkiden faydalanmak için diuretik kombinasyonu, renal doz dopamin gibi uygulamalar ile yenilemeyen dirençli konjesyon varlığındatedaviye eklenebilir. Her ne kadar mortalite faydası ortaya konulmamış olsa da EVEREST çalışmasında akut dekompansasyon ile hastane yatışı olan olgularda tolvaptan uygulamasının standart diüretik tedaviye göre vücut ağırlığında daha fazla azalma sağladığı gösterilmiştir (80).

İvabradin sinüs nodunda If (funny) kanal blokajı yaparak kalp hızını yavaşlatır. Maksimal dozda beta bloker kullanmasına rağmen semptomatik olan veya beta bloker tedavisini tolere edemeyen hastalarda kullanımı uygundur. İleri evre kalp yetersizliğinde ivabradinin klinik yararına ilişkin kanıtlar SHIFT çalışmasının subgrup analizinden elde edilmiştir (81). Bu analiz ile elde edilen sonuçlar; optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan EF≤35, sinüs ritminde ve kalp hızı ≥ 70/dakika olan hastalarda ivabradin kullanımını desteklemektedir.

Digoksinin ileri evre kalp yetersizliği olgularında kullanımına dair kanıtlar DIG çalışmasının subgrup analizine dayanmaktadır (82). Her ne kadar DIG

çalışmasında digoksin kullanımının mortalite faydası gösterilememiş olsa da, yapılan subgrup analizinde NYHA III-IV olgularda, EF<%25 olanlarda ve kardiyotorasik oranı >%55 olan olgu gruplarında kalp yetersizliği nedenli hospitalizasyon ve mortaliteyi anlamlı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik ileri evre kalp yetersizliği hastalarında digoksinin tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

Hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonunun ileri evre kalp yetersizliği hastalarında kullanımı ile ilgili kanıtlarımız sınırlıdır. Siyahi ırktan olgularla yapılan A-HeFT çalışmasında standart tedaviye hidralazin-isosorbid dinitrat kombinasyonu eklendiğinde kalp yetersizliği nedenli mortaliteyive hastane yatışını azalttığı gözlemlenmiştir (83). Daha sonra yayınlanan bir başka çalışmada ileri evre kalp yetersizliği hastalarında ACEi/ARB tedavisine eklenen hidralazin-isosorbid dinitrat tedavisinin beyaz ırkta da mortalite ve hospitalizasyon faydası olduğu gösterilmiştir (84). Bu sonuçlar baz alınarak, klavuzların sınıf 1 endikasyonla önerdiği tedavi rejimine yanıt alınamayan veya bu ilaçlara kontrendikasyon/intolerans gösteren ileri evre kalp yetersizliği hastalarında kullanılması düşünülebilir.

Omecamtiv mecarbil kardiyak miyozin aktivatörü olup hücre içi kalsiyum seviyelerini etkilemeden kalp kası hücrelerinin kasılma yeteneğini arttırır. Yeni nesil bir ilaç olan omecamtiv mecarbilin düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında etkinliğini araştıran çalışma GALACTIC-HF'dir (85). Semptomatik, EF≤35 kalp yetersizliği hastaları çalışmaya dahil edilmiş ve omecamtiv mecarbil kullanan kolda placeboya oranla kalp yetersizliği nedenli plansız hastane viziti ve hospitalizasyonda azalma olduğu gözlemlenmiştir. Üstelik omecamtiv mecarbil'den elde edilen göreceli ve mutlak fayda oranının, ejeksiyon fraksiyonu azaldıkça anlamlı olarak daha da arttığı gösterilmiştir (86). Yeni nesil bu ilaçların günlük kullanımda kendine yer bulabilmesi için daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.3.3. Cerrahi dışı cihaz tedavileri

Kalp yetersizliği hastalarındaki ölümlerin önemli bir bölümü, aritmilere bağlı beklenmedik ani kardiyak ölüm şeklindedir (4).Yapılan çalışmalarda antiaritmik ilaçların kullanımının mortaliteyi azalttığına dair kanıt gösterilememiş ve hatta bazı

antiaritmik ilaçların (dronedaron, disopiramid, flekainid) mortaliteyi arttırabileceği gösterilmiştir (87,88).

Primer koruma amaçlı intrakardiyak defibrilatör kullanımıdüşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi azaltmaktadır (88). Fakat ileri evre kalp yetersizliğindeki sağkalım faydası sorgulanmaktadır. Bunun nedeni ICD'ler ile ilgili yapılan çalışmalarda, ileri evre kalp yetersizliği hastalarının çalışma dışı bırakılmasıdır.

2021 yılında ESC nin yayınlamış olduğu kalp yetersizliği klavuzunda primer koruma amaçlı ICD endikasyonları şu şekildedir;

-Yaşam beklentisi en az 1 yıl olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%35 olan,semptomatik (NYHA Sınıf II-III),iskemik etiyolojili kalp yetersizliği hastalarında ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için ICD önerilir. (Sınıf 1 endikasyon)

-Yaşam beklentisi en az 1 yıl olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%35 olan, semptomatik (NYHA Sınıf II-III), non-iskemik etiyolojili kalp yetersizliği hastalarında ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için ICD önerilir. (Sınıf 2a endikasyon)

-Resenkronizasyon tedavisi (CRT), ventriküler yardımcı cihazlar ya da transplantasyon adayları dışında, tedaviye dirençli ağır semptomları olan NYHA sınıf IV hastalarda ICD önerilmez. (Sınıf III)

Kalpteki ileti bozuklukları, özellikle de sol dal bloğu paterni varlığında kalbin kontraktilitesi asenkroniye bağlı bozulur. CRT ileti zamanlamasının optimizasyonu ile (dal bloğu nedenli ventrikülün geç aktive olan kısımlarının erken uyarılması yoluyla) sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını arttırmayı hedefleyen tedavi modalitesidir. İleri evre kalp yetersizliği hastalarında doğru endikasyonla uygulandığında kardiyak resenkronizasyon tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (89).Mortalite ve morbidite faydasının yanında ventriküler remodellingi azalttığı, sekonder mitral yetersizliğini azalttığı,egzersiz kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir (90).

2021 yılında ESC nin yayınlamış olduğu kalp yetersizliği klavuzunda sınıf 1 CRT endikasyonları şu şekildedir;

-Sinüs ritminde, QRS süresi ≥150 milisaniye ve sol dal bloğu morfolojisinde, optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik ve EF≤%35 olan kalp yetersizliğihastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak, semptomları iyileştirmek için CRT önerilir. (Sınıf 1)

- QRS genişliğinden ve NYHA'dan bağımsız olarak; yüksek dereceli AV bloğu olan düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında ventriküler pacing ihtiyacı var ise sağ ventrikül (RV) pacing yerine CRT takılması önerilir. Bu öneri AF'li hastalarıda içermektedir. (Sınıf 1)

2.2.3.4. Komorbiditelere yaklaşım

İleri evre kalp yetersizliği multimorbid klinik bir sendromdur. Günlük pratikte ileri evre kalp yetersizliği hastalarında, hastalığın prognozunu etkileyebilecek birçok komorbidite görülebilmektedir. Kalp yetersizliğine yönelik tedaviler ile birlikte, bu komorbiditelerin de tedavisi hospitalizasyonu ve mortaliteyi azaltmak açısından son derece önemlidir.

Demir eksikliği ve anemi kalp yetersizliği hastalarında en sık görülen komorbiditelerden biridir (91). Anemi eşlik etsin veya etmesin demir eksikliğinin kalp yetersizliği hastalarında artmış mortalite, azalmış fonksiyonel kapasite ve azalmış yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (92,93).2023 yılında ESC tarafından yayınlanmış olan kalp yetersizliği odaklı güncelleme raporunda, demir eksikliği eşlik eden düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında intravenöz demir kullanımı; semptomları iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ve hospitalizasyonu azaltmak amaçlı önerilmektedir (94).

Kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği sıklıkla birlikte görülür. Bunun nedeni hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ortak risk faktörlerine sahip olmalarıdır (4). Kronik böbrek hastalığı varlığında, hipertansiyon ve vasküler kalsifikasyon nedeni ile kardiyovasküler fonksiyonlar kötüleşebilir. Bunun yanında kalp yetersizliği varlığında da nörohormonal ve inflamatuar yolakların aktivasyonu, hipoperfüzyon ve venöz basınçlarda artış nedeni ile renal fonksiyonlar kötüleşebilir. Kronik böbrek hastalığı kalp yetersizliğindeki mortaliteyi arttıran majör risk faktörlerinden biridir (95).RAAS inhibitörleri, ARNI, SGLT-2 inhibitörlerinin kullanımı uzun dönemde renal fonksiyonlardaki kötüleşmeyi yavaşlatmaktadır (4).

Kalp yetersizliği hastalarında kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH) prevalansı yaklaşık olarak %20'dir (96).Bu durumun en önemli nedenlerinden biri her iki hastalığın sigara, ileri yaş, kronik sistemik inflamasyon gibi ortak patofizyolojik mekanizmalara sahip olmasıdır. KOAH tedavisinin optimize edilmesinin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (97).

Solunumsal uyku bozuklukları (santral uyku apnesi, obstrüktif uyku apnesi veya her ikisinin birlikte olduğu mikst tip) kalp yetersizliği hastalarında sık karşılaşılan kötü prognozla ilişkilendirilen komorbiditelerden biridir. Santral uyku apnesi obstrüktif uyku apnesine nazaran düşük EF'li kalp yetersizliği hastalarında daha sık görülmektedir (98). Bu patolojilerin tedavisi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında iyileşme olduğu gözlemlenmiştir (99).

Kardiyak kaşeksi ileri evre kalp yetersizliği hastalarında görülen, yağ dokusu, kemik (osteoporoz), kas dokusunda kayıp ile seyreden, fonksiyonel kapasitede ve sağkalımda azalmaya sebep olan multisistemik bir metabolik sendromdur(100). Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, kas kütlesinin korunmasına yönelik stratejiler (nutrisyon desteği, egzersiz vb) son derece önemlidir.

2.2.3.5. İleri düzey tedavi seçenekleri ve hasta seçimi

Reversibl sebeplerin ve eşlik eden komorbiditelerin tedavisi, klavuzların önerdiği şekilde medikal tedavinin optimize edilmesi, cerrahi dışı cihaz tedavilerinin (ICD/CRT) kullanılmasına rağmen persistan semptomlar gösteren veya klinik olarak kötüleşen ileri evre kalp yetersizliği hastaları, ileri düzey tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidir. Bu aşamadaki hastalarda mekanik destek cihazları (günümüzde en çok kullanılan LVAD), kalp transplantasyonu ve palyatif bakım seçenekler arasındadır. Hastalar uygun tedavi şekli ve zamanlaması açısından kalp yetersizliği yönetiminde özelleşmiş merkezlerde, multidisipliner kalp takımı tarafından değerlendirilmelidir (4,65).

