



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KOMPANSE KALP
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ EGZERSİZ KAPASİTESİ İLE
İLİŞKİSİ: ALTI DAKİKALIK YÜRÜYÜŞ TESTİ İLE
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BULUT

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KOMPANSE KALP
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ EGZERSİZ KAPASİTESİ İLE
İLİŞKİSİ: ALTI DAKİKALIK YÜRÜYÜŞ TESTİ İLE
DEĞERLENDİRME**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İsmail BULUT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murathan KÜÇÜK

"Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir"

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Murathan KÜÇÜK'e ve sayın hocam Prof. Dr. Refik Emre ALTEKİN'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, desteklerini esirgemeyen, etik yaklaşımları ile bizlere örnek olan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM hocam ve değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim DEMİR, Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI, Prof. Dr. Cengiz ERMiŞ ve Prof. Dr. Umuttan DOĞAN hocalarıma;

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, öğrenimim boyunca bana destek olan, çeşitli kurumlarda uzman hekim olarak görev yapmakta olan kıdemlilerime, kardeşim olarak bildiğim tüm asistan arkadaşlarıma;

Kardiyoloji Anabilimdalı'nda çalışan; koroner yoğunbakım ünitesi, kardiyoloji servisi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine;

İlgi, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, büyük fedakarlıklarla, bugünlere gelmemi sağlayan çok değerli annem, babam, ablama;

Ve sevgili eşime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	viii
Çizelgeler Dizini	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kalp Yetmezliği	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Terminoloji ve Sınıflandırma	3
2.1.3 Epidemiyoloji	9
2.1.4 Patogenez	10
2.1.5 Etiyoloji	15
2.1.6 Belirti ve Bulgular	17
2.1.7 Tanı	19
2.1.8 Tedavi ve Prognoz	24
2.2 Sağ Ventrikül	38
2.2.1 Normal Sağ Ventrikül	38
2.2.2 Sağ Ventrikül Fizyolojisi ve Hemodinamisi	40
2.2.3 Egzersiz ve Sağ Ventrikül	42
2.2.4 Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Ventrikül	45
2.2.5 Sol Kalp Yetmezliği ve Sağ Ventrikül	49
2.2.6 Sağ Kalp Yetmezliğinde Tanı ve Değerlendirme	51
2.3 Kalp Yetmezliği ve Egzersiz Testi	58
2.3.1 Kalp Yetmezliği Hastalarında Kardiyopulmoner Egzersiz Testi	59
2.3.2 Altı Dakika Yürüme Testinin Kalp Yetmezliğinde Kullanımı	61
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1 İstatistiksel Analiz	66
4. BULGULAR	67
5. TARTIŞMA	77
5.1 Kısıtlılıklar	81
6. SONUÇLAR	83
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	88
10. EKLER	121
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	121

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC/AHA	American College of Cardiology /American Heart Association
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AKS	Akut Koroner Sendrom
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
AT1	Anjiotensin Reseptör Tip 1
AT2	Anjiotensin Reseptör Tip 2
BB	Beta Blokerler
BNP	B tipi Natriüretik Peptid
NT-proBNP	N Terminal B tipi Natriüretik Peptid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CaO₂	Arteriyel Oksijen İçeriği
CO	Atım Hacmi
CPET	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
CRT-D	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi - Defibrilatör
CRT-P	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi - Pacemaker
CvO₂	Karışık Venöz Oksijen İçeriği
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği

GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HFmrEF	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HFpEF	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HFrEF	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
H-ISDN	Hidralazin - Isosorbid Dinitrat
HR_{max}	Maksimum Kalp Hızı
ICD	İmplant edilebilen defibrilatör
IVS	İnterventriküler Septum
JVP	Juguler Venöz Basınç
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KMRG	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
KY	Kalp Yetmezliği
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MDD	Mekanik Dolaşım Desteği
mPAP	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR-proANP	Orta Bölge - pro Atrial Natriüretik peptid
OUES	Oksijen Alım Verimliliği Eğimi
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PASP	Pulmoner Arter Sistolik Basıncı

PAWB	Pulmoner Arter Kama Basıncı
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTE	Pulmoner Tromboemboli
RAAS	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RVEF	Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
RVFAC	Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan değişikliği
RAP	Sağ Atrium Basıncı
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SV	Atım Hacmi
VAD	Ventriküler Destek Cihazı
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VE	Eşdeğer Solunum Hacmi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
VO₂	Oksijen Tüketim Hacmi
6DYT	Altı Dakikalık Yürüyüş Testi
6DYTM	Altı Dakikalık Yürüyüş Testi Mesafesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kardiyak ince filament regülasyonu ve Fank-Starling mekanizması	13
2.2. Normal bir kişide sağ ventrikülün karmaşık şeklini gösteren sağ ventrikülün (RV) üç boyutlu gösterimi	39
2.3. Kalbin diseksiyonu	40
2.4. Sağ ventrikül basınç - hacim diyagramı	42
2.5. PVR ve TAC arasındaki şematik ilişki	47
2.6. TAPSE ölçümü	54
2.7. Triküspit anulusunun doku doppler hızı (S')	55
2.8. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği (RVFAC) ölçümü	56
4.1 Araştırmaya Katılan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	67
4.2 Yaş ve 6 Dakika Yürüme Mesafesi Arasındaki İlişki	70
4.3 TAPSE 6DYT Mesafesi İlişkisi	74
4.4 S' ile 6DYT Mesafesi İlişkisi	74
4.5 RVFAC ile 6DYT Mesafesi İlişkisi	75
4.6 6DYT Başlamadan Önce Olan Nabız ile 6DYT Mesafesi İlişkisi	75

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
2.1.	Korunmuş (HFpEF), hafif azalmış (HFmrEF) ve düşük (HFrEF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tanımı	4
2.2.	HFA-PEFF algoritması	5
2.3.	HFpEF tanısai çalışması	6
2.4.	New York Kalp Cemiyeti sınıflandırma sistemi	7
2.5.	ACC/AHA kalp yetmezliği evreleri	8
2.6.	Killip Sınıflandırması	9
2.7.	İnflamatuvar mediatörlerin sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine etkisi	15
2.8.	Kalp yetmezliğinde görülen semptom ve bulgular	18
2.9.	Mekanik dolaşım desteği sağlayan cihazlar için çeşitli endikasyonlar	34
2.10.	Sol ventrikül dolaşım destek cihazı için hasta uygunluk kriterleri	35
4.1.	Katılımcıların cinsiyete göre dağılımları	67
4.2.	Katılımcıların Yaş, VKİ, VYA, Hemoglobin değerleri	67
4.3.	Katılımcıların ekokardiyografi bulguları	68
4.4.	6DYT ilişkin tanımlayıcı bulgular	69
4.5.	Borg Dispne Skalası	69
4.6.	Cinsiyete göre 6DKYTM karşılaştırılması	70
4.7.	Yaş ile 6DKYTM ilişkisi	70
4.8.	Katılımcıların kronik hastalıklarının dağılımı	71
4.9.	Katılımcıların var olan kronik hastalığına göre 6DKYTM karşılaştırılması	71
4.10.	Hastaların fonksiyonel kapasitesine göre dağılımları	72
4.11.	Fonksiyonel kapasiteye göre yürüme mesafesinin karşılaştırılması	72
4.12.	Sağ ventrikül fonksiyonu iyi olanlar ile kötü olanların 6 Dakika yürüme testi mesafesinin karşılaştırılması	72
4.13.	Sağ ventrikül fonksiyonu İyi Olanlar ile Kötü olanların yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş 6 Dakika yürüme testi mesafesinin karşılaştırılması	73
4.14.	6DYTM'sin bazı değişkenlerle korelasyonu	73
4.15.	Sağ kalp fonksiyonuna göre VKİ karşılaştırılması	76
4.16.	Sağ ventrikül fonksiyonuna göre dinlenme sayısının karşılaştırılması	76
4.17.	Hastaların diyastolik disfonksiyon evrelerine göre 6DYTM karşılaştırılması	76

1.GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal ya da fonksiyonel bozukluklarına bağlı olarak gelişen; intrakardiyak basınçlarda yükselme veya uygunsuz kardiyak debi ile sonuçlanan vücutta yaygın ödem, nefes darlığı, halsizlik gibi semptomlar ile akciğerde ral, boyun venöz dolgunluğuunda artış gibi bulguların izlendiği geniş bir klinik sendromdur. Her ne kadar sonuç, sistolik veya diyastolik fonksiyonlarda bozulma ile seyretse de etiyolojik araştırma, tedavide başarıyı sağlayan temel unsurdur. Endokard, miyokard ve perikarttan kaynaklanan morfolojik patolojiler, kalp kapak hastalıkları, çeşitli ritim bozuklukları, yüksek debiye neden olan çeşitli sistemik hastalıklar ve hipertansiyon etiyolojide rol oynamaktadır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarındaki bozulma, atım hacmi ve kardiyak debiye direkt olarak yansırken diyastolik fonksiyonlardaki bozulma kardiyak basınçlardaki artış ile birlikte hipervolemi ve konjesyona neden olmaktadır. Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmalar izole olarak kalmayıp bazı hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarındaki bozulmaları da beraberinde getirir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonları, egzersiz kapasitesi ile ilişkili olup yapılan çalışmalar, daha çok egzersiz ile sol ventrikül ilişkisini ortaya koymaktadır.

Kalp yetmezliği, toplumların ortalama yaşam süresindeki uzama ile her geçen gün artmaktadır. Sağlık harcamalarındaki artış, hükümetlerin sağlık bütçelerine yansırken; bireylerin fonksiyonel kaybı ve mortalitedeki artış, işgücü kaybını beraberinde getirmektedir.

Çalışmamızda, kompanse düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarını koruyucu ve tedavi edici faaliyetlerin, hastaların egzersiz kapasitesini koruyacağını öngörmekteyiz. Bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kompanse kalp yetmezliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonları ile (TAPSE, S', RV FAC) egzersiz kapasitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Egzersiz testi olarak, altı dakikalık yürüme testi (6MWT) kullanılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp Yetmezliği

2.1.1 Tanım

Kalp yetmezliği için evrensel bir tanım sunmak, kalp yetmezliğine özgü durumları kapsamayı ve kalp yetmezliğinden kaynaklanmayan durumları dışlamayı açısından birtakım zorlukları da beraberinde getirmektedir (1).

En güncel tanım olarak kalp yetmezliği, ventriküler doluş ya da kanın vücuda pompalanmasında bozukluklara yol açan kalbin yapısal ya da fonksiyonel bozukluklarından kaynaklanan klinik bir sendromdur. Normal kardiyak fonksiyonlar, kalbin hücresel ve moleküler mimarisi ile fizyolojik ve biyokimyasal faktörler tarafından düzenlenir. Kalbin içinde bulunduğu duruma uyumsuzluk, kalp yetmezliği ile sonuçlanır (2,3).

Ventrikülün diyastol sonundaki hacminin artması ve atım hacminin azalması sistolik fonksiyonlarda bozulmayı gösterirken, diyastol sonundaki hacim normalden ventriküler doluş basınçlarındaki artış, diyastolik fonksiyonlarda bozulmayı işaret eder. Sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki ayrı ayrı ya da her ikisinde birden görülen bozulmalar kalp yetmezliğine yol açar (3).

Hipertansiyon, obezite, diyabet ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar kalp yetmezliği gelişiminde popülasyona atfedilebilen en önemli risk faktörleridir. Kalp yetmezliğinin en sık nedenleri arasında iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon ve kalp kapak hastalıkları gelmektedir. Kardiyomiyopatiler, miyokarditler, otoimmün, endokrin ya da metabolik hastalıklar, ritim ilişkili nedenler (RV pacing, taşikardiyomiyopati), infiltratif kardiyak hastalıklar, peripartum kardiyomiyopati, kemoterapi ve diğer kardiyotoksik ilaçlar, alkol, kokain yada metamfetamin kullanımı, stres kardiyomiyopati, kalp yetmezliğinin diğer nedenlerini oluşturmaktadır (2,4).

KY sağlık hizmetlerinin kullanımını ve hastane harcamalarını arttırırken fonksiyonel kapasiteyi azaltmakta, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve

işgücü kaybına yol açmaktadır. Tekrarlayan hastaneye yatışlarını önlemek, morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için hastalığın teşhis edilmesi ve etkili bir şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir (5).

2.1.2 Terminoloji ve Sınıflandırma

Kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) temel alınarak sınıflandırılır.

EF, kalbin her atımda, diyastol sonunda sol ventrikül içerisinde toplamış olduğu kanın ne kadarını aortaya gönderebildiğinin bir ölçüsüdür. Sistolik fonksiyonla ilişkili olup, 2D-3D ekokardiyografi, kardiyak MRG, BT, SPECT ve PET gibi tetkiklerle ölçülebilen EF ölçümünde altın standart, kardiyak MRG'dir (6,7).

$$\% EF = \text{Atım Hacmi} / \text{Diyastol sonu hacmi} \times 100$$

Sol ventrikül EF temel alınarak yapılan sınıflandırmada, $LVEF \geq \%50$ korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF), $LVEF \leq \%40$ düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFrEF), bu iki grup arasında kalan LVEF $\%41-49$ grup ise hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFmrEF) olarak tanımlanır (izelge 2.1.) (2,8).

HFrEF ile takipli bir grup hastada kılavuzların önerdiği optimal medikal tedavi sonrasında ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme görölür ve $LVEF > \%40$ olarak tespit edilir. Bu hasta grubu ise iyileşmiş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFief) olarak adlandırılır (9).

Çizelge 2.1. Korunmuş (HFpEF), hafif azalmış (HFmrEF) ve düşük (HFrEF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tanımı

Kalp Yetmezliği Tipi		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriter	1	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a	Belirti ve/veya bulgular ^a
	2	LVEF $\leq$ %40	LVEF %41-49 ^b	LVEF $\geq$ %50
	3	-	-	LV diyastolik disfonksiyon/ LV doluş basınçlarının artışı ile uyumlu, artmış natriüretik peptidlerin varlığını içeren, kardiyak yapısal ya da fonksiyonel anormallığın objektif kanıtı ^c

BNP: B-tipi natriüretik peptid; **HFrEF:** Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; **HFpEF:** Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; **KY:** Kalp yetmezliği; **NT-proBNP:** N-ucu pro-B tipi natriüretik peptid; **HFmrEF-KY:** Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği; **LAG:** Sol atriyal genişleme; **LVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; **LVH:** Sol ventrikül hipertrofisi

a Bulgular kalp yetmezliğinin erken döneminde (özellikle HFpEF) ve diüretiklerle tedavi edilen hastalarda bulunmayabilir.

b Yapısal kalp hastalığının kanıtı HmrEF tanısını daha olası kılar. (Örn; sol atrium boyutlarında artış, LV hipertrofisi ya da LV doluş parametrelerinin bozulması)

c Mevcut anormalliklerin sayısı arttıkça HFpEF tanısı daha olası hale gelir.

Mevcut tedaviler, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile takipli hasta sonuçlarında daha belirgin düzelmeler sağlamıştır. HFpEF ve HmrEF ile takipli hastalarda verilen tedaviler genel olarak semptomları iyileştirmede başarılı olsa da dapagliflozin ve empagliflozinin bu hasta gruplarında kullanımının kardiyovasküler mortaliteyi ve hastane yatışlarını azalttığı gösterilmiştir (10). LVEF $\geq$ %50 olan hastalarda kalp yetmezliği semptom ve bulgularının varlığı ile birlikte kardiyak yapısal ya da fonksiyonel anormallikler ve artmış natriüretik peptid seviyeleri HFpEF tanısını desteklemektedir (8).

Kronik kalp yetmezliği düşünülen hastalarda HFpEF tanısını koymak bazı zorluklar barındırmaktadır. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan korunmuş

ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda, mevcut durum kalp yetmezliği harici hastalık ya da başka bir sebepten kaynaklanabilir. (Anemi, aritmiler, perikardiyal konstriksiyon vb.) HFpEF, sıklıkla 65 yaş üstü bireylerde, kadın cinsiyette daha sık görülmekte; diyabet, obezite, metabolik sendrom, atrial fibrilasyon, arteriyel hipertansiyon, fiziksel inaktivite, artmış natriüretik peptid seviyeleri riski arttırmaktadır (8).

HFpEF tanısını koymada çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. ESC, HFA-PEFF algoritmasını önermektedir (Çizelge 2.2.). Kalp yetmezliği belirtileri olan hastalarda detaylı anemnez alınmalı, komorbiditeleri ve kalp yetmezliği açısından risk faktörleri değerlendirilmelidir. Fizik muayene bulguları kaydedilmelidir. EKG çekilmeli, ekokardiyografik ölçümler alınmalı ve natriüretik peptid düzeyleri ölçülmelidir.

Çizelge 2.2. HFA-PEFF Algoritması (11)

P	Başlangıç Çalışması (Adım 1: Tetkik öncesi değerlendirme)	Kalp yetmezliği semptom / bulgular Komorbiditeler ve risk faktörleri Standart Ekokardiyografi Natriüretik Peptidler 6DYT / Kardiyopulmoner Egzersiz Test
E	Tanısal Çalışma (Adım 2: Ekokardiyografik ve Natriüretik Peptid Skoru)	Kapsayıcı Ekokardiyografi Natriüretik Peptidler (Adım 1 de ölçülmemişse)
F1	İleri Çalışma (Adım 3: Tanı kesinleştirilemiş vakalarda fonksiyonel testler)	Diyastolik Stres Test: Egzersiz Stres Ekokardiyografi İnvaziv Hemodinamik Değerlendirme
F2	Etiyolojik Çalışma (Adım 4: Etiyoloji)	Kardiyovasküler MRG Kardiyak ya da kardiyak olmayan biyopsiler Sintigrafi / BT / PET Genetik Test Belirli laboratuvar testleri

Kalp yetmezliği belirti ve bulguları olan ve ekokardiyografide LVEF $\geq$ %50 saptanan hastalarda ekokardiyografik ölçümler ve biyobelirteçler değerlendirilir, HFA-PEFF algoritmasında önerilen skorlama sisteminde $\geq$ 5 puan alan hastalara HFpEF tanısı konurken 2-4 puan arası alan hastalarda, tanıyı kesinleştirmek için diyastolik stres test veya invaziv hemodinamik değerlendirme yapılmalıdır (Çizelge 2.3.).

