

TC
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İLERİ EVRE KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA 1 YILLIK SAĞ
KALIMI ÖNGÖRMEDE 6 DK YÜRÜME MESAFESİ, PLAZMA
PRO-BNP DÜZEYLERİ VE EKOKARDİYOGRAFI

Dr. Ali Osman YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

TC
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**İLERİ EVRE KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA 1 YILLIK SAĞ
KALIMI ÖNGÖRMEDE 6 DK YÜRÜME MESAFESİ, PLAZMA
PRO-BNP DÜZEYLERİ VE EKOKARDİYOGRAFI**

Dr.Ali Osman YILDIRIM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Tıp Fakültesi'nin
Kardiyoloji Anabilim Dalı için öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

Tez Danışmanı
U.Çağdaş YÜKSEL
Doç.Dr

ANKARA
2017

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“İleri evre kalp yetmezliği hastalarında 1 yıllık sağ kalımı öngörmede 6 dk yürüme testi, plazma Pro-BNP düzeyleri ve ekokardiyografi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç.Dr Uygur Çağdaş YÜKSEL
Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji AD idari sorumlusu

Üye: Prof.Dr Atila İYİSOY
Gülhane Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi

Üye: Prof.Dr Cem BARÇIN
Gülhane Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi

Üye: Prof. Dr. Tevfik Fikret İLGENLİ
Selçuk Üniv.Tıp Fak. Kardiyoloji AD. Öğretim Üyesi

ONAY

Dr.Ali Osman YILDIRIM’ın 16.06.2017 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr Muzaffer KİRİŞ

Gülhane Tıp Fakültesi Dekan V.

TEŞEKKÜR

Bu tez alıőması Keçiören Eğitim Ve Araştırma Hastanesinin Etik Kurulunun 26.04.2017 tarihli 2012-KAEK-15/1411 no'lu kararı ile Gölhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji AD. Baőkanlıđında yapılmıştır.

Baőtta Tıp fakóltesi eğitimim boyunca beni okutan, sıcak bir yuva olan TÜRK SİLAPHLI KUVVETLERİ'ne teőekkürü bir vefa borcu bilirim.

4 yıllık kardiyoloji uzmanlık eğitimimizde her fırsatta bilgilerini ve tecrübelerini bizlere aktarmaktan imtina etmeyen, kliniğimizin değerli profesörleri Prof.Dr Atila İYİSOY ve Prof.Dr Cem BARÇIN'a, uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında katkılarını esirgemeyen saygıdeğer hocam ve tez danıőmanım Doç.Dr Uygur ađdaő YÜKSEL'e, eğitim süreci boyunca katkı ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç.Dr H.Kutsi KABUL'e ve Doç.Dr Murat ÇELİK'e teőekkürlerimi arz ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince çalıőtıđım asistan ve diğer hekim arkadaşlarıma, tez çalıőmam sürecince bana katkı ve yardımlarını esirgemeyen klinik hemőireleri ve sağlık personeline ayrıca tez çalıőmam süresince istatistiksel değerlendirmedeki katkılarından dolayı Doç.Dr Türker TÜRKER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin her anında bana destek olan ve anlayıő gösteren, bu süreçte her türlü zorluğa benimle birlikte göğüs geren aileme, sevgili eőtım Seval'e ve biricik kızım İdil'e ayrıca teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Osman YILDIRIM
Ankara, 2017

ÖZET

Amaç: Kalp yetmezliğinin prognozunu ve hastalığın şiddetini ortaya koyabilecek mükemmel bir ekokardiyografik ölçüm bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda sol ventrikül fonksiyonlarının ve prognozun yeni göstergesi olabilecek sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma(LVOTacc), sol ventrikül–sol atriyum arası ortalama ve pik sistolik basınç farklarının (Pmeandiff ve Pmaxdiff) ve total dp/dt'nin sağ kalım üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışma retrospektif olup 2016-2017 yılları arasında mitral anüloplasti veya CRT için değerlendirilmek üzere kliniğimize yatırılmış 65 kalp yetmezliği hastasının dosya ve ekokardiyografi görüntülerinin incelenmesi suretiyle yapılmıştır. 6 dk yürüme testi, biyokimyasal parametreler ve ekokardiyografi kayıtlarından ölçümler yapılarak kaydedilmiştir. Hastane kayıt sistemi üzerinden SGK kayıtlarından ölen ve yaşayan hastalar tespit edilmiştir. Muayene ve ölüm zamanı arasında geçen süreler hesaplanarak kaydedilmiştir. Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. IBM SPSS for WindowsVersion 23.0 paket programı ile istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Ölen hastalarda 6 dk yürüme mesafesi yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü(149±98m'ye karşı 345±123m, p<0,001). Cox multivariate regresyon analizinde 6 dk yürüme mesafesindeki 1m artış 1 yıl içindeki ölüm riskinde 0,983 kat azalmayla ilişkili bulundu(p=0,0021,HR:0,983 %95 GA:0,969-0,997). Pro-BNP düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti (10230 ±9707pg/ml'ye karşı 3060±3315pg/ml p<0,001). Cox multivariate regresyon analizinde Pro-BNP düzeyinde ki 1pg/ml'lik artış takip süresince ölüm riskinde 1,000276 kat artışla ilişkili bulundu (p=0,007,HR:1,000276 %95GA:1,000160-1,000043). LVEF ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük olarak bulundu(%26±10,339' a karşı %33,24±10,506 p=0,08 HR:0,946 %95 GA:0,889-1,007). E/E' değeri ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti (18,09±3,571'e karşı 15,47±8,928 p=0,216 HR:1,042 %95 GA: 0,976-1,113). PCWP ölen

hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti ($23,98 \pm 4,208 \text{ mmHg}$ 'ya karşı $21,07 \pm 11,069 \text{ mmHg}$ $p=0,247$ HR:1,032 %95 GA 0,978-1,089). TJV ölen hasta grubunda yaşayanlara göre daha yüksekti ($3,09 \pm 0,4899 \text{ m/sn}$ 'ye karşı $2,82 \pm 0,5195 \text{ m/sn}$ $p=0,201$ HR:2,283 %95 GA:0,642-8,101). PABs ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti ($51,86 \pm 12,98 \text{ mmHg}$ 'ya karşı $44,37 \pm 13,869 \text{ mmHg}$ $p=0,219$ HR:1,029 %95 GA:0,983-1,078). TAPSE ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük olarak bulundu ($15,75 \pm 3,49 \text{ mm}$ 'ye karşı $18,88 \pm 5,47 \text{ mm}$ $p=0,094$ HR:0,873 %95 GA 0,752-1,023). Atım işi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşüktü ($2480,4 \pm 1462,22 \text{ mmHg.ml}$ 'ye karşı $2900,5 \pm 1592,9 \text{ mmHg.ml}$ $p=0,414$). Kardiyak güç ölen hastalarda yaşayan hastalar göre daha düşüktü ($6348,89 \pm 3061,16 \text{ mmHg.ml/sn}$ 'yeye karşı $7149,48 \pm 3764,9 \text{ mmHg.ml/sn}$ $p=0,222$). Ölen ve yaşayan hastalar arasında sol ventrikül dp/dt değerlerinde anlamlı farklılık yoktu ($796,41 \text{ mmHg/sn} \pm 520,78$ 'e karşı $813,43 \text{ mmHg} \pm 344,028$ $p=0,143$). Sol ventrikül MPI 'da ölen ve yaşayan hastalar arasında farklılık bulunmadı ($1,0049 \pm 0,597$ 'ye karşı $1,0881 \pm 0,778$ $p=0,695$). Sol ventrikül-sol atriyum ortalama sistolik basınç farkı (Pmeandiff) ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı ($52,17 \text{ mmHg} \pm 21,23$ ' e karşı $56,26 \text{ mmHg} \pm 17,84$ $p=0,513$). Sol ventrikül-sol atriyum arasında pik sistolik basınç farkı (Pmaxdiff) her iki grup arasında farklı bulunmadı ($84,07 \text{ mmHg} \pm 31,29$ 'e karşı $88,21 \text{ mmHg} \pm 25,69$ $p=0,517$). Sol ventrikül çıkış yolu miyokardiyal akselasyon (LVOTacc) ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı ($16,27 \pm 16,93$ 'e karşı $12,06 \pm 4,67$ $p=0,135$). Sağ ventrikül lateral anülüsün sistolik hızı (S) ölen ve yaşayan hastalarda farklı değildi ($9,25 \pm 2,31 \text{ cm/sn}$ 'ye karşı $10,19 \pm 3,13 \text{ cm/sn}$ $p=0,420$). Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RVMPI) ölen ve yaşayan hastalarda farklı değildi ($0,7318 \pm 0,440$ 'a karşı $0,7503 \pm 0,715$ $p=0,537$). Vena kava inferior (VKİ) çapı ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı ($20,11 \pm 3,44 \text{ mm}$ 'ye karşı $20,62 \pm 3,87 \text{ mm}$ $p=0,463$).

Sonuç: Sol ve sağ ventrikül performansını değerlendirmek için birçok ekokardiyografik ölçüm olmasına rağmen bunlardan hiçbirisi ileri evre kalp yetmezliği hastalarında azalmış 6 dk yürüme mesafesi ve artmış plazma Pro-BNP düzeyleri kadar pronostik öneme sahip

olmadığı bizim çalışmamızda gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, 6 dk yürüme testi, Pro-BNP, LVOTacc, Sol ventrikül-sol atriyum basınç farkı, ekokardiyografi

Yazar Adı: Dr.Ali Osman YILDIRIM

Danışman: Doç.Dr Uygur Çağdaş YÜKSEL

**SIX MINUTES WALKING DISTANCE, PLASMA PRO-BNP LEVELS AND
ECHOCARDIOGRAPHY IN PREDICTING ONE YEAR SURVIVAL IN PATIENTS WITH
ADVANCED STAGE HEART FAILURE**

ABSTRACT

Purpose: There is no perfect echocardiographic measurement to define prognosis of heart failure and severity of the disease. In this study, we purposed to research effects of mean systolic acceleration of left ventricular outflow tract (LVOTacc) which can be new indicators for left ventricle functions and prognosis, mean and peak systolic pressure differences between left ventricle and left atrium (Pmeandiff and Pmaxdiff) and total dp/dt on survival.

Method: This retrospective research was conducted with patient files and echocardiographic images of 65 heart failure patients who had been hospitalized in 2016-2017 in order to evaluate for Mitral annuloplasty or CRT. Six minutes' walk test was recorded with biochemical parameters and measurements from echocardiography records. Dead and living patients were determined with records of Social security institution via hospital information system. Time intervals between medical exam and time of death were calculated and recorded. Acquired data was transferred to computer. Statistical analysis was conducted with IBM SPSS for Windows Version 23.0 program.

Results: Six minutes walk distance in dead patients was significantly lower than in living patients (149±98m vs 345±123m, p<0.001). It was found in cox multivariate regression analysis that 1-meter increase in six minutes walk distance was related with 0,953 time decrease in death risk within one year (p=0.0021, HR:0.983 95% CI:0.969-0.997). Pro-BNP

level in dead patients was significantly higher than in living patients (10230 ± 9707 pg/ml vs 3060 ± 3315 pg/ml, $p < 0.001$). In cox multivariate regression analysis, 1pg/ml increase was found related to 1,000276 time increase on death risk within all follow up period ($p = 0.007$, HR: 1.000276, 95% CI:1.000160-1.000043). LVEF in dead patients was found lower than in living patients ($26\% \pm 10.339$ vs $33.24\% \pm 10.506$, $p = 0.08$, HR:0.946, 95% CI:0.889-1.007). E/E value in dead patients was higher than in living patients (18.09 ± 3.571 vs 15.47 ± 8.928 , $p = 0.216$, HR:1.042, 95% CI: 0.976-1.113). TJV in dead patients was higher than in living patients (3.09 ± 0.4899 m/sec vs 2.82 ± 0.5195 m/sec, $p = 0.201$, HR:2.283, 95% CI:0.642-8.101). PABs in dead patients were higher than in living patients (51.86 ± 12.98 mmHg vs 44.37 ± 13.869 mmHg, $p = 0.219$ HR:1.029, 95% CI:0.983-1.078). TAPSE in dead patients was found lower than in living patients (15.75 ± 3.49 mm vs 18.88 ± 5.47 mm, $p = 0.094$, HR:0.873, 95% CI:0.752-1.023). Stroke work in dead patients was lower than in living patients (2480.4 ± 1462.22 mmHg.ml vs 2900.5 ± 1592.9 mmHg.ml, $p = 0.414$). Cardiac power in dead patients was lower than in living patients (6348.89 ± 3061.16 mmHg.ml/sec vs 7149.48 ± 3764.9 mmHg.ml/sec, $p = 0.222$). There was no significant differences left ventricle dp/dt values between dead and living patients (796.41 mmHg/sec. ± 520.78 vs 813.43 mmHg/sec. ± 344.028 , $p = 0.143$). Significant difference between dead and living patients in terms of left ventricle MPI wasn't found (1.0049 ± 0.597 vs 1.0881 ± 0.778 , $p = 0.695$). Mean pressure difference between left ventricle and left atrium (Pmeandiff) wasn't found different between dead and living patients (52.17 mmHg ± 21.23 vs 56.26 mmHg ± 17.84 , $p = 0.513$). Peak pressure difference between left ventricle and left atrium (Pmaxdiff) wasn't found different between both group (84.07 mmHg ± 31.29 vs 88.21 mmHg ± 25.69 , $p = 0.517$). Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration (LVOTacc) wasn't found different between dead and living patients (16.27 ± 16.93 vs 12.06 ± 4.67 , $p = 0.135$). Right ventricular lateral annulus systolic velocity (S') wasn't different between dead and living patients (9.25 ± 2.31 cm/sec. vs 10.19 ± 3.13 cm/sec. $p = 0.420$). Right ventricular myocardial performance index (RVMPI) wasn't different between dead and living patients (0.7318 ± 0.440

vs 0.7503 ± 0.715 , $p=0.537$). Vena cava inferior diameter wasn't found different between dead and living patients (20.11 ± 3.44 mm vs 20.62 ± 3.87 mm, $p=0.463$).

Conclusion: In our research, it is indicated that although there is plenty of echocardiographic measurement to evaluate left and right ventricle performance, none of them hasn't prognostic importance for patients with advanced stage heart failure as much as decreased six minutes' walk distance and increased Pro-BNP has.

Key words: Heart failure, Six minutes' walk test, Pro-BNP, LVOTacc, Mean pressure difference between left ventricle and left atrium, Echocardiography

Author: Ali Osman YILDIRIM,MD

Thesis advisor: U.Çağdaş YÜKSEL Asst.Prof

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR.....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
RESİMLERİN DİZİNİ.....	xv
1. ÇALIŞMANIN AMACI.....	1
2. GİRİŞ.....	1
2.1. Kalp Yetmezliği Tanımı.....	1
2.2. Kalp Yetmezliği Tanısı.....	2
2.3. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi ve Etyolojisi	3
2.4. Patofizyolojisi.....	4
2.5. Prognoz.....	7
2.5.1. Kalp yetmezliğinde sağ kalımın majör belirleyicileri.....	7
2.5.2. NYHA fonksiyonel sınıflaması.....	8
2.5.3. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF).....	8
2.5.4. Diyastolik disfonksiyon.....	9
2.5.5. Sağ ventrikül fonksiyonu.....	9
2.5.6. Pulmoner arter basıncı.....	9
2.5.7. Diğer ekokardiyografik bulgular.....	9
2.5.8. QRS süresi uzaması ve sol dal bloğu(LBBB).....	10
2.5.9. Egzersiz değişkenleri.....	10
2.5.10. Nörohormonal aktivasyon ve kalp hızı.....	10
2.5.11. Azalmış doku perfüzyonu belirtileri.....	11
2.5.12. Azalmış glomerül filtrasyon hızı.....	11
2.5.13. Anemi.....	11

2.5.14. Sağ kalımın diğer öngördürücüleri.....	11
2.6. Sol ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi....	13
2.6.1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.....	13
2.6.2. Sol ventrikül dp/dt.....	14
2.6.3. Miyokard performans indeksi(MPI).....	16
2.6.4 Sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma.....	17
2.6.5 Sol ventrikül dolum basınçlarının değerlendirilmesi,E/E'.....	18
2.6.6. Kardiyak debi.....	18
2.6.7. Sol ventrikül-sol atriyum ortalama ve pik sistolik basınç farkları.....	19
ve total dp/dt	
2.7. Sağ ventrikül fonksiyonlarının ekokardiyografi ile değerlendirilmesi... 	19
2.7.1. Triküs pit anüler düzlem sistolik yer değiştirme(TAPSE) ve lateral anülüs hızı.....	19
2.7.2. Fraksiyonel alan değişimi(FAC).....	20
2.7.3. Sağ ventrikül miyokard performans indeksi(RVMPI).....	20
2.7.4. Pulmoner arter basıncı(PAB).....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hastaların seçimi verilerin elde edilmesi.....	21
3.2. 6 dk yürüme testi.....	21
3.3. Biyokimyasal belirteçler	21
3.4. Ekokardiyografi ölçümleri.....	21
3.5. Ölen ve hayatta olan hastaların belirlenmesi.....	25
3.6. İstatistiksel yöntemler.....	25
4. BULGULAR.....	25
4.1. Hastaların özellikleri.....	25
4.2. 6 dk yürüme testinin sağ kalım ile ilişkisi.....	26
4.3. Biyokimyasal belirteçlerin sağ kalım ile ilişkisi.....	26
4.4. Ekokardiyografi bulgularının sağ kalım ile ilişkisi.....	27
4.5. 6dk yürüme testi ve Pro-BNP'nin sağ kalım üzerine kombine etkisi.....	28

4.6. Fonksiyone mitral yetmezliğinin sağ kalım ve	28
fonksiyonel kapasite ile ilişkisi	
4.7. Ekokardiyografi bulgularının 6 dk yürüme mesafesi, hemoglobin,.....	28
GFR ve serum sodyum düzeyi ile ilişkisi	
5. TARTIşMA.....	34
6. SONUÇ	38
7. ÇALIşMANIN KISITLILIKLARI.....	39
8. KAYNAKLAR.....	39



