



T.C.
SAęLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU HASTALARDA
AORTİK STİFFNESS İLE EFOR KAPASİTESİ VE
HEART RATE RECOVERY ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mustafa Ferhat Keten

TIPDA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2021



T.C.
SAęLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU HASTALARDA
AORTİK STİFFNESS İLE EFOR KAPASİTESİ VE
HEART RATE RECOVERY ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Mustafa Ferhat Keten

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cevat Kıрма

Doç. Dr. Alev Kılıçgedik

TIPDA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2021

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık ihtisasım boyunca; her zaman desteğini hissettiğim ve birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, tez sorumlusu hocam Prof. Dr. Cevat KIRMA'ya;

Eğitimimize büyük katkıları olan Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN'a, Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ'a, Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Mehmet Muhsin TÜRKMEN'e, Prof. Dr. Ramzan KARGIN'a, Prof. Dr. Selçuk PALA'ya, Prof. Dr. Mehmet Yunus EMİROĞLU'na Prof. Dr. Gökhan ALICI'ya, Prof. Dr. Birol ÖZKAN'a, Doç. Dr. Mehmet Vefik YAZICIOĞLU'na ve Doç. Dr. Regayip ZEHİR'e;

Uzmanlı eğitimim boyunca ve tez sürecimde en büyük desteği veren, ekokardiyografi, katater laboratuvarı ve hastanenin her köşesinde bilgisinden yararlandığım Doç. Dr. Alev KILIÇGEDİK'e;

Tez sürecimin istatistik ve diğer birçok konusunda yardımcı olan Doç. Dr. Ali KARAGÖZ'e

Bilgi ve birikimlerinden faydalandığım başta Doç. Dr. Elnur ALİZADE'ye, Prof. Dr. Gökhan KAHVECİ'ye, Prof. Dr. Taylan AKGÜN'e, Doç. Dr. Çetin Geçmen'e, Uz. Dr. Fatih YILMAZ'a, Uz. Dr. Lütfi Öcal'a, Uz. Dr. Ruken Bengi BAKKAL'a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, çalışkan, emektar asistan arkadaşlarıma ve asistanlığımın son zamanlarında ev arkadaşı olduğum Dr. Doğançan ÇENELİ'ye

Tüm hayatım boyunca benden desteğini esirgemeyen sevgili babam Mustafa KETEN ve sevgili annem Zekiye KETEN'e;

Hayatımdaki önemli birçok adımı birlikte attığım, yaşamıma ayrı bir anlam katan, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman eksik etmeyen, ilkokul arkadaşım ve hayat yoldaşım, sevgili eşim Ayşe PALABIYIK KETEN'e

En içten teşekkürlerimi ve minnettarlığımı sunuyorum.

Dr. Mustafa Ferhat Keten

İstanbul - 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Terminoloji	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Kalp yetersizliği sınıflandırılması	5
2.1.6. Etiyoloji	7
2.1.7. Belirtiler ve Bulgular	8
2.1.8. Tanısal değerlendirme	10
2.1.8.1. Elektrokardiyografi	10
2.1.8.2. Labaratuvar tetkikleri	10
2.1.8.3. Göğüs radyogramı	11
2.1.8.4. Ekokardiyografi	11
2.1.8.5. Nükleer görüntüleme	13
2.1.8.6. Kardiyak manyetik rezonans	13
2.1.8.7. Kardiyopulmoner egzersiz testi	14
2.1.8.8. Koroner anjiyografi	14
2.1.8.9. Sağ kalp kataterizasyonu	14
2.1.9. Kalp yetersizliği tedavisi	15
2.1.9.1. Yaşam tarzı kontrolü ve ilaç dışı tedaviler	15
2.1.9.2. Farmakolojik tedavi	15

2.1.9.2.1 Anjiotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörleri ve Anjiotensinojen reseptör blokerleri	16
2.1.9.2.2. Beta blokerler	16
2.1.9.2.3. Minarelokortikosteroid reseptör antagonistleri(MRA).....	16
2.1.9.2.4. Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü (ARNİ)	17
2.1.9.2.5. İvabradin	17
2.1.9.2.6. Diüretikler	17
2.1.9.2.7. Digoksinler	18
2.1.9.2.8. Hidralazin-isosorbidinitrat kombinasyonu	18
2.1.9.3. Cerrahi dışı cihaz tedavisi	18
2.1.9.3.1. İmplant kardiyak defibrilatör(ICD)	18
2.1.9.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi(CRT)	19
2.1.9.4. Kalp yetersizliğinde cerrahi tedavi.....	19
2.1.10. Kalp yetersizliğinde prognoz	19
2.2. AORTİK STİFFNESS.....	21
2.2.1. Genel bilgiler ve tanımlar	21
2.2.2. Patofizyoloji	22
2.2.3. Aortik stiffness için risk faktörleri	23
2.2.4. Aortik stiffness ölçüm yöntemleri	23
2.2.4.1. Aplanasyon tonometrisi ve osilometrik ile ölçüm.....	23
2.2.4.2. Ekokardiyografi ile ölçüm.....	24
2.2.5. Bazı hastalık durumlarında aortik stiffness ve önemi	24
2.2.6. Farmakolojik tedavilerin aortik stiffness üzerine etkisi	26
2.2.7. Aeorobik egzersizin aortik stiffness üzerine etkisi	26
2.3. KALP HIZI TOPARLAMASI	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel analiz	30
4. BULGULAR.....	32
4.1. NHYA Sınıf 1 ve 2 olarak alınmış iki grubun demografik özellikleri, hemodinami ve labaratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	32

4.2. Efor testi öncesi ve sonrası ekokardiyografik bulguların ve Pro-BNP'nin karşılaştırılması	34
4.3. Efor testi öncesi ve sonrası NHYA sınıf 1 ve NHYA sınıf 2 hastaların ekokardiyografik bulgularının ve Pro-BNP'nin karşılaştırılması.....	36
4.4. Stiffness indeksinin egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	38
4.5. Pearson Elastik Modulusun egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	40
4.6. Aortik Distensibilitenin egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli analizi	42
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	48
6.1. Çalışmanın kısıtlılıkları	48
7. KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

ACEI	: Anjiotensinejen dönüştürücü enzim inhibitörü
ARB	: Anjiyotensinojen resöptör blokeri
ARNI	: Anjiotensinojen resöptör ve neprisilin inhibitörü
AS	: Aortik Stiffness
BB	: Beta bloker
BNP	: Brain natriüretik peptit
CRT	: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
GLS	: Global longitunal strain
ICD	: İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör
KHT	: Kalp hızı toparlaması
KMR	: Kardiyak manyetik rezonans
MRA	: Mineralokortikostreoid reseptör antagonisti
NHYA	: New York kalp cemiyeti
NT-proBNP	: N-terminal propeptit brain natriüretik peptit
ODEF-KY	: Orta derece ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PWV	: Pulse wave velosite
TAPSE	: Triküspit anüler plan sistolik yer değiştirme

TABLÖLAR

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre tanımlamaları	3
Tablo 2: NYHA fonksiyonel kapasite sınıflaması	6
Tablo 3: ACC/AHA kalp yetmezliği sınıflaması	6
Tablo 4: Kalp yetersizliği belirti ve bulguları	9
Tablo 5: Kalp yetersizliğinde sağkalım için genel klinik göstergeler	21
Tablo 6: NYHA sınıf 1 ve sınıf 2 alınarak oluşturulmuş grupların demografik özelliklerinin, hemodinami ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması ..	33
Tablo 7: NYHA sınıf 1 ve sınıf 2 olarak alınmış grupların efor testi bulgularının karşılaştırılması	34
Tablo 8: Efor testi öncesi ve sonrası ekokardiyografik bulguların ve Pro-BNP'nin karşılaştırılması	35
Tablo 9: Efor testi öncesi ve sonrası NYHA sınıf 1 ve NYHA sınıf 2 hastaların ekokardiyografik bulgularının ve Pro-BNP'nin karşılaştırılması	37
Tablo 10: Stiffness indeksinin egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi	39
Tablo 11: Pearson Elastik Modulusun egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi.....	42
Tablo 12: Aortik Distensibilitenin egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi.....	43

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Stiffnes indeksin egzersiz sonrası ortalama değerinin, NHYA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç stiffness indeks arasındaki etkileşimi 40
- Şekil 2:** Pearson elastik modulusun egzersiz sonrası ortalama değerin, NHYA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç pearson elastik modulus arasındaki etkileşimi 41



ÖZET

Giriş ve Amaç: Sol kalp yetmezlikli hastalarda artmış kompliyans ve buna bağlı olarak artmış afterload mevcuttur. Aortik stiffness, kalp yetmezliği hastalarında artmış olarak görülmüş, morbidite ve mortalite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada sol ventrikül sistolik yetmezliği olan NYHA sınıf 1 ve 2 hastalarda treadmill egzersiz testi parametreleri ile 2D M-mode ekokardiyografik olarak ölçülen asendan aortanın elastik özellikleri arasındaki ilişki ve efor kapasitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza; düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (EF < %45) olan, 18-70 yaş arası, sinüs ritminde ve ekokardiyografik görüntü kalitesi yeterli olan, egzersiz ekg testi yapabilecek ayaktan poliklinik başvurusu olan 42 adet kompanse hasta dahil edildi. Egzersiz testi öncesinde ekokardiyografik parametreleri kaydedildi. Aortik ölçümler iki boyutlu M-mode ekokardiyografi ile alındı. Egzersiz testi verileri istirahat ve pik olmak üzere ayrı ayrı kaydedildi. Egzersiz testi sonrası tekrar ekokardiyografi laboratuvarına alınarak ölçümleri alındı.

Bulgular: Tüm hastalar NYHA sınıf 1 ve 2 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sınıflar arası kan parametreleri ve demografik verilerde anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi. Efor verilerine bakıldığında NYHA sınıf 1 grubun ortalama efor kapasite istatistiksel olarak anlamlı olmak üzere daha fazla saptandı. Efor öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametreler değerlendirildiğinde; aortik stiffness, aortik strain, aortik distensibilite ve pearson elastik modulusta istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler saptandı. NYHA 2 sınıfı hastaların efor öncesi aortik stiffness, pearson elastik modulus parametreleri bazalde daha yüksek saptanmış olup efor sonrası da yine NYHA sınıf 1 hasta grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Efor sonrası aortik stiffness, aortik distensibilite ve pearson elastik modolusu öngörmede NYHA sınıfı ve bazal aortik elastik ölçümler istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde öngördürücü olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma ile sol ventrikül yetersizliği olan NYHA sınıf 1 ve 2 hastalarda 2D M-mode ekokardiyografi ile ölçülen egzersiz öncesi aortik stiffness, ve NYHA sınıfının (2 vs 1) egzersiz sonrası artmış aortik stiffness ile ilişkili olduğu ve

NYHA sınıf 2 grubundaki hastaların egzersiz kapasitesinin NYHA sınıf 1 e göre daha düşük olduğu dolayısıyla aortik stiffness daki artışın egzersiz kapasitesinin göstergelerinden biri olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Aortik stiffness, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, egzersiz ekg testi, aortik distensibilite, fonksiyonel kapasite



ABSTRACT

Introduction and Aim: Patients with left heart failure have increased compliance and consequently increased afterload. Aortic stiffness was observed to be increased in heart failure patients, and it is known to be associated with morbidity and mortality. In this study, it was aimed to evaluate the relationship between the treadmill exercise test parameters and the elastic properties of the ascending aorta measured by 2D M-mode echocardiography and its relationship with functional capacity in NYHA class 1 and 2 patients with left ventricular systolic failure.

Materials and Methods: In our study; 42 compensated patients with low ejection fraction heart failure ($EF < 45\%$), aged 18-70 years, with sinus rhythm and adequate echocardiographic image quality, and who were admitted to the outpatient clinic who could perform exercise ECG testing were included. Echocardiographic parameters were recorded before the exercise test. Aortic measurements were taken with two-dimensional M-mode echocardiography. Exercise test data were recorded separately as resting and peak. After the exercise test, patients were taken to the echocardiography laboratory again and the measurements were repeated.

Results: All patients were divided into two groups as NYHA class 1 and 2. No statistically significant difference was observed in blood parameters and demographic data between groups. When the data about physical condition were examined, the mean exercise capacity of the NYHA class 1 group was found to be higher, being statistically significant. When echocardiographic parameters are evaluated before and after exertion; statistically significant changes were detected in aortic stiffness, aortic strain, aortic distensibility and Pearson elastic modulus. Pre-exercise aortic stiffness and pearson elastic modulus parameters of NYHA 2 class patients were found to be higher at baseline, and after exertion against NYHA class1 group. NYHA class and basal aortic elastic measurements were found to be statistically significant predictors of post-exercise aortic stiffness, aortic distensibility and pearson elastic modulus.

Conclusion: In this study, it was determined that pre-exercise aortic stiffness measured by 2D M-mode echocardiography in NYHA class 1 and 2 patients with left ventricular failure, and NYHA class (2 vs 1) were associated with increased aortic

stiffness after exercise. It has been also shown that NYHA class 2 patients have lower exercise capacity, therefore the increase in aortic stiffness is one of the indicators of exercise capacity.

Keywords: Aortic stiffness, heart failure with low ejection fraction, exercise ECG test, aortic distensibility, functional capacity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sol ventriküler sistolik fonksiyonunun sadece bir göstergesidir fakat egzersiz toleransını tam yansıtmaz. NYHA sınıfı ve pik VO₂'nin birlikte hafif -orta kalp yetmezliği olan hastalarda sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (1)

Kalp yetmezlikli hastalarda sıklıkla bozulmuş aortik kompliyans dolayısıyla artmış afterload mevcuttur.(1) Aortik stiffness ve diğer aortik elastikiyetini belirleyen ölçümler afterload ilişkisi olması ve dolayısıyla sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkilidir.

Biz bu çalışmamızda kalp yetmezliği olan NHYA sınıf 1 ve NHYA sınıf 2 olan hastalarda egzersiz testi ile ekokardiyografik yöntemle ölçülen asendan aorta elastik özelliklerinin fonksiyonel kapasite, egzersiz kapasitesi ve kalp hızı toparlaması(KHT, heart rate recovery(HRR)) arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği, fonksiyonel ve/veya yapısal bozulma sonucunda istirahat ya da efor sırasında ventrikül doluş basınçlarında artma, kalp debisinde azalma ile karakterize; tipik belirti(ayaklarda şişlik, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk gibi) ve/veya bulguların(juguler venöz basınçta artış, akciğerde ince krepitan raller, ayak bileğinde ödem, karında şişlik) bulunduğu klinik bir sendromdur.(2)

Halen kullanılan kalp yetersizliği(KY) tanımı, klinik bulgu ve belirtiler görüldüğü zamanla sınırlıdır. Bulgu ve belirtiler başlamadan önce, hastalar KY prekürsörü olan asemptomatik fonksiyonel ve/veya yapısal kardiyak anormallikler olan sistolik ya da diyastolik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile başvurabilirler. Bu prekürsörlerin önceden belirlenmesi önemli olup, bunlar kötü prognostik gösterge ile ilişkilidir. Kalp yetersizliğinin asemptomatik dönemde tanınması ve tedavi edilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltabilir.(3)

KY tanısında, altta yatan nedenin belirlenmesi önemlidir. Altta yatan neden genellikle sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona neden olan miyokardiyal hastalıktır. Bunun yanında, kapak hastalıkları, endokard, perikard, kalp ileti ve ritm sistemindeki bozukluklar KY'ye neden olabilir. Altta yatan nedenin saptanması tedavi seçenekleri ve spesifikliğı açısından önemlidir.(kapak hastalıklarında, kapak tamiri ya da replasmanı, taşikardiyomiyopatide ritm bozukluğu tedavisi, düşük ejeksiyon fraksiyonlu(EF) hastalarda farmakolojik tedavi, hormonal bozukluklara bağlı KY'de spesifik tedavi vb.)(2)

2.1.2 Terminoloji

Kalp yetersizliği terminolojisi esas olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçümlerine dayanmaktadır. Kalp yetersizliği, normal EF'li($EF \geq 50$, korunmuş EF'li kalp yetersizliği(HFpEF)) olanlardan düşük EF'li ($EF < 40$, düşük EF'li kalp yetersizliği(HFrEF)) olanlara geniş bir spektrum içerir. Son zamanlarda, sol ventrikül EF'si $40-49$ arasında olan hastalar, orta düzey EF'li kalp yetersizliği(HFmEF) olarak tanımlanan gri alanı temsil etmektedir.(Tablo-1) (2). Sol ventrikül EF ölçümüne

dayanan hastaların ayrımı, komorbiditeler, demografik özellikler, altta yatan farklı nedenlerden ve tedaviye yanıt nedeniyle önemlidir.(4)

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin ejeksiyon fraksiyonuna göre tanımlamaları

Kalp yetmezliği tipi		DEF-KY	ODEF-KY	KEF-KY
Kriterler	1	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a
	2	SolVEF < %40	SolVEF % 40-49	SolVEF ≥%50
	3	-	1. Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme ^b 2. En az bir ek kriter : a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SolVH ve/veya SolAG) b. Diyastolik işlev bozukluğu	1. Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme ^b 2. En az bir ek kriter : a. İlişkili yapısal kalp hastalığı (SolVH ve/veya SolAG) b. Diyastolik işlev bozukluğu

BNP: B-tipi natriüretik peptid; DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KY : Kalp yetersizliği; NT-proBNP: N-ucu pro-B tipi natriüretik peptid; ODEF-KY : Orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; SolAG : Sol atriyal genişleme; SolVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SolVH : Sol ventrikül hipertrofisi

^aBulgular kalp yetmezliğinin erken döneminde(özellikle KEF-KY) ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir.

^bBNP>35 pg/ml ve/veya NT-proBNP>125 pg/mL.