Çizelge 2.3. HFpEF tanısal çalışma

	Fonksiyonel	Morfolojik	Biyobelirteç (SR)	Biyobelirteç (AF)
Major	Septal e' < 7 cm/s Lateral e' < 10 cm/s veya Ortalama E/e' ≥ 15 veya TR velositesi > 2,8 m/s PASP > 35 mmHg	LAVI > 34 ml/m ² veya LVMI > 149/122 g/m ² ve RWT > 0,42	NT - proBNP > 220 pg/ml veya BNP > 80 pg/ml	NT - proBNP > 660 pg/ml veya BNP > 240 pg/ml
Minör	Ortalama E/e' 9- 14 veya GLS < %16	LAVI 29-34 ml/m ² veya LVMI > 115/95 g/m ² veya RWT > 0,42 veya LV duvar kalınlığı > 12 mm	NT - proBNP 125 - 220 pg/ml veya BNP 35 - 80 pg/ml	NT - proBNP 365 - 660 pg/ml veya BNP 105 - 240 pg/ml
Major Kriter: 2 Puan	≥ 5 puan: HFpEF			
Minör Kriter: 1 Puan	2 - 4 Puan: Diyastolik Stres Test ya da İnvasiv Hemodinamik Değerlendirme			

Kalp Yetmezliğinde bir diğer sınıflandırma, belirtilerin egzersiz derecesine göre değerlendirildiği fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır. New York Kalp Cemiyeti tarafından önerilen sınıflandırmada 4 kategori mevcut olup önemi; hayat kalitesinin, hastaneye yatışın, mortalitenin ön gördürücüsü olmasıdır (12,13).

Çizelge 2.4. New York Kalp Cemiyeti sınıflandırma sistemi (14)

Sınıf I	Kalp hastalığı fiziksel aktiviteyi kısıtlamaz. Olağan fiziksel aktivite, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ya da göğüs ağrısına neden olmaz.
Sınıf II	Kalp hastalığı fiziksel aktiviteyi hafif şekilde kısıtlar. Dinlenim halinde hastalarda belirti yoktur. Olağan fiziksel aktivite, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ya da göğüs ağrısına yol açar.
Sınıf III	Kalp hastalığı fiziksel aktiviteyi belirgin kısıtlar. Dinlenim halinde belirti yoktur. Olağan aktiviteden daha azı, yorgunluk, çarpıntı, nefes darlığı ya da göğüs ağrısına yol açar.
Sınıf IV	Hastalar rahatsızlık duymadan hiçbir fiziksel aktiviteyi sürdüremez. Kalp yetmezliği ya da anginal semptomlar istirahat halinde dahi olabilir, herhangi bir fiziksel aktivite durumunda rahatsızlık artar.

Kronik kalp yetmezliği, uzun süredir var olan kalp yetmezliğini tanımlarken akut kalp yetmezliği, kötüleşen semptom ve bulgularla birlikte kalp yetmezliğinin akut dekompanse olduğunu ya da yeni başlangıçlı kalp yetmezliğini ifade eder (15). Daha önce bilinen kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan hastalar ise yeni tanı (de novo) kalp yetmezliği hastaları olarak ifade edilirler. Kronik kalp yetmezliği semptomlarında alevlenme, klinik durumda kötüleşme yaşanırsa kompanse olmayan kalp yetmezliği ifadesi kullanılır. Batında asit, pretibial ödem, akciğerde efüzyon gibi hipervolemik bulguların izlenmesi halinde ise konjestif kalp yetmezliği terimi kullanılır (8). İleri kalp yetmezliği, ayrı bir başlık olarak değerlendirilir, hemodinamiyi sağlamak için inotrop tedavisi, sol ventrikül destek cihazları kullanılan ve kalp nakline aday hastalar bu grupta yer alırlar (16). Hastalığın evresine göre farklı terimler aynı hasta için farklı zamanlarda kullanılabilir.

ACC/AHA, kalp yetmezliği gelişimi ve ilerlemesini belirli evrelere ayırmıştır. Hastalığın progresyonu ve ileri evreleri, azalmış yaşam süresi ile ilişkilidir. Her evre için farklı tedavi hedefleri bulunmakta iken; Evre A temel olarak kalp yetmezliği gelişimi açısından risk faktörleri bulunan hastaları barındırırken, tedavi hedefi olarak risk faktörleri ile mücadele etme ve kalp yetmezliği gelişimini

önleme önerilir. Evre B’de ise kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan ancak yapısal kalp hastalığı bulunan, kardiyak doluş basınçları artmış hasta grubunda riski azaltmayı, semptomların oluşmasını önlemeyi ve mümkünse yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi hedefler. Evre C ve D ise semptomatik kalp yetmezliği hastaları bulunur ve bu hastalarda, morbidite ve mortaliteyi azaltmak temel hedeftir (Çizelge 2.5.) (2).

Çizelge 2.5. ACC/AHA Kalp yetmezliği evreleri

EVRE A	EVRE B	EVRE C	EVRE D
Kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altındaki hastalar. Kalp yetmezliği semptom ve bulguları, kardiyak yapısal ya da fonksiyonel anormallik yoktur. Hipertansiyon, kalp damar hastalığı, diyabet, obezite, kardiyotoksik ajanlara maruz kalma, kardiyomiyopati açısından genetik yatkınlık taşıyan hastalar	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmayan ancak aşağıdakilerden en az biri bulunan hastalar: • Yapısal kalp hastalığı • Doluş basınçlarının arttığına kanıtı • Risk faktörleri ve artmış natriüretik peptid seviyeleri veya persistan artmış troponin seviyeleri (AKS, miyoperikardit, PTE, KBH vb. bağlı olmadan)	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan hastalar	Optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan hastane yatışları olan ve semptomlarının günlük yaşamını ciddi şekilde etkilediği hastalar

Killip sınıflandırması, AKS ile başvuran hastalarda, kalp yetmezliği semptom ve bulgularını sınıflandırmak için kullanılmaktadır ve 30 günlük mortalitenin öngördürücüsüdür (17,18).

Çizelge 2.6. Killip Sınıflandırması

Sınıf	Klinik Belirtiler	İnsidans	Mortalite
Sınıf I	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları yok	%33-79	%2-6
Sınıf II	Akciğerde ral, S3 gallop, artmış Juguler venöz basınç	%12-38	%8-17
Sınıf III	Akut pulmoner ödem	%5-10	%27-38
Sınıf IV	Kardiyojenik şok, sistolik kan basıncı < 90 mmHg, düşük kardiyak debi bulguları	%3-19	%40-70

2.1.3 Epidemiyoloji

Kalp yetmezliği, özellikle 65 yaş üstü kişilerde yüksek mortalite, morbidite ve sağlık harcamalarına neden olan önemli bir halk sağlığı problemidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 5,8 milyon ve dünya çapında 64 milyondan fazla kişiyi etkilemektedir (19,20). Kalp yetmezliği insidansı yaşla birlikte artar. 45 yaş üstü kişilerde insidans 1000 kişide 6,0- 7,9 olup 65 yaş üstü kişilerde ise 21 olduğu saptanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliği insidansı, sabit veya azalıyor gibi görünse de ortalama yaşam süresinin uzaması, iskemik kalp hastalığı tedavisindeki gelişmeler, yaşam süresini uzatan etkili tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ile birlikte prevalans artmaktadır (20). Kalp yetmezliği görülme sıklığının 2030 da %3 e çıkması beklenmektedir (21).

Türkiye'de kalp yetmezliği prevalansı, 2016- 2022 yılları arasında yapılmış TRends- HF çalışmasında %2.114 olarak bulunmuştur. Yıllık insidans, 1000

hastada 3,00- 6,06 arasında saptanmıştır. Türkiye’de kalp yetmezliği, Batı ülkelerine göre 8- 10 yıl daha önce ortaya çıkmaktadır (22).

Avrupa’da güncel verilere göre kalp yetmezliği insidansı, tüm yaş gruplarında 3-5/ 1000, erişkinlerdeki prevalansı ise %1- 2 olarak saptanmıştır. Prevalans yaşla birlikte artmakta, 55 yaş altında yaklaşık %1 iken 70 yaş ve üzerinde %10 dan daha fazladır. Kalp yetmezliği hastalarının yarısını HFrEF oluştururken kalan yarısını da HFpEF ve HFmrEF oluşturmaktadır. Kalp yetmezliği hastalarının yarısından fazlası kadındır (23,24).

2.1.4 Patogenez

LVEF düşük olan hastalarda, indeks bir olay sonrasında miyositler kasılma fonksiyonlarını kaybeder, miyokardın güç üretmesi bozulur. Bu durum kalbin normal şekilde kasılmasını engeller. Başlatıcı olay, miyokart infarktüsünde olduğu gibi ani, hemodinamik basınçlarda ve volüm durumunda artışıdaki gibi kademeli ya da çeşitli kardiyomiyopatilerde görüldüğü gibi genetik olarak ortaya çıkabilir. Başlatıcı olaydan bağımsız olarak, neden ne olursa olsun, sonuç kalbin kan pompalama yeteneğinde bozulmadır. Kalbin pompa fonksiyonundan kaynaklanan dolaşım sistemindeki bozukluk, periferik reseptörler ile baro reseptörler tarafından algılanır ve kompanse edici bir dizi mekanizma aktive edilir. Böylece kalp hızı ve kontraktilite artırılır, su ve tuz tutulur, periferik damarlarda kasılma meydana gelir (25).

Bazı hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarını bozan stres durumu ortadan kalktıktan sonra bozulmuş ventrikül işlevleri düzelebilir ancak bu durum, çoğunlukla kalıcıdır. Bazı hastalarda semptomlar, indeks olaydan hemen sonra ortaya çıkmayabilir, ilerleyici bir seyir gösterebilir. Kalpteki sistolik işlev bozukluğuna rağmen neden bir grup hastanın hep asemptomatik kaldığı ise belirsizliğini korumaktadır (26). Erken dönemde hastaların asemptomatik veya hafif semptomatik kalmasında yatan temel sebep, kompanse edici mekanizmaların aktivasyonunun, bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını kompanse etme ve kardiyak debiyi korumada yeterli olmasıdır. Nörohormonal sistemin sürekli aktivasyonu, periferik damarlarda kasılmaya, böbrekte su ve tuz tutulmasına, sol

ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonun da içinde bulunduğu uç organ hasarlarına yol açar (27,28).

Kalp yetmezliğinde görülen başlıca kompensatör mekanizmalar;

- 1.Sempatik sinir sistemi ile renin- anjiotensin- aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu
- 2.Frank- Starling mekanizması
- 3.İnflamatuar mediyatörlerin salınımı ve kardiyak yeniden şekillenme

1. Sempatik sinir sistemi ile RAAS aktivasyonu

Kardiyak debinin azalması sonrası hemodinamik stabilizasyonun sağlanabilmesi için bir takım kompanzasyon mekanizmaları başlar. Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu erken dönemde başlayan önemli bir kompensatör yanıttır. Santral sinir sisteminin uyarılmasıyla da parasempatik tonus azalır. Sağlıklı insanlarda arkus aorta ile karotid sinüslerdeki baroreseptörlerde yüksek basınç ve kardiyopulmoner mekanoreseptörlerdeki düşük basınç sempatik sinir sistemi aktivitesini baskılar. Periferik kemoreseptörler ve çizgili kaslardaki metaboreseptörler, katabolizma sonucu oluşan metabolitlere duyarlıdır ve bu yanıt, sempatik sinir sistemini uyaran ana mekanizmadır (29).

Sağlıklı insanlarda istirahat halinde sempatik aktivite düşüktür ve kalp hızı değişkenliği fazladır. Kalp yetmezliği hastalarında baroreseptör ve mekanoreseptörlerden gelen inhibitör etkiler azalmakta, uyarıcı etkiler artmaktadır. Net sonuç, sempatik aktivite trafiğinde artış ve parasempatik aktivitenin körelmesi sonucunda kalp hızı değişkenliğinde azalma ve periferik vasküler dirençte artıştır (29,30).

Sempatik sinir sisteminin β_1 adrenerjik reseptörlerinin uyarılması, kalp hızı ile kontraktilitede artışa neden olur ve kardiyak debi artar. Adrenerjik sistemin α_1 reseptörlerinin uyarılması arterlerde vazokonstriksiyona neden olur, sonrasında kan basıncında artış meydana gelir. Miyokardiyal α_1 reseptörlerde uyarılma ise pozitif inotropik etkiye hafif bir katkı sağlar. Myokardın kontraktilitesinin artışı ve kalp hızındaki artış, kalbin enerji tüketimini arttırır, sunumda dengesizlik olduğunda miyokardiyal iskemide artış görülür. Adrenerjik

aktivitedeki artış, kalp yetmezliği hastalarında, taşiaritmilerin artışına ve ani kardiyak ölümden artışa neden olur (31).

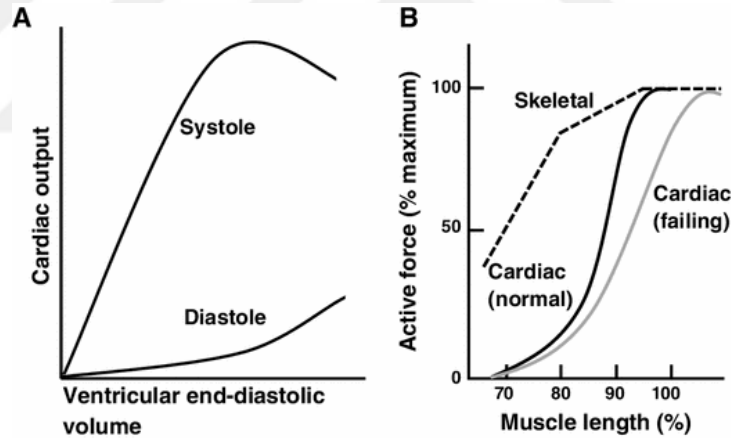
RAAS, sempatik sinir sisteminden sonra aktive olur. Varsayımsal mekanizmaya göre kalp yetmezliğinin neden olduğu renal hipoperfüzyon sonrasında distal tübüllere ulaşan sodyum miktarında azalma meydana gelir. Böbrekteki sempatik sinir sisteminin uyarıcı etkisinin de katkısıyla juxtaglomerular aygıttan renin salınımı tetiklenir. Renin, karaciğerden salgılanan inaktif peptid olan anjiotensinojeni, anjiotensin 1'e dönüştürür. Anjiotensin 1, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığıyla anjiotensin 2'ye dönüştürülür (32).

Anjiotensin 2, periferde temel olarak, anjiotensin tip 1 (AT1) ve anjiotensin tip 2 (AT2) olmak üzere iki tip G protein reseptörü ile işlev gösterir. İki tip reseptör de miyokard dokusunda bulunmasına rağmen oran, 2: 1 olup AT2 lehinedir. Vasküler dokuda ise AT1 reseptörleri işlev gösterir. AT1 reseptörlerinin uyarılması ile hücre büyümesi, vazokonstriksiyon, aldosteron ve katekolaminlerin salınımı gerçekleşirken AT2 reseptörlerin uyarılması ile vazodilatasyon, hücre büyümesinin durması, tuz atılımı ve bradikinin salınımı gerçekleşir. Kalp yetmezliğinde AT1 reseptörlerinin sayısı azalırken, AT2 reseptörlerinin sayısı sabit kalmakta ya da artmaktadır. Sonuç olarak AT1/ AT2 oranı azalır. AT2 reseptörleri kalp yetmezliğinde kısa dönemde homeostazı sağlamada önemli rol almasına rağmen uzun dönemde artmış sentezi, kalp ve böbrek başta olmak üzere yaygın fibrozise neden olur (33).

Aynı zamanda, anjiotensin 2, sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını arttırırken, adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasından da aldosteron salınımını tetikler. Aldosteron salınımı, böbreğin distal tübüllerinde sodyum emilimini ve potasyum atılımını arttırmakta vücutta tuz ve su tutulumuna neden olmaktadır. Bu durum, akut safhada hemodinaminin sağlanmasına katkı sağlarken uzun süreli aldosteron sentezi, kalpte hipertrofi ve fibrozise neden olur. Vasküler kompliyans azalır, kalpte doluş basınçları artar (34,35).

2. Frank- Starling Mekanizması

Frank- Starling yasası, kalp yetmezliğinin erken dönemlerinde önemli bir kompensasyon mekanizmasıdır. Miyokardın kasılabilir en küçük birimini sarkomerler oluşturur. Frank- Starling yasasına göre, kasılmadan önce sarkomerler arasındaki mesafe ne kadar fazla ise kasılma o kadar kuvvetli olur. Ancak sarkomer boyu ve kasılma kuvveti arasındaki bu ilişki belirli bir eşik değere kadar devam eder. Eşik değeri aşan uzamalarda kasılma kuvveti azalır. Sol ventrikül diyastol sonu hacminin artması, miyokard sarkomerlerinin uzamasına neden olmakta, bu ise belirli bir eşik değere kadar atım hacminde ve kardiyak debide artışı sağlamaktadır. Azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, nörohormonal aktivasyon, su ve tuz tutulumu, ventrikül ön yükünde artışa neden olup genişlemiş miyokard, bu artışa yeterli cevabı sağlayamaz, atım hacmi ve kardiyak debide yetersiz bir artış görülürken sonuç olarak, sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış ve pulmoner konjesyon izlenir (36–38).



Şekil 2.1. Kardiyak ince filament regülasyonu ve Frank-Starling mekanizması (39)

a) Ventriküler diyastol sonu hacim ile tepe sistolik basınç arasındaki ilişkinin şematik gösterimi **b)** Kalp (düz siyah çizgi) ve iskelet (kesikli siyah çizgi) kaslarındaki aktivasyonun, kas uzunluğu ile arasındaki ilişkiyi gösteren şematik çizim. Her kas tipi için aktif kuvvetin maksimum olduğu kas uzunluğu farklıdır. Aktivasyonun uzunluğa bağımlılığı, fizyolojik uzunluk aralığında (yani %80-100) kalp kasında iskelet kasına göre daha belirgindir. Kalp yetmezliğinde, miyokardın uzunluk-aktif güç bağımlılığının eğiminin daha az dik olduğu rapor edilmiştir.

