

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İDİYOPATİK DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA
FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİ VE SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ
DR. ANIL AVCI

KLİNİK ŞEFİ
DOÇ. DR. ALİ METİN ESEN

İSTANBUL 2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	1
Kısaltmalar	2
ÖZET	3
GENEL BİLGİLER	6
KARDİYOMİYOPATİ.....	6
FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİ	19
ÜRİK ASİT	31
ÇALIŞMA.....	37
GİRİŞ VE AMAÇ.....	37
MATERYAL VE METOD	37
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA	45
SONUÇ	46
KAYNAKLAR	48

Kısaltmalar

1. KKY: Kronik kalp yetersizliği
2. FMY: Fonksiyonel mitral yetersizliği
3. ÜA: Ürik asit
4. AF: Atrial fibrilasyon
5. İDKMP: İdiyopatik dilate kardiyomiyopati
6. BNP: B-tipi natriüretik peptid
7. SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volüm
8. SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volüm
9. EF: Ejeksiyon fraksiyonu
10. VYA: Vücut yüzey alanı
11. SAVİ: Sol atriyal volüm indeksi
12. PISA: Proksimal izovelo site yüzey alanı
13. EROA: Efektif regürjitan orifis area
14. TA: Tenting area
15. DKMP: Dilate kardiyomiyopati
16. ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
17. KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
18. ICD: İmplant edilebilir kardiyoverter defibrilatör
19. MY: Mitral yetersizliği
20. GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
21. LBBB: Sol dal bloğu
22. HRR: Heart rate recovery
23. CRP: C-reaktif protein
24. hs-CRP: High sensitif C-reaktif protein
25. TNF: Tümör nekroz faktör
26. Tn: Troponin
27. TD: Tenting distance
28. TV: Tenting volüm
29. VK: Vena kontrakta
30. XO: Ksantin oksidaz

İDİYOPATİK DİLATE KARDİYOMİYOPATİ HASTALARINDA FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİ VE SERUM ÜRİK ASİT SEVİYESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Amaç

Kronik kalp yetersizliği (KKY) hastalarında olası prognozu öngörebilmek ve ölüm riskini belirlemek için bir dizi mortalite prediktörleri belirlenmiştir. Bu mortalite prediktörlerinden birtanesi olan fonksiyonel mitral yetersizliği (FMY) prognozu olumsuz etkilemekte, hemodinamik bozulmaya, volüm yükü artışına ve semptomların kötüleşmesine sebep olmaktadır. Kalp yetersizliğinde oksidatif stres düzeyini yansıtan serum ürik asit (ÜA) seviyesi artmış mortalite ile ilişkili diğer bir prognostik gösterge olup yeniden hastaneye yatış veya ölüm için yüksek riskli hastaları belirlemektedir. Kalp yetersizliğinde kötü prognostik gösterge olan bu iki durum arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir. Hemodinamik bozulma ve nörohormonal aktivasyon sebebiyle oksidatif stres düzeyinde artışa sebep olabilecek FMY'nin varlığı ve derecesi ile oksidatif stres düzeyini gösteren ÜA arasında bir ilişki bulunabilir. Bu çalışmadaki amaç FMY ve serum ÜA seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya atriyal fibrilasyonu (AF) olmayan sinüs ritminde toplam 62 idiyopatik dilate kardiyomiyopati (İDKMP) hastası dahil edildi. Kreatinin değeri 2mgr/dl'den büyük olan veya hemodiyaliz tedavisi gören hastalar dışlandı. Hastalardan serum ÜA, B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve kreatinin seviyelerinin ölçümü için venöz kan örneği alındı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuz önerilerine uygun şekilde ekokardiyografik inceleme gerçekleştirildi. Modifiye Simpson metodu ile sol ventrikül sistol sonu volüm (SVSSV), sol ventrikül diyastol sonu volüm (SVDSV), sol

ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçüldü. Alan-uzunluk metodu ile hesaplanan sol atriyal volüm, vücut yüzey alanına (VYA) bölünerek sol atriyal volüm indeksi (SAVİ) tespit edildi. Mitral yetersizliği olan ve proksimal izovelocity yüzey alanı (PISA) izlenen hastalarda PISA yöntemi ile efektif regürjitan orifis area (EROA) hesaplandı. Tenting area (TA) parasternal uzun eksen görüntüde midsistolde mitral anülüs ve mitral kapak koaptasyon noktası arasındaki alanın planimetrik olarak ölçülmesiyle elde edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen İDKMP hastaları (ortalama yaş=48,5±13.5, n=62) mitral kapak EROA değerine göre ileri FMY olan grup A (EROA $\geq 0.2\text{cm}^2$, n=27) ve ileri FMY olmayan grup B (EROA $< 0.2\text{cm}^2$, n=35) olacak şekilde ikiye ayrıldı.

Grup A ve B arasında serum ÜA seviyesini etkileyebilecek yaş, VYA ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 50.70±15.30 vs 46.80±11.89; p=0.263, 1.82±0.17m² vs 1.83±0.18m²; p=0.570 ve 0.98±0.22mg/dl vs 0.87±0.17mg/dl; p=0.075).

Her iki grup için ortalama ÜA değerleri hiperürisemik sınırlarda olmamakla beraber grup A'da serum ÜA seviyesi grup B'ye göre anlamlı derecede yüksekti (6.33±1.60 mg/dl vs 5.42±1.16mg/dl; p=0.012) ve tüm hastalar incelendiğinde TA ile serum ÜA seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu (r=0.351, p=0.005).

Grup A'da NYHA fonksiyonel sınıf (2.77±0.57 vs 2.00±0.34; p<0.001), BNP (637.11±596.39pg/ml vs 148.74±238.28pg/ml; p<0.001), TA (4.52±1.11cm² vs 2.85±0.96cm²; p<0.001), SAVİ (58.73±18.44ml/m² vs 30.37±9.77ml/m²; p<0.001), SVSSV (165.81±52.16ml vs 119.77±43.49ml; p<0.001), SVDSV (232.48±68.90ml vs 176.74±49.76ml; p<0.001) değerleri grup B'ye göre anlamlı derecede yüksekti, EF ise anlamlı derecede düşüktü (%28.51±5.12 vs %33.11±6.67; p=0.002).

Tüm hastalar incelendiğinde TA ile BNP, SAVİ, SVSSV, SVDSV gibi volüm yükünü gösteren parametreler arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=0.605 p<0.001, r=0.594 p<0.001, r=0.404 p=0.001, r=0.401 p=0.001).

Tüm hastalar incelendiğinde serum ÜA seviyesi de SAVİ, BNP, SVSSV, SVDSV ile pozitif korelasyon gösterdi (sırasıyla r=0.365 p=0.004, r=0.301 p=0.017, r=0.281 p=0.027, r=0.268 p=0.035).

Sonuç

Bu çalışmada idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında serum ürik asit seviyesinin fonksiyonel mitral yetersizliği derecesi ile uyumlu olarak yükseldiği tespit edildi.

GENEL BİLGİLER

KARDİYOMİYOPATİ

Tanım ve sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Kardiyoloji Federasyon ve Topluluğu 1980 yılında kardiyomiyopatiyi ‘sebebi bilinmeyen kalp kası hastalığı’ olarak tanımlamıştır¹. Zaman içinde etyoloji ve patolojinin daha iyi anlaşılması ve bu tanımın yetersiz kalması nedeniyle 1995 yılında ‘kardiyak disfonksiyon ile ilişkili kalp kası hastalığı’ olarak tekrar tanımlanmış, ateroskleroz, hipertansiyon ve kapak hastalığı nedeniyle gelişen kardiyak disfonksiyonu dahil edecek şekilde etyolojiye yönelik yeni bir sınıflandırma yapılmıştır².

1995 Dünya Sağlık Örgütü kardiyomiyopati sınıflandırması²

A- Fonksiyonel kardiyomiyopati

1- Dilate kardiyomiyopati

- İdiyopatik
- Familial /genetik
- Viral/immun
- Alkol/toksik
- İskemi gibi spesifik etyolojiler

2- Hipertrofik kardiyomiyopati

3- Restriktif kardiyomiyopati

- İdiyopatik
- Başka hastalıkla ilişkili (amiloidoz vs)

4-Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi

5-Sınıflandırılmayan kardiyomiyopatiler

- Fibroelastozis

- Noncompaction
- Sistolik disfonksiyon ile minimal dilatasyon
- Mitokondriyal tutulum

B- Spesifik kardiyomiyopatiler

- 1- İskemik kardiyomiyopati
- 2- Valvüler kardiyomiyopati
- 3- Hipertansif kardiyomiyopati
- 4- İnflamatuvar kardiyomiyopati
 - İdiyopatik
 - Otoimmün
 - İnfeksiyöz
- 5- Metabolik kardiyomiyopati
 - Endokrin (hipotiroidizm, Diabetes Mellitus, akromegali vs)
 - Ailesel depo hastalıkları ve infiltrasyonlar (Hemokromatozis, glikojen depo hastalıkları, Fabry-Anderson hastalığı vs)
 - Eksiklik (anemi, beri-beri, Kwashiorkor vs)
 - Amiloid
- 6- Genel sistem hastalıkları
 - Bağ dokusu bozuklukları (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, skleroderma vs)
 - İnfiltrasyonlar ve granülomlar (sarkoidoz, lösemi)
- 7- Musküler distrofiler (Duschenne, Becker , myotonik distrofiler)
- 8- Nöromusküler bozukluklar (Friedreich ataksisi, Noonan sendromu)
- 9- Duyarlılık ve toksik reaksiyonlar (alkol, radyasyon vs)
- 10- Peripartal kardiyomiyopati

2006 yılında Amerikan Kalp Derneği kardiyoloji çalışma grubu tarafından kardiyomiyopatiler 2 ana gruba ayrılmış ve şu şekilde tanımlanmıştır³. ‘Kardiyomiyopatiler genellikle (ama her zaman değil) uygunsuz ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu gösteren mekanik ve/veya elektriksel disfonksiyon ile ilişkili miyokard hastalıklarının heterojen bir grubudur ve sıklıkla genetik olan çeşitli nedenler dolayıcıdır. Kardiyomiyopatiler ya sadece kalbe sınırlıdır ya da sıklıkla kardiyovasküler ölüme veya ilerleyici kalp yetersizliği nedeniyle maluliyete neden olan genel sistemik bozuklukların parçasıdırlar’

2006 Amerikan kalp derneği kardiyomiyopati sınıflandırması³

A- Primer kardiyomiyopatiler

1- Genetik

- Hipertrofik
- Sol ventrikül noncompaction
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- Glikojen depo hastalıkları
- Mitokondriyal miyopatiler

2- Edinsel

- İnflamatuvar (miyokardit)
- Stres provoke (Tako-tsubo)
- Peripartum
- Taşikardik
- İnsülin bağımlı diyabetik anne bebeği

3- Karışık

- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati
- Restriktif kardiyomiyopati

B- Sekonder kardiyomiyopatiler

- 1- İnfiltratif (amiloidoz, Gaucher, Hurler sendromu vs)
- 2- Depo (hemokromatozis, glikojen depo hastalıkları, Fabry hastalığı vs)
- 3- Toksik (kemoteropikler, ilaçlar, ağır metal vs)
- 4- İnflamtuvar (sarkoidoz)
- 5- Endomiyokardiyal (endomyokardiyal fibrozis, Löffler endokarditi)
- 6- Endokrin (DM, hipo-hipertiroidizm, akromegali vs)
- 7- Nöromusküler/nörolojik (Friedreich ataksisi, Duchenne, Becker tipi muskuler distrofi, vs)
- 8- Nutrisyonel eksiklik (tiamin, karnitin, Kwashiorkor)
- 9- Otoimmün/kollojen (SLE, RA, skleroderma)
- 10- Kanser tedavisi sonucunda (Antraksilinler, siklofosfomid, radyasyon)

Dilate kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) sol veya her iki ventrikülde sistolik disfonksiyon ve dilatasyon ile karakterize miyokart hastalığıdır³. DKMP insidansı 100.000 de 5-8 kişi olup her yıl 10.000 ölüme ve 46.000 hospitalizasyona sebep olur, kardiyak transplantasyonun en sık sebebidir³⁻⁵. DKMP genetik, enfeksiyon, immunolojik, sitotoksik ve metabolik faktörlerin yol açtığı miyokart hasarı sonucu ortaya çıkmakta ve son ortak yol olan ventriküler disfonksiyon ve klinik kalp yetersizliği ile sonuçlanmaktadır^{5,6}.

ABD de konjestif kalp yetersizliğinin yaklaşık 1/4'ü DKMP'ye bağlıdır⁵. Egzersiz intoleransı, dispne, periferik ödem gibi kalp yetersizliği semptomları yavaş yavaş gelişir, bazı hastalar asemptomatiktir, bazı hastalarda ise miyokardit atağı sonrası akut olarak ortaya çıkabilir^{5,7}. Bu grup içinde peripartum kardiyomiyopati en iyi prognoza sahip iken infiltratif miyokardiyal hastalık, HIV enfeksiyonu ve doxorubicin tedavisi ile ilişkili kardiyomiyopatilerin mortalitesi yüksektir⁸.

Vakaların yaklaşık yarısında etyolojiye yönelik bir sebep bulunamaz ve idiyopatik olarak isimlendirilir⁸. Özellikle genetik faktörler, viral miyokardit ve otoimmünite sorumlu tutulan mekanizmalardır⁵. İDKMP'nin yaklaşık %20-35 i ailesel özellik gösterir, genellikle otozomal dominant geçiş ön plandadır, otozomal resesif kalıtım, X geçişli kalıtım ve daha az sıklıkla mitokondriyal DNA mutasyonları da gösterilmiştir^{3,5}. Sublinik bir viral miyokardit atağı sonrası direk sitotoksik hasar, apoptoz ve otoimmun reaksiyon sonucu gelişen miyokart hasarı DKMP'ye sebep olabilmektedir^{3,9}. Ancak İDKMP hastalarında miyokard dokusunda sorumlu virüsü ve viral antijenleri göstermek genellikle mümkün olmamakta, kardiyak biyopsilerin ancak %15 inde miyokardit bulguları tespit edilebilmektedir^{5,10}. Tedavisi spesifik bir neden bulunamadığı için standart kalp yetersizliği tedavisi olacaktır. Ancak ayrıntılı bir öykü, fizik muayene ve tetkikler sonucunda potansiyel geri döndürülebilir nedenleri (örn: taşikardik kardiyomiyopati, alkolik kardiyomiyopati, tiroit metabolizması bozuklukları vs) belirlemek önemlidir⁵.

Adrenerjik sistem ve renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonu temelinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) ile metoprolol ve carvedilol gibi beta blokerler yaşam süresini uzattığı kanıtlanmış ilaçlar olup kontrendikasyon dışında semptomatoloji ve etyolojiden bağımsız her hastaya başlanmalıdır^{5,6}. Aldosteron

inhibitörleri (spirinolakton) sol ventrikül EF'si %35'den küçük olan NYHA III-IV hastalarda mortalitede %30 azalma sağladığı gösterilen diğer bir ilaç grubudur¹¹. Diüretikler konjestif semptomlara yönelik kullanılabilecek uygun ilaçlardır ancak mortalite azalması ile ilişkili değildir. Digoksin kalp yetersizliği semptomlarını kontrol etmede ve AF varlığında kullanılabilir, hospitalizasyonu azalttığı gösterilmiştir ancak mortalite üzerine etkisi yoktur¹². Tromboembolik komplikasyonlardan korunmak için özellikle AF, intrakardiyak trombus varlığı ve tromboemboli öyküsü olan hastalarda antikoagülasyon sağlanabilir⁶. Sol ventrikül EF'si %35'den az, elektriksel senkronizasyon bozukluğu gösteren (QRS süresi > 120msn) ve optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan NYHA III-IV kalp yetersizliği hastalarında morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilen kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) sınıf I seviyesinde önerilmektedir⁷. Ayrıca hem iskemik hem iskemik olmayan sol ventrikül EF'si %35'in altında, NYHA II-III, optimal ilaç tedavisi alan ve bir yıldan fazla yaşam beklentisi olan kardiyomiyopati hastalarında ani kardiyak ölümü önlemek için primer koruma amaçlı implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisi önerilmektedir⁷. Kardiyak transplantasyon ise son evre kalp yetersizliğinde özellikle peak VO₂ değerinin 14ml/kg/dk'dan düşük, prognozun kötü olduğu seçilmiş hastalarda sağkalımı uzattığı gösterilmiş cerrahi tedavi yöntemidir^{7,13,14}.