2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp yetersizliğinin global insidan ve prevalansı, KY nedeni ile hastane yatışı ve ölümlerin artması nedeni ile hızla artmaktadır. KY prevalansı kalp hastalıkları tedavisi(aritmi, miyokard enfarktüsüne perkütan koroner girişim uygulamaları, kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi gibi.) ile birlikte yaşam süresinin uzaması nedeniyle artmaya devam etmektedir. KY, dünyada yaklaşık olarak 23 milyon insanı

etkilemektedir. ABD’de yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda, 5.7 milyon KY hastasının olduğunu ve bu rakamların 2030 yılına kadar prevalansın tahminden %25 daha fazla olacağını öne sürmektedir.(5) KY prevalansı, Avrupa popülasyonunda ise ABD’dekine benzer şekilde % 0,4 ile % 2 arasında görülmektedir.(6) Türkiye’de yapılan HAPPY çalışmasındaki sonuçlara göre KY prevalansı %2,9 saptanmıştır.(7)

Kalp yetersizliği prevalansı yaşla birlikte artmakta olup özellikle 65 yaş üzeri kişilerin % 4 ile % 8 arasında etkilemektedir. KY’nin insidansı erkeklere oranla kadınlarda düşük olmasına rağmen, kadın popülasyonun daha uzun yaşaması nedeni ile KY vakaları kadınlarla erkekler arasında dengelenmektedir. KY vakalarının yaklaşık yarısını KEF-KY oluşturmaktadır. (8)

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY prevalansı kadınlarda daha sık görülür ve yaşla birlikte artmaktadır.(5) KEF-KY prevalansı, KEF-KY tanısının daha sık konması ve tanınması ve yaş ortalamasının artması ile birlikte artmaktadır.(9) Türkiye’de yapılan HAPPY çalışmasında, EF< %50 olan grupta erkek cinsiyet prevalansı yüksek olup, EF> %50 grupta ise kadın prevalansı yüksektir. Toplamda KY prevalansına bakıldığında kadın ve erkek prevalansları birbirine benzer olduğu görülmüştür.(10)

2.1.4. Patogenezi

Kalp yetersizliği belirli bir miyokard hasarından sonra miyokard fonksiyonlarını bozularak dolum basınçlarının artıp, stroke volümün azaldığı progresif ilerleyen bir rahatsızlıktır. Stroke volüm ventrikülün sistolde attığı kan miktarı anlamına gelir. Stroke volümün azalmasına yanıt olarak vücutta bazı kompensatuvar mekanizmalar gelişir. Bu kompensatuvar mekanizmalar erken dönemde yararlı görüldüğü halde, kronik dönemde zararlı olduğu izlenmiştir.

- Nörohormonal aktivasyon: Stroke volümün azalması ile birlikte kompensatuvar olarak kalp daha fazla sayıda kasılma ve daha güçlü kasılma sağlayarak dakikada atılan kan miktarını arttırmaya çalışır. Bunu da sempatik sinir sistemini aktive ederek yapar. Başlarda bu sistem faydalı olsa da kronik süreçte zararlı olduğu izlenmiştir. Sempatik sinir sisteminin devamlı aktive olması, ilerleyen dönemlerde kalbin beta adrenerjik sisteme cevabını azaltır. Bu aktivasyon zamanla kalpte miyosit hipertrofisi, fibrozis ve nekroza neden

olarak kısır döngüye neden olur. Sempatik sinir sistemin aşırı aktive olması ekstra kardiyak bazı etkilere de sebep olur. Renin anjiotensinojen sistemini(RAS) aktive eder ve sodyum ve sıvı tutulmasına neden olur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonundan başka nörohormanal mekanizma ise RAS aktivasyonudur. KY ile birlikte stroke volüm azalır ve böbreklere gelen kan azalır. Böbreklerdeki hipoperfüzyon ve semptomatik sistemin aşırı aktive olması ile birlikte renin salınımı artar. Renin salınımı anjiotensinojen ve aldosteron sistemini aktif hale getirerek su ve tuz tutulumuna neden olur. KY’de bu maddelerin fazla salınması kalp ve damar sistemi üzerine ciddi zarar verdiği kanıtlanmıştır.(10)

- Sol ventrikül yeniden şekillenmesi: Nörohormanal aktivasyon kavramı KY’de birçok belirti ve bulguyu açıklasa da nörohormanal aktivasyonu hedef alan tedavilerle birlikte kalp yetmezliği yavaşlasa da kalp yetersizliği yavaş yavaş ilerlemeye devam etmektedir ve bundan dolayı sadece nörohormonal aktivasyonla olan açıklamanın yetersiz kaldığını düşünülmektedir.(9) Sol ventrikülün yeniden şekillenmesi sol ventrikül fonksiyonlarının zamanla bozulmasıyla direkt ilişkilidir.(11) Bu süreçte, miyositlerde, matriks proteinlerinde olan değişikliklerle birlikte kalbin geometrisinde yapısında değişiklikler izlenir. Miyositlerde kasılma ve gevşeme bozuklukları, hipertofi, miyosit kaybının devam etmesi, kalpteki beta resöptörlerde duyarsızlaşma en önemli değişikliklerdir. Başka bir mekanizma olarak, kardiyak hasara yanıt olarak salınan sitokinlerin(TNF, IL-1) lokal inflamasyona neden olduğu ve süreci hızlandırdığı belirlenmiştir. Hatta TNF’nin artması ile adverse olaylar arasında ilişki olduğu bulunmuştur.(12)

2.1.5. Kalp yetmezliği sınıflandırması

Kalp yetersizliği olan hastalar semptomlarına ve hastalığın evresine göre sınıflandırılırlar. New York Kalp Cemiyeti(NHYA) fonksiyonel kapasiteye göre sınıflarken(Tablo-2), Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kalp Derneğinin (ACC/AHA) sınıflaması hastalık gelişim ve ilerlemesi ile ilgilidir.(13,14)(Tablo-3) Her iki sistemin de kullanılması hekimler arası iletişim, hastanın prognozu ve takibi

açısından önemlidir. Ayrıca bir de akut koroner sendromlarda kullanılan KİLLİP sınıflaması mevcuttur ve 30 günlük mortaliteyi öngörmede güçlü bir sınıflamadır.(15)

Tablo 2: NHYA fonksiyonel kapasite sınıflaması

NHYA sınıf 1	Fiziksel aktiviteyle kısıtlanma olmaz. Basit fiziksel egzersizle birlikte semptom oluşmaz.
NHYA sınıf 2	Fiziksel aktivite ile hafif kısıtlılık oluşur. İstirahat sırasında semptom yoktur ancak günlük yapılan hafif işlerde kalp yetmezliği semptomları oluşur.
NHYA sınıf 3	Fiziksel aktivite ile belirgin kısıtlanma vardır. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar
NHYA sınıf 4	Semptom olmadan fiziksel aktivite yapamaz hatta istirahatte bile semptomları mevcuttur.

Tablo 3: ACC/AHA kalp yetmezliği sınıflaması

Evre A	Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riski olan hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin bulgu ve semptomları yoktur. Ventriküllerde ve kapaklarda yapısal veya fonksiyonel bozukluklar yoktur. Örneğin; sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus.
Evre B	Yapısal kalp hastalığı mevcuttur. Bu hastaların kalp yetersizliği olma ihtimali yüksektir. Kalp yetersizliği semptomları ve/veya bulguları yoktur. Örneğin miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, kapak hastalıkları, aritmiler gibi.
Evre C	Altta yatan kalp hastalığı nedeniyle hâli hazırda ya da önceden kalp yetersizliği semptomları olması.
Evre D	İleri düzey tedavilere rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalardır. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örneğin; hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç tedavisi alan hastalar veya mekanik dolaşım için destek cihazı uygulanan hastalar.

2.1.6. Etiyoloji

Kalp yetersizliğinin dünyanın çeşitli bölgelerinde değişkenlik gösteren çeşitli nedenleri mevcuttur. Kalp yetersizliği etyolojisinde mütabık kalınmış tek bir sınıflama yoktur. Birçok hastanın kalp yetersizliğine neden olan kardiyovasküler ve/veya nonkardiyovasküler nedenleri mevcuttur. Bu farklı etyolojilerin tanınması, tedavinin çeşidine karar verilmesi dolayı önemlidir.(2) KY etyolojileri :

■ Miyokard hastalıkları

1- İskemik kalp hastalığı

- Miyokardial skar
- Miyokardial hibernasyon/stunnig
- Epikardial koroner arter hastalığı
- Bozulmuş koroner mikrosirkülasyon
- Endotelyal disfonksiyon

2- Toksik hasar

- Madde kullanımı : Alkol, amfetamin, kokain
- İlaçlar : Trastuzumab, antrasiklin kemoterapotikler, NSAİD,
- Radyasyon
- Ağır metaller : Bakır, cobalt, demir

3- İmmünolojik ve inflamatuvar hasarlar

- Enfeksiyöz: bakteri, mantar, parazit(Chagas hastalığı), virüsler(HIV)
- Nonenfeksiyöz : otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar, lenfosittik miyokardit, hipereozinofili miyokarditi

4- İnfiltrasyon

- Malignansi: metastaz ya da direk infiltrasyon
- Malignansi dışı hastalıklar: Fabry hastalığı, amiloidoz tipleri, hemokromatozis, sarkoidozis
- Genetik nedenler: Sol ventrikül nonkompaction, HCM, ARVD
- Metabolik nedenler:
 - Hormonal: Büyüme hormonu azlığı, hipertiroidi, hipotiroidi, paratiroid hastalıkları, diyabetes mellitus
 - Hormonal dışı: Tiamin eksikliği, demir eksikliği, selenyum eksikliği

- Anormal dolum ve yüklenme durumları
 - 1- Hipertansiyon
 - 2- Kalp kapak hastalıkları ve doğumsal kardiyak defektler
 - 3- Perikardial ve endokardial hastalıklar: perikardial efüzyon, konstriktif perikardit, FMF gibi.
 - 4- Yüksek debiye maruz kalma durumları: anemi, gebelik, tirotoksikoz, arteriovenöz fistül
 - 5- Volüm yüklenmesi: iatrojenik, böbrek yetmezliği
- Aritmiler
 - 1- Taşikardiler : atrial taşiaritmiler, ventriküler, supra ventriküler aritmiler
 - 2- Bradikardiler : sinüs nod disfonksiyonu, iletim bozuklukları(sol dal bloğu gibi)

2.1.7. Belirtiler ve Bulgular

Kalp yetmezliği tanısı ile evrelerde belirti ve bulgu vermediği için tanı gecikebilir.(KY'nin belirti ve bulguları daha çok su ve tuz tutulumuna bağlı periferik ödem, akciğerde raller gibi bulgulardır ve spesifik değildir.(Tablo-4) Bu bulgular erken dönemlerde diüretik tedavi ile gerileyebilir. Juguler venöz basınçta dolgunluk ve kalp vurusunun palpasyonundan apikale kayması gibi spesifik bulgular olsa da bunları tespit etmek zordur ve klinisyenler arası farklılıklar gösterebilir.(16,17) Obezite, ilerleyen yaş ve bazı akciğer hastalıkları belirti ve bulguların saptanmasında zorluk olarak karşımıza çıkabilir.(18) KY hastası gençler etyoloji, klinik sonuç ve bulgular itibari ile yaşlılardan farklılık gösterebilir.(19,20)

Tablo 4: Kalp yetersizliği belirti ve bulguları

Belirtiler		Bulgular	
Tipik		Spesifik	
Nefes darlığı Ortopne Paroksizmal nokturnal dispne Egzersiz toleransında azalma Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması Ayak bileği ödemi		Juguler venöz dolgunluk artışı Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi (S3 gallop ritmi) Apikal vurunun sola kayması	
Daha az tipik		Daha az spesifik	
Gece gelen öksürük Hışıltı (wheezing) Şişkinlik hissi İştahsızlık Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) Depresyon Çarpıntı Senkop Bendopne(öne eğilmekle nefes darlığı olması)(31)		Kilo artışı (>2kg/hafta), Kilo kaybı (ileri evrede), Kaşeksi Akciğer krepitasyonu, Periferik ödem Taşikardi Düzensiz nabız Takipne Cheyne stokes solunumu Hepatomegali Asit Soğuk ekstremiteler Oligüri Daralmış nabız basıncı	

Hastalardan detaylı anamnez almak önemlidir. Altta yatan etyolojide kardiyak hasar nedenleri olabilecek miyokard enfarktüsü, miyokardit gibi hastalıkların öyküsünü almak önemlidir. Çünkü bu hastalarda KY olması daha olası iken, öyküde özellik olmayan hastalarda olasılık daha düşüktür. Hastanın her başvurusunda semptomları ve bulguları detaylı şekilde değerlendirilmelidir. Düşük debi ve konjesyon belirtileri sorgulanmalı, bulguları not edilmelidir. Hastanın verilen tedaviye yanıtı değerlendirilmeli, tedavi yetersiz ise dikkatli şekilde tekrar değerlendirilmelidir.

(2)

2.1.8. Tanısal Değerlendirme

2.1.8.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Kalp yetersizliği belirti ve bulguları olan hastalarda ilk basamakta mutlaka EKG ile değerlendirme yapılmalıdır.(9) KY hastalarında EKG genellikle nonspesifiktir ve nadiren normal olarak saptanır.(21,22) EKG'deki bazı bilgiler kalp yetersizliği etyolojisinde(miyokard enfarktüsünde Q dalgası bulunması ve R dalga progresyon kaybı gibi) ve tedavi sürecinde(atrial fibrilasyonda antikoagülasyon, geniş QRSli hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi(CRT)) yardımcı olabilir.

24 saat ritim holter ise sıklıkla altta yatan aritmileri saptanmasında önemli olabilir.(23)

2.1.8.2. Laboratuvar tetkikleri

Kalp yetersizliği hastalarında ilk basamak bakılması gereken kan tahlilleri mevcuttur. Bunlar sodyum, potasyum, üre, kreatinin, ALT, AST, glukoz, lipid profili, tiroid hormonları, demir, ferritin saturasyonu gibi tetkiklerdir.(24) Natriüretik peptitler teşhiste ve prognozda önemlidir. Bazı hastalarda etyolojisinde hemakromatozis, feokromasitoma, amiloidoz, Fabry hastalığı, otoimmün hastalıklar gibi nedenlerden şüphe edildiğinde onlara yönelik spesifik testlemeler yapılmalıdır.(9) Kalp yetersizliğinin özellikle akut dekompanseasyon dönemlerinde sodyum değerlerinde bozulma izlenir. Hiponatremi genellikle hipervolemik hiponatremi olarak değerlendirilir. Hiponatremi kendini bilinç bulanıklığı, kas eklem sisteminde güçsüzlük, halsizlik, bulantı ve kusma şeklinde gösterebilir. Hiponatremi hastane yatışı ve mortalite ile ilişkilidir.(25,26) KY hastalarında, hematolojik parametrelerde bozulma siktir ve hastaların yaklaşık % 40'ında görülür. Anemi KY hastalarında egzersiz intoleransının daha da azalmasına neden olur ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.(27) Akut dekompanse KY ile yapılan yatışlarda, hastaların neredeyse %70'inde bozulmuş böbrek fonksiyonları ve glomerüler filtrasyon hızında azalma izlenmiştir.(28) KY hastalarında, komorbid durumlar, kardiyak outputun azalması ile olan renal hipoperfüzyon ve renal konjesyon hastaların böbrek fonksiyonlarının bozulmasını katkı sağlar. Hastaların üre ve kreatinin değerleri mortalitenin güçlü bir ön gördürücüsüdür.(29)

Natriüretik peptitlerin(NP) kullanımı son yıllarda artmıştır. Natriüretik peptit kullanımı tanı ve prognozda önemlidir. Natriüretik peptitler ekokardiyografiye ulaşımın kısıtlı olduğu zamanlarda KY tanısında şüphe duyulduğunda kullanılabilir. Natriüretik peptitler cut-of değerin altında ise kardiyak nedenlerin dışlanmasında kullanılır. Yüksek ise mevcut klinik bulgular ve ekokardiyografi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır. Akut olmayan KY de natriüretik peptitlerin cut-of değerleri şu şekildedir: NT-proBNP 125 pg/ml, BNP 35 pg/ml. Akut durumlarda ise cut-of değerler NT-proBNP 300 pg/ml, BNP 100 pg/ml'dir. Akut olmayan durumlarda, akut durumlara göre NT-probnp ve BNP'nin spesifitesi ve spesifikliğı düşüktür.(30) DEF-KY ve KEF-KY'nin tanısında kullanılabilir ve cut-of değerleri benzerdir. Fakat KEF-KY de natriüretik peptitler genellikle daha düşüktür.(31) Bazı nonkardiovasküler ve kardiyovasküler durumlarda KY dışında da NP'ler yüksek olabilir.(Böbrek yetmezliğı, atrial fibrilasyon gibi) Bu durumlar NP'lerin yorumlamasını güçleştirebilir.(32) Obez hastalarda NP'ler farklı şekilde düşük olabilir.(33)

2.1.8.3. Göğüs radyogramı

Göğüs radyogramı KY'de tamamen normal olacağı gibi, bazı hastalarda kardiyotorasik oran artmış izlenebilir.(34) Özellikle akut durumlarda plevral efüzyon ve plevral ödem mevcudiyeti KY 'nin tanınmasında yardımcıdır. Ayrıca altta yatan pulmoner hastalık mevcudiyeti göğüs radyogramı ile anlaşılabilir.

2.1.8.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kalbin yapısal(ventrikül hacim ve kütleleri, atrium hacim ve kütleleri gibi.) ve işlevsel fonksiyonları(sistolik fonksiyonları, duvar hareketleri, diyastolik fonksiyonlar gibi.) ile ilgili bilgi sağlar. Ekokardiyografi standart olarak 2D, doppler ekokardiyografi ve M Mod ekokardiyografi görüntüleme modalitelerinin kombinasyonu olarak yapılır.(8)

M mod ve 2D ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları, sol ventrikül çapı, ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül duvar hareketleri, segment hareket kusurları, atrium çapları, volümleri, sol ventrikül duvar kalınlıkları gibi birçok bilgi elde edilebilir.