3. İnflamatuar mediyatörlerin salınımı ve kardiyak yeniden şekillenme

Kalp yetmezliği, hastaların büyük bir kısmında ilerleyici bir seyir gösterir. Nörohormonal mekanizma, hastalığın klinik durumuna açıklık getirse de neden ilerleyici bir seyir gösterdiğini açıklayamamaktadır. Kalpte oluşan bir takım yapısal değişiklikler ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı, hastalığı kronikleştirir ve sol ventrikül yeniden şekillenmesine neden olur. Sol ventrikül yeniden şekillenmesi, hemodinamik, nörohormonal, epigenetik ve genetik faktörlerden etkilenmektedir (Çizelge 2.5.) (40).

Hemodinamik değişiklere yanıt olarak kalp kasında, bir takım kompanse edici yapısal değişiklikler izlenir. Hipertansiyon, aort darlığı vb. gibi basınç artışının olduğu durumlarda, sarkomerlerin paralel diziliminde ve miyokardın enine kesitinde miyosit sayısında artış görülür. Bu durum konsantrik hipertrofi olarak adlandırılırken mitral ve aort kapak yetmezliklerinde görüldüğü gibi hacim yükündeki artış, diyastolik duvar gerilimini arttırmakta, miyositlerin uzunluğunda ve sarkomer serisinde artışa yol açmaktadır. Bu ise eksantrik hipertrofi olarak adlandırılır (41).

Kalp kasında uyarılma-kasılma aktivitesinde de bozulmalar görülür. Bir takım biyokimyasal mekanizmaların etkisiyle sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum sızıntısının artması, kalp yetmezliğinde görülen disritmilerle ilişkilidir. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum sızıntısı, kalsiyum-sodyum değiştiriciyi aktifleştirir ve sitozolden kalsiyumu dışarı atarken sodyum girişi artar. Artmış sodyum içeri akımı, gecikmiş depolarizasyon sonrası aritmilere neden olmaktadır (42).

Çizelge 2.7. İnflamatuvar mediatörlerin sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine etkisi

Miyosit biyolojisindeki değişiklikler	Miyosit haricindeki hücrelerde değişiklikler	Ekstraselüler matriksteki değişiklikler	İlerleyici miyosit kaybı
Miyosit hipertrofisi	Fibroblastların miyofibroblasta dönüşümü	Matrikste bozunma	Nekroz
Fetal gen ekspirasyonu	Fibroblastlardaki AT1 reseptörlerinin artışı	Miyokardiyal fibrozis	Apoptoz
Negatif inotropik etki	Matriks metalloproteinazlarının artmış salınımı		
Artmış oksidatif stres			

Nörohormonal mekanizmanın da etkisiyle beta-adrenerjik reseptörlerin çevresindeki norepinefrin miktarındaki artış, beta-adrenerjik reseptör yoğunluğunda azalmaya neden olur. Beta reseptörlerindeki azalma ve uyarıya duyarsızlaşma, miyokardın enerji ihtiyacını azaltırken kasılmada da azalmaya yol açar (43,44).

Meydana gelen biyokimyasal değişikliklerin bir sonucu olarak miyokardın miyosit bileşenlerinde nekroz ve apoptoz görülür. Miyositlerin hacminde ve sayısında azalma, ekstraselüler matrikste artış yaşanır. Net etki fibrotik skar dokusunun oluşumu ve miyokardın kasılabilirlik yeteneğinin azalmasıdır (45).

2.1.5 Etiyoloji

Etiyolojik çalışma, kalp yetmezliğini taklit eden patolojik durumları dışlamak, kalp yetmezliğine neden olabilecek sebepleri ortaya koymak ve tedaviye yön vermek açısından önem taşır. Kalp yetmezliği etiyolojisi coğrafyaya göre değişmekle birlikte iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde kalp yetmezliğinin en sık nedenlerini oluşturmaktadır (46).

Kalp yetmezliğinde rol oynan etiyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır (8):

- Koroner arter hastalığı
- Hipertansiyon
- Kalp kapak hastalıkları
- Aritmiler
 - Bradiaritmiler
 - Taşiaritmiler
- Kardiyomiyopatiler
 - Dilate kardiyomiyopati
 - Hipertrofik kardiyomiyopati
 - Restriktif kardiyomiyopati
 - Non-dilate sol ventriküler kardiyomiyopati
 - Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati
 - Sol ventriküler trabekülasyon artışı
 - Takotsubo sendromu
 - Toksinler: Alkol, kokain, demir, bakır
- Konjenital kalp hastalıkları
 - Şant hastalıkları
 - Fallot tetrolojisi
 - Ebstein's Anomalisi
 - Düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu
- Enfektif
 - Viral miyokardit
 - Çagas hastalığı
 - HIV
 - Lyme hastalığı
 - Covid-19
- İlaç ilişkili
 - Antrasiklinler
 - Transtuzumab

VEGF inhibitörleri

İmmünolojik kontrol noktası inhibitörleri

Proteozom inhibitörleri

RAF+ MEK inhibitörleri

- İnfiltratif hastalıklar

Amiloidoz

Sarkoidoz

Neoplastik

- Depo Hastalıkları

Hemokromatozis

Fabry's Hastalığı

Glikojen depo hastalıkları

- Endomiyokardiyal hastalıklar

Radyoterapi

Endomiyokardiyal fibrozis

Karsinoid

- Perikardiyal hastalıklar

- Metabolik hastalıklar

Endokrin hastalıklar

Nutrisyonel hastalıklar

Otoimmün hastalıklar

- Nöromuskuler hastalıklar

2.1.6 Belirti ve Bulgular

Kalp yetmezliğinde çok çeşitli belirti ve bulguya rastlanmakla birlikte bunlardan bazıları kalp yetmezliği haricindeki hastalıklarda da görülebilmektedir.

Kalp yetmezliğinde nefes darlığı ana belirti olmasına rağmen nefes darlığının olmaması kalp yetmezliği tanısını dışlamaz (47). Kalp yetmezliğinde görülen belirti ve bulgular Çizelge 2.8.'de belirtilmiştir.

Çizelge 2.8. Kalp yetmezliğinde görülen semptom ve bulgular

Tipik Semptomlar	Özgü Bulgular
Nefes Darlığı	Juguler venöz basınçta artış
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne (PND)	3. kalp sesi, galo ritmi
Egzersiz kapasitesinde azalma	Kalp tepe atımının laterale kayması
Baş dönmesi, yorgunluk	
Pretibial ödem	
Diğer Semptomlar	Diğer bulgular
Öksürük	Kilo alımı (>2 kg/hafta)
Wheezing	Kilo kaybı
Konfüzyon	Kaşeksi
Şişkinlik hissi	Kardiyak murmur
İştahsızlık	Periferik ödem
Depresyon	Pulmoner krepitan ral
Baş dönmesi	Plevral efüzyon
Senkop	Taşikardi
Bendopne	Düzensiz nabız
	Takipne
	Taşikardi
	Cheyne-Stokes solunumu
	Hepatomegali
	Asit
	Ekstremitelerde soğukluk
	Oligüri
	Nabız basıncında daralma

Egzersiz kapasitesinde azalma, hemen ortaya çıkmayabilir. İstirahat sırasında da var olan dispne hastaneye yatış gerektiren hastalarda sık görülür. Yüksek tanısal duyarlılığa ve prognostik öneme sahipken diğer hastalıklarda da sık görülebilmesi nedeniyle özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri düşüktür. PND, hastaların nefes darlığı ile uykudan uyanıp hava açlığı çekmesi olarak tanımlanabilir, kalp yetmezliği açısından en güvenilir belirtidir (48,49)

Cheyne-Stokes solunumunun görülmesi kötü prognoz ile ilişkilidir. Pumoner ödem tablosunda olan hastalarda öksürük sık görülür. Sağ üst kadranda ağrı hepatik konjesyonu olan hipervolemik hastalarda olabilir, iştahsızlık ve erken doyumluk hissi oluşabilir. Yorgunluk hissi genel bir semptom olmakla birlikte temel olarak kardiyak debinin azaldığı ve kasların metabolik ihtiyacına uygun kan akışının sağlanamadığı hastalarda sıktır (48–50).

2.1.7 Tanı

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olan hastalarda kardiyak disfonksiyonu gösteren objektif kanıtların varlığında kalp yetmezliği tanısı koyulur. Sadece semptom ve bulguların varlığı kalp yetmezliği tanısını koymada yetersizdir (51,52). Koroner arter hastalığı, diyabet, arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, kardiyo toksisite riski bulunan ilaç ya da alkol kullanmak, aile öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda kalp yetmezliği daha olasıdır (8,53).

Kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda bazı tanısal testler önerilmektedir:

Elektrokardiyografi: Normal EKG bulgularının varlığında kalp yetmezliği tanısı daha az olası hale gelir. Sinüs taşikardisi, akut dekompanse kalp yetmezliği ve ileri kalp yetmezliği olan hastalarda sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı sık görülür ve prognostik öneme sahiptir. Yüksek ventriküler yanıtla atrial disritmiler, dekompanse hastalarda görülebildiği gibi akut dekompanseasyonun bir nedeni de olabilir (54).

Ventriküler ektopik atımların sıklığı, düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda ani kardiyak ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Kalp yetmezliği ile hastaneye yatan

hastalarda inotropik ajanların kullanımı ventriküler disritmi sıklığını ve mortaliteyi artırır (55).

EKG de yüksek voltaj kriterlerinin varlığı, sol ventrikül hipertrofisini işaret edebilir. HFpEF ile takipli hastalarda LVH, artmış dolum basınçlarına ve diyastolik disfonksiyona yol açar. Ayrıca infiltratif kalp hastalıklarında da sık görülmektedir. Sağ ventrikül hipertrofisi bulgularının varlığında, neden olabilecek primer ya da sekonder pulmoner hipertansiyon nedenleri araştırılmalıdır. Düşük voltaj durumlarında da infiltratif hastalıklardan ve perikardiyal efüzyondan şüphelenilmelidir (56).

Patolojik Q dalgalarının varlığı, geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait olup iskemik etyolojiye katkı sağlamakla birlikte düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğini işaret edebilir. Genişlemiş QRS, özellikle sol dal bloğu varlığında HFpEF li hastalar, kardiyak dissenkroni nedeniyle CRT ye aday olabilirler (57).

Uzamış PR aralığı, iletim anormalliklerini gösterirken bu durum amilodiyoz gibi infiltratif hastalıklarda yapısal; elektrolit bozukluğu, ilaç intoksikasyonu gibi durumlarda dışsal nedenlere bağlı olabilir (58).

Uzamış QT mesafesi, antiaritmikler ya da elektrolit bozukluğuna bağlı olarak oluşabilir, torsades de pointes açısından risk oluşturur ve ventriküler repolarizasyona etki eden ajanların kullanımına yön verebilir (59).

EKG, yapılması kolay, ucuz bir test olup kalp yetmezliği hastalarında öncelikle önerilen tetkiktir. Tanı, tedavi ve takipte kullanılır, prognostik öneme sahiptir.

Göğüs Radyografisi: Nefes darlığı ile başvuran, kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda mevcut semptomların akciğer patolojilerinden ayırt edilmesi ve yapısal kalp hastalığına bağlı radyolojik bulguların tespiti açısından önem taşır. Görülen birtakım bulgularla kalp yetmezliği tanısını destekler. Diüretik tedavisi verilen hastalarda tedaviye cevabı değerlendirmede de önemlidir (60).

Göğüs radyogramında ‘kelebek işareti’ denilen interstisyel ve alveolar radyo opasitelerin akciğer periferine doğru ilerlemesi pulmoner ödemi gösterir. İnterstisyel alana sıvı geçişini gösteren Kerley B çizgileri, pulmoner

hipertansiyonun bir göstergesi olan üst lob vasküler işaretlerde belirginleşme, plevral efüzyon, kardiyomegali, sol atriumda genişlemenin göstergesi olan çift kontur işareti kalp yetmezliği olan hastalarda görülen belli başlı bulgulardır (61).

Natriüretik Peptidler: Kalp yetmezliği hastalarında natriüretik peptid seviyelerinin ölçümü tanıda faydalı iken, tedaviye cevap ve prognozu belirlemede de önem taşımaktadır. Natriüretik peptidler, miyositlerden ventrikül ve atrium duvarının gerilimine bağlı olarak salınır ve vücuttan su ve tuz atılımını sağlarlar. Temel olarak üç tip natriüretik peptid ve kanda ölçülmektedir. Kalp dışı patolojilerde de natriüretik peptid seviyelerinde artış görülebildiğinden natriüretik peptidler, kalp yetmezliğine özgü belirteçler değildir. İleri yaş, iskemik inme, subaraknoid kanama, renal ve hepatik disfonksiyon, paraneoplastik sendrom, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, ciddi enfeksiyonlar, ciddi yanık, anemi, metabolik ve hormonal anormallikler, natriüretik peptid seviyelerindeki yüksekliğin kalp dışı nedenleridir (8,62–64).

Natriüretik peptid seviyelerinin belirli bir sınırın altında olması kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında önemli rol oynar. B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi < 35 pg/ml, N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid düzeyi < 125 pg/ml veya orta bölge-pro-ANP düzeyi < 40 pmol/l olması mevcut klinik durumun etiolojisinde kalp yetmezliği dışındaki patolojileri düşündürmektedir. Akut başlangıçlı durumlarda ise bu değerler BNP < 100 pg/ml ve NT-proBNP < 300 pg/ml olarak belirtilmiştir (65,66).

Diğer laboratuvar testleri: Serum elektrolit düzeyleri, tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, açlık lipid profili, serum transferrin saturasyonu, ferritin düzeyleri, troponin seviyeleri, tam idrar tetkiki yeni tanı kalp yetmezliği ve kronik kalp yetmezliğinin akut dekompanzasyonunda rutin olarak ölçülmelidir. Bu testler, kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısı için potansiyel olabilirken, tanı ve takipte önemlidir (67).

Ekokardiyografi: Kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde, kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında, etiyojolojiyi aydınlatmada ve tedaviye yön vermede kullanılan temel tetkiktir. LVEF, ekokardiyografi ile tespit edilir ve kalp yetmezliğinin HFpEF, HFmrEF ve HFrEF olarak sınıflandırılmasını sağlar. Kalp

boşlukları ve kapakçıklar yapısal olarak değerlendirilir, doppler ölçümleri ile hemodinamik ölçümler elde edilir. Kardiyak tamponad gibi durumlarda tedavi sırasında yol gösterici olarak kullanılır (2).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMRG): KMRG, kardiyak anatomi, global veya bölgesel fonksiyonları, viabiliteyi değerlendirmede oldukça önemlidir. Ejeksiyon fraksiyonu, kitle ve kitle endekslerinin saptanmasında altın standart tetkiktir. Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede, doku ödemi ve iskemi saptamada kullanılırken, fibrozis ve infiltrasyonu, miyokardiyal dokuda demir birikimini de gösterir. Kalp yetmezliğinin etyolojisini aydınlatmada önemli role sahiptir (68).

Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi: Koroner anatomi değerlendirmede, iskemik kalp yetmezliği tanısını koymada ve dışlamada noninvaziv bir test olarak kullanılır (69) Aynı zamanda kalp boşlukları ve fonksiyonlarına ait güvenilir ve tekrarlanabilir veriler sunar. Bu ölçümler arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareket kusurları, boyutlar ve boşluk hacimleri gösterilebilir. Ayrıca pulmoner ven ve arter anatomisi, pulmoner venlerin drenajı, sağ ventrikül fonksiyonu, kardiyak venöz sistem değerlendirilebilir (70).

Nükleer Görüntüleme: Nükleer kardiyoloji; iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, kardiyak ve vasküler inflamasyon ve enfeksiyöz durumlarda kullanılan önemli bir görüntüleme modalitesidir. Anatomik bilgiler sağladığı gibi fizyolojik hemodinamik değerlendirme de sunar. Kalp hastalıklarında tanıl ve prognostik öneme sahiptir (71).

Kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6 dakikalık yürüyüş testi

Kardiyopulmoner egzersiz testi, kalp yetmezliği ile takipli hastalarda, egzersiz intoleransının altında yatan nedeni belirlemede, tedavi cevabını ve prognozu değerlendirmede önem taşır. KPET, kontrollü şartlar altında yapıp bireyin egzersiz sırasındaki solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve hücresel cevap arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini sağlar. KPET ile en yüksek oksijen tüketimi (VO_2), en yüksek karbondioksit üretimi (VCO_2) değerleri, kalp hızı ve kan basıncı ölçülür. Test boyunca EKG ve oksijen saturasyonu monitörize edilir (72).

Egzersiz sırasında VO_2 ve indekslenmiş türevi ($ml\ O_2\ kg^{-1}min^{-1}$), kardiyopulmoner sistem hakkında önemli veriler sağlar. VO_2 değeri, en yüksek efor seviyesine ulaşıldığında kardiyopulmoner egzersiz testini değerlendirmede altın standart veridir ve $VO_2 < 14\ ml/kg/dk$ kötü prognoz ile ilişkilidir (73).

6 dakikalık yürüyüş testi (6DYT), kolay uygulanabilirliği, egzersiz toleransı ve fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde kullanılabilirliği nedeniyle kardiyopulmoner egzersiz testinin yapılamadığı durumlarda kullanılabilen tekrarlanabilir, basit, alternatif ve ucuz bir testtir. 6 dakika yürüyüş mesafesinin 300 metrenin altında olması kötü prognoz ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (74).

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, yeni tanı kalp yetmezliği hastalarında etyolojiyi belirlemek için kullanılırken, semptomatik ventriküler aritmi ve kötüleşen kalp yetmezliği semptomları ile miyokardiyal iskemi bulguları olan hastalarda tedavi amacıyla kullanılır (75).