Kalp yetersizliği hastasının fonksiyonel kapasitesindeki azalma, hastalığın prognozu açısından kötü bir belirteçtir. Kardiyopulmoner egzersiz testi kalp yetersizliği hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde, mekanik destek cihazları ve kalp nakil adaylarının belirlenmesinde kullanılan en objektif testlerdendir(101).2021 yılında ESC tarafından yayınlanan ve 2022 yılında

ACC/AHA tarafından yayınlanan kalp yetersizliği kılavuzlarında ileri evre kalp yetersizliği hastalarında mekanik destek cihazı veya nakil açısından karar aşamasında KPET ile fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir. (4,5)

Objektif kriterlerden ziyade hastanın semptomlarına dayanan NYHA sınıflaması veya maksimum efor kapasitesinin değerlendirilmesinde çoğu zaman yetersiz kalan 6 dakika yürüme testine nazaran, kardiyopulmoner egzersiz testi hastanın kardiyorespiratuvar kapasitesini bir bütün olarak değerlendirir. Bu nedenle klavuzlarda açıklanamayan dispnenin ayırıcı tanısında KPET'i sınıf 2a endikasyonla önermektedir. (4,5)

Kardiyopulmoner egzersiz testi parametrelerinden Pik VO_2 (Peak VO_2) bir bireyin egzersiz sırasında tüketebileceği en yüksek O_2 değeri olup, kişinin oksijen alma, taşıma ve kullanma yeteneğini yansıtır. Kalp yetersizliği hastalarındaki kardiyak debi egzersiz sırasında yeterince arttırılamadığından kas dokusunun perfüzyonu, dolayısıyla da kas hücrelerinin oksijen tüketimi azalır (102). Bu nedenle kardiyak debi ve doku perfüzyonu ile Pik VO_2 değeri arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur (102, 103). Pik VO_2değeri <14mL/kg/min saptanan (beta bloker kullananlarda <12 mL/ kg/min) veya predikte edilen VO_2 değerinin %50' sinden azına ulaşan hastalar mekanik destek cihazı veya nakil açısından değerlendirilmelidir (101,104,105).

Kardiyopulmoner egzersiz testi kullanılarak hasta bazlı risk sınıflaması yapılırken, Pik VO_2değerine ek olarak VE/VCO_2 (karbondioksit ventilatuvar ekivalanı, ventilatuvar etkinlik oranı) oranının dakullanılması önerilmektedir (106). VE/VCO2 oranı efor sırasında 1 litre CO2'in vücuttan uzaklaştırılması için ventile edilmesi gereken hava miktarını gösterir (103). Bu orandaki yükselme ventilasyon/perfüzyon eşleşmesindeki bozulmayı yansıtır ve kötü prognozla ilişkilidir (107,108). VE/VCO2 oranı≥ 34olan hastalar yüksek riskli gruba girerler veileri düzey tedavi seçenekleri açısından değerlendirilmelidirler (109).

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında mekanik destek cihazı implantasyonu veya nakil kararı öncesi sağ kalp kateterizasyonu sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir (4).Pulmoner hipertansiyonun tanısı ve komponentlerinin (pre-kapiller, izole post-kapiller, kombine pre- ve post-kapiller) belirlenmesi, sol ve sağ kalp boşluklarının

dolum basınçlarının ölçülmesi, sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi sayesinde kalp takımına hastanın yönetimi açısından önemli bilgiler sağlar (110).Özellikle PVR >5 ve TPG >15 mmHg olan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında transplant sonrası 30 günlük mortalitede artış olduğu gözlemlenmiştir (111).

LVAD implantasyonu sonrası gelişen sağ kalp yetersizliği, yoğun bakım ünitesinde ve hastane yatışında uzamaya, morbidite ve mortalite artışına sebep olmaktadır (112). Dolayısıyla sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak detaylı değerenlendirilmesi önemlidir. TAPSE,S',FAC, RV strain,RV-PA coupling gibi parametrelerin LVAD implantasyonu sonrası sağ kalp yetersizliğini predikte edebildiği çalışmalarda gösterilmiştir (113-115). Son yıllarda kullanımı artan 3D ekokardiyografik ölçümler de post-implant sağ ventrikül yetersizliğini öngörebilmektedir (116).

2.2.3.6. Sol Ventrikül Destek Cihazları (LVAD) ve Kalp transplantasyonu

Geliştirilen tüm ilaç ve cihaz tedavilerine rağmen ileri evre kalp yetersizliği hastalarında altın standart tedavi günümüzde hala kalp transplantasyonudur. Transplantasyon için klavuzların önerdiği şekilde fayda görebilecekadayların seçilmesi, cerrahi teknikler ve immunsüpresif tedavilerdeki gelişmeler kalp nakilli hastaların sağ kalımında belirgin artış sağlamıştır. Transplantasyon sonrası 1 yıllık sağ kalım oranları %90 iken ortalama yaşam süresi 12.5 yıldır (4).Kalp transplantasyonu mortalite faydasının yanında yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi de belirgin iyileştirmektedir. Nakil için uygun hasta seçimi transplantasyonun ve postop takip döneminin sonuçlarının başarılı olmasında kritik rol oynar. Tablo 9'da ESC kalp yetersizliği klavuzunda yer alan kalp nakil endikasyonları ve kontrendikasyonları yer almaktadır.

Tablo 9: Kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları

ENDİKASYONLAR
İleri evre kalp yetersizliği
Başka tedavi şansının olmaması (BTT amaçlı yapılan LVAD hariç)
KONTRENDİKASYONLAR
Aktif enfeksiyon (rölatif kontrendikasyon)
Ciddi periferik arterial veya serebrovasküler hastalık
Farmakolojik irreversible pulmoner hipertansiyon (LVAD artmış pulmoner direnci tersine çevirebileceği için adaylar yeniden değerlendirilebilir.)
Kötü prognozlu malignite (onkoloji uzmanı ile birlikte değerlendirilmelidir.)
İrreversible karaciğer (siroz) veya böbrek disfonksiyonu (kreatin klirensi <30 ml/dak/1,73m^2). Kombine kalp-böbrek/ kalp-karaciğer nakli düşünülebilir.
Multiorgan tutulumu olan sistemik hastalıklar
Kötü prognozlu diğer ciddi komorbiditeler
Transplantasyon öncesi BMI>35 kg/m^2 (BMI<35 kg/m^2 olacak şekilde kilo kaybı önerilir.)
Alkol ve uyuşturucu bağımlılığı
Psikolojik durumun uygun olmaması
Taburculuk sonrası bakım için yetersiz sosyal destek

Aktif enfeksiyon kalp nakli için rölatif kontrendikasyon oluşturur. Enfekte LVAD'i olan hastalar kalp nakli açısından değerlendirilebilir. İleri yaş kalp nakli için mutlak kontrendikasyon oluşturmaz. Karar aşamasında kronolojik yaş kadar biyolojik yaş da dikkate alınmalıdır (4).

Kalp transplantasyonu her ne kadar ileri evre kalp yetersizliğinde altın standart tedavi olsa da, ülkemizde ve dünyada donör sayısındaki yetersizlik tedavideki ana kısıtlılığı oluşturmaktadır. Bu nedenle nakil listesinde bekleyen hastalarda yaşam süresini uzatarak kalp nakline geçiş sağlayabilecek ya da kalp naklinin kontrendike olduğu durumlarda kalıcı tedavi olarak kullanılabilecek mekanik destek cihazları geliştirilmiştir. Mekanik destek cihazları, geçici veya kalıcı mekanik destek cihazları olarak iki gruba ayrılmaktadır. Geçici mekanik destek cihazları; intraaortik balon pompası (İABP), ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO), İmpella ve Tandem Heart'dır. Kalıcı mekenik destek

cihazlarında ise sol ventrikül destek cihazı (LVAD), biventriküler destek cihazı (BİVAD) ve sağ ventrikül destek cihazı (RVAD), total yapay kalp (TAH) bulunmaktadır.

LVAD günümüzde en çok kullanılan kalıcı mekanik destek cihazıdır (117). Bu cihazlar kanı sol ventrikülden alarak aortaya pompalar. İleri evre kalp yetersizliği hastaları için yeni bir umut olan sol ventrikül destek cihazları ile medikal tedavinin karşılaştırıldığı ilk çalışma REMATCH çalışmasıdır (8). Bu çalışmada nakil yapılamayan hastalarda, LVAD implantasyonu sonrası medikal tedaviye nazaran 1 yıl sonunda mortalitede belirgin azalma görülmüştür. REMATCH çalışmasından bu yana LVAD teknolojisi de hızlı bir şekilde gelişmiştir. Günümüzde ülkemizde ve dünyada kullanılan sol ventrikül destek cihazı, manyetik levitasyon teknolojisi ile üretilen devamlı sentrifugal akım sağlayan Heartmate 3 cihazıdır. Bu cihazlar sayesinde LVAD implante edilmiş hastalarda 1 yıllık sağ kalım %80, 2 yılık sağ kalım %70'e ulaşmıştır (118). 5 yıllık sağ kalım oranları ise manyetik levitasyon sistemi ile çalışan devamlı sentrifugal akım sağlayan cihazlarda %58.4'tür (119). 2021 ESC kalp yetersizliği klavuzuna göre LVAD için uygunluk kriterleri Tablo 10'da özetlenmiştir (4).

Tablo 10: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında LVAD için uygunluk kriterleri

Optimal kalp yetersizliği tedavisine rağmen ciddi kalp yetersizliği semptomları olması,ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya ciddi triküspit yetmezliği olmaması, majör bir kontrendikasyonun olmaması, stabil bir psikososyal çevrede olmakla birlikte aşağıdakilerden birinin olması;
1.Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu<%25 ve egzersiz intoleransı ya da kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen zirve VO_2<12 ml/kg/dak ve/veya predikte edilenden <%50 olması
2. Son bir yılda tetikleyen bir neden olmaksızın kalp yetersizliğinde kötüleşme nedeniyle üç veya daha fazla hastane yatışı olması
3. İnotropik desteğe bağımlı olma veya mekanik destek cihazına bağımlı olma durumu
4.Perfüzyon azlığı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının artışına (Pulmoner kapiller wedge basıncı ≥20 mmHg ve sistolik kan basıncı ≤90 mmhg veya kardiyak indeks ≤ 2 L/dak/m^2) bağlı progresif end-organ disfonksiyonu (karaciğer veya böbrek işlevlerinde ilerleyici kötüleşme, tip 2 pulmoner hipertansiyon, kardiak kaşeksi)

İleri evre kalp yetersizliği hastalarında uzun dönem oral antikoagülasyon kullanımına kontrendike bir durum olması, aktif enfeksiyon olması, ciddi renal disfonksiyon olması ve ventriküler aritmiler 2021 ESC kalp yetersizliği klavuzunda LVAD için majör kontrendikasyonlar arasında sayılmıştır (4).

2023 yılında ISLHT (International Society for Heart and Lung Transplantation) tarafından yayınlanan mekanik destek cihazları kılavuzunda LVAD için majör kontrendikasyonlar; irreversible multiorgan yetersizliği olan hastalar, ciddi nöromusküler hastalığı olanlar, beklenen yaşam süresi 2 yıldan az olan aktif maligniteli hastalar, aktif gebeliği olanlar, psikososyal durumu ve çevresi uygun olmayanlar, aktif alkol veya uyuşturucu kullanımı olanlar, ciddi malnütrisyon bozukluğu olanlar şeklinde belirtilmiştir (65).