Doppler ekokardiyografi ile ise kalp atım hacmi, diyastolik fonksiyonlar, renkli doppler ile kapak fonksiyonları değerlendirilebilir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül işlevleri değerlendirilirken en yaygın yöntem ejeksiyon fraksiyonunun(EF) ölçülmesi ile yapılır. EF'yi değerlendirme en yaygın önerilen yöntem modifiye bi-plan simpson yöntemidir. Bu yöntem için ekojenitenin iyi olması ve endokard sınırlarının net şekilde görülmesi önemlidir. Endokard sınırının net seçilemediği durumlarda kontrast çalışma ile endokard sınırının belirlenmesi önerilir.(35) Başka bir EF değerlendirme yöntemi olan Teicholz yöntemi doğrusal ve bazalden ölçülerek kullanılan bir yöntem olduğundan bölgesel duvar hareket kusurları ve görüntünün oblik kesilme durumlarında yanlış ölçümler verebilir ve önerilmemektedir. Aynı zamanda görsel EF değerlendirilmesi de önerilmemektedir. (36)

Korunmuş EF'li ve ODEF-KY'li hastalarda kalp yetmezliğine neden olan durumun sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğundan çok diyastolik fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir.(37,38) Ekokardiyografide diyastolik fonksiyon değerlendirmesi doku doppler ve mitral akım hızları ölçülerek yapılır. Doku dopplerde mitral anulusun septal ve lateral bölgelerinden ölçümler alınarak ortalaması alınır. Septal $e' > 8$ cm/s, lateral $e' > 10$ cm/s olması beklenmektedir. KY hastalarında bu değerler nadiren normaldir ve e' genellikle 8cm/s'nin altındadır. Ayrıca mitral akım hızından elde edilen E dalgası ile e' ortalamasının birbirine oranı sol ventrikül dolum basıncı hakkında ve sol ventrikül diyastol sonu basınç hakkında bilgi verir. $E/e' > 15$ in üstünde olması diyastolik disfonksiyonu gösterir ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının 25 mm Hg üstünde olduğunu düşündürür. Ayrıca mitral akım üzerinden elde edilen deselerasyon zamanı da hızlı boşalmayı gösterdiği ve gevşeme bozukluğunu gösterir. Deselerasyon zamanının 150 ms altında olması ciddi diyastolik disfonksiyonu gösterir. Atrial fibrilasyon varlığı tanıyı güçlendirir.(39) KEF-KY' de bunların yanında atirumların genişlemesi, sol ventrikül duvar kalınlıklarında artış izlenebilir.

Son zamanlarda, ekokardiyografik olarak yeni bir yöntem olan strain çalışmaları başlamıştır. Apikal dört boşluk, üç boşluk ve iki boşluk görüntüler alınarak, miyokard üzerinden noktalama yöntemi ile duvar hareketlerini global olarak ölçümü hacim ölçümleri sonucunda belli bir formülle strain değeri ve global strain

EF'si hesaplanabilir. Strain ölçümleri KY'nin özellikle ilk evrelerinde EF'ye yansımadağı dönemlerde etkilenebildiğı için önemlidir. Standart yöntemlerle saptanamayan dönemde strain ile bozulma görölirse hastaların geri dönüşümsüz KY'ye ilerlemesi engellenebilir ve erken tedavi başlanabilir.(40)

Ekokardiyografik olarak KY hastalarında ve tüm diğler hastalarda sağ ventrikülün detaylı değeriendirilmesi önemlidir. Sağ ventrikül ve sağ atrium boyutları, hacimleri, sistolik fonksiyonları detaylıca değeriendirilmelidir. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonu triküs pit anuler plan sistolik hareket(TAPSE) ve doku doppler ile bakılan triküs pit sistolik anüler hız(s') dikkatlice değeriendirilmelidir. TAPSE, M mod değeriendirme ile elde edilir. TAPSE<15-17 mm ve s'<9 cm/s olması sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının bozulduğı anlamına gelmektedir. Aynı zaman da triküs pit yetersizliğı(TY) jeti üzerinden hesaplanan tahmini sistolik pulmoner arter basıncı(PABs) ve IVC çap ve varyasyonuna göre tahmin sağ atrium basıncı hesaplanması önemlidir. Yine sağ ventrikülde de tıpkı sol ventrikülde olduğı gibi strain çalışmaları yapılabilir.

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi, dinamik mitral yetersizliğı ve düşük akımlı düşük gradientli aort darlığı durumlarında kullanılabilir.(41,42)

2.1.8.5. Nükleer görüntüleme

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi(SPECT), iskemi ve miyokardial canlılığı değeriendirmede kullanılır.(43) Gated SPECT, ventriküler hacimler ve fonksiyon hakkında bilgi verebilir, fakat iyonizan radyasyon dezavantajı bulunmaktadır. Ayrıca transtiretin kardiyak amilodiyozdan şüpheniildiğinde, 3,3-difosfono-1,2 propanodikarboksilik asit(DPD) sintigrafisi kullanılabilir.(44) Ayrıca miyokard iskemi ve canlılıkta proton emisyon tomografi(PET), SPECT ile veya tek başına kullanılabilir.

2.1.8.6. Kardiyak manyetik rezonans(KMR) görüntüleme

KMR, sol ventrikül, sağ ventrikül, atrium çapları, volümleri ve fonksiyonlarını değeriendirmede kullanılan altın standart tetkiktir. Özellikle sağ ventrikül fonksiyonları, sağ ventrikül EF'si ve kompleks konjenital kalp hastalıklarında değeriendirmede önemli bir yere sahiptir.(45,46)

KMR, T1 haritalama yöntemi ile geç gadolinium artışı(LGE) değerlendirilerek, miyokardial fibröz/skar dokusunu, KY etyolojisi(örneğin; iskemik, iskemik olmayan kardiyomiyopati ayrımında) araştırmakta kullanılır. Ayrıca LGE'nin bulunmasının prognostik önemi mevcuttur. KMR ayrıca hemakromatoz, Fabry hastalığı, amiloidoz, miyokardit gibi hastalıklarda miyokard dokusundaki karakteristik özelliklerin değerlendirilmesine izin verir.(46,47,48)

Klinik olarak KMR'nin kullanılmasını kısıtlayacak bazı durumlar vardır. KMR'nin yorumlanması için tecrübeli personel, maliyet gibi durumlar mevcuttur. Ayrıca kronik böbrek yetersizliği hastalarında özellikle glomerüler filtrasyon hızı(GFR) < 30 olan hastalarda gadoliniumun nefrolojik skleroz yaptığı bilinmektedir ve bu hastalarda KMR'den kaçınılmalıdır.(49)

2.1.8.7. Kardiyopulmoner egzersiz testi

Egzersiz toleransının bozulması, KY'nin en temel sorun ve semptomlarından birisidir. Egzersiz intoleransı, kişiler arası farklı yorumlanmasından dolayı değerlendirilmesi zordur. NHYA, 6 dk yürüme testi gibi değerlendirmeler subjektif olup her zaman net sonuç vermez. Böyle durumlarda ve özellikle kalp nakli öncesi hastalarda daha objektif ve kesin bilgiler elde edebildiğimiz kardiyopulmoner egzersiz testini kullanırız.(50) 6 dk yürüme testinde 300 m altında kalan, zirve oksijen ihtiyacının 12 ml/kg/dk'nın altında kalması ve yaşa göre egzersiz testinin %50'nin altında kalması kötü prognostik gösterge olarak kabul edilmiştir.(51)

2.1.8.8. Koroner anjiyografi

KY'nin en sık etyolojisi iskemik kalp hastalığı olup, dirençli angina, semptomatik ventriküler taşikardi veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda revaskülarizasyon planlanıyor ise koroner anjiyografi düşünülmelidir. Ayrıca SPECT ve PET gibi noninvaziv görüntüleme yöntemlerinde iskemi ve canlı doku varlığı mevcut ise revaskülarizasyon planlanmalıdır.(52)

2.1.8.9. Sağ kalp kataterizasyonu

Sağ kalp kataterizasyonu, hemodinami ve dolum basınçlarının değerlendirmede altın standart yöntem olup, tanının netleştirilemediği(konstriktif

perikardit, restriktif kardiyomiyopati gibi) ya da son evre KY olup nakil önce net değerlendirme gerektiği durumlarda kullanılmalıdır.(9)

Son evre KY’de tedaviyi değerlendirme ve yönlendirmede rutin hemodiyaliz ölçüm, pulmoner arter basıncı ölçümünün faydası gösterilmemiştir.(53)

2.1.9 Kalp yetersizliği tedavisi

2.1.9.1. Yaşam tarzı kontrolü ve ilaç dışı tedaviler

KY’de ilaçla tedavinin yanında yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç dışı tedaviler de oldukça önemlidir. Burada temel prensipler, kilo kontrolü, egzersiz ve diyetdir. Kalp yetersizliğinde ilaç dışı yaklaşımlar sayılacak olursa; sigaranın bırakılması, obezite kontrolü, alkolün azaltılması ve bırakılması, tuz ve sıvı alımının kontrolü, hipertansiyon, hiperlipidemi diyabet gibi komorbid faktörlerin kontrolü, Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, sınıf I antiaritmikler, lityum benzeri ilaçlar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidlerden kaçınılması, enfeksiyonlara karşı pnömokok ve influenza aşılarının yapılması, egzersiz kondisyonun korunması gibi faktörler bulunmaktadır ve oldukça önemlidir.(9)

2.1.9.2. Farmakolojik tedavi

Kalp yetersizliğinde anjiyotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörü(ACEİ), anjiyotensinojen reseptör blokeri(ARB), beta bloker(BB), anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü(ARNI) sakubitril/valsartan, ivabradin, diüretikler, hidralazin-isosorbid dinitrathidralazin(H-İSDN) kombinasyonu ve digoksin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği(DEF-KY) tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır fakat hepsinin mortalite ve morbidite yararı yoktur. Mortalite yararı kanıtlanan ilaçlar; ACEİ, BB, MRA ve ARNI olup kılavuzlar tarafından sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir.(1) Ayrıca KEF-KY’de yukarıdaki bazı ilaçlar kullanılmış olup hiçbirinin morbidite ve mortalite yararı gösterilememiştir. KEF-KY hastalarının komorbid durumlarının tedavisi ve yaşam kalitelerinin artırılması şu anda ana amaç olarak görülmektedir.(54)

2.1.9.2.1 Anjiotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensinojen reseptör blokerleri

ACEİ'lerin DEF-KY'lerde morbidite, mortalite ve hastane yatışını azalttığı kanıtlanmıştır ve kontrendikasyon olmayan her hastaya kılavuzlar sınıf 1 endikasyonla kullanımını önermektedir.(55) KY'nin en önemli patafizyolojik mekanizmalarından olan renin anjiotensinojen aldesteron(RAAS) sistemi aktivasyonunu azaltmada önemli yere sahiptir. Ayrıca hastaların tolere edebileceği en yüksek doza kadar çıkılması önerilir. KY'nin semptomatik olmayan dönemde saptandığında, ACEİ'lerin kullanımı sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının korunması, hastane yatışının azalması, morbidite ve mortalite azalmasında etkili olduğu görülmüştür.

ACEİ'lerin kontrendike olduğu durumlar gebelik, anjiörotik ödem, bilateral renal arter stenozu, hiperkalemidir. Böbrek yetersizliği durumlarında dikkatli şekilde kullanılabilir, yakın izlem önerilir.

ARB'lerin, ACEİ'leri tolere edilemezse DEF-KY' de kullanılma endikasyonu vardır.

2.1.9.2.2. Beta blokerler

Beta blokerler ve ACEİ'leri semptomatik KY'de birlikte başlanması önerilen morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilen ilaçlardır.(56,57) Betablokerlerin etki mekanizması aşırı sempatik aktivasyonu önleyerek mortalite ve morbidite katkısında bulunur. Betablokerin kardiyak outputu başlangıçta düşürmesi riskinden akut dekompanse KY'lerde başlanması ve doz titre edilmesi önerilmez. KY'de mortalite ve morbidite katkısı kanıtlanmış betablokerler; metoprolol süksinat, karvedilol, bisoprolol ve nebivololdür. İntrinsik semptomimetik etkisi olan betablokerler önerilmez kontrendikedir. (pindolol, asetobulol) Betablokerlerin göreceli kontrendikasyonları perifer arter hastalığı, astım, kalp hızının altmışın altında olması, semptomatik hipotansiyon gibi durumlardır.

2.1.9.2.3. Minarelokortikosteroid reseptör antagonistleri(MRA)

Minarelokortikosteroid reseptör antagonistleri, aldesteron başta olmak üzere diğer kortikosteroidlerin reseptörlerine bağlanarak inaktive eder. MRA'ların (aldactone ve eplerenon) semptomatik KY'de morbidite ve mortaliteyi azalttığı

kanıtlanmıştır ve kılavuzlar sınıf 1 endikasyonla semptomatik KY’de kullanılmasını önerir.(58,59)

“Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study” (EPHESUS) çalışması, akut miyokard enfarktüsü sonrası ejeksiyon fraksiyonu %40’ın altında olan veya diyabetik olan hastalarda eplerenon tedavisi başlanmış ve sonrasında yapılan takiplerinde mortalitede azalma saptanmıştır.(59)

2.1.9.2.4. Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü(ARNİ)

Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörleri, RAAS’a ve nötral endopeptidaza etkili olan sacubitril ve valsartan ilaç kombinasyonudur. Sacubitril nötral endopeptidaza etki eder. Valsartan ise anjiyotensinojen 2’nin AT1 reseptörüne bağlanarak olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engeller.(60,61) PARADIGM HF çalışmasında ACEİ’leri ile kıyaslandığında ACEİ’lere göre mortalite ve KY’ye bağlı hastane yatışlarında %20, tek başına kardiyovasküler mortalitede %20, tüm nedenlere bağlı ölümden %16 daha etkili bulunmuştur.(62,63) Bu nedenlerden dolayı kalp yetmezliği kılavuzlarında semptomatik DEF-KY’lere sınıf 1 olarak eklenmiştir.

2.1.9.2.5. İvabradin

Sinüs nodundaki If kanallarına etki ederek sinüs ritmini yavaşlatan İvabradin, EF<%35 olan ve medikal tedaviye rağmen semptomatik kalp hızı >70 olan hastalarda kılavuzlarda sınıf 2a olarak önerilmektedir.(64)

2.1.9.2.6. Diüretikler

Kalp yetersizliği olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak, konjesyon semptomları(akciğerde kreptan raller, ayakta bileğinde ödem gibi), mevcut ise önerilir. ACEİ, BB, ARNİ’lerden farklı olarak diüretiklerin morbidite ve mortaliteye katkısı ile alakalı çalışma yapılmamıştır. Diüretiklerden en sık kullanılanlar kıvrım(loop) diüretikleri ve tiazid türevi diüretiklerdir. Loop diüretikleri hızlı ve daha az diürez sağlarken, tiazid türevi diüretikler daha yavaş ve yoğun bir diürez sağlar. Diüretikler akut dönemde kullanılırken üre, kreatinin, sodyum, potasyum parametreleri monitorize edilmelidir.(1)

Nefron tübüllerinde farklı bir bölgeye etki eden, Antidiüretik hormon(ADH) reseptörlerine bağlanarak etkisini gösteren tolvaptan diğer diüretiklere göre daha güçlü diürez sağlarken daha hızlı sıvı kaybı ve kilo kaybı yaptığı görülmüştür. Akut dekompanseasyon durumlarında kullanımına kullanımı EVEREST çalışması ile kanıtlanmıştır.(65)

2.1.9.2.7. Digoksinler

Digoksin kullanımı, toksitite ve yan etki profilinden dolayı kısıtlıdır. Kılavuzlar digoksin kullanımını atrial fibrilasyonu(AF) olan hız kontrolü sağlanamayan DEF-KY'li hastalarda maksimum ilaca rağmen semptomatik ve taşikardik hastalara sınıf 2a olarak önermiştir.(66)

2.1.9.2.8. Hidralazin-isosorbidinitrat kombinasyonu(H-İSDN)

DEF-KY'li tüm hastalarda H-İSDN'nin standart doz kombinasyonu ve standart kullanımına dair kanıt gösterilememiştir. İleri evre siyah ırktan olan küçük bir grupta yapılan çalışmada(AHeFT) , ACEİ, BB, MRA'lara rağmen NHYA sınıf 3-4 olan hastalara H-İSDN eklenen hastaların, 10 aylık mortalitesinde %43, hastane yatışlarında ise %33 azalma olduğu izlenmiştir.(67) Bu sonuçlara bakarak standart tedaviye rağmen dirençli semptomu ve ilaç intoleransı olan KY hastalarına H-İSDN kombinasyonunun başlanabileceği önerilir.

2.1.9.3. Cerrahi dışı cihaz tedavisi

2.1.9.3.1. İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör(ICD)

Kalp yetersizliği hastalarında, özellikle hafif semptomları olan yaşam beklentisi uzun olan hastaların en önemli ölüm sebeplerinden biri de ventriküler aritmilere bağlı ani ölümdür. KY'de bu ani ölümlerin azaltılması ve tedavi edilmesi temel hedeflerdendir.(68) Bu nedenle KY'de ani ölümlerin görülmesinde ICD'ler kullanılabilir. KY'de ani ölüm ve ventriküler aritmiyi engelleyecek farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Amiodaron ile ICD karşılaştırıldığında ICD ciddi anlamda üstün gelmiştir. Yaşam beklentisi >1 yıl olan, semptomatik DEF-KY hastalarında sekonder koruma amaçlı ICD önerilir.(69,70,71) Tedaviye dirençli, 1 yıldan az yaşam

beklentisi olan, resenkronizasyon, cerrahi destek cihazı ya da kalp transplantasyonu planlanmayan NHYA 4 hastalara ICD önerilmez.