KISALTMALAR

A: Geç doluş pik velositesi

ACE: Angiotensin converting enzim

BNP: Brain natriüretik peptid

BEATIFUL: Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction trial

CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

CHARM: Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity trial

E: Erken hızlı doluş pik velositesi

E': Erken hızlı doluş esnasındaki pik mitral anülüs hızı

EKG: Elektrokardiyografi

ESC: European Society of Cardiology, Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

EXACT-HF: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients trail

EROA: Efektif regürjitan orifis alanı

EZ: Ejeksiyon zamanı

FAC: Fraksiyonel alan değişimi

GA: Güven aralığı

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

HFmrEF: Sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

HFpEF: Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği

HFrfEF: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

HR: Hazard ratio

IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı

IVKZ: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

LBBB: Sol dal bloğu

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu

LVOTacc: Sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease Study

METs: Metabolic Equivalents , Metabolik eşdeğer

MPI: Miyokard performans indeksi

MY: Mitral yetmezliği

NA: Nabızlı akım doppleri

NYHA: Newyork Heart associations functional classification

PABs: Sistolik pulmoner arter basıncı

PCWP: pulmoner kapiller tıkama basıncı

PISA: Proximal isovelocity surface area

Pmaxdiff: Sol ventrikül -sol atriyum pik sistolik basınç farkı

Pmeandiff: Sol ventrikül -sol atriyum ortalama sistolik basınç farkı

PND: Paroksizmal noktürnal dispne

RVEF: Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

RVMPI: Sağ ventrikül miyokard performans indeksi

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

S: Triküspit lateral anülüs sistolik hızı

SA: Sürekli akım doppleri

SOLVD: Studies of Left Ventricular Dysfunction trial

TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik yer değiştirme

TJV: Triküspit yetmezlik jeti pik velositesi

VKI: Vücut-kitle indeksi

VKİ: Vena kava inferior ça

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki bulguların karşılaştırmalı tablosu.....	29
Tablo 2.	Sağ kalım üzerine etki eden faktörler.....	30
Tablo 3.	Ölen ve yaşayan hastalarda mitral yetmezliği dağılımı.....	30
Tablo 4.	6 dk yürüme testi ile MY arasında ki ilişki.....	30
Tablo 5.	6 dk yürüme testi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.....	31
Tablo 6.	Serum sodyum düzeyi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.....	31
Tablo 6.	Hemoglobin düzeyi ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.....	31
Tablo 7.	GFR ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.....	31
Tablo 8.	Pro-BNP ile prognostik faktörler arasındaki ilişki.....	31

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Resim 1. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin patofizyolojisi.....	6
Resim 2. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin patofizyolojisi.....	7
Resim 3. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması.....	14
Resim 4. Sol ventrikül, sol atriyum ve aort basınçlarının zamana karşı değişimi.....	15
Resim 5. Sol ventrikül dp/dt'nin hesaplanması.....	16
Resim 6. Miyokard performans indeksinin hesaplanması.....	17
Resim 7. Sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanmanın hesaplanması.....	18
Resim 8. TAPSE ve S.....	20
Resim 9. Sağ ventrikül miyokard performans indeksinin hesaplanması.....	21
Resim 10. Pmeandiff, Pmaxdiff ve total dp/dt'nin hesaplanması.....	24
Resim 11. 6 dk yürüme mesafesi ve Pro-BNP'nin 1 yıllık mortalite için sensitivite... ..	32
ve spesifitesini saptamak için çizilen ROK eğrisi	
Resim 12. 6 dk yürüme mesafesi ve Pro-BNP'nin mortalite üzerine.....	33
kombine etkisi	
Resim 13. 6 dk yürüme mesafesinin sağ kalım üzerine etkisini gösteren	34
kaplan-meier eğrisi	

1.ÇALIŞMANIN AMACI

Kalp yetmezliği dünya genelinde mortalite ve morbidite'nin önemli bir nedenidir. Gelişmiş ülkelerde hastalığın prevalansı %1-2'dir bu oran yaşla birlikte artar 70 yaş üzerinde %10'dan fazladır(1). Gelişmiş tedavi yöntemlerine rağmen 5 yıllık mortalite yaklaşık %50'dir(2). Ayrıca kalp yetmezliği 65 yaş üstünde hastaneye yatışların en sık sebebidir(3). Tüm bu nedenlerden dolayı kalp yetmezliği büyük bir mali yükü beraberinde getirir. İmplant edilebilir cihaz tedavileri için kaliteli yaşam beklentisi olan hastaların seçiminde ve kardiyak transplant zamanının belirlenmesinde prognoz önemlidir. Hastalığın prognozunu değerlendirmek için fonksiyonel kapasite, biyokimyasal belirteçler, eşlik eden komorbiditeler, kullanılan ilaçlar gibi çeşitli parametrelere göre bazı modeller geliştirilmiştir(4). İleri derece azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi bazı ekokardiyografik parametrelerin kötü sonuçlarla ilişkisi olmasına rağmen hastalığın prognozunu net ortaya koyabilecek mükemmel bir ekokardiyografik ölçüm bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda ileri evre kalp yetmezliği hastalarında kardiyak fonksiyonları gösteren LVOTacc, Pmeandiff, Pmaxdiff ve total dp/dt gibi ekokardiyografik ölçümlerin 1 yıllık sağ kalım üzerine etkilerini araştırmayı planladık.

2.GİRİŞ

2.1.Kalp yetmezliğinin tanımı: Kalp yetmezliği kalbin istirahatte veya stres esnasında vücudun ihtiyacı olan kanı pompalayamadığı veya bunu ancak yüksek dolum basınçlarında başarabildiği klinik bir sendrom olarak tanımlanabilir. Bu duruma yapısal (miyokardiyum, endokardiyum, perikardiyum ve kapaklar) veya fonksiyonel (ritim bozukluğu) herhangi bir kardiyak anormallik neden olabilir(1).

Kalp yetmezliği

- herhangi bir yapısal kardiyak anormallik, semptom ve fiziki bulgu olmadan sadece risk faktörlerinin var olduğu (Evre-A),
- sadece yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin olduğu, semptom ve bulguların olmadığı (Evre-B)
- yapısal ve fonksiyonel anormalliklere aşikar kalp yetmezliği semptom ve bulgularının eşlik

ettiği (Evre-C)

- son olarak da tedaviye cevapsız dönem (Evre-D) olarak 4 evreye ayrılabilir(5).

2.2.Kalp yetmezliğinin tanısı:

Kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörleri olan veya semptom ve bulguları olan veya bunların hiçbirini olmayıp herhangi bir EKG anormalliği olan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile yapısal kalp hastalığının teyidi ve artmış dolum basıncı göstergelerinin varlığı ile kalp yetmezliği tanısı konur(1).

Kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörleri; koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabet, kapak problemleri, toksik ajana maruz kalma, infiltratif ve metabolik hastalıklar, anemi, tiroid hastalıkları, genetik bozukluklar, taşı-bradiaritmilerdir(1).

Nefes darlığı, ortopne, PND, pretibyal ödem, juguler venöz dolgunluk, bibaziler pulmoner raller, hepatojuguler reflü en sık görülen kalp yetmezliği semptomları ve bulgularıdır(1).

Natriüretik peptid düzeyleri kalp yetmezliği hastalarında artmış dolum basıncının göstergesi olarak miktarı artar. Normal aralıkta natriüretik peptid düzeyi'nin kalp yetmezliği tanısını dışlamak için negatif prediktif %94-98'dir. Artmış natriüretik peptid düzeylerinin hastalığın tanısında ki pozitif prediktif değeri ise %44-57'dir(6). Bu yüzden ekokardiyografi imkanının olmadığı, kalp yetmezliğinden şüphelenilen durumlarda natriüretik peptidler tarama testi olarak kullanılabilirler.

Kalp yetmezliğinin tanısında ve spesifik tedavinin belirlenmesinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Ekokardiyografi ile kalp boşluklarının boyutları, hacimleri, duvar kalınlıkları, kapak patolojileri, perikard ve endokard hastalıkları kolayca teşhis edilebilir ve tedavi başlanabilir. Yine doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül dolum basınçları hakkında fikir edinilebilir, pulmoner arter basıncı kabaca hesaplanabilir.

Kalp yetmezliğinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan ekokardiyografik ölçüm sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonudur(LVEF). Daha önceleri LVEF %40'ın altında olan hastalar sistolik kalp

yetmezliği olarak değerlendirilmiş ve bu hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilen çeşitli farmakolojik ajanlar ve cihaz tedavileri bulunmuştur(7,8,9). Daha sonraki epidemiyolojik çalışmalarda kalp yetmezliği hastalarının yarısında LVEF'nin normal olduğu (≥ 50) saptanmış ve bu hasta grubu diyastolik kalp yetmezliği olarak sınıflandırılmıştır. LVEF'si normal olan hastaları diyastolik kalp yetmezliği olarak sınıflamak tam olarak doğru değildir. Çünkü ejeksiyon fraksiyonu düşük hastaların hepsinde diyastolik disfonksiyonun vardır(10) ve diyastolik kalp yetmezliği olarak tanımlanan LVEF'si normal hastaların sistolik fonksiyonları da tamamen normal değildir. Bu hastalarda stres esnasında LVEF' nin düştüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir(11,12,13). Yine bu hastalarda artmış aortik sertlik(14), kronotropik inkompetans(15), kardiyak performansı olumsuz etkileyerek kalp yetmezliğine neden olabilir. Tüm bu bilgilerin işığında hastaları sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği olarak sınıflamak kısmen mantıklı olsada bu sınıflama altta yatan yapısal veya fonksiyonel kardiyak problemleri tam olarak yansıtmaz. Düşük LVEF'li kalp yetmezliği hastalarında tedavi stratejileri göreceli olarak daha iyi belirlenmiştir. Bu hasta grubunda ACE inhibitörlerinin, beta blokörlerin, mineralokortikoid antagonistlerinin ve çeşitli cihaz tedavilerinin mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Bu grubun dışında kalan kalp yetmezliği hastalarında spesifik problemlerin tedavisi dışında kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır. Bu yüzden kalp yetmezliği hastalarını düşük LVEF'li(HFrEF) ve LVEF'si korunmuş(HFpEF) hastalar olarak ayırmak uygun tedavi stratejilerini uygulamak ve patolojiyi tam olarak tanımlamak için en mantıklı olanıdır. Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun (ESC) kalp yetmezliği ile ilgili 2016'da çıkardığı kılavuzda kalp yetmezliği LVEF'ye göre 3 gruba ayrılmıştır: kendine spesifik tedavi yöntemlerinin kanıtlandığı HFrEF ($LVEF < 40$) grubu, HFpEF ($50 < LVEF$) grubu ve her iki gruba da girmeyen yeni bir araştırma alanı olarak bekleyen gri grup HFmrEF ($40 < LVEF < 49$).

2.3.Kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi ve etyolojisi:

Kalp yetmezliğinin prevalansı kalp yetmezliği tanımına göre değişiklik göstermekle birlikte

gelişmiş ülkelerde yetişkin popülasyonda %1-2'dir. 70 yaş üstü hastalarda bu oran %10'dan fazladır(1).

HFrEF ve HFpEF farklı epidemiyolojik ve etyolojik özelliklere sahiptir. HFpEF'li hastalar HFrEF'li hastalara göre daha yaşlıdır(16), hastaların çoğu kadındır(16) aynı zamanda bu hastalarda hipertansiyon(17) ve atrial fibrilasyon(18) daha sık görülür. Miyokard infarktüsü HFpEF'li hastalarda daha nadir bir etyolojik nedendir. Kalp yetmezliği hastaları birden fazla etyolojik problemlere sahip olabilir ve etyolojik nedenin tespiti spesifik tedavi stratejilerini uygulamak için önemlidir. Kalp yetmezliği hastalarının çoğunda iskemik kalp hastalığı en önemli ve en sık etyolojik nedendir. İskemik kalp hastalığı dışında, toksik miyokard hasarı, miyokardit(enfeksiyöz veya immünölojik), genetik hastalıklar, kronik basınç ve volüm yüklenmesine yol açan kapak hastalıkları, hipertansiyon, perikardiyal ve endokardiyal hastalıklar, taşı-bradiaritmiler kalp yetmezliği için diğer etyolojik nedenlerdir(1).

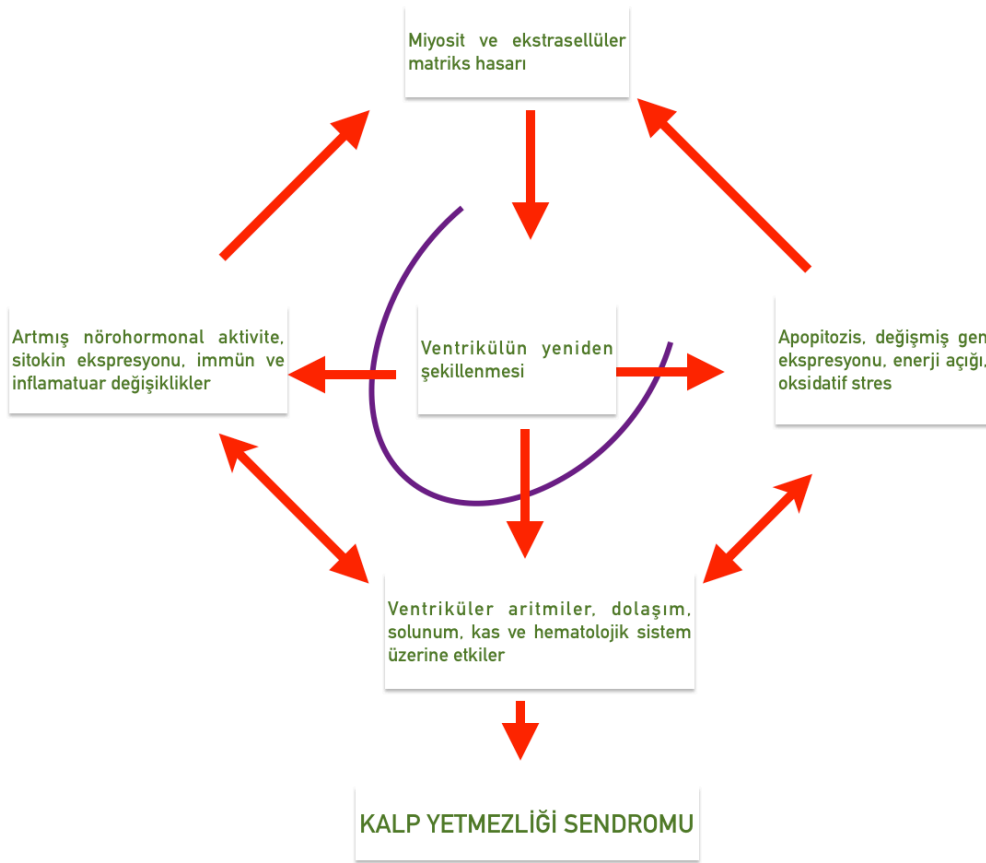
2.4.Patofizyoloji: Birçok araştırmaya rağmen kalp yetmezliği sendromunun bütün antitelerini kesin olarak açıklayabilecek mükemmel bir patofizyolojik mekanizma ortaya konamamıştır. Klinisyenler önceleri kalp yetmezliğini anormal kalp pompası ve azalmış renal kan akımı sonucu aşırı tuz ve su tutulumu ile kendini gösteren bir problem olarak tanımlamışlardır (Hemodinamik ve kardiyorenal model)(19). Fakat bu patofizyolojik mekanizmalar hastalığın acımasız progresyonunu açıklamada yetersiz kalmıştır.

Kalp yetmezliğinin hem semptomlarını hem de progresyonunu açıklayan güncel patofizyolojik mekanizmalar nörohormonal aktivasyon(20) ve sol ventrikül yeniden şekillenmesidir(21) (resim-1).

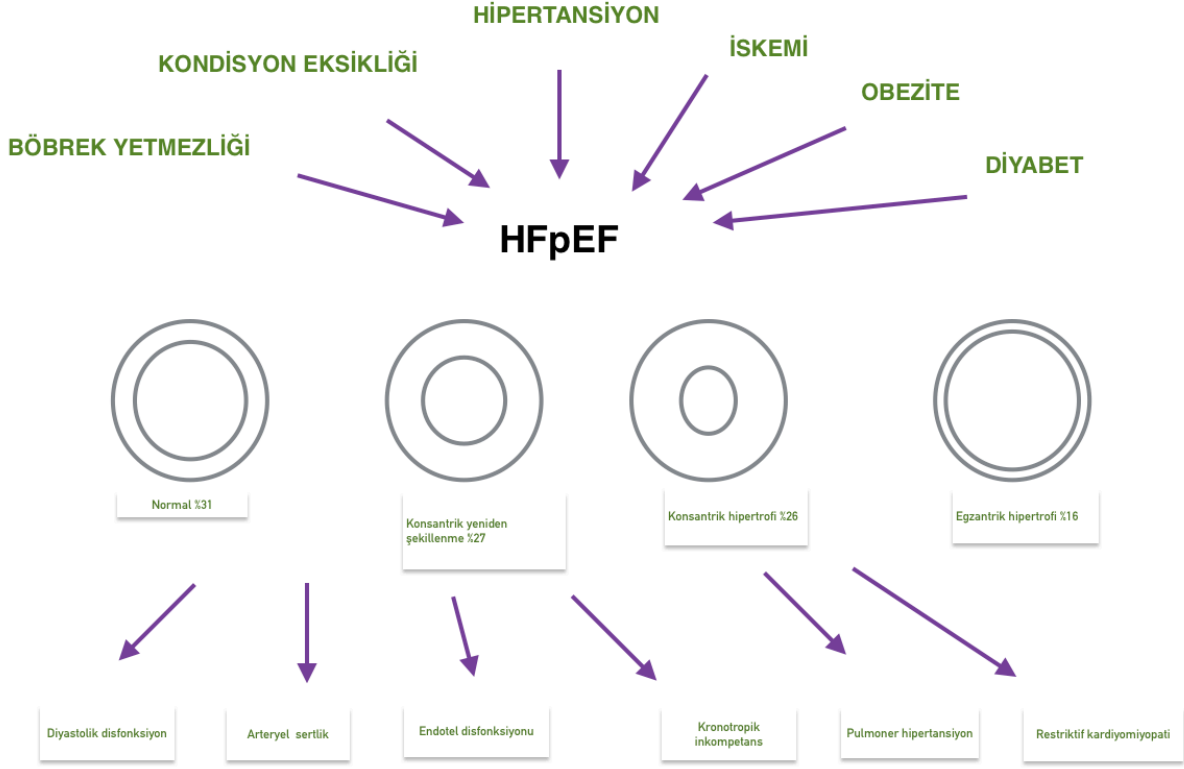
Herhangi bir kardiyak hasar(infarktüs, miyokardit, basınç veya hacim yüklenmesi, miyokardın toksin ajanlara maruziyeti vb.) sol ventrikülden hasar meydana getirir ve kardiyak debi düşer. Bu debi düşüşüne cevap olarak sempatik aktivasyon artar, hem serumda hem de miyokardiyum içinde biyolojik aktif moleküllerin konsantrasyonunda artış meydana gelir. Artmış noradrenalin ve biyolojik aktif moleküller kardiyomiyositler üzerinde başlangıçta hipertrofik etki yapar fakat artan maruziyet kardiyomiyositlerin apoptozuna, nekrozuna ve en