Sol ventrikül destek cihazı implantasyon kararı alınırken hangi amaçla takılması planlandığı da önemlidir. 2021 ESC kalp yetersizliği klavuzunda kalp nakli ve mekanik destek cihazı implantasyon endikasyonları aşağıdaki gibi belirtilmiştir; (4)

-Optimal medikal/cihaz tedavilerine rağmen refrakter semptomları olan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında kesin kontrendikasyon olmadığı sürece kalp transplantasyonu sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

-Optimal medikal/cihaz tedavilerine rağmen refrakter semptomlar gösteren, kalp nakline veya diğer cerrahi seçeneklere uygun olmayan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında ciddi sağ ventrikül yetersizliği eşlik etmiyorsa, mortaliteyi azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak için uzun dönem mekanik cihaz implantasyonu sınıf 2a endikasyonla düşünülmelidir.

-Optimal medikal/cihaz tedavilerine rağmen refrakter semptomlar gösteren ileri evre kalp yetersizliği hastalarında nakile köprü (BTT: bridge to transplantation) amaçlı sınıf 2a endikasyonla mekanik destek cihazı implantasyonu düşünülmelidir.

ISLHT'nin 2023 yılında yayınlamış olduğu son MDC klavuzunda ise mekanik destek cihazı endikasyonları şu şekildedir; (65)

-Maksimal medikal tedaviye rağmen refrakter semptomlar gösteren veya inotrop bağımlı olan veya geçici mekanik destek cihazı altında takip edilen ileri evre kalp yetersizliği hastalarında, uzun dönem mekanik destek cihazları nakile (BTT)

veya nakil adaylığına köprü (BTC: bridge to candidacy) amaçlı sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

-Maksimal medikal tedaviye rağmen refrakter semptomlar gösteren veya inotrop bağımlı olan veya geçici mekanik destek cihazı altında takip edilen; transplantasyona uygun olmayan ileri evre kalp yetersizliği hastalarında kalıcı tedavi (DT: destination therapy) amaçlı sınıf 1 endikasyonla önerilmektedir.

-Miyokardit gibi non iskemik bir etyolojiye sahip, ani başlangıçlı ve medikal tedaviye yanıt vermeyen semptomları olan dilate kardiyomiyopati hastalarında, yeterli kalp fonksiyonuna ulaşılabileceği ve nakil ihtiyacı olmayacağı tahmin ediliyorsa, iyileşmeye köprü (BTR: bridge to recovery) amaçlı mekanik destek cihazları implante edilebilir (Sınıf 2a öneri).

LVAD implantasyonun optimal zamanlamasına karar vermede INTERMACS sınıflaması önemli bilgiler sağlar. INTERMACS 1 hastalara öncelikle geçici mekanik destek cihazları implante edilmesi, sonrasında kalıcı mekanik destek cihazları açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. INTERMACS 2-3-4 hastalar ve yüksek riskli INTERMACS >4 hastalar da (rekürren hastane yatışları, progresif end organ hasarı, refrakter konjesyon, kardiyopulmoner egzersiz testini tolere edememe ya da zirve VO_2<12 mL/min/kg veya predikte edilen değerin %50 sinden daha azına ulaşma) kalıcı mekanik destek cihazları açısından değerlendirilmelidir (4).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. TÜRÜ VE EVRENİ

Tez çalışmamızkesitsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmamızda minimum örneklem büyüklüğü hesabı için G*Power 3.1.9.7 Programı kullanılmıştır. Beklenen etki büyüklüğü 0.3, Alfa hata düzeyi 0.05 ve araştırmanın gücü %80 olarak hesaplandığında ulaşılması gereken minimum örneklem sayısı 84 katılımcı olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya ileri evre kalp yetersizliği tanılı, EF<%25 olan ve 2024 Nisan ayı itibariyle kalp nakil konseyine sunulması planlanan ardışık (aralarında seçim yapılmadan) 88 hasta alınmıştır. Hastalar serum corin seviyesi düşük olanlar ve yüksek olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır.

3.2. DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- EF %25'in altında olanileri evre kalp yetersizliği tanısı ile takipli hastalar
- 18 yaşından büyük olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Takiplerinde veri eksikliği olan hastalar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Aktif enfeksiyonu olan, ileri evre böbrek yetersizliği (diyalizan/GFR<30ml/dk) olan hastalar

3.3. KULLANILAN VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışma grubundaki hastalardan kardiyopulmoner egzersiz testi yapılmadan önce venöz kan örnekleri alındı. Örnekler oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra 1000g'de 20 dakika santrifüj edilerek serum kısımları ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri -80 °C de muhafaza edildi ve 8 hafta içerisinde örneklerde test çalışmaları yapıldı. Serum corin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi ile ölçüldü (ELK Biotechnology Co. Ltd.; USA). Corin antikorlarıyla kaplı mikroplakalara serum örnekleri ve standart çalışma solüsyonu eklenerek oda sıcaklığında 80 dakika inkübe edildi. Sonrasında tampon çözelti yardımıyla plakalar yıkandı ve biyotinle işaretlenmiş anti-insan corin antikorları eklenerek 50 dakika

inkübe edildi. 2. yıkama yapıldıktan sonra peroksidazla konjuge edilmiş streptavidin eklendi ve oda sıcaklığında 50 dakika inkübe edildi. Reaksiyon, bir horseradish peroksidaz substratı (3,3′,5,5′-tetrametilbenzenidin) eklenerek vizüalize edildi ve optik yoğunluk 450 nm dalga boyunda bir spektrometre ile izlendi.

Hastaların detaylı ekokardiyografisi EPIQ CVx (Versiyon 9.0.5) (Philips Medical System; ABD) cihazında S5-1 ve X5-1 probları aracılığıyla yapıldı. Kardiyopulmoner egzersiz testleri SentrySuite yazılımının kullanıldığı The JAEGER Vyntus CPX (Vyaire Medical, Inc.; ABD) cihazı ile yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri, kalp kateterizasyon bulguları ve medikal tedavi verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi.

3.4. HİPOTEZ VE DEĞİŞKENLER

H0 hipotezi: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında serum corin seviyesi ile fonksiyonel kapasite arasında ilişki yoktur.

H1 hipotezi: İleri evre kalp yetersizliği hastalarında serum corin seviyesi ile fonksiyonel kapasite arasında ilişki vardır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma verileri ‘Jamovi’ ve ‘R-studio 4.2’ programları kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda serum corin seviyesinin fonksiyonel kapasite ile olan ilişkisini göstermek için Pik VO2 değeri kullanılarak [PikVO_2değeri <14mL/ kg/min saptanan (beta bloker kullananlarda <12 mL/ kg/min) veya predikte edilen VO_2 değerinin %50’ sinden azına ulaşan hastalar 1. grubu oluştururken, diğer hastalar 2. grubu oluşturmuştur.] ROC analizi yapılmıştır. En yüksek AUC değerive youden endeksine göre 1.64 ng/mL değeri cut-off olarak belirlenmiştir. Bu değere göre araştırma grubumuzdaki hastalar serum corin seviyesi düşük olanlar ve serum corin seviyesi yüksek olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Sürekli değişkenler, ortalama ve standart deviasyon ya da ortanca ile çeyrekler arası aralık (25.-75.) ile sunulmuştur. Verilerin istatistiksel analizinde normal dağılıma uygunluğun değerlendirilmesi için ‘Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk’ testleri ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise mutlak sayı ve yüzde ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Pearson ki-kare ve Fisher’s Exact

testleri kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin için iki grubun karşılaştırılmasında dağılımına göre Mann-Whitney U veya Student's t testi kullanılarak yapılmıştır.Çok değişkenli bir lineer regresyon modeli kullanılarak farklı prediktörlerin Pik VO2 üzerindeki bağımsız etkileri incelenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalar ve uzman görüşü göz önüne alınarak değişken seçimi kademeli analiz(stepwise regresyon) ile yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmanın etik kurul onayı S.B.Ü Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim veAraştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 05/03/2024 tarihli ve 2024/05/796 karar sayılı olarak alınmıştır.

3.7. KISITLILIKLAR

Çalışmamız tek merkezli örneklem boyutu 88 hastadan oluşan kesitsel bir çalışma olup, daha geniş hasta serilerinin dahil olduğu prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

4. BULGULAR

Çalışmaya ileri evre kalp yetersizliği tanılı, EF<%25 olan ve 2024 Nisan ayı itibariyle kalp nakil konseyine sunulması planlanan ardışık (aralarında seçim yapılmadan) 88 hasta alındı. Ortalama yaş 51.3±12.2 olup, 76 (%86,4) erkek ve 12 (%13,6) kadın hasta bulunmaktadır. Hastalar serum corin seviyesi yüksek olanlar ve düşük olanlar olarak 2 gruba ayrıldılar (cut-off olarak 1.64 ng/mL değeri kullanılmıştır). Serum corin seviyesi düşük olan grupta 47 hasta bulunurken, serum corin seviyesi yüksek olan grupta 41 hasta bulunmaktadır. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, BMI ve BSA' da anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).Corin seviyesi düşük olan grupta iskemik etiyolojiye sahip hasta sayısı 28 (%59,6) iken, corin seviyesi yüksek olan grupta iskemik etiyolojiye sahip hasta sayısı 21 (%51,2) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.431). Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, serebrovasküler olay, sigara kullanımı, atrial fibrilasyon, ICD implantasyon öyküsü açısından 2 grup arasında fark bulunmamaktadır (p>0,05). Sosyodemografik özellikler Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: Demografik özellikler

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	p değeri
CİNSİYET (ERKEK) (n,%)	43 (%91.5)	33 (%80.5)	76 (%86.4)	0.134
YAŞ	52.4±10.2	50±14.1	51.3±12.2	0.691
BOY (cm)	172±7.73	169±9.27	171±8.56	0.113
KİLO (kg)	80.3±16.5	77.6±19.1	79.1±17.7	0.319
BMI (kg/m^2)	27.1±4.76	27.2±6.39	27.1±5.54	0.678
BSA (m^2)	1.93±0.21	1.88±0.23	1.91±0.22	0.255
İSKEMİK (n,%)	28 (%59.6)	21 (%51.2)	49 (%55.7)	0.431
HT (n,%)	21 (%44.7)	20 (%48.8)	41 (%46.6)	0.701
DM (n,%)	22 (%46.8)	17 (%41.5)	39 (%44.3)	0.615
HL (n,%)	21 (%44.7)	18 (%43.9)	39 (%44.3)	0.942
SİGARA (n,%)	40 (%85.1)	30 (%73.2)	70 (%79.5)	0.166
SVO (n,%)	12 (%25.5)	7 (%17.1)	19 (%21.6)	0.336

ICD (n,%)	9 (%19.1)	11 (%26.8)	20 (%22.7)	0.391
CRT (n,%)	6 (%12.8)	0	6 (%6.8)	0.028
AF (n,%)	6 (%12.8)	8 (%19.5)	14 (%15.9)	0.388

Kısaltmalar: AF: Atrial fibrilasyon, BMI: Body mass index, BSA: Vücut yüzey alanı, CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, HT: Hipertansiyon,ICD: İmplante kardiyak defibrilatör, SVO: Serebrovasküler olay