2.1.9.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi(CRT)

Sol dal bloğu(LBBB) kalbin efektif kasılmasını, ileti defekti yaparak kalbin senkronizasyonunu bozarak septumun erken kasılıp, lateral duvarın geç kasılmasına neden olur. Bu durum KY'de dolum basıncılarını arttırır, kardiyak outputu azaltır ve paradoks kalp duvar hareketleri olur.(72,73) Bu dissenkron kasılma ile alakalı kalp fonksiyonlarının bozulmasını CRT ile senkron hale getirerek, sol ventrikülün dissenkron geç kasılan kısmını daha önce aktif hale getirip, atiroventriküler iletiyi optimal hale getirip, kalbin sistolik fonksiyonlarını iyileştirmeyi sağlamayı amaçlar.(74)

Avrupa kardiyoloji Kılavuzuna göre; EF< %35 olan, NHYA sınıf 2-3-4 olan maksimum tedaviye dirençli, EKG de LBBB ve QRS> 150 ms olan hastalara Sınıf 1 A endikasyonla CRT önerilir. Aynı grup QRS 130-149 olan gruba B kanıt düzeyi ile öneride bulunulmuştur. Bir başka CRT endikasyonu ise aynı özelliklerde LBBB olmayan QRS>150 ms olan hastalara Sınıf 2 a ile öneride bulunulmuştur. KY' li hastaların herhangi bir nedenle(AV tam blok) çift odacıklı pace ihtiyacı mevcut ise CRT önerilir. Dar QRS'li hastalarda CRT kontrendikedir.

2.1.9.4. Kalp yetersizliğinde cerrahi tedavi

Kalp yetersizliğinde ileri dönemlerde cerrahi olarak sol ventrikül destek cihazları(LVAD), hastanın yaşam kalitesini arttırmak ya da kalo transplantasyonuna köprü olmak amacı ile kullanılabilir. Ayrıca akut durumlarda, yaşam beklentisi olan hastalara LVAD ya da kalp nakline köprü olarak ekstra membranöz korperaol dolaşım(ECMO) kullanılabilir. Tüm bu seçeneklerin ötesinde kriterleri taşıyan ileri evre KY hastalarına kalp transplantasyonu planlanabilir.

2.1.10. Kalp yetersizliğinde prognoz

Kalp yetmezliği, morbidite ve mortalite oranı yüksek bir hastalıktır. Framingham çalışmasına göre kalp yetmezliği olan aynı yaştaki sağlıklı popülasyonla kıyaslandığında sekiz kat daha mortal seyrettiği gösterilmiştir. NHYA Sınıf 4 olan

hastaların bir yıllık mortalitesi, çoğu kanserden daha mortaldır ve ileri evre kanser ile yaklaşık aynı mortaliteye sahip olup %30 ile %50 arasında değişir.(75) Yine Framingham çalışmasının başka verilerine göre de, erkeklerde ortalama sağ kalım 1,7 yıl iken, kadınlarda 3,2 yıldır. Beş yıllık sağkalım ise erkeklerde %25, kadınlarda %38'dir. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınlarda mortalite erkeklere oranla daha iyi olabilmekle birlikte, aynı derece sol ventrikül disfonksiyonu olan kadın hastaların fonksiyonel kapasiteleri erkeklere göre daha kötüdür.(9)

Seattle kalp yetmezliği araştırması, KY'de kötü prognostik belirteçleri retrospektif olarak araştırarak bir model oluşturmuştur. Bu model basit demografik veriler, labaratuvar verileri, fonksiyonel kapasite verileri, farmakolojik verilere göre 1, 2 ve 3 yıllık mortalite ile alakalı doğru tahminlerde bulunur. Tablo-5'te KY'de sağkalım için bazı genel klinik göstergeler listelenmiştir.

Tablo 5 : Kalp yetersizliğinde sağkalım için genel klinik göstergeler

- İleri yaş
- New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıf artışı
- İleri derece azalmış ejeksiyon fraksiyonu(<%25), azalmış kardiyak indeks, armış periferik kemosensitivite(hipoksiye ventilasyon cevabı)
- Eşlik eden diyastolik disfonksiyon(özellikle restriktif pattern)
- Artmış nabız basıncı
- Azalmış sağ ventrikül sistolik fonksiyonları
- Atrial fibrilasyon, taşikardi, azalmış kalp hızı değişkenliği, kalp hızı toparlamasının bozulması
- Yüksek nöropeptit düzeyleri
- Maksimum egzersizde peak oksijen tüketiminin 12 ml/kg/dk'nın altında olması, 6 dk yürüme testinde 300 m altında yürümek
- Anemi
- Depresyon
- Obstruktif apne sendromu, nokturnal Cheyne-Stokes solunumu
- Kardiyak dissenkroni(QRS> 130 ms , sol dal bloğu)
- Düşük doku perfüzyon belirteçleri
 - Düşük ortalama arteriyal basınç
 - Böbrek yetersizliği(kreatinin klirensinin < 60 ml/dk)
 - Serum sodyumu < 135 mg/dl
 - Diüretiklere azalmış cevap
 - İnatçı konjesyon ve sıvı birikimi bulguları(santral venöz basıncın 8 mm Hg altında olması)
 - Hemodinamik ve yapısal düzelmenin yokluğu

2.2. AORTİK STIFFNESS

2.2.1. Genel bilgiler ve tanımlar

Arter sertliği, damar duvarlarında olan kronik stres, yaş, hipertansiyon, ateroskleroz, arterioskleroz gibi etkiler ile esneyebilme kapasitesinin azalması ile damarların fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ile birlikte damar duvarının sertleşmesi durumudur ve en erken saptanan bulgulardan biridir.(76) Arter sertliğinin diğer bir deyimle 'arterial stiffness' olarak adlandırılır. Arterial stiffness genel olarak büyük damarlarda başlar ve genel olarak büyük damar ölçümlerine dayanarak değerlendirme

yapılır. En yaygın değerlendirme ise 'aortik stiffness'tır. Kardiyovasküler hastalıklar özellikle gelişmiş ülkelerde yaygın olmakla birlikte tüm dünyada en sık ölüm nedenlerinin başında gelir. Büyük arter hastalıkları da kardiyovasküler hastalıkların başında gelir. Büyük arter patolojilerinin asemptomatik dönemde tanınması önemli hale gelmiştir. Bu nedenle aortik stiffness(AS) ölçümleri yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Aortik stiffnessı anlayabilmek için birkaç genel tanımlamayı anlayabilmek gerekir.

Duvar stresi (σ), bir alana (A) uygulanan kuvvettir ve kuvvetin alana bölünmesiyle elde edilir. ($\sigma = F/A$). Duvar stresi farklı düzlemler üzerinde olabilir. Işınsal (radial), dairesel (circumferential) ya da uzunlamasına (longitudinal) olarak uygulanır ve hepsi için ayrı değerlendirmeler yapılabilir. Dairesel duvar stresi (Laplace kanunu olarak bilinir) damar basıncı, damarın yarıçapı ve damar duvar kalınlığından etkilenir.(78)

Strain(ϵ), damardaki gerinime bağlı olarak damar duvarındaki değişimin oranıdır ve birimi yoktur.

$$\epsilon = (L - L_0) / L_0 \text{ (L: son uzunluk, } L_0\text{: ilk uzunluk)}$$

Arterial kompliance, damarın belirli bir basınçtaki değişim(ΔP) damar çapı değişiminin(ΔD) birbirine direkt oranlanması ile bulunur.

$$C = \Delta D / \Delta P$$

Elastisite katsayısı (E) (Young's Modulus), duvar stresinin straine oranı ile değerlendirir.

$$E = \sigma(F/A) / C(\Delta D / \Delta P)$$

Arteriyal distensibility(gerilebilirlik), Young's Modulusun elastisite katsayısının tam tersidir. Arteriyal distensibility damar çapının, basıncı ve alanı arasındaki göreceli uyumdur.(77)

2.2.2. Patofizyoloji

Arter duvarı histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Dışarıdan içeriye doğru, tunika adventisya, tunika media ve tunika intima'dır. Tunika media tabakasında elastin içeren proteinler ve düz kas içeren hücreler bulunur. Kalbin pompaladığı kanı

ilk başta büyük basıçla karşılayan aort olduğu için en fazla elastin aortta olup distal damarlara ilerledikçe elastin azalır damar kompiyans ve elastikiyeti azalır.

Yaş, ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi, kalp yetmezliğı gibi durumlarla birlikte elastik madde kaybı olur, kollajen birikimleri ve kalsifikasyon artar ve damar sertliğı artar.(75) Artan sertlikle birlikte afterload artar, diyastol süresi kısalır koroner perfüzyon azalır kalbin iskemiye yatkınlığı artar, diyastolik parametrelerin bozulmasına yol açar. Bu parametrelerin bozulması ile birlikte ekstraselüler matriksteki değışimler devam eder ve kısır döngü halinde aortik stiffness artar, kompiyans azalır.

Ayrıca bazı genetik durumlar AS'de rol oynamaktadır. Matriks metalloprotein gen polimofizmleri artmış aortik stiffnessın bağımsız bir belirteci olarak görünmektedir(78)

2.2.3. Aortik stiffness için risk faktörleri

Hipertansiyon, aortik stiffness için en önemli risk faktörlerinden biridir. Aortun uzun zaman yüksek basınca maruziyeti ile birlikte damar yapısındaki kompiyans azalır, stiffness artar.(80) Hipertansiyon hastalarında uç organ hasarının değıerlendirilmesinde aortik stiffness önemli bir ölçüdür.

Aortik stiffness için diğerk bazı risk faktörleri aşağıda listelenmiştir.

- Hiperlipidemi
- Diyabetes mellitus
- Sigara
- Obezite
- Kronik böbrek yetersizliğı(üremi)

2.2.4. Aortik stiffness ölçüm yöntemleri

2.2.4.1. Aplanasyon tonometrisi ve osilometrik ile ölçüm

Damarlar için aplanasyon tonometrisi ilkesi, dairesel bir arteriyel segmentin harici bir kuvvet tarafından düzleştirilme eğilimi göz önüne alındı ve bu düzleşme doğrudan görsel uygulamadan takip edildi.

İki farklı bölgeden osilometrik yöntemler iki farklı basınç dalgalarından nabız dalga hızı(PWV) ölçülür. Aynı zamanda brakial ya da radial arterden kan basıncı

ölçülüp not edilir. Osilometrik yöntemle ölçülen bölgeler arasındaki mesafe not edilir ve bilgisayar ortamında bu veriler girildikten sonra formüller ile değer verilir.(81,82)

2.2.4.2. Ekokardiyografi ile ölçüm

Ekokardiyografi ile ölçüm çok yaygın kullanılmamakla birlikte, PWV, aplanasyon tonometrisinin kullanılması ile benzer korelasyona sahip görünmektedir. (82) Ayrıca nabız dalga Dopplerinin kullanılması farklı bölgelere uygulanabileceği için gelecekte farklı araştırmalara öncülük edebilir. Bu teknik ultrason tekniği olup temel avantajı geniş kullanım alanı ve ulaşılabilirliğidir. Dezavantajı ise bazen aortik arkın görüntülenmesinin yetersiz oluşudur.

Aynı zamanda AS, doku doppler ve strain yöntemleri gibi yöntemler ile daha ileri ekokardiyografik yöntemler ile ölçülür.(83,84) Bu yöntemler ile gelecekte değerli araştırmalar yapılabilir.

Transtoraksik ekokardiyografide, parasternal uzun aksa aort kapağın 3 cm üzerinden M Mode ile sistol ve diyastolede ölçüm yapılır.(85). Transözefageal ekokardiyografi ile ise pulmoner arter bifurkasyon bölgesi yani aort kapağın 2-3 cm üzerinden ve sol subklavyen arterin ayrıldığı bölgeden desendan aortadan ölçümler yapılabilir.(86) Stefanidis ve arkadaşları tarafından tarif edilen aortik distensibility formülü aşağıda verilmiştir.(87)

Aortik Distensibility

$$= \frac{2 * (sistolik \text{ \u00e7ap} - diyastolik \text{ \u00e7ap})}{(diyastolik \text{ \u00e7ap} * (brakial \text{ arter basıncı})}$$

Ayrıca birimi olmayan bir oran olan stiffness indeks formülü:

Stiffness indeks: $\ln (Ps/Pd)/[(Ds-Dd)/Dd]$ (non-dimensional) şeklindedir.

Ps: Sistolik kan basıncı, Pd: Diyastolik kan basıncı, Dd: Diyastolik \u00e7ap Ds: Sistolik \u00e7ap

2.2.5. Bazı hastalık durumlarında aortik stiffness ve \u00f6nemi

- Ateroskleroz ve arterioskleroz ile ilişkisi: Ateroskleroz ve arterioskleroz benzer patafizyolojik s\u00fcree\u00e7ler i\u00e7erir. Damar duvarı zaman i\u00e7inde belirli s\u00fcree yaralanmaya maruz kaldığında, damar duvarının matriksi ve \u00e7evre

dokular iyileşme sağlamak için enflamatuvar yanıt verir. Bunun sonucunda damar duvarında kalsifikasyon ve sertleşme olacaktır. Koroner arter kalsifikasyonu aortik distensibilite ile ilişkili bulunmuştur.(88)

- Kronik böbrek hastalığı ve son evre böbrek yetersizliği: Tüm arterlerde artmış arterial distensibility(MR ile ölçüm yapılmıştır), ortalama arter basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hafiften şiddetliye kadar böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klirensinin azalması ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir (89)
- Diyabetes Mellitus: Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yapılan son iki küçük çalışma, yaş, cinsiyet ve komorbiditelerle eşleşen kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında diyabetes mellitusun bağımsız olarak düşük aortik distensibility, artmış PWV ve bozulmuş akış aracılı genişleme ile ilişkili olduğunu göstermiştir(90,91). Çok ırklı sağlıklı bireylerden oluşan geniş bir kohorttan çıkan aortun MRI ile ölçülen distensibilitesi, genç bireylerde diyabetik vasküler değişikliklerin baskın olduğunu doğruladı(92). Ek olarak, artmış aortik distensibilitenin diyabetik hastalarda 10 yıllık mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir(93).
- Hipertrofik kardiyomiyopati: Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalar, normal kontrol deneklerine göre anlamlı şekilde artmış aortik distensibiliteye sahiptir. Makroskopik miyokardiyal fibrozun varlığı (gadolinium enjeksiyonundan sonra MRG'de gecikmiş miyokardiyal kontrastlanma alanları olarak görülür) aortik stiffnessta daha fazla artışla ilişkilidir ve sol ventrikül performansını olumsuz etkileyebilir (94). AS'nin bu hastalarda risk sınıflandırması için başka bir parametre olup olamayacağı bilinmemektedir.
- Aort yetersizliği: Kronik aort yetersizliği ve sistolik işlevi korunmuş hastalarda arteriyel genişleme artmıştır. Bunun nedeni, büyük iletiler arterlere atılan büyük sistolik hacmin etkisini azaltmak için telafi edici bir mekanizma olarak ihtiyaç duyulan daha fazla vasküler komplians olabilir (95). Bu "telafi edici genişleyebilirliğin" olmaması, daha hızlı

hemodinamik bozulma ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili görünmektedir (96).