nihayetinde miyokardiyumun fibroz doku ile yer değiştirmesine yol açar. Bu durum kendini makroskopik olarak sol ventrikül dilatasyonu ve kalp duvarlarının incelmesi şeklinde gosterir (nörohormonal model). Nörohormonal model kalp yetmezliğinin progresif ozelliğini kısmen aıklaşa da, nörohormonal aktivasyon yeterince bloke edilmesine rağmen hastalık progresyon gostermeye devam etmektedir. Bunun için araştırmacılar nörohormonal mekanizmaya ilave olarak ventrikülün yeniden şekillenmesi mekanizmasını ortaya atmışlardır. Dilate olan ventrikülde Laplace yasası gereği duvar gerilimi artar. Artmış duvar gerilimi hem direkt olarak kardiyomiyositlerin apoptozunu ve nekrozunu tetikler hem de biyolojik aktif moleküllerin konsantrasyonu arttırarak buna katkıda bulunur(21). Sol ventrikül dilatasyonu aynı zamanda fonksiyonel mitral yetmezliğine neden olur ve bu da ventrikülün hacim yüklenmesine ve bu kısır döngünün tekrarlanmasına katkıda bulunur. Sol ventrikül geometrisi değişir eliptik şekliden daha küresel bir şekil almaya başlar. Miyokardın fibröz doku ile yer değişmesi sonucu miyokard elektriksel olarak daha heterojen bir yapıya kavuşur, hastalar eninde sonunda ya ventriküler aritmilerden ya da pompa yetmezliğinden kaybedilir. Buraya kadar anlatılan patofizyolojik mekanizmalar çoğunlukla HFReF ile ilişkilidir. HFpEF patofizyolojisinde de benzer şekilde azalmış kardiyak debiye cevap olarak nörohormonal sistem aktive olur fakat ventrikülün yeniden şekillenmesi HFReF'den farklıdır. HFpEF başlarda diyastolik kalp yetmezliği olarak isimlendirilmiştir. Bu isimlendirme kısmen doğru olsa da hastalığın patofizyolojisini açıklamada yetersizdir. Bu hastalarda ventrikülün aktif gevşemesinde ve rekoilinde bozulma vardır. Ventrikül yeterince dolmaz, sol atriyum basıncı artar ve tekrar denge durumu oluşur. Yeterli kardiyak debi için ventriküle dolması gereken kan, ancak yüksek sol atriyum basıncı ile sağlanır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu HFpEF'nin patofizyolojisindeki temel bozukluk olmasına rağmen yapılan diğer çalışmalarda sol ventriküle uygulanan stres sonrası ejeksiyon fraksiyonunda artış olmadığı aksine dşuş olduğu gosterilmiştir(12). Yine bu hastalarda aortun kompliyan zellikelerinin ciddi şeklide azaldığı(14) bunun da ventrikül ejeksiyon ve sksiyon işlevlerini azalttığı gosterilmiştir. HFpEF için başka bir patofizyolojik mekanizma da egzersize veya strese karşı uygun

taşikardik cevabın olmadığı kronotropik inkompetans durumudur(15). Ayrıca HFpEF’de sol atriyum fonksiyonlarının ciddi şekilde azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir(22). Tüm bu patofizyolojik mekanizmalar neredeyse kalbin bütün fonksiyonlarında bir gerilemeyi düşündürmektedir. Hastalığın ileri yaşlarda prevalansının arttığı da göz önüne alındığında HFpEF belki de erken kardiyak yaşlanma sürecinin bir sonucudur(resim-2). HFpEF hastaları hipertansiyon, atrial fibrilasyon, obezite, diyabet, böbrek yetmezliği gibi birçok komorbid duruma sahiptir. Tüm bu komorbid durumlardan bağımsız olarak hastalığı değerlendirmek ve temel bir patofizyolojik mekanizma ortaya koymak zordur ama bu komorbid durumlara sahip bir çok hastada kalp yemezliği görülmemektedir. Bu durum kardiyolojide yeni, heyecanlı ve teşvik edici bir çalışma alanı olarak keşfedilmeyi beklemektedir.



Resim-1 Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin patofizyolojisi



Resim-2 Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliğinin güncel patofizyolojisi. açıklama için metne bakınız.

2.5.Prognoz:

Miyokard infarktüsü sonrası sağ kalımın iyileşmesi nedeni ile kalp yetmezliği insidansı artmaktadır. Fakat tedavilerdeki iyileşmelere rağmen kalp yetmezliği, mortalitesi halen çok yüksek bir hastalıktır.

Semptomatik kalp yetmezliği başladıktan sonra 1 yıllık mortalite erkeklerde %21, kadınlarda %17, 5 yıllık mortalite erkek ve kadınlarda sırasıyla %50 ve %46'dır(23).

2.5.1.Kalp yetmezliğinde sağ kalımın majör belirleyicileri:

Kalp yetmezliğinin yönetiminde ki majör problemlerden biri kötü prognoza sahip yoğun tedavi gereken veya transplantasyon için uygun adayların belirlenmesidir. Kalp yetmezliğinde kötü prognoz kriterleri veya kardiyak disfonksiyonun şiddetini gösteren temel ölçütler şunlardır:

- Yüksek NYHA fonksiyonel sınıf
- Azalmış LVEF veya kardiyak indeks,
- Diyastolik disfonksiyon
- Azalmış sağ ventrikül fonksiyonları
- Maksimum egzersizde azalmış pik O₂ tüketimi
- Azalmış doku perfüzyonu göstergeleri: düşük arteryel kan basıncı, renal yetmezlik, diüretiklere azalmış cevap
- Tedaviye rağmen hemodinamik iyileşmenin olmaması, konjestif semptom ve bulguların sebat etmesi(24)
- Korobid durumlar: diyabet(25), iskemik kalp hastalığı(26)
- Malign ventriküler aritmiler(27)

2.5.2. NYHA fonksiyonel sınıflaması: Kalp yetmezliğinde fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için en sık kullanılan sınıflamadır.

- Sınıf-1: Sıradan günlük aktiviteler için hiçbir kısıtlılık yoktur (7 METs<fonksiyonel kapasite).
- Sınıf-2: Orta derece egzersiz veya stres esnasında hafif düzeyde nefes darlığı, yorgunluk hisseder (5 METs<fonksiyonel kapasite<7 METs).
- Sınıf-3: Normal günlük yaşamda ki hafif egzersizlerle bile semptomlar oluşur (2 METs<fonksiyonel kapasite<5 METs).
- Sınıf-4: Semptomsuz hiçbir aktivite yoktur (fonksiyonel kapasite<2 METs).

NYHA sınıf-1 hastalarda 1 ve 4 yıllık mortalite hızı sırasıyla %5 ve %19 iken bu değer sınıf 2-3 hastalarda sırasıyla %15 ve %40 dir. Sınıf-4 hastalarda 6 ve 12 aylık mortalite hızı sırasıyla %44 ve %64 dür(7,28,29).

2.5.3.Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF): Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını değerlendirmek için klinik pratikte en sık kullanılan parametredir. LVEF ekokardiyografi, radyonükleer test veya kardiyak MRI ile hesaplanabilir. Kalp yetmezliğinde LVEF ile semptomlar ve egzersiz toleransı arasında öngörülebilir bir ilişki olmamasına rağmen LVEF'si %20'den az olan hastalar kötü prognoza sahiptir. Fakat yinede LVEF tek başına

prognozun mükemmel bir göstergesi değildir(30).

2.5.4.Diyastolik disfonksiyon: Diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinde azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Dopler ekokardiyografi incelemesinde erken mitral inflow akımında deselarasyon zamanı'nın 115 ms'n'den az olması veya E/A oranının 1 den fazla olması mortalitenin tek başına güçlü bir göstergesidir. Bir çalışmada geri dönüşümsüz restriktif paterne sahip hastaların 17 aylık takiplerinde %51 oranında kardiyak ölüm veya ivedi kardiyak transplantasyon meydana gelmiştir(31).

2.5.5.Sağ ventrikül fonksiyonu: Sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu kalp yetmezliğinin prognozuna katkıda bulunur. Azalmış sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(RVEF), sağ ventrikül dilatasyonu, triküspit yetmezliği azalmış sağ ventrikül fonksiyonlarının başlıca ekokardiyografi bulgularıdır. Sağ ventrikül disfonksiyonunun prognozla ilişkisi NYHA sınıf 2-3 olan 205 hastalık bir seride incelenmiştir. 2 yıllık takipte transplantasyon olmadan sağ kalım oranı RVEF>%35 olan hastalarda %93, RVEF %25-35 olan hastalarda %77, RVEF<%25 olan hastalarda ise %59 olarak bulunmuştur(32).

2.5.6.Pulmoner arter basıncı: Sol kalp yetmezliği hastalarında bozulmuş sağ ventrikül kontraktilitesi, ya primer miyokardiyal hastalık ile ya da sol kalp yetmezliğine bağlı artmış pulmoner arter basıncıyla ilişkilidir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ancak artmış pulmoner arter basıncının varlığında prognostik öneme sahiptir. Normal pulmoner arter basıncına sahip hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinin prognostik önemi yoktur(33). Artmış pulmoner arter basıncının prognostik önemi sağ kalp kataterizasyonu ve endomiyokardiyal biyopsi yapılan 1134 hastada 4.4 yıllık takipte değerlendirilmiş ortalama pulmoner arter basıncı özellikle miyokardit tanısı alan hastalarda olmak üzere tüm hastalarda ölümün en önemli hemodinamik prediktörü olduğu gösterilmiştir(34).

2.5.7.Diğer ekokardiyografi bulguları: Düşük LVEF, diyastolik disfonksiyon ve azalmış sağ ventrikül fonksiyonlarına ilave olarak bir takım ekokardiyografi bulguları kalp yetmezliğinde kötü prognozla ilişkilidir.

Bunlar:

- Sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül diyastol sonu volüm indeksi $>120 \text{ ml/m}^2$ (35)
- Restriktif mitral inflow paterni ve sol ventrikül sistolik çap indeksi $>2.75 \text{ cm/m}^2$ (özellikle QRS süresi $>144 \text{ ms}$ ise)(36)
- Artmış sol ventrikül kitlesi ($>298 \text{ gr}$)(37)
- Artmış sol atriyum hacmi (volüm indeksi $>68.5 \text{ ml/m}^2$)(37)

2.5.8.QRS süresi uzaması ve sol dal bloğu(LBBB): QRS süresi uzaması tüm nedenlere bağlı artmış mortalite ile ilişkilidir. Artmış fibrozis intramiyokardiyal ileti gecikmesine ve ventriküler dissenkronizasyona neden olur(38).

2.5.9.Egzersiz değişkenleri: Egzersiz esnasında kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi veya tek başına egzersiz kapasitesinin belirlenmesi kalp yetmezliğinin şiddetini göstermede önemli bir yöntemdir. Pik O₂ tüketimi, 6 dk yürüme testi ve egzersiz hemodinamikleri sağ kalımla ilişkili birkaç egzersiz parametresidir.

2.5.10.Nörohormonal aktivasyon ve kalp hızı: Düşük kardiyak debiyeye nörohormon sekresyonunda ki artışla ilgili olarak birçok fizyolojik cevap meydana gelir. Düşük debiyeye cevap olarak plazmada konsantrasyonu artan bazı biyolojik moleküller: norepinefrin, natriüretik peptidler, renin ve endotelin-1'dir(39). Ayrıca artmış nörohormonal cevap sonucu aşırı su tutulumu sonucu hiponatremi meydana gelir. Hiponatreminin bir diğer nedeni de hastalığının şiddetine bağlı olarak yüksek dozda diüretik kullanımındadır(40). Güncel klinik pratikte kalp yetmezliğindeki nörohormonal yanıt plazma sodyum konsantrasyonu ve BNP düzeyleri ölçülerek değerlendirilir. Diğer taraftan açıklanamayan hiponatremi kalp yetmezliğinde kötü prognoz göstergesidir. Bir çalışmada plazma sodyum konsantrasyonu 137 mEq/L 'nin altında olan hastalarda ortalama sağ kalımın yarıya düştüğü gösterilmiştir(40). Yine artmış plazma BNP düzeyleri hem stabil hem de akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında azalmış sağ kalımla ve ani kardiyak ölümlle ilişkilidir(41). Artmış kalp hızı kalp yetmezliğinde sempatik aktivasyon artışına bağlıdır ve prognostik öneme sahiptir. BEATIFUL çalışmasında koroner arter hastalığına sahip LVEF'si %40'dan az ve kalp hızı 60/dk'nın üzerinde olan hastalar kalp hızı 70/dk altında olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmış,

toplamda 5438 hastanın incelendiği bu çalışmada kalp hızında ki her 5/dk artış kardiyovasküler ölümlerde %8 artış ile ilişkili bulunmuştur(42).

2.5.11.Azalmış doku perfüzyonu belirtileri: Azalmış doku perfüzyonu göstergeleri hastalığın şiddetinin ve kötü prognozun önemli belirteçleridir.

Düşük arteryel kan basıncı, böbrek yetmezliği, diüretiklere azalmış yanıt, optimal tedaviye rağmen sol ventrikül dolum basınçlarının düşmemesi başlıca azalmış doku perfüzyonu belirteçleridir(43).

-Düşük kan basıncı: SOLVD çalışmasında istirahatte ortalama arteryel kan basıncındaki her 10 mmHg azalma total ve kardiyovasküler mortalitede %14 artışla ilişkili olarak bulunmuştur. 100 mmHg'nin altındaki sistolik kan basıncı veya 60 mmHg'nin altındaki diyastolik kan basıncı düzeylerinde mortalitenin çok yüksek olduğu bulunmuştur(44).

2.5.12.Azalmış glomerüler filtrasyon hızı(GFR): Kalp ve böbrek hastalıkları arasında yumurta-tavuk ilişkisi vardır. Kalp hastalığı renal fonksiyonları etkileyebildiği gibi bozulmuş renal fonksiyonlar da kardiyak fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ve kalp yetmezliği riski artmıştır ve böbrek yetmezliği hastalarındaki ölümlerin yarısından koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği sorumludur. Diğer taraftan kalp yetmezliği hastalarında kardiyorenal sendrom gelişerek böbrek fonksiyonları bozulabilir. Düşük GFR kalp yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkilidir(45).

2.5.13.Anemi: Birkaç çalışmada kalp yetmezliğinde aneminin mortalite ile ilişkisi açık ortaya konulmasına rağmen aneminin kötü sonuçlardan direkt olarak tek başına sorumlu mu olduğu yoksa sadece kalp yetmezliğinin şiddetinin bir göstergesi mi olduğu açık değildir. Yine anemik hastalarda eğer etiyolojik bir neden ortaya konamamışsa aneminin tedavi edilmesinin prognozu iyileştirdiğine dair sağlam bir kanıt bulunmamaktadır(46).

2.5.14.Sağ kalımın diğer öngördürücüleri:

-S3 gallop ve juguler venöz basınç: Hem S3 gallop hem de juguler venöz basınç pompa yetmezliğine bağlı ölümlerin ve sık hastaneye yatışların önemli prediktörleridir fakat bunların

değerlendirilmesi tamamen operatöre bağımlıdır(47).

-Fonksiyonel mitral yetmezliği : İlerlemiş kalp yetmezliğinde ventriküler yeniden şekillenme ile ilişkili olarak mitral anüler dilatasyona ve papiller kas yer değiştirmesine bağlı fonksiyonel mitral yetmezliği(MY) gelişir. Bununla ilgili veriler sınırlı olmasına rağmen fonksiyonel MY'si olan kalp yetmezliği hastaları olmayanlara göre daha kötü prognoza sahiptir.

-Kalp hızı değişkenliği: Kalp yetmezliğinde azalmış kalp hızı değişkenliği artmış sempatik ve azalmış parasempatik tonusun bir göstergesidir bu da kötü prognoz ile ilişkilidir(48).

-Troponin: Dolaşımdaki troponin düzeyleri miyokard hasarının duyarlı bir göstergesidir. Artmış troponin düzeyleri hem hospitalize hem de ayaktan takip edilen hastalarda kötü sonuçlar ile ilişkilidir(49).

-Düşük serum kolesterol düzeyi: Koroner arter hastalığından farklı olarak düşük kolesterol düzeyi kalp yetmezliği hastalarında kötü prognoz ile ilişkilidir(50).

-Hiperürisemi: Artmış serum ürik asit düzeyleri 112 tane kalp yetmezliği hastasının incelendiği bir seride artmış mortaliteyle ilişkili bulunmuştur(51). Hiperürisemi kalp yetmezliğinin ağırlığının direkt bir göstergesi olmayabilir. Düşük kardiyak debi ve diürece bağlı olarak renal ürik asit sekresyonu azalabilir. Hiperüriseminin allopurinol ile tedavi edildiği kalp yetmezliği hastalarında endotelial fonksiyonlarda ve lokal kan akımında iyileşmenin olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Yine bazı hayvansal kalp yetmezliği çalışmalarında allopurinol ile uzun dönem tedavi sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlamıştır bu ksantin oksidaz enzim inhibisyonu ve azalmış serbset oksijen radikallerinin miyokard üzerine olumsuz etkilerinin bertaraf edilmesi ile ilişkili olabilir. Kalp yetmezliği ve hiperürisemisi olan hastalarda allopurinolün etkisinin araştırdığı EXACT-HF çalışmasında 24 haftalık tedavi sonrası serum ürik asit düzeyleri düşmesine rağmen fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde ve sağ kalımda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar artmış ürik asit düzeylerinin prognostik bir belirteç olduğunun fakat allopurinol ile ürik asit düzeylerinin düşürülmesinin klinik olarak faydalı olmadığını göstermektedir.