Tablo 12: Medikal tedavi verileri

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	p değeri
ACEİ/ARB	21 (%44.7)	14 (%34.1)	35 (%39.8)	0.314
ARNİ	16 (%34)	16 (%39)	32 (%36.4)	0.628
BETA BLOKER	39 (%83)	36 (%87.8)	75 (%85.2)	0.524
MRA	37 (%78.7)	34 (%82.9)	71 (%80.7)	0.618
DİÜRETİK	46 (%97.9)	38 (%92.7)	84 (%95.5)	0.244
SGLT2İ	27 (%57.4)	24 (%58.5)	51 (%58)	0.918
STATİN	16 (%34)	13 (%31.7)	29 (%33)	0.816
ANTİKOAGÜLAN	16 (%34)	13 (%31.7)	29 (%33)	0.816

Kısaltmalar: ACEi: Anjiotensin konverting enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, ARNI: Anjiotensin reseptör blokeri/Neprilisin inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptörantagonisti, SGLT2i: Sodyum-glukoz taşıyıcı proteini 2 inhibitörü

Hastaların medikal tedavi verileri Tablo 12'de özetlenmiştir. Serum corin seviyesi düşük ve yüksek olan iki grup arasında medikal tedavide kullanılan ajanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Hastaların sol kalp boşluklarına ait ekokardiyografik parametreler Tablo 13'de, sağ kalp boşluklarına ait ekokardiyografikparametreler ise Tablo 14'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri %21.1±2.7 'dir. Corin seviyesi düşük olan ve yüksek olan hasta grupları arasında sol ventrikül ejeksion fraksiyonu, sol kalp boşluklarının boyutları (LVEDD, LVESD, LA), diyastolik disfonksiyon, sol ventrikül global longitudinal strain, sol atrial rezervuar strain açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).Yine 2 grup arasında sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametreleri

(TAPSE, Sm, RVGLS, RV serbest duvar strain, RVFAC) açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).Serum corin seviyesi düşük olan grupta triküspit annulus çapı ortalama3.80±0.46 iken, serum corin seviyesi yüksek olan grupta triküspit annulus çapı ortalama 3.55±0.62 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p=0,033).

Tablo 13: Sol kalp boşluklarına ait ekokardiyografi bulguları

DEĞİŞKEN	**DÜŞÜK CORIN (n=47)**	**YÜKSEK CORIN (n=41)**	**TÜMHASTALAR (n=88)**	**p değeri**
LVEF (%)	21±2.76	21.2±2.65	21.1±2.7	0.768
LVEDD (cm)	6.63±0.8	6.75±0.9	6.69±0.85	0.514
LVESD (cm)	5.91±0.83	5.99±0.95	5.95±0.88	0.677
GLS (%)	-5.66±2.1	-5.82±2.94	-5.73±2.51	0.771
LA (cm)	4.61±0.55	4.59±0.76	4.60±0.65	0.930
LAVI (mL/BSA)	56±17.3	57.6±21.8	56.8±19.4	0.779
LASR (%)	7 (4.5-10.8)	6.7 (4.7-13)	6.9 (4.5-11.6)	0.664
SCD (%)	-4.3 (-6.65 - -3.1)	-4.8 (-7.2 - -2.7)	-4.3 (-7.2 - -2.9)	0.903
SCT (%)	-1.8 (-4.9 - -0.1)	-2.4 (-6.1 - -0.9)	-2.1 (-5.73 - -0.1)	0.530
DİASTOLİK DİSFONKSİYON (n,%) **1** **2** **3**	 4 (%8.5) 7 (%14.9) 36 (%76.6)	 4 (%9.8) 12 (%29.3) 25 (%61)	 8 (%9.1) 19 (%21.6) 61 (%69.3)	0.234
E/e' oranı	15.8±4.41	14.7±4.70	15.3±4.55	0.266
MY derecesi (n,%) **1** **2** **3**	 16 (%34) 18 (%38.3) 13 (%27.7)	 14 (%34.1) 16 (%39) 11 (%26.8)	 30 (%34.1) 34 (%38.6) 24 (%27.3)	0.996

Kısaltmalar: E/e': Early diastolic mitral inflow velocity to Early diastolic mitral annulus velocity, GLS: Global longitudinal strain, LA: Sol atriyum, LASR: left atrial reservoir strain, LAVI: Sol atriyal volüm indeks, LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVESD: Left ventricular end systolic diameter, MY: Mitral yetersizliği, SCD: Left atrial conduit strain, SCT: left atrial contractile strain

Tablo 14: Sağ kalp boşluklarının ekokardiyografik değerlendirilmesi

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	p değeri
RV bazal çapı (cm)	4.54±0.61	4.38±0.79	4.47±0.7	0.274
Triküspit annulus çapı (cm)	3.80±0.46	3.55±0.62	3.69±0.55	0.033
FAC (%)	28.2±9.86	29.3±12.2	28.7±10.9	0.716
RVGLS (%)	-9.1 (-10.6 - -6.2)	-8.6 (-11 - -6.8)	-8.85 (-10.7 - -6.67)	0.792
RV SERBEST DUVAR STRAİN (%)	-12.2 (-14.8 - -8.7)	-11.2 (-15.5 - -8.5)	-11.6 (-15.3 - -8.47)	0.802
TAPSE (cm)	1.56±0.48	1.54±0.43	1.55±0.45	0.865
S' (cm/sn)	9.02±2.61	8.31±2.11	8.69±2.4	0.277
TY derecesi (n,%)				
1	24 (%51.1)	21 (%51.2)	45 (%51.1)	0.997
2	17 (%36.2)	15 (%36.6)	32 (%36.4)	
3	6 (%12.8)	5 (%12.2)	11 (%12.5)	
ePABs (mmHg)	44.8±16.2	41.8±17.3	43.4±16.7	0.337
PLETHORE (n,%)	32 (%68.1)	27 (%65.9)	59 (%67)	0.824

Kısaltmalar: ePABs: Ekokardiyografik olarak ölçülen pulmoner arter sistolik basıncı, FAC: Fraksiyonel alan değişimi, RV: Sağ ventrikül, RVGLS: Sağ ventrikül global longitüdinal strain, TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion, S': Triküspit annulusun sağ ventrikül sistolü sırasındaki en yüksek hareket hızı, TY: Triküspit yetersizliği

Hastaların kalp kateterizasyon parametreleri Tablo 15'te özetlenmiştir. Hastaların ortalama kardiyak indeks değeri 1.75±0.36lt/dk/m2, ortalama PVR değeri 3 (1.70-4.78)Woods'tur. Corin seviyesi düşük olan grupta ortalama kardiyak indeks1.75±0.39lt/dk/m2 iken, corin seviyesi yüksek olan grupta ortalama 1.76±0.34lt/dk/m2 olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır(p>0,05). Benzer şekilde serum corin seviyesi düşük olan grupta PVR değeri 3.25 (1.75-4.95) Woods iken, corin seviyesi yüksek olan grupta 2.50 (1.60-4.50) Woods olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.569). Diğer kalp kateterizasyon parametreleri açısından da iki grup arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir (p>0,05).

Tablo 15: Kalp kateterizasyon parametreleri

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	p değeri
AORT SİSTOLİK BASINCI (mmHg)	116±21.9	117±20.8	116±21.3	0.769
AORT DİASTOLİK BASINCI (mmHg)	73±14.6	72.7±13.3	72.9±13.9	0.860
AORT ORTALAMA BASINCI (mmHg)	88.9±15.1	88.9±14.6	88.9±14.8	0.910
LVEDP (mmHg)	22.8±6.95	21.3±8.65	22.1±7.78	0.351
PABS (mmHg)	54.3±17.1	49.2±22.4	52±19.8	0.146
PABD (mmHg)	24.1±8.81	22.2±10.9	23.2±9.85	0.350
PABM (mmHg)	35.1±11	32±14.4	33.7±12.7	0.269
SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK BASINCI (mmHg)	51.9±16.9	47.3±20.6	49.7±18.7	0.257
RAP (mmHg)	9 (5.5-14)	8 (5-11)	8 (5-12)	0.281
TPG	10 (6-15.5)	9 (6-15)	10 (6-15.3)	0.530
TSG	76.8±14.2	80±15.4	78.3±14.8	0.315
STROKE VOLUME (ml/atım)	42.1±14	40.2±11.1	41.2±12.7	0.567
STROKE VOLUME INDEX(ml/m2 /atım)	19.9±5.25	21±5.71	20.4±5.47	0.541
AORT OKSİJEN SATURATYONU(%)	95.7±2.37	96.5±2.16	96.1±2.3	0.109
MPA OKSİJEN SATURAYONU(%)	53.7±10.7	56.9±10.1	55.2±10.5	0.155
KARDİYAK OUTPUT(lt/dk)	3.44±0.83	3.31±0.7	3.38±0.77	0.434
KARDİYAK İNDEKS (lt/dk/m2)	1.75±0.39	1.76±0.34	1.75±0.36	0.934
PVR(Woods)	3.25 (1.75-4.95)	2.50 (1.60-4.50)	3 (1.70-4.78)	0.569
SVR(Woods)	23.3±6.24	25.1±4.59	24.2±5.57	0.142
RVSWI	8.30±2.78	8.79±3.14	8.53±2.95	0.223

Kısaltmalar: LVEDP: Sol ventrikül end-diyastolik basıncı, MPA: Ana pulmoner arter, PABD: Pulmoner arter diyastolik basıncı, PABM: Pulmoner arter ortalama basıncı, PABS: Sistolik pulmoner arter basıncı, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, RAP: Sağ atriyum basıncı,RVSWI: Sağ ventrikül stroke work index,SVR: Sistemik vasküler rezistans, TPG: Trans pulmoner gradient, TSG: Trans sistemik gradient,

Hastaların kan parametreleri Tablo 16'da özetlenmiştir. Kan parametreleri açısından serum corin seviyesi düşük olan ve yüksek olan gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 16: Kan parametreleri

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	p değeri
GLUKOZ(mg/dL)	113 (99.5-149)	116 (99.3-177)	114 (99.2-159)	0.834
ÜRE (mg/dL)	46.1 (32.7-62.8)	45.3 (39.8-66.9)	46 (35.3-64.6)	0.442
KREATİNİN (mg/dL)	1.07±0.28	1.13±0.38	1.1±0.33	0.589
AST (U/L)	24.8 (17.1-30.3)	21.4 (15.7-31.6)	23.1 (16.5-30.6)	0.498
ALT (U/L)	24 (19.5-41.8)	20.2 (12.7-31)	22 (16.6-35)	0.079
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	0.73 (0.49-1.13)	0.77 (0.56-1.09)	0.76 (0.5-1.1)	0.795
DİREKT BİLİRUBİN (mg/dL)	0.22 (0.19-0.4)	0.24 (0.2-0.5)	0.22 (0.2-0.46)	0.229
ALP (U/L)	74 (69-99.5)	83 (69-112)	74 (69-108)	0.939
GGT (U/L)	30 (30-56)	30 (30-87)	30 (30-65.8)	0.804
PROBNP (ng/L)	3366 (1744-5463)	2262 (1356-4496)	2509 (1554-4802)	0.156
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	168±53.7	176±56.1	167±54.6	0.515
TRİGLİSERİT (mg/dL)	131 (105-182)	141 (87-190)	132 (90.4-187)	0.633
LDL (mg/dL)	86.8 (57.1-130)	79.5 (68.9-117)	84.7 (62.7-128)	0.977
HDL (mg/dL)	40.1±10.6	38.7±10.3	39.4±10.5	0.753
NON-HDL	121±48.7	120±47.8	120±48	0.983
SODYUM (mmol/L)	137±3.44	138±2.98	138±3.22	0.549
POTASYUM (mmol/L)	4.45±0.45	4.44±0.49	4.45±0.47	0.880
KALSİYUM (mg/dL)	9.41±0.53	9.51±0.58	9.45±0.55	0.408
TOTAL PROTEİN	65.3±6.25	67.5±6.40	66.3±6.38	0.112