Sağ Kalp Kateterizasyonu

Sağ kalp kateterizasyonunun, noninvaziv tetkiklerin ve biyobelirteçlerin yaygınlaşması ile kullanımı azalırken, hemodinami ve doluş basınçlarının değerlendirilmesi, semptomların mevcut bulgularla uyumsuzluğu durumunda etiyolojiyi aydınlatmak ve tedavi için gerekli objektif tanısal verilerin sağlanması için kullanılan çok önemli bir tetkiktir (76).

Sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner vasküler direncin değerlendirilmesi, kalp nakline aday hastaların belirlenmesi için gereklidir. Pulmoner arter basıncının yüksek olduğu hastalarda, vazodilatör ajanlara yanıtın değerlendirilmesi, tedaviyi belirlemede ve kalp nakline uygunluğun değerlendirilmesinde önem taşır. Pulmoner arter kama basıncının ölçülmesi; volüm durumunu değerlendirmede kullanışlıdır. Akımda herhangi bir engel olmadıkça pulmoner arter kama basıncı, sol ventrikül diyastol sonu basıncına eşittir. İstirahat sırasında doluş basınçları normal çıkan hastalarda gerekli görülen durumlarda egzersiz sırasında da ölçümler alınabilir. Özellikle HFpEF tanısını koymada önem taşır (77–79).

Sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısını koymada altın standart tetkiktir. Prognoz, sınıflandırma ve tedavi stratejisini belirlemede kullanılır (80).

Endomiyokardiyal Biyopsi

Konvensiyonel metotlarla tanı konulamayan, özel tedavi metotlarının uygulanabildiği tanılardan şüphelenilen olgularda, işlemin komplikasyon riski ile tanısız, tedavisel veya prognostik fayda karşılaştırıldığında elde edilecek fayda, zarar riskinden daha fazla ise endomiyokardiyal biyopsi yapılır. Endomiyokardiyal biyopsinin duyarlılığı, hastalığa göre değişmekle birlikte daha diffüz tutulum görülen miyokardit, amiloidoz gibi hastalıklarda, yamalı tutulum gösteren sarkoidoz gibi hastalıklara göre daha fazladır (80).

2.1.8 Tedavi ve Prognoz

Kalp yetmezliğinde tedavi hedefleri; mortalite ve morbiditeyi azaltmak, semptomları iyileştirmek, hastane yatışlarını azaltmak, kalp hastalığının ilerlemesini önlemek ve kalp yetmezliğine neden olan ya da etki eden komorbiditeleri yönetmektir (81).

Bu hedeflere ulaşabilmek için yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi, cihaz tedavisi, girişimsel ve cerrahi tedaviler uygulanır.

İlaç Dışı Tedaviler

Kalp yetmezliğinde başarılı bir tedavi seçeneği sunmada ve tedavi hedeflerine ulaşabilmede ilaç dışı tedavi seçenekleri ve yaşam tarzı değişiklikleri büyük önem taşır. Hasta ve yakınlarının hastalık hakkında bilgilendirilmesi, yaşam tarzı değişikliklerine uyulması, hasta stabilizasyonunda ve hastane yatışlarını azaltmada etkilidir.

Kalp yetmezliğinde ilaç dışı tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri(80):

- Hasta eğitimi, hastalık konusunda bilgilendirme, ilaç uyumunun artırılması
- Günlük tuz alımının < 2 gr ile sınırlandırılması

- Günlük sıvı alımının 1,5- 2 litre ile sınırlandırılması
- Sigaranın bıraktırılması
- Fazla kilonun verilmesi
- Alkol tüketimini azaltılması ya da bıraktırılması
- Yaşı, fizik kapasiteye uygun, düzenli egzersiz programı
- Enfeksiyonlara karşı korunma, aşı programı (pnömokok, influenza)
- Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetin kontrolü
- Kalp yetmezliğini uyaracak, su ve tuz tutulumunu arttıracak ilaç tedavilerinden kaçınmak (NSAID, kortikosteroid, non-dihidroipiridin kalsiyum kanal blokörleri, lityum, trisiklik antidepressanlar...)

Farmakolojik Tedavi

Kalp yetmezliğinde çok çeşitli ilaç tedavileri mevcut olsa da tedavinin ilk hedefi semptomları azaltmak, yaşıam kalitesini arttırmak ve mortaliteyi azaltmaktır. Diüretik tedaviler, hipervoleminin düzeltilmesinde ve semptomların kontrol altına alınmasında en önde gelen ilaçlardır. Beta-blokerler (BB), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI), anjiotensin reseptör blokerleri (ARB), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiotensin–neprilisin inhibitörü (ARNI) ve sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan, özellikle HFREF ile takipli hastalarda mortaliteyi ve hastane yatışlarını azaltmada kanıtlanmış tedavilerdir. Ivabradin, digoksin, hidralazin, soluble guanilat siklaz inhibitörleri ve izosorbid dinitrat kullanımı, klasik ilaçları tolere edemeyen hastalarda veya o ilaçlara ilave olarak, semptomları ve hastane yatışlarını azaltmak için kullanılmaktadır (2,8,80).

1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Kalp yetmezliğinde mortalite ve morbiditeyi azaltmada, semptomları iyileştirmede önde gelen ilaçlardır. Etkisini, temel olarak Anjiotensin II üretimini azaltarak RAAS'ı etkisiz hale getirerek gösterir. Anjiotensin II üretimini azalması, natrirezi arttırır, kan basıncını düşürür, miyositlerin ve düz kasların yeniden şekillenmesini önler, arteriyel ve venöz basıncı azaltarak n yük ve art yükün

azalmasını sağlar. Ayrıca bradikinin yıkımını önleyerek de vazodilatasyona katkı sağlar.(8,82).

HFrEF ile takipli hastalarda öneri sınıfı daha yüksek olmakla birlikte kalp yetmezliği ile takipli tüm hastalarda kontrendikasyon olmadıkça ACEI kullanımı önerilmektedir. Yeterli etkinin sağlanabilmesi için hastaların tolere edebildiği en yüksek doza çıkılarak tedavi bireyselleştirilmelidir (83).

Kalp yetmezliğinde ACEI ile yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. SOLVD çalışmasında, bir ACEI olan enalaprilin etkinliği değerlendirilmiş, semptomlarda azalma ve yaşam kalitesinde artış gösterilmiştir. CONSENSUS çalışması, enalaprilin etkinliği ve sağ kalım üzerine faydasının gösterildiği bir çalışmadır. SAVE çalışmasında miyokard infarktüs geçiren hastalarda ramiprilin, kalp yetmezliği semptomlarını azalttığı ve sağkalımı arttırdığı görülmüştür. TRACE çalışmasında ise trandolaprilin kalp fonksiyonlarında belirgin iyileşme sağladığı ve semptomların azaltılmasında başarılı olduğu gösterilmiştir (84–87).

2. Beta Blokerler

Beta blokerlerin ACEI ve diüretik tedaviyle birlikte kullanımının özellikle HFrEF’li hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Semptomların kontrol altına alınmasında da etkilidir. Tanı konduğu andan itibaren ACEI ve beta bloker tedavinin birlikte başlanması üzerinde görüş birliği vardır. Bu iki grup ilaçtan hangisinin daha önce başlanması gerektiği konusunda kanıt yetersizdir. Hemodinamik olarak stabil olmayan akut kalp yetmezliği ile hastaneye yatırılmış hastalarda, beta bloker başlanması konusunda aceleci olunmamalıdır. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra en düşük dozdan başlanarak hastanın tolere edebileceği en yüksek doza kadar doz, tedrici olarak arttırılmalıdır (8).

Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde adrenerjik uyarının artması kompensatör bir mekanizma olmasına karşın, adrenerjik uyarının kronik aktivasyonu, miyokardiyal oksijen ihtiyacını, iskemiyi ve oksidatif stresi artırır. Periferik vazokonstriksiyon, ön ve ard yükü arttırarak kalbe ilave bir yük getirir. Uzun süreli bu mekanik stres ve norepinefrinin neden olduğu fibrozis ve nekroz, kardiyak yeniden şekillenmeye, daha az kasılabilir dilate miyokarda neden olur.

Beta blokerlerin akut kullanımı, kardiyak indeks ve kan basıncını düşürmesine rağmen uzun süreli kullanımı, ejeksiyon fraksiyonunda ve kardiyak indekste belirgin bir artış, sol ventrikül diyastol sonu basıncında önemli bir azalma sağlar. Yeniden şekillenmenin neden olduğu patolojik etkileri tersine çevirerek sol ventrikül hacimlerinde ve kütlelerinde iyileşme sağlar. Son olarak beta adrenerjik etkinin neden olduğu disritmileri önlemede başarılıdır (88–90).

CONSENSUS çalışmasında beta-bloker kullanımının kalp yetmezliği tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiş ve bu konudaki çalışmaların önü açılmıştır. CIBIS-I ve CIBIS II çalışmasında kısa ve uzun vadede bisoprolol kullanımının kalp yetmezliğinde semptomları ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. MERIT-HF çalışmasında metoprololün, kalp yetmezliği semptomlarını ve mortaliteyi azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı görülmüştür. COPERNICUS çalışmasında ise karvedilolün kalp yetmezliğinde etkisi araştırılmış, semptomları, hastaneye yatışı ve mortaliteyi azalttığı sonucuna varılmıştır (91–95).

3. Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri

Mineralokortikoid reseptör antagonistleri, kalp yetmezliğinde semptomları, hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltmak için ACEI ve beta blokerlere ilave olarak önerilmektedir. MRA, aldosteron reseptörlerine ve farklı afinitelerde diğer steroid hormon reseptörlerine bağlanır. Etkisini RAAS'ı bloke ederek gösterir. Eplerenon, aldosterona göre daha özgül bir molekül olup jinekomasti gibi yan etkilere daha az neden olur. MRA, hiperpotasemiye neden olduğundan serum potasyum düzeyi >5 mmol/l olan hastalarda kullanılmamalıdır (8).

RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF çalışmaları spironolakton ve eplerenonun kalp yetmezliğinde etkinliği ve güvenliğinin gösterildiği çalışmalardır.

4. Anjiotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitör (ARNİ)

Bir ARNİ olan sakubitril- valsartanın HFrEF li hastalarda kullanımının, kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışları önlemede ve mortaliteyi azaltmada enalapril üstün olduğu gösterilmiştir. PARADIGM-HF, PARAGON-HF ve PIONEER-HF çalışmaları, kalp yetmezliğinde ARNİ kullanımının etkinliği gösterildiği çalışmalardır. Ayrıca kalp yetmezliği semptomlarını, insülin tedavisi gerektiren

diyabet insidansını, GFR düşüşünü ve hiperkalemi oranını azaltmada da başarılıdır. Birlikte kullanıldığında loop diüretik gereksinimini azaltır. ACEİ' ye göre daha yaygın semptomatik hipotansiyon bildirilse de hipotansiyon görülen hastalarda bile belirgin klinik yarar elde edilmiştir (96,97).

Valsartan, anjiotensin 2'nin AT1 reseptörüne bağlanarak anjiotensin 2'nin olumsuz etkilerinin ortaya çıkmasını engellerken, sakubitril de neprilisin enziminin inhibisyonunu sağlar böylece natriüretik peptitlerin yıkılmasını önler (98).

Kan basıncının tolere edebildiği HFrEF ile takipli hastalarda ACEİ veya ARB kullanımı yerine ARNİ kullanımının hastane yatışlarını ve mortaliteyi belirgin ölçüde azalttığı görülmüştür (99,100).

5. Sodyum-Glukoz Taşıyıcı 2 İnhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri, diyabet varlığından bağımsız olarak HFrEF ile takipli hastalarda ACEİ/ARB, beta bloker ve MRA'nın kullanıldığı optimal medikal tedaviye ek olarak hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak için sınıf I öneri olarak sunulmaktadır. DAPA-HF çalışmasında dapagliflozin, kardiyovasküler ölümler ve beklenmedik hastane başvuruları ile hastane yatışlarında %26 azalma sağlamıştır. EMPEROR-Reduced çalışmasında ise empagliflozinin etkinliği araştırılmış, mortalite ve hastaneye yatışlarda %25 azalma görülmüştür (101,102).

SGLT2 inhibitörlerinin diüretik ve natriüretik etkileri de bulunmakta olup hipervolemik hastalarda konjesyonun azaltılmasında kullanılan loop diüretik dozunun azaltılmasını sağlayabilir (103).

SGLT2 inhibitörleri renal tübülerdeki sodyum-glukoz taşıyıcı inhibe ederek etki göstermekle birlikte böbrek dışında gösterdiği sodyum-kalsiyum hemostazını sağlayan iyon taşıma mekanizması, oksidatif stresi azaltıcı ve antiinflamatuvar özellikleri ile metabolik ve mitokondriyal yolaklardaki etkileriyle de kalp yetmezliği tedavisinde ön sırayı almıştır. Bu mekanizmalar, endotelial disfonksiyon, diyastolik disfonksiyon, kardiyak sertleşme ve kardiyak aritmilerde rol alır (104).

6. Diüretikler

Diüretikler temel olarak sistemik ve pulmoner konjesyonun azalmasını sağlayarak semptom ve bulguların tedavisi için kullanılır. Mortalite ve morbidite üzerine etki açısından kanıt yetersizdir. Bir meta analizde, loop ve tiyazid diüretiklerinin kullanımının plaseboya göre mortalite ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesini azalttığı gösterilmiştir (104).

Loop diüretikler, tiyazid diüretiklerine göre daha kısa süreli ve daha yoğun diürez sağlarlar. Birlikte kullanıldıklarında sinerjistik etkileri vardır ve diüretik direnci gelişen hastalarda efektif diürezin sağlanmasında etkilidirler ancak iyon dengesizliği gibi yan etkiler le de daha sık karşılaşılabilirdiğinden dikkatli kullanılmalıdır. Ayrıca ARNİ, MRA ve SGLT2 inhibitörlerinin de diüretik etkisi bulunmaktadır (105,106).

Diüretik tedavisinin amacı, övölomiye ulaşmak ve en az diüretik dozu ile normal volüm durumunu korumaktır. Volüm durumu normal olan hastalarda diüretiklerin dozu azaltılabilir veya diüretik kullanımına bir süre ara verilebilir. Hastalar, semptomlarına ve günlük kilo ölçümleri ile diüretik kullanım dozu açısından da eğitilmelidir (107)

7. Anjiotensin II Tip I reseptör Blokerleri

ARB ler, kalp yetmezliği ile takipli, ACEI/ARNİ leri yan etkiler nedeniyle tolere edemeyen hastalarda kullanılır. CHARM-Alternative çalışmasında, daha önce ACEİ almayan hastalarda kandesartan kullanımının, hastane yatışlarını ve kardiyovasküler ölümü azalttığı gösterilmiştir. Val-HeFT çalışmasında ise valsartanın, standart kalp yetmezliği tedavisi alan hastalarda önemli bir klinik iyileşme sağladığı ve kalp yetmezliği açısından hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür (108,109).

8. Digoksin

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ile takip edilen sinüs ritmi izlenen hastalarda digoksin kullanımı, kalp yetmezliği açısından hastane yatışlarını

azaltabilir. DIG çalışmasında, digoksinin mortalite üzerine etkisi nötral olmakla birlikte alt grup analizlerinde ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda, tedaviye digoksin eklenmesinin klinik iyileşme sağlayabileceği gösterilmiştir (110).

AF ile takipli hastalarda bazı çalışmalar, tedaviye digoksin eklenmesinin potansiyel olarak daha fazla olay riskine neden olduğunu öne sürerken bir meta analizde ise çoğunluğu HFrEF’li, AF ve kalp yetmezliği olan hastalarda digoksin kullanımının mortalite üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Özellikle HFrEF ve AF’li semptomatik kalp yetmezliği olan hastalarda ventrikül hızı yüksekse digoksin kullanımı, kolinerjik etkileri nedeniyle kalp hızını kontrol altına almada ve semptomatik iyileşmede yarar sağlayacaktır (111,112).

Digoksin, kanda dar bir tıropatik aralığa sahip olduğundan, digoksin kullanan hastalarda seviye aralıklı olarak ölçülmeli ve serum konsantrasyonu 1.2 ng/ml’nin altında olmalıdır. Kadınlarda, yaşlılarda, malnütrisyonu olanlarda, hipokalemik hastalarda daha dikkatli kullanılmalıdır. Renal yetmezliği olan hastalarda toksikasyon riski daha yüksektir (113,114).

9. I_f Kanal İnhibitörü

İvabradin sinüs düğümünde bulunan I_f kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatır ve sadece sinüs ritmindeki hastalarda etkilidir. Semptomatik, LVEF ≤%35, sinüs ritimli, kalp hızı ≥70 atım/dk ve 12 ay içerisinde hastane yatışı olan hastalarda, klavuzun önerdiği optimal medikal tedaviye ivabradin eklenmesinin kardiyovasküler mortalite ve kalp yetmezliği nedenli hastane yatışlarının birleşik sonlanımını azalttığı gösterilmiştir(115,116). İvabradin başlamadan önce, beta blokerler hastanın tolere edebildiği azami doza kadar titre edilmelidir.

10. Hidralazin– İsosorbid Dinitrat (H- ISDN)

Tüm düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda belirlenmiş dozda H- ISDN kombinasyonu kullanımı açısından bir öneri veya kanıt bulunmamaktadır. Kendisini siyah ırktan tanımlayan hastalarda yapılmış küçük ölçekli bir randomize klinik çalışmada, konvansiyonel tedaviye H- ISDN eklenmesinin, HFrEF olan ve fonksiyonel kapasitenin NYHA sınıf III-IV olduğu hastalarda, mortaliteyi ve hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür (117,118).

Düşük debili (EF <17, CI<2,2 L/dk/m²) ileri evre KY hastalarında, standart tedaviye ilave edilen H- ISDN kullanımının, tüm nedenli mortaliteyi ve KY nedeniyle hastaneye yatışı %28 azalttığı; kardiyak indeks ile sistemik vasküler rezistansta da anlamlı iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir. Standart tedaviye yanıt alınamayan ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda H-ISDN kullanımı klinik fayda sağlayabilir (119).