2.2.6. Farmakolojik tedavilerin bazılarının aortik stiffness üzerine etkisi

Birkaç çalışma, birçok antihipertansif ilacın AS'yi iyileştirebileceğini göstermiştir, ancak küçük örnek boyutu daha fazla genellemeyi sınırlandırmaktadır. (97)

- ACEİ'lerin aortik stiffness üzerine etkisi: Benosetal ve arkadaşları amiprilin hem akut (ilk dozdan 3 saat sonra) hem de kronik uygulamasından (15 gün sonra) sonra AS'de olumlu bir düşüş olduğunu göstermiştir. (98) Diğer çalışmalar aynı sınıftaki farklı ilaçlarla benzer bulgular göstermiştir (99,100).
- Statinlerin AS üzerinde etkisi: Statinlerin AS'deki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalar aortik hemodinamide önemli değişimler göstermemiştir (101). Bununla birlikte, farklı popülasyonlarda yapılan birkaç küçük randomize plasebo kontrol çalışması, statinlerin AS üzerinde olumlu etkilere ek olarak inflamatuvar belirteç seviyelerini düşürdüğünü göstermiştir (102,103). Ek olarak, rosuvastatinin 3-nitrotirozin düzeylerini (peroksinitrit aracılı oksidatif stresin bir belirteci) düşürdüğü ve aortik PWV'yi azalttığı gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, rosuvastatin tedavisi sonrası birincil hiperkolesterolemili hastalarda azalmış arteriyel sertliğin tek bağımsız öngördürücüsü olarak plazma kolesterolündeki düşüş olarak izlenmiştir. (104)
- ARB'lerin aortik stiffness üzerine etkisi: Sınırlı örnek büyüklüklerini içeren az sayıda çalışma göz önüne alındığında, ARB'lerin AS üzerindeki rolü henüz netleşmemiştir. Tek başına veya ramipril ile kombinasyon halinde telmisartanın arteriyel sertliği üzerindeki etkilerini değerlendirmek için iki büyük çalışma devam etmektedir. (105,106)

2.2.7. Aerobik egzersizin aortik stiffness üzerine etkisi

Retrospektif bazı çalışmalar, artmış fiziksel aktivitenin, yaşa uygun hareketsiz kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında aortik PWV iyileşme ile alakalı olduğunu göstermiştir (107,108)

Ayrıca farklı egzersiz eğitimi modalitelerinin (dayanıklılığa karşı direnç eğitimi, aerobik egzersiz, sedanter yaşam) ve sürelerinin (akut ve kronik) vasküler tonusu üzerinde farklı etkileri olduğu görülmektedir.(109)

2.3. KALP HIZI TOPARLAMASI (KHT) (heart rate recovery (HRR))

Egzersizden hemen sonra kalp hızının süratle egzersiz önceki haline gelmesine kalp hızı toparlaması(KHT) denilir. KHT ana olarak otonom sinir sistemi fonksiyonlarının dengeli çalıştığını gösteren invaziv olmayan bir yöntemdir.(110) Sağlıklı erişkinlerde egzersiz sonrası kalp hızının egzersiz öncesi değerlere dönmesi 5-10 dk sürmektedir. Yüksek yoğunluklu egzersizler sonrası değişebilir.(111) Çeşitli toplumlarda birkaç çalışma ile yavaş KHT'nin kardiyak disotonomi markerı olduğu gösterilmiştir.(112) Ayrıca kardiyovasküler hastalığı olan ya da olmayan hastalarda KHT'si bozuk olan hastalar uzun süre takip edilmiştir ve mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu anlaşılmıştır.(113,114)

KHT'nin iki evreye ayrılmıştır. Birinci evre egzersiz sonrası kalp hızının hızlı düşüşü olduğu evre olup primer olarak parasempatik reaktivasyon rol alır. İkinci evre de ise kalp hızı daha yavaş düşer ve sempatik çekilme ile parasempatik reaktivasyon birlikte rol alır(115,116)

KHT değeri genel olarak toplumda yapılmış sağlıklı bireylerin egzersiz sonrası persantil eğrileri çıkarılarak yapılmıştır. 10 ile 90 persantil arası normal kabul edilir. 10 persantilin altında KHT bozulmuş olarak kabul edilir. 10 persantilin altındaki bozulma kalp hızı toparlmasının birinci dakikasında 12 den az azalması anlamına gelir.(117) Birçok çalışmada birinci dakika KHT mortalite tahminini göstermede daha etkili olduğu izlenmiştir. Kalp yetmezliği hastalarında yapılan bir çalışmada, KHT'nin 12 atımın altında olduğu alt grupta egzersiz intoleransı, mortalite ve kardiyavasküler olay sıklığında artma olduğu izlenmiştir.(118) Ayrıca altı ay betabloker kullanmış hastaların KHT'sinin 1, 2 ve 3 dakikalarının kullanmayanlara göre önemli istatistiksel fark izlenmemiştir.(119) Betabloker tedavisinin egzersiz sonrası akut dinlenme sırasında parasempatik ve sempatik tonusu etkilemediği görülmüştür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza; düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği($EF < \%45$) olan, 18-70 yaş arası, sinüs ritminde ve ekokardiyografik görüntü kalitesi yeterli olan, egzersiz ekg testi yapabilecek ayaktan poliklinik başvurusu olan 42 adet kompanse hasta dahil edildi. Hastalara detaylı olarak anlatıldıktan sonra yazılı onamları alındı. Her hastanın detaylı anamnezi alınarak; demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid faktörleri, kullandığı ilaçları, New York Kalp Ceimiyeti(NHYA) fonksiyonel sınıflaması sorgulanarak not edildi. Betabloker ve ivabradin kullanan hastaların ilaçları iki gün öncesinden kesildi. Hastalardan egzersiz ekg testi öncesi venöz yoldan alınan kan ile; hemogram, biyokimya, Pro-BNP, CRP tahlilleri alındı. Kan tahlilleri alındıktan sonra hasta ekokardiyografi laboratuvarına alındı. Ekokardiyografi laboratuvarına alınan hastanın sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve nabızı not edildi. Sol ventrikül ve sağ ventrikül fonksiyonları, kapak fonksiyonları, diyastolik fonksiyon parametreleri, aort fonksiyon parametreleri alınarak görüntüler kaydedildi. Bu görüntüler ekg paletleri yerleştirilerek alındı. Standart parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal; 2 boşluk, 3 boşluk, 4 boşluk görüntüleri alındı. Ayrıca vena cava inferior çapı ve varyasyonu için subkostal görüntü alındı. Parasternal uzun aks görüntüde aort kapağın 2-3 cm üzerine M mode koyularak ve ekg üzerinden sistol ve diyastolü belirleyerek aortik diyastol çap ve aortik sistolik çap ölçüldü. Sistol ortası sol ventrikül çıkış yolu(LVOT) çapı ölçüldü. Parasternal uzun aks görüntüde M mode ile sol ventrikül diyastol sonu çapı(LVEDD) ve sol ventrikül sistol sonu çapı(LVESD) ölçüldü. Apikal; 2 boşluk ve 4 boşluk görüntüleri alınarak endokard sınırı belirlendi ve ekokardiyografi cihazındaki program yardımı ile Biplane Simpson's yöntemi kullanılarak ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Yine apikal; 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk görüntüleri kullanılarak miyokardial sınır noktasal şekilde çizilerek global longitudinal strain(GLS) ve GLS-EF ekokardiyografi program yazılımı yardımı ile hesaplandı. Renkli doppler ile kapak fonksiyonları değerlendirildi. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını belirlemek mitral akım üzerine pulse wave(PW) doppler konularak E zirve hızı, A zirve hızı ölçüldü. Doku doppler kullanılarak lateral ve septal anulus e', a', s dalgaları ölçüldü. Apikal 3 boşluk görüntüde LVOT hızını belirlemek amacı ile PW doppler ile kayıt alındı. LVOT

çapı ve ve velositesi kullanılarak stroke volüm hesaplandı. Başlangıçta alınan boy ve kiloya göre Dubois yöntemi kullanılarak vücut yüzey alanı hesaplandı ve stroke volüm indeksi belirlendi.

Aortik fonksiyon parametrelerini hesaplamak amacı ile bazı formüller kullanıldı.(68)

Stiffness İndeks(SI) : $\text{Log} (Ps/Pd)/[(As-Ad)/Ad]$ (non-dimensional) şeklindedir.

Pearson Elastik modulus(E_p) : $(Ps-Pd)/[(As-Ad)/Ad]$ ve birimi mm Hg olarak bulundu ve mm Hg'yi kpa ya çevirmek için 0,133322368 ile çarpıldı ve kpa birimine çevrildi.

Aortik Distensibility(D): $2*(As-Ad)/[Ad/(Ps-Pd)]$ ve birimi mm Hg^{-1} olarak bulundu ve mm Hg^{-1} 'yi $\text{cm}^2/\text{dyn} \cdot 10^{-6}$ 'ya çevirmek için 1333,22 ile çarpıldı.

Aortik Strain(S) : $(As-Ad)/Ad$ olarak hesaplandı.

Ps: Sistolik kan basıncı, Pd: Diyastolik kan basıncı, Ad: Diyastolik çap As: Sistolik çap

Yukarıdaki formüller kullanılarak aortik fonksiyonlar belirlendi.

İlk ekokardiyografi değerlendirmesinden sonra hastalara semptom sınırlı efor testi(modifiye Bruce protokolü) yapıldı. Hastaların istirahat ve egzersiz pikindeki nabız ve tansiyon değerleri kaydedildi. Hastaların egzersizi bittikten sonra toparlanma evresindeki 1. dk, 2. dk, ve 3. dk kalp hızları not edildi. Egzersiz bittikten sonraki ilk dk içindeki kalp hızı azalması vagal tonusun değerlendirilmesi amacı ile kaydedildi. Kalp hızı toparlaması(KHT) 12'nin altında olan hastalar anormal kabul edildi. Egzersiz ekg testinden hemen sonra hastalardan tekrar kan alınarak Pro-BNP bakıldı ve ilk değerlendirmede olduğu gibi tekrar ekokardiyografi görüntüleri alınarak detaylı olarak değerlendirildi ve kaydedildi. Tüm hastaların dataları toplandı. Hastaların efor öncesi ve sonrası aortik fonksiyonları, NHYA sınıf kapasitesinde göre değişimi ve KHT ile ilişkisi araştırıldı.

Dahil edilme kriterleri;

- $EF < \%45$,
- Sinüs ritmi
- 18-70 yaş
- Ekokardiyografik görüntüsü yeterli olanlar

Dışlama kriterleri;

- Asendan aorta dilatasyonu >4 cm
- İleri aort yetersizliği
- ICD ya da pace leadi bulunanlar
- Atrial fibrilasyon ve sık ventriküler ekstra atım gibi ölçümleri bozabilecek ritm bozuklukları
- Böbrek yetersizliği kreatinin >2,5 mg/dl
- Karaciğer yetersizliği
- Aktif malignite
- Efor yapmasını engelleyecek ortopedik hadiseler
- Ciddi psikiyatrik rahatsızlık
- KOAH
- Dekompanse Kalp yetersizliği, yatan hastalar
- Hipertrofik Kardiyomiyopati, konstriktif ve restriktif kardiyomiyopati
- Yaş > 70
- Kötü ekokardiyografik görüntü kalitesi
- Konjenital kalp hastalığı

3.1. İSTATİKSEL ANALİZ

Normal dağılımı değerlendirmek için görsel histogram kullanılacak. Normal olarak dağılmayan sürekli değişkenler medyan ve çeyrekler arası aralık [IQR] [çeyrek 1 ile çeyrek 3] olarak ifade edilecek; normal dağılan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma [SS] olarak ifade edildi. Ardından, dağılıma göre iki grubu karşılaştırmak için bağımsız t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılacak. Kategorik değişkenler, Ki-Kare veya Fisher kesin testi ile karşılaştırılacak ve sayı ve yüzde olarak sunulacak.

Birincil sonuç: Egzersiz ile aortik stiffness, pearson elastik modulus ve distensibite değişimi

Aday öngörücüler: Yaş, NHYA sınıfı, GLS EF, Pro-BNP, aortik stiffness bazalı, nabız basıncı, heart rate recovery

İstatistik modelleme: Sonlanım ve başlangıç değer sürekli değişken olduğu için lineer regresyon ile değişim ile ilişkili olduğu düşünülen parametreler uzman görüşüne göre alındı. Raporlaması ise Beta katsayısı ve %95 güven aralığı ile sunulacak.

Aortik stiffness, distensibite ve pearson elastik modulusun delta değişimlerin bazal değişkenler ile ilişkisi için Spearmen korelasyon kullanılacak rho katsayısı ve p değeri ile sunulacaktır.

Örneklem büyüklüğü hesaplama: Örneklem büyüklüğü güç hesabı t testi ile yapıldı. Lineer regresyonu ile 7 covariable alınması planlandığında, etki büyüklüğü 0.3 , tip 1 hata 0.05 olarak hesaplandığında 29 hastanın güç: 0.80 olması için yeterli olduğu bulundu ancak kötü görüntü ve eksik data olma ihtimali nedeniyle %50 daha fazla hasta alındı. Bu nedenle çalışmaya 42 hasta alındı.



4. BULGULAR

4.1. NHYA SINIF 1 VE 2 OLARAK ALINMIŞ İKİ GRUBUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, HEMODİNAMİ VE LABARATUVAR BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmaya sol kalp yetmezliği olan 42 hasta alındı. Bu hastaların 35'i erkek(%83,3), 7'si kadın(%16,7) idi. NHYA sınıf 1 olan hastaların sayısı 24, NHYA sınıf 2 hasta sayısı 18'dir. Hastanın risk faktörlerine bakıldığında NHYA sınıf 1 ve 2 arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ACEİ kullanımı olan 30 hastadan 15'i NHYA sınıf 1, 15'i ise NHYA sınıf 2 de olup anlamlı fark izlenmemiştir.(p=0,14). Ayrıca diğer kardiyak ilaçlar arasında da gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Labaratuvar ve hemodinami bulgularına bakıldığında hemoglobin değeri haricinde anlamlı fark izlenmemiştir. Hemoglobinde ise NHYA sınıf 1'de ortalama değer 14,4 g/dl, NHYA sınıf 2'de 12,3 g/dl'dir ve anlamlı fark izlenmiştir.(p=0,01). Hastanın diğer demografik özellikleri, hemodinami ve labaratuvar bulguları tablo-6 da verilmiştir.

NHYA sınıf 1 ve 2 olarak ayrıldığında efor testi bulgularında; istirahat kalp hızı, kalp hızı toparlaması(KHT), recovery 1. dakikadaki kalp hızı ve 3. dk kalp hızı arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. NHYA sınıf 1 grubun Mets'i ortalama 10,1, NHYA sınıf 2 grubunun ise ortalama 7'dir ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.(p<0,001) Efor testi bulguları ve karşılaştırılması tablo-7'de verilmiştir.

Tablo 6: NHYA sınıf 1 ve sınıf 2 alınarak oluşturulmuş grupların demografik özelliklerinin, hemodinami ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Tüm Hastalar (n:42)	NHYA SINIF- 1 (n:24)	NHYA SINIF-2 (n:18)	P değeri
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER				
Yaş(yıl)	48.5 (40-57)	43.5 (37.5-54.3)	53.5 (46.5-60.8)	0.01
Erkek (n,%)	35(%83.3)	20 (%83.3)	15 (%83.3)	1
Hipertansiyon(n,%)	19(%45.2)	9 (%37.5)	10 (%55.6)	0.24
Diabetes mellitus(n,%)	14(%33.3)	6 (%25)	8 (%44.4)	0.18
Sigara (n,%)	14(%33.3)	8 (%33.3)	6 (%33.3)	1
Koroner arter hastalığı (n,%)	23(%54.8)	11 (%45.8)	12 (%66.7)	0.18
SVH (n,%)	2(%4.8)	-	2 (%11.1)	0.18
KBH (n,%)	5 (%11.9)	3 (%12.5)	2 (%11.1)	1
Beta Bloker (n,%)	40 (%95.2)	23 (%95.8)	17 (%94.4)	0.83
ACEI/ARB (n,%)	30 (%71.4)	15 (%62.5)	15 (%83.3)	0.14
Spironolakton (n,%)	29 (%69)	17(%70.8)	12(%66.7)	0.77
ARNI (n,%)	6 (%14.3)	4 (%16.7)	2 (%11.1)	0.61
Furosemid (n,%)	20 (%47.6)	10 (%41.7)	10(%55.6)	0.37
HEMODİNAMİK VE LABORATUVAR BULGULARI				
Sistolik kan basıncı (mm Hg)	129 (115-145)	122 (115-146)	132 116-142)	0.87
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	82 (71-91)	81(71.8-91.3)	84.5 (71-91)	0.78
Kreatinin (mg/dl)	0.9 (0.8-1)	0,9 (0,8-1)	0.9 (0.81-0.99)	0.81
ALT (U/L)	24 (19.3-33.9)	25,5 (20.8-35.8)	20,9 (14.4-25)	0.03
AST(U/L)	24.5 (18.9-29.1)	25 (21.8-30.1)	24(17.5- 28.5)	0.28
Sodyum (mEq/L)	138 (137-140)	138 (137-139)	139(137-141)	0.30
Potasyum (mEq/L)	4.3 (4.1-4.6)	4.3(4.2-4.5)	4.22 (4.1-4.55)	0.59
Hemoglobin (g/dl)	13,9 (12.2-14.6)	14.4(13.5-15.1)	12.3(11.4-14)	0.01
WBC (10 ³ /L)	7.4 (6.1-8.97)	7.6 (6.4-8.6)	7.4 (5.9-9.1)	0.99
PLT (10 ³ /L)	238 (202-263)	238 (198-269)	236 (220-255)	0.9
CRP (mg/dl)	3 (3-6.5)	3 (3-6.75)	3 (3-3.85)	0.79

NHYA: New York Kalp Cemiyeti, SVH: Serebrovasküler hastalık, KBH: Kronik Böbrek hastalığı, ACEI: Anjiyotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensinojen reseptör blokleri, ARNI: Anjiyotensinojen reseptör neprisilin inhibitörü WBC: Lökosit PLT: Trombosit, CRP: C-reaktif protein (Sayısal değerler ortanca çeyrekler arası aralık olarak verildi. (25 th, 75 th). Kategorik değişkenler ise sayı (%) olarak sunuldu.)