Kilo kaybı ve vucut-kitle indeksi(VKI): Kalp yetmezliği hastalarında kilo kaybı veya kardiyak

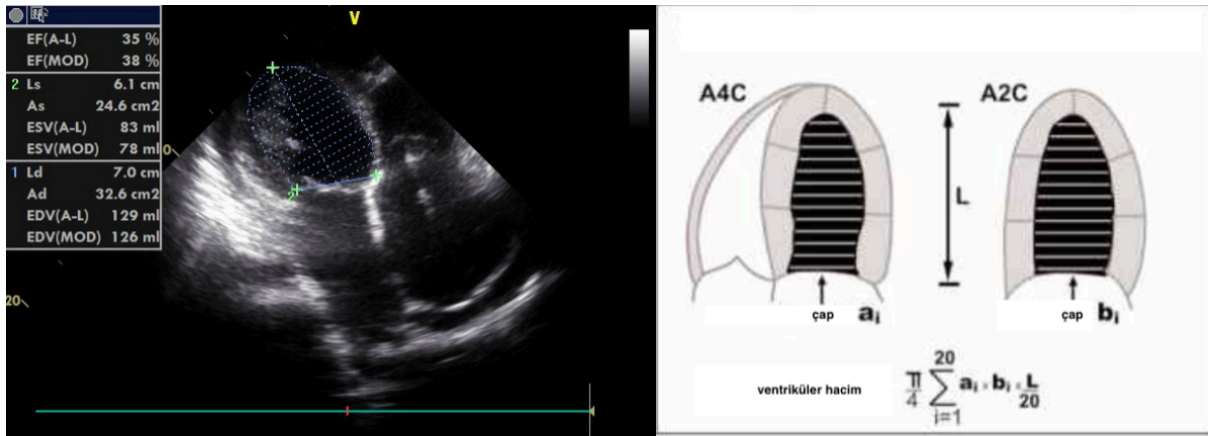
kaşeksi kötü prognozla ilişkilidir. Bu durum enerji alımındaki azalma veya enerji tüketimindeki artışla meydana gelebilir. 7599 kalp yetmezliği hastasının incelendiği CHARM klinik çalışmasında VKI 30kg/m² 'nin altında olan hastalar VKI 30-34,9kg/m² arasında olan hastalara göre daha yüksek mortalite hızına sahip olduğu bulunmuştur(52). Yüksek plazma adiponektin düzeyleri sistolik kalp yetmezliğinde artmış mortalite ile ilişkilidir(53). Obezite kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olmasına rağmen kalp yetmezliğinde artmış mortalite için bir risk oluşturmaz.

2.6.SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Günlük klinik pratikte ekokardiyografi kalp yetmezliğinin tanısında, spesifik kardiyak problemlerin teşhisinde ve tedavi yöntemlerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede altın standarttır. Kalp boşluklarının boyut ve hacimlerinin değerlendirilmesinden, kalp kapak hastalıklarının teşhisinden ventrikül dolum basınçlarının, pulmoner arter basıncının değerlendirilmesine kadar ekokardiyografi mükemmel bir araçtır.

2.6.1.Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF): Günlük pratikte sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve kullanım kolaylığı olan ekokardiyografik parametre LVEF'dir. LVEF sistol esnasında ventrikül tarafından fırlatılan kan hacminin diyastol sonu ventrikül hacmine oranı olarak hesaplanır. LVEF'yi hesaplamak için radyonüklid ventrikülografi altın standarttır fakat kullanım kolaylığı yoktur. Deneyimli operatörler tarafından ekokardiyografi ile LVEF doğruya yakın bir şekilde hesaplanabilir. Ekokardiyografi ile LVEF'nin hesaplanması için birkaç yöntem bulunmaktadır fakat kılavuzlar tarafından önerilen yöntem sol ventrikülü birçok diske bölerek hacim hesaplaması prensibine dayanan simpson metodudur(54)(resim-3). LVEF için standart bir değer olmamasına rağmen %50'nin üstündeki değerler normal kabul edilir yine %40'ın altındaki değerler anormaldir ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısını koydurur. %40-50 arası değerler gri zondur(1). LVEF sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını göstermede en sık kullanılan ve kullanım kolaylığı olan bir parametre olmasına rağmen hem ölçümün kendisiyle hem de

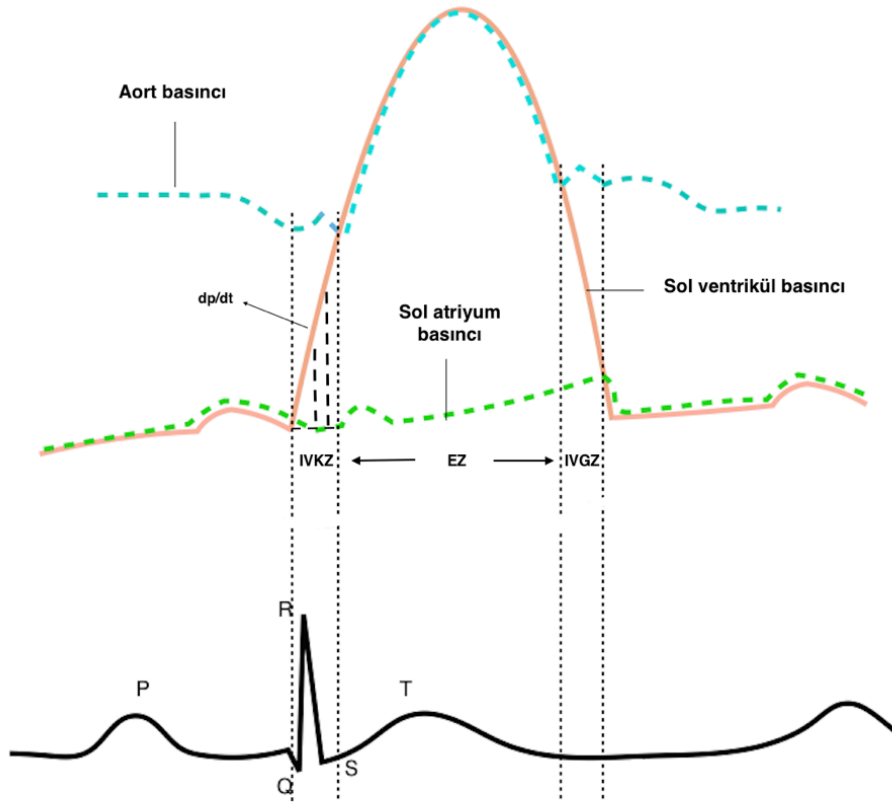
ölçüm metoduyla alakalı bir takım sıkıntılar vardır. LVEF kalbin ön ve ard yükünden etkilenir kapak yetmezlikleri gibi sol ventrikül hacim yüklenmesi yapan durumlarda LVEF olduğundan daha yüksek hesaplanır ve ventrikülün intrinsik kontraktilesini göstermede yetersiz kalır(55). Yine ekokardiyografik değerlendirme esnasında sol ventrikül endotelyal sınırlarının net belirlenememesi, görüntü kalitesinde ve operatör deneyimindeki yetersizlikler diğer problemlerdir.



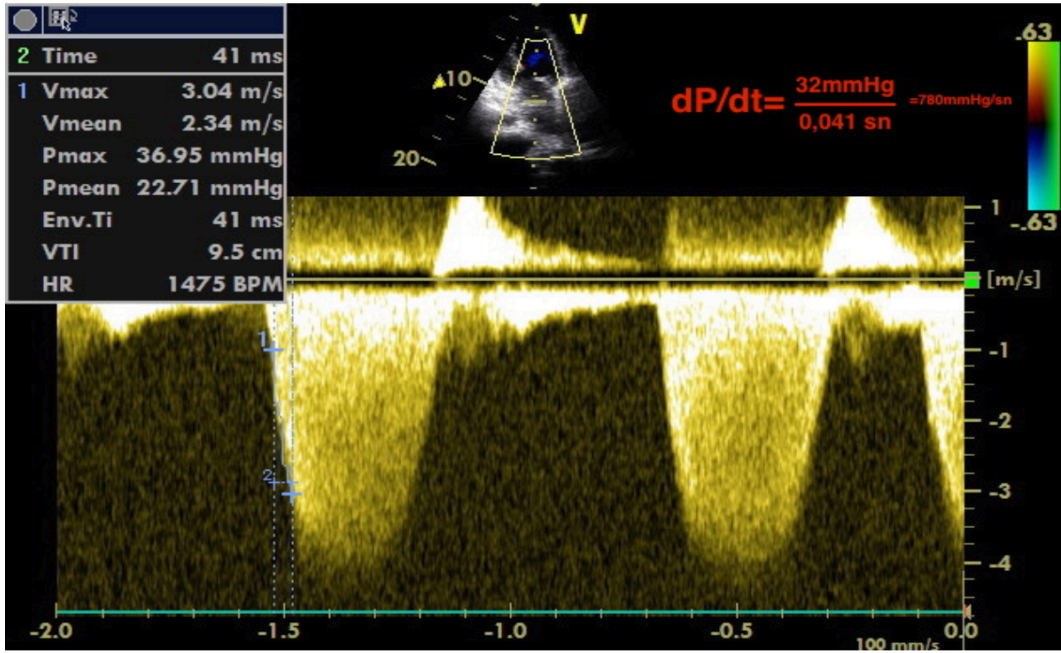
Resim-3 Simpson metodu ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması

2.6.2.Sol ventrikül dp/dt: İzovolumetrik kontraksiyon fazı esnasında ventrikül içi basınç yükselme hızı(dp/dt) sol ventrikül kontraktilesinin başka bir göstergesidir(56). Dp/dt en iyi invaziv yöntemle sol ventrikül ve aorta içine yerleştirilen kataterler ile izovolumetrik kontraksiyon zamanındaki basıncın zamana karşı değişimi hesaplanarak bulunur(resim-4). Mitral yetmezliği olan hastalarda sürekli akım(SA) doppler ile mitral yetmezlik jeti hızının zamana karşı değişimi kolaylıkla ortaya konabilir. Ampirik olarak seçilmiş olan 1m/sn ve 3m/sn hızlar arasındaki basıncın zamana karşı değişiminin(resim-5) invaziv yöntemlerle uyumluluk gösterdiği kanıtlanmıştır(57). İzovolumetrik kontraksiyon fazındaki dp/dt aort kapak kapalı iken ventrikül içi basınç değişim hızını gösterdiğinden ard yükten bağımsız bir kontraktile göstergesidir. Noninvaziv olarak sürekli akım doppler ile ortaya konan dp/dt ölçümünün bir takım kısıtlılıkları vardır. Bunlardan birisi her hastada mitral yetmezlik jeti net olarak elde edilemez. Diğerleri ise ampirik olarak belirlenen zaman dilimi gerçekten de izovolumetrik kontraksiyon zamanını tam olarak göstermeyebilir.Yöntemin bir diğer kısıtlılığı

da varsayılan izovolumetrik kontraksiyon fazındaki dp/dt tamamen ventrikül içindeki basınç değişimini değil bu esnadaki ventrikül ve atriyum basınç farkını yansıtır. Akut mitral yetmezliği gibi sol atriyum basıncının ventrikül basıncına yaklaştığı durumlarda dp/dt ventrikül içi basınç değişimini net olarak yansıtmaz.

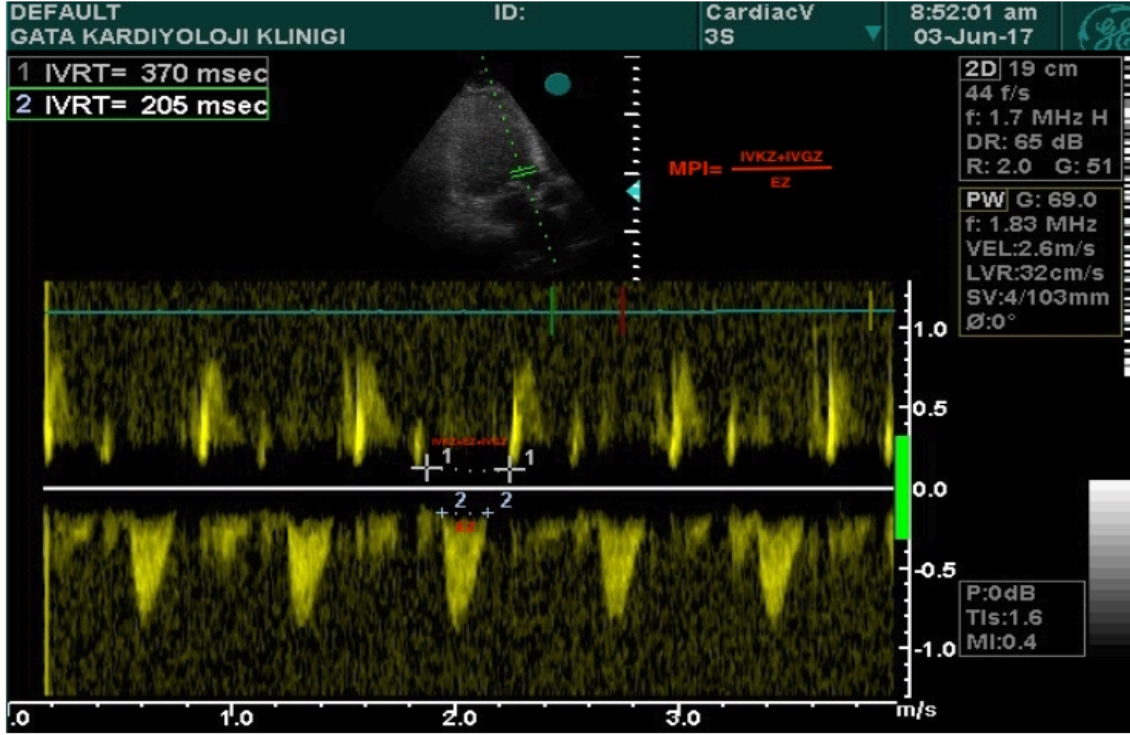


Resim-4 İzovolumetrik kontraksiyon zamanındaki (İVKZ) basıncın zamana karşı değişim hızı sol ventrikül kontraktilesinin bir göstergesidir. EZ: Ejeksiyon zamanı, İVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı



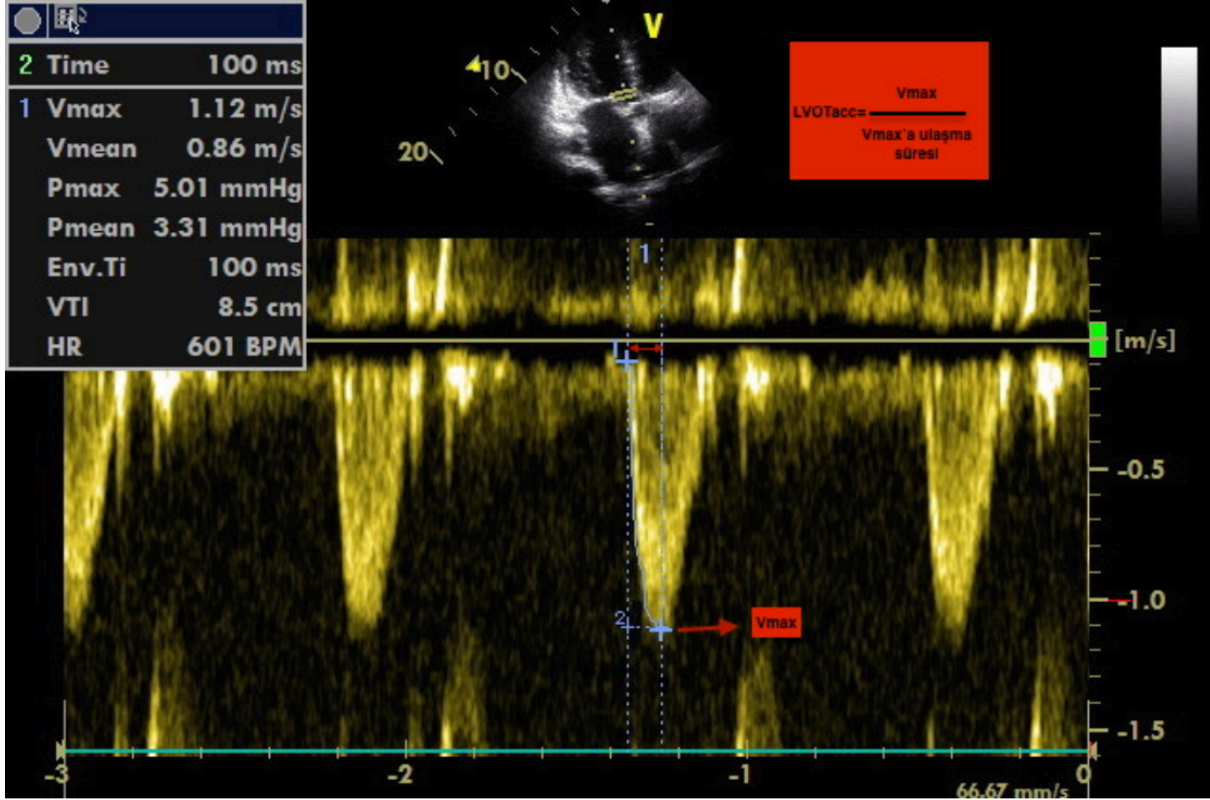
Resim-5 SA doppler ile mitral regürjitan jetinin 1-3m/sn hızlar arasındaki basınç değışim hızı invaziv yöntemle ölçülen dp/dt ile uyumluluk göstermektedir.

2.6.3.Miyokard performans indeksi(MPI): İlk kez Chuwa TEI tarafından ortaya konduğundan TEI indeksi olarak da bilinir. İzovolumetrik kontraksiyon ve gevşeme fazlarının süreleri toplamının ejeksiyon süresine oranı olarak hesaplanır. Daha kısa izovolumetrik kontraksiyon ve gevşeme süresi ventrikül içi daha hızlı basınç yükselmesi ve düşmesi ile ilişkili olduğundan bu oran ne kadar küçük ise ventrikül performansı o kadar iyidir. Bu indeks ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını kombine olarak değerlendirmeyi sağlar. Nabızlı akım doppler mitral giriş yolu ile sol ventrikül çıkış yolu arasına yerleştirilir böylece mitral giriş ve sol ventrikül çıkış yolundan akım kayıtları elde edilir. Bu traseler üzerinden ejeksiyon süresi, izovolumetrik kontraksiyon ve gevşeme süreleri hesaplanır(resim-6). MPI kalp yetmezliği için prognostik öneme sahip olmasına rağmen en önemli kullanım kısıtlılığı atrial fibrilasyon hastalarında ki atımdan atıma değışen ejeksiyon, izovolumetrik kontraksiyon ve gevşeme süreleridir. Bu yüzden atriyal fibrilasyon varlığında prognostik ve tanısal değeri sınırlıdır(58).