(g/L)				
ALBUMİN (g/L)	40.9±4.31	41.6±4.91	41.2±4.58	0.527
LDH (U/L)	216 (195-264)	213 (167-243)	215 (183-264)	0.528
GFR(ort ± ss)	81±20.1	77.4±23.7	79.3±21.8	0.446
TSH (mIU/L)	2.01 (1.32-3.17)	1.81 (0.96-2.78)	1.9 (1.01-3)	0.511
PTZ (sn)	16.6±6.95	16±3.98	16.3±5.74	0.332
INR	1.32±0.54	1.30±0.35	1.31±0.46	0.116
WBC(10^3/µL)	8.62±2.24	8.41±2.17	8.52±2.2	0.663
HGB (g/dL)	13.8±1.74	13.9±1.47	13.8±1.61	0.990
HCT (%)	43.1±5.23	42.9±3.84	43±4.61	0.842
PLATELET(10^3/µL)	236 (198-292)	227 (193-277)	231 (197-284)	0.493

Kısaltmalar:ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, GGT: Gama-glutamil Transferaz,HCT: Hematokrit, HDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HGB: Hemoglobin, INR: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran,LDH: Laktat dehidrogenaz, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, PTZ:Protrombin zamanı, TSH: Tiroid uyarıcı hormon, WBC: Beyaz kan hücresi

Hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri Tablo 17'de özetlenmiştir. Medyan süre 6.45 (4.11-9.13) dakika, ortalama PikVO2 değeri 13.6±3.99mL/min/kgdır.PikVO2 değeri açısından serum corin seviyesi düşük olan ve yüksek olan iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.054). METS değeri serum corin seviyesi düşük olan grupta 3.64±1.05 iken, serum corin seviyesi yüksek olan grupta 4.15±1.24 olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.037).

Tablo 17: Kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri

DEĞİŞKEN	DÜŞÜK CORIN (n=47)	YÜKSEK CORIN (n=41)	TÜM HASTALAR (n=88)	P değeri
SÜRE (Dakika.Saniye)	6.22 (3.52-8.34)	7.39 (4.24-9.38)	6.45 (4.11-9.13)	0.080
WORK(W)	75 (37.5-133)	90 (55-150)	81 (45-135)	0.362
VE (L/min)	43.8±9.39	45.4±12.4	44.5±10.9	0.487
VO2 (mL/min)	1041±399	1113±389	1074±394	0.353
VO2/kg (mL/min)/kg	12.9±3.52	14.5±4.35	13.6±3.99	0.054
Predikte edilen değer (mL/min)/kg	28.9±5.28	29.2±7.01	29.1±6.11	0.841
%PRED	45.5±13.9	50.4±14.2	47.8±14.2	0.104
RER	1.03±0.04	1.03±0.04	1.02±0.07	0.694
METS	3.64±1.05	4.15±1.24	3.88±1.16	0.037
VECO2	37.2 (32.1-68)	37.5 (28.9-48.3)	37.4 (30.6-60.3)	0.330
VO2/Work (mL/min)/W	3.16 (1.14-5.17)	4.39 (2.89-4.68)	4 (1.97-4.85)	0.138

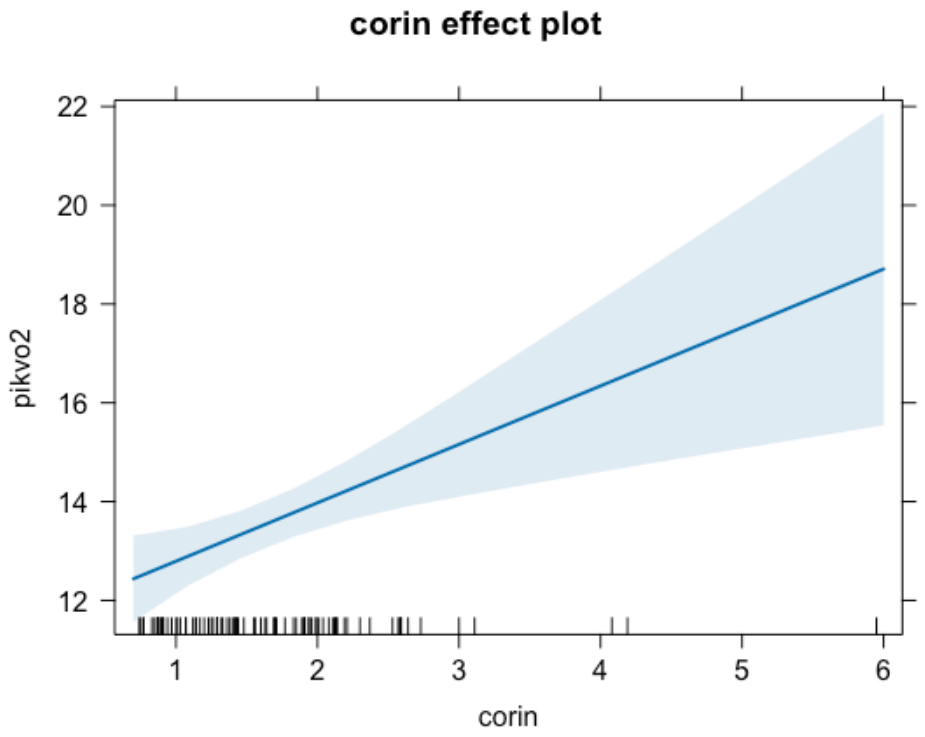
Kısaltmalar: MET: Metabolik eşdeğer, RER:Respiratory exchange ratio,VCO2: Karbondioksit üretimi,VE: Ventile edilen hava miktarı, VE/VCO2: Karbondioksit ventilatuvar ekivalanı,VO2: Oksijen alımı, VO2W: Oksijen tüketiminin/iş yüküne oranı, W: Watts,%PRED: Hastanın kardiyopulmoner egzersiz testi sırasındaki Pik VO2 değerinin predikte edilen değere yüzdesel oranı.

Serum corin seviyesinin Pik VO2 üzerine olan izole etkisini incelemek için multilineer regresyon modeli oluşturulmuştur. Modelde kullanılacak değişkenler stepwise regresyon metodu ile seçilmiştir. 19 değişken ile oluşturulanfinal model Tablo 18'de sunulmuştur. Yapılan analiz sonucunda hastanın serum corin seviyesi azaldıkça PikVO2 değerinde anlamlı düşüş olduğu gözlemlenmiştir (Katsayı: 1.208 , standart hata: 0.330 , güven aralığı: 0.548; 1.868 , p=0.0005) (Şekil 8'de kurulan modeldeki serum corin seviyesi ile PikVO2 arasındaki ilişki temsil edilmektedir). Modelde yaş, BMI, triküspit annulus çapı, 2. Derece triküspit yetersizliği varlığı,

TAPSE, LVEF, RAP, proBNP değerinin Pik VO2 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğı gösterilmiştir (p<0,05).

Tablo 18: Pik VO2 (VO2/kg) değerine etki eden değişkenler ile oluşturulan çoklu lineer regresyon analizi

Değişkenler	Katsayı	Standart hata	Güven aralığı (%95)	P değeri
Cinsiyet	1.222	0.958	-0.689; 3.134	0.206
Yaş	-0.139	0.023	-0.186; -0.092	<0.001
BMI (KG/M²)	-0.131	0.051	-0.234; -0.029	0.012
İSKEMİK	1.067	0.588	-0.105; 2.241	0.073
SİGARA	-0.934	0.652	-2.235; 0.367	0.156
SVO	1.041	0.611	-0.178; 2.261	0.093
TRİKÜSPİT ANNULUS ÇAPI (cm)	2.332	0.691	0.952; 3.713	0.0012
2. DERECE TRİKÜSPİT YETERSİZLİĞİ	-1.468	0.683	-2.832; -0.103	0.035
3. DERECE TRİKÜSPİT YETERSİZLİĞİ	-0.463	1.071	-2.601; 1.674	0.666
TAPSE (cm)	2.734	0.635	1.467; 4.002	<0.001
LVEF (%)	0.293	0.106	0.080; 0.506	0.007
RAP (mmHg)	-0.144	0.061	-0.266; -0.022	0.021
TPG	0.215	0.114	-0.013; 0.445	0.064
TSG	0.028	0.018	-0.009; 0.065	0.135
PVR (Woods)	-0.407	0.325	-1.056; 0.242	0.215
PROBNP (log)	-1.875	0.743	-3.358; -0.391	0.013
WBC (10^3/µL)	-0.175	0.121	-0.418; 0.066	0.151
HGB(g/dL)	0.280	0.170	-0.060; 0.620	0.104
CORIN (ng/mL)	1.208	0.330	0.548; 1.868	**0.0005**



Şekil 10: Oluşturulan multilineer regresyon modelindeki serum corin seviyesi ile PikVO2 arasındaki ilişki (corin seviyesi ng/mL cinsinden verilmiştir.)

5. TARTIŞMA

Günlük pratiğimizde KPET'in farklı endikasyonlarla daha geniş hasta popülasyonlarında kullanılmaya başlanmasıyla Pik VO2 değerinin yaş, cinsiyet, obezite gibi değişkenlerden etkilendiği ortaya konmuştur (120). Dolayısıyla çalışma grubumuzdaki hasta verilerinden Pik VO2 değerini etkileyen değişkenler kullanılarak multilineer regresyon analizi uygulanmıştır. Bu model sonucunda serum corin seviyesi azaldıkça Pik VO2 değerinin azaldığını gösterdik (Tablo 18, Şekil 8). Modelde yaş, BMI, triküspit annulus çapı, 2. Derece triküspit yetersizliği varlığı, TAPSE, LVEF, RAP, proBNP değerinin Pik VO2 ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğunu saptadık. Bu bulguların literatürde Pik VO2 değeri kullanılarak yapılan diğer çalışmalardaki bulgular ile uyumlu olduğu görülmüştür(121,122).

Kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen Pik VO2 değeri, ileri evre kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitesiyi yansıtan en objektif parametrelerden biri olmasının yanı sıra prognostik değeri de klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır (101,109,123). Pik VO_2değeri <14mL/ kg/min saptanan (beta bloker kullananlarda <12 mL/ kg/min) veya predikte edilen VO_2 değerinin %50' sinden azına ulaşan hastalarda prognozun kötü olduğu gösterilmiştir (101,104,105). Bu bilgiler ışığında çalışma grubundaki ileri evre kalp yetersizliği hastalarının fonksiyonel kapasitesinin ölçütü olarak NYHA sınıflaması veya 6 dakika yürüme testi yerine Pik VO2 değeri kullanılmıştır.