Kalp yetersizliği hastalarında bir dizi mortalite prediktörleri belirlenmiştir. Bu göstergeler hastalarda optimal tedavinin uygulanabilmesi, gerekli doz titrasyonunun sağlanabilmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, yüksek riskli hastaların seçilmesi, girişimsel tedavilerden ve kardiyak transplantasyondan yarar görebilecek hastaların belirlenmesinde önem kazanmaktadır. Yaşam süresi ve hayat kalitesinin artırılması, tekrarlayan hospitalizasyonların, ani kardiyak ölümün ve kardiyovasküler mortalitenin azaltılmasında risk sınıflandırması ve kötü prognostik göstergeler varlığında daha agresif ve girişimsel tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi yarar sağlayabilir. Bu göstergeler konu devamında tartışılmıştır.

KALP YETERSİZLİĞİNDE KÖTÜ PROGNOSTİK GÖSTERGELER

NYHA fonksiyonel sınıf

Egzersiz kapasitesi ve semptom varlığı temel alınarak hazırlanan NYHA fonksiyonel sınıflandırmasının mortalite ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir^{7,15}. Digitalis Investigation Group çalışmasında KKY ve sinüs ritmi olan 7788 hasta NYHA fonksiyonel kapasitesine göre sınıflandırıldıktan sonra 37 ay boyunca takip edilmiş ve fonksiyonel kapasitesi NYHA III-IV olan hastalarda NYHA I-II olan hastalara göre tüm sebeplerden ölüm ve hastaneye yatış daha yüksek tespit edilmiştir¹⁵. ACEİ ile yapılan çalışmalar NYHA fonksiyonel sınıflandırmasının kalp yetersizliğindeki prognostik önemini açıkça ortaya koymaktadır^{16,17}.

Peak VO₂

Kalp yetersizliği hastalarında azalmış egzersiz toleransının mortalite prediktörü olduğu bilinmektedir. Maksimal egzersiz testinde peak oksijen tüketiminin (peak VO₂) ölçümü egzersiz kapasitesini belirler¹⁸. Peak VO₂ değerinin 10ml/kg/dk'dan küçük olması çok kötü prognoz ile ilişkili iken 14ml/kg/dk'dan büyük olması transplantasyon gerekliliğini dışlayabilir. Çünkü peak VO₂ değeri 14 ml/kg/dk'dan büyük olan hastalar ile kalp transplantasyonu olan hastaların benzer prognoza sahip olduğu görülmüştür¹³. Stelken ve ark.ları egzersiz testi esnasında yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığına göre beklenen VO₂ max değerinin %50 sine ulaşamayan hastaların kötü prognoza sahip olduklarını ve ulaşılan % VO₂ max değerinin mutlak VO₂ max değerine göre daha kuvvetli prediktör olduğunu bildirmiştir¹⁹.

Altı dakika yürüme testi

Altı dakika yürüme testi bir çeşit submaksimal egzersiz testi olup sonuçları peak VO₂ ölçümü ile iyi korelasyon gösterir^{20,21}. Peak VO₂ ölçümü için teknik ekipman ve personel ihtiyacı düşünüldüğünde fonksiyonel kapasite tayini için altı dk yürüme testi hızlı kolay ve ucuz bir yöntemdir²⁰. Yürüme mesafesi 300m'den az olan KKY hastalarının ölüm ve rehospitalizasyon riski 300m'den fazla olan hastalara oranla yüksektir^{21,22,23}.

EF

Genel bir görüş birliği olmamakla birlikte sol ventrikül EF'nin % 45-50'nin altında olması bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ilişkilidir⁷. EF'deki azalma kardiyovasküler mortalite, ani kardiyak ölüm, kalp yetersizliği ilişkili ölüm ve hospitalizasyon riskindeki artış ile korelasyon gösterirken bu ilişki sol ventrikül EF'sinin %45'in üstünde olduğu durumlarda bozulmaktadır²⁴. Val-Heft ve CHARM çalışmasında sol ventrikül EF'sinin %22'nin altında olması tüm sebepli ölümler açısından en riskli grubu tespit edilmiş olup sol ventrikül EF'sinde her %10'luk azalma artmış mortalite ile birlikte dir^{24,25}.

Diyastolik disfonksiyon

KKY hastalarında değişik derecelerde diyastolik disfonksiyon paterni izlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül restriktif doluş paterninin kardiyak ölümün en iyi prediktörü olduğu gösterilmiştir^{26,27,28}. KKY hastalarında sol ventrikül restriktif doluş basıncı varlığı daha düşük sol ventrikül EF, daha ileri MY, daha yüksek pulmoner arter basıncı, daha geniş sağ ventrikül ve daha yüksek NYHA fonksiyonel sınıf ile birlikte bulunmuştur^{27,29}. Pinamonti B ve ark.larının yaptığı çalışmada deselerasyon zamanının 115msn'den küçük olması transplantasyon gereksinimi ile ilişkili tespit edilmiştir²⁹. KKY hastalarında medikal tedavi ile restriktif patofizyolojinin geridönüşümü persistan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu bulunan hastalara göre daha iyi pronozu gösterir³⁰.

Fonksiyonel mitral yetersizliği

Konu devamında ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Sağ ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner arter basıncı

İskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliği hastalarında pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu artmış mortalite ile ilişkilidir³¹⁻³⁵. Bu hastalarda gelişen pulmoner hipertansiyon sonucunda prognoz sağ ventrikül performansına bağımlı hale gelir³⁶. Meluzin J ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada doku Doppler ile ölçülen triküs pit sistolik anuler hareketin 10.8cm/sn'den küçük olması kötü prognozün prediktörü olarak tespit edilmiştir³². Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu diğer bir prognostik gösterge^{33,34} olup de Groote P ve ark.ları sağ ventrikül ejeksiyon

fraksiyonu <%25, %25-35 ve >%35 olan orta derece kalp yetersizliği hastalarının 1 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %80, %90 ve %95; 2 yıllık sağkalım oranlarını ise %59, %77, %93 bulmuştur³⁴.

Nörohormonlar

Plasma norepinefrin³⁷, vasküler endotel hücreleri tarafından sekrete edilen bir nörohormon olan big endotelin-1 ve dolaşımdaki aktif hali olan endotelin-1 seviyesi³⁸⁻⁴⁰ hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile direk ilişkilidir. Val-HeFT çalışmasında hospitalizasyon ve mortalite için en kuvvetli prediktör nörohormonlar sırasıyla BNP, big endotelin-1, norepinefrin, endotelin-1, plasma renin aktivitesi ve aldosteron olarak tespit edilmiştir⁴¹. KKY hastalarında arginin-vazopressin sentezindeki artış, vücut sıvısında artma, dilusyonel hiponatremi ve vazokonstriksiyona sebep olur, akut ve kronik kalp yetmezliğinde artmış mortaliteye işaret eder^{40,42}.

Natriüretik peptidler

Gerek akut gerekse kronik kalp yetersizliği hastalarında BNP ve NT-pro-BNP tanısal özelliğın yanında hastalık ciddiyetini, rehospitalizasyon riskini ve mortaliteyi gösteren önemli biyokimyasal parametrelerdir⁴³⁻⁴⁸. BNP'nin prognostik değeri geleneksel yöntemlere göre (NYHA fonksiyonel kapasite, peak VO₂, kalp yetersizliği yaşam skoru, serum kreatinin, EF) daha üstün olduğu gösterilmiştir⁴³. Ayrıca BNP nin ani kardiyak ölümü predikte edebilmesi daha girişken tedavi seçeneklerine yönlendirmede yardımcı olabilir⁴⁹. Semptomatik kalp yetersizliği hastalarında atriyal natriüretik peptid, BNP, norepinefrin ve endotelin-1 seviyelerinin sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkisinin incelendiğı ve tüm belirteçlerle korelasyon saptandığı bir çalışmada sadece BNP seviyesi artmış diyastol sonu basıncın bağımsız prediktörü olarak tespit edilmiştir⁵¹. Logeart D ve ark.ları dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle başvuran hastalarda taburculuk öncesi BNP seviyesinin 700 ng/l üzerinde olmasını erken rehospitalizasyon ve ölüm için yüksek riskli bulmuşlardır⁵¹. Jourdain P ve ark.larının yaptıkları 220 kişinin dahil edildiğı multimerkezli bir çalışmada BNP seviyesi 100pg/ml altı olacak şekilde yapılan tedavi ile klinik gözleme dayanılarak yapılan tedavi karşılaştırılmış ve BNP rehberliğinde uygulanan tedavinin hastanede yatış süresi ve ölüm riskini azalttığı gösterilmiştir⁵².

Anemi

Genel toplumda hemoglobin değerinin erkeklerde 13mg/dl kadınlarda ise 12mg/dl'nin altında bulunması olarak tanımlanan anemi, kalp yetersizliğine sık eşlik eden bir morbiditedir⁵³. Anemi ve azalmış hemoglobin seviyesi ile artmış mortalite arasında çok yakın bir ilişki vardır⁵³⁻⁵⁵. Kalp yetersizliğinde multifaktöryel olmakla birlikte glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma ve kronik böbrek yetersizliği gelişimine, eritropoietinin gerek üretiminde azalma gerek kemik iliği üzerindeki etkisine gelişen dirence, konjesyon ve hemodilusyona, yetersiz beslenme veya bağırsak emilim bozuklukları gibi demir ve diğer nutrisyonel eksikliklere bağlı olarak gelişebilen anemi nörohormonal aktivasyona, kronik volüm yükü artışına, LV hipertrofisi ve dilatasyonu gibi yapısal değişikliklere sebep olur, kardiyak fonksiyonları negatif yönde etkiler, serbest radikallere karşı antioksidan mekanizmanın azalmasıyla sonuçlanır⁵³⁻⁵⁵. Bazal hemoglobin değerindeki her 1gr/dl'lik azalma 60. günde ölüm ve rehospitalizasyon riskini %12 arttırmaktadır⁵⁶.

Renal fonksiyon

Smith GL ve ark.ları tarafından yapılan bir metaanalizde 80.000 kalp yetersizliği hastası hafif renal disfonksiyon (kreatinin >1.0 mg/dl, tahmini GFR <90 ml/dk, veya cystatin-C >1.03 mg/dl) ve orta-ciddi renal disfonksiyon (kreatinin >1.5mg/dl, tahmini GFR <53ml/dk veya cystatin-C >1.56mg/dl) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Herhangi düzeydeki renal disfonksiyon kötü prognozla ilişkili bulunmuş, mortalitede kreatinin seviyesindeki her 0.5mg/dl'lik artış ile %15 ve tahmini GFR'deki her 10ml/dk'luk azalma ile %7 artış tespit edilmiştir⁵⁷. CHARM çalışmasında renal disfonksiyonun seviyesi artmış kardiyovasküler ölüm ve hospitalizasyon ile ilişkili bulunmuştur⁵⁸. Ayrıca hospitalizasyon esnasında serum creatin seviyesinin 0.3mg/dl artması olarak değerlendirilen renal fonksiyonların kötüleşmesi uzamış hastane kalış süresi ve artmış hastane içi ve uzun dönem mortalite ile birliktedir⁵⁹⁻⁶¹. Cystatin-C renal fonksiyonları değerlendiren yeni bir biyomarker olup 279 kalp yetersizliği hastasının değerlendirildiği bir çalışmada kreatinine göre daha güçlü mortalite prediktörü olduğu bildirilmiştir⁶¹.

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus ve kötü glisemik kontrol kalp yetersizliği gelişiminde etyolojik faktörler olup HgbA1C seviyesindeki her %1'lik artış kalp yetersizliği riskini %8 arttırır^{68,69}. Kalp yetersizliği ile ilgili yapılan çalışmalar Diabetes Mellitus'un olumsuz prognostik etkisini göstermiştir, ancak bu etki BEST, SOLVD gibi büyük ölçekli çalışmalarda sadece iskemik kardiyomyopatiye sınırlı gibi görülmektedir^{65,66}. Fakat Varela-Roman A ve ark.ları kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatan 1659 hastayı incelemişler ve Diabetes Mellitus'un sadece iskemik değil aynı zamanda noniskemik kalp yetersizliğinde de mortaliteyi arttırdığını bildirmişlerdir⁶⁷.

Miyokardiyal kan akımı

İdiyopatik sol ventrikül disfonksiyonunda normal koroner anjiyografiye rağmen miyokardiyal kan akım anormallikleri izlenebilmektedir⁶⁷. Miyokardiyal kan akımındaki azalma transplantasyon ihtiyacı olan ileri derece kalp yetersizliğinden hafif sol ventrikül disfonksiyonuna kadar geniş bir spektrumda görülebilir^{69,70}. Neglia D ve ark.ları kalp yetersizliği hastalarında pozitron emisyon tomografisi yöntemi ile istirahat ve dipiridamol infüzyon sonrası miyokardiyal kan akımını değerlendirmişler ve dipiridamol infüzyonu sonrası kan akımında azalmanın (<1.36mL.min-1.g-1) kalp yetersizliği derecesinde kötüleşme ve ölüm riskinde 3.5 kat artış ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir⁶⁸.

Atriyal fibrilasyon

KKY de sıklıkla izlenen AF prevelansı hastalık ciddiyeti ile orantılı olarak artar, NYHA sınıf I hastalarda %5'den az iken NYHA sınıf IV hastalarda yaklaşık % 50 düzeyine ulaşmaktadır⁶⁰. AF atriyal kontraksiyon ve atriyoventriküler senkronizasyonun kaybına, hızlı ventriküler yanıt, pasif diyastol sürecinde kısalmaya, ventriküler doluş basıncı ve kapiller wedge basınçta artışa, sol atriyal dilatasyona, atriyoventriküler valvuler regürjitasyona, ve stroke volümde yaklaşık %20 düzeyinde azalmaya sebep olur⁷¹⁻⁷³. AF'nin bu olumsuz etkileri kalp yetersizliği ciddiyetinde ve tüm sebepli ölüm riskinde artış ile birliktedir^{74,75}.

Sol dal bloğu

Hospitalizasyon ihtiyacı olan KKY hastalarının yaklaşık %20 sinde sol dal bloğu (LBBB) bulunur ve QRS süresi ile LVEF arasında ters korelasyon mevcuttur⁷⁶⁻⁷⁸. Baldasseroni S ve ark.larının yaptıkları çalışmada 5517 KKY hastasını incelemişler, %25 inde LBBB tespit etmişlerdir. Bu hastaların birinci yıl mortalite oranları yaş, kalp yetersizliği ciddiyeti ve ilaç kullanımından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur⁷⁹. Tabrizi ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kalp yetersizliği semptomları nedeniyle hastaneye başvuran 21.685 hasta incelenmiş ve LBBB varlığı yüksek mortalite ile ilişkili bulunmakla birlikte bu durum diğer çalışmalardan farklı olarak kardiyak komorbidite ve miyokard disfonksiyonuna bağlanmıştır⁷⁶. Ancak KRT tedavisi ile kardiyak semptom, egzersiz kapasitesi, hayat kalitesi ve ventriküler fonksiyonda iyileşme görülmesi ventriküler dissenkroniye sebep olan ileti gecikmesinin önemini ortaya koymaktadır⁷⁶. Sonuç olarak KKY hastalarında sol ventrikül ileti gecikmesini yansıtan geniş QRS kompleksi (QRS >120msn), dar QRS kompleksine göre kötü sol ventrikül sistolik fonksiyonu, ileri hastalık derecesi ve artmış mortalite ile ilişkilidir^{78,80}.

Heart rate recovery ve ventriküler ektopi

Egzersiz esnasında kalp hızındaki artış parasempatik sistemde çekilme ve sempatik sistemde artışa bağlı olup egzersiz sonrası heart rate recovery (HRR) vagal sistemin reaktivasyonu ile gerçekleşir⁸¹. HRR’de azalma bozulmuş vagal aktivasyonla ilişkili olup sağlıklı bireylerde dahi artmış mortaliteyi göstermektedir⁸². Lipinski ve ark.ları KKY hastalarında egzersiz testi sonrası ikinci dakikada azalmış HRR’yi tüm sebepli mortalite artışı ile ilişkili bulmuşlardır⁸³. Sheppard RJ ve ark.ları beta bloker kullanan KKY’li hastalarda 90 ve 120. saniyelerde azalmış HRR’yi peak VO₂ ile korele bulmuşlar, rehospitalizasyon ve artmış mortaliteye işaret ettiğini göstermişlerdir⁸⁴.