Resim-6 MPI'nın mitral giriş ve sol ventrikül çıkış yolu arasına yerleştirilen NA doppler ile hesaplanması

2.6.4. Sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma (LVOTacc): LVOTacc ön ve ard yükden bağımsız bir kontraktilite göstergesidir. Sol ventrikül çıkış yolu üzerinde nabızlı akım (NA) doppler ile elde edilen kan akım hızı kayıtlarından elde edilir. Pik kan akım hızının pik hıza kadar geçen süreye bölünmesi ile bulunur (resim-7). Bir hayvan çalışmasında bu değer kontraktilitenin ölçümü için altın standart olan sol ventrikül sistol sonu basınç-hacim eğrilerinden elde edilen sol ventrikül elastazı ile mükemmel korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır (59).



Resim-7 Sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma(LVOTacc) sol ventrikül kontraktilesini değerlendirmek için başka bir parametredir.

2.6.5.Sol ventrikül dolum basınçlarının değerlendirilmesi, E/E':Kalp yetmezliği hastalarında dolum basınçlarını değerlendirmek, hem akciğer ödeminin etyolojisini aydınlatmak hem de korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin tanısını koymak için önemlidir. Ventrikül dolum basınçlarını değerlendirmek için noninvaziv tek yöntem mitral giriş akımı ve mitral anülüs doku dopler hızlarından elde edilen E/E' değeridir. Nabızlı akım(NA) dopler ile mitral giriş yolundan pik diyastolik erken doluş hızı(E) elde edilir. Yine doku dopler ile lateral ve medial mitral anülüsden E' hızları elde edilir. Pik E dalga hızı lateral ve medial anülüs hızlarından elde edilen ortalama E' hızına bölünerek E/E' değeri bulunur. E/E' değeri 8'in altında ise sol ventrikül dolum basınçları normaldir eğer bu değer 15'in üzerinde ise dolum basınçları yüksektir. Aradaki değerler için dolum basıncı hakkında yorum yapmak mümkün değildir(60).

2.6.6.Kardiyak debi: Sol ventrikül çıkış yolundan elde edilen hız zaman integrali ile sol ventrikül çıkış yolunun alanın çarpımından atım hacmi bu değer kalp hızı ile çarpımından

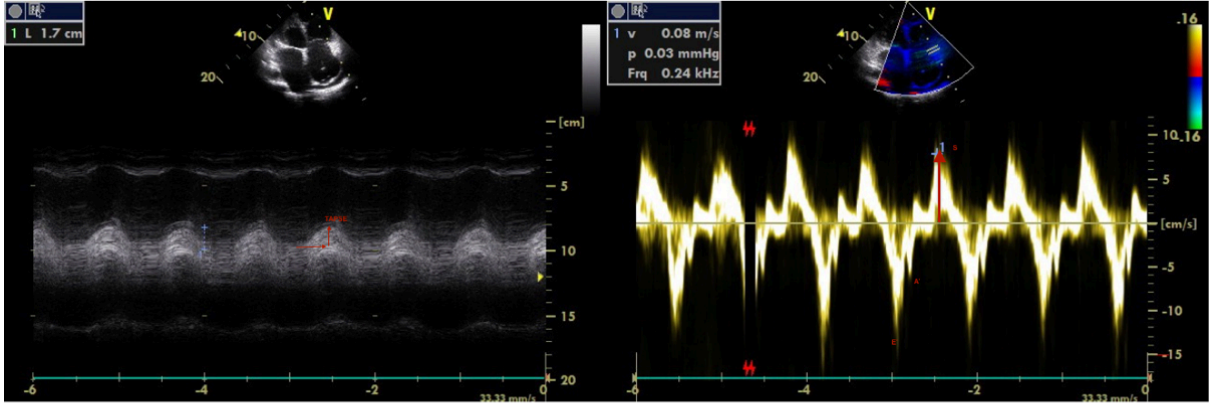
kardiyak debi hesaplanabilir. Ekokardiyografi ile kardiyak debi hesaplamadaki en büyük kısıtlılık sol ventrikül çıkış yolu alanın hesaplanmasında ki zorluklardır. Bunlardan birisi sol ventrikül çıkış yolu çapının ölçümündeki küçük bir hatanın alan hesaplamasında büyük farkılık oluşturacağı gerçeğidir. Diğeri ise sol ventrikül çıkış yolunun gerçekte elips şeklinde olduğu ancak hesaplama yapılırken daire şeklinde olduğu kabul edildiğidir(61).

2.6.7.Sol ventrikül-sol atriyum ortalama ve pik sistolik basınç farkları (Pmeandiff, Pmaxdiff) ve total dp/dt : Bu parametreler bizim önerdiğimiz parametrelerdir. Daha öncesinde kardiyak fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmamıştır. Kalp yetmezliği hastalarında düşük arteryel kan basıncının kötü prognozla ilişkisi bilinen bir durumdur(44). Yine artmış sol atriyum basıncının kalp yetmezliğinin şiddeti ile ilişkili olabileceği açıktır. Bu durumda sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki basınç farkının kalp yetmezliğinin ağırlığı ile ilişkisi olabilir. Sürekli akım doppler ile mitral yetmezlik akımı net olarak saptanabilen hastalarda sol ventrikül ve sol atriyum arası ortalama ve pik sistolik basınç farkları kolayca hesaplanabilir(Resim-10). Ortalama basınç farkının sistol süresine bölünmesi ile total dp/dt bulunur.

2.7.SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ EKOKARDİYOGRFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

2.7.1.Triküspit anuler düzlem sistolik yer değiştirme(TAPSE) ve lateral anülüs hızı(S'):

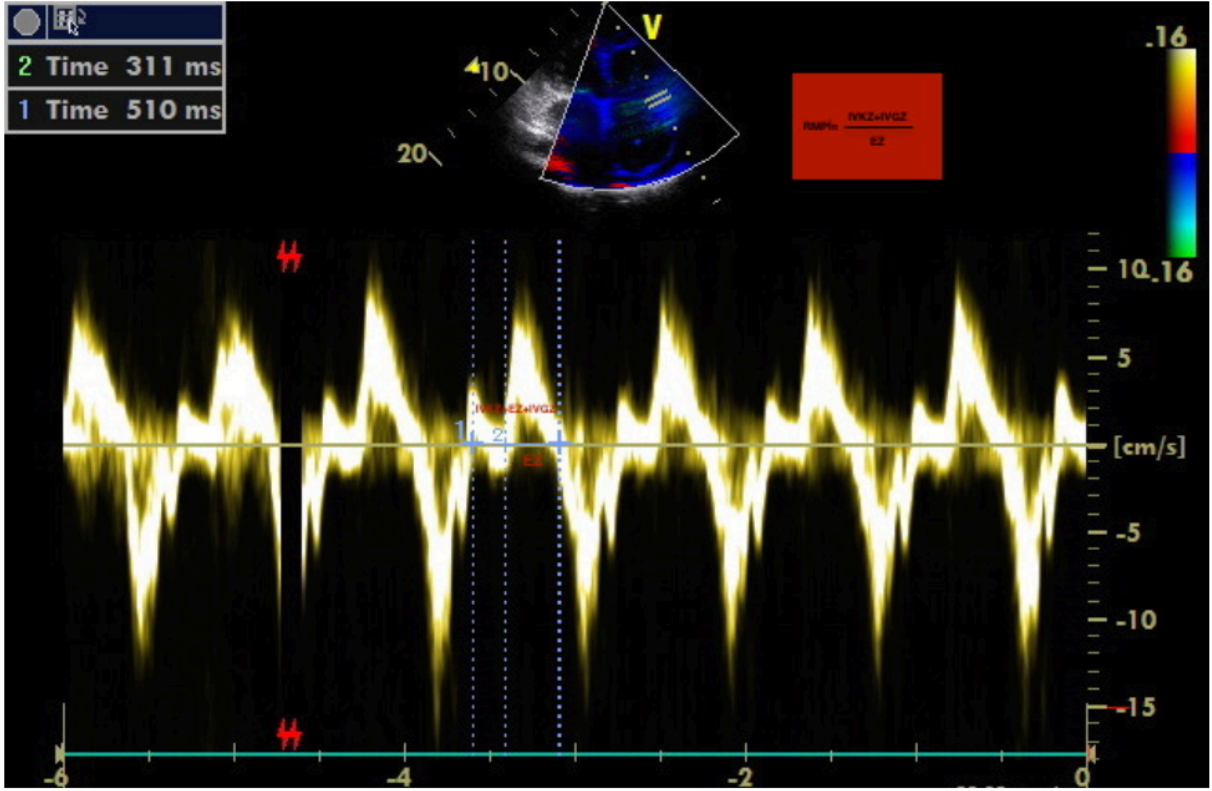
TAPSE, Sağ ventrikülün longitudinal fonksiyonlarını gösteren kolayca ölçülebilen bir parametredir. 16 mm'nin altındaki değerler sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir. Sağ ventrikülün sadece longitudinal eksenindeki fonksiyonunu yansıttığından global olarak sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede TAPSE yetersiz bir parametredir. S' TAPSE'ye benzer şekilde sağ ventrikülün longitudinal fonksiyonlarını yansıtır. 10cm/sn'nin altındaki değerler sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu gösterir(62)(resim-8).



Resim-8 M-mod ile Triküspit anüler düzlem sistolik yer değiştirme(TAPSE)'nin ve doku doppler ile triküspit lateral anülüs sistolik hız'ın (S') hesaplanması

2.7.2.Fraksiyonel alan değişimi(FAC): Sağ ventrikül sol ventrikülden farklı olarak daha kompleks bir geometriye sahiptir bu yüzden ekokardiyografi ile sağ ventrikül volümlerini hesaplamak ve ejeksiyon fraksiyonunu ortaya koymak neredeyse imkansızdır. Apikal 4 boşluk görüntülerinden sağ ventrikülün sistol ve diyastol esnasındaki alanları hesaplanarak FAC hesaplanır. %35'in altındaki FAC değeri sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunu yansıtır. FAC hesaplanmasındaki en büyük kısıtlılık alan hesaplaması için standart bir görüntünün olmamasıdır(63).

2.7.3.Sağ ventrikül miyokard performans indeksi(RMPI): Triküspit lateral anülüs doku doppler kayıtlarından kolayca hesaplanabilir. 0.55'in üzerindeki değerler sağ ventrikül disfonksiyonunu gösterir. Klinik kullanımındaki en büyük kısıtlılık kalp hızına bağlı olarak değişmesidir bu yüzden atriyal fibrilasyon hastalarında kullanımı uygun değildir(64)(resim-9).



Resim-9 Doku doppler yardımı ile RVMPI'nın hesaplanması

2.7.4. Pulmoner arter basıncı(PAB): Basitleştirilmiş Bernoulli denklemine göre eğer sağ ventrikül çıkış yolunda ciddi bir obstrüksiyon yoksa, sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki basınç farkı triküspit yetmezlik jeti olan hastalarda kolayca hesaplanabilir. Bu değere sağ atriyum basıncının eklenmesi ile sistolik pulmoner arter basıncı bulunur. Sağ atriyum basıncı hakkında fikir sahibi olmak için vena kava inferior(VCI) çapı ile solunumsal kollapsibilitesi değerlendirilir. PAB'ı belirleyen temel iki faktör pulmoner vasküler rezistans ve kardiyak debidir. PAB yüksekliği pulmoner vasküler rezistansı artıran solunum sistemi hastalıkları ile ilişkili olabileceği gibi sol kalp patolojilerine bağlı artmış sol atriyum basıncının bir yansıması da olabilir. PAB'ın hem akciğer hastalıklarında hem de kalp yetmezliğinde prognostik önemi vardır. Artmış PAB kötü prognozla ilişkilidir(34).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hastaların seçimi verilerin elde edilmesi: Çalışmaya 2016-2017 yılları arasında Gülhane Eğitim Ve Araştırma Hastanesine kalp yetmezliğinde ileri tedavi nedeni ile başvurmuş, CRT-D veya perkütan mitral anüloplasti için değerlendirilmek üzere yatırılan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların geriye dönük dosyalarından ve ekokardiyografi görüntülerinden veriler elde edilmiştir. Hastaların muayene tarihleri, demografik özellikleri, yatış esnasında uygulanan 6 dk yürüme testleri, rutin biyokimyasal testlerinden elde edilen hemoglobin, sodyum, kreatinin, Pro-BNP düzeyleri, diğer rutin biyokimyasal sonuçları ve transtorasik ekokardiyografi görüntülerinden ekokardiyografik ölçümler yapılarak kaydedildi.

3.2. 6 dk yürüme testi: Kliniğimizde 6 dk yürüme testi doktor veya hemşire gözetiminde standartlara uygun olarak gerçekleştirilmektedir(65). Mesafesi belirlenmiş düz zemin üzerinde hastalar daha öncesinde dinlendirildikten sonra istedikleri zaman durup dinlenebilecekleri sandalye vb. ekipmanların sağlandığı koşullarda 6 dk boyunca tempolu bir şekilde yürütülür.

3.3.Biyokimyasal belirteçler: Hastaların yatışları esnasında rutin yapılan biyokimyasal testler hasta dosyalarından ve hastanemizin hasta kayıt sisteminden elde edildi. Kalp yetmezliğinde progostik önemi olan kan hemoglobin, sodyum, kreatinin ve pro-BNP düzeyleri kaydedildi. MDRD formülü kullanılarak glomerül filtrasyon hızı(GFR) hesaplandı.

3.4.Ekokardiyografi ölçümleri: Tüm ekokardiyografik ölçümler hastaların transtorasik ekokardiyografi kayıtları üzerinden yapıldı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu 2 boyutlu apikal dört oda görüntülerinden modifiye simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikülün ve interventriküler septumun sistolik ve diyastolik çapları parasternal uzun aks görüntülerden M-mod ekokardiyografi ile hesaplandı. Mitral anülüs çapı ve sol ventrikül çıkış yolu(LVOT) çapı parasternal uzun aks görüntülerinden elde edildi.

Apikal beş oda görüntülerinden sol ventrikül çıkış yoluna ait ardışık üç NA doppler kayıtlarından, hız-zaman integrali ve bunun LVOT alanı ile çarpımından atım hacmi ve

LVOTacc hesaplandı(resim-7) üç ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi.

Mitral yetmezliğinin(MY) ciddiyeti için değerlendirilmiş olan hastaların apikal dört ve beş oda kayıtlarından elde edilen mitral regürjitan hız-zaman integrali, PISA çapı ve nyquist hızı kullanılarak efektif regürjitan orifis alanı(EROA) ve regürjitan hacmi(RV) ve aynı zamanda mitral yetmezlik jetinin vena kontraktası(VC) hesaplandı. Mitral yetmezliğinin ciddiyetine karar verilirken VC, EROA ve RV değerlendirildi. $VC \geq 7\text{mm}$, $EROA \geq 0.4\text{cm}^2$, $RV \geq 60\text{ml/atım}$ eğer bu üç durumdan en az biri var ise mitral yetmezliği ciddi kabul edildi. $VC < 3\text{mm}$, $EROA < 0.2\text{cm}^2$, $RV \leq 30\text{ml/atım}$ bu üç durumun hepsinin birlikte sağlanması durumunda mitral yetmezliği hafif olarak değerlendirildi VC, EROA ve RV için hesaplama yapılamayacak kadar küçük mitral yetmezliği jeti olan veya hiç jet akımı görülmeyen hastalarda bu gruba dahil edildi. Ciddi mitral yetmezliği kriterlerini karşılamayan, $3\text{mm} < VC < 7\text{mm}$ $0,2\text{cm}^2 < EROA < 0,4\text{cm}^2$, $30\text{ml/atım} < RV < 60\text{ml/atım}$ bu özelliklerden en az birini sağlayan hastalar orta derece mitral yetmezliği olarak tanımlandı. Böylece hastalar MY'si olmayan veya hafif MY'si olan, orta MY'si olan ve ciddi MY'si olan hastalar olarak 3 gruba ayrıldı.

Sürekli akım(SA) doppler ile mitral regürjitan jeti hız-zaman eğrisi net olarak elde edilebilen hastaların 1m/sn ve 3m/sn hızları arasındaki dp/dt hesaplandı(resim-5). Yine SA doppler mitral regürjitan jeti hız-zaman eğrisinden sistol esnasındaki sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki ortalama ve pik basınçlar elde edilerek kaydedildi(resim-10). Sistol esnasında sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki ortalama basınç farkı tüm sistol süresine bölünerek IVKZ, EZ ve IVGZ'lerdeki total dp/dt bulunarak kaydedildi. Daha öncesinde kardiyak fonksiyonların güçlü bir göstergesi oldukları kanıtlanan atım işi sol ventrikül ve sol atriyum arasındaki ortalama basınç farkı ile atım hacminin çarpımından, diğer bir parametre olan kardiyak güç ise total dp/dt ile atım hacminin çarpımından hesaplandı.

Mitral giriş ve sol ventrikül çıkış yolundan elde edilen NA doppler kayıtlarından miyokard performans indeksi hesaplandı(resim-6).