Tablo 7: NHYA sınıf 1 ve sınıf 2 olarak alınmış grupların efor testi bulgularının karşılaştırılması (Sayısal değerler ortanca çeyrekler arası aralık olarak verildi. (25 th, 75 th)

Değişkenler	Tüm hastalar	NHYA SINIF 1	NHYA SINIF 2	P değeri
EFOR TESTİ BULGULARI				
İstirahat kalp hızı	87.5 (76.5-95.8)	85.5 (74.8-99.5)	89.5(79.5-94)	0.47
Pik kalp hızı	155 (144-176)	165 (148-177)	147 (128-165)	0.08
Recovery 1.dk kalp hızı	124 (107-145)	128(109-152)	120(105-140)	0.33
Recovery 3.dk kalp hızı	118 (107-126)	116(103-127)	120(112-124)	0.49
Kalp hızı toparlaması	32.5 (19.5-45)	36(24.5-45.8)	23,5 (10,5-41,5)	0.10
Mets	10.1 (7-10.1)	10,1 (10.1-10.1)	7(4.6-7)	<0.001

4.2. EFOR TESTİ ÖNCESİ VE SONRASI EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARIN VE PRO-BNP’NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Efor testi öncesi ve sonrası ekokardiyografik bulgular değerlendirildiğinde; stiffness indeks efor öncesi ortalama 5,05(4,18, 6,30) efor sonrası 6,03(4,59, 7,79) saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değişim olarak değerlendirildi.(p<0,001) Pearson elastik modulus ise efor öncesi ortalama 134 kpa, efor sonrası 187 kpa saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değişim olarak değerlendirildi.(p<0,001) Aortik distensibilite efor öncesi ortalama 2,64 cm²/dyn*10⁻⁶, efor sonrası 1,9 cm²/dyn*10⁻⁶ saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değişim olarak değerlendirildi.(p<0,001) Aortik strain efor öncesi ortalama 0,044, efor sonrası 0,038 olarak saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlendi.(p=0,02) LVEDD, LVESD, pulmoner arter çapı, stroke volüm indeksi, EF Biplane Simpson’s, sol ventrikül GLS, diyastolik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. Detaylı ekokardiyografik değişimler tablo-8’de belirtilmiştir. Ayrıca Pro-BNP efor öncesi

1173 pg/ml, efor sonrası 1372 pg/ml saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.(p<0,001)

Tablo 8: Efor testi öncesi ve sonrası ekokardiyografik bulguların ve Pro-BNP'nin karşılaştırılması

Değişkenler	Efor öncesi	Efor sonrası	P değeri
Stiffness indeks	5.05 (4.18, 6.30)	6.03 (4.59-7.79)	<0.001
Pearson elastik modulus(kpa)	134 (100, 167)	187 (151-278)	<0.001
Aortic distensibility (cm²/dyn*10⁻⁶)	2.64 (2.13, 3.55)	1.9 (1.3, 2.4)	<0.001
Aort çap değişikliği(cm)	0,13 (0,11-0,16)	0,11(0,09-0,15)	0.02
Aortik strain	0.044(0.035, 0.054)	0,038 (0,029-0,055)	0.003
LVEDD(cm)	6,25 (5,60-6,60)	6 (5,70-6,70)	0.435
LVESD(cm)	5,10 (4,63-5,57)	5 (4,53-5,90)	0.893
Pulmoner arter çapı(cm)	2,2 (2-2,38)	2,2 (2-2,4)	0.305
Stroke volüm	35,6 (23,3-44,4)	33,2 (22,7-46)	0.412
Stroke volüm indeks	19,6 (12,3-24,4)	18,5 (12-27,2)	0.412
E dalgası(cm/s)	84.5 (60-112)	79.8 (60-117)	0.931
A dalgası(cm/s)	68 (43.3-92.3)	70 (50.5-88.2)	0.894
Lateral e(cm/s)	9.1 (6.95-11.2)	8.1 (6.3-10.9)	0.208
Lateral a(cm/s)	9.2 (5.2-11)	8.6 (5.7-9.8)	0.275
Lateral s (cm/s)	6.7 (5.1-8.1)	6.85 (5.53-8.17)	0.629
Septal e(cm/s)	6.3 (5.1-7.7)	5.6 (4.65-7.65)	0.826
Septal a(cm/s)	7.5 (4.8-9.8)	7.3 (4.9-8.7)	0.534
Septal s(cm/s)	5.7 (4.8-6.8)	5,6 (4.85-6.70)	0.955
EF- biplane (%)	31.3 (25.7-37)	31.2 (25-38.2)	0.392
LV GLS (%)	-9.4 (-11.5, -7.62)	-9,65 (-11,8, -7.32)	0.348
Pro-BNP(pg/ml)	1173 (422-2131)	1372 (422-1922)	<0.001
TAPSE(cm)	1.8 (1.38-2.1)	1.63 (1.30-1.98)	0.10

BNP: Brain natriüretik peptit, TAPSE: Triküspit anüler planda sistolik yer değiştirmesi(Sayısal değerler ortanca çeyrekler arası aralık olarak verildi. (25 th, 75 th))

4.3. EFOR TESTİ ÖNCESİ VE SONRASI NHYA SINIF 1 VE NHYA SINIF 2 HASTALARIN EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARININ VE PRO-BNP'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Efor testi öncesi NHYA sınıf 1 ve NHYA sınıf 2 grupların ekokardiyografik parametreleri değerlendirildiğinde;

- Stiffness indeks ortalaması NHYA sınıf 1'de 4,21(3,59, 4,57), NHYA sınıf 2'de 6,44(5,98, 6,9) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA 2'de daha yüksek olduğu bulundu.($p<0,001$)
- Aortik distensibilite ortalaması NHYA sınıf 1'de 3,33(2,59, 4,67) NHYA sınıf 2'de 2,15(,73, 2,63) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA'1 de daha yüksek saptandı.($p<0,001$)
- Pearson elastik modulus ortalaması NHYA sınıf 1'de 107(76, 137) NHYA sınıf 2'de 165(135, 206)saptandı ve istatistiksel olarak NHYA 2'de daha yüksek olduğu bulundu.($p<0,001$)
- Aortik strain ortalaması NHYA sınıf 1'de 0,053(0,047, 0,063) NHYA sınıf 2'de 0,034(0,031, 0,038) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA'1 de daha yüksek olduğu saptandı.($p<0,001$)

Efor testi öncesi NHYA sınıfına göre bakıldığında diğer ekokardiyografik parametreler ve Pro-BNP'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo-9)

Efor testi sonrası NHYA sınıf 1 ve NHYA sınıf 2 grupların ekokardiyografik parametreleri değerlendirildiğinde;

- Stiffness indeks ortalaması NHYA sınıf 1'de 4,78(4,14, 5,46), NHYA sınıf 2'de 8,39(6,82, 9,27) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA 2'de daha yüksek olduğu bulundu.($p<0,001$)
- Aortik distensibilite ortalaması NHYA sınıf 1'de 2,14(1,84, 3,08) NHYA sınıf 2'de 1,25(1,11, 1,88) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA'1 de daha yüksek saptandı.($p<0,001$)
- Pearson elastik modulus ortalaması NHYA sınıf 1'de 167(115, 193) NHYA sınıf 2'de 284(190, 320)saptandı ve istatistiksel olarak NHYA 2'de daha yüksek olduğu bulundu.($p<0,001$)

- Aortik strain ortalaması NHYA sınıf 1’de 0,052(0,041, 0,064) NHYA sınıf 2’de 0,029(0,025, 0,031) saptandı ve istatistiksel olarak NHYA’1 de daha yüksek olduğu saptandı.(p<0,001)

Efor testi sonrası NHYA fonksiyonel sınıfına göre bakıldığında diğer ekokardiyografik parametreler ve Pro-BNP’de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.(Tablo-9)

Tablo 9: Efor testi öncesi ve sonrası NHYA sınıf 1 ve NHYA sınıf 2 hastaların ekokardiyografik bulgularının ve Pro-BNP’nin karşılaştırılması

Değişkenler	NHYA 1 Efor öncesi(n:24)	NHYA 2 Efor öncesi(n:18)	P değeri	NHYA 1 Efor sonrası(n:24)	NHYA 2 Efor sonrası(n:18)	P değeri
Stiffness indeks	4.21 (3.59, 4.57)	6.44 (5.98, 6.9)	<0.001	4.78 (4.14, 5.46)	8.39 (6.82, 9.27)	<0.001
Pearson elastik modulus(kpa)	107 (76,5, 137)	165 (135, 206)	<0.001	167 (115, 193)	284 (190, 320)	<0.001
Aortik distensibilite (cm²/dyn*10⁻⁶)	3.33 (2.59, 4.67)	2.15 (1.73, 2.63)	<0.001	2.14 (1.84, 3.08)	1.25 (1.11, 1.88)	<0.001
Aortik diyastol çapı(cm)	2.9 (2.48, 3.09)	3.07 (2.85, 3.19)	0.07	2.8 (2.66, 3.06)	3.13 (2.91, 3.38)	0.01
Aortik sistolik çap(cm)	3.11 (2.63, 3.26)	3.17 (2.96, 3.29)	0.23	3.04 (2.77, 3.22)	3.21 (3.0, 3.48)	0.05
Aort çap değişikliği(cm)	0.15 (0.13, 0.18)	0.11 (0.10, 0.11)	<0.001	0.14 (0.11, 0.19)	0.09 (0.08, 0.10)	<0.001
Aortik strain	0.053 (0.047, 0.063)	0.034 (0.031, 0.038)	<0.001	0.052 (0.041, 0.064)	0.029 (0.025, 0.031)	<0.001
LVEDD(cm)	6.3 (5.6, 6.6)	6.2 (5.8, 6.6)	0.58	5.75 (5.4, 6.55)	6.25 (5.82, 6.85)	0.08
LVESD(cm)	5.1 (4.5, 5.5)	5.2 (5, 5.9)	0.38	5 (4.57, 5.53)	5.05 (4.55, 5.97)	0.68
Stroke volüm	34.9 (19.1, 40)	39.7 (23.5, 47)	0.46	35 (30, 44)	31 (23, 54)	0.47

Stroke volüm indeksi	19.6 (10.4, 21.7)	19 (12.3, 27)	0.58	18.5 (14, 22)	17.5 (12, 28)	0.42
E dalgası(cm/s)	82 (54, 118)	88.7 (71.3, 110)	0.73	88.5 (60.8, 120)	79.3 (61.6, 115)	0.74
A dalgası(cm/s)	64.5 (36.3, 87)	70.5 (58, 102)	0.46	65.5 (38.8, 73)	76 (70, 100)	0.08
Lateral e dalgası(cm/s)	9 (6.7, 10.8)	9.25 (7.3, 12.2)	0.60	7 (6.1, 10.8)	9.3 (6.7, 11.2)	0.36
Lateral a dalgası(cm/s)	9.9 (4, 12.4)	8.9 (5.4, 9.3)	0.39	9.05 (6.22, 11.3)	8 (5.7, 9)	0.18
Lateral s dalgası(cm/s)	6.55 (5, 8.07)	6.8 (6, 7.67)	0.55	6.7 (5.5, 7.9)	7 (5.7, 8.15)	0.89
Septal e dalgası(cm/s)	6.3 (5, 7.9)	6.15 (5.23, 7.1)	0.55	5.6 (5, 8.2)	6.25 (4.1, 7.2)	0.70
Septal a dalgası(cm/s)	6.6 (5, 10.3)	7.8 (4.4, 8.6)	0.71	7.4 (5.4, 8.55)	7.1 (4.9, 8.7)	0.78
Septal s dalgası(cm/s)	5.75 (4.88, 6.75)	5.7 (4.25, 6.8)	0.73	5.6 (4.9, 7.3)	5.6 (4.9, 6.5)	0.37
EF-biplane(%)	32.3 (25.6, 37.3)	30.8 (26.1, 35.9)	0.78	34 (28.2, 37,5)	26.6 (20.1, 32.2)	0.04
LV GLS(%)	-10 (-11.5, -7.68)	-8.95 (-11.4, -6.9)	0.53	-9.95 (-12, -7.8)	-8.5 (-10.4, -6.35)	0.31
ProBNP(pg/ml)	764 (250, 1578)	1756 (514, 2680)	0.20	906 (296, 1808)	1806 (565, 2584)	0.34
TAPSE(cm)	1.9 (1.5, 2.1)	1.7 (1.2, 2)	0.24	1.75 (1.37, 2.02)	1.5 (1.22(1.83)	0.20

4.4. STİFFNESS İNDEKSİNİN EGZERSİZ SONRASI DEĞERİNİ ÖNGÖRMEDE TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

Stiffness indeksinin egzersiz sonrası değerini öngörmede, tek değişkenli regresyon analizinde, yaş, nabız basıncı, Pro-BNP, GLS ve KHT anlamlı değişken olarak saptanmamıştır. Tek değişkenli regresyon analizinde egzersiz sonrası stiffness

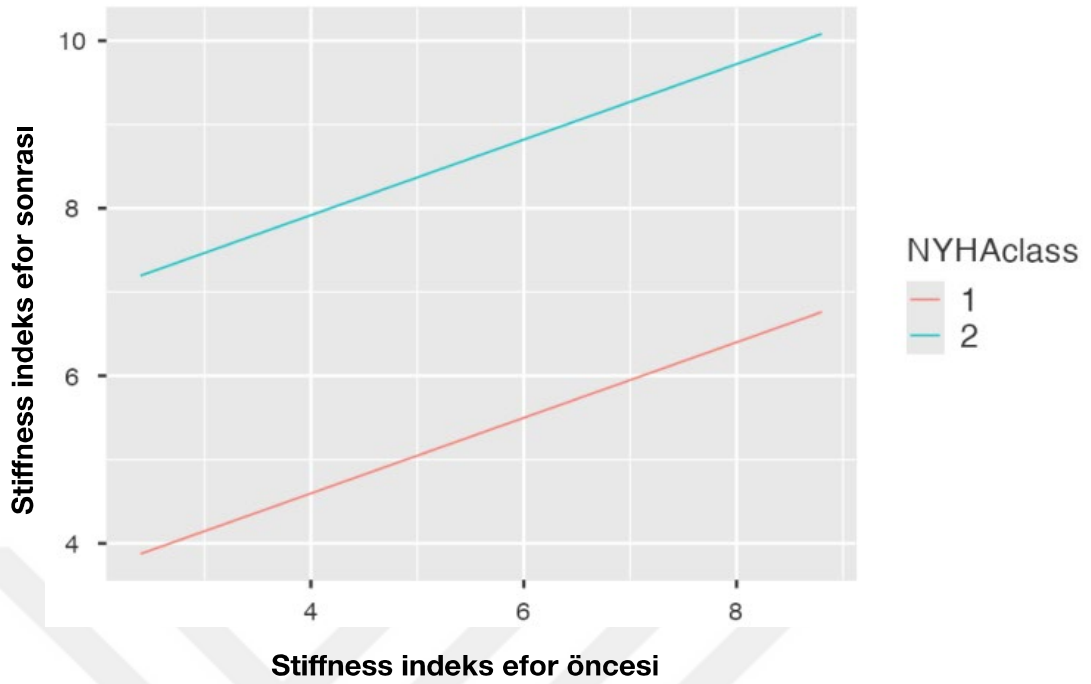
indeksini öngörmede NHYA sınıfı (referans NHYA-1 Beta:3,46(2.55, 4.36, CI,95%, p:<0.001) anlamlı değişken olarak saptanmıştır. NHYA sınıf 2 olan hastaların efor öncesi stiffness indeksleri daha yüksek olup, stifness indeksin efor sonrası değerini öngörmede NHYA sınıfı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli regresyon analizinde stifness indeksinin efor sonrası değerini öngörmede, efor öncesi alınan stifness indeks ölçümleri (Beta;1.09(0.76, 1.43, CI,95%, p:<0.001)) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çok değişkenli regresyon analizinde egzersiz sonrası stiffness indeksini öngörmede NHYA sınıfı(Beta 3.32 (1.33, 5.30, CI;95%, (p=0,002)) anlamlı değişken olarak saptanmıştır.(p=0,002) Çok değişkenli regresyon analizinde egzersiz sonrası stiffness indeksini öngörmede yaş, BNP, KHT, GLS' nin egzersiz öncesi ölçümü, nabız basıncı anlamlı değişken olarak saptanmamıştır.(Tablo-10) Ayrıca stiffness indeksinin egzersiz sonrası ortalama değerinin, NHYA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç stiffness indeks arasındaki etkileşimi görülmüş olup şekil-1'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Stiffness indeksinin egzersiz sonrası değerini öngörmede tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri	Çok değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri
Yaş	0.06	-0.001, 0.11	0.06	-0.03	(-0.08, 0.03)	0,37
NHYA SINIFI (2 vs 1)	3.46	2.55, 4.36	<0.001	3.32	1.33, 5.30	0,002
LOG. ProBNP	1.09	-0.73, 2.90	0.23	0.08	-1.30, 1.46	0,90
KHT	-0.02	-0.05, 0.02	0.34	-0.01	-0.04, 0.02	0.36
GLS bazal	-0.03	-0.14, 0.09	0.65	-0.05	-0.15, 0.04	0.24
Stiffness indeks efor öncesi	1.09	0.76, 1.43	<0.001	0.45	-0.20, 1.11	0,17
Nabız basıncı bazal	0.001	-0.04, 0.05	0.96	-0.006	-0.04, 0.03	0.72

NHYA: New York Kalp Cemiyeti, KHT: Kalp Hızı Toparlaması, GLS: Global Longitudinal Strain (Pro-BNP logaritmik olarak alınmıştır.)