Natriüretik peptidler, kalp yetersizliği hastalarında patolojik düzeyde artmış sempatoadrenerjik sistem ve RAA sistemi aktivasyonu sonucu ortaya çıkan etkileri antagonize eden kardiyak hormonlardır(45,46).Hastalığın şiddeti arttıkça kandaki seviyeleri artsa da natriüretik peptidlerin işlenmesindeki bozulma kalp yetersizliği patogenezinde kilit role sahiptir (55).

Corin natriüretik peptidlerin işlenmesinde ve aktif hale getirilmesinde kritik rol oynayan kardiyak transmembran serin proteazdır (11, 12, 46). Fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda corin üretimi eksikliğinin kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya sebep olduğu ve bu farelerde rekombinant soluble corin kullanımının kardiyak fonksiyonları iyileştiridiği gösterilmiştir (124-126). Dilate kardiyomiyopatili farelerde, corin enziminin genetik düzeyde aşırı ifade edilmesi

(overexpression) sonucu kardiyak fonksiyonlarda iyileşme olduğu ve farelerde yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir(127).

Literatürde sağlıklı erişkinler ve kalp yetersizliği hastalarında plazma corin seviyesinin karşılaştırıldığı ilk çalışma Dong ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır (59). Örneklemi 562 erişkinden oluşan bu çalışmada 198 sağlıklı erişkin, 291 kalp yetersizliği hastası ve 73 akut MI geçiren hasta bulunmaktadır. Çalışmaya semptomatik olmaları nedeni ile hospitalize olan kalp yetersizliği hastaları alınmış olup ortalama ejeksiyon fraksiyonu değeri ortalama %51.9±16.9' dur.Sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığında kalp yetersizliği hastalarında plazma corin seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu ve bu düşüşün fonksiyonel kapasitedeki (NYHA sınıflamasına göre) kötüleşmeyle korele olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular çalışmamızdaki bulgular ile uyuşmaktadır, fakat Dong ve arkadaşlarının yalnızca semptomları nedeniyle hospitalize olan kalp yetersizliği hastalarından örnek almış olmaları, kalp yetersizliği hastalarını kendi içerisinde akut/kronik veya EF bazlı olarak gruplandırmamış olmalarıçalışmadaki kısıtlılıkları oluşturmaktadır.

Sağlıklı erişkinler ile kalp yetersizliği hastalarındaki serum corin seviyesinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışma Zongliang Yu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (128).Örneklemi 968 erişkinden oluşan bu çalışmada 484 sağlıklı ve 484 kalp yetersizliği hastası çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmada dabizim çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde, kalp yetersizliği hastalarında sağlıklı erişkinlere nazaran serum corin seviyesinin anlamlı şekilde düşük olduğu ve bu düşüşün hastalığın şiddeti ile progrese olduğu gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmamızın Dong ve arkadaşları ile Zongliang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalara olan üstünlüğü, fonksiyonel kapasiteyi etkileyen karıştırıcı faktörlerin etkisini ortadan kaldırmak için çoklu lineer regresyon analizi kullanarak, corin seviyesinin PikVO2 üzerine izole etkisini ortaya koymuş olmasıdır.

Kalp yetersizliği hastalarında proANP işlenmesi ve corin enzimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma Ibebuogu UN. ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (129). Örneklemi 30 erişkinden oluşan bu çalışmada, 16 sağlıklı erişkin ve akut dekompanse kalp yetersizliği nedeni ile hastane yatışı olan 14 hasta bulunmaktadır. Hasta grubunun ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değeri %18'dir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre plazma corin seviyesinin belirgin düşük olduğu ve

ProANP'nin moleküler olarak işlenmesinin bozulduğu gösterilmiştir. Örneklem boyutunun küçük olması, hasta grubu olarak yalnızca akut dekompanse kalp yetersizliği hastalarının alınmış olması çalışmanın sonucunun, diğer kalp yetersizliği hastalarına genellenmesinin önündeki engeli oluşturmaktadır.

Chen S. ve arkadaşlarının transplant yapılan dilate kardiyomiyopatili hastalardan alınan kalp örnekleri ile yaptığı çalışmada, yetersizliği olan kalp preparatlarında, normofonksiyone kalp preparatlarına kıyasla corin aktivasyonunda artış olmadığı gösterilmiştir (58). İleri evre kalp yetersizliği nedenli transplant yapılan hastalardan alınan kalp örnekleri ile yapılan bir başka çalışmada, kardiyomiyositlerdeki endoplazmik retikulum stresine bağlı olarak corin mRNA yıkımının arttığı gösterilmiştir (57). Bu çalışmalarla ileri evre kalp yetersizliği hastalarında natriüretik peptid prekürsörlerindeki artışa rağmen corin seviyesinde ve aktivasyonunda artış olmadığı gösterilmiştir. Dolayısıyla corin üretimi ve aktivasyonunun natriüretik peptidlerin işlevsel hale getirilmesinde hız kısıtlayıcı basamak olduğu sonucuna varılmıştır. Bu iki çalışma da in vitro şartlarda yapılmış olup elde edilen bulgular bizim hipotezimizi desteklemektedir.

Konu ile alakalı 2022 yılında Jiang N. ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizde de ortaya konduğu üzere corin kalp yetersizliği patogenezinde önemli rol oynamaktadır (13). Meta analizde kalp yetersizliği hastalarında plazma corin seviyesinin azalmasının kötü prognozla ilişkili olduğu, dolayısıyla klinik pratiğimizde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Çalışmamız sayesinde serum corin seviyesininileri evre kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitenin göstergesi olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur. Tanı, takip ve tedavi zamanlaması için karar verme aşamasında kullanılma potansiyelinin yanı sıra gelecekte yapılacak çalışmalar sayesinde, corin enzim seviyesini veya aktivitesini arttıran farmakolojik ajanlar kalp yetersizliği tedavi seçenekleri arasına girebilir, böylelikle hastalığın seyrini değiştirebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda ileri evre kalp yetersizliği hastalarında serum corin seviyesi ile fonksiyonel kapasite (Pik VO2) arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. İleri evre kalp yetersizliği hastalarında risk sınıflaması yapılırken fonksiyonel kapasitesitenin belirlenmesinde corin enzimininpotansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur. Nörohormonal yolakta yer alan mekanizmaların aydınlatılması, kalp yetersizliğinde tanı ve takipte kullanılabilecek yeni tetkikler ve tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile hastalığın seyrini değiştirecektir.

7. KAYNAKÇA

1. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021 Feb;11(1):263-276. doi: 10.21037/cdt-20-302. PMID: 33708498; PMCID: PMC7944197.
2. Biegus J, Niewinski P, Josiak K, Kulej K, Ponikowska B, Nowak K, et al. Pathophysiology of Advanced Heart Failure: What Knowledge Is Needed for Clinical Management? Heart Fail Clin. 2021 Oct;17(4):519-531. doi: 10.1016/j.hfc.2021.06.001. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34511202.
3. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017 Jan;14(1):30-38. doi: 10.1038/nrcardio.2016.163. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27708278; PMCID: PMC5286912.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670. PMID: 34447992.
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. PMID: 35363499.
6. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017 Apr;3(1):7-11. doi: 10.15420/cfr.2016:25:2. PMID: 28785469; PMCID: PMC5494150.
7. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Curr Heart Fail Rep. 2014 Dec;11(4):404-15. doi: 10.1007/s11897-014-0220-x. PMID: 25182014; PMCID: PMC4224604.
8. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001 Nov 15;345(20):1435-43. doi: 10.1056/NEJMoa012175. PMID: 11794191.
9. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation. 2007 Mar 27;115(12):1563-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.666818. Epub 2007 Mar 12. PMID: 17353436.
10. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. JACC Heart Fail. 2016 Oct;4(10):808-815. doi: 10.1016/j.jchf.2016.05.001. Epub 2016 Jul 6. PMID: 27395350; PMCID: PMC8450920.

11. Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jul 18;97(15):8525-9. doi: 10.1073/pnas.150149097. PMID: 10880574; PMCID: PMC26981.
12. Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM, Sandberg SM, McKie PM, Martin FL, et al. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. Clin Chem. 2011 Jan;57(1):40-7. doi: 10.1373/clinchem.2010.153908. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21075870.
13. Jiang N, Jiang B, Zhang X, Yong W, Zhuang S. Evaluation of CORIN in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Inflammation*. 2022;20. doi:10.1177/1721727X221130650
14. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, Eren M, Sahin M, Eroğlu E, Mutlu B, Kozan O. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012 Jun;40(4):298-308. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2012.65031. PMID: 22951845.
15. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. Circulation. 2009 Jun 23;119(24):3070-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19506115; PMCID: PMC2775498.
16. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):559-573. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231333.
17. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018 Aug 28;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646. PMID: 29792299; PMCID: PMC6202181.
18. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017 Dec;19(12):1624-1634. doi: 10.1002/ejhf.945. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28948683.
19. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2017 Jun;10(6):e003875. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875. PMID: 28615366.
20. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
21. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J

Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.

22. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X. Epub 2018 Nov 11. PMID: 30429050; PMCID: PMC6319251.
23. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation. 2003 Aug 26;108(8):977-82. doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79. Epub 2003 Aug 11. PMID: 12912813.
24. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019 Jun;21(6):715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494. PMID: 31222929.
25. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Dec 1;18(12):1301-1310. doi: 10.1093/ehjci/jex244. PMID: 29045589.
26. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. J Heart Lung Transplant. 2008 Oct;27(10):1065-72. doi: 10.1016/j.healun.2008.07.021. PMID: 18926395.
27. Truby LK, Rogers JG. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. JACC Heart Fail. 2020 Jul;8(7):523-536. doi: 10.1016/j.jchf.2020.01.014. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32535126.
28. Garascia A, Palazzini M, Tedeschi A, Sacco A, Oliva F, Gentile P. Advanced heart failure: from definitions to therapeutic options. Eur Heart J Suppl. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C283-C291. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad028. PMID: 37125285; PMCID: PMC10132575.
29. Delicce AV, Makaryus AN. Physiology, Frank Starling Law. 2023 Jan 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29262149.
30. Opie LH, Commerford PJ, Gersh BJ, Pfeffer MA. Controversies in ventricular remodelling. Lancet. 2006 Jan 28;367(9507):356-67. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68074-4. PMID: 16443044.
31. Weinberger MH, Aoi W, Henry DP. Direct effect of beta-adrenergic stimulation on renin release by the rat kidney slice in vitro. Circ Res. 1975 Sep;37(3):318-24. doi: 10.1161/01.res.37.3.318. PMID: 1157220.