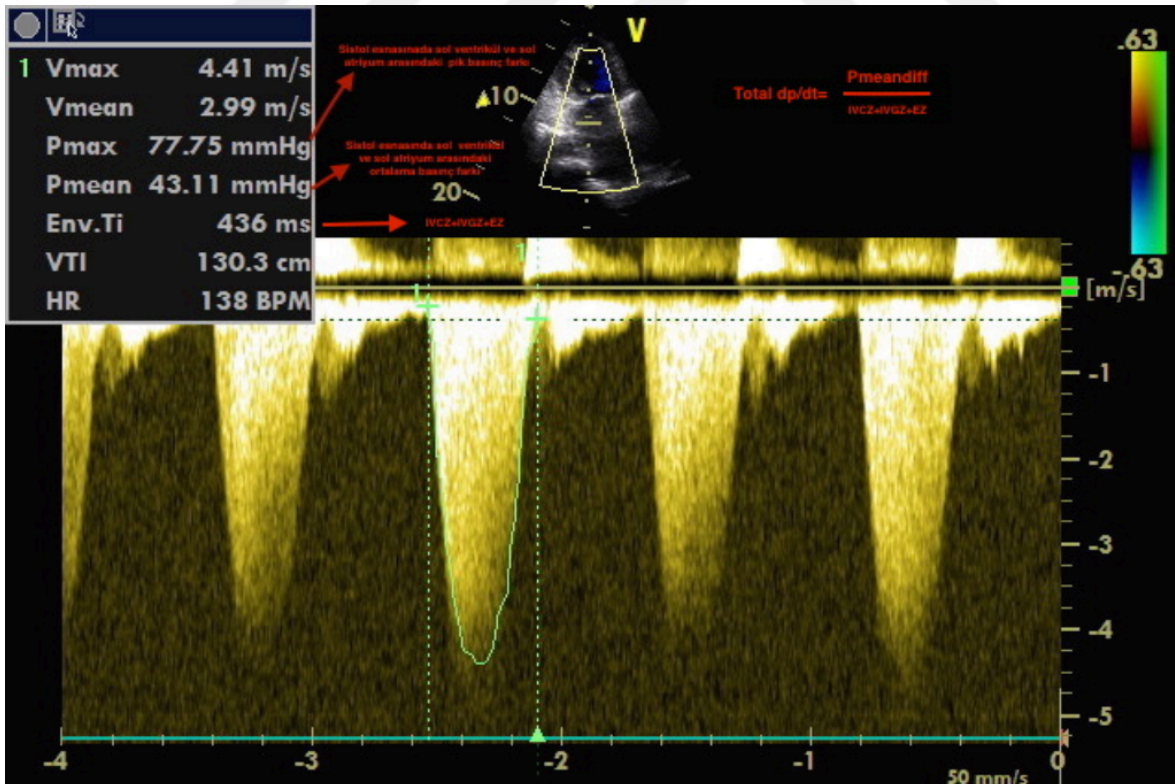
Mitral giriş akımı diyastolik erken doluş pik hızı(E) ve doku doppler kayıtlarından lateral ve septal mitral anülüs pik hızları elde edildi. Nagueh formülüne göre E/E' ve pulmoner kapiller

tıkama basınçları(PCWP) hesaplandı.

TAPSE sağ ventrikül lateral triküspit anülüsün M-mod kayıtlarından hesaplandı. Yine lateral triküspit anülüs doku doppler kayıtlarından S' ve sağ ventrikül miyokard performans indeksi hesaplanarak kaydedildi(resim-9).

Triküspit yetmezliği SA doppler kayıtlarından maksimum triküspit jet hızı(TJV), sağ ventrikül ve sağ atriyum arasındaki pik basınç farkı hesaplandı.

Vena kava inferior çapı(VCI) ölçülen hastaların kayıtlarından maksimum VCI çapı ve solunum ile değişkenliği değerlendirildi.VCI çapı 15 mm den az olan hastalarda sağ atriyum basıncı 3mmHg, 15 ile 25 mm arasında olanlarda ise solunumla damar kollapsibilitesi %50 den fazla olanlarda ve az olanlarda sağ atriyum basıncı sırası ile 7 mmHg ve 12 mmHg olarak kabul edildi. VCI çapı 25 mm den fazla olan hastalarda ise 20 mmHg olarak kabul edildi ve hastaların varsayılan sistolik pulmoner arter basınçları(PABs) hesaplandı.



Resim-10 SA doppler ile sistol esnasında mitral yetmezlik jetinden sol ventrikül sol atriyum arası ortalama ve pik sistolik basınç farklarının(Pmeandiff, Pmaxdiff) ve total dp/dt'nin hesaplanması

3.5.Ölen veya hayatta olan hastaların belirlenmesi:

Hastanemizin kayıt sisteminden SGK kayıtlarından hastaların kimlik numaraları ile halen hayatta olan ve ölen hastalar tespit edildi. Ölen hastaların ölüm tarihleri belirlendi muayene tarihlerinden ölüm tarihine kadar geçen süre hesaplanarak kaydedildi.

3.6.İstatistiksel yöntemler:

Kaydedilen veriler bilgisayar ortamına aktarıldı. İstatistiksel analizler IBM SPSS for WindowsVersion 23.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin tanımlanmasında sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler student-t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Kİ-kare testi kullanıldı. Değişkenler arası doğrusal ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Kesikli değişkenlerin korelasyonunda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Prognostik faktörlerin sağ kalım üzerine etkisini incelemek için cox regresyon analizi yapıldı ve kaplan meier sağ kalım eğrisi çizildi. Yapılan tüm testlerde p değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Hastaların özellikleri: Toplam 65 hastanın dosya kaydı ve ekokardiyografi görüntüleri incelendi. SGK sisteminden 65 hastanın 10'unun(%15,38) öldüğü tespit edildi. Hastaların muayene tarihlerinden ölüm durumunu sorgulama tarihlerine kadar geçen süre minimum 29 gün maksimum 382 gün olarak hesaplandı. Ölen ve yaşayan hastaların yaş, cinsiyet, VKI, 6 dk yürüme testleri biyokimyasal sonuçları, ekokardiyografi bulguları ortalama değer, standart sapma olarak tablo-1'de gösterildi. Yaş ,cinsiyet, VKI olarak her iki grupta anlamlı farklılık yoktu.

4.2. 6 dk yürüme testinin sağ kalım ile ilişkisi:

Ölen hastalarda 6 dk yürüme mesafesi yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü(149±98m'ye karşı 345±123m ,p<0,001). Cox multivariate regresyon analizinde 6 dk yürüme mesafesindeki her 1m artış 1 yıl içindeki ölüm riskinde 0,983 kat azalmayla ilişkili bulundu(p=0,0021,HR:0,983 %95 GA:0,969-0,997)(tablo-2). 6 dk yürüme testi 210 metrenin altında ve üstünde olan hastaların takip süresince mortaliteyi göstermedeki sensitivite ve spesifitesini saptamak için ROK eğrisi çizildi. 210m'nin altında yürüme mesafesinin takip süresince mortalite için sensitivitesi %90, spesifitesi %86 olarak hesaplandı(resim-11). 6dk yürüme testinin sağ kalım üzerine etkisini göstermek için kaplan-meier eğrisi çizildi(resim-13).

4.3.Biyokimyasal belirteçlerin sağ kalım ile ilişkisi:

Pro-BNP düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti(10230 ±9707pg/ml'ye karşı 3060±3315pg/ml p<0,001). Cox multivariate regresyon analizinde Pro-BNP düzeyinde ki 1pg/ml'lik artış takip süresince ölüm riskinde 1,000276 kat artışla ilişkili bulundu(p=0,007, HR:1,000276 %95 GA:1,000160-1,000043). Pro-BNP'nin mortaliteyi göstermedeki sensitivite ve spesifitesini saptamak için ROK eğrisi çizildi. 3838pg/ml'nin üstündeki değerlerin takip süresince mortaliteyi göstermedeki sensitivitesi %90, spesifitesi %76 olarak hesaplandı(resim-11).

Ölen hastalarda hemoglobin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen daha düşüktü(12,14±1,96gr/dl'ye karşı 12,923±2,04gr/dl p=0,065,HR:3,32 ,%95 GA:0,930-11,848).

Ölen hasta grubunda serum sodyum düzeyi yaşayanlara göre daha düşüktü (137,1±3,51mmol/l'te karşı 138,1±3,93mmol/l p=0,103 HR:3,089 %95 GA:0,797-11,972).

Serum total kolesterol düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşük bulundu (156,8±49,48mg/dl'ye karşı 169,88±51,49mg/dl p=0,704). Serum trigliserid düzeyi ölen hastalarda yaşayan hastalar göre daha düşüktü (91,8±30,1mg/dl'ye karşı 147,6±115,4 mg/dl p=0,088 HR:0,988 %95 GA:0,967-1,002).

Glomerül filtrasyon hızı ölen hastalarda yaşayan hastalar göre daha düşüktü(47,9± 27,23

ml/dk/1,73m²'ye karşı 61,65 ±17,8 ml/dk/1.73m² p=0,052 HR:0,957 %95 GA:0,915-1,00)

(Tablo-2).

4.4.Ekokardiyografi bulgularının sağ kalım ile ilişkisi:

LVEF ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük olarak bulundu (%26±10,339' a karşı %33,24±10,506 p=0,08 HR:0,946 %95 GA:0,889-1,007). E/E' değeri ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti (18,09±3,571'e karşı 15,47±8,928 p=0,216 HR:1,042 %95 GA:0,976-1,113). PCWP ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti (23,98±4,208 mmHg'ya karşı 21,07±11,069 mmHg p=0,247 HR:1,032 %95 GA 0,978-1,089). TJV ölen hasta grubunda yaşayanlara göre daha yüksekti(3,09±0,4899m/sn'ye karşı 2,82±0,5195m/sn p=0,201 HR:2,283 %95 GA:0,642-8,101). PABs ölen hastalarda yaşayanlara göre daha yüksekti(51,86±12,98mmHg'ya karşı 44,37±13,869mmHg p=0,219 HR:1,029 %95 GA:0,983-1,078). TAPSE ölen hastalarda yaşayanlara göre daha düşük olarak bulundu (15,75±3,49mm'ye karşı 18,88±5,47mm p=0,094 HR:0,873 %95 GA 0,752-1,023). Ölen ve yaşayan hastaların sol ventrikül sistol ve diyastol çapları, interventriküler septum ve mitral anülüs çapları arasında anlamlı farklılık yoktu(Tablo-1). Ölen ve yaşayan hastalar arasında sol ventrikül dp/dt değerlerinde anlamlı farklılık yoktu (796,41mmHg/sn±520,78'e karşı 813,43mmHg±344,028 p=0,143). Sol ventrikül MPI 'de ölen ve yaşayan hastalar arasında farklılık bulunmadı(1,0049±0,597 'ye karşı 1,0881±0,778 p=0,695). Sol ventrikül-sol atriyum ortalama sistolik basınç farkı(Pmeandiff) ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı (52,17mmHg±21,23' e karşı 56,26mmHg±17,84 p=0,513). Sol ventrikül- sol atriyum arasında pik sistolik basınç farkı (Pmaxdiff) her iki grup arasında farklı bulunmadı (84,07mmHg±31,29'e karşı 88,21mmHg±25,69 p=0,517). Atım işi ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşüktü (2480,4±1462,22mmHg.ml'ye karşı 2900,5±1592,9mmHg.ml p=0,414). Kardiyak güç ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha düşüktü (6348,89±3061,16mmHg.ml/sn'ye karşı 7149,48±3764,9mmHg.ml/sn p=0,222). Sol ventrikül çıkış yolu miyokardiyal akselasyon (LVOTacc) ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı (16,27±16,93'e karşı 12,06±4,67 p=0,135). Sağ ventrikül lateral anülüsün sistolik

hızı(S) ölen ve yaşayan hastalarda farklı değildi (9,25±2,31cm/sn'ye karşı 10,19 ±3,13cm/sn p=0,420). Sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RVMPI) ölen ve yaşayan hastalarda farklı değildi (0,7318±,440'a karşı 0,7503±0,715 p=0,537). Vena kava inferior (VKİ) çapı ölen ve yaşayan hastalar arasında farklı bulunmadı (20,11±3,44mm'ye karşı 20,62±3,87mm p=0,463). Bu veriler tablo-1 de gösterildi.

4.5. 6 dk yürüme testi ve Pro-BNP 'nin mortaliteye kombine etkisi:

6 dk yürüme mesafesi ile plazma pro-BNP düzeyinin kombinasyonunun takip süresince mortalite riskini saptamak için ROK eğrisi çizildi eğri altında kalan alan 0,942 birim² olarak hesaplandı(resim-12).

4.6.Fonksiyonel mitral yetmezliğinin sağ kalım ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi:

Ölen ve yaşayan hastalardaki mitral yetmezliğinin dağılımı tablo-3 de gösterildi. Mitral yetmezliğinin ciddiyeti ile sağ kalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı(p=0,998). Mitral yetmezliğinin 6 dk yürüme testi ile arasında istatikselsel bir ilişki saptanmamasına rağmen(p=0,308) 250 metrenin altında yürüyen hastaların yaklaşık yarısında ciddi MY saptandı(Tablo-4).

4.7.Ekokardiyografi bulgularının 6 dk yürüme mesafesi, Hemoglobin, GFR ve Serum sodyum düzeyi ile ilişkisi:

6 dk yürüme testi; hemoglobin düzeyi, GFR, serum sodyum düzeyi, TAPSE ile pozitif korelasyon gösterirken, Pro-BNP, E/E' ve yaş ile negatif korele olarak bulundu. Diğer ekokardiyografi bulguları ile anlamlı korelasyon saptanmadı(Tablo-5). Serum sodyum düzeyi; E/E', MPI ve yaş ile negatif korelasyon gösterirken diğer ekokardiyografi bulguları ile anlamlı korelasyon saptanmadı(Tablo-6). Hemoglobin düzeyi; GFR ile pozitif korelasyon gösterirken ekokardiyografi bulguları ile anlamlı bir ilişki saptanmadı(Tablo-7). GFR; 6 dk yürüme testi ve hemoglobin ile pozitif korelasyon gösterirken, Pro-BNP ve yaş ile negatif korele olarak bulundu. Ekokardiyografi bulguları ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı(Tablo-8). Plazma Pro-BNP düzeyleri; 6 dk yürüme testi, GFR ve LVEF ile negatif korelasyon gösterirken diğer ekokardiyografi parametreleri ile anlamlı bir korelasyon saptanmadı(Tablo-9).

	SAĞ			EX			P
	N	Ort	Std	N	Ort	Std	
Toplam hasta sayısı	55			10			
Erkek	37			5			0,985
Kadın	18			5			0,985
YAŞ(yıl)	55	67,62	9,943	10	71	7,348	0,830
VKI(kg/m ²)	55	27,584	4,7217	9	26,817	5,3722	0,591
6 dk yürüme testi(metre)	52	345,19	123,59	10	149	98,116	0,005
Pro-BNP(pg/ml)	50	3060,6	3315,112	10	10230,8	9707,35	0,004
GFR(ml/dk/1,73m ²)	54	61,65	17,84	10	47,9	27,23	0,052
Hemoglobin(gr/dl)	52	12,923	2,04	10	12,14	1,96	0,065
Serum sodyum(mmol/l)	54	138,111	3,93	10	137,1	3,51	0,103
Serum TG	48	147,66	115,145	10	91,8	30,114	0,088
Serum TK	48	169,88	51,496	10	156,80	49,488	0,704
IVSdd(mm)	55	7,97	2,038	10	8,95	2,680	0,289
IVSsd(mm)	55	9,88	2,72	10	10,4	3,53	0,199
LVEDd(mm)	55	65,33	7,25	10	64,80	10,73	0,173
LVESd(mm)	55	56,25	9,960	10	58,70	9,031	0,837
LVEF	55	33,24	10,516	10	26	10,339	0,08
Mitral anülüs çapı(mm)	53	4,603	0,6578	10	4,557	0,8587	0,596
Pmaxdiff(mmHg)	45	88,21	25,688	9	84,07	31,288	0,587
Pmeandiff(mmHg)	45	56,26	17,84	9	52,17	21,23	0,513
dp/dt(mmHg/sn)	49	813,43	344,028	9	796,41	520,878	0,143
Atım işi(mmHg.ml)	45	2900,51	1592,907	9	2480,4	1462,220	0,474
Kardiyak gücü(mmHg.ml/sn)	44	7149,48	3764,920	9	6348,89	3061,166	0,222
Total dp/dt(mmHg/sn)	44	141,44	43,112	9	134,29	43,972	0,559
MPI	55	1,0881	0,77867	10	1,0049	0,59705	0,695
LVO Tacc(m/sn ²)	53	12,067	4,6965	8	16,274	16,93	0,135
E/E'	51	15,47	8,928	10	18,09	3,571	0,216
PCWP(mmHg)	51	21,07	11,069	10	23,98	4,208	0,247
TJV(m/sn)	44	2,82	0,5195	8	3,09	0,4899	0,201
PABs(mmHg)	38	44,37	13,869	7	51,86	12,980	0,219
VCI çapı(mm)	47	20,62	3,87	9	20,11	3,44	0,463
TAPSE(mm)	53	18,88	5,47	8	15,75	3,49	0,094
S(cm/sn)	53	10,19	3,132	8	9,25	2,315	0,420
RVMPI	53	0,7503	0,715	8	0,7318	0,440	0,537
Ciddi MY	16			3			0,313
Orta MY	17			3			0,211
Hafif MY veya MY yok	22			4			0,971

Tablo-1 Ölen ve yaşayan hastalar arasındaki yaş, cinsiyet, VKI, 6 dk yürüme mesafesi, biyokimyasal ve ekokardiyografik ölçümlerin karşılaştırmalı tablosu

SAĞ KALIM ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN COX REGRESYON ANALİZİ

	Univariate analiz			Multivariate analiz		
	HR	%95 güven aralığı	P değeri	HR	%95 güven aralığı	P değeri
6 dk yürüme testi(metre)	0,989	0.983-0.995	<0.001	0,983	0,969-0,997	0,0021
Pro-BNP(pg/ml)	-	-	<0.001	1,000276	1,000160-1000043	0,007
GFR(ml/dk/m ² /1,73m ²)	0,957	0.915-1.0	0,052	-	-	-
LVEF	0,946	0.889-1.007	0,08	-	-	-
E/E'	1,042	0.976-1.113	0,216	-	-	-
PCWP(mmHg)	1,032	0.978-1.089	0,247	-	-	-
TJV(m/sn)	2,283	0,642-8,101	0,201	-	-	-
PABs(mmHg)	1,029	0,983-1,078	0,219	-	-	-
TAPSE(mm)	0,873	0,752-1,023	0,094	-	-	-
Hemoglobin(gr/dl)	3,32	0,930-11,848	0,065	-	-	-
Serum sodyum düzeyi(mmol/l)	3,089	0,797-11,972	0,103	-	-	-
Serum Trigliserid düzeyi(mg/dl)	0,988	0,967-1,002	0,088	-	-	-

Tablo-2 Sağ kalım üzerine 6 dk yürüme mesafesi, Pro-BNP, GFR, LVEF, E/E', PCWP, TJV, PABs, TAPSE, Hemoglobin, serum sodyum ve trigliserid düzeylerinin etkisi.