11. Çözünebilir Guanilat Siklaz Uyarıcıları

Verisigat kullanımının, son zamanlarda hastane yatışları olan HFrEF'li hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi ve hastane yatışlarını azalttığı görülmüştür. Tüm nedenlere bağlı mortalitede ise azalma saptanmamıştır. Veriler, VICTORIA çalışmasından elde edilmiştir. Sonuç olarak verisigat, HFrEF li hastalarda mortalite ve hastane yatışlarını azaltmak için kullanılabilir (120).

12. Kardiyak Miyozin İnhibitörleri

GALACTIC-HF çalışması, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında omekamtiv mekarbil kullanımının etkinliği ve güvenliğini değerlendirmiş, kalp yetmezliği olayları ve ölümün %8 azaldığını göstermiştir ancak kardiyovasküler mortalitede önemli bir azalma görülmemiştir. Omekamtiv mekarbil kalp yetmezliğinde halen lisanslı olmamakla birlikte gelecekte, kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarını azaltmak için kullanılabilecektir (8,121).

Cerrahi Dışı Cihaz Tedavisi

1. İmplant edilebilen defibrilatör (ICD)

Kalp yetmezliği hastalarında semptomlar hafif seyrete dahi ani ölüm sık görülür. Bunun nedeni sıklıkla ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistolü barındıran elektriksel bozukluklar ve bir kısmı da ani vasküler olaylardır. Kardiyovasküler hastalığın ilerlemesini geciktiren tedavilerin ani ölüm riskini de azalttığı gösterilmişse de bu tedavilerin aritmi meydana geldiğinde aritmiyi sonlandırıcı bir etkisi bulunmamaktadır (8,99).

ICD cihazları ölümcül aritmileri sonlandırmada ve ani ölüm riskini azaltmada etkilidir. Ventriküler aktiviteyi takip ederek bradikardiye karşı da

koruyucudur. Antiaritmik ilaçlar her ne kadar taşiaritmilere önlemede ve ani kardiyak ölümü azaltmada başarılı olsa da tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmamakta, aksine arttırabilmektedir (122).

Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf II-III olan semptomatik ve en az üç ay optimal medikal tedaviye rağmen $LVEF \leq \%35$ olan kalp yetmezliği hastalarında, iyi bir fonksiyonel kapasite ile yaşam beklentisi bir yıldan uzun ise tüm nedenlere bağlı mortalite ve ani kardiyak ölümü azaltmak için ICD önerilmektedir. Akut miyokard infarktüsünden sonra ilk 40 gün içerisinde ICD implantasyonu, prognozu iyileştirmedigiinden önerilmez. 40 gün sonra ventriküler aktivite eko-kardiyografi ile yeniden değerlendirilmelidir. ICD, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf IV olan medikal tedaviye dirençli ve CRT, LVAD ya da kardiyak transplantasyona aday olmayan hastalarda önerilmez (8,122–124).

2. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Normal bir miyokarda ventriküler septum ve sol ventrikül lateral duvarı eş zamanlı kasılırken sol dal bloğu olan hastalarda septum ve lateral duvar arasındaki senkronizasyon bozulur, septum lateral duvardan daha önce kasılır. Böylece sol ventrikülün atım hacmi ve kardiyak debi azalır. Bu durum, kalbin kasılma kabiliyetinin azalmış olduğu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında semptomların alevlenmesine yol açabilir ve artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (123,124).

CRT, bozulmuş ventriküler senkronizasyonu düzeltirken kronik kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiş nöro hormonal aktivitenin iyileşmesine de katkı sağlayabilir. Bazı çalışmalarda serum BNP düzeylerinde azalma kaydedilmiştir. Yapılan 2 çalışmada biventriküler uyarılma ile kalp yetmezliği hastalarında kalp hızı değişkenliğinde önemli bir iyileşme olmuş, bu durum parasempatik aktivitenin artması, simpatik aktivitenin azalması ya da her ikisinin birden olduğuna işaret etmektedir (125–127).

CRT, $QRS \geq 150$ ms ve LBBB morfolojisi olan ve en az üç ay optimal medikal tedaviye rağmen $LVEF \leq \%35$ olan semptomatik sinüs ritimli hastalarda, semptomları iyileştirmek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için öneri düzeyi sınıf

I ve kanıt düzeyi sınıf A olarak önerilir. QRS süresinden ve fonksiyonel kapasiteden bağımsız olarak yüksek dereceli AV blok nedeniyle ventriküler uyarı gereken HFrEF'li hastalarda da öneri sınıfı I ve kanıt düzeyi A olarak endikedir. $QRS \geq 150$ msn ve LBBB morfolojisi olmayan semptomatik hastalarda ya da QRS 130- 150 msn arasında olup LBBB morfolojisi olan hastalarda öneri düzeyi sınıf IIa ve kanıt düzeyi sınıf B'dir. QRS süresi <130 msn olan hastalarda herhangi bir nedenle ventriküler uyarı gerekli değil ise CRT önerilmez (8,128–130).

Cerrahi Tedavi

1.Mekanik Dolaşım Desteği

Ventrikül destek cihazları, hasarlı miyokardın işlevini sürdürmesine yardımcı olan, normal hemodinamiyi ve uç organlara yeterli kan akışını sağlayan mekanik pompalardır. Mekanik dolaşım destek cihazları, ventrikülün işlevlerini geri kazanabilmesi ve toparlanabilmesi için iş yükünü azaltır, ventrikülün yeterli drenajını sağlayarak subendokardiyal dokunun maksimum perfüzyonunu sağlar. Bir diğer neden ise miyokard infarktüsü, akut miyokardit, ya da son dönem kalp yetmezliği nedeniyle uygun kardiyak fonksiyonların geri kazanılamayacağı mekanik desteğe ihtiyaç duyan hastalar için kalp nakline köprü olarak kullanımdır (131).

Tipik olarak mekanik dolaşım destek cihazları, günler ya da haftalar için kullanılan geçici ekstrakorporeal destek cihazları ve pompanın hasta içinde yer aldığı aylar ya da yıllar kullanılabilen intrakorporeal cihazlar olarak ikiye ayrılır (132).

Mekanik dolaşım desteği sağlayan cihazların kullanım amaçları aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Çizelge 2.9).

Kısa dönem kullanılan mekanik destek cihazları, yeterli kardiyak debiyi sağlayarak vital organ perfüzyonunu artırır ve doluş basınçlarını azaltarak semptomların iyileşmesine yardımcı olur. Genellikle kardiyojenik şok durumlarında hastayı hayatta tutmak, iyileşmeye zaman tanımak, nakle ya da karar vermeye köprü olması için kullanılır. İABP, Tandem Heart, ECMO, İmpella bu cihazlar arasında sayılabilir (133).

Uzun süreli destek cihazları ise genellikle kalp nakline köprü, iyileşmeye köprü olarak veya hedef tedavi olarak kullanılır. Bu amaçla kullanılan cihazlar arasında ise sol ventrikül dolaşım destek cihazları gelmektedir. REMATCH çalışmasında, refraktör ileri kalp yetmezliği hastalarında LVAD ile optimal medikal tedavi karşılaştırılmış, LVAD kullanımı ile, optimal medikal tedavinin kullanıldığı kontrol grubuna göre mortalitenin yarı yarıya azaldığı görülmüştür. (Rölatif risk [RR], 0.52; 95% güven indeksi [CI] 0.34 to 0.78). LVAD’a atfedilebilir ciddi yan etkiler (kanama, ciddi enfeksiyon, inme, cihaz disfonksiyonu) görülebilmese rağmen LVAD implante edilen hastalarda yaşam kalitesinin daha iyi olduğu saptanmıştır (134–136).

LVAD kullanımı için uygun hasta seçimi kriterleri Çizelge 2.10.’da belirtilmiştir.

Çizelge 2.9. Mekanik dolaşım desteği sağlayan cihazlar için çeşitli endikasyonlar (8)

Karar vermeye köprü / köprüleme tedavisine köprü	Kardiyojenik şoktaki hastalar için kısa vadeli MDD cihazları (ECMO veya Impella), hemodinamik parametreler ve uç organ hasarı perfüzyonu stabilize olana kadar kullanılır.
Transplantasyon adaylığına köprü	Genellikle LVAD gibi MDD cihazlarının kullanımı uç organ fonksiyonlarını iyileştirmek ve/veya nakle aday olmayan hastaları uygun hale getirmek için kullanılır.
Transplantasyona köprü	Ölüm riski yüksek olan hastaları uygun donör bulunana kadar hayatta tutmak için kullanılır.
İyileşmeye köprü	Kısa veya uzun vadeli olarak, bir hastanın kalp fonksiyonu yeterince iyileşene kadar hayatta kalmasını sağlamak için kullanılır.
Hedef tedavi	Son evre kalp yetmezliği olup kalp nakline uygun olmayan hastalarda son tedavi olarak uzun süreli kullanılır.

Kılavuzların önerdiği optimal medikal tedaviye rağmen kardiyak indeksin 1.8-2.2 l/dk/m² den az olması, sistolik kan basıncının 90 mmHg’den az olması, pulmoner kapiller kama basıncının > 20 mmHg olması; oligüri, serum kreatinin,

laktat ve transaminaz düzeylerinin yükselmesi gibi zayıflamış doku perfüzyonuna ait belirtiler, mekanik destek cihazları için genel endikasyonlardır (80).

Çizelge 2.10. Sol ventrikül dolaşım destek cihazı için hasta uygunluk kriterleri (8)

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen ciddi semptomatik hastalarda ciddi sağ ventrikül disfonksiyonu ve/veya ciddi triküspit yetmezliği yokluğunda majör kontrendikasyon* olmadıkça aşağıda belirtilen bulguların en az birinin varlığında LVAD endikedir.
• LVEF<%25 ve kalp yetmezliği nedeniyle egzersiz yapamama, kardiyopulmoner egzersiz test yapılabilirse pik $VO_2 < 12$ ml/kg/dk ve/veya tahmin edilen değer $< \%50$
• Önceki 12 ay içinde bariz bir tetikleyici olmaksızın ≥ 3 hastane yatışının olması
• İnotrop tedaviye ya da geçici mekanik dolaşım desteğine bağımlı olmak
• Perfüzyonun azalması ve kardiyak doluş basınçlarının yüksek olması (PCWB ≥ 20 mmHg ve sistolik kan basıncı < 90 mmHg veya kardiyak indeks ≤ 2 l/dk/m²) nedeniyle ilerleyici uç organ hasarı (renal ve/veya hepatik fonksiyonlarda kötüleşme, tip II pulmoner hipertansiyon, kardiyak kaşeksi)

LVAD: Sol ventrikül destek cihazı; LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; PCWB: Pulmoner kapiller kama basıncı; VO_2 : O₂ tüketimi

* Stabil psikososyal durum, teknolojiyi anlama ve hastanın bir bakıcıyla aynı evde yaşaması gibi faktörler, LVAD'ın uygunluğu için gereklidir. Yalnız yaşamak ve zayıf psikososyal bir arka plan, uzun süreli oral antikoagülasyona karşı kontrendikasyon, enfeksiyon, ciddi böbrek yetmezliği ve ventriküler aritmiler başlıca kontrendikasyonlardır. Bu durumlar, LVAD kullanımını, tehlikeli veya uygun olmayan hale getirebilir.

2. Kalp transplantasyonu

Kalp transplantasyonu, dirençli kalp yetmezliği tedavisinde halen altın standart tedavi olma özelliğini korumaktadır. Anti- immünolojik ajanların geliştirilmesi, uygun donör seçimi, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ve transplantasyon sonrası hasta bakımı, akut allograft rejeksiyonlarının azalmasını sağlamıştır. Ancak uzun vadede enfeksiyon, koroner vaskülopati, rejeksiyon, malignite gibi allograftın başarı şansını kısıtlayan sorunlar devam etmektedir (137).

Kalp transplantasyonu için temel kriter, tüm konvansiyonel tedavilerin uygulanmasına rağmen fonksiyonel kapasitede belirgin azalmadır. Transplantasyon önerilmeden önce ileri kalp yetmezliği uzmanları, hastaya uygun tüm tedavi seçeneklerini önermeli ve uygulamalıdır. Fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için kardiyopulmoner egzersiz testi veya 6 dakikalık yürüyüş testi yapılır.

Kardiyopulmoner egzersiz testinde yaş ve cinsiyete göre tahmin edilen maksimum oksijen tüketiminin (VO_2), %50'sinden azı fonksiyonel kapasitede belirgin azalmaya işaret eder. Genel olarak yaş ve cinsiyete göre tahmin edilen VO_2 'nin 14 ml/kg/dk'dan daha az olması kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte 10 ml/kg/dk'dan daha az olması kalp nakli için bir endikasyondur. 6 dakikalık yürüyüş testinde yürüme mesafenin 300 metreden az olması da bir engellilik olarak kabul edilir (80,138).

Kalp transplantasyonu endikasyonları ve kontrendikasyonları ESC Kalp yetmezliği 2021 kılavuzunda aşağıdaki gibi belirtilmiştir.

Kalp transplantasyonu endikasyonları;

- İleri kalp yetmezliği
- Tedavi açısından transplantasyona köprü olarak kullanılacak olan LVAD hariç, alternatif tedavi seçeneğinin kalmaması

Kalp transplantasyonu kontrendikasyonları;

- Aktif enfeksiyon (bazı vakalarda rölatif kontrendikasyondur. Enfekte LVAD vakalarında bir endikasyon olabilir.)
- Ciddi periferik ya da serebrovasküler hastalık
- Kötü prognozlu malignite
- Geri dönüşümsüz karaciğer ya da böbrek disfonksiyonu ($GFR < 30$ ml/dk/1.73 m²) (Kombine organ transplantasyonu düşünülebilir.)
- Çoklu organ tutulumu gösteren sistemik hastalık
- Kötü prognozlu ciddi komorbiditeler
- Transplantasyon öncesi VKI > 35 kg/m²
- Alkol ya da uyuşturucu madde kullanımı
- Kalp transplantasyonu sonrası uygun takip ve tedaviyi tehlikeye sokabilecek psikolojik bozukluk
- Ayakta tedavi gören hastalarda uyumlu bakım sağlamak için yetersiz sosyal destek

Prognoz

Kalp yetmezliği hastalarında prognoz, birkaç on yıl öncesindeki ilk çalışmalara göre belirgin şekilde iyileşmiştir ancak hala kötüdür ve yaşam kalitesi de azalmıştır. Prognozdaki iyileşme sadece HFrEF'li hastalarda sınırlı kalmıştır.

Gözlemsel çalışmalarda mortalite, klinik çalışmalardan daha yüksektir. Olmsted County kohortunda, 2000 ile 2010 yılları arasında tüm kalp yetmezliği hastaları için tanı sonrası 1 yıl ve 5 yıl içindeki mortalite oranları sırasıyla %20 ve %53 olarak saptanmıştır (139,140).

Framingham Heart Study (FHS) ve Cardiovascular Health Study (CHS) kohortlarını birleştiren bir çalışma, tanı sonrası 5 yıl içinde %67'lik bir mortalite oranı bildirdi. Kanıta dayalı tedaviyi daha az alan kadınlar, erkeklere göre daha iyi bir sağkalıma sahiptir (141,142).

HFmrEF 'de genel prognoz, HFrEF'e kıyasla daha iyidir. Önemli bir nokta, zaman içinde ejeksiyon fraksiyonunda geçişin yaygın olmasıdır ve HFmrEF'den HFrEF'e ilerleyen hastalar, sabit kalanlar veya daha yüksek bir ejeksiyon fraksiyonu kategorisine geçiş yapanlardan daha kötü bir prognoza sahiptir (143–145).

HFpEF'nin genellikle HFrEF'ye göre daha iyi bir sağkalım sağladığı kabul edilir, ancak çoğu gözlemsel çalışma bu farkın önemsiz olduğunu göstermektedir. Buna karşılık, büyük MAGGIC meta-analizi, HFpEF'li hastaların düzeltilmiş mortalite riskinin HFrEF'li hastalara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu sonucuna vardı (146).

İlk tanı konulduktan sonra, kalp yetmezliği hastalarının ortalama olarak yılda bir kez hastaneye yatırıldığı belirtilmiştir. Hastaneye yatışların çoğunluğu (%63) kardiyovasküler olmayan nedenlerle ilişkilidir. Çeşitli Avrupa ülkeleri ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) yapılan çalışmalar, kalp yetmezliği ile hastaneye yatış oranlarının 1990'larda zirveye çıktığını ve daha sonra azaldığını göstermektedir (147,148).

Nüfus artışı, yaşlanma ve eşlik eden hastalıkların artan yaygınlığı nedeniyle kalp yetmezliği ile hastaneye yatışların mutlak sayısının gelecekte önemli ölçüde artması beklenmektedir (149).

2.2 Sağ Ventrikül

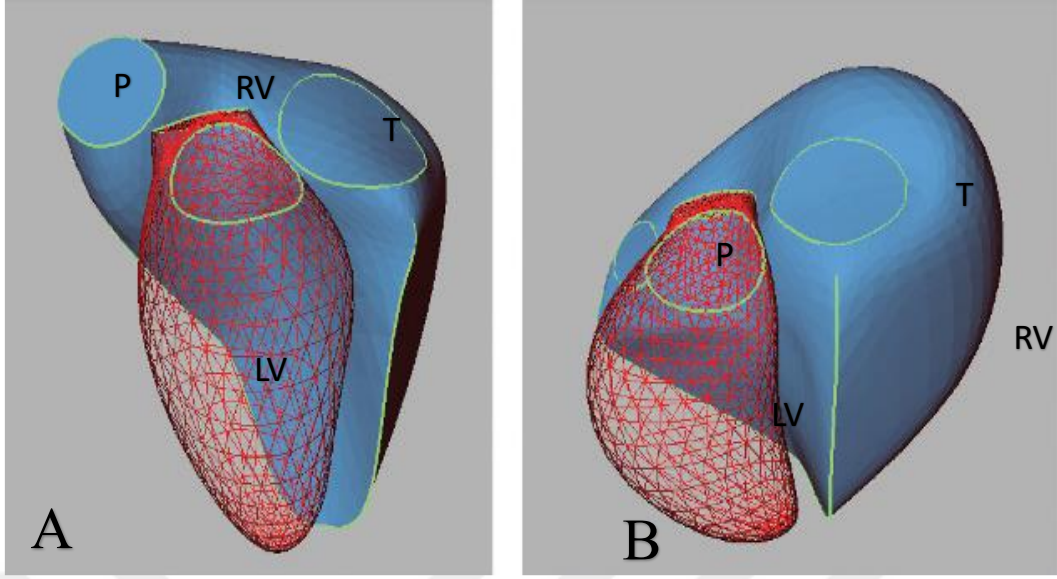
2.2.1 Normal Sağ Ventrikül

Her iki ventrikülün görevi kanı dolaşım sistemine pompalamak olsa da bu mekanik görevi gerçekleştiren sağ ve sol ventrikül arasında morfolojik bazı farklılıklar bulunmaktadır. Sağ ventrikül (RV), daha kalın trabeküllere, moderatör banda sahip olması, giriş ve çıkış kapakları arasındaki fibröz yapıda devamlılığın olmaması ile sol ventrikülden ayrılır. Sağ ventrikülde, pulmoner kapak, serbest duran kas infundibulumu üzerinde oturur ve pulmoner kapak ile triküspit kapak arasında seyreden crista supraventrikularis, serbest duvar kontraksiyonunu interventriküler septuma doğru yönlendirmeye yardımcı olur (150).