32. Bekheirnia MR, Schrier RW. Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. Curr Opin Pharmacol. 2006 Apr;6(2):202-7. doi: 10.1016/j.coph.2005.09.008. Epub 2006 Feb 17. PMID: 16483846.
33. Nohria, A., Cusco, J.A., Creager, M.A. (2005). Neurohumoral, Renal, and Vascular Adjustments in Heart Failure. In: Colucci, W.S. (eds) Atlas of HEART FAILURE. Current Medicine Group, London. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4558-0_6
34. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol. 2015 Mar 17;65(10):1029-41. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033. PMID: 25766951.
35. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides. 2019 Jan;111:18-25. doi: 10.1016/j.peptides.2018.05.012. Epub 2018 May 31. PMID: 29859763.
36. Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. Hypertension. 1991 Jun;17(6 Pt 2):1152-5. doi: 10.1161/01.hyp.17.6.1152. PMID: 2045161.
37. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. 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. 1994 Jul;90(1):195-203. doi: 10.1161/01.cir.90.1.195. PMID: 8025996.
38. Kuwahara K, Nakao K. Regulation and significance of atrial and brain natriuretic peptides as cardiac hormones. Endocr J. 2010;57(7):555-65. doi: 10.1507/endocrj.k10e-150. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20571250.
39. Michel T, Nougué H, Cartailler J, Lefèvre G, Sadoune M, Picard F, et al. proANP Metabolism Provides New Insights Into Sacubitril/Valsartan Mode of Action. Circ Res. 2022 May 27;130(11):e44-e57. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320882. Epub 2022 Apr 29. PMID: 35485239.
40. Semenov AG, Tamm NN, Seferian KR, Postnikov AB, Karpova NS, Serebryanaya DV, et al. Processing of pro-B-type natriuretic peptide: furin and corin as candidate convertases. Clin Chem. 2010 Jul;56(7):1166-76. doi: 10.1373/clinchem.2010.143883. Epub 2010 May 20. PMID: 20489134.
41. Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, Cataliotti A, Sandberg SM, Redfield MM, et al. Immunoreactivity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. Hypertension. 2007 May;49(5):1114-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.081083. Epub 2007 Mar 19. PMID: 17372040.
42. Ralat LA, Guo Q, Ren M, Funke T, Dickey DM, Potter LR, et al. Insulin-degrading enzyme modulates the natriuretic peptide-mediated signaling response. J Biol Chem. 2011 Feb 11;286(6):4670-9. doi: 10.1074/jbc.M110.173252. Epub 2010 Nov 22. PMID: 21098034; PMCID: PMC3039328.

43. Bayes-Genis A, Barallat J, Richards AM. A Test in Context: Neprilysin: Function, Inhibition, and Biomarker. J Am Coll Cardiol. 2016 Aug 9;68(6):639-653. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.060. PMID: 27491909.
44. Brandt I, Lambeir AM, Ketelslegers JM, Vanderheyden M, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl-peptidase IV converts intact B-type natriuretic peptide into its des-SerPro form. Clin Chem. 2006 Jan;52(1):82-7. doi: 10.1373/clinchem.2005.057638. Epub 2005 Oct 27. PMID: 16254193.
45. Richards AM. The renin-angiotensin-aldosterone system and the cardiac natriuretic peptides. Heart. 1996 Nov;76(3 Suppl 3):36-44. doi: 10.1136/hrt.76.3_suppl_3.36. PMID: 8983665; PMCID: PMC484487.
46. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. Front Physiol. 2018 Jun 5;9:692. doi: 10.3389/fphys.2018.00692. PMID: 29922182; PMCID: PMC5996066.
47. Yan W, Sheng N, Seto M, Morser J, Wu Q. Corin, a mosaic transmembrane serine protease encoded by a novel cDNA from human heart. J Biol Chem. 1999 May 21;274(21):14926-35. doi: 10.1074/jbc.274.21.14926. PMID: 10329693.
48. Chen S, Cao P, Dong N, Peng J, Zhang C, Wang H, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure. Nat Med. 2015 Sep;21(9):1048-53. doi: 10.1038/nm.3920. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26259032; PMCID: PMC4710517.
49. Zhang X, Gu X, Zhang Y, Dong N, Wu Q. Corin: A Key Mediator in Sodium Homeostasis, Vascular Remodeling, and Heart Failure. Biology (Basel). 2022 May 7;11(5):717. doi: 10.3390/biology11050717. PMID: 35625445; PMCID: PMC9138375.
50. Dong N, Chen S, Wang W, Zhou Y, Wu Q. Corin in clinical laboratory diagnostics. Clin Chim Acta. 2012 Feb 18;413(3-4):378-83. doi: 10.1016/j.cca.2011.10.032. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22093942; PMCID: PMC3246062.
51. Nishikimi T, Nakagawa Y, Minamino N, Ikeda M, Tabei K, Fujishima A, et al. Pro-B-type natriuretic peptide is cleaved intracellularly: impact of distance between O-glycosylation and cleavage sites. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2015 Sep 15;309(6):R639-49. doi: 10.1152/ajpregu.00074.2015. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26136529.
52. Molloy SS, Thomas L, VanSlyke JK, Stenberg PE, Thomas G. Intracellular trafficking and activation of the furin proprotein convertase: localization to the TGN and recycling from the cell surface. EMBO J. 1994 Jan 1;13(1):18-33. doi: 10.1002/j.1460-2075.1994.tb06231.x. PMID: 7508380; PMCID: PMC394775.
53. Nakayama K. Furin: a mammalian subtilisin/Kex2p-like endoprotease involved in processing of a wide variety of precursor proteins. Biochem J. 1997 Nov 1;327 (Pt 3)(Pt 3):625-35. doi: 10.1042/bj3270625. PMID: 9599222; PMCID: PMC1218878.
54. Kuwahara K. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. Pharmacol Ther. 2021 Nov;227:107863. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107863. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894277.

55. Huntley BK, Sandberg SM, Heublein DM, Sangaralingham SJ, Burnett JC Jr, Ichiki T. Pro-B-type natriuretic peptide-1-108 processing and degradation in human heart failure. Circ Heart Fail. 2015 Jan;8(1):89-97. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001174. Epub 2014 Oct 22. PMID: 25339504; PMCID: PMC4303547.
56. Semenov AG, Postnikov AB, Tamm NN, Seferian KR, Karpova NS, Bloshchitsyna MN, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Serebryanaya DV, Katrukha AG. Processing of pro-brain natriuretic peptide is suppressed by O-glycosylation in the region close to the cleavage site. Clin Chem. 2009 Mar;55(3):489-98. doi: 10.1373/clinchem.2008.113373. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19168558.
57. Lee R, Xu B, Rame JE, Felkin LE, Barton P, Dries DL. Regulated inositol-requiring protein 1-dependent decay as a mechanism of corin RNA and protein deficiency in advanced human systolic heart failure. J Am Heart Assoc. 2014 Dec;3(6):e001104. doi: 10.1161/JAHA.114.001104. PMID: 25516437; PMCID: PMC4338699.
58. Chen S, Sen S, Young D, Wang W, Moravec CS, Wu Q. Protease corin expression and activity in failing hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010 Nov;299(5):H1687-92. doi: 10.1152/ajpheart.00399.2010. Epub 2010 Aug 27. PMID: 20802129; PMCID: PMC2993205.
59. Dong N, Chen S, Yang J, He L, Liu P, Zheng D, et al. Plasma soluble corin in patients with heart failure. Circ Heart Fail. 2010 Mar;3(2):207-11. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.903849. Epub 2010 Jan 8. PMID: 20061521; PMCID: PMC2879139.
60. Rame JE, Tam SW, McNamara D, Worcel M, Sabolinski ML, Wu AH, et al. Dysfunctional corin i555(p568) allele is associated with impaired brain natriuretic peptide processing and adverse outcomes in blacks with systolic heart failure: results from the Genetic Risk Assessment in Heart Failure substudy. Circ Heart Fail. 2009 Nov;2(6):541-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.866822. Epub 2009 Sep 28. PMID: 19919978; PMCID: PMC2779580.
61. Miller WL, Phelps MA, Wood CM, Schellenberger U, Van Le A, Perichon R, et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Circ Heart Fail. 2011 May;4(3):355-60. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.960260. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21292992.
62. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077. Epub 2014 Aug 30. PMID: 25176015.
63. Marks AR. Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. J Clin Invest. 2013 Jan;123(1):46-52. doi: 10.1172/JCI62834. Epub 2013 Jan 2. PMID: 23281409; PMCID: PMC3533269.
64. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Energy metabolism in heart failure. J Physiol. 2004 Feb 15;555(Pt 1):1-13. doi: 10.1113/jphysiol.2003.055095. Epub 2003 Dec 5. PMID: 14660709; PMCID: PMC1664831.
65. Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, Birks E, Blume E, Cowger J, et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A

10- Year Update. J Heart Lung Transplant. 2023 Jul;42(7):e1-e222. doi: 10.1016/j.healun.2022.12.004. Epub 2023 May 25. PMID: 37245143.

66. Chen K, Miller EJ, Sadeghi MM. PET-Based Imaging of Ischemic Heart Disease. PET Clin. 2019 Apr;14(2):211-221. doi: 10.1016/j.cpet.2018.12.003. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30826019; PMCID: PMC6426655.
67. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011 Apr 28;364(17):1607-16. doi: 10.1056/NEJMoa1100356. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21463150; PMCID: PMC3415273.
68. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, Greenwood JP, Weerackody R, Ryan M, et al. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. N Engl J Med. 2022 Oct 13;387(15):1351-1360. doi: 10.1056/NEJMoa2206606. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027563.
69. González-Ferrero T, Bergonti M, López-Canoa JN, Arias FG, Eiras Penas S, Spera F, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with arrhythmia-induced cardiomyopathy: a prospective multicentre study. ESC Heart Fail. 2023 Oct;10(5):3055-3066. doi: 10.1002/ehf2.14448. Epub 2023 Aug 18. PMID: 37593841; PMCID: PMC10567669.
70. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018 Dec 13;379(24):2307-2318. doi: 10.1056/NEJMoa1806640. Epub 2018 Sep 23. PMID: 30280640.
71. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987 Jun 4;316(23):1429-35. doi: 10.1056/NEJM198706043162301. PMID: 2883575.
72. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001 May 31;344(22):1651-8. doi: 10.1056/NEJM200105313442201. PMID: 11386263.
73. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999 Sep 2;341(10):709-17. doi: 10.1056/NEJM199909023411001. PMID: 10471456.
74. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. Circ Heart Fail. 2016 Mar;9(3):e002744. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002744. PMID: 26915374.
75. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.

76. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
77. DeFronzo RA, Hompesch M, Kasichayanula S, Liu X, Hong Y, Pfister M, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):3169-76. doi: 10.2337/dc13-0387. Epub 2013 Jun 4. PMID: 23735727; PMCID: PMC3781504.
78. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, Leslie B, List J. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2013 Sep;15(9):853-62. doi: 10.1111/dom.12127. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23668478; PMCID: PMC3906841.
79. Fonseca-Correa JI, Correa-Rotter R. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Mechanisms of Action: A Review. Front Med (Lausanne). 2021 Dec 20;8:777861. doi: 10.3389/ fmed. 2021.777861. PMID: 34988095; PMCID: PMC8720766.
80. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. JAMA. 2007 Mar 28;297(12):1319-31. doi: 10.1001/jama.297.12.1319. Epub 2007 Mar 25. PMID: 17384437.
81. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol. 2014 Feb 1;113(3):497-503. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033. Epub 2013 Nov 9. PMID: 24332674.
82. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail. 2013 May;15(5):551-9. doi: 10.1093/eurjhf/hft010. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23355060; PMCID: PMC3707428.
83. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med. 2004 Nov 11;351(20):2049-57. doi: 10.1056/NEJMoa042934. Epub 2004 Nov 8. Erratum in: N Engl J Med. 2005 Mar 24;352(12):1276. PMID: 15533851.
84. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2009 Apr 15;103(8):1113-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.12.028. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19361599; PMCID: PMC2856942.
85. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185990.
86. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Effect of Ejection Fraction on Clinical Outcomes in Patients Treated With Omecamtiv Mecarbil in GALACTIC-

HF. J Am Coll Cardiol. 2021 Jul 13;78(2):97-108. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.065. Epub 2021 May 17. PMID: 34015475.

87. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008 Jun 19;358(25):2678-87. doi: 10.1056/NEJMoa0800456. Erratum in: N Engl J Med. 2010 Sep 30;363(14):1384. PMID: 18565860.
88. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005 Jan 20;352(3):225-37. doi: 10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: N Engl J Med. 2005 May 19;352(20):2146. PMID: 15659722.
89. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013 Dec;34(46):3547-56. doi: 10.1093/eurheartj/eht290. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23900696; PMCID: PMC3855551.
90. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009 Oct 1;361(14):1329-38. doi: 10.1056/NEJMoa0906431. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19723701.
91. Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP. Iron Deficiency in Heart Failure: Looking Beyond Anaemia. Heart Lung Circ. 2016 Mar;25(3):209-16. doi: 10.1016/j.hlc.2015.06.827. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26669811.
92. Ghafourian K, Shapiro JS, Goodman L, Ardehali H. Iron and Heart Failure: Diagnosis, Therapies, and Future Directions. JACC Basic Transl Sci. 2020 Mar 23;5(3):300-313. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.08.009. PMID: 32215351; PMCID: PMC7091506.
93. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. Eur Heart J. 2014 Sep 21;35(36):2468-76. doi: 10.1093/eurheartj/ehu235. Epub 2014 Jun 13. PMID: 24927731.
94. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: Eur Heart J. 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613. PMID: 37622666.
95. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014 Feb;35(7):455-69. doi: 10.1093/eurheartj/eht386. Epub 2013 Oct 27. PMID: 24164864.
96. Uijl A, Koudstaal S, Direk K, Denaxas S, Groenwold RHH, Banerjee A, et al. Risk factors for incident heart failure in age- and sex-specific strata: a population-based cohort using linked

electronic health records. Eur J Heart Fail. 2019 Oct;21(10):1197-1206. doi: 10.1002/ejhf.1350. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30618162; PMCID: PMC7074015.

97. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. Lancet Respir Med. 2018 May;6(5):368-378. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29477448.
98. Khayat R, Small R, Rathman L, Krueger S, Gocke B, Clark L, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure: identifying and treating an important but often unrecognized comorbidity in heart failure patients. J Card Fail. 2013 Jun;19(6):431-44. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.04.005. PMID: 23743494; PMCID: PMC3690313.
99. Dursunoğlu D, Dursunoğlu N. Kalp yetersizliği ve uyku apnesi [Heart failure and sleep apnea]. Turk Kardiyol Dern Ars. 2010 Mar;38(2):135-43. Turkish. PMID: 20473019.
100. Loncar G, Springer J, Anker M, Doehner W, Lainscak M. Cardiac cachexia: hic et nunc. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Jun;7(3):246-60. doi: 10.1002/jcsm.12118. Epub 2016 Jul 1. PMID: 27386168; PMCID: PMC4929818.
101. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. Circulation. 1991 Mar;83(3):778-86. doi: 10.1161/01.cir.83.3.778. PMID: 1999029.
102. Reddy HK, Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Hemodynamic, ventilatory and metabolic effects of light isometric exercise in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1988 Aug;12(2):353-8. doi: 10.1016/0735-1097(88)90405-6. PMID: 3392326.
103. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, Agostoni P, Coats AJ, Conraads V, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2014 Sep;16(9):929-41. doi: 10.1002/ejhf.156. Epub 2014 Sep 1. PMID: 25175894.
104. Peterson LR, Schechtman KB, Ewald GA, Geltman EM, de las Fuentes L, Meyer T, et al. Timing of cardiac transplantation in patients with heart failure receiving beta-adrenergic blockers. J Heart Lung Transplant. 2003 Oct;22(10):1141-8. doi: 10.1016/s1053-2498(02)01225-1. PMID: 14550824.
105. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 1996 Feb;27(2):345-52. doi: 10.1016/0735-1097(95)00464-5. PMID: 8557904.
106. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. Am Heart J. 2002 Mar;143(3):418-26. doi: 10.1067/mhj.2002.120772. PMID: 11868046.

107. Uren NG, Davies SW, Agnew JE, Irwin AG, Jordan SL, Hilson AJ, et al. Reduction of mismatch of global ventilation and perfusion on exercise is related to exercise capacity in chronic heart failure. Br Heart J. 1993 Sep;70(3):241-6. doi: 10.1136/hrt.70.3.241. PMID: 8398494; PMCID: PMC1025303.
108. Wada O, Asanoi H, Miyagi K, Ishizaka S, Kameyama T, Seto H, et al. Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. Am Heart J. 1993 Mar;125(3):790-8. doi: 10.1016/0002-8703(93)90173-7. PMID: 8438708.
109. Mapelli M, Salvioni E, Mattavelli I, Vignati C, Galotta A, Magrì D, et al. Cardiopulmonary exercise testing and heart failure: a tale born from oxygen uptake. Eur Heart J Suppl. 2023 Apr 26;25(Suppl C):C319-C325. doi: 10.1093/eurheartjsupp/suad057. PMID: 37125287; PMCID: PMC10132578.
110. Hernandez GA, Lemor A, Blumer V, Rueda CA, Zalawadiya S, Stevenson LW, et al. Trends in Utilization and Outcomes of Pulmonary Artery Catheterization in Heart Failure With and Without Cardiogenic Shock. J Card Fail. 2019 May;25(5):364-371. doi: 10.1016/j.cardfail.2019.03.004. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30858119.
111. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019 Jan 24;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018. PMID: 30545974; PMCID: PMC6351334.
112. Dang NC, Topkara VK, Mercando M, Kay J, Kruger KH, Aboodi MS, et al. Right heart failure after left ventricular assist device implantation in patients with chronic congestive heart failure. J Heart Lung Transplant. 2006 Jan;25(1):1-6. doi: 10.1016/j.healun.2005.07.008. Epub 2005 Dec 9. PMID: 16399523.
113. Chriqui LE, Monney P, Kirsch M, Tozzi P. Prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation in patients with heart failure: a meta-analysis comparing echocardiographic parameters. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2021 Oct 29;33(5):784-792. doi: 10.1093/icvts/ivab177. PMID: 34368839; PMCID: PMC8691721.
114. He Q, Lin Y, Zhu Y, Gao L, Ji M, Zhang L, et al. Clinical Usefulness of Right Ventricle-Pulmonary Artery Coupling in Cardiovascular Disease. J Clin Med. 2023 Mar 27;12(7):2526. doi: 10.3390/jcm12072526. PMID: 37048609; PMCID: PMC10095537.
115. Aymami M, Amsallem M, Adams J, Sallam K, Moneghetti K, Wheeler M, et al. The Incremental Value of Right Ventricular Size and Strain in the Risk Assessment of Right Heart Failure Post - Left Ventricular Assist Device Implantation. J Card Fail. 2018 Dec;24(12):823-832. doi: 10.1016/j.cardfail.2018.10.012. Epub 2018 Oct 26. PMID: 30539717.
116. Magunia H, Dietrich C, Langer HF, Schibilsky D, Schlensak C, Rosenberger P, et al. 3D echocardiography derived right ventricular function is associated with right ventricular failure and mid-term survival after left ventricular assist device implantation. Int J Cardiol. 2018 Dec 1;272:348-355. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.06.026. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29903518.
117. Jorde UP, Saeed O, Koehl D, Morris AA, Wood KL, Meyer DM, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on Magnetically Levitated Devices. Ann Thorac

Surg. 2024 Jan;117(1):33-44. doi: 10.1016/j.athoracsur.2023.11.004. Epub 2023 Nov 8. PMID: 37944655.

118. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg. 2018 Jan;7(1):3-11. doi: 10.21037/acs.2017.09.18. PMID: 29492379; PMCID: PMC5827119.
119. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, Cowger JA, Hall S, Salerno CT, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. JAMA. 2022 Sep 27;328(12):1233-1242. doi: 10.1001/jama.2022.16197. PMID: 36074476; PMCID: PMC9459909.
120. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, Coats AJS, Crespo Leiro MG, de Boer RA, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018 Jan;20(1):3-15. doi: 10.1002/ejhf.979. Epub 2017 Sep 18. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2018 Oct;20(10):1501. doi: 10.1002/ejhf.1186. PMID: 28925073.
121. Felker GM, Whellan D, Kraus WE, Clare R, Zannad F, Donahue M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and exercise capacity in chronic heart failure: data from the Heart Failure and a Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION) study. Am Heart J. 2009 Oct;158(4 Suppl):S37-44. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.011. PMID: 19782787; PMCID: PMC3748954.
122. Pucci G, Alessio S, Russo A, Cerasari A, Dominioni I, Sanesi L, et al. Relationship between echocardiographic and functional parameters in patients with heart failure undergoing cardiopulmonary exercise test. Minerva Cardioangiol. 2020 Apr;68(2):72-80. doi: 10.23736/S0026-4725.20.05179-8. PMID: 32429626.
123. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Validation of peak exercise oxygen consumption and the Heart Failure Survival Score for serial risk stratification in advanced heart failure. Am J Cardiol. 2005 Mar 15;95(6):734-41. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.11.024. PMID: 15757599.
124. Niu Y, Zhou T, Zhang S, Li W, Wang K, Dong N, et al. Corin deficiency impairs cardiac function in mouse models of heart failure. Front Cardiovasc Med. 2023 Aug 11;10:1164524. doi: 10.3389/fcvm.2023.1164524. PMID: 37636304; PMCID: PMC10450958.
125. Niu Y, Zhang S, Gu X, Zhou T, Li F, Liu M, et al. Recombinant Soluble Corin Improves Cardiac Function in Mouse Models of Heart Failure. J Am Heart Assoc. 2021 Apr 6;10(7):e019961. doi: 10.1161/JAHA.120.019961. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759549; PMCID: PMC8174325.
126. Tripathi R, Wang D, Sullivan R, Fan TH, Gladysheva IP, Reed GL. Depressed Corin Levels Indicate Early Systolic Dysfunction Before Increases of Atrial Natriuretic Peptide/B-Type Natriuretic Peptide and Heart Failure Development. Hypertension. 2016 Feb;67(2):362-7. doi:

10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06300. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26667411; PMCID: PMC4790413.

127. Gladysheva IP, Wang D, McNamee RA, Houng AK, Mohamad AA, Fan TM, et al. Corin overexpression improves cardiac function, heart failure, and survival in mice with dilated cardiomyopathy. Hypertension. 2013 Feb;61(2):327-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193631. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23232642; PMCID: PMC3728819.
128. Yu Z, Lu X, Xu W, Jin M, Tao Y, Zhou X. Serum corin is associated with the risk of chronic heart failure. Oncotarget. 2017 Nov 1;8(59):100353-100357. doi: 10.18632/oncotarget.22227. PMID: 29245983; PMCID: PMC5725025.
129. Ibebuogu UN, Gladysheva IP, Houng AK, Reed GL. Decompensated heart failure is associated with reduced corin levels and decreased cleavage of pro-atrial natriuretic peptide. Circ Heart Fail. 2011 Mar;4(2):114-20. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.895581. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21216831; PMCID: PMC3840730.