	SAĞ	EX	TOTAL
Hafif MY veya MY yok	22	4	26
Orta MY	17	3	20
Ciddi MY	16	3	19
TOTAL	55	10	65

Pearson Ki-Kare P=0,998

Tablo-3 Ölen ve yaşayan hastalarda mitral yetmezliği durumu

	250 metre altı	250 metre üstü	TOTAL
Haifif MY veya MY yok	6,%25 %33,3	18,%75 %40,9	24,%100 %38,7
Orta MY	4,%21,1 %22,2	15,%78,9 %34,1	19,%100 %30,6
Ciddi MY	8,%42,1 %44,4	11,%57,9 %25,0	19,%100 %30,6
TOTAL	18,%29 %100	44,%71 %100	62,%100 %100

Pearson Ki-Kare P=0,308

Tablo-4 6 dk yürüme mesafesi ile mitral yetmezliği arasındaki ilişki

6 DK YÜRÜME TESTİ		
	R	P
Hemoglobin	0,351	0,006
Sodyum	0,273	0,033
GFR	0,366	0,004
Pro-BNP	-0,267	0,043
E/E'	-0,266	0,044
TAPSE	0,298	0,023
YAŞ	-0,310	0,014
Dp/dt	0,068	0,624
MPI	-0,130	0,314
LVEF	0,248	0,052
TJV	-0,184	0,206
PABs	-0,264	0,091
S	0,256	0,053
RVMPI	-0,149	0,265
Pmeandiff	0,209	0,141
Pmaxdiff	0,154	0,280
Total dp/dt	0,154	0,286
LVOTacc	0,023	0,863

Tablo-5 6 dk yürüme mesafesi ile diğer faktörler arasındaki korelasyon R:regresyon katsayısı

HEMOGLOBİN		
	R	P
6 dk yürüme testi	0,351	0,006
GFR	0,288	0,024
Sodyum	0,235	0,068
Pro-BNP	-0,168	0,211
YAŞ	-0,043	0,738
TAPSE	0,097	0,469
E/E'	0,050	0,711
Dp/dt	-0,043	0,754
MPI	0,124	0,338
LVEF	0,041	0,751
TJV	0,034	0,817
PABs	0,041	0,797
S	-0,118	0,380
RVMPI	0,038	0,780
Pmeandiff	-0,180	0,206
Pmaxdiff	-0,213	0,133
Total dp/dt	-0,160	0,266
LVOTacc	0,073	0,584

Tablo-7 Kan hemoglobin düzeyi ile diğer faktörler arasındaki korelasyon

SODYUM		
	R	P
6 dk yürüme testi	0,273	0,033
GFR	0,002	0,998
Hemoglobin	0,235	0,068
Pro-BNP	-0,166	0,206
YAŞ	0,254	0,043
TAPSE	-0,147	0,263
E/E'	-0,295	0,021
Dp/dt	0,037	0,787
MPI	-0,266	0,034
LVEF	0,016	0,897
TJV	-0,153	0,285
PABs	-0,135	0,381
S	-0,074	0,576
RVMPI	0,005	0,970
Pmeandiff	0,186	0,181
Pmaxdiff	0,093	0,509
Total dp/dt	0,161	0,251
LVOTacc	-0,069	0,603

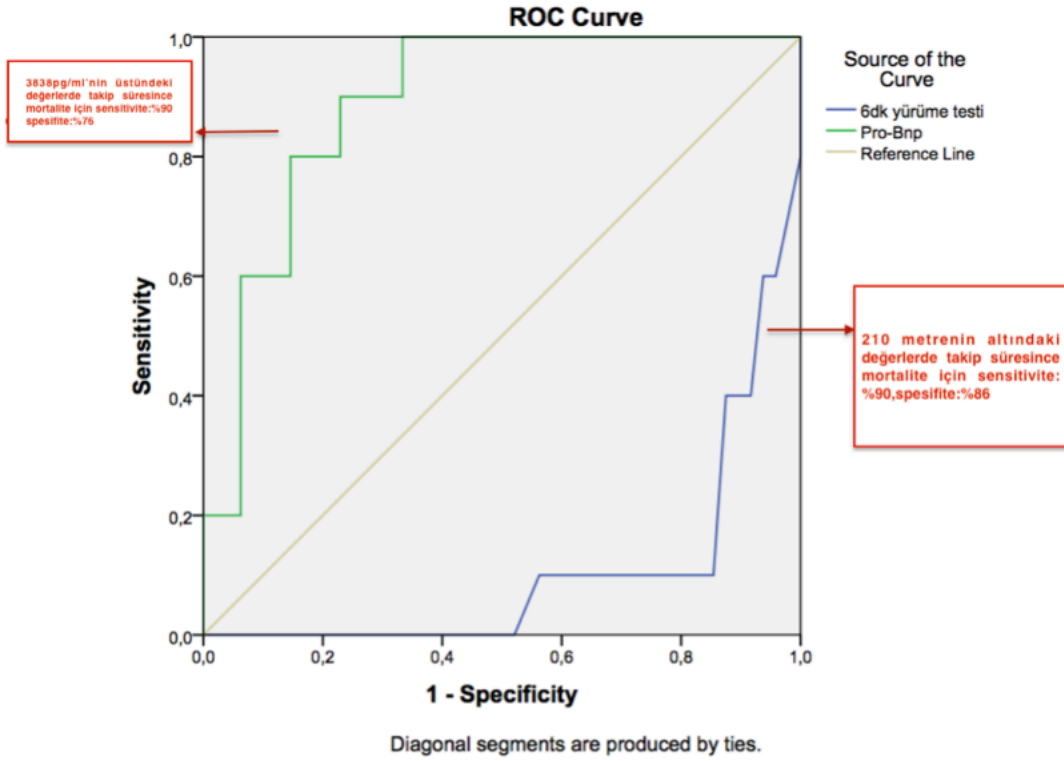
Tablo-6 Serum sodyum düzeyi ile diğer faktörler arasındaki korelasyon

GFR		
	R	P
6 dk yürüme testi	0,366	0,004
Hemoglobin	0,288	0,024
Sodyum	0,002	0,988
Pro-BNP	-0,349	0,007
YAŞ	-0,310	0,013
TAPSE	0,135	0,302
E/E'	0,058	0,661
Dp/dt	0,175	0,192
MPI	0,125	0,325
LVEF	0,204	0,106
TJV	0,042	0,772
PABs	0,078	0,615
S	-0,071	0,591
RVMPI	0,062	0,638
Pmeandiff	-0,093	0,505
Pmaxdiff	-0,169	0,226
Total dp/dt	-0,040	0,778
LVOTacc	0,165	0,208

Tablo-8 GFR ile diğer faktörler arasındaki korelasyon

Pro-BNP		
	R	P
6 dk yürüme testi	-0,267	0,043
GFR	-0,349	0,007
Hemoglobin	-0,168	0,211
Sodyum	-0,166	0,206
YAŞ	-0,036	0,785
TAPSE	-0,247	0,064
E/E'	0,017	0,898
Dp/dt	-0,169	0,226
MPI	0,207	0,112
LVEF	-0,343	0,007
TJV	0,077	0,602
PABs	0,127	0,401
S	-0,206	0,125
RVMPI	0,075	0,579
Pmeandiff	-0,255	0,074
Pmaxdiff	-0,191	0,185
Total dp/dt	-0,232	0,106
LVOTacc	-0,094	0,485

Tablo-9 Plazma Pro-BNP düzeyi ile diğer faktörler arasındaki korelasyon



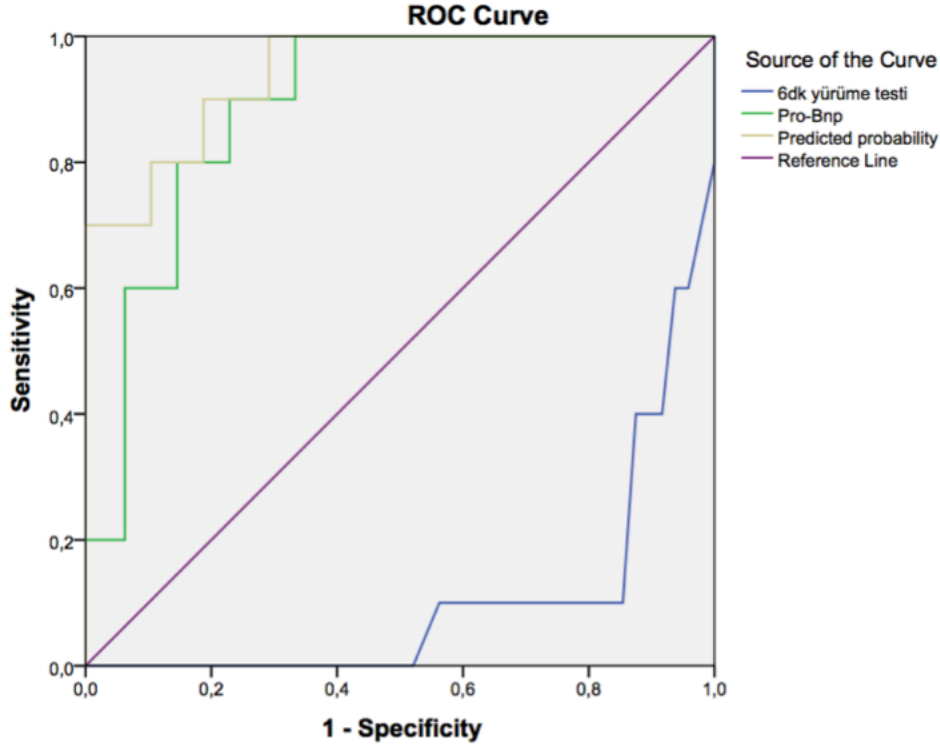
Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
6dk yürüme testi	,105	,050	,000	,008	,202
Pro-Bnp	,890	,045	,000	,801	,978

The test result variable(s): 6dk yürüme testi has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- Under the nonparametric assumption
- Null hypothesis: true area = 0.5

Resim-11 6 dk yürüme mesafesi ve plazma Pro-BNP düzeyinin mortalite için sensitivite ve spesifisitelerini gösteren ROK eğrileri



Diagonal segments are produced by ties.

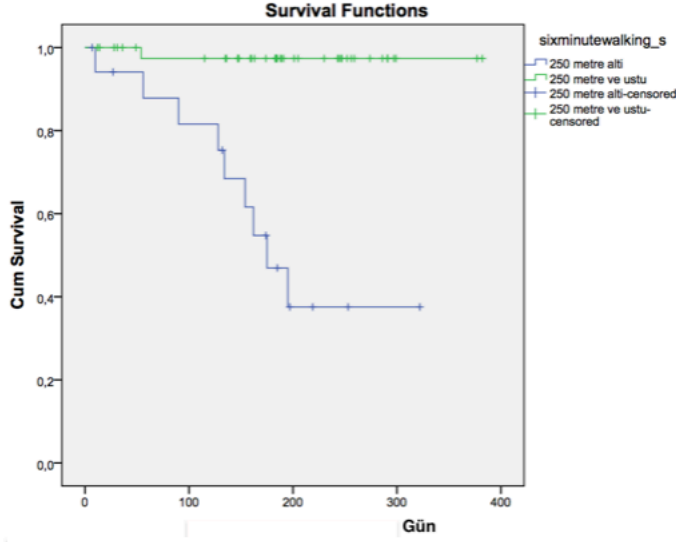
Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
6dk yürüme testi	,105	,050	,000	,008	,202
Pro-Bnp	,890	,045	,000	,801	,978
Predicted probability	,942	,035	,000	,872	1,000

The test result variable(s): 6dk yürüme testi has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased.

- a. Under the nonparametric assumption
- b. Null hypothesis: true area = 0.5

Resim-12 6 dk yürüme mesafesi ve plazma Pro-BNP düzeylerinin birlikte mortaliteyi öngörmedeki gücünü gösteren ROK eğrisi. Takip süresince 6 dk yürüme mesafesi ve plazma Pro-BNP düzeylerinin kombinasyonu ile %94 ihtimalle mortalite riski bulunabilir.



Resim-13 6 dk yürüme mesafesinin sağ kalım üzerine etkisini gösteren kaplan-meier eğrisi 250m'nin altında yürüyen hastaların yaklaşık %60'ı 200 günlük takip sonrası kaybedilmiştir.

5.TARTIŞMA

İleri evre medikal tedaviye cevap vermeyen kalp yetmezliği hastaları girişimsel cihaz tedavileri için uygun hastalardır. İntraventriküler ileti gecikmesi olan hastalar için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), santral fonksiyonel MY'si olan hastalar için mitral annüloplasti bu tedavi yöntemlerinden sadece birkaçıdır. Hem işlemlerin kendi riskinden hem de tedavi maliyetinden dolayı 1 yıllık kaliteli yaşam beklentisi olan hastaların bu ileri tedaviler için aday olarak seçilmesi elzemdir. Kalp yetmezliğinde sağ kalımı öngörmek için çeşitli prediktif modeller geliştirilmiştir fakat sağ kalımı öngörmek için yeni parametrelere ihtiyaç olduğu açıktır. Biz çalışmamızda sol ventrikül sistol sonu basınç-hacim eğrisinin eğimi ile mükemmel korelasyon gösteren LVOTacc ve sürekli akım doppler ile mitral yetmezlik jet akımından elde edilen sol ventrikül-sol atriyum arası ortalama ve pik sistolik basınç farkının ve total dp/dt'nin ileri evre kalp yetmezliği hastalarında 1 yıllık sağ kalım üzerine etkilerini araştırdık.

Dosya ve ekokardiyografi görüntüleri incelenen 65 hastanın yaklaşık 1 yıllık takip sonucu 10 tanesinin öldüğü tespit edildi. Ölen hastalarda yaşayan hastalara göre 6 dk yürüme mesafesi

anlamli olarak daha dūşüktü.Yine ölen hastalarda plazma Pro-BNP düzeyleri anlamli olarak daha yüksekti. Daha öncesinde zayıf prognozla ilişkili olduğu kanıtlanan düşük LVEF ve TAPSE değerleri, yüksek PAB, E/E', PCWP değerleri bizim çalışmamızda da literatürü destekleyecek şekilde ölen hasta grubunda yaşayanlara göre farklı bulundu. Sağ kalım üzerine etkisini incelemek istediğimiz LVOTacc, Pmeandiff, Pmaxdiff ve total dp/dt ölen ve yaşayan hastalarda istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasite, mortalitenin ve sağ kalımın çok güçlü bir göstergesidir. Fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için bir çok test geliştirilmiştir. Fonksiyonel kapasiteyi en iyi gösteren test egzersiz esnasında maksimum O₂ tüketiminin (VO₂) ölçülmesidir. VO₂ fonksiyonel kapasitenin mükemmel bir göstergesi olmasına rağmen günlük pratikte VO₂ ölçmek çok zordur ve klinik kullanım kolaylığı bulunmamaktadır. Fonksiyonel kapasiteyi belirlemenin bir diğer yolu hastalara çeşitli protokollerde yürüş bandı veya bisiklet ile kardiyopulmoner egzersiz testi yapmaktır fakat kalp yetmezliği hastalarının çoğu bu egzersizleri yapmak ve sürdürmek için fit değildir. Ayrıca ortopedik problemleri olan hastalar bu ezersizleri yapamayabilirler. Fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için bir diğer yöntem Newyork kalp cemiyetinin hastanın günlük işlerini yapma becerisine göre önerdiği sınıflamadır. Bu sınıflamada hastalar ağır işleri hiçbir kısıtlama olmadan veya çok az bir kısıtlama ile yapabildiği evreden günlük rutin işlerin bile çok zorlanarak yapılabildiği 4. evreye kadar sınıflandırılır. 6dk yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testlerini yapamayan hastalarda fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için objektif bir testtir. Aktif klinik durumu olmayan hastalar daha öncesinde mesafesi belirlenmiş düz bir zeminde 6 dk boyunca tempolu bir şekilde yürümleri öğütlenir, bu sürede durup dinlenebilecekleri ortam koşulları hazırlanır ve yürüme mesafeleri not edilir. 6 dk yürüme mesafesi 300m'nin altında olan hastalarda testin pik VO₂ ile güçlü korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır(66). 6 dk yürüme testinin dilate kardiyomiyopati hastalarda 1 ve 3 yıllık mortalitenin güçlü göstergeleri olduğu daha önce kanıtlanmıştır(66). Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda ortalama 6 dk yürüme mesafesi 149±98m, yaşayan hastalarda ise 345,15±123,59m bulundu(p<0,001). Ölen

hastalardaki değerler maksimum VO₂ tüketimi ile mükemmel uyum gösteren aralıktadır. Çalışmamızda 6 dk yürüme testinin sağ kalım üzerine etkisini göstermek için cox multivariate ve univariate regresyon analizi yapıldı. 6 dk yürüme mesafesindeki her 10 metre artış takip süresince sağ kalımda 9,83 kat artışla ilişkili bulundu(Tablo-2). Biz çalışmamızda <210m yürüme mesafesinin %90 sensivite ve %86 spesifite ile takip süresince mortaliteyi gösterdiğini bulduk(resim-11). 6 dk yürüme testinin sağ kalım üzerine etkisini göstermek için kaplan-meier eğrisi çizildi ve yaklaşık 200 günlük takip sonrası 250m'nin altında yürüyen hastaların %60'nın öldüğü görüldü(Resim-12). 6 dk yürüme testi kan hemoglobin, sodyum düzeyi ve GFR ile pozitif korelasyon gösterirken, yaş, serum Pro-BNP düzeyi ile negatif korelasyon göstermektedir. Yine ekokardiyografik parametrelerden E/E' ile negatif, TAPSE ile pozitif korelasyon göstermektedir(Tablo-5). Diğer ventrikül performans belirteçleri olan LVEF, dp/dt, MPI, LVOTacc ile 6 dk yürüme testi arasında ilişki saptanmamıştır. Bu da artmış ventrikül dolum basınçlarının ve sağ ventrikül fonksiyonlarının fonksiyonel kapasite üzerine etkisini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının yeni bir göstergesi olan sol ventrikül çıkış yolu ortalama sistolik hızlanma(LVOTacc), sol ventrikül-sol atriyum ortalama ve pik sistolik basınç farklarının(Pmeandiff ve Pmaxdiff), total dp/dt ve daha öncesinde bilinen parametreler olan LVEF, dp/dt ve MPI'nın hem fonksiyonel kapasite ile hem de sağ kalım ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bunun bir sebebi çalışmamızda ki hasta sayısının az olması olabileceği gibi bu parametrelerin kalp yetmezliğinin şiddetini göstermedeki yetersizliği de olabilir.