Normal bir sağ ventrikül, sol ventrikül (LV) ile aynı atım hacmine sahiptir ancak pulmoner vasküler yataktaki direncin düşük olması nedeniyle sol ventrikül iş yükünün %25'i ile çalışır. Bu nedenle Laplace yasası gereği sağ ventrikül daha ince duvarlıdır ve basınca karşı daha az hacimsel genişleme gösterebilir. Sağ ventrikül geometrisi karmaşık bir yapı içerir, krusta supraventrikularis ile ayrılan bir giriş (sinüs) kısmı ve bir çıkış (konus) bölümünden oluşur (Şekil 2.2) (150). Sağ ventriküler atım hacmine, boyuna kısalma (longitudinal), kısa eksen (sirkümfersiyel) kısalmadan daha fazla katkıda bulunur. Sağ ventrikül birkaç yoldan sol ventrikül ile ilişkilidir (151,152):

- İnterventriküler septum sağ ve sol ventrikül arasında ortaktır.
- Epikardiyal lifler her iki ventrikülü de sarar.
- Sağ ventrikül serbest duvarı, ön ve arka septuma bağlanır
- Ortak bir epikardiyal alanı paylaşırlar.

Septum ve serbest duvar yaklaşık olarak eşit şekilde sağ ventrikül fonksiyonuna katkı sağlar. Sağ ventrikülün serbest duvarı, kan akışının büyük çoğunluğunu sağ koroner arterden alır ve sistol ve diyastol sırasında yaklaşık olarak eşit akım alır. Sol ön inen koroner arter, septumun ön üçte ikisini beslerken, posterior inen arter inferoposterior üçte birini besler (151).

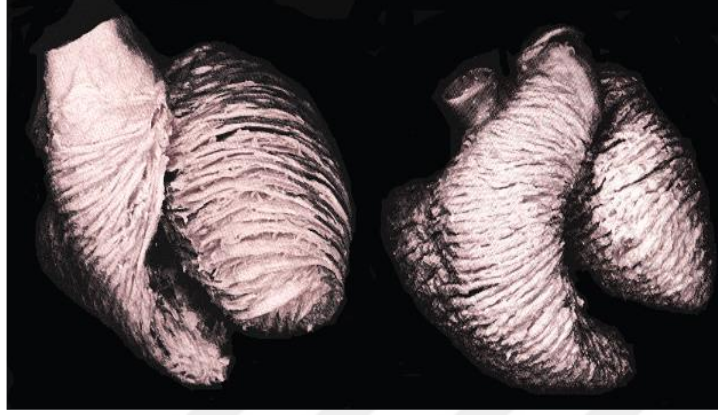


Şekil 2.2 Normal bir kişide sağ ventrikülün karmaşık şeklini gösteren sağ ventrikülün (RV) üç boyutlu gösterimi (A). Hastalıklı kalplerde RV yeniden şekillenmesi, bu hastada olduğu gibi, Fallot tetralojisinin onarımını takiben şiddetli pulmoner regürjitasyona bağlı olarak genişlemiş RV gibi ciddi şekil değişiklikleri görülebilir (B). Ağ yüzeyi sol ventrikülü temsil eder. LV, sol ventrikül; P, pulmoner kapak; RV, sağ ventrikül; T, triküspit kapak.

Ventriküler lif yapısını inceleyen çalışmaların hemen hemen hepsi sol ventrikül yapısına odaklanmıştır. Diseksiyon çalışmaları, liflerin subendokardiyum ile subepikardiyum arasında helikal bir düzenlenme içerdiğini göstermiştir. Bununla birlikte sol ventriküldeki sirküferansiyel lifler, ventrikül çapını azaltarak kanı itici ana gücü oluşturur. Ventrikül kasılmasına bir diğer katkı oblik liflerin kısalması ile ventrikül hacminin daraltılmasıdır. Son olarak ejeksiyonu sağlayan üçüncü güç, apeks ile bazis arasında oluşan torsiyondur (153).

Sağ ventrikül de helikal lifler içerir. Ancak sağ ventrikülün orta katmanı bulunmaz ve sol ventriküle göre daha çok uzunlamasına kısalma gösterir (Şekil 2.3). İnterventriküler septum genellikle sol ventrikülün bir parçası olarak kabul edilmekle birlikte sağ ventriküle ait longitudinal lifler de içerir. Aslında sağ ve sol ventrikül ayrı antiteler olarak analiz edilmemelidir. Aralarında hem yüzeysel hem de derin tabaklarda seyreden lifler bulunur ve birbirleriyle fonksiyonel olarak etkileşir. Sağ ventrikül, embriyolojik olarak bir giriş(sinüs) ve bir de çıkış (İnfundibulum veya konus) olmak üzere iki farklı bölümden gelişir. Sağ ventrikül sinüsten başlayarak infundibulumuna doğru ilerleyen peristaltik bir desende kasılır.

Burada lifler çoğunlukla oblik bir düzende seyretmekte olup sinüste ortalama yarıçap 4 cm'den infunduluma doğru 0,8 cm ye kadar düşer. Ayrıca bu iki kısım, inotrop uygulamalarına farklı basınç yanıtı gösterir (154–157).



Şekil 2.3 Kalbin diseksiyonu (150). Normal bir kalbin diseksiyonu, sirküferansiyel liflerin orta katmanının eksikliğini gösteren bir görüntü: sağ ventrikülün geri kalan ventriküler kütlede ayrıldığı septal görünüm. longitudinal liflerin baskınlığı açıktır.

2.2.2 Sağ Ventrikül Fizyolojisi ve Hemodinamisi

Anatomik özellikler ve sol ventrikül ile etkileşim ele alındığında sağ ventrikül fizyolojisini bağımsız bir fenomen olarak ifade etmek düşünülemez. Bununla birlikte sağ ventrikülün benzersiz fizyolojisi, pulmoner vasküler yatağın düşük empedans özellikleri ile ilişkilidir. Sağ ventrikül miyokardının sol ventrikül miyokardına göre intrinsik farklılıkları olmakla birlikte sağ ventrikül kasılmasının karakteristiği başlıca yük koşullarına bağlıdır. Bu durum, sistemik ve pulmoner dolaşımı birbirinden ayıran özellikler ile düzenlenir (150,158).

Kalp debisi her iki dolaşım için aynı olmakla birlikte pulmoner dolaşımın basıncı, sistemik dolaşımın beşte biri kadardır. Basınç (P), akım (F) ve direnç (R) arasındaki ilişki, $F \propto P/R$ olarak ifade edilebilir, elektrik devrelerinde görülen Ohm yasasına benzer bir ilişkidir, Poiseuille yasası olarak adlandırılır. Bu nedenle düşük basınçlı bir sistem, aynı kardiyak debide, düşük dirençli bir sistem gerektirir. Pulmoner dolaşımdaki bu düşük direnç, birkaç benzersiz özelliğin bir sonucudur (159,160):

Toplam vasküler direnç, her bir vasküler dalın birbirine tıpkı elektrik dirençlerinin paralel bağlanması gibi dallanarak bağlanması neticesinde azaltılır. $R_{eş}$: Toplam vasküler direnç ve $R_1, R_2, R_3, \dots$ her bir dalın vasküler direnci olmak üzere $1/R_{eş} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3 + \dots$ olarak hesaplanır. Pulmoner arter ve arteriyoller, sistemik dolaşımdakilere göre daha ince cidarlıdır ve çok düşük bazal tonusa sahiptir. Bu durum, daha büyük kompliyans ve basıncın daha da azaltılmasını sağlar. Akımın Windkessel modeli bu kavramı açıklamaktadır (161). Hipoksiye bağlı vazokonstriksiyon, egzersiz sırasında pulmoner dolaşımda meydana gelirken aksine sistemik damarlarda vazodilatasyon meydana gelir. Bir diğer ptansiyel fark da arteriyol ve venüller arasındaki basınç farkıdır. Yüksek sistemik arteriyel basınçlar, sistemik venöz basınçların da yüksek olması anlamına gelir ki art yükü arttıran önemli bir nedendir. Buna karşılık pulmoner damarlarda venöz basınçlar, arter basınçlarına göre daha yüksek olabilir ve sonuçta toplam art yüke daha fazla bir etki yapar. Pulmoner arteriyel basınçların varyansının yaklaşık %80'ini pulmoner vasküler hastalık olmadığında sol atriyal basınçların açıkladığı öne sürülmüştür (162,163).

İlk olarak 1971'de Shaver ve arkadaşları, RV'nin "izovolümetrik" dönemlerinin solunkinden önemli ölçüde farklı olabileceğini öne sürdü. Kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda eş zamanlı alınan basınç kayıtları, pulmoner arterdeki dikrotik çentik ve RV'deki basınç ölçümü arasındaki zaman farkını 'bekleme süresini' ortaya koydu. Bekleme süresi kalbin sol odacıklarının basınç ölçümlerinde (aort ile LV basınçları, dikrotik çentik sırasında eş zamanlı ve benzerdi) yoktu, pulmoner kapak kapanması RV basıncı düşmeye başladıktan çok sonra meydana geliyordu. Dahası, bu bekleme süresi artan RV ardyük ile kısılıyordu. Bu bekleme süresinin anlamı, RV basıncı düşerken RV ejeksiyonunun devam etmesiydi (164).

Basınç-hacim (PV) analizi, basınç ve hacim ölçümlerinin eşzamanlı olarak birleştirilmesiyle odacıkların sistolik ve diyastolik özelliklerinin yükten bağımsız ölçümlerini gösterir. Bu yöntem, ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyonları karakterize etmek için altın standart olarak kabul edilir, aynı zamanda ventrikül-vasküler etkileşimleri de karakterize eder (Şekil 2.4). Kateter teknolojisindeki son ilerlemeler ve PV verilerinin analizi, tekniği daha erişilebilir ve daha kolay hale

fonksiyonları nasıl iyileştirdiğine dair mekanizmalar çok yönlüdür; endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi, kas dokusuna kan akışının artması, ventriküler kontraktilite ve ventilasyonun verimliliğine dair katkılar bunlardan birkaçıdır. Çoğu çalışmada, egzersizin sol ventrikül üzerine etkileri ya da sol ventrikül fonksiyonlarının egzersiz kapasitesine etkisine odaklanılmış olsa da genel olarak kardiyak performansın iki pompa tarafından belirlendiği ve kardiyak debinin en kötü ventrikül kadar iyi olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, sağ ventrikülün pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi patolojik durumlarda sağkalımın önemli belirleyicisi olması şaşırtıcı değildir (169,170).

Sağ ventrikül fonksiyonları aynı zamanda, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüsü gibi sol ventrikül patolojisi olarak kabul edilen durumlarda da önemli bir prognostik belirteçtir. Kardiyovasküler semptom ve sonuçlar için sağ ventrikülün neden bu kadar önemli olduğu ile ilgili çeşitli sebepler vardır (171).

- Sağ ventrikül fonksiyonları, art yük (artmış sol ventrikül doluş basınçları ve/veya artmış pulmoner vasküler rezistans) ile sağ ventrikül kontraktıl rezervi arasındaki ilişkiyi temsil eder. Diğer bir deyişle sağ ventrikül, kan akımına bağlı tüm patolojik durumların toplamını yansıtır (172,173).
- Kan akımına bağlı unsurların her biri, egzersiz sırasında RV art yükünü LV'ye göre orantısız bir şekilde arttırabilir. Sonuç olarak, kalp yetmezliği veya kalp kapak hastalığı olan hastalarda egzersize bağlı RV disfonksiyonunun derecesi egzersiz intoleransı ile ilişkilidir (174–176).
- Sağlıklı bireylerde bile egzersiz, sağ ventrikül üzerinde orantısız bir yük oluşturabilmektedir. Egzersiz yeterince yoğun ve uzun süreli ise RV disfonksiyonunu neden olabilir. Oluşan bu durum, genellikle geçici olup RV fonksiyonları günler içinde toparlar (177).

Egzersiz, özellikle yoğun ve dayanıklılık egzersizleri, kalp debisinde önemli artışlar meydana getirir. Bu ise kardiyak işin artmasıyla mümkün olup yapılan iş, her iki ventrikül için de eşit değildir. LV kanı, egzersiz sırasında direnci azalır kompiyansı artan, önemli bir rezerve sahip sistemik dolaşıma pompalar. Buna karşılık RV, dinlenme halinde neredeyse maksimal olarak perfüze olan ve zaten düşük dirence ve yüksek uyuma sahip olan akciğer dolaşımına karşı iş yapar.

Dolayısıyla pulmoner dolaşımın egzersiz kan akışına uyum sağlamak için daha sınırlı bir kapasitesi vardır. Sistemik dolaşıma gönderilen debi ile pulmoner dolaşıma iletilen debi aynı olmalıdır, bu durum sağ ventrikül için daha büyük oranda bir iş artışı gerektirir (178).

RV ve LV’de arteriyel yük (pulmoner ve sistemik), ventriküler hacimler ve duvar kalınlığı ölçümleri birleştirilerek, Laplace yasasına göre iki ventrikülün duvar gerilimi tahmin edilebilir. Duvar gerilimi, ventriküler iş ile orantılıdır ve miyokard oksijen ihtiyacını belirler. Dinlenme halinde, RV çok düşük dirence ve kompliyansı yüksek pulmoner dolaşıma karşı çalışır, bu nedenle duvar gerilimi LV’ye göre oldukça düşüktür. RV’nin kütlesi ve duvar kalınlığı LV’nin yaklaşık dörtte biri kadardır. Egzersiz sırasında RV yükü dramatik bir şekilde artar ve sistemik vasküler basınçlara göre daha fazla artan pulmoner arter basınçları, ventriküler volümün RV’de biraz daha fazla artması, miyokard kalınlaşması aracılığıyla duvar gerilimine daha az bir uyum, RV’nin iş yükünü LV’ye yaklaştırır. Bu üç faktör, RV duvar geriliminde orantısız bir artışa neden olurken baskın faktör, pulmoner arter basınçlarındaki artıştır. Sağlıklı pulmoner dolaşımda, kardiyak debide her litrelik artış için ortalama pulmoner arter basıncında 1 mmHg artış beklenir (179–182).

Uzun süreli dayanıklılık egzersizlerinin neden kardiyak biyobelirteçlerde artışa neden olduğu ile ilgili yapılan çoğu araştırmada LV ve koroner arter hastalığı gibi eşlik eden hastalıklara odaklanılmıştır. Bu çalışmalarda LV fonksiyonlarında sadece geçici ve ılımlı bir azalma izlenirken RV fonksiyonları genellikle göz ardı edilmiştir (183,184).

Bazı çalışmalarda uzun mesafe triatlonu ve ultra-dayanıklılık (>100 km) koşularını takiben LVEF ve diyastolik doluş parametrelerinin hafifçe etkilendiği gösterilmiş, bir dizi çalışmada ise LV ölçümlerinde herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (185–188).

Egzersiz sonrası RV fonksiyonundaki değişiklikler, klinik olarak önem arz edebilir. Bu değişiklikler, kronik RV yeniden düzenlenmesi ve ventriküler aritmilere yatkınlık oluşturmaya yönünden önem taşır (189,190).

Sağ ventrikül (RV) fonksiyonunun değerlendirilmesi karmaşık olup kabul edilmiş tek bir parametre yoktur. Dayanıklılık egzersizini takiben RV'nin değerlendirilmesinde genellikle RV fraksiyonel alan değişikliği (RVFAC) ve triküspit anüler düzlem sistolik ekskürsiyon (TAPSE) gözlemlmesine odaklanılırken, son dönemlerde sistolik fonksiyonun değerlendirilmesinde strain analizi gibi yöntemler de kullanılmıştır. Kardiyak MR (CMR) görüntüleme de son zamanlarda kullanılmaya başlanmış olup, biventriküler hacimlerin doğru ölçümünü sağlar. Son zamanlardaki ilerlemelere rağmen, RV fonksiyonunu ölçmede kullanılan ölçümlerdeki değişkenlik, dayanıklılık egzersizinin RV üzerindeki etkisinin ne ölçüde olduğu konusunda birleştirici sonuçlar çıkarmayı zorlaştırmaktadır. Kullanılan ölçümlerdeki çeşitliliğe rağmen, mevcut literatür sürekli olarak uzun süreli dayanıklılık egzersizinin RV sistolik fonksiyonunu baskıladığını bildirmektedir (191,192).

2.2.4 Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Ventrikül

Pulmoner hipertansiyonda (PH) sağ ventrikül, akımı sağlamak için artan vasküler basınca uyum sağlayarak kontraktilitesini artırır. Ventriküler-arteriyel eşleşme, ventrikül verimliliğini koruyarak atım hacminin çok az değişmesini sağlar. Atım hacmindeki azalmayı sınırlandırmak için ventrikülün gösterdiği bu uyum yeteneği bir süre sonra bozulmaya başlar ve dilatasyon gelişir, böylece ventriküler-arteriyel eşleşme bozulur, ventrikül duvar geriliminde artış meydana gelir (193).