Egzersiz testinin recovery fazında vagal reaktivasyonun gerçekleştiği ve yüksek vagal tonusun malign ventriküler etkinliği azalttığı bilinmektedir⁸⁵. Kalp yetersizliği ve aritmi öyküsü olmayan 29.244 kişilik bir çalışmada egzersiz testi sonrası ventriküler ektopi (7 veya daha fazla ventriküler erken vuru/dk, ventriküler bigemine veya trigemine, ventriküler couplet veya triplet, ventriküler taşikardi, ventriküler flutter, torse de pointes veya ventriküler fibrilasyon) varlığı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur⁸⁶. Benzer şekilde KKY hastalarında da vagal aktivasyonu yansıtan

egzersiz testinin recovery fazında görülen ventriküler ektopi artmış mortalite ile ilişkili tespit edilmiştir⁸⁷.

CRP

İmmun aktivasyon ve inflamasyonun KKY patogenezinde ve progresyonunda önemli rol oynadığı öne sürülmektedir⁸⁸. Başta C-reaktif protein (CRP) ve high sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) olmak üzere tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), solubl TNF reseptörü 1 ve 2, İnterlökin 1, 6, 18, ve FAS (APO-1) gibi inflamatuvar sitokinlerin KKY’de arttığı ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir^{40,89}. İnflamatuvar uyaran sonrası karaciğer tarafından sentezlenen, inflamasyon sürecini, inflamatuvar sitokinlerin düzeyini yansıtan ve bir akut faz reaktanı olan CRP kolay ve yaygın kullanılabilirliği nedeniyle önplana çıkmış, KKY hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur^{40,89,90}. Lamblin N ve ark.larının yaptıkları çalışmada iskemik kardiyomyopatisi olan hastalarda hs-CRP’nin 3mgr/dl üzerinde olması BNP ve peak VO₂’den bağımsız olarak artmış kardiyovasküler mortaliteyi göstermiştir⁸⁹. Kaneko K ve ark.ları 188 İDKMP hastasını incelemişler ve CRP değerinin 1.5mg/dl’den yüksek olmasını artmış ölüm riski ile ilişkili bulmuşlardır⁷³.

Troponin

KKY hastalarında serum troponin (Tn) seviyelerinde artış süregelen apoptoz ve nekroza bağlı hücre ölümlerinin neden olduğu LV fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir⁹². Latini R ve ark.ları 4053 KKY hastasının dahil olduğu Val-HeFT çalışmasında geleneksel TnT (cTnT, tespit sınırı < 0.01ng/ml) ve high sensitif TnT (hs TnT, tespit sınırı < 0.001ng/ml) nin prognostik önemini araştırmışlardır. Gerek cTnT gerekse hs TnT nin artmış düzeyleri ilk hospitalizasyon ve artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur⁹³. İleri kalp yetersizliği hastalarında serum troponin seviyesindeki artış LV ejeksiyon fraksiyonunda azalma, LV dolum basıncı, pulmoner kapiller wedge basınç ve serum BNP seviyesinde artış ile birlikte⁹⁴. KKY hastalarında miyosin light chain-1, heart fatty acid-binding protein, kreatin kinaz MB fraksiyonu gibi diğer miyokardiyal proteinlerde artmış ölüm ve hospitalizasyon riski ile birlikte bulunmuştur⁹³.

Ürik asit

Konu devamında ayrıntılı bir şekilde tartışılmıştır.

Hiponatremi

Hiponatremi ($\text{Na} < 135\text{mmol/l}$) kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla izlenen bir tablo olup insidansı %21-27 olarak bildirilmiştir^{96,97}. KKY'de sempatik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi artışı hipervolemik hiponatremi ile sonuçlanabilir ve konjesyon varlığında düşük serum Na seviyesi artmış nörohormonal aktivasyona ve hastalık derecesine işaret edebilir⁹⁸. OPTIMIZE-HF çalışmasında 48612 hasta incelenmiş, serum Na seviyesinin 135mmol/l nin altında olması daha uzun hastane kalış süresi, daha yüksek hastane içi ve dışı mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur⁹⁹. Serum Na seviyesinde her 3 mmol/l azalma hastane içi ölüm riskini %19.5, hastane dışı ölüm ve rehospitalizasyon riskini %8 arttırmaktadır⁹⁹. ESCAPE çalışmasında persistan hiponatremi KKY hastalarında klinik ve hemodinamik düzelme olsa bile artmış rehospitalizasyon ile sonuçlanmıştır⁹⁸.

FONKSİYONEL MİTRAL YETERSİZLİĞİ

Giriş

Mitral kapak mitral anülüs, mitral leafletlar, korda tendinea, papiller adeleler ve bu yapıları destekleyen sol atrial ve ventriküler duvardan meydana gelen kompleks bir yapı olup, bu oluşumların bir veya daha fazlasında meydana gelen yapısal veya fonksiyonel bozukluk mitral yetersizliği ile sonuçlanır¹⁰⁰⁻¹⁰².

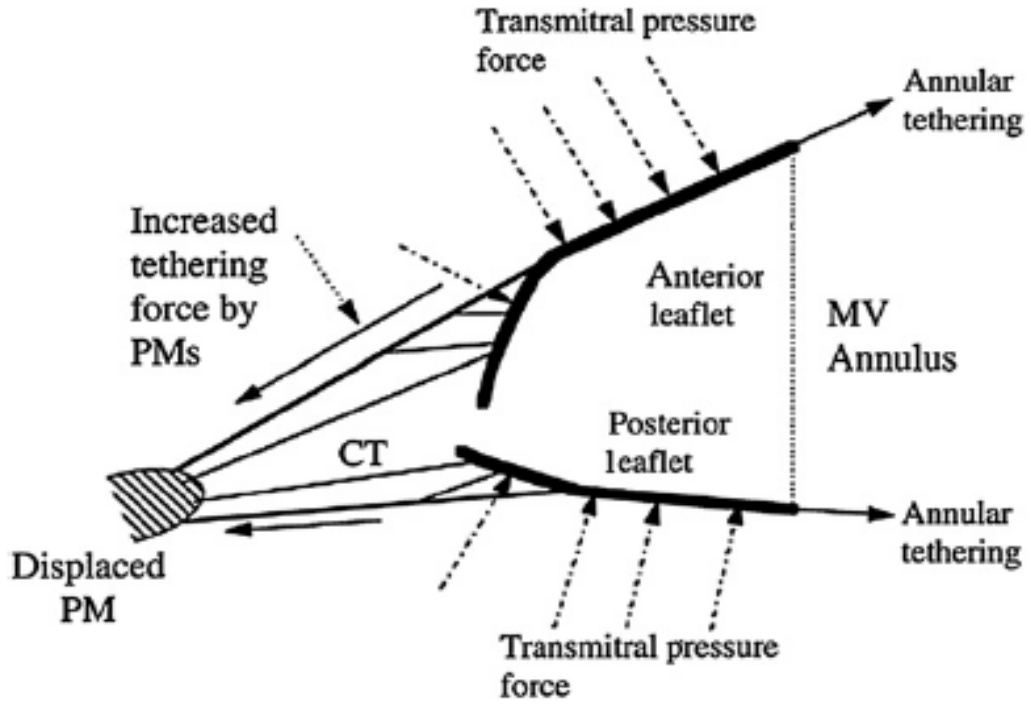
Romatizmal ateş sürecinde gelişen valvüler ve subvalvüler fibrotik değişiklikler, mitral kapak prolapsus sendromundaki miksömatöz dejenerasyon, infektif endokardit zemininde valvüler ve paravalvüler defektler, yaşa bağlı kapaklarda senil skleroz, mitral anüler kalsifikasyon ve değişik etyolojiler nedeniyle gelişen korda rüptürü gibi mitral kapağı oluşturan üyelerin yapısal olarak hasar görmesi primer veya organik mitral yetersizliği olarak isimlendirilirken iskemik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati zemininde lokal ve global yeniden şekillenmeye bağlı gelişen fakat kapakların yapısal olarak normal olduğu mitral yetersizliğine fonksiyonel veya geometrik mitral yetersizliği denir¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Fonksiyonel mitral kapak yetersizliği iskemik veya iskemik olmayan dilate kardiyomiyopati hastalarının yaklaşık %55 ile %75 i arasında oluşur, hemodinamik kötüleşme ve artmış mortalite ile ilişkilidir¹⁰⁷.

Patofizyoloji

FMY iskemik ve non-iskemik DKMP hastalarında yapısal olarak normal mitral kapak varlığına rağmen kapak uçlarının tam olarak koapte olmaması nedeniyle kanın sistolde sol ventrikülden sol atriума geri kaçması olarak tanımlanır. FMY gelişimi için birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar sol ventrikül sferisitesi, sol ventrikül ve mitral anülüs dilatasyonu, papiller adelelerin apeks ve posteriora doğru yer değiştirmesi nedeniyle mitral kapaklar üzerinde sistolik gerilimin artması (tethering), sol ventrikül disfonksiyonu sonucunda yaprakların kapanması içi gerekli olan transmitral basınç farkının sağlanamaması, papiller adeleler arasında asenkroni ve

yakın zamanda vurgulanmaya başlanan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonudur^{101,102,106,108}. Geçmişte bu patofizyolojik süreç özellikle sol ventrikül yeniden şekillenmesine bağlı sol ventrikül global dilatasyonu ve sferisite ile ilişkilendirilmiştir¹⁰⁴. Ancak benzer sol ventrikül boyut, volüm ve ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda global yeniden şekillenme parametreleri ve ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak değişik derecelerde mitral yetersizliğinin bulunması global değişikliklerin yanında lokal faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmüştür^{101,104,105}. Bu sebeple yapılan fizyopatolojiye yönelik çalışmalarda lokal yeniden şekillenme ve mitral kapak deformitesinin FMY gelişimi için en önemli faktörler olduğu tespit edilmiştir^{104,105,109}. Yeniden şekillenme sürecinde sol ventrikül uzun eksenine paralel olan papiller adelelerin apeks ve posteriora doğru yer değiştirmesi mitral kapakların üzerinde sistolik gerilimin artmasına ve kapakların tam olarak koapte olamamasına sebep olur^{102,103,110} (şekil 1). Tam kapanamayan mitral kapak uçları arasındaki açıklığa efektif regürjitan orifis, apekse doğru çekilmiş mitral kapak uçları ve mitral anülüs arasında kalan bölgenin ekokardiyografik görünümüne ise mitral çadırlaşma (tenting) denir. Direk olarak papiller adelelerin yer değiştirmesi tarafından belirlenen tenting derecesi mitral kapak deformitesini yansıtır ve EROA ile çok iyi koreledir. Yapılan çalışmalarda mitral kapak deformite parametrelerinden tenting distance (TD, mitral kapak koaptasyon noktasından mitral anulusa olan mesafe), tenting area (TA, mitral kapak koaptasyon noktası ile mitral anulus arasındaki alan) ve tenting volüm (TV, mitral kapak koaptasyon noktası ile mitral anülüs arasında kalan hacim) ejeksiyon fraksiyonu ve çaplardan bağımsız olarak FMY'nin en iyi prediktörleri olarak bulunmuştur^{104,105,109,111}. Yakın bir zamanda yeni bir teori olarak Park ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kalp yetersizliğinde diyastolik disfonksiyon gelişimi ve derecesinin SAVİ'yi belirlediğini ve sol atrial volümdeki bu artışın mitral anüler dilatasyon yolu ile FMY gelişiminde rol oynadığını öne sürmüşlerdir¹⁰¹.



Şekil 1: Mitral kapak ve tethering (CT, korda tendinea; MV, mitral kapak; PM, papiller kas)

(He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation*. 1997, 16;96(6):1826-34.'den alınmıştır)

İskemik FMY’de global sol ventrikül dilatasyonundan ziyade segmenter hareket kusuru ve papiller adale disfonksiyonu gibi lokal yeniden şekillenme önplandadır¹⁰³. Kendi içinde değerlendirildiğinde FMY gelişimi inferoposterior miyokard enfarktüslerinde anterior miyokard enfarktüslerine göre daha ciddi ve yaygındır^{105,112}. Agricola ve ark.ları inferior miyokard enfarktüslerinde lokal yeniden şekillenmenin asimetrik posterior tethering ve mitral kapak tentingine sebep olduğunu göstermişlerdir¹⁰⁸. İnferoposterior miyokart enfarktüsü mitral anülüsün enfarkt bölgesi ile ilişkili olan posterior bölgesinin anterior bölgesinden uzaklaşmasına ve anterior anülüsün gerilmesine sebep olur. Posterior papiller adalenin posterior komissürle ilişkisi değişmez fakat beraber yer değiştirmekte olduklarından dolayı kapakların anterior bölgeleri tetheringe uğrayarak kapak uçları tam olarak kapanamaz. Asimetrik anüler dilatasyon ve kapak uçlarındaki tam olmayan asimetrik koaptasyon her sistolde eksantrik mitral yetersizliği jetine sebep olur^{103,113}. Halbuki iskemik olmayan FMY’de daha global yeniden şekillenme sözkonusu olup her iki papiller adale birlikte yer

değiştirmekte daha simetrik tethering oluşmakta ve simetrik koaptasyon kusuruna bağlı olarak santral mitral yetersizliği jeti izlenmektedir^{103,106}.

Ekokardiyografi

FMY tanısının konulmasında, organik etyolojilerin dışlanmasında, yetersizlik derecesinin gerek kalitatif gerekse kantitatif yöntemlerle belirlenmesinde (tablo 1), mitral yetersizliği nedeniyle gelişen kardiyak hasarın, kalp boşluklarında genişlemenin ve pulmoner hipertansiyonun tespitinde ekokardiyografi günümüzde kullanılagelen standart inceleme yöntemidir. Kalp yetersizliğinde mitral yetersizliğinin fonksiyonel olarak tanımlanabilmesi için mitral kapakların yapısal olarak normal olması gerekmektedir. Bu sebeple ekokardiyografik incelemede mitral kapak ve ilişkili yapıların dikkatle incelenmesi varsa organik patolojilerin net bir şekilde gösterilmesi gerekir.