Yüksek LVEF ve TAPSE değerlerinin ve düşük E/E', PCWP, TJV, PABs değerlerinin takip süresince sağ kalım üzerine olumlu etkisi olmasına rağmen bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır(Tablo-2). Bunun bir nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının az olması olabilir.

Anemi, hiponatremi , düşük serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kalp yetmezliğindeki prognostik önemi daha öncesinde kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç literatürü

desteklemekle birlikte muhtemelen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır(Tablo-2).

Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinde artmış dolum basınçları nedeni ile miyokardiyumdan salınır. Natriüretik peptidler içerisinde klinikte en sık kullanılanı beyin natriüretik peptid(BNP) ve Pro-BNP'dir. Pro-BNP kalp yetmezliğinin hem tanısında hem prognozunda önemli bir yer tutar. Daha önceki çalışmalarda kanıtlandığı(67) gibi bizim çalışmamızda da Pro-BNP'nin takip süresince mortalitenin önemli bir göstergesi olduğu ortaya çıkmıştır. Ölen hastalarda ortalama Pro-BNP düzeyi yaşayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur(tablo-1). 3838 pg/ml'nin üzerindeki Pro-BNP değerlerinin takip süresince mortaliteyi göstermede sensitivitesi %90, spesifitesi %76 olarak hesaplandı. Artmış Pro-BNP düzeyleri azalmış 6 dk yürüme mesafesi ile ilişkili bulundu. Bu durum kalp yetmezliğinde artmış nörohormonal durumun kalp, solunum ve kas sistemi üzerine etkileri ile açıklanabilir(Tablo-9). Artmış pro-BNP düzeyleri daha önceki çalışmalarda gösterildiği gibi azalmış renal fonksiyonlar ile ilişkiliydi(Tablo-9). Bu durum şöyle açıklanabilir: natriüretik peptideler renin-anjiyotensin sistemine zıt olarak çalışır, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi klinik durumlarda artmış plazma volümüne sekonder olarak miyokardiyumdan natriüretik peptid sekresyonu artar, natriüretik peptidelerin etki yeri olan böbrek rezervi az olduğundan aynı etkiyi göstermek için daha çok natriüretik peptid salgılanmalıdır. Bu durumu açıklayan bir diğer mekanizma ise azalmış renal fonksiyonlara bağlı olarak natriüretik peptidlerin klirensi azalır böylece plazma konsantrasyonu artar(68). Pro-BNP, LVEF ile negatif olarak korele bulundu ancak diğer eko parametreleri ile ilişkisi saptanmadı. Bu durumun nedeni LVEF'nin sol ventrikül dilatasyonu ve artmış miyokardiyal duvar gerilimi ile ilişkisi veya kardiyak performansı diğer parametrelerden daha iyi göstermesi olabilir(Tablo-9).

Kalp yetmezliği hastalarında aneminin prognostik önemi daha önceki bir çok çalışmada kanıtlanmıştır. Bizim çalışmamızda da ölen hastalarda hemoglobin düzeyi yaşayan hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Kan hemoglobin düzeyi, 6 dk yürüme testi ve GFR ile pozitif olarak korele bulunmasına rağmen hemoglobin düzeyi ile ekokardiyografik ölçümler

arasında ve Pro-BNP arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(Tablo-7). Bu durum kalp yetmezliği hastalarında aneminin patofizyolojisini açıklamayı komplike hale getirmektedir. GFR kalp yetmezliğinde kötü prognozla ilişkilidir. Bizim çalışmamızda ölen hasta grubunda GFR düzeyi yaşayanlara göre düşük bulunmasına rağmen hasta sayısının az olmasından dolayı istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamış olabilir(Tablo-2). Kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği birbirlerini kısır bir döngü şeklinde etkileyen iki klinik sendromdur. Regresyon analizinde GFR ile hiçbir ekokardiyografik ölçüm anlamlı bulunmamıştır. Bu da kalp yetmezliği hastalarındaki böbrek yetmezliğinin oluşum mekanizmalarının karmaşık olması ile açıklanabilir. Benzer etiyolojik etkenler (diyabet,hipertansiyon) kalp yetmezliği ile böbrek yetmezliğinin birbirinden bağımsız olarak beraber ortaya çıkmalarını açıklayabilir.

Kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel mitral yetmezliği çok sık görülen bir durumdur. Fonksiyonel mitral yetmezliğinin prognoz üzerine olumsuz etkisi bazı çalışmalarda gösterilmiştir(69). Fakat fonksiyonel mitral yetmezliğinin girişimsel veya cerrahi yöntemlerle tedavisinin prognoz üzerine etkisi belirsizdir. Bizim çalışmamızda mitral yetmezliğinin sağ kalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı(Tablo-3). Bu durum hasta sayısının az olması ile açıklanabileceği gibi mitral yetmezliğinin derecelendirmesindeki farklılıklar da olabilir. Fonksiyonel MY ile 6 dk yürüme mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen 250 m'nin altında yürüyen hastaların yaklaşık yarısında ciddi MY vardı(Tablo-4).

6.SONUÇ

210 m'nin altında 6 dk yürüme mesafesi ve artmış plazma Pro-BNP düzeyleri yaklaşık 1 yıllık mortalitenin çok güçlü prediktörleridir. 6 dk yürüme testi kardiyopulmoner egzersizi tolere edemeyecek durumda olan kalp yetmezliği hastalarında fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için kolaylıkla uygulanabilen ucuz mükemmel bir testtir. Sol ve sağ ventrikül performansını değerlendirmek için birçok ekokardiyografik ölçüm olmasına rağmen bunlardan hiçbirisi düşük 6 dk yürüme mesafesi ve artmış plazma Pro-BNP düzeyleri kadar prognostik öneme sahip olmadığı bizim çalışmamızda gösterilmiştir. Pro-BNP ve 6 dk yürüme mesafesi ile 1

yıllık mortalite riski %94 ihtimalle belirlenebilir(resim-13).

7.ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az ve retrospektif bir çalışma olmasıdır.

8.KAYNAKLAR

1-2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Piotr Ponikowski Adriaan A. Voors Stefan D. Anker Héctor Bueno John G. F. Cleland Andrew J. S. Coats Volkmar Falk José Ramón González-Juanatey Veli-Pekka Harjola Ewa A. Jankowska

2- More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure

Authors Simon Stewart,Kate MacIntyre,David J. Hole,Simon Capewell,John J.V. McMurray

3- Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)

Kirkwood F. Adams Jr., MD Gregg C. Fonarow, MD, Charles L. Emerman, MD, Thierry H. LeJemtel, MD, Maria Rosa Costanzo, MD, William T. Abraham, MD, Robert L. Berkowitz, MD, PhD

4- The Seattle Heart Failure Model Prediction of Survival in Heart Failure

Wayne C. Levy, MD; Dariush Mozaffarian, MD, MPH; David T. Linker, MD; Santosh C. Sutradhar, PhD; Stefan D. Anker, MD; Anne B. Cropp, PharmD; Inder Anand, MD; Aldo Maggioni, MD; Paul Burton, MBBS, PhD; Mark D. Sullivan, MD, PhD; Bertram Pitt, MD; Philip A. Poole-Wilson, MD; Douglas L. Mann, MD; Milton Packer, MD

5- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852.

6-Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.

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

8- Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, EIAlaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, János A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.

9-Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.

10-Age-related effects of exercise training on diastolic function in heart failure with reduced ejection fraction: The Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging (LEICA) Diastolic Dysfunction Study Marcus Sandri Irina Kozarez Volker Adams Norman Mangner Robert Höllriegel Sandra Erbs Axel Linke Sven Möbius-Winkler Joachim Thiery Jürgen Kratzsch

11-Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, Shihabi ZK. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603 – 606.

12-Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007;49:229 – 240.

13-Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29: 1283 – 1289.

14-Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, Herrington DM, Link KM, Little WC. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 796 – 802.

15-Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984;69:203–213.

16-Are Systolic and Diastolic Heart Failure Overlapping or Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum? Diastolic and Systolic Heart Failure Are Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum Barry A. Borlaug, MD; Margaret M. Redfield, MD

17-Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Heterogeneous Disorder with Multifactorial Pathophysiology Dalane W. Kitzman, MD and Bharathi Upadhyay, MD

18-Effect of atrial fibrillation on long-term survival in patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction Authors Dan Rusinaru, Laurent Leborgne, Marcel Peltier, Christophe Tribouilloy

19-Mechanisms and Models in Heart Failure The Biomechanical Model and Beyond Douglas L. Mann, Michael R. Bristow

20-The neurohormonal hypothesis: A theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure
Milton Packer. Author links open the author workspace.MD, FACC

21-Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: a review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities Authors and affiliations
Jason J. Gajarsa, Robert A. Kloner, Email author

22-Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction
Authors Angela B.S. Santos, Elisabeth Kraigher-Krainer, Deepak K. Gupta, Brian Claggett, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

23- Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population.
Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen JAMA. 2004;292(3):344.

24- Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, Creaser JA, Stevenson LW Am Heart J. 2000;140(6):840.

- 25- Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC Am J Cardiol. 1996;77(11):1017.
- 26-Differential clinical prognostic classifications in dilated and ischemic advanced heart failure: the EPICAL study. Alla F, Briançon S, Juillière Y, Mertes PM, Villemot JP, Zannad F Am Heart J. 2000;139(5):895.
- 27-Prognosis in severe heart failure: relation to hemodynamic measurements and ventricular ectopic activity. Wilson JR, Schwartz JS, Sutton MS, Ferraro N, Horowitz LN, Reichel N, Josephson ME J Am Coll Cardiol. 1983;2(3):403.
- 28-Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN N Engl J Med. 1992;327(10):685
- 29-Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN N Engl J Med. 1991;325(5):293.
- 30-Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB Am J Cardiol. 1990;65(13):903.

31-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. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F

J Am Coll Cardiol. 1993;22(3):808.

32-Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nague O, Marchandise X, Ducloux G, Lablanche JM J Am Coll Cardiol. 1998;32(4):948.

33-Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L J Am Coll Cardiol. 2001;37(1):183.

34-Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk.

Cappola TP, Felker GM, Kao WH, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK Circulation. 2002;105(14):1663.

35-Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, Greenberg B, Lowes B, Oh J, Plehn JF, Rahko P, St John Sutton M, Eichhorn EJ, BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators J Am Coll Cardiol. 2005;45(7):1064.

36-Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure: incremental prognostic value of QRS duration and a restrictive mitral filling pattern.Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J, Wenzelburger F, Rothenburger M, Grude M, Scheld HH, Eckardt L, Breithardt G, Wichter T J Am Coll Cardiol. 2005;45(7):1072.

37-Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy.Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, Enriquez-Sarano M J Am Coll Cardiol. 2002;40(8):1425.

38-Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction.Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Swedberg K, Udelson JE, Cook T, Traver B, Zimmer C, Orlandi C, Gheorghiade M, Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators JAMA. 2008;299(22):2656.

39-Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure.Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T N Engl J Med. 1984;311(13):819.

40-Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure.Lee WH, Packer M Circulation. 1986;73(2):257.

41-How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review.Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P BMJ. 2005;330(7492):625.

42-Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial.Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R, BEAUTIFUL investigators Lancet. 2008;372(9641):817. Epub 2008 Aug 29.

43-Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction.Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA J Am Coll Cardiol. 1999;33(4):951.

44-The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure.Lee TT, Chen J, Cohen DJ, Tsao L Am Heart J. 2006;151(1):76.

45-Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis.Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HMJ Am Coll Cardiol. 2006;47(10):1987. Epub 2006 Apr 24.

46-The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study.Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, Laniado S, Iaina A J Am Coll Cardiol. 2001;37(7):1775.

47-Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure.Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL N Engl J Med. 2001;345(8):574.

48-Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart).Nolan J,

Batin PD, Andrews R, Lindsay SJ, Brooksby P, Mullen M, Baig W, Flapan AD, Cowley A, Prescott RJ, Neilson JM, Fox KA *Circulation*. 1998;98(15):1510.

49-Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes.Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y *Circulation*. 2001;103(3):369.

50- Statins and congestive heart failure. Martin J1.

51- Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging.Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, Davos CH, Cicoira M, Shamim W, Kemp M, Segal R, Osterziel KJ, Leyva F, Hetzer R, Ponikowski P, Coats AJ *Circulation*. 2003;107(15):1991. Epub 2003 Apr

52-Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program.Kenchiah S, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD, CHARM Investigators *Circulation*. 2007;116(6):627. Epub 2007 Jul 16.

53-Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure.Kistorp C, Faber J, Galatius S, Gustafsson F, Frystyk J, Flyvbjerg A, Hildebrandt P *Circulation*. 2005;112(12):1756. Epub 2005 Sep 12

54-Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC, Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC, Victor Mor-Avi, PhD, FASE, Jonathan Afilalo, MD, MSc, Anderson Armstrong, MD, MSc, Laura Ernande, MD, PhD,

Frank A. Flachskampf, MD, FESC, Elyse Foster, MD, FASE, Steven A. Goldstein, MD, Tatiana Kuznetsova, MD, PhD, Patrizio Lancellotti, MD, PhD, FESC, Denisa Muraru, MD, PhD, Michael H. Picard, MD, FASE, Ernst R. Rietzschel, MD, PhD, Lawrence Rudski, MD, FASE, Kirk T. Spencer, MD, FASE, Wendy Tsang, MD, and Jens-Uwe Voigt, MD, PhD, FESC, Chicago, Illinois; Padua, Italy; Montreal, Quebec and Toronto, Ontario, Canada; Baltimore, Maryland; Creteil, France; Uppsala, Sweden; San Francisco, California; Washington, District of Columbia; Leuven, Liege, and Ghent, Belgium; Boston, Massachusetts

55-Ejection fraction response to upright exercise in hypertension: relation to loading conditions and to contractility Jacques A. Melin, William Wijns, Hubert Pouleur, Annie Robert, Michel Nannan, Patrick M. De Coster, Christian Beckers, Jean-Marie R. Detry

56-Doppler-Derived dp/dt and dp/dt Predict Survival in Congestive Heart Failure Theodore J. Koliass, MD, Keith D. Aaronson, MD, William F. Armstrong, MD, FACC Ann Arbor, Michigan

57-A Simultaneous Study of Doppler-Echo and Catheterization in Noninvasive Assessment of the Left Ventricular dp/dt
ZHIMINGE, M.D., YUNZHANG M., D., PH.D., *WEIGIANKGANG, M.D., *DONGSHEFNAGNM, D., *CARLODSURANM, D.P, H.D.

58-Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy Karl S. Dujardin, MD, Chuwa Tei, MD, Tiong Cheng Yeo, MD, David O. Hodge, MS, Andrea Rossi, MD, James B. Seward, MD

59- Left ventricular outflow tract mean systolic acceleration as a surrogate for the slope of the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship Fabrice Bauer, Michael Jones, Takahiro Shiota, Michael S Firstenberg, Jian Xin Qin, Hiroyuki Tsujino, Yong Jin Kim, Marta Sitges, Lisa A Cardon, Arthur D Zetts, James D Thomas

60-Use and Limitations of E/e' to Assess Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography

Jae-Hyeong Park, MD, PhD^{1,2} and Thomas H. Marwick, MD

61-Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. J F Lewis, L C Kuo, J G Nelson, M C Limacher, M A Quinones

62-Predictors of right ventricular function as measured by tricuspid annular plane systolic excursion in heart failure, Jesper Kjaergaard, Kasper K Iversen, Dilek Akkan, Jacob Eifer Møller, Lars V Kober, Christian Torp-Pedersen and Christian Hassager

63-Two-Dimensional Assessment of Right Ventricular Function: An Echocardiographic–MRI Correlative Study Authors, Nagesh S. Anavekar M.D., David Gerson M.D., Hicham Skali M.D. M.S., Raymond Y. Kwong M.D., E. Kent Yucel M.D., Scott D. Solomon M.D. First published: 28 February 2007

64-Right ventricle myocardial performance index versus Simpson's right ventricle ejection fraction in patients with isolated left ventricle anterior myocardial infarction, Monika Maheshwari, Sita Ram Mittal

65- American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test

this official statement of the american thoracic society was approved by the ATS board of directors march 2002

66-Examination of the Six Minute Walk Test to Determine Functional Capacity in People with

Chronic Heart Failure: A Systematic Review Brittany Pollentier, PT, DPT;¹ Sonya L. Irons, PT, MPT, CCS;¹ Courtney Manfredi Benedetto, PT, MPT;¹ Anne-Marie DiBenedetto, PT, MPT;¹ Dana Loton, PT, MPT;¹ Rebecca Diane Seyler, PT, DPT;¹ Mira Tych, PT, MPT;¹ Roberta A. Newton, PT, PhD, FGSA² ¹ Transitional DPT students, Temple University, Philadelphia, PA ² Professor, Department of Physical Therapy, College of Health Professions, Temple University, Philadelphia, PA

67-Distance covered during a six-minute walk test predicts long-term cardiovascular mortality

and hospitalisation rates in men with systolic heart failure:an observational study Kinga Wegrzynowska-Teodorczyk^{1,2}, Eliza Rudzinska¹, Malgorzata Lazorczyk^{2,3}, Katarzyna Nowakowska², Waldemar Banasiak², Piotr Ponikowski^{2,4}, Marek Wozniowski¹ and Ewa Anita Jankowska^{2,5} ¹Faculty of Physiotherapy, University School of Physical Education, ²Center for Heart Disease, ⁴th Military Academic Hospital, ³University of Information Technology and Management Copernicus in Wroclaw, ⁴Department of Heart Diseases, Wroclaw Medical University, ⁵Laboratory for Applied Research on the Cardiovascular System, Wroclaw Medical University Wroclaw, Poland

68-The Effect of Renal Dysfunction on BNP, NT-proBNP, and Their Ratio Pornpen Srisawasdi, PhD; Somlak Vanavanan, MSc; Charaslak Charoenpanichkit, MD; Martin H. Kroll, MD

69-Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure Giovanni Cioffi, Luigi Tarantini, Stefania De Feo, Giovanni Pulignano, Donatella Del Sindaco, Carlo Stefenelli, Andrea Di Lenarda, Cristina Opasich