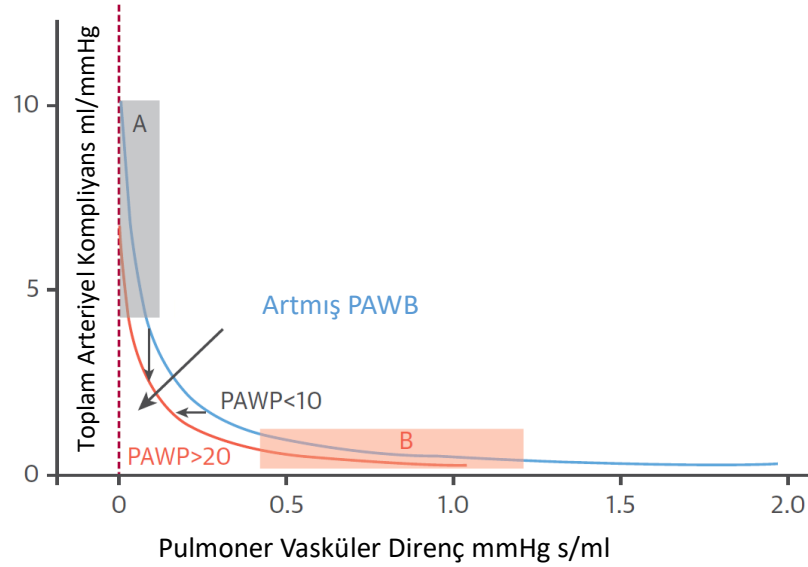
PH' deki belirleyici hemodinamik değişiklik, vasküler yeniden şekillenmenin bir sonucu olarak pulmoner vasküler direncin (PVR) artmasıdır. $PVR = (mPAP - PAWB) / CO$ olarak hesaplanır. PVR ifade edilirken kapillerlerin ve venlerin direnci de buna dahildir. Hayvan deneylerinde, venöz direncin PVR'nin %40'ı kadarına katkı sağlayabileceği görülmüştür (193–195).

PVR'nin artması sonucu pulmoner arter basıncı (PAP) artacaktır. Pulmoner arter sistolik ve diyastolik basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı (mPAP) ile orantılıdır. Sol kalp yetmezliğinde PAWB önemli ölçüde artmış olsa bile bu orantı korunur. Patent pulmoner kapağa sahip hastalarda ekokardiyografi ya da invaziv olarak ölçülen RV sistolik basıncı (P_s), pulmoner arter basınçlarının hesaplanmasını

sağlar. $PAP = P_s$; diyastolik $PAP = 0.36 P_s$; $mPAP = 0.6 P_s$; nabız basıncı (PP) = $0.6 P_s$ (196–198).

Pulmoner vasküler sistemde basınçların orantılılığı, bu sisteme ait PVR ve toplam arteriyel kompliyans (TAC) arasında ters ilişkinin benzersiz bir ürünüdür. PVR. $TAC = Zaman Sabiti$ (Şekil 2.5) (199). Bu ters orantı, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) hastalarında gösterilmiştir (200,201). KTEPH hastalarında yapılan bir çalışmada tromboembolilerin bilateral akciğerler üzerinde asimetrik dağılım göstermesine rağmen ters orantının hem sağ hem de sol pulmoner arter için geçerli olduğu kaydedilmiştir (202).

Artan PAWP ile azalan zaman sabiti süresinin pre-kapiller PH hastalarında, sol kalp yetmezliğine bağlı PH hastalarına kıyasla pulmoner vasküler sistemin aynı basınçta daha büyük bir sertlik (daha az kompliyans) mi yansıttığı yoksa benzer kompliyansa daha az direnç mi oluşturduğu açık bir sorundur. Ayrıca bu durum, TAC'ın atım hacminin (SV) nabız basıncına (PP) oranı olarak basitleştirilmiş hesaplamasının sonucu olabilir (203). PVR hesaplaması PAWP'yi içerir, ancak TAC SV/PP'den hesaplanır ve PAWP'yi içermez; son çıktı, $PVR = TAC \cdot PP$ olduğundan PAWP'ye bağlıdır. Diyastolde PAP'nin düşüşü ölçülerek zaman sabitinin doğrudan belirlenmesi, cevabı verebilir (204).



Şekil 2.5 PVR ve TAC arasındaki şematik ilişki (204)

PVR. TAC = zaman sabiti şeklinde tanımlanabilen ters ilişki görülmektedir. Zaman sabiti, PAWP tarafından etkilenir. Normal ve düşük PVR'de (alan A), PVR'deki değişiklikler TAC üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Yüksek PVR'de (alan B), direncin benzer bir değişikliği TAC üzerinde az etkiye sahiptir. PAWP = pulmoner arter kama basıncı; PVR = pulmoner vasküler direnç; TAC = toplam arteriyel uyum.

Basınçların orantılı olmasının klinik önemi, tüm basınçların tek bir ölçümden türetilmesidir. Sistemik dolaşımda, aortun başlıca kompliyansı belirlenirken bu zaman sabiti görülmez. PVR ve TAC arasındaki bu sabit ters ilişki, 3 önemli sonuç doğurur (204,205).

- Sadece PVR bulgularına dayanarak TAC tahmin edilebilir. Bu ilişki, PVR'yi pulmoner vasküler sistemdeki yükün güvenilir bir tahmini ve çalışma tasarımında geçerli bir son nokta haline getirir.
- KTEPH hastalarında, MRG ile sol ve sağ ana pulmoner arterlerdeki akımın ölçülmesi, sol ve sağ akciğerler arasındaki PVR ve TAC oranını hesaplamak için yeterlidir, çünkü akımların oranı ile PVR oranları ters orantılıdır.
- Kompliyans, PH'nin gelişiminin erken evresinde (küçük PVR artışı) en değişken bileşen (Şekil 2.5'te Alan A) olup yüksek PVR'de kompliyans, PH şiddeti ile az bir değişkenlik gösterir (Şekil 2.5'te Alan B). Bu nedenle, lokal pulmoner arter gerilimindeki değişiklikler, pulmoner arter kompliyansının bir belirtisi ve hatta PVR artmadan önce erken pulmoner vasküler hastalığın

gelişiminin bir göstergesi olabilir. Gerçekten de yapılan bir çalışmada pulmoner arter kompliyansında bir azalmanın artmış PVR'nin erken bir belirtisi olduğu öne sürülmüştür (206).

PAH'da RV adaptasyonu ve ventriküler yeniden şekillenme 'remodelling', pulmoner vasküler hastalığın şiddeti kadar nörohormonal aktivasyon, koroner perfüzyon ve miyokard metabolizması arasındaki etkileşime de bağlı karmaşık bir süreçtir (207,208). RV adaptasyonunu etkileyebilecek diğer faktörler arasında pulmoner hipertansiyonun başlama zamanı ve progresyonu, altta yatan etiyojisi ile genetik ve epigenetik faktörler bulunmaktadır.

Ventriküler yeniden şekillenme, bir süreklilik arz etse de morfolojik ve moleküler özelliklere dayanılarak adaptif ve maladaptif şekillenme olmak üzere iki başlık altında sınıflandırılabilir. Adaptif yeniden şekillenme daha konsantrik, (daha yüksek kütle/hacim oranı) ve korunmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlarla karakterizedir, maladaptif yeniden şekillenmede ise eksantrik hipertrofi ve bozulmuş sistolik ve diyastolik fonksiyonlar izlenir (209). Genellikle anular dilatasyonun yol açtığı sekonder triküspit yetmezliği, maladaptif şekillenmeyi arttırabilir ve akım rezervinin azalmasına neden olabilir. PAH'ta sol ventrikül erken diyastol fazındayken RV serbest duvar hala kasılır, geç sistolik sol septal hareket izlenir. Mekanik stres altındaki miyositlerin kasılma süresi ve aksiyon potansiyeli süresi uzadığı için, sağdan sola ventriküler dissenkronizasyon oluşur, bu durum artan duvar stresi ile sağ ventrikül yetmezliği oluşturur; bu da dissenkronize ölçümlerinin prognozla ilişkilendirilmesinin nedenini açıklar (210,211).

Ventriküler yeniden şekillenme açısından sağ ve sol ventrikül arasında bazı farklılıklar bulunur. İlk olarak, PAH'ın seyri boyunca sağ ventrikülde görülen dilatasyon, sistemik hipertansiyon veya aort darlığı gibi sol ventrikülde basınç yüklenmesi sonrası ilerleyen dönemlerde oluşan sol ventrikül dilatasyonu ile karşılaştırıldığında çok daha erken ortaya çıkar. Bu durum, sağ ventrikülün duvar kalınlığının daha az olması neticesinde basınç artışında duvar stresinin daha fazla olması ile açıklanabilir. İkincisi, RV basınç yüklenmesi olan hastalarda fibrozis daha az görülür (Genellikle ventriküler hacmin < %10) ve genellikle RV-septal bağlanma noktaları ile sınırlıdır (212–214). Bu, sağ ventrikül yetmezliği bulunan

hastalarda, RVEF'nin ciddi şekilde azalmasına rağmen akciğer naklinden sonra sağ kalp fonksiyonlarının iyileşmesinin sebebidir (215–217). Akciğer nakli yeterli olmayacak ve dolayısıyla kalp-akciğer naklinden fayda sağlayacak olan hastaları belirlemek, devam eden bir araştırma konusudur (218).

2.2.5 Sol Kalp Yetmezliği ve Sağ Ventrikül

Sağ ventrikül disfonksiyonunda çeşitli etiyolojiler yer almaktadır. RV, miyokardit veya dilate kardiyomiyopati gibi her iki ventrikülü de içeren bir hastalığın parçası olarak etkilenebilirken, RV infarktüsü veya sağ kapak hastalıkları gibi nedenlerle bağımsız olarak etkilenebilir. Ancak yine de RV yetmezliği en sık, sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak oluşan pulmoner hipertansiyon sonucunda artan sağ ventrikül art yükünün bir sonucudur, daha az sıklıkla da akciğer hastalıkları, pulmoner emboliler, primer pulmoner hipertansiyon gibi diğer pulmoner hipertansiyon nedenlerine bağlı olarak da oluşabilir (219).

Sol ventrikül, belirli sınırlar içinde artan art yüke yanıt olarak kontraktilitesini arttırarak tepki verebilir. Ancak sağ ventrikül fetal yaşam hariç tutulduğunda, sol ventriküle göre önemli ölçüde düşük basınçta çalışır. Ventriküllerdeki bu farklılık, kas mimarisine bakılarak anlaşılabilir. Sağ ventrikül serbest duvarı, transvers lifler içerirken sol ventrikül genel olarak oblik liflerle çevrelenmiştir.(220) İnterventriküler septumda da oblik liflerin yoğunluğu bulunmakta ve oblik lifler sağ ventrikül çıkış yoluna doğru uzanmaktadır. Oblik lifler, transvers liflere göre mekanik olarak avantaj oluşturur (221).

LV aktivitesi, sistol sırasında RV tarafından üretilen akışın %80'ine ve basıncın üçte ikisi kadarına katkıda bulunur (222). Bir çalışmada pulmoner arter konstrüksiyonuna bağlı olarak oluşan pulmoner hipertansiyonda RV atım hacminin azaldığı, aortanın da konstrüksiyonu ile artan LV sistolik basıncı ve kontraktil performansının, RV atım hacmini iyileştirdiği görülmüştür (223).

Yakın zamanda STEMI geçirmiş hastalarda, interventriküler septumun, egzersiz yanıtı üzerindeki etkileri araştırılmış, sol ventrikül rezervi (egzersize yanıt olarak LVEF de en az %5 artış), septal infarktı olan ve olmayan hastalarda benzer

bulunmuş iken RV rezervi (egzersize yanıt olarak RVEF de en az %5 artış), septal tutulumu olan hastalarda belirgin şekilde bozulmuş olarak bulunmuştur (224).

Mitral kapak hastalığına bağlı uzun süre pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda mitral kapak cerrahisi sonrası akut dönemde sağ ventrikül disfonksiyonu nadir olmayan bir durumdur. Bunun sebebi, mitral cerrahi sonrası septal diskinezinin gelişmesi ile septal fonksiyonların kaybıdır (225).

LV sistolik disfonksiyonu sonrasında oblik liflerin mimarisi değişerek daha çok transvers konfigürasyona yönelim olur. Bu durum hem sol hem de sağ ventrikül için olumsuz sonuçlar doğurur. Pulmoner hipertansiyonun gelişmesi ve septal liflerin oblik konfigürasyonunun değişmesi, RV dilatasyonuna neden olarak RV fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. RV dilatasyonunu sonrasında genişlemiş anulus triküspit yetmezliğine neden olur. Triküspit yetmezliği ile artan hacim yükü RV'nin daha çok genişlemesine yol açar ki septal liflerin daha çok transvers yönelim gösterdiği kısır bir döngü meydana gelir (219).

Normal LV, RV üzerinde olumlu sistolik etki gösterirken dilate olmuş RV ve artmış RV diyastolik basıncı, LV üzerinde olumsuz bir diyastolik etki oluşturur. Bu durum, artmış LV diyastol sonu basıncına rağmen LV diyastolik doluşunun bozulmasına neden olur. Çevreleyen perikardın gerilmesi de LV doluşunu bozan önemli bir etkidir (226–228).

RV disfonksiyonunda RV diyastol sonu basıncında artış nedeniyle RV koroner kan akışının bozulması, iskemiye neden olarak RV fonksiyonlarının daha da bozulmasına yol açar. LV'de kan akışının çoğu diyastol sonrasında meydana gelirken RV, hem sistol hem de diyastolde perfüze olur. RV hacim/basınç yüklenmesi devam ederse, azalmış perfüzyon basıncının, düşük sistemik arteriyel basınç ve yüksek RV intramural basıncı bağlamında olumsuz eşleşmesine neden olduğu görülür (229).

Azalmış RV sistolik fonksiyonları, kalp yetmezliği hastalarında ölüm veya acil nakil için güçlü bir prognostik belirleyicidir. Bir çalışmada iskemik kalp hastalığı veya dilate kardiyomiyopati nedeniyle LVEF< %35 olan 379 hasta sağ kalp kateterizasyonu ile incelenmiş ve 17 aylık takip sonrasında yüksek ortalama

PAP ve düşük RVEF'nin her ikisinin de bağımsız sağkalım belirleyicileri olduğu saptanmıştır. En kötü sağkalım prognozu, yüksek ortalama PAP ve düşük RVEF kombinasyonuna sahip hastalarda bulunmuştur (173).

2.2.6 Sağ Kalp Yetmezliğinde Tanı ve Değerlendirme

Sağ ventrikül yetmezliği, normal santral venöz basınçta, sağ ventrikülün pulmoner dolaşıma uygun kan akışını sağlamada yetersiz kalması olarak tanımlanabilir, sağ ventrikül basınçlarının artması ve kontraktilite anormallikleri sonucunda gelişir. Sağ ventrikülün benzersiz fizyolojisindeki uyumun bozulması, akut olarak katastrofik boyutlara ulaşabilir ya da kronik olabilir (230).

Sağ kalp yetmezliği belirtileri genellikle sistemik venöz konjesyon ve/veya düşük kalp debisine bağlıdır. Periferik ödem, asit veya anazarka tarzı ödemin izlendiği sıvı retansiyonu, azalmış sistolik rezerv ve düşük kardiyak atım hacminin neden olduğu yorgunluk ve egzersiz intoleransı, çeşitli atrial ya da ventriküler aritmiler izlenebilir. Egzersizle artan nefes darlığı, yorgunluk, baş dönmesi, pretibial ödem, üst karında dolgunluk ve sağ üst karın bölgesinde rahatsızlık veya ağrı, başlıca görülen semptomlardır (208).

Tıbbi geçmiş incelenirken koroner arter hastalığı, amfizem/kronik bronşit varlığı, derin ven trombozu öyküsü, tekrarlayan düşükler, otoimmün hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, enfeksiyonlar (HIV, tüberküloz, şistosomiyazis) sorgulanmalı, aile öyküsü PAH açısından araştırılmalıdır (231).

Sağ kalp yetmezliğine dair fizik muayene bulguları ise artmış juguler venöz basınç, sol parasternal kaldırma, sağ ventriküler gallop, inspirasyonda artan triküspit alanında osküte edilen pansistolik üfürüm, bazen pulmoner yetmezliğe bağlı diyastolik üfürüm, hepatomegali, asit, pretibial ödem olarak sıralanabilir (232).

RV, basınç veya hacim yüklenmesine, iskemiye, intrinsik miyokardiyal hastalıklara ya da perikardiyal kısıtlamaya maruz kaldığında fonksiyonları bozulabilir ve yeni etken olmaksızın disfonksiyon ilerleyebilir. RV disfonksiyonunun en sık nedeni kronik sol kalp yetmezliğidir. Sağ kalp yetmezliğinin mekanizmasında yer alan etkenler aşağıda belirtilmiştir (208):

Basınç yükü

- Sol kalp yetmezliği (en sık neden)
- Pulmoner emboli (yaygın)
- Pulmoner hipertansiyonun diğer nedenleri
- RV çıkış yolu obstrüksiyonu
- Periferel pulmoner stenoz
- Çift boşluklu (double-chambered) sağ ventrikül
- Sistemik sağ ventrikül

Hacim yükü

- Triküspit yetmezliği
- Pulmoner yetmezlik
- Atrial septal defekt
- Pulmoner venöz dönüş anomali
- Sağ atrium veya sağ ventriküle koroner arter fistülü
- Karsinoid sendrom
- Romatik valvulit

İskemi ve infarkt

- RV miyokard infarktüsü

Miyokardiyal hastalıklar

- Kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği
- Aritmojenik sağ ventrikül displazisi
- Sepsis

İçeri akımda kısıtlanma

- Triküspit stenozu
- Süperior vena kava stenozu

Kompleks konjenital defektler

- Ebstein's anomali

- Fallot tetralojisi
- Büyük arter transpozisyonu
- Mitral atrezi ile çift çıkışlı RV

Perikardiyal hastalıklar

- Konstrüktif perikardit

Sağ kalp yetmezliği, belirti ve bulgular mevcut olduğunda kolaylıkla teşhis edilebilir. Laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile tanı kesinleştirilir.