Tablo 1: Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin mitral yetersizliği derecelendirme önerileri

	HAFİF MY	ORTA MY	İLERİ MY
Yapısal parametreler			
Sol atriyum boyutu	Normal*	Normal veya dilate	Genellikle dilate**
Sol ventrikül boyutu	Normal*	Normal veya dilate	Genellikle dilate**
Mitral kapak	Normal veya anormal	Normal veya anormal	Anormal: flail kapak, papiller adele rüptürü
Doppler parametreleri			
Renkli akım jet alanı	Küçük ,santral jet <4cm ² veya sol atrial alanın %20'sinden küçük	4cm ² < jet alanı <10cm ² Sol atrial alanın %20-40 arası	Büyük santral jet >10cm ² veya sol atrial alanın %40'ından büyük
Mitral inflow-PW	A dalgası baskın¶	Değişken	E dalgası baskın ve genellikle >1.2m/sn¶
Jet dansitesi-CW	İnkomplet veya soluk	Yoğun	Yoğun
Jet kontürü-CW	Parabolik	Genellikle parabol	Erken pik-üçgen yapıda
Pulmoner venöz akım	Sistolik dalga baskın¥	Sistolik dalga künt¥	Sistolik geri akım€
Kantitatif parametreler			
Vena kontrakta (VK)	<0.3cm	0.3cm < VK < 0.7cm	>0.7cm
Rejürjitan volüm (RV)	<30ml	30ml <RV< 60ml	>60ml
Rejürjitan fraksiyon (RF)	<30	30<RF<50	>50
EROA	<0.2cm ²	0.2cm ² <EROA< 0.4cm ²	>0.4cm ²

PW: Pulsed wave CW: Continuous wave EROA:Efektif rejürjitan orifis area

* MY dışında sol atriyum ve ventrikül genişlemesine sebep bulunmadığı durumlarda

** Akut mitral yetersizliği dışında

¶ Genellikle 50 yaş üstü veya bozulmuş relaksasyon kusuru olan durumlar (mitral darlığı veya sol atriyum basıncı artışına neden olacak diğer durumların yokluğunda)

¥ AF ve sol atriyal basınç artışı gibi sistolik küntleşmeye neden olan diğer durumlar hariç

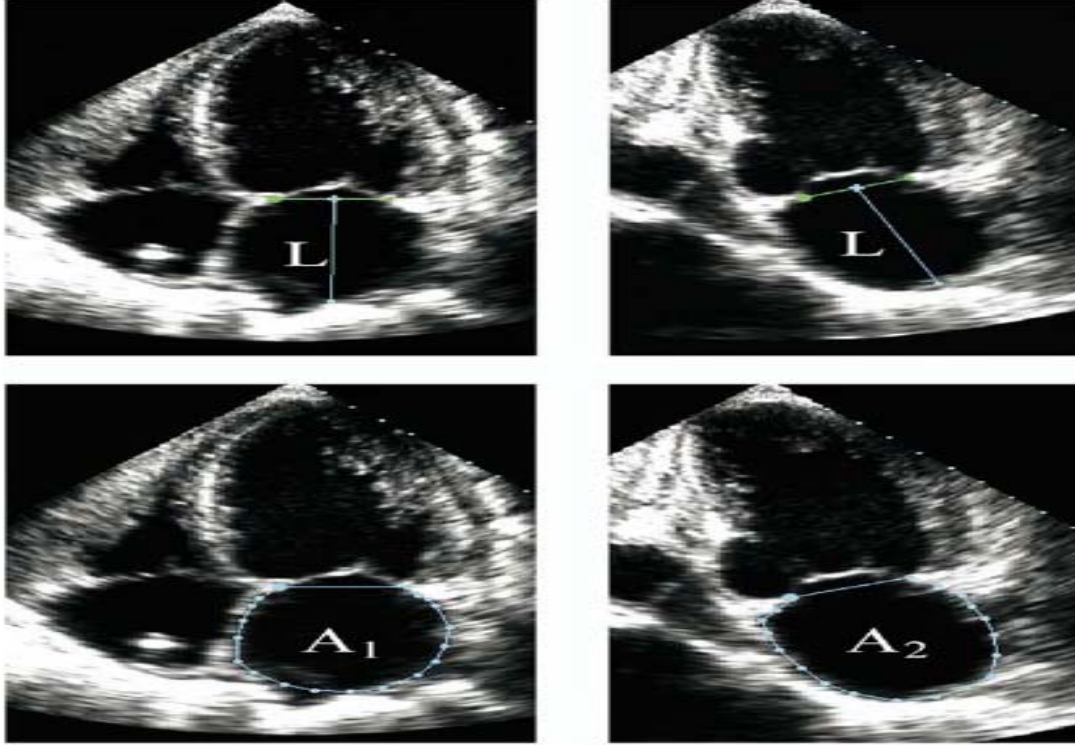
€ MY için pulmoner sistolik geri akım spesifik fakat sensitif değil

Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography J Am Soc Echocardiogr. 2003 Jul;16(7):777-802'den alınmıştır

Sol atriyum boyutu

Sol atriyumun boyut ve volümünde artma kötü prognoz ile ilişkili olup en önemli belirleyicisi diyastolik disfonksiyondur^{101,114}. Artmış dolum basıncı ince yapıda olan sol atriyal duvarın geriliminin artmasına ve genişlemesine sebep olur¹¹⁴. Sol atriyal büyümenin diğer belirleyicileri sol ventrikül yeniden şekillenmesinin derecesi, atrial fibrilasyon varlığı ve mitral yetersizliğidir^{101,114}. Park ve ark.ları diyastolik disfonksiyonun ve MY'nin sol atriyum boyutlarını arttırdığını ve artan sol atriyal volümün mitral anülüs dilatasyonuna sebep olduğunu göstermişlerdir¹⁰¹. Mitral anülüs dilatasyonu ise daha fazla mitral yetersizliğine sebep olmakta ve bir kısır döngü oluşturmaktadır¹⁰¹.

Sol atriyumun normal ön arka çap ve volüm değerleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzlarında Lang ve ark.ları tarafından sırasıyla 1.5-2.3cm/m² ve 16-28 ml olarak bildirilmiştir¹¹⁴. Yapılan çalışmalar 2D apikal pencereden hesaplanan sol atrial volüm hesaplamasının sol atriyum boyutlarını değerlendirmede ön arka çap ölçümüne göre daha doğru olduğunu göstermiştir¹¹⁵. Sol atriyum ön arka çapı parasternal uzun eksen görüntüde sol ventrikül sistolü sonunda mitral kapaklar henüz açılmadan önce ölçülür. Sol atriyum hacmi ise alan-uzunluk metoduna (LA Hacim = $(0.85 \times A1 \times A2) / L_{min}$) göre 2 ayrı plandan apikal 4 ve 2 boşluk kullanılarak ölçülür. Sol atriyal alan sol ventrikül sistolü sonunda pulmoner ven ve apendiks dahil edilmeden sol atriyumun duvarı boyunca her 2 plan için ayrı ayrı planimetrik olarak hesaplanır. Aynı anda yine 2 ayrı plandan sol atriyumun mitral anülüs orta noktasından üst duvarına olan uzunluklar ölçülür ve kısa olanı seçilir (şekil 2). Elde edilen verilerin sol atriyal hacim formülüne uyarlanmasıyla sol atriyal hacim, sol atriyal hacminde BSA'ya bölünmesiyle sol atriyal volüm indeksi elde edilir¹¹⁴.



Sol atriyal volüm: $(0.85 \times A1 \times A2) / L_{min}$

Şekil 2: Alan-uzunluk metoduna göre sol atriyal volüm ölçümü

(Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005 Dec;18(12):1440-63'den alınmıştır)

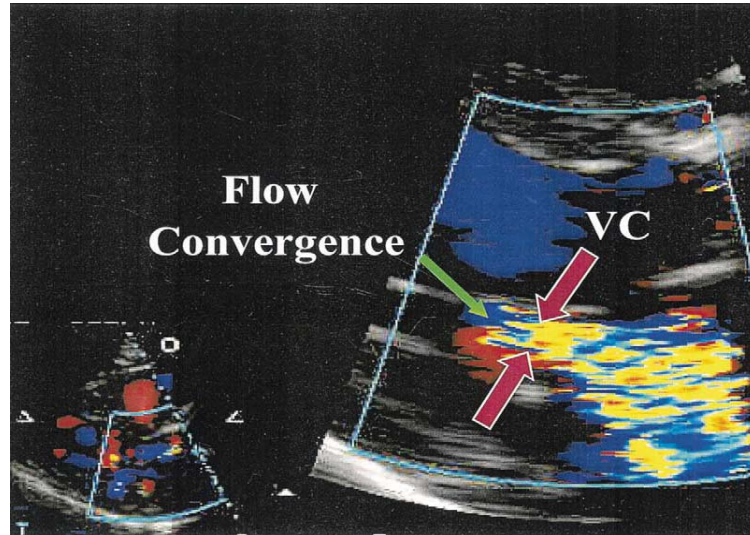
Regürjitan jet alanı:

Regürjitan jet alanının planimetrik ölçümü MY değerlendirilmesinde teknik ve hemodinamik kısıtlamalar nedeniyle güvenilir bir yöntem değildir¹¹⁵. Jet alanını sol atriyal alana indekslemek daha uygun bir yöntem olabilir¹¹⁵. Teorik olarak daha büyük ve derin bir jet küçük ve ince bir jete göre daha fazla MY derecesini gösterir ancak MY derecesinin kantitatif olarak değerini tespit etmez¹¹⁵. Ayrıca eksantrik jetler atriyal duvar boyunca ilerleyip santral jetler gibi genişleyemediğinden daha fazla regürjitan volume sahip olduğu halde olması gerekenden daha hafif olarak değerlendirilebilir¹¹⁶. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzlarında MY jetinin 10cm² veya sol atriyal alana oranının %40'ın üzerinde olması ileri MY lehine olduğu bildirilmiştir¹¹⁵. Ayrıca

MY jetinin pulmoner venler içine kadar uzanıyor olması ileri MY lehine bir bulgu olarak değerlendirilebilir¹¹⁵.

Vena Kontrakta:

Vena kontrakta (VK) mitral yetersizlik jetinin kapak hizasında proksimal bölgesinin en dar olan yerinin genişliğidir¹¹⁷ (şekil 3). Hall ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada VK genişliği ile efektif regürjitan orifis arasında çok iyi bir korelasyon bulunduğu, 0.5cm'den büyük VK değerinin 60ml üzerinde regürjitan volüm ve 0.4cm²'den büyük EROA ile uyumlu olduğu gösterilmiştir¹¹⁸. Hatta VK değerleri eksantrik jetlerde bile mitral yetersizliği ciddiyetini doğru olarak hesaplayabilir^{119,120}. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzlarında VK'nın 0.3cm'den küçük olması hafif, 0.7cm'den büyük olması ise ileri MY lehine olduğu bildirilmiştir¹¹⁵.



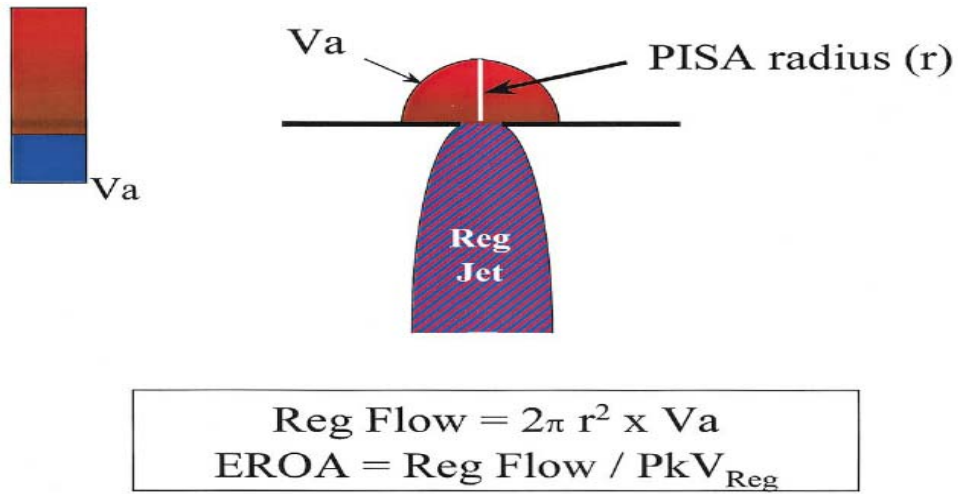
Şekil 3 : Vena kontraktanın ekokardiyografik görünümü, VC: Vena kontrakta

(Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography J Am Soc Echocardiogr. 2003 Jul;16(7):777-802'den alınmıştır.)

Proksimal izovelosite yüzey alanı (PISA) yöntemi ile EROA ve regürjitan volüm hesaplanması

Kan akımı regürjitan orifise yaklaştıkça hızları artan fakat yüzey alanları azalan hemisferik dalgalar oluşturur¹¹⁵ (şekil 4). Ekokardiyografi cihazının Nyquest limiti

ayarlandıktan sonra regürjitan orifise yaklaşan akımın renk değıştirdiği ilk halka aliasing halkası olup hızı (V_a) nyquest limite eşittir¹²¹. Kabaca hemisferik yapıda olan aliasing halkasının alanı (PISA) bu halkanın yarıçapı ($2\pi r^2$) ölçölerek hesaplanır ve V_a ile çarpıldığında aliasing halkasının akımını (Q_{PISA}) verir. Bu akım orifisten geçen mitral yetersizliği akımına (Q_{MY}) eşit olup MY jetinin peak velositesine bölölündüğölnde EROA'yı verir. Regürjitan volölüm ise EROA'nın MY jetinin velocity time integrali ile çarpılmasıyla elde edilir¹¹⁵.



Şekil 4 : PISA yöntemi

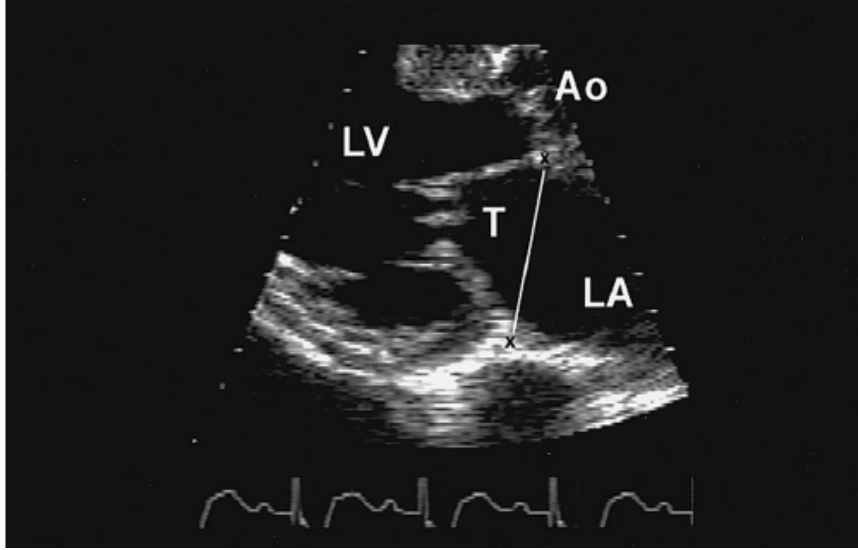
(Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography J Am Soc Echocardiogr. 2003 Jul;16(7):777-802 den alınmıştır)

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kılavuzlarında EROA'nın 0.4cm^2 , RV nin ise 60ml den büyük olması ileri MY olarak bildirilmiştir¹¹⁵. Fakat organik mitral yetmezliğinden farklı olarak fonksiyonel mitral yetmezliğinde EROA'nın 0.2cm^2 ve RV'nin de 30 ml den büyük olması ileri MY olarak kabul edilir¹²².

Tenting Area

Yiu ve ark.ları mitral kapak deformitesini gösteren tenting areanın mitral yetersizliği derecesini belirlediğini ve EROA ile çok iyi korele olduğunu göstermiştir¹⁰⁴. Bu bulgu başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. Ayrıca Yamano ve ark.ları iskemik olmayan DKMP hastalarında istirahatte iken FMV

derecesi ile TA arasında çok iyi bir ilişki olduğunu, egzersiz eko-kardiyografisinde EROA'daki artışa paralel olarak TA'nın da genişlediğini ve egzersiz süresinin çok güçlü bağımsız belirleyicisi olduğunu bildirmişlerdir¹²³. TA midsistolde mitral kapaklar ve mitral anulus arasında kalan alanın planimetrik olarak ölçülmesiyle elde edilir^{104,105} (şekil 5).



Şekil 5: Tenting bölgesi, T, Tenting

(Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study Circulation. 2000 Sep 19;102(12):1400-6'den alınmıştır)

Tedavi

Kronik kalp yetersizliği hastalarında FMY varlığı kötü prognostik gösterge olup hemodinamik bozulmaya, volüm yükü artışına, ve semptomların kötüleşmesine sebep olur^{101,104,106}. Bu yüzden FMY medikal ve girişimsel tedavilerin hedefi olmuş ve FMY'nin azaltılmasıyla LV yeniden şekillenenmesinde düzelme olacağı düşünülmüştür.

Medikal tedavi semptomatik olup volüm yükünün azaltılmasına yöneliktir. Ancak artmış nörohormonal aktivasyona karşı antagonist etkileri olan ADEİ ve beta bloker gibi ilaçlar kalp yetersizliğinde yeniden şekillenmeyi durdurabilir ve kardiyak fonksiyonlarda düzelme ile birlikte FMY derecesinde azalma sağlayabilir¹⁰². Buna rağmen kalp yetersizliği bulunan hastalarının çoğunluğunda diüretik, ADEİ ve beta

bloker kullanımına rağmen önemli derece FMY eşlik edebilmektedir¹⁰². ADEİ ve beta bloker ilaçların FMY'yi azalttığına dair bilgiler az miktarda olup küçük çalışmalara dayanmaktadır¹⁵⁻¹⁷. Yapılan çalışmalar özellikle beta blokerlerin kardiyak yeniden şekillenme sürecinde ventrikülün mekanik olarak daha etkin olduğu elipsoid yapıya dönüşümünü sağlaması, papiller kasların geometrik dizilimini kolaylaştırması, anülüs üzerindeki gerilimi azaltması ve transmitral kapatıcı güçleri arttırması nedeniyle daha etkin bulunmuştur^{102,103,127}.