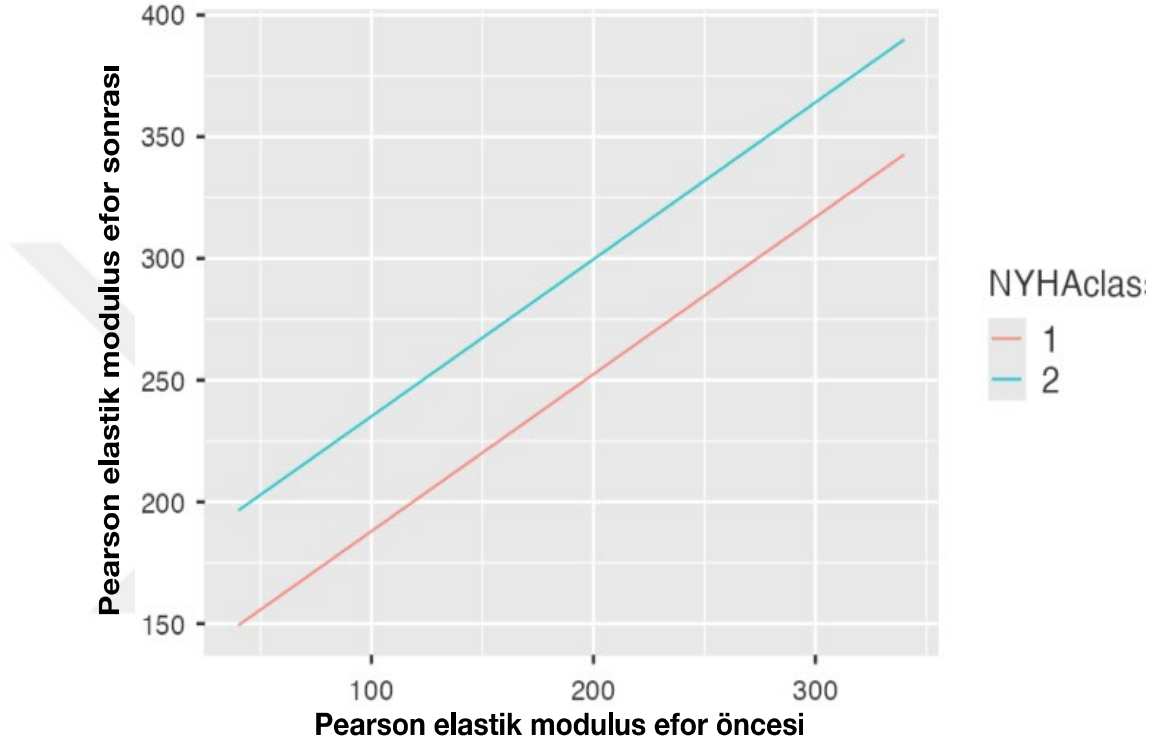


Şekil 1: Stiffnes indeksin egzersiz sonrası ortalama değerinin, NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç stiffness indeks arasındaki etkileşimi gösterilmiştir

4.5. PEARSON ELASTİK MODULUSUN EGZERSİZ SONRASI DEĞERİNİ ÖNGÖRMEDE TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

Pearson elastik modülusun egzersiz sonrası değerini öngörmede, tek değişkenli regresyon analizinde, Pro-BNP, GLS ve KHT anlamlı değişken olarak saptanmamıştır. Tek değişkenli lineer regresyon analizinde egzersiz sonrası pearson elastik modülusu öngörmede nabız basıncı, (Beta:2,65 (0.91, 4.4, CI;95%) p:0.004) anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Tek değişkenli lineer regresyon analizinde egzersiz sonrası pearson elastik modülusu öngörmede NYHA sınıfı (referans NYHA sınıf-1, Beta: 103(52, 153, CI;95 %, p<0,001)) anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Tek değişkenli lineer regresyon analizinde egzersiz sonrası pearson elastik modülusu öngörmede Pearson elastik modülus efor öncesi ölçümleri (Beta; 1,11(0,77, 1,45 CI;95%, p:<0.001) anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Tek değişkenli lineer regresyon analizinde egzersiz sonrası pearson elastik modülusu öngörmede yaş(Beta: 3,42 (1.15, 5.7) CI;95%, p:0.004), anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon

analizinde egzersiz sonrası pearson elastik modülüsü öngörmede, yaş, nabız basıncı, NYHA sınıfı, Pro-BNP, GLS ve KHT anlamlı değişken olarak saptanmamıştır.(Tablo-11) Ayrıca pearson elastik modülüsün egzersiz sonrası ortalama değerinin, NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç pearson elastik modülüs arasındaki etkileşimi görölmüş olup şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Pearson elastik modülüsün egzersiz sonrası ortalama değerinin, NYHA fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre başlangıç pearson elastik modülüs arasındaki etkileşimi gösterilmiştir

Tablo 11: Pearson Elastik Modulusun egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişkenler	Tek			Çok		
	değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri	değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri
Yaş	3.42	1.15, 5.70	0.004	2.02	-0.43, 4.48	0.10
NHYA Sınıfı (2 vs 1)	103	52, 153	<0.001	47.19	-25.0, 119.4	0.19
LOG. ProBNP bazal	10.9	-59.1, 80.8	0.75	3.25	-51.8, 58.4	0.90
GLS bazal	-2.48	-7.46, 2.51	0.32	-3.99	-7.70, 0.02	0,06
Pearson Elastik Modulus efor öncesi	1.11	0.77, 1.45	<0.001	0.64	-0.18, 1.46	0.12
Nabız basıncı bazal	2.65	0.91, 4.40	0.004	0.86	-1.81, 3.53	0.51
KHT	-0.41	-1.97, 1.14	0.59	-0.12	-1.34, 1.1	0.83

NHYA: New York Kalp Cemiyeti, KHT: Kalp Hızı Toparlaması, GLS: Global Longitudinal Strain (Pro-BNP logaritmik olarak alınmıştır.)

4.6. AORTİK DİSTENSİBİLİTENİN EGZERSİZ SONRASI DEĞERİNİ ÖNGÖRMEDE TEK DEĞİŞKENLİ VE ÇOK DEĞİŞKENLİ ANALİZİ

Aortik distensibilitenin, egzersiz sonrası değerini öngörmeye, tek değişkenli regresyon analizinde, NHYA sınıfı(referans NHYA sınıf-1, Beta: -1.05(-1.61, -0.48, CI95% p:<0.001)), anlamlı değişken olarak saptanmıştır.(p<0,001). Tek değişkenli lineer regresyon analizinde egzersiz sonrası aortik distensibilitiyi öngörmeye; sırasıyla yaş(Beta: -0,03(-0,06,-0,006) CI95% p:0.02), nabız basıncı (Beta: -0.03(-0.05,-0.01, CI95%, p:0.004)) ve aortik distensibilitenin egzersiz öncesi ölçümü(Beta:0.49(-0.36,0.63, CI95%, p<0.001)) istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde egzersiz sonrası aortik distensibilitiyi öngörmeye egzersiz öncesi aortik distensibilite ölçümleri (Beta: 0.50(0.26, 0.74, CI:95%, p<0.001) anlamlı değişkenler olarak saptanmıştır. Çok değişkenli regresyon analizinde regresyon analizinde diğer parametreler yaş, NHYA sınıfı, Pro-BNP, GLS ve KHT anlamlı değişken olarak saptanmamıştır. (Tablo-12)

Tablo 12: Aortik Distensibilitenin egzersiz sonrası değerini öngörmeye tek değişkenli ve çok değişkenli lineer regresyon analizi

Değişkenler	Tek değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri	Çok değişkenli regresyon katsayısı	Güven aralığı	P değeri
Yaş	-0.03	-0.06, -0.006	0.02	-0.02	-0.04, 0.002	0.08
NHYA Sınıfı (2 vs 1)	-1.05	-1.61, -0.48	<0.001	0.02	-0.66, 0.71	0.94
LOG: Pro BNP bazal	-0.01	-0.68, 0.66	0.98	0.19	-0.32, 0.70	0.45
GLS bazal	-0.004	-0.06, 0.05	0.88	0.02	-0.02, 0.05	0.36
Aortik Distensibility efor öncesi	0.49	-0.36, 0.63	<0.001	0.50	0.26, 0.74	<0.001
Nabız basıncı bazal	-0.03	-0.05, -0.01	0.004	0.01	-0.01, 0.03	0.31
KHT	0.01	-0.006, 0.03	0.21	0.001	-0.01, 0.01	0.76

NHYA: New York Kalp Cemiyeti, KHT: Kalp Hızı Toparlaması, GLS: Global Longitudinal Strain (Pro-BNP logaritmik olarak alınmıştır.)

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamız ile sol ventrikül yetersizliği olan NYHA sınıf 1 ve 2 hastalarda 2D M-mode ekokardiyografi ölçülen egzersiz öncesi aortik stiffness ve NYHA sınıfının (2 vs 1) egzersiz sonrası artmış aortik stiffness ile ilişkili olduğu gösterildi. Aynı zamanda NYHA 2 sınıfında egzersiz kapasitesi NYHA 1 sınıfına göre belirgin düşük saptandı.

M-mod ekokardiyografi ile ölçülen aortik stiffnessın kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz kapasitesinin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. (120,121,122) Ekokardiyografik olarak aortik stiffness değerlendirmesi basit, uygulanabilir ve pulse wave Doppler ekokardiyografinin kısıtlılıklarından bağımsız bir yöntemdir. Sciatti ve ark larının yaptığı bir çalışmada M-mod ekokardiyografi ile ölçülen asendan aort elastik özelliklerinin, non-iskemik dilate kardiyomyopati hastalarda uzun dönem sonuçlar için (yaş, LVEF, atrial fibrilasyon, CRT gibi güçlü prediktörler için düzeltme yapıldıktan sonra bile) prediktör olduğu saptanmıştır. (123) Kalp yetmezlikli hastalar arasında aortik kompliyansın bozulmuş olması sıklıkla görülür (1,124) Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu sol ventriküler sistolik fonksiyonunun sadece bir göstergesidir fakat egzersiz toleransını tam yansıtmaz. NYHA sınıfı ve pik VO₂'nin birlikte hafif -orta kalp yetmezliği olan hastalarda sağkalım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (120) Bizim çalışmamız ile aortik stiffness ın NYHA sınıfı ile doğru orantılı olarak ilişkili olduğu diğer değişkenler düzeltildikten sonra da bu ilişkinin devam ettiği gösterilmiştir. Dolayısıyla artmış bir aortik stiffness değeri kalp yetmezlikli hastalarda, daha ilerlemiş bir hastalığın belirtici olabilir. Yapılmış bir çalışmada, arterial stiffness ın diğer prognostik değişkenlerden bağımsız olarak ileri kalp yetersizliğinde mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu ve artmış arteriyel stiffness ın dekompanseasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (125,126)

Afterload konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak outputun önemli bir belirleyicisidir. (124). Ventriküler yetersizlik, basınç ve damarsal yükteki değişimlere oldukça hassastır ve vasküler yükteki minör artışlar, kardiyak outputta orantısız major azalmalara sebep olabilir. (126) Daha sert bir aort, kalp yetmezlikli hastalarda birçok farklı mekanizma ile kalp fonksiyonu ve fonksiyonel kapasite üzerine olumsuz etkilere neden olur. İlk olarak, daha sert bir aorta afterload artışına

neden olarak egzersiz sırasında yeterli kardiyak output oluşturabilmeyi tehlikeye atar. Özellikle yetmezlikli kalplerde kalp fonksiyonu afterload artışına oldukça bağımlıdır. (121) Kelly ve ark ları, aorta deneysel olarak sertleştirildiğinde kardiyak enerjideki artışın belli bir stroke volüme mal olduğunu ve stroke volumun aortik stiffness ile ters olarak değiştiğini gözlemlemişlerdir. (128) Egzersiz sırasında kalp hızında artış ve periferden aort köküne doğru olan atım dalgasının erken yansması nedeniyle ventrikülo-atriyal bağlantıdaki değişimler daha belirgin olmaktadır (130) Bununla beraber, bizim çalışmamızda NYHA-1 ve NYHA-2 gruplarındaki hastaların SV ve SVI değerleri NYHA2 grubunda daha düşük saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı. İkinci olarak ventriküler ve aortik stiffness ikisi birlikte kardiyak rezervi potansiyel olarak azaltabilir. (121) Üçüncü olarak, daha sert bir aorta sol ventrikül gevşemesi yoluyla egzersiz kapasitesini etkileyebilir. Patrianakos ve ark ları, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak aortik stiffness ve daha ileri derece diyastolik disfonksiyon arasında ilişki göstermişlerdir. (1, 130) Yapılan başka bir çalışma ile HFpEF olan hastalarda orta derecede egzersizin proksimal arteriyel stiffness da önemli bir artış ve egzersiz sırasında bozulmuş atriyel yükün daha düşük egzersiz performansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (131) Bu durum, istirahat sırasında sol ventrikül end-diyastolik basıncındaki yüksekliğin, egzersiz ile kalp hızı artışı ve diyastolik periyottaki azalma nedeni ile daha da artmasıyla ilişkilidir. Bununla beraber, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olan hastalarda egzersizdeki kısıtlanmanın, sol ventriküler gücün kullanımının ejeksiyon volümünden ziyade basıncın oluşturulması için kullanılması ile sonuçlanan preload rezervindeki azalma ve afterload uyumsuzluğunun sonucu olduğu düşünülmektedir. (131) Fakat bizim çalışmamızda ekokardiyografik diyastolik disfonksiyon parametreleri ile aortik stiffness arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bunun yanında bu çalışma ile aortik distensibilite ve pearson elastik modulus un tek değişkenli lineer regresyon analizinde yaş, NYHA sınıfı ve nabız basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aortik distensibilite değeri NYHA 2 grubunda daha düşük saptanmıştır. Aortik distensibilitedeki azalma kan basıncındaki değişiklikler yoluyla zayıflamış olan bir kalbin yükünü kötüleştirebilir. (120) Sistolik kalp yetmezliğinde, aortik distensibilitenin azalması; geniş arter segmentlerinde olası yapısal değişiklikleri gösteren artmış duvar kalınlığı ile ilişkilidir. (132) Bu da esas olarak artmış kollajen

içeriği ve ekstraselüler matriksteki değişimler ile ilişkilidir. (1) Bunun nedeninin, kalp yetmezliğinde renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki artmış aktivitenin sadece sol ventriküldeki değil aynı zamanda aortadaki kollajen dönüşümünün artışına yol açtığı olduğu düşünülmektedir. (120,133,134) Aortanın sertleşmesi egzersiz kapasitesine birçok yolla katkıda bulunuyor olabilir. Azalmış aortik distensibilite, proksimal aorta yastıklama etkisini bozar dolayısıyla sol ventrikül afterload unu arttırarak kalp yetmezlikli hastalarda egzersiz sırasında yeterli kardiyak output oluşumunu riske atar.(122) Asendan aortik distensibilitenin 50 yaş altı yetişkinlerde arteriyel yaşlanmanın en duyarlı belirteci olduğu ,bunu yanında pulse wave velosite ile bakılan aortik stiffness ın 50 yaş üstünde daha duyarlı olduğu saptanmış (135) Bu da değişen vasküler fonksiyonun mortalite ve morbiditenin yaş bağımlı önemli bir belirleyicisi olduğunu gösterir.(135) Aortik distensibilite; aortik strainin santal nabız basıncına oranıdır. Aortik strainin yaş ile nonlineer bir ilişkisi vardır ve 50 yaşından önce düşmeye başlar, 50 yaşından sonra düşüş daha belirgin hale gelir. Azalmış sirkumferensiyel strain 50 yaş öncesi bireylerde azalmış distensibilitenin asıl belirleyicisidir. Çünkü, santral nabız basıncı 50 yaş öncesi nispeten azdır. 50 yaş sonrası ise daha belirgin olarak artar.(135) Periferik nabız basıncı güçlü bir kardiyovasküler risk öngördürücüsüdür.(130) Bizim çalışma grubumuzda nispeten genç hastalardan oluşmaktaydı.

Sol ventrikül kontraksiyonu ile proksimal aorta longitudinal olarak gerilir. Bu da kalbin bazalini sabit kalan apekse doğru iter. Bu güç toplam sol ventrikül yükünü değerlendirirken daha önce düşünülmeyen sol ventrikül uzun aksında asimetric bir mekanik yük oluşturur. Daha da önemlisi aortik gerilme ile ilişkili gücün çoğu diastolik elastik recoil olarak geri kazanılır. Bu da kalbin bazalini iter, sol ventrikülü elonge hale getirir ve sol ventriküle sol atriyumdan kan transferini kolaylaştırır. Proksimal aorta sertleştikçe, sol ventrikül global strain (GLS) azalır. (136,137) Bunun nedeni, sertleşmiş proksimal aortanın, sol ventrikül uzun aksının yükünü arttıran aortanın longitudinal gerilmesi için gereken gücü arttırmasıdır. (136) Ayrıca, daha yüksek aortik stiffness ın daha düşük sol ventrikül erken diastolik doluş ile ilişkili olduğu mitral annulus doku Doppler (e') hızının değerlendirilmesi ile gösterilmiştir. (138) Fakat, bizim çalışmamızda NYHA sınıf 1 ve 2 hastalarda, aortik parametreler ile doku Doppler ile ölçülen diastolik disfonksiyon ilişkisi ya da efor öncesi ve

sonrası her iki grupta EF ve GLS de düşüş izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlı düşüş gösterilememiştir. Fakat efor sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu NYHA sınıf 2 de istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Yapılan birkaç çalışma ile proBNP düzeyleri ile aortik stiffness arasında ilişki gösterilmiştir. (139,140) BNP konsantrasyonlarının hospitalize olan hastalarda daha yüksek olduğu ve arteriyel stiffness belirteçleri ile belirgin korele olduğu saptanmıştır(126). Fakat bizim çalışmamızda proBNP düzeyleri egzersiz sonrası anlamlı olarak artmış olmasına rağmen, aortik stiffness ya da NYHA 1 ve 2 sınıfları arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Hasta grubumuz nispeten daha genç, optimal medikal tedavi altında ve NYHA sınıfları düşük ve birbirine yakın olduğu için anlamlı bir ilişki saptanmamış olabilir.

Yaşın egzersiz toleransı ve aortik stiffness ın bağımsız bir belirteci olduğu gösterilmiştir.(141) İlerleyen yaşla beraber, aortik duvar sertleşmesi tekdüze olarak artar. Bu da daha geniş nabız basıncına sebep olur. (136) Aortik çapın yaş almayla birlikte yaşam boyu artmasına rağmen, yüksek nabız basıncı daha küçük aort çapı ile ilişkilidir.(142) Yüksek nabız basıncı olanlarda aorta daha serttir ve sol ventrikül volümü daha fazladır. Bu da aortik ve ventriküler adaptasyonla aortik duvar stiffness ı arasındaki uyumsuzluğu ve yüksek nabız basıncına katkı sağlayan hemodinamik gereksinimi gösterir.(142)

Yüksek bir istirahat kalp hızının normotansif yetişkinlerde artmış aortik stiffness la ilişkili olduğu gösterilmiştir. (143) Sağlıklı bireylerde yapılan başka bir çalışmada, kalp hızı iyileşmesinin (heart rate recovery- HRR) geniş arteriyel stiffness ile korele olduğu ve diğer klinik değişkenlere ek değer kattığı gösterilmiştir. (144) Bunun yanında kalp yetmezliği olan hastalarda da HRR nin önemli ek prognostik bilgi verici bir belirteç olduğu saptanmıştır. (145) Fakat bizim çalışmamızda hasta sayısı yetersizliği nedeni ile bu durum net olarak değerlendirilememiştir.