Diğer bir tedavi yaklaşımı kardiyak resenkronizasyon tedavisidir. Dissenkron papiller adelelerin eşzamanlı kasılmasının sağlanması koaptasyon defektinin ve FMY'nin azalmasına sebep olur¹²⁸. KRT tedavisinin FMY üzerine akut etkisini değerlendiren bir çalışmada biventriküler pacemaker aktif iken efektif regürjitan orifis areada pacemakerin kapalı olmasına göre %50 azalma meydana gelmiştir¹²⁹. Miracle çalışmasında KRT ile sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları ve mitral yetersizlik jet alanında azalma tespit edilmiştir²¹. Ayrıca KRT tedavisinin sadece istirahat değil egzersiz ile indüklenen FMY'yi de azalttığı bildirilmiştir¹³¹. Biventriküler pacemaker ile KRT uygulanmış 28 hastada 1.hafta sonunda FMY derecesi istirahatte azalmış fakat egzersiz esnasında anlamlı değişiklik gözlenmemiş. 3. ayda ise egzersiz ile indüklenen FMY derecesi önemli derece azalmıştır. Ayrıca bu düzelme sol ventrikül geometrisinde ve pompa fonksiyonunda iyileşme ile birlikte olduğundan egzersiz ile indüklenen FMY'nin kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür¹³¹.

FMY tedavisinde yüksek cerrahi risk taşıyan ve operasyon sonrası sol ventrikül disfonksiyonunda artışa sebep olan mitral kapak replasmanı günümüzde tercih edilmemektedir. Cerrahi girişimin amacı mitral kapak değişiminden ziyade mitral anüloplasti yöntemi ile mitral kapağın tamir edilmesidir. Özellikle subvalvüler yapılar olan korda ve papiller adalelerin korunduğu bu yöntemde sol ventrikül fonksiyonlarında düzelme izlenmiştir¹³². Mitral kapak tamiri sonuçlarını değerlendiren randomize büyük klinik çalışmalar olmayıp seçilmiş hastalarda yapılan küçük çaplı çalışmalarda kapak tamiri sonrası diyastol sonu volüm ve mitral yetersizliği derecesi azalmış, kardiyak performans, kardiyak output ve ejeksiyon fraksiyonunda artış görülmüştür. Aynı zamanda bu bulgulara semptomlarda azalma ve egzersiz kapasitesinde artma eşlik etmiştir^{133,134}. Mitral kapak tamirinin uzun dönem etkileri ise çok iyi bilinmemektedir. Kalp yetersizliği ve eşlik eden orta ileri mitral yetersizliği olan

419 kişilik bir hasta popülasyonunda 126 kişiye mitral kapak tamiri uygulanmış. 30 günlük postoperatif mortalite %4.8 olarak tespit edilirken geç dönemde cerrahiye giden ve medikal tedavi alan hastalar arasında mortalite farkı izlenmemiştir¹³⁵. Fakat mitral kapak tamiri hakkında karar vermek için bu veriler yeterli olmayıp büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

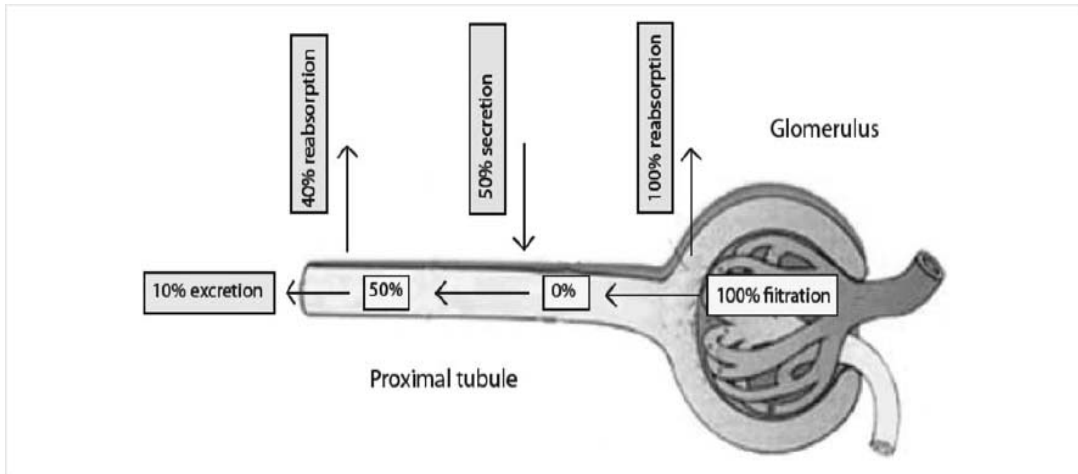
ÜRİK ASİT

Giriş

İnsanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olan ÜA, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir^{136,137}. Serum ÜA seviyesinde artış kronik kalp yetersizliğine genellikle eşlik eder ve kalp yetersizliğinin derecesi ile serum ÜA seviyesi arasında diüretik ve glomerüler filtrasyon hızından bağımsız olarak yakın bir ilişki mevcuttur^{138,139}. Anker ve ark.ları konjestif kalp yetersizliği hastalarında serum ÜA seviyesinin artmış mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır⁵. Ancak ürik asitin, kalp yetersizliği patofizyolojisinde aktif bir rolü var mıdır? yoksa serum seviyesi kalp yetersizliğine sekonder artış gösteren pasif bir molekül müdür? henüz net olarak ortaya konulamamıştır.

Patofizyoloji

Hiperürisemi toplumda prevalansı %2 ile %18 arasında değişen yaygın bir metabolik bozukluktur. Ürik asitin normal serum seviyesi kadınlarda 7mg/dl erkekelerde ise 6.5mg/dl nin altındadır. Dolaşımda bulunan ÜA renal glomeruler yapıdan filtre olduktan sonra tamama yakını proksimal tubulustan reabsorbe olur ve ancak %10 kadarı ekskresyona uğrayarak atılır¹⁴¹(Şekil 6).

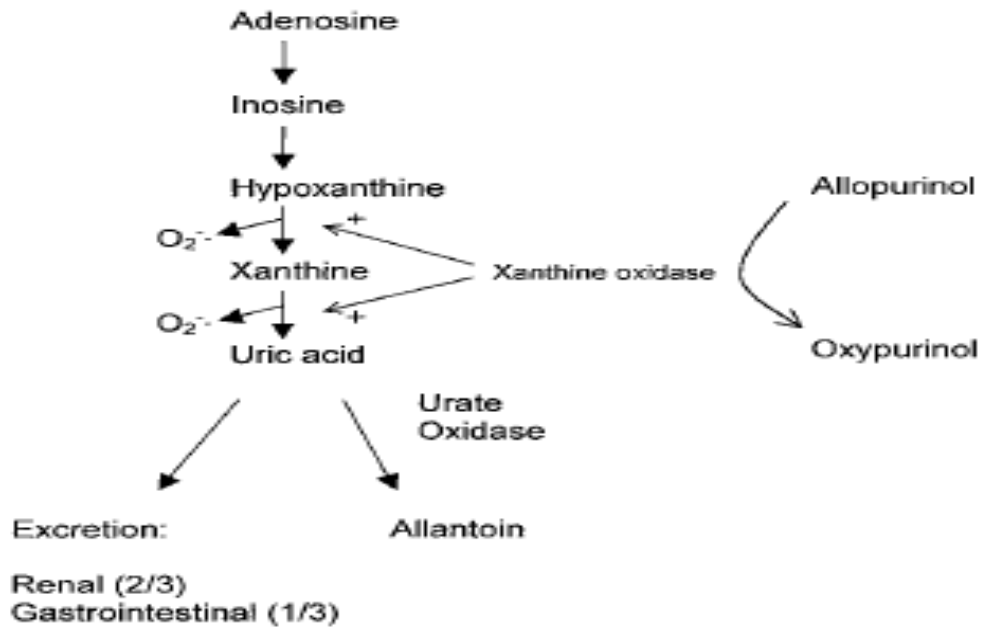


Şekil 6: UA ekskresyon mekanizması

(Bergamini C, Ciccoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure Eur J Heart Fail. 2009 May;11(5):444-52 den alınmıştır)

Kan UA seviyeleri yaş, cinsiyet ve beslenme şekli gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir. Kalp yetersizliğinde artmış serum ÜA seviyesi üretimin artması veya atılımın azalmasıyla ilgilidir¹⁴¹.

Ksantin oksidoredüktaz pürin metabolizmasının son ürünü olan ürik asit oluşumunda görevli bir enzimdir. Ksantin dehidrogenaz ve oksidaz olmak üzere birbirine dönüşebilir 2 izoformu mevcuttur. Ksantin oksidaz (XO) formu pürin nükleotidlerinin yıkımında son 2 basamakta görev alarak hipoksantinden sırasıyla ksantin ve ürik asit oluşumunu katalizler ve bir serbest oksijen radikali olan süperoksit oluşumuna sebep olur¹³⁹ (şekil 7).



Şekil 7 : Pürin nükleotid metabolizması ve ksantin oksidaz enzim sistemi

(Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation. 2003 Apr 22;107(15):1951-3'den alınmıştır.)

Ksantin oksidaz yolağı insanlarda oksidatif metabolizmanın ve serbest oksijen radikal üretiminin en önemli kaynağı olup özellikle hipoksi ile sonuçlanan tablolarda aktivasyonu artmaktadır. Çünkü hipoksi varlığında adenzintrifosfat yıkımı ve adenzin miktarı artar. Adenzin ksantin oksidaz enzim sisteminin substratı olup bu enzimin aktivasyon artışına sebep olur¹³⁹. Obstrükrif pulmoner hastalık¹⁴³, neonatal hipoksi¹⁴⁴,

siyanotik kalp hastalıkları¹⁴⁵, akut kalp yetersizliği¹⁴⁶ hipoksi sonucu ürik asit seviyesinin arttığı gösterilen başlıca hastalıklardır. Bu açıdan bakıldığında periferik dokulara oksijen sunumun azaldığı ve doku hipoksisi ile sonuçlandığı kronik kalp yetersizliğinde serum ÜA seviyelerinin artması beklenen bir sonuçtur. Yapılan çalışmalarda kronik kalp yetersizliğinde gerek endotel bağımlı gerekse soluble plasma XO seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir¹³⁹. Bunun sonucunda oluşan serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu miyokardiyal oksidatif stres kardiyomiyopatik değişikliklere ve kontraktıl fonksiyon bozukluğuna sebep olur^{147,148}.

ÜA artışından sorumlu diğer bir mekanizma ise azalmış renal perfüzyon ve glomerüler filtrasyon sonucunda renal atılımın azalmasıdır. Artan kalp yetersizliği ve doku hipoksisi nedeniyle oluşan laktik asit, ÜA ile proksimal tubuluslarda bir organik anyon exchanger proteini için yarışır ve ÜA atılımını engeller. Ayrıca kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan tiazid ve loop diüretikleri tubuluslardan ÜA reabsorbsiyonunu arttırarak ekskresyonunu azaltırlar^{139,141,149}. Ancak yapılan çalışmalar gerek renal disfonksiyonun gerekse diüretik kullanımının kalp yetersizliğinde artan ÜA seviyelerini açıklamaya yeterli olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak kalp yetersizliğinde artmış ÜA seviyesi diüretik ve renal disfonksiyon etkisinden bağımsız olarak artmış ksantin oksidaz aktivasyonunu, artmış serbest oksijen radikal üretimini ve artmış oksidatif stres tablosunu gösterir^{138,142}.

Ksantin oksidaz

Süperoksit anyon, hidrojen peroksit, ve hidroksil anyon gibi serbest oksijen radikalleri üretimi ve endojen antioksidan defans mekanizmaları arasındaki dengesizlik artmış oksidatif stres ile ilişkilidir⁴⁰. Serbest oksijen radikallerini direk olarak ölçmek zor olduğundan indirek markerlar araştırılmıştır. Oksitlenmiş LDL, plasma malondialdehid, myeloperoksidaz, üriner biopyrin ve isoprostane oksidatif stres yansıttığı bildirilen markerlardır^{40,150,151}. Son zamanlarda ksantin oksidaz aktivitesini yansıtan ürik asitin oksidatif stres düzeyini yansıttığına dair yayınlar yapılmaktadır. Ancak ürik asitin kendisinin kardiyovasküler patolojiye etkisi olup olmadığı tartışmalı bir konudur.

Oksidatif strese sebep olan XO kalp yetmezliğinin patofizyolojik sürecinde myosit apoptozisine, endotel disfonksiyonuna ve kardiyak mekanoenerjistik uncouplinge sebep olarak önemli bir rol oynar¹⁵²⁻¹⁵⁵. Kronik kalp yetersizliğinde endotel fonksiyonu

ve egzersize vazodilatör yanıt önemli derece bozulmuş olup artmış oksidatif stres ile ilişkilidir¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Çünkü endotel disfonksiyonu nitrik oksit üretiminin azalmasından ziyade nitrik oksitin serbest oksijen radikalleri ile etkileşimi sonucu yapısının bozulmasıyla meydana gelir¹⁵⁹. XO aktivasyonu sonucunda açığa çıkan oksijen radikalleri endotelial NO ile etkileşerek endotel disfonksiyonu ile sonuçlanacak reaksiyonlar serisini başlatır ve yine kuvvetli bir aktif oksijen radikali olan peroksinitrit oluşumuna sebep olur¹³⁹.

XO tarafından üretilen serbest oksijen radikalleri sarkoplazmik retikuluma bağlı kalsiyum akümülyasyonunu ve Ca ATPase fonksiyonunu deprese eder. Bu etki kardiyak sistolik ve diastolik disfonksiyona sebep olur¹⁶⁰. Kardiyak kontraktilitede azalmaya sebep olan diğer bir mekanizma ise serbest oksijen radikallerinin hücre membran fosfolipidlerini peroksidlemesine bağlı membran akışkanlığında ve geçirgenliğinde artış ve membran bütünlüğünün kaybı ile sonuçlanan hücre hasarıdır¹⁶¹⁻¹⁶³.

Ürik asitin patofizyolojik etkisi

KKY de hiperürisemi bozulmuş oksidatif metabolizmanın, hiperinsülineminin inflamatuvar sitokin aktivasyonunun ve bozulmuş endotel fonksiyonunun bir markeridir^{138,164-168}. KKY de ÜA serum seviyesindeki artışın artmış mortalite ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Ancak kendisinin direk olarak kardiyovasküler etkileri halen araştırılmaktadır.

Kalp dokusunda XO sadece kapiller endotelinde bulunur¹⁶⁹. Bu yüzden hipoksi ile sonuçlanan kalp hastalıklarında ÜA miyokarddan ziyade kapiller endoteliumunda üretilir¹⁷⁰ ve artmış ÜA seviyesi hipoksinin mikrovasküler doku üzerindeki metabolik etkisini yansıtır¹⁴¹. Fakat Sakai ve ark.larının yaptığı bir çalışmada kalp yetersizliği olan hastaların aort ve koroner sinuslarından alınan kan örneklerinde koroner sinus ÜA seviyesi aort ÜA seviyesine göre yüksek bulunmuş olup koroner sinus ve aort arasındaki ÜA gradyenti kalp yetersizliğinin derecesi ile korelasyon göstermiştir. Bu bilgi bize ÜA'nın kalp dokusunda da lokal olarak üretilbildiğini göstermektedir¹⁷¹. Farelerde yapılan deneysel çalışmalarda UA infüzyonunun tümör nekroz faktör alfa üretimini ve proinflamatuvar immun aktivasyonu arttırdığı belirlenmiştir¹⁷². Yine farelerde yapılan başka bir deneyde ürikaz inhibitörü ile indüklenen hiperürisemi, renin anjiyotensin sistem stimülasyonu ve nöronal nitrik oksit sentaz inhibisyonu ile hipertansiyona ve renal hasara neden olmuştur¹⁷³. Ayrıca UA'nın in vitro olarak

siklooksijenaz 2, PDGF ve mitojen aracılı protein kinazları stimule ederek düz kas hücre proliferasyonunu uyardığı, trombosit aktivasyon ve adezyonunu arttırdığı ve LDL oksidasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Diğer yandan bu zararlı etkilerin aksine ÜA'nın kalp yetersizliği hastalarında gerek istirahat gerekse egzersiz ilişkili oksidatif stres oluşumunda peroksinitrit, peroksil radikali ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini yakalayarak antioksidan etki gösterdiği de bildirilmektedir.^{157,158,177-180}. Fakat ÜA'nın antioksidan etkileri olduğu ve endotel disfonksiyonunu düzelttiği iddia edilen çalışmalarda endojen fizyolojik ÜA türevi değil eksojen ÜA kullanılmıştır¹⁸¹. Ayrıca yapılan bir çalışmada ürikase kullanılarak düşürülen ÜA seviyeleri endotel disfonksiyonunun iyileşmesi ile sonuçlanmamıştır¹⁸². Günümüzdeki mevcut bilgiler ışığında ÜA'nın kronik kalp yetersizliğinde koruyucu rolünden bahsetmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

XO inhibisyonunun tedavideki yeri

KKY de artmış XO aktivasyonu ve serum ÜA seviyeleri artmış mortalite ile ilişkili olduğundan XO aktivitesini (allopürinol, oxypürinol) veya ÜA seviyesini (ürükoürik ilaçlar) azaltmaya yönelik ilaçların etkileri araştırılmaktadır. Hayvan deneylerinde uzun süreli allopürinol tedavisi kardiyak yapı, fonksiyon ve hemodinamiyi düzeltici etkileri olduğu gibi sağkalımı da arttırdığı görülmüştür¹⁸³⁻¹⁸⁶. Hiperüriseminin eşlik ettiği KKY hastalarında XO inhibitörü olan allopürinol ile yapılan tedavide endotel disfonksiyonunun iyileştiği, periferik kan akımının arttığı ve bu değişikliklere serbest oksijen radikal seviyesinde azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir^{156,187}. Alttayatan mekanizma tam olarak anlaşılmamakla birlikte allopürinolün kardiyak miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığını arttırdığı iddia edilmektedir¹⁸⁸.

Yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca günde 300mgr allopürinol tedavisinin BNP seviyelerini düşürdüğünü fakat fonksiyonel kapasiteyi değiştirmedığı görülmüştür¹⁸⁹. Yine KKY ve hiperürisemisi olan bir hasta grubunda 12 hafta boyunca günde 400mgr allopürinol tedavisi verilmesi oksijen radikallerinin bir markerı olan plasma malondialdehid seviyelerinde azalma ve kalp fonksiyonlarında düzelme ile ilişkili bulunmuştur¹⁹⁰.

OPT-CHF çalışması multimerkezli, randomize, çift körlü, plasebo kontrollü olarak planlanmış ve XO inhibisyonunun kalp yetersizliği hastalarında etkileri

araştırılmıştır. 405 hasta oxypürinol (600mgr/gün) veya placebo alacak şekilde 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda oxypürinol primer bileşik sonlanımda plaseboya karşı üştün bulunmamışken hiperürisemik altgrupta ÜA'nın azalma derecesiyle korele faydalı etkileri tespit edilmiřtir¹⁹¹.

Sonuç

KKY tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak yerini korumaya devam etmektedir. Bu hastalarda hiperürisemi sık görölen bir durum olup artmış XO aktvitesini ve oksidatif stres tablosunu göstermektedir. Artmış reaktif oksijen türevleri nedeniyle bozulmuş oksidatif metabolizma, kardiyak hipertrofi, miyokardiyal fibrosis, sol ventriköl yeniden şekillenme, ve azalmış kontraktilite ile iliřkilidir¹⁴¹. KKY de serum ÜA seviyesi renal fonksiyon, serum üre, serum sodyum, diüretik kullanımı ve hasta yaşından bağımsız bir şekilde artar ve derecesi sadece kronik değil akut kalp yetersizliğinde de prognostik öneme sahiptir, yeniden hastane yatışı veya ölüm için yüksek riskli hastaları belirler^{142,171,192}.

ÇALIŞMA

GİRİŞ VE AMAÇ

Dilate kardiyomiyopati sol veya her iki ventrikülde sistolik disfonksiyon ve dilatasyon ile karakterize miyokard hastalığıdır ve kalp yetersizliği ile sonuçlanmaktadır^{3,5,6}. Kalp yetersizliğinin prognozu hakkında bilgi sahibi olmak ve ölüm riskini belirlemek için bir dizi mortalite prediktörleri belirlenmiştir. Bu mortalite prediktörlerinden birtanesi olan FMY prognozu olumsuz etkilemekte, hemodinamik bozulmaya, volüm yükü artışına, ve semptomların kötüleşmesine sebep olmaktadır^{101,104,106}. Artmış renin-anjiyotensin aldosteron ve sempatik sistem aktivasyonu ve artmış katekolamin seviyesi oksidatif stres düzeyinde artışa sebep olabilir⁴⁰. ÜA seviyesi artmış mortalite ile ilişkili diğer bir prognostik gösterge olup yeniden hastaneye yatış veya ölüm için yüksek riskli hastaları belirlemektedir^{136,137,140,142,171,192}. Oksidatif metabolizmada görevli ksantin oksidaz enzim sisteminin son ürünü olan ÜA'nın oksidatif stres düzeyini yansıttığı bilinmektedir¹³⁹. Kalp yetersizliğinde kötü prognostik gösterge olan bu iki durum arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir.

Hemodinamik bozulma ve nöro hormonal aktivasyon sebebiyle oksidatif stres düzeyinde artışa sebep olabilecek FMY'nin varlığı ve derecesi ile oksidatif stres düzeyini gösteren ÜA arasında bir ilişki bulunabilir. Bu çalışmamızda FMY ve serum ÜA seviyesi arasındaki ilişkiyi inceledik.

MATERYAL ve METOD

Hasta seçimi

Bu çalışmaya daha önceden İDKMP (iskemi ve organik kapak hastalığına bağlı olmayan) tanısı almış, hastanemiz kardiyoloji polikliniğine kontrol amaçlı başvuran veya serviste yatarak tedavi gören 69 hasta alındı. Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dahil etme kriterleri

- 1- İdiyopatik dilate kardiyomiyopati ($EF < \%45$)
- 2-Normal sinüs ritmi
- 3- Serum kreatinin düzeyi $< 2\text{mgr/dl}$

Dışlama kriterleri:

- 1- İskemik kardiyomiyopati (geçirilmiş akut koroner sendrom öyküsü, koroner angiografide tespit edilmiş $\%40$ üzerinde darlık, nükleer sintigrafi veya egzersiz ekg testi ile iskemi varlığı)
- 2-Hipertansif veya valvüler kardiyomiyopati
- 3-Organik mitral kapak hastalığı
- 4-Atrial fibrilasyon veya flutter
- 5- Serum kreatinin düzeyinin 2mg/dl den yüksek olması veya hemodializ tedavisi gerektiren kronik böbrek yetmezliği öyküsü
- 6-Oksidatif stres ve ürik asit düzeyini etkileyebilecek ciddi karaciğer veya akciğer hastalığı, akut veya kronik inflamatuvar hastalık, bilinen malignite veya otoimmün hastalık öyküsü

Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Hastalardan serum ÜA, BNP ve kreatinin seviyelerinin ölçümü için antekubital venden vakumlu enjektör ile (ürik asit ve kreatinin ölçümü için kuru tüp, BNP için EDTA lı tüp) venöz kan örneği alındı, santrifüj edildi ve aynı gün içinde biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

ÜA: SYNCHRON sistemlerinde ÜA'nın kantitatif tayininde kullanılan Beckman Coulter firmasına ait kit (SYNCHRON Systems, URIC 2x300, Uric Acid Reagent) kullanılarak ölçüldü.

BNP: Access Immunoassay sistemlerinde BNP'nin kantitatif tayininde kullanılan Beckman Coulter firmasına ait kit (Triage BNP Reagents) kullanılarak ölçüldü.

Kreatinin: SYNCHRON sistemlerinde kreatininin kantitatif tayininde kullanılan Beckman Coulter firmasına ait kit (SYNCHRON Creatinine Reagent) kullanılarak ölçüldü.

Ekokardiyografik ölçümler

Ekokardiyografik ölçümler Vivid-3 ekokardiyografi cihazında (Vingmed GE) sol lateral dekübitüs pozisyonunda Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine uygun olarak gerçekleştirildi. Hesaplamalar ekokardiyografik inceleme esnasında yapıldı ve ekokardiyografi cihazının internal harddiskine kayıt edildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVSSV, SVDSV apikal 2 boşluk ve 4 boşluk görüntülerden biplane modifiye Simpson metodu kullanılarak hesaplandı. SAVİ, sol atriyal volümün alan-uzunluk metoduna göre hesaplandıktan sonra ($A1 \times A2 \times 0.85 / L_{min}$) vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edildi. Mitral yetersizliğinin derecesi kantitatif olarak apikal 4 boşluk pencereden sektör açısı daraltılarak ve nyquist limit ayarlanarak PISA yöntemine göre hesaplanan EROA'nın ölçülmesiyle değerlendirildi ve EROA'nın 0.2 cm^2 'ye eşit veya büyük olması ileri mitral yetersizliği olarak kabul edildi. Fakat MY'si olmayan veya hafif MY nedeniyle PISA oluşmayan hastalarda EROA ölçülemedi. Bu sebeple serum ÜA seviyesinin mitral yetersizliği derecesiyle korelasyonunu değerlendirmek için EROA yerine EROA ile çok iyi korele olduğu ve mitral yetersizliği derecesini belirlediği gösterilen, mitral kapak deformitesini yansıtan TA kullanıldı. TA parasternal uzun eksen görüntüde midsistolde mitral annulus ile mitral kapak koaptasyon noktası arasındaki alanın planimetrik olarak ölçülmesiyle elde edildi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel inceleme için SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Tüm veriler $\text{mean} \pm \text{SD}$ olarak verildi. Hastalar mitral yetersizliği derecesine göre ileri mitral yetersizliği olanlar (grup A, $\text{EROA} \geq 0.2 \text{ cm}^2$) ve ileri mitral yetersizliği olmayanlar (grup B, $\text{EROA} < 0.2 \text{ cm}^2$) olmak üzere ikiye ayrıldı. Normal dağılan ve varyans eşitliği gösteren değişkenlerin grup ortalamalarının karşılaştırılması için T testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup ortalamalarının karşılaştırılması için Mann Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon değerlendirilmesinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için spearman korelasyon testi uygulandı. Tüm testler için p değeri < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya atriyal fibrilasyonu olmayan sinüs ritminde toplam 69 idiyopatik dilate kardiyomyopati hastası alındı. Hastalardan 1 tanesinde BNP değeri, 2 tanesinde kreatinin ve ÜA değeri elde edilemedi. 4 hastada ise kreatinin değerleri 2mg/dl'nin üzerinde tespit edildi. Bu sebeple toplam 7 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 39 erkek, 23 kadın toplam 62 hastanın elde edilen ekokardiyografi ve laboratuvar verilerinin ortalama değerleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hasta popülasyonunun ortalama değerleri

Değişken	Toplam Hasta n=62
YAŞ	48.50±13.50
VYA (m ²)	1.83±0.17
NYHA	2.33±0.59
KREATİNİN (mg/dl)	0.92±0.20
BNP (pg/ml)	361.41±492.79
ÜA (mg/dl)	5.82±1.43
TA (cm ²)	3.58±1.32
EF (%)	31.11±6.42
SAVİ (ml/m ²)	42.72±19.97
SVSSV (ml)	139.82±52.38
SVDSV (ml)	201.01±64.65

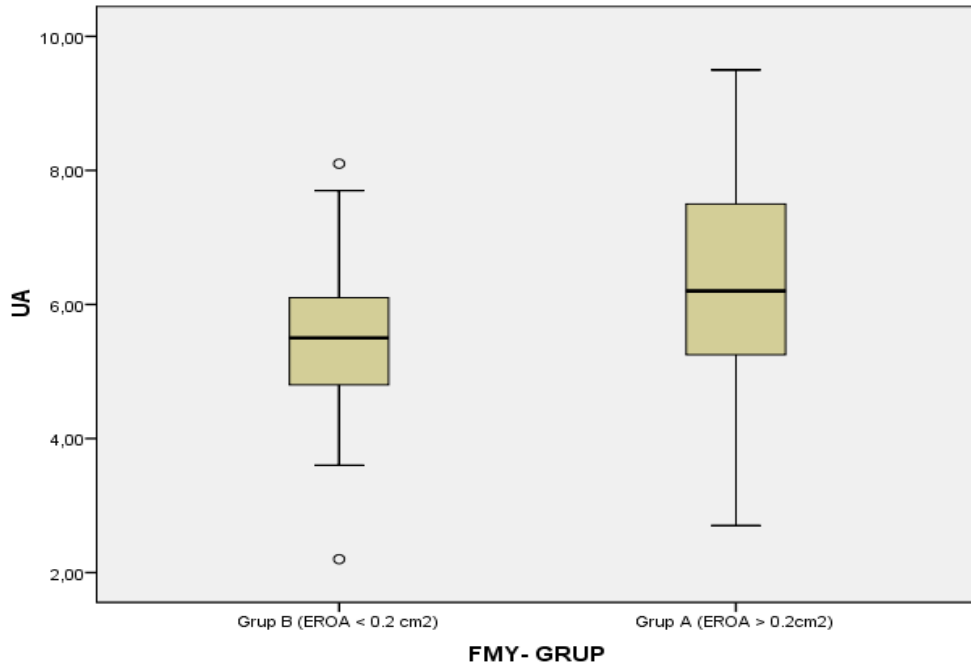
Çalışmaya dahil edilen İDKMP hastaları (ortalama yaş=48,5±13.5 n=62) mitral kapak EROA değerine göre ileri FMY olan grup A (EROA $\geq 0.2\text{cm}^2$, n=27) ve ileri FMY olmayan grup B (EROA $< 0.2\text{cm}^2$, n=35) olacak şekilde ikiye ayrıldı. Bu 2 grupta ÜA seviyesini etkileyebilecek yaş, VYA ve kreatinin değerleri benzer olup aralarında anlamlı istatistiksel fark yoktu (sırasıyla p=0.263, p=0.570, p=0.075 tablo 3). Fakat grup A'da serum ÜA seviyesi grup B'ye göre anlamlı derecede yüksekti

($6.33 \pm 1.60 \text{ mg/dl}$ vs $5.42 \pm 1.16 \text{ mg/dl}$, $p=0.012$ tablo 3, şekil 8) ve tüm hastalar incelendiğinde TA ile serum ÜA seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.351$, $p=0.005$ tablo 4, şekil 9).

Tablo 3: Gruplar arasında yaş, VYA, kreatinin ve ÜA seviyelerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup A (EROA $\geq 0.2 \text{ cm}^2$) n=27	Grup B (EROA $< 0.2 \text{ cm}^2$) n=35	p değeri
YAŞ	50.70 ± 15.30	46.80 ± 11.89	0.263
VYA (m^2)	1.82 ± 0.17	1.83 ± 0.18	0.570
KREATİNİN (mg/dl)	0.98 ± 0.22	0.87 ± 0.17	0.075
ÜA (mg/dl)	6.33 ± 1.60	5.42 ± 1.16	0.012

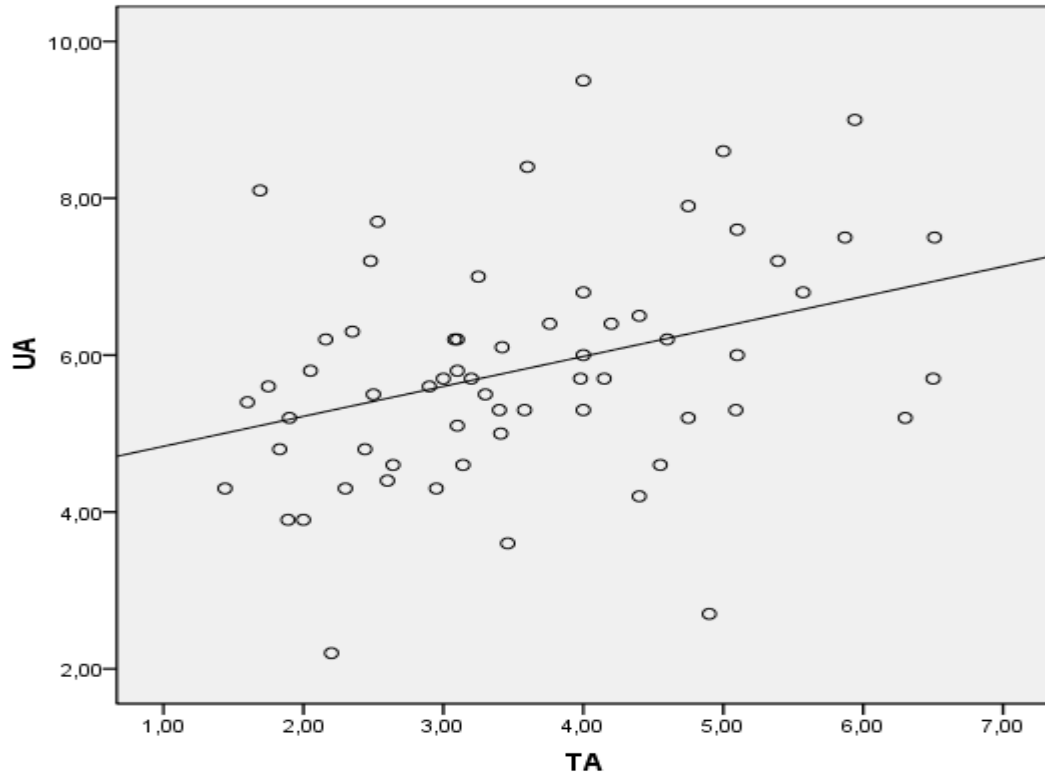
Şekil 8: Grup A ve B’de ÜA seviyesinin karşılaştırılması ($p=0.012$)



Tablo 4: TA ve ÜA arasındaki korelasyon analizi

	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
TA ve ÜA	0.351	0.005

Şekil 9: TA ve ÜA arasındaki korelasyon grafiği ($r=0.351$, $p=0.005$)



NYHA, BNP, TA, SAVİ, SVSSV, SVDSV değerleri FMY'nin ciddiyetiyle uyumlu olarak Grup A'da Grup B'ye göre anlamlı derecede yüksekti (hepsi için $p<0.001$, tablo 5), EF ise düşüktü ($p=0.002$, tablo 5).

Tablo 5: Gruplar arasında değişkenlerin karşılaştırılması

Değişken	Grup A (EROA $\geq$ 0.2cm ²) N=27	Grup B (EROA<0.2cm ²) N=35	p değeri
NYHA	2.77 $\pm$ 0.57	2.00 $\pm$ 0.34	<0.001
BNP(pg/ml)	637.11 $\pm$ 596.39	148.74 $\pm$ 238.28	<0.001
TA (cm ²)	4.52 $\pm$ 1.11	2.85 $\pm$ 0.96	<0.001
EF (%)	28.51 $\pm$ 5.12	33.11 $\pm$ 6.67	0.002
SAVİ(ml/ m ²)	58.73 $\pm$ 18.44	30.37 $\pm$ 9.77	<0.001
SVSSV(ml)	165.81 $\pm$ 52.16	119.77 $\pm$ 43.49	<0.001
SVDSV(ml)	232.48 $\pm$ 68.90	176.74 $\pm$ 49.76	<0.001
ÜA(mgr/dl)	6.33 $\pm$ 1.60	5.42 $\pm$ 1.16	0.012

Bütün hastalar incelendiğinde fonksiyonel mitral yetersizliği derecesini gösteren TA ile BNP, SAVİ, SVSSV, SVDSV gibi volüm yükünü gösteren parametreler arasında pozitif korelasyon izlendi (tablo 6).

Tablo 6: TA ve volüm yükünü gösteren parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
BNP (pg/ml)	0.605	<0.001
SAVİ (ml/ m ²)	0.594	<0.001
SVSSV (ml)	0.404	0.001
SVDSV (ml)	0.401	0.001

Bütün hastalar incelendiğinde serum ÜA seviyesi ile BNP, SAVİ, SVSSV, SVDSV gibi volüm yükünü gösteren parametreler arasında pozitif korelasyon izlendi (tablo 7).

Tablo 7: ÜA ve volüm yükünü gösteren parametreler arasındaki korelasyon analizi

Değişken	Korelasyon katsayısı (r)	p değeri
SAVİ (ml/ m ²)	0.365	0.004
BNP (pg/ml)	0.301	0.017
SVSSV (ml)	0.281	0.027
SVDSV (ml)	0.268	0.035

TARTIŞMA

KKY tüm dünyada yüksek mortalite ve morbidite sebebi olarak yerini korumaya devam etmektedir. Hastalarda olası prognozu öngörebilmek ve ölüm riskini belirlemek için bir dizi mortalite prediktörleri belirlenmiştir. KKY hastalarında FMY gelişimi prognozu olumsuz etkilemekte, hemodinamik bozulmaya, volüm yükü artışına ve semptomların kötüleşmesine sebep olmaktadır^{101,104,106}. ÜA artmış mortalite ile ilişkili diğer bir prognostik gösterge olup yeniden hastaneye yatış veya ölüm için yüksek riskli hastaları belirlemektedir^{140,142,171,192}. Kalp yetersizliğinde kötü prognostik gösterge olan bu iki durum arasındaki ilişki çok iyi bilinmemektedir.

Ksantin oksidaz pürin nükleotidlerinin yıkımında görev alır, hipoksantinden sırasıyla ksantin ve ÜA oluşumunu katalizler ve bir serbest oksijen radikali olan süperoksit oluşumuna sebep olur¹³⁹. Ürik asit pürin nükleotid katabolizmasının son ürünü olması nedeniyle artmış ksantin oksidaz aktivitesinin ve oksidatif stres düzeyinin bir göstergesidir^{142,190}. İnsanlarda oksidatif metabolizmanın ve serbest oksijen radikal üretiminin en önemli kaynağı olan ksantin oksidaz yolağı özellikle hipoksi ile sonuçlanan hastalıklarda aktivasyonu artmaktadır¹³⁹. Periferik dokulara oksijen sunumunun azaldığı ve doku hipoksisi ile sonuçlandığı kronik kalp yetersizliğinde FMY gelişimi ventrikül volüm yükünde artışa sebep olmaktadır¹⁰⁴. Fakat kalp yetersizliğinde zaten genişlemiş ve kontraktilitesi azalmış olan sol ventrikül daha fazla volüm artışını kompanse edememekte, sol atriyal ve ventriküler volüm yükünde, pulmoner wedge basınçta ve konjestif semptomlarda artış meydana gelmektedir¹⁹³. FMY gelişimi kalp yetersizliği tablosunu komplike ederek efektif kardiyak outputun daha fazla azalmasına ve vazokonstriktör sistemin (RAAS, sempatik sistem) daha fazla aktivasyonuna sebep olmaktadır¹⁹⁴. Artmış renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sistem aktivasyonu ve artmış katekolamin seviyesi oksidatif stres düzeyinde artışa sebep olabilmektedir⁴⁰.

Çalışmamızda ileri FMY olan (Grup A, EROA $\geq$ 0.2cm²) ve ileri FMY olmayan (Grup B, EROA <0.2cm²) İDKMP hastalarından oluşturulan her iki grup arasında serum ÜA seviyesini etkileyebilecek yaş, VYA ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0.263, p=0.570, p=0.075 tablo 3).

Her iki grup için ortalama ÜA değerleri hiperürisemik sınırlarda olmamakla beraber mitral yetersizliği ileri olan grup A'da serum ürik asit seviyesi grup B'ye göre anlamlı derecede yüksekti (6.33 ± 1.60 vs 5.42 ± 1.16 ; $p=0.012$ tablo3, şekil 8) ve tüm hastalar birlikte incelendiğinde fonksiyonel mitral yetersizliği derecesini gösteren TA ile serum ÜA seviyesi arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.351$ $p=0.005$, tablo 4, şekil 9). Bu bulgular artan FMY derecesi ile serum ÜA seviyesi arasında bir ilişki olduğunu göstermekteydi.

Çalışmamızda Grup A'da NYHA, BNP, SAVİ, SVSSV, SVDSV gibi hemodinamik yükü gösteren bulgular grup B'ye göre anlamlı derecede daha yüksek (hepsi için $p<0.001$, tablo 5), EF ise daha düşük olarak saptandı ($p=0.002$, tablo 5). Bütün hastalar birlikte incelendiğinde TA ile BNP, SAVİ, SVSSV ve SVDSV ölçümleri arasında pozitif korelasyon bulunmaktaydı (tablo 6) ve serum ÜA seviyesi de bu hemodinamik yükü gösteren bulgularla korele bir şekilde artış göstermekteydi (tablo 7). FMY derecesinin artması ile hemodinamiyi gösteren bulguların daha fazla kötüleşmesi, oksidatif stres düzeyinin grup A'da grup B'ye göre daha yüksek olmasına neden olabileceği şeklinde yorumlandı. Bu durum, oksidatif stres düzeyini yansıtan ÜA seviyesi ile FMY derecesi arasındaki ilişkinin nedenselliğini göstermesi bakımından önemli kabul edildi.

SONUÇ

Çalışmamızda idiyopatik dilate kardiyomiyopati hasta grubunda fonksiyonel mitral yetersizliği ve serum ürik asit seviyesi arasında bir ilişki olduğunu ve serum ürik asit seviyesinin fonksiyonel mitral yetersizliğinin ciddiyeti ile uyumlu olarak yükseldiğini saptadık.

ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Hastaların beta bloker ve ADEİ kullanımları genellikle sabit dozlarda iken diüretik kullanımları hastadan hastaya ve zaman içinde değişiklik göstermekteydi ve çoğu hastada doktor bilgi ve tavsiyesi olmadan semptomlara göre diüretik dozunu arttırma veya azaltma öyküsü mevcuttu. Bu sebeple bir çalışma kısıtlılığı olarak serum ÜA seviyesi üzerine diüretik etkisi değerlendirilemedi. Fakat yapılan çalışmalar gerek renal disfonksiyonun gerekse diüretik kullanımının kalp yetersizliğinde artan ÜA

seviyelerini açıklamaya yeterli olmadığını ve artmış serum ÜA seviyesinin renal fonksiyonlardan ve diüretik kullanımından bağımsız olduğunu göstermiştir^{138,139}.

KAYNAKLAR

- 1-Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1980 Dec;44(6):672-3
- 2-Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2
- 3-Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16
- 4-Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol*. 1992 Jun 1;69(17):1458-66
- 5-Joshua Wynne, Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, Chapter 59 The Cardiomyopathies, page 1659-1696.
- 6-Wu AH. Management of patients with non-ischaemic cardiomyopathy. *Heart*. 2007 Mar;93(3):403-8
- 7-Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89
- 8-Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000 Apr 13;342(15):1077-84
- 9-Kenneth L. Baughman, Joshua Wynne, Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow. Braunwald's Heart Disease, A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, Chapter 60, Myocarditis, page 1697-1717
- 10-Luisa Mestroni, Edward M. Gilbert, Teresa J. Bohlmeier, Michael R. Bristow, Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A. O' Rourke. Hurst's The Heart, Chapter 76, Dilated Cardiomyopathies, page 1889-1907
- 11-Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure.

- Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Sep 2;341(10):709-17
- 12-The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med.* 1997 Feb 20;336(8):525-33
 - 13-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
 - 14-Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM, Trulock EP, Aurora P, Christie J et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report-2007. *J Heart Lung Transplant.* 2007 Aug;26(8):769-81
 - 15-Ahmed A. A propensity matched study of New York Heart Association class and natural history end points in heart failure. *Am J Cardiol.* 2007 Feb 15;99(4):549-53
 - 16-Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:685.
 - 17-Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1991; 325:293.
 - 18-Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Peak oxygen uptake better predicts outcome than submaximal respiratory data in heart transplant candidates. *Circulation.* 2000 Mar 14;101(10):1152-7
 - 19-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
 - 20-Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J.* 2000 Apr;21(7):540-9.
 - 21-Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? *Am Heart J.* 1998 Sep;136(3):449-57
 - 22-Arslan S, Erol MK, Gundogdu F, Sevimli S, Aksakal E et al. Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):166-9
 - 23-Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest.* 1996 Aug;110(2):325-32
 - 24-Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation.* 2005 Dec 13;112(24):3738-44
 - 25-Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Glazer R, Aknay N. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure:

- Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2;43(11):2022-7
- 26-Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Jul;24(1):132-9.
 - 27-Piszczyk I, Cieśliński A. Prognostic significance of doppler-derived and left ventricular diastolic filling variables in patients with dilated cardiomyopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 1996 Dec;96(6):552-60 (Abstract)
 - 28-Shen WF, Tribouilloy C, Rey JL, Baudhuin JJ, Boey S, Dufossé H, Lesbre JP. Prognostic significance of Doppler-derived left ventricular diastolic filling variables in dilated cardiomyopathy *Am Heart J.* 1992 Dec;124(6):1524-33
 - 29-Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group *J Am Coll Cardiol.* 1993 Sep;22(3):808-15
 - 30-Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jun;31(7):1591-7
 - 31-Meluzin J, Spinarová L, Hude P, Krejčí J, Kincl V, Panovský R, Dusek L Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 May;18(5):435-44
 - 32-Meluzin J, Spinarová L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejčí J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2003 Dec;4(4):262-71
 - 33-Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Apr;25(5):1143-53
 - 34-de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nogue O, Marchandise X, Ducloux G Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):948-54
 - 35-Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ Jr, Kitchen JG 3rd, Dougherty MJ, Yih DF et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 1992 Jun 1;116(11):888-95
 - 36-Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jan;37(1):183-8
 - 37-Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993 Jun;87(6 Suppl):VI40-8

- 38-Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000 Oct 3;102(14):1718-23
- 39-Hülsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov 15;32(6):1695-700
- 40-Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*. 2008 May 15;358(20):2148-59
- 41-Latini R, Masson S, Anand I, Salio M, Hester A, Judd D et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J*. 2004 Feb;25(4):292-9
- 42-Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S47-53
- 43- Isaac DL. Biomarkers in heart failure management. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Mar;23(2):127-33
- 44-Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Dec;38(7):1934-41
- 45-Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb;37(2):386-91
- 46-Masson S, Latini R, Anand IS, Vago T, Angelici L, Barlera S. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem*. 2006 Aug;52(8):1528-38
- 47-Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2006 May;21(3):208-14
- 48-Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P et al. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 13;51(19):1874-82
- 49-Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2392-7
- 50-Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 1998 May;135(5 Pt 1):825-32
- 51-Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F. Predischage B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 18;43(4):635-41
- 52-Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Apr 24;49(16):1733-9

- 53-Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation*. 2006 May 23;113(20):2454-61
- 54-Westenbrink BD, de Boer RA, Voors AA, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anemia in chronic heart failure: etiology and treatment options. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Mar;23(2):141-7
- 55-Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug 12;52(7):501-11
- 56-Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2003 Sep 1;92(5):625-8
- 57-Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1987-96
- 58-Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):671-8
- 59-Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2007 Oct;13(8):599-608
- 60-Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, Lichtman JH, Cheng S, Watnick SG, Krumholz HM. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure. *J Card Fail*. 2003 Feb;9(1):13-25
- 61-Butler J, Forman DE, Abraham WT, Gottlieb SS, Loh E, Massie BM et al. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *Am Heart J*. 2004 Feb;147(2):331-8
- 62-Shlipak MG, Katz R, Fried LF, Jenny NS, Stehman-Breen CO, Newman AB et al. Cystatin-C and mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):268-71
- 63-Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12
- 64-Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2668-73
- 65-Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 3;42(5):914-22
- 66-Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):421-8
- 67-Varela-Roman A, Grigorian Shamagian L, Barge Caballero E, Mazon Ramos P, Rigueiro Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR. Influence of diabetes on the survival of

- patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Fail.* 2005 Aug;7(5):859-64
- 68-Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2002 Jan 15;105(2):186-93
- 69-Parodi O, De Maria R, Oltrona L, Testa R, Sambuceti G, Roghi A. Myocardial blood flow distribution in patients with ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy undergoing heart transplantation. *Circulation.* 1993 Aug;88(2):509-22
- 70-Neglia D, Parodi O, Gallopin M, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L et al. Myocardial blood flow response to pacing tachycardia and to dipyridamole infusion in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. A quantitative assessment by positron emission tomography. *Circulation.* 1995 Aug 15;92(4):796-804
- 71-Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 20;91(6A):2D-8D
- 72-Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Oct;30(4):1039-45
- 73-Corell P, Gustafsson F, Schou M, Markenvard J, Nielsen T, Hildebrandt P. Prevalence and prognostic significance of atrial fibrillation in outpatients with heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2007 Mar;9(3):258-65
- 74-Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction.* *J Am Coll Cardiol.* 1998 Sep;32(3):695-703
- 75-De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):502-9
- 76-Tabrizi F, Englund A, Rosenqvist M, Wallentin L, Stenestrand U. Influence of left bundle branch block on long-term mortality in a population with heart failure. *Eur Heart J.* 2007 Oct;28(20):2449-55
- 77-Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 2004 Jan 15;93(2):244-6
- 78-Silvet H, Amin J, Padmanabhan S, Pai R. Prognostic implications of increased QRS duration in patients with moderate and severe left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2001;88:182–185
- 79-Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality

- rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J*. 2002 Mar;143(3):398-405
- 80-Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Dec 20;46(12):2183-92
 - 81-Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999 Oct 28;341(18):1351-7
 - 82-Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000 Apr 4;132(7):552-5.
 - 83-Lipinski MJ, Vetrovec GW, Gorelik D, Froelicher VF. The importance of heart rate recovery in patients with heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2005 Oct;11(8):624-30
 - 84-Sheppard RJ, Racine N, Roof A, Ducharme A, Blanchet M, White M. Heart rate recovery--a potential marker of clinical outcomes in heart failure patients receiving beta-blocker therapy *Can J Cardiol*. 2007 Dec;23(14):1135-8
 - 85-Dries DL, Verdino RJ, Kowal RC. Postexercise severe ventricular ectopy in heart failure patients: new marker for aggregate risk. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):827-8
 - 86-Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med*. 2003 Feb 27;348(9):781-90
 - 87-O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 18;44(4):820-6
 - 88-Yin WH, Chen JW, Jen HL, Chiang MC, Huang WP, Feng AN et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004 May;147(5):931-8
 - 89-Lamblin N, Mouquet F, Hennache B, Dagorn J, Susen S, Bauters C, de Groote P. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2005 Nov;26(21):2245-50
 - 90-Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation*. 2005 Sep 6;112(10):1428-34
 - 91-Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, Hasegawa A, Iwasaki T, Arai M et al. C-Reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology*. 1999;91(4):215-9
 - 92-Healey JS, Davies RF, Smith SJ, Davies RA, Ooi DS. Prognostic use of cardiac troponin T and troponin I in patients with heart failure. *Can J Cardiol*. 2003 Mar 31;19(4):383-6
 - 93-Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007 Sep 11;116(11):1242-9
 - 94-Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and

- increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003 Aug 19;108(7):833-8
- 95-Sugiura T, Takase H, Toriyama T, Goto T, Ueda R, Dohi Y. Circulating levels of myocardial proteins predict future deterioration of congestive heart failure. *J Card Fail*. 2005 Sep;11(7):504-9
 - 96-Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, Adams KF Jr, Elkayam U, Barbagelata A et al Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr 28;291(16):1963-71
 - 97-Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gattis-Stough, Pina IL, Felker GM, Adams KF Jr, Califf RM, Gheorghiade M. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005;111:2454–2460.
 - 98-Gheorghiade M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med*. 2007 Oct 8;167(18):1998-2005
 - 99- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007 Apr;28(8):980-8
 - 100-Perloff JK, Roberts WC The mitral apparatus. Functional anatomy of mitral regurgitation. *Circulation*. 1972 Aug;46(2):227-39
 - 101-Park SM, Park SW, Casaclang-Verzosa G, Ommen SR, Pellicka PA, Miller FA Jr, Sarano ME, Kubo SH, Oh JK. Diastolic dysfunction and left atrial enlargement as contributing factors to functional mitral regurgitation in dilated cardiomyopathy: data from the Acorn trial *Am Heart J*. 2009 Apr;157(4):762.e3-10
 - 102-Mehra MR, Reyes P, Benitez RM, Zimrin D, Gammie JS. Surgery for severe mitral regurgitation and left ventricular failure: what do we really know? *J Card Fail*. 2008 Mar;14(2):145-50.
 - 103-Mandeep R. Mehra, Patricia A. Uber and Roberto M. Benitez Cardiomyopathy and the dilemma of geometric mitral regurgitation *Current Opinion in Cardiology* 2009, 24:179–183
 - 104-Yiu SF, Enriquez-Sarano M, Tribouilloy C, Seward JB, Tajik AJ Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: A quantitative clinical study *Circulation*. 2000 Sep 19;102(12):1400-6.
 - 105-Sadeghpour A, Abtahi F, Kiavar M, Esmaeilzadeh M, Samiei N, Ojaghi SZ, Bakhshandeh H, Maleki M, Noohi F, Mohebbi A Echocardiographic evaluation of mitral geometry in functional mitral regurgitation. *J Cardiothorac Surg*. 2008 Oct 7;3:54.
 - 106-Papadopoulou K, Giannakoulas G, Karvounis H, Dalamanga E, Karamitsos T, Parcharidou D, Damvopoulou E, Efthimiadis GK, Styliadis I, Parcharidis G.

- Differences in echocardiographic characteristics of functional mitral regurgitation in ischaemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a pilot study. *Hellenic J Cardiol*. 2009 Jan-Feb;50(1):37-44.
- 107-Grande-Allen KJ, Barber JE, Klatka KM, Houghtaling PL, Vesely I, Moravec CS, McCarthy PM. Mitral valve stiffening in end-stage heart failure: evidence of an organic contribution to functional mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Sep;130(3):783-90
 - 108-Agricola E, Oppizzi M, Galderisi M, Pisani M, Meris A, Pappone C, Margonato A. Role of regional mechanical dyssynchrony as a determinant of functional mitral regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction *Heart*. 2006 Oct;92(10):1390-1395
 - 109-Gianfaldoni ML, Venturi F, Petix NR, Cecchi A, Monopoli A, Taiti A, Mazzoni V, Bini A Quantitative evaluation of functional mitral insufficiency in dilated cardiomyopathy: morphological and functional correlations *Ital Heart J Suppl*. 2002 Jul;3(7):738-45
 - 110-Matsui Y, Suto Y, Shimura S, Fukada Y, Naito Y, Yasuda K, Sasaki S Impact of papillary muscles approximation on the adequacy of mitral coaptation in functional mitral regurgitation due to dilated cardiomyopathy *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2005Jun;11(3):164-71
 - 111-Tibayan FA, Wilson A, Lai DT, et al. Tenting volume: three-dimensional assessment of geometric perturbations in functional mitral regurgitation and implications for surgical repair. *J Heart Valve Dis* 2007; 16:1–7.
 - 112-Le H C, Thys D M: Ischemic Mitral Regurgitation. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2006, 10:73-77.
 - 113-Ryan LP, Jackson BM, Parish LM, et al. Mitral valve tenting index for assessment of subvalvular remodeling. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1243–1249.
 - 114-Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
 - 115-Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Jul;16(7):777-802
 - 116-Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Doppler and Color-Flow Imaging, valvular heart disease, *The Echo Manual textbook-second edition*, p 123. Lippincot Williams &Wilkins.
 - 117-Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Doppler and Color-Flow Imaging, valvular heart disease, *The Echo Manual textbook-second edition*, p 124. Lippincot Williams &Wilkins.
 - 118-Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation*. 1997 Feb 4;95(3):636-42

- 119-Zhou X, Jones M, Shiota T, et al. Vena contracta imaged by Doppler color flow mapping predicts the severity of eccentric mitral regurgitation better than color jet area: a chronic animal study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1393–8.
- 120-Irvine T, Li XK, Sahn DJ, Kenny A. Assessment of mitral regurgitation *Heart*. 2002 Nov;88 Suppl 4:iv11-9.
- 121-Thomas JD. Doppler echocardiographic assessment of valvar regurgitation. *Heart*. 2002 Dec;88(6):651-7.
- 122-Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment *Circulation*. 2001 Apr 3;103(13):1759-64.
- 123-Yamano T, Nakatani S, Kanzaki H, Toh N, Amaki M, Tanaka J et al. Exercise-induced changes of functional mitral regurgitation in asymptomatic or mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2008 Aug 15;102(4):481-5.
- 124-Capomolla, S, Febo, O, Gnemmi, M, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. *Am Heart J* 2000;139:596.
- 125-Groenning, BA, Nilsson, JC, Sondergaard, L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2072.
- 126-Seneviratne, B, Moore, GA, West, PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J* 1994;72:63.
- 127-Enriquez-Sarano M, Loulmet DF, Burkhoff D. The conundrum of functional mitral regurgitation in chronic heart failure *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 29;51(4):487-9
- 128-Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, et al. A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1619–1625.
- 129-Breithardt, OA, Sinha, AM, Schwammenthal, E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:765.
- 130-Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845.
- 131-Madaric, J, Vanderheyden, M, Van Laethem, C, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy on exercise-induced mitral regurgitation: relationship with left ventricular dyssynchrony, remodelling and cardiopulmonary performance. *Eur Heart J* 2007; 28:2134.
- 132-Carabello, BA. Is it ever too late to operate on the patient with valvular heart disease?. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:376.
- 133-Bolling, SF, Pagani, FD, Deeb, GM, Bach, DS. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 381.
- 134-Chen, FY, Adams, DH, Aranki, SF, et al. Mitral valve repair in cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 98:II124.

- 135-Mehra, MR, Griffith, BP. Is mitral regurgitation a viable treatment target in heart failure? The plot just thickened. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:388.
- 136-Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7–13.
- 137-Brand FN, McGee DL, Kannel WB, et al. Hyperuricemia as a risk factor for coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11–8.
- 138-Leyva F, Anker SD, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:858–65.
- 139-Doehner W, Anker SD. Uric acid in chronic heart failure. *Semin Nephrol.* 2005 Jan;25(1):61-6.
- 140-Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1991–7.
- 141-Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure *Eur J Heart Fail.* 2009 May;11(5):444-52.
- 142-Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation.* 2003 Apr 22;107(15):1951-3.
- 143-Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, et al: Overnight urinary uric acid: Creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure *Am Rev Respir Dis* 148:173-178, 1993
- 144-Porter KB, O'Brien WF, Benoit R: Comparison of cord purine metabolites to maternal and neonatal variables of hypoxia. *Obstet Gynecol* 79:394-397, 1992
- 145-Hayabuchi Y, Matsuoka S, Akita H, et al: Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 152:873-876, 1993
- 146-Alimonda AL, Núñez J, Núñez E, Husser O, Sanchis J, Bodí V, Miñana G, Robles R, Mainar L, Merlos P, Darmofal H, Llácer A. Hyperuricemia in acute heart failure. More than a simple spectator? *Eur J Intern Med.* 2009 Jan;20(1):74-9
- 147-Ytrehus K, Myklebust R, Mjos OD. Influence of oxygen radicals generated by xanthine oxidase in the isolated perfused rat heart. *Cardiovasc Res* 1986; 20: 597–603.
- 148-Gupta M, Singal PK. Time course of structure, function, and metabolic changes due to an exogenous source of oxygen metabolites in rat heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1989; 67: 1549– 1559
- 149-Roch-Ramel F, Guisan B, Diezi J. Effects of uricosuric and antiuricosuric agents on urate transport in human brush-border membrane vesicles. *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:839–845
- 150-Hokamaki J, Kawano H, Yoshimura M et al. Urinary biopyrrins levels are elevated in relation to severity of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1880-5.

- 151-Polidori MC, Pratic D, Savino K, Rokach J, Stahl W, Mecocci P. Increased F2 isoprostane plasma levels in patients with congestive heart failure are correlated with antioxidant status and disease severity *J Card Fail* 2004;10:334-8.
- 152-Cesselli D, Jakoniuk I, Barlucchi L, et al. Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2001;89(3):279–386.
- 153-Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, et al. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003;107(10):1383–9.
- 154-Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999;85(5):437–45.
- 155-Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res* 2002;90(3):297–304.
- 156-Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002;105(22):2619–24
- 157-Keaney JF Jr, Vita JA: Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis* 38:129-154, 1995
- 158-Indik JH, Goldman S, Gaballa MA: Oxidative stress contributes to vascular endothelial dysfunction in heart failure. *Am J Physiol* 281:H1767-H1770, 2001
- 159-Harrison DG: Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest* 100:2153-2157, 1997
- 160-Hess ML, Okabe E, Kontos HA. Proton and free oxygen radical interaction with the calcium transport system of cardiac sarcoplasmic reticulum. *J Mol Cell Cardiol* 1981;13:767–772.
- 161-Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412–426.
- 162-Meerson FZ, Kagon VE, Kozlov YP, Bellina LM, Arkhipenko YV. The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage and the antioxidant protection of the heart. *Basic Res Cardiol* 1982;77:465–485.
- 163-Halliwell B, Gutteridge MC. Oxygen radicals and tissue damage. In: Caldarera CM, Harris P, eds. *Advances in Studies on Heart Metabolism*. Bologna: Cooperativa Libreria Universitaria Editrice Bologna; 1982. p403–411.
- 164-Leyva F, Chua TP, Anker SD, et al. Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism*. 1998;47:1156–1159.
- 165-Leyva F, Chua TP, Godsland IF, et al. Loss of the normal coupling between the anaerobic threshold and insulin sensitivity in chronic heart failure. *Heart*. 1999;82:348–351.

- 166-Leyva F, Anker SD, Godslan I, et al. Uric acid in chronic heart failure:a marker of chronic inflammation. *Eur Heart J*. 1998;19:1814–1822.
- 167-Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, et al. Relation between serum uricacid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure.*Heart*. 1997;78:39–43.
- 168-Doehner W, Rauchhaus M, Florea VG, et al. Uric acid in cachectic andnoncachectic patients with chronic heart failure: relationship to legvascular resistance. *Am Heart J*. 2001;141:792–799.
- 169-Jarasch E, Grund C, Bruder G, Heid HW, Keenan TW, Franke WW. Localization of xanthine oxidase in mammary gland epithelium and capillary endothelium. *Cell*1981;25:67–82.
- 170-Nees S, Gerbes AL, Gerlach E, Staubesand J. Isolation, identification, and continuous culture of coronary endothelial cells from guinea-pig hearts. *Eur J Cell Biol*1981;24:287–297.
- 171- Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, Tanaka T, Ishikawa C, Horie M. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006;70:1006–11.
- 172-Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice. *Blood* 1997;89(2):577–82.
- 173-Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal independent mechanism. *Hypertension* 2001;38(5):1101–6.
- 174-Bagnati M, Perugini C, Cau C, et al. When and why a watersoluble antioxidant becomes pro-oxidant during copperinduced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999;340(Pt 1):143–52.
- 175-Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing plateletderived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*1991;266(13):8604–8.
- 176-Ginsberg MH, Kozin F, O'Malley M, et al. Release of platelet constituents by monosodium urate crystals. *J Clin Invest* 1977;60(5):999–1007.
- 177-Regoli F, Winston GW. Quantification of total oxidant scavenging capacity of antioxidants for peroxynitrite, peroxy radicals, and hydroxyl radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999;156(2):96–105.
- 178-Teng RJ, Ye YZ, Parks DA, et al. Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Radic Biol Med* 2002;33(9):1243–9.
- 179-Trostchansky A, Ferrer-Sueta G, Batthyany C, et al. Peroxynitrite flux-mediated LDL oxidation is inhibited by manganese porphyrins in the presence of uric acid. *Free Radic Biol Med* 2003;35(10):1293–300.
- 180-Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol* 2003;93(6):284–9.

- 181-Doehner W, Springer J, Landmesser U, Struthers AD, Anker SD Uric acid in chronic heart failure--current pathophysiological concepts *Eur J Heart Fail.* 2008 Dec;10(12):1269-70
- 182-Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2572–9.
- 183-Engberding N, Spiekermann S, Schaefer A, et al. Allopurinol attenuates left ventricular remodeling and dysfunction after experimental myocardial infarction: a new action for an old drug? *Circulation* 2004;110(15): 2175–9.
- 184-Mellin V, Isabelle M, Oudot A, et al. Transient reduction in myocardial free oxygen radical levels is involved in the improved cardiac function and structure after long-term allopurinol treatment initiated in established chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005:1544–50.
- 185-Amado LC, Saliaris AP, Raju SV, et al. Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39(3):531–6.
- 186-Stull LB, Leppo MK, Szweda L, et al. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine postischemic cardiomyopathy. *Circ Res* 2004;95(10):1005–11.
- 187-Farquharson CA, Butler R, Hill A, et al: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 106:221-226, 2002
- 188-Perez NG, Gao WD, Marban E: Novel myofilament Ca²⁺-sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ Res* 83:423-430, 1998
- 189-Gavin AD, Struthers AD. Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005;91(6):749–53.
- 190-Duan X, Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? *Med Hypotheses.* 2008;70(3):578-81.
- 191-Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America meeting: FIX-CHF-4, selective cardiac myosin activator and OPT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2006;8(7):764–6.
- 192-Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, Antolinos MJ, Ruiperez JA, Valdes M Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2007 May;9(5):518-24
- 193-Seneviratne B, Moore GA, West PD. Effect of captopril on functional mitral regurgitation in dilated heart failure: a randomised double blind placebo controlled trial. *Br Heart J.* 1994 Jul;72(1):63-8
- 194-Shimoyama H, Sabbah HN, Rosman H, Kono T, Alam M, Goldstein S. Effects of long-term therapy with enalapril on severity of functional mitral regurgitation in dogs with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 1;25(3):768-72