6. SONUÇ

Son 20 yılda, aortik stiffness önemli yeni bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma ile sol ventrikül yetersizliği olan NYHA sınıf 1 ve 2 hastalarda 2D M-mode ekokardiyografi ile ölçülen egzersiz öncesi aortik stiffness, ve NYHA sınıfının (2 vs 1) egzersiz sonrası artmış aortik stiffness ile ilişkili olduğu ve NYHA sınıf 2 grubundaki hastaların egzersiz kapasitesinin NYHA sınıf 1 e göre daha düşük olduğu dolayısıyla aortik stiffness daki artışın egzersiz kapasitesinin göstergelerinden biri olduğu gösterilmiştir.

6.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Hastalarımızın çoğu aortik distensibilitiyi iyileştirebilecek uzun süreli ilaç tedavisi altındaydı. (ACE inhibitörleri, aldosteron, betablokerler) Çalışmaya dahil edilebilen hastalar nispeten genç hastalardı. Egzersiz testini treadmill ile yaptığımız için NYHA sınıf 1 ve 2 olan hastalar çalışmaya dahil edilebildi. NYHA sınıfı 3 ve 4 olan hastalardaki değişimleri değerlendiremedik.

7. KAYNAKLAR

1. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. van den Broek SA, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman ML, Hillege H, Lie KI. *Am J Cardiol*. 1992 Aug 1;70(3):359-63. doi: 10.1016/0002-9149(92)90619-a. PMID: 1632403
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200
3. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003
4. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240–e327.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1476–1488.
7. Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012 Jun;40(4):298-308.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFS focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;Apr 28.
9. Braunwald's Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition Saunders, 2018.
10. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction, *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30.
11. Mann DL: Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. *Heart Fail Rev*. 2005;10:95.
12. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2005.
13. Criteria committee, New York Heart Association, inc. Diseases of the blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6th edition. Boston: Little, Brown; 1964

14. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Committee to Revise the 1995 Guidelines for the evaluation and Management of Heart Failure.
15. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
16. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail* 2014;16:772–777.
17. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers J-WJ, Hoes AW. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
18. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
19. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: the CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1845–1854.
20. Wong CM, Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure in younger patients: the Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). *Eur Heart J* 2014;35:2714–2721.
21. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
22. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
23. Topol Manual Of Cardiovascular Medicine 4th Edition, 2014.
24. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
25. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev*. 2015; 20(4):493– 503.
26. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):354–361.
27. Cleland JG, Zhang J, Pellicori P, et al. Prevalence and outcomes of anemia and hematinic deficiencies in patients with chronic heart failure. *JAMA Cardiol*. 2016;1(5):539–547.
28. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*. 2014;35(7):455– 469.

29. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA*. 2005;293(5):572–580.
30. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, Curry J, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006;56:327–333.
31. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, et al. 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.
32. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
33. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B- type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J* 2006;151:999–1005.
34. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130–139.
35. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:233–270.
36. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
37. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 2011;32:670–679.
38. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539–2550.
39. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527–1533.
40. Elisabeth Kraigher-Krainer, Amil M. Shah, Deepak K. Gupta, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction *JACC* Vol. 63, No. 5, 2014 February 11, 2014:447–56.
41. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, Voigt JU, Zamorano JL. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30:278–289.

42. Garnier F, Eicher J-C, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho L-S, Wolf J-E, Laurent G. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2014;16:648–654.
43. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416 – 424.
44. González-Lo'pez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, Bornstein B, Salas C, Lara-Pezzi E, Alonso-Pulpon L, Garcia-Pavia P. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585 – 2594.
45. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Ho VB, Jerosch-Herold M, Kramer CM, Manning WJ, Patel M, Pohost GM, Stillman AE, White RD, Woodard PK, Harrington RA, Anderson JL, Bates ER, Bridges CR, Eisenberg MJ, Ferrari VA, Grines CL, Hlatky MA, Jacobs AK, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, Moliterno DJ, Mukherjee D, Rosenson RS, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Weitz HH, Wesley DJ. ACCF/AHA/NAASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents. *Circulation* 2010;121:2462 – 2508.
46. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2010;31:794 – 805.
47. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276 – 283.
48. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:92.
49. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. *Top Magn Reson Imaging* 2015;24:57 – 65.
50. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. *JACC Heart Fail.* 2016;4(8):607–616.
51. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk patients awaiting heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29: 1576
52. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvécchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2092–2100.

53. Kahwash R, Leier CV, Miller L. Role of the pulmonary artery catheter in diagnosis and management of heart failure. *Cardiol Clin.* 2011;29(2):281–288.
54. Lewis EF, Lamas GA, O’Meara E, Granger CB, Dunlap ME, McKelvie RS, Probstfield JL, Young JB, Michelson EL, Halling K, Carlsson J, Olofsson B, McMurray JJV, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur J Heart Fail* 2007;9:83–91.
55. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JGF, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
56. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295–1302.
57. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
58. 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.
59. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
60. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309–1321.
61. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2015;35:823–837.
62. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
63. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Trial. *Circ Heart Failure* 2016;9:e002744.
64. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.

65. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, et al.; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–31.
66. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–533.
67. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D’Agostino R Jr, Ferdinand K, Taylor M, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–57.
68. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099–2140.
69. Wyse DG, Friedman PL, Epstein AE. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576–1583.
70. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071– 2078.
71. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, Mitchell LB, Green MS, Klein GJ, O’Brien B. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;101:1297–1302.
72. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11 Suppl 5:v10–14.
73. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy is important for all patients with congestive heart failure and ventricular dyssynchrony. *Circulation* 2006;114:2692–8.
74. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, et al. Guide on advanced heart failure Updates *Cardiol* 2018;1(1):1-79.
75. Kannel WB: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000; 5:167.
76. Hack-Lyong Kim, Arterial Stiffness and Coronary Artery Disease, *European Medical Journal-Cardiology*, 2016;4[1], 84-89
77. João L. Cavalcante, MD, João A. C. Lima, MD, MBA, Alban Redheuil, MD, PHD et al., Aortic Stiffness: Current Understanding and Future Directions, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 57, No. 14, 2011, 1511-1522

78. Lee RT, Kamm RD. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1289–95.
79. Yasmin, McEniery CM, O'Shaughnessy KM, et al. Variation in the human matrix metalloproteinase-9 gene is associated with arterial stiffness in healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1799 – 805.
80. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1377–83.
81. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, McG Thom SA, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H270–6.
82. Jiang B, Liu B, McNeill KL, Chowienzyk PJ. Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: comparison with arterial tonometry. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:509–12.
83. Mahfouz Badran H, Elnoamany M. Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1471–81.
84. Vitarelli A, Giordano M, Germanò G, et al. Assessment of ascending aorta wall stiffness in hypertensive patients by tissue Doppler imaging and strain Doppler echocardiography. *Heart* 2010;96:1469–74.
85. Gedikli O, Altinbas A, Orucoglu A, et al. Elastic properties of the ascending aorta in patients with beta-thalassemia major. *Echocardiography* 2007;24:830–6.
86. Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Assessment of ascending aorta distensibility after successful coarctation repair by strain Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:729–36.
87. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990–6.
88. Ahmadi N, Nabavi V, Hajsadeghi F, et al. Impaired aortic distensibility measured by computed tomography is associated with the severity of coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 Aug 15 [E-pub ahead of print].
89. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension* 2004;43:163– 8.
90. Lee JM, Shirodaria C, Jackson CE, et al. Multi-modal magnetic resonance imaging quantifies atherosclerosis and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4: 44–8.
91. van der Meer RW, Diamant M, Westenberg JJ, et al. Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:645–51.
92. Stacey RB, Bertoni AG, Eng J, Bluemke DA, Hundley WG, Herrington D. Modification of the effect of glycemic status on aortic distensibility by age in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2010;55:26 –32.

93. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–90.
94. Boonyasirinant T, Rajiah P, Setser RM, et al. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:255– 62
95. Kopel L, Tarasoutchi F, Medeiros C, Carvalho RT, Grinberg M, Lage SG. Arterial distensibility as a possible compensatory mechanism in chronic aortic insufficiency. *Arq Bras Cardiol* 2001;77:258 – 65.
96. Wilson RA, McDonald RW, Bristow JD, et al. Correlates of aortic distensibility in chronic aortic regurgitation and relation to progression to surgery. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:733–8.
97. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardio- vasc Drugs* 2001;1:387–97.
98. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, Safar M. Effects of ramipril on arterial hemodynamics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18 Suppl 2:S153– 6.
99. Heesen WF, Beltman FW, Smit AJ, et al. Reversal of pathophysio- logic changes with long-term lisinopril treatment in isolated systolic hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001;37:512–21.
100. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007;49:1271–7.
101. Williams B, Lacy PS, Cruickshank JK, et al. Impact of statin therapy on central aortic pressures and hemodynamics: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation-Lipid-Lowering Arm (CAFE- LLA) study. *Circulation* 2009;119:53– 61.
102. Shige H, Dart A, Nestel P. Simvastatin improves arterial compli- ance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis* 2001;155: 245–50.
103. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, Demitriadis DS, Papageorgiou AA, Boudoulas H. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003;19:22–7.
104. Pirro M, Schillaci G, Mannarino MR, et al. Effects of rosuvastatin on 3-nitrotyrosine and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:436–41.
105. Topouchian J, El Feghali R, Pannier B, et al. Arterial stiffness and pharmacological interventions— the TRanscend Arterial stiffNess Substudy (TRANS study). *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:381– 7.
106. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al., ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–59.
107. Kakiyama T, Matsuda M, Koseki S. Effect of physical activity on the distensibility of the aortic wall in healthy males. *Angiology* 1998;49: 749 –57.
108. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993;88: 1456 – 62.

109. Stewart KJ, Bacher AC, Turner KL, et al. Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:756–62.
110. Coote, 2010; Imai et al., 1994; Peçanha et al., 2014a, 2014b; Perini et al., 1989a
111. Peçanha, T., Silva-Júnior, N.D., Forjaz, C.L. de M., 2014b. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 34, 327–339.
112. Bienias, P., Ciurzyński, M., Chrzanowska, A., Dudzik-Niewiadomska, I., Irzyk, K., Oleszek, K., Kalińska-Bienias, A., Kisiel, B., Tlustochowicz, W., Pruszczyk, P., 2018. Attenuated post-exercise heart rate recovery in patients with systemic lupus erythematosus: the role of disease severity and beta-blocker treatment. *Lupus* 27, 217–224
113. Lachman, S., Terbraak, M.S., Limpens, J., Jorstad, H., Lucas, C., Scholte op Reimer, W., Boekholdt, S.M., ter Riet, G., Peters, R.J.G., 2018. The prognostic value of heart rate recovery in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. Heart J.*
114. Qiu, S., Cai, X., Sun, Z., Li, L., Zuegel, M., Steinacker, J.M., Schumann, U., 2017. Heart rate recovery and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Am. Heart Assoc.*
115. Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., Takeda, H., Inoue, M., Kamada, T., 1994. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 24, 1529–1535
116. Perini, R., Orizio, C., Comandè, A., Castellano, M., Beschi, M., Veicsteinas, A., 1989a. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 58, 879–883.
117. LeBlanc M, Crowley J. Relative risk trees for censored survival data. *Biometrics* 1992;48:411–25.
118. Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E., & Lauer, M. S. (1999). *Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. New England Journal of Medicine, 341(18), 1351–1357.* doi:10.1056/nejm199910283411804
119. Ascending Aortic Strain Analysis Using 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Improves the Diagnostics for Coronary Artery Stenosis in Patients With Suspected Stable Angina Pectoris
121. Aortic distensibility independently affects exercise tolerance in patients with dilated cardiomyopathy. Bonapace S, Rossi A, Cicoira M, Franceschini L, Golia G, Zanolla L, Marino P, Zardini P. *Circulation.* 2003 Apr 1;107(12):1603-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000051458.39176.43. Epub 2003 Mar 10. PMID: 12668493
122. Echocardiographic elastic properties of ascending aorta and their relationship with exercise capacity in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. Vizzardi E, Caretta G, Bonadei I, Rovetta R, Sciatti E, Pezzali N, Lombardi CM, Quinzani F, Salghetti F, D'Aloia A, Metra M. *Int J Cardiol Heart Vessel.* 2014 Apr 18;3:78-81. doi: 10.1016/j.ijchv.2014.03.009. eCollection 2014 Jun. PMID: 29450176

123. Proximal aortic stiffness is related to left ventricular function and exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Karakitsos D, Nyktari E, Vardas PE. *Eur J Echocardiogr.* 2009 May;10(3):425-32. doi: 10.1093/ejehocard/jen304. Epub 2008 Nov 28. PMID: 19042942
125. Prognostic evaluation of the elastic properties of the ascending aorta in dilated cardiomyopathy. Sciatti E, Vizzardi E, Bonadei I, Fabbricatore D, Prati F, Pagnoni M, Metra M. *Eur J Clin Invest.* 2018 Jul;48(7):e12950. doi: 10.1111/eci.12950. Epub 2018 May 27. PMID: 29754460
- 126- Carotid arterial compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. Lage SG, Kopel L, Monachini MC, Medeiros CJ, Pileggi F, Polak JF, Creager MA. *Am J Cardiol.* 1994 Oct 1;74(7):691-5. doi: 10.1016/0002-9149(94)90311-5. PMID: 7942527
- 127- The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. Demir S, Akpınar O, Akkus O, Nas K, Unal I, Molnar F, Demir A, Illyés M, Acartürk E. *Cardiol J.* 2013;20(6):665-71. doi: 10.5603/CJ.2013.0168. PMID: 24338546
- 128- Reduced systolic wave generation and increased peripheral wave reflection in chronic heart failure. Curtis SL, Zambanini A, Mayet J, McG Thom SA, Foale R, Parker KH, Hughes AD. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007 Jul;293(1):H557-62. doi: 10.1152/ajpheart.01095.2006. Epub 2007 Mar 30. PMID: 17400718
- 129- Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. Kelly RP, Tunin R, Kass DA. *Circ Res.* 1992 Sep;71(3):490-502. doi: 10.1161/01.res.71.3.490. PMID: 1386792
- 130- Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, Hamilton CA, Darty SN, Stewart KP, Herrington DM, Link KM, Little WC. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Sep;38(3):796-802. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01447-4. PMID: 11527636
131. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients > or =65 years of age. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF, Gersh BJ, Seward JB, Miyasaka Y, Bailey KR, Tsang TS. *Am J Cardiol.* 2006 Nov 15;98(10):1387-92. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.035. Epub 2006 Oct 4. PMID: 17134635
- 132- Increased proximal arterial stiffness and cardiac response with moderate exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Tartière-Kesri L, Tartière JM, Logeart D, Beauvais F, Cohen Solal A. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 31;59(5):455-61. doi: 10.1016/j.jacc.2011.10.873. PMID: 22281248
132. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancina G. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 17;39(8):1275-82. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01755-2. PMID: 11955844
133. Aldosterone and the vascular system. Cachofeiro V, Miana M, de Las Heras N, Martín-Fernández B, Ballesteros S, Fernández-Tresguerres J, Lahera V. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008 Apr;109(3-5):331-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2008.03.005. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18400490

134. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. *Cardiovasc Res*. 2000 May;46(2):269-76. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00426-5. PMID: 10773231
135. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. *Hypertension*. 2010 Feb;55(2):319-26. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141275. Epub 2010 Jan 11. PMID: 20065154
136. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. Mitchell GF. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Dec 1;125(6):1871-1880. doi: 10.1152/japplphysiol.00108.2018. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30359540
137. Arterial Thickness and Stiffness Are Independently Associated with Left Ventricular Strain. Mehta S, Khoury PR, Madsen NL, Dolan LM, Kimball TR, Urbina EM. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jan;31(1):99-104. doi: 10.1016/j.echo.2017.10.002. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29174337
138. Relations of Central Hemodynamics and Aortic Stiffness with Left Ventricular Structure and Function: The Framingham Heart Study. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Cheng S, Aragam J, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS, Mitchell GF. *J Am Heart Assoc*. 2016 Mar 25;5(3):e002693. doi: 10.1161/JAHA.115.002693. PMID: 27016574
139. Aortic stiffness is an independent determinant of B-type natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. Sakuragi S, Okawa K, Iwasaki J, Tokunaga N, Kakishita M, Ohe T. *Cardiology*. 2007;107(2):140-6. doi: 10.1159/000094720. Epub 2006 Jul 26. PMID: 16873997
140. Augmentation index is associated with B-type natriuretic peptide in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Kaji Y, Miyoshi T, Doi M, Hirohata S, Kamikawa S, Sakane K, Kitawaki T, Kusachi S, Kusano KF, Ito H. *Hypertens Res*. 2009 Jul;32(7):611-6. doi: 10.1038/hr.2009.62. Epub 2009 May 1. PMID: 19407818
141. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. *Circulation*. 1993 Oct;88(4 Pt 1):1456-62. doi: 10.1161/01.cir.88.4.1456. PMID: 8403292
142. Pulse pressure relation to aortic and left ventricular structure in the Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. Torjesen AA, Sigurdsson S, Westenberg JJ, Gotal JD, Bell V, Aspelund T, Launer LJ, de Roos A, Gudnason V, Harris TB, Mitchell GF. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):756-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03870. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25024287
143. Resting Heart Rate and Aortic Stiffness in Normotensive Adults. Logan JG, Kim SS. *Korean Circ J*. 2016 Nov;46(6):834-840. doi: 10.4070/kcj.2016.46.6.834. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27826343
144. Relationship between arterial stiffness and heart rate recovery in apparently healthy adults. Fei DY, Arena R, Arrowood JA, Kraft KA. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(1):85-9. doi: 10.2147/vhrm.1.1.85.58938. PMID: 17319101

145. Prognostic value of heart rate recovery in patients with heart failure. Arena R, Guazzi M, Myers J, Peberdy MA. *Am Heart J*. 2006 Apr;151(4):851.e7-13. doi: 10.1016/j.ahj.2005.09.012. PMID: 16569547