Sağ kalp yetmezliği tanısında hiçbir laboratuvar testi özgül olmasa da NT-proBNP, ağırlıklı olarak sağ kalp yetmezliği olan hastalarda yükselmiş bulunur ancak spesifik değildir (151,233). Aynı şekilde, yükselmiş BNP hem sol hem de sağ kalp disfonksiyonunda gözlemlenir ve disfonksiyon seviyesini ayırt etmek için güvenilir bir belirteç değildir. Ancak, BNP, PAH'ın eşlik eden sağ kalp yetmezliğinde yararlı bir prognostik belirteç olarak ortaya çıkmıştır (234). Kreatin fosfokinaz-MB ve troponinler gibi diğer biyobelirteçlerin sağ kalp yetmezliği bağlamında güvenilirliği daha az bulunmuştur (235). Akut PTE bağlamında yükselmiş BNP ve troponinler olumsuz prognostik sonuçlar taşır (236).

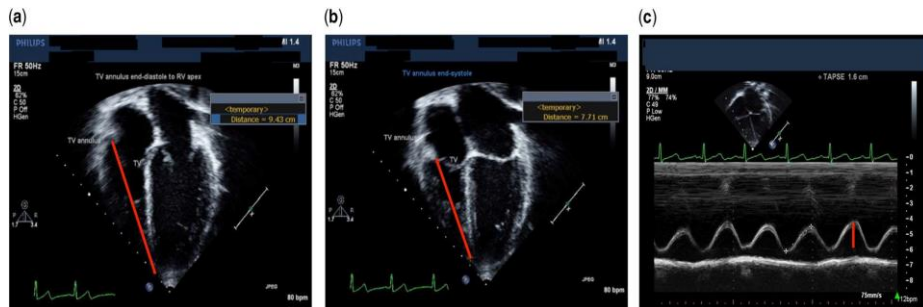
Sağ kalp yetmezliğinde EKG, etiyolojiyi işaret eden ve patofizyolojiyi gösteren önemli bulgular verir. Pulmoner hipertansiyon varlığında EKG'de sağ ventrikül hipertrofisini gösteren V₁'de baskın R ve V₅ veya V₆'da baskın S dalgası, sağ aks deviasyonu, P dalgalarının amplitüdünün arttığı P pulmonale gibi bulgular saptanabilir. İnferior MI'nın %50 sinde RV infarktını gösteren V_{3R} ve V_{4R}'de ST segment elevasyonu izlenir (237).

Ekokardiyografi, RV boyutu ve fonksiyonlarını tanımlamada kullanışlı, çabuk ulaşılabilir, pratik ve değerli bir tetkiktir. Sağ kalp yetmezliğini değerlendirmede, patofizyolojik ilişkinin ortaya çıkarılmasında, etiyolojik incelemede, tedaviyi değerlendirmede çok önemli bilgiler sunar. RV/LV bazal çap oranının >1 olması, parasternal kısa aksta LV dairesel şeklinin bozulması (D septum), PAP'taki artışın bir kanıtıdır (238). IVS' de düzleşme hacim yüklenmesi görülen hastalarda diyastolde izlenirken, basınç yükünün arttığı pulmoner

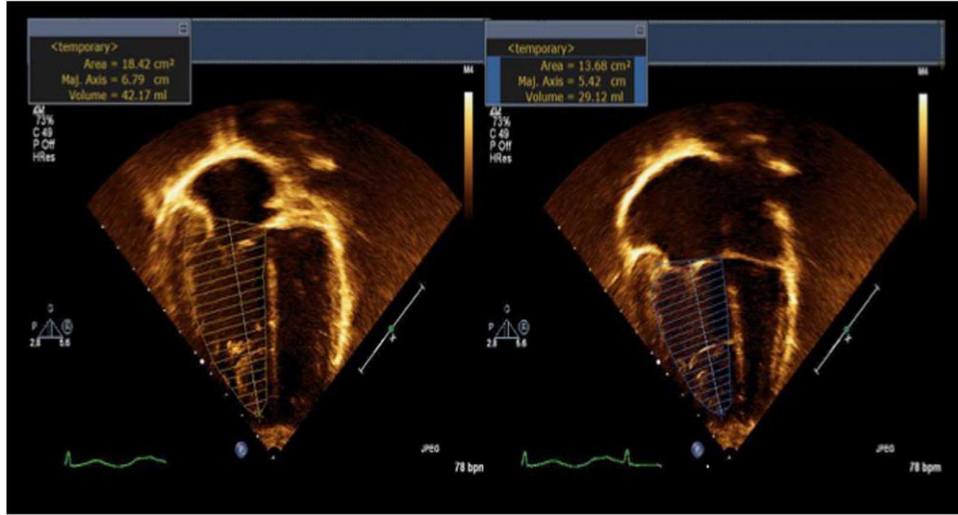
hipertansiyonda, Eisenmenger sendromu da dahil olmak üzere hem sistol hem de diyastolde görülür (232).

RV geometrisi ve karmaşık 3D şekli nedeniyle, RV fonksiyonunun ölçümünde çeşitli parametrelerden faydalanılır. RV'nin kasılma biçimi, serbest duvarın septuma doğru bir körük benzeri hareketi, tabandan apekse doğru longitudinal bir hareket ve ventriküler septumun sağ ventrikül boşluğuna bombeleşmesi ile karakterizedir (239). Hastalık durumunda sağ ventrikül primer etkilenen odacık olmasa bile longitudinal kasılma deseni bozulur. Örnek olarak Fallot tetralojili hastalarda, sağ ventrikül lif diziliminde bir değişiklik görülür ve LV'dekine benzer şekilde orta katmanda dairesel lif tabakası bulunur.(240) Bu nedenle sağ ventrikülün fonksiyonel olarak değerlendirilmesi ekokardiyografik olarak zordur ve tek bir parametrenin, fonksiyonu yansıtmada kısıtlılıkları mevcuttur.

Triküspit anüler düzlem sistolik eksekürsion (TAPSE), longitudinal liflerin fonksiyonunun bir yansıması olduğu için hızlı ve tekrarlanabilir bir parametredir. Triküspit anulusunun apekse doğru katlama etkisini ölçer. Apikal dört boşluk görünümünde triküspit anulusunun lateral kısmına M-mod kursorü yerleştirilerek elde edilir. TAPSE, diyastol sonunda anulus ile apeks arasındaki mesafeden sistol sonunda anulus ile apeks arasındaki mesafe çıkarılarak elde edilir. Bu mesafe, iki boyutlu görüntüleme teknikleri kullanılarak da basitçe ölçülebilir ve aynı derecede tekrarlanabilir sonuçlar elde edilir (Şekil 2.6). Açığa ve yüke bağlıdır. 17 mm veya daha az longitudinal yer değiştirme zayıf RV fonksiyonunu ve kötü prognozu gösterir (241,242).



Şekil 2.6. TAPSE ölçümü



Şekil 2.8. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişikliği (RVFAC) ölçümü

Strain ve strain rate, son zamanlarda miyokardiyal kontraktiliteyi ölçmek için yeni bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. Strain, miyokardiyal deformasyonun orijinal boyutlara kıyasla derecesi olarak tanımlanır ve yüzde olarak ifade edilir; uzama ve kalınlaşma pozitif, kısalma ve incelme negatif bir değerle ifade edilir. Strain rate, deformasyon hızını ölçer ve s^{-1} olarak ifade edilir. Strain ölçümü açıdan bağımsızdır. Strain aynı zamanda, hastalıklı miyokardın çevresindeki sağlıklı miyokard tarafından çekilmesiyle ortaya çıkan “tethering” fenomeninden etkilenmez (243). Strain ve strain rate hem ekstrasik yükleme hem de intrinsik kontraktil kuvvete bağımlı olması nedeniyle yük bağımlıdır ve artan preload durumunda değeri artarken, artan ventrikül boyutu ve afterload ile azalır (246). Sol ventrikülde, strain, iskemik kalp hastalığı ve kardiyomiyopatilerde bölgesel miyokardiyal fonksiyonu değerlendirmek için kullanışlı bir araçtır. Aynı zamanda, önemli kardiyovasküler hastalığı olan yetişkinlerde prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir (247). Strain, pulmoner arteriyel hipertansiyon, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi ve Fallot tetralojisi gibi durumlarda sağ ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır (248). Kardiyak manyetik rezonans ile ölçülen ejeksiyon fraksiyonu ile iyi bir korelasyon gösterir ve ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi bir sonuç ve fonksiyonel kapasite öngördürücüsü olabilir (249). Pulmoner hipertansiyonu olan yetişkinlerde ve çocuklarda, özellikle apikal ve serbest duvar bölgelerinde düşük strain, ortalama pulmoner arter basınçları, sağ ventrikül boyutu ve fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve mortalite ile güçlü bir

korelasyon gösterir (250,251). Onarılmış Fallot tetralojisi olan çocuklar ve yetişkinlerde, global longitudinal strain azalır ve strain'deki düşüşler, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki belirgin düşüşlerden önce görülür (252). Strain; tekrarlanabilir, açı bağımsız ve kolay elde edilebilir olmasına rağmen normal değerler eksiktir, mevcut faydası, bireysel hasta takibinde kullanılmasıdır (253).

Sağ kalp yetmezliğinde ekokardiyografik değerlendirme yapılırken PASP tayini etyolojik açıdan önem taşır. Triküspit yetmezlik hızı, doppler ölçümü ile zarf şeklinde tespit edildiğinde, Bernoulli eşitliğine göre, en yüksek hızın ölçümü yapılarak hesaplanabilir (254).

$$PASP = 4 (TRV)^2 + RAP$$

TAPSE / PASP oranı, RV-PA eşleşmesinin potansiyel bir göstergesi olarak öne sürülmüştür. TAPSE sağ ventrikül kontraktıl fonksiyonunu yansıtırken PASP art yükün bir ölçüsü olarak kullanılır. TAPSE/PASP oranı tüm nedenlere bağlı mortalite için bağımsız bir belirteç olarak saptanmış ve 0,33 mm/mmHg'nın altındaki bir değer mortaliteyi öngörmede %65 duyarlılık ve %47 özgüllük göstermiştir (255–257). Bir çalışmada bu oranın <0.34 mm/mmHg olması, ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül destek cihazı implantasyonundan sonra sağ kalp yetmezliğinin güçlü bir ön gördürücüsü olduğu tespit edilmiştir (258).

Kardiyak MRG, kalbin 3 boyutlu görüntülenmesi ile konjenital kalp hastalığı olanlar dahil olmak üzere RV hacmi, kütlesi ve EF'nin kantitatif, invaziv olmayan ölçümü için altın standart tetkiktir. Gecikmiş gadolinyum artışı yöntemleri ile RV fibrozis alanlarını belirleyebilir. Derin inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki dinamik görüntüleme ile interventriküler septum hareketleri izlenebilir ve septal düzleşme gibi anormal hareketler ile RV hacim değişiklikleri tespit edilebilir. Ayrıca kardiyak atım hacmi ölçümleri için de hız kodlamalı yöntemler geliştirilmiştir (259–261).

Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (MDCT), MRG ve 3 boyutlu ekokardiyografi gibi RV boyutu ve fonksiyonları hakkında hacimsel veriler sağlar (262,263). Kontrastlı tomografinin yüksek uzaysal çözünürlüğü ve hızlı ve çok sayıda kesit alabilmesi, RV fonksiyonlarını değerlendirmede önemli bir araç

olmasını sağlamıştır. Ancak işlem sırasında potansiyel nefrotoksik kontrast madde verilmesi ve iyonize radyasyona ihtiyaç duyulması dezavantajlarıdır. İşlem sırasında hasta düz bir şekilde yatabilmeli ve nefesini tutabilmelidir. MRG'ye göre daha kısa sürer ve implante edilmiş cihazlar tomografi kullanımını engellemez.

Radyonüklid görüntüleme, RV boyutu, fonksiyonu ve infiltrasyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha düşük uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve iyonize radyonüklid kullanımı gerektirmesi nedeniyle günümüzde bu amaçlarla daha az sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak ölçümlerin, karmaşık RV geometrisi tarafından engellenebilecek geometrik varsayımlara dayanmasından ziyade sayım yoğunluğuna dayanması nedeniyle radyonüklid ventrikülografi, RV hacimlerini ölçmede ekokardiyografiden daha doğru olabilir (264). PH vakalarında [¹¹F]-2-floro-2-deoksi-d-glukozun artmış RV tutulumu saptanmış olup, pulmoner vazodilatör tedaviye yanıtı izleme potansiyel belirteç olma özelliği taşımaktadır(265,266). Teknesyum pirofosfat görüntüleme, özellikle transtiretin amiloidoz ile kalp tutulumu gibi belirli infiltratif süreçleri tespit etmede hassas bir yöntemdir (267). En sık olarak PH ve diğer görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen RV büyümesi olan hastalarda kronik tromboembolik PH'yi taramak için ventilasyon/perfüzyon sintigrafisi olarak kullanılır.

Ekokardiyografik ve hemodinamik değişkenlerin bilinen sınırlamaları göz önüne alındığında, hiçbir parametre tek başına klinik olarak sağ kalp yetmezliğini yüksek duyarlılık veya özgüllükle tanımlayamaz. RV fonksiyonunun değerlendirilmesi, hemodinamik, hematolojik ve görüntüleme parametreleri arasındaki ilişkilerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ile çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Çok sayıda parametrenin ortaklaşa sağ ventrikül disfonksiyonunu işaret ettiği durumlarda sağ kalp yetmezliği klinik tanısına güven artar (268).

2.3 Kalp Yetmezliği ve Egzersiz Testi

Egzersiz, kalp yetmezliğinde terapötik bir fayda olarak görülürken diagnostik ve prognostik bir belirteç olma özelliği de taşımaktadır. Egzersiz ve kalp

yetmezliği arasındaki etkileşimler, hastalığın ilerlemesinin farklı aşamalarında řu şekilde sıralanabilir (269);

- Kalp yetmezliği başlamadan önce: Egzersiz, kalp yetmezliğini önlemede koruyucu fayda sağlar (Birincil koruma).
- Kalp yetmezliği mevcutken: Egzersiz eğitimi iyileşmeye fayda sağlar. (İkincil koruma)
- Kalp yetmezliği gidişatını değerlendirme: Prognozu belirlemede önemli bir belirteçtir.

2.3.1 Kalp Yetmezliği Hastalarında Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Tedavideki ilerlemelerle birlikte mortalite ve morbiditedeki azalmalara rağmen kalp yetmezliği, hala sık görülen ve kötü sonuçlarla seyreden bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Kronik konjestif kalp yetmezliği olan hastaların çoğunda semptomlar istirahat halinde görülmez ancak eforla birlikte günlük faaliyetler, belirgin ölçüde kısıtlanır.

Egzersiz intoleransı, efor sırasında ortaya çıkan nefes darlığı ve yorgunluk ile fonksiyonel kapasitenin önemli ölçüde kısıtlanmasıdır. Kardiyopulmoner egzersiz testi (CPET), maksimum egzersiz kapasitesini en yüksek oksijen tüketimini (VO₂) ölçerek tanımlar. Tepe VO₂ değerleri, kalp nakli ve ventriküler destek cihazları gibi ileri kalp yetmezliği tedavileri için hasta seçimi konusunda kritik bir role sahiptir. CPET'in submaksimal kısmında elde edilebilen oksijen alımı ve ventilatuar paternler, düşük seviyeli egzersizde elde edilebilir, günlük aktiviteleri daha iyi yansıtırken istemli çabadan bağımsız olması nedeniyle ve prognostik açıdan önem taşımaktadır (270). Egzersiz sırasında invaziv hemodinamik izleme ve kardiyak görüntüleme ile CPET'in entegrasyonu, prognostik bilgileri ve kardiyak müdahalelere olan ihtiyacı belirleyerek kapsamlı bir değerlendirme sunar (73).

Tepe VO₂ değeri, semptom sınırlı CPET'te fonksiyonel kapasitenin ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılan en objektif parametredir (271).

Tepe VO₂ = HR_{max} x SV_{max} x (CaO₂ – CvO₂)_{max} şeklinde hesaplanabilir. (CaO₂ – CvO₂) değeri, hemoglobinin konsantrasyonuna bağılı olarak periferik dokulara oksijen salınımını gösterir. Mancinni ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada tepe VO_2 'nin eşik değeri 14 ml/kg/dk olarak belirlenmiş ve tepe VO_2 'nin bu değerden fazla olduğu, ayaktan tedavi gören hastalarda kalp naklinin güvenle ertelenebileceğini göstermiştir (272). HF-ACTION çalışmasında da değerlendirilen birçok CPET değişkeni arasında, tepe VO_2 ve egzersiz süresi, HFrEF' de mortaliteyi belirleyen en güçlü parametre olarak saptanmıştır (273).

Kalp yetmezliği olan hastalar arasında submaksimal egzersiz gaz değişim değişkenleri, tepe VO_2 'nin prognostik faydasına rakip olabilecek değişkenler olarak ortaya çıkmıştır (274,275). Ortalama yanıt süresi (MRT) ile ölçülen O_2 alım kinetiklerinin, tepe VO_2 ile yalnızca düşük düzeyde ilişkili olduğu ve düşük seviyeli egzersiz sırasında kalp debisini artırma yeteneğini daha doğru bir şekilde yansıttığı, bunun da en yüksek VO_2 'ye tamamlayıcı bir rol oynayarak kalp rezerv kapasitesinin farklı yönlerini işaret ettiği bildirilmiştir. 60 saniyenin üzerindeki bir MRT, egzersiz sırasında azalmış RVEF ve artmış transpulmoner gradient-CO eğrisi ile ilişkili bulunmuş olup bu durum, MRT'nin egzersiz sırasında RV-pulmoner vasküler fonksiyonu yansıttığını desteklemektedir (276).

OUES (oksijen alım verimliliği eğimi), her bir eşdeğer solunum hacmi (VE) için toplam oksijen tüketimini gösterir. VO_2 , VE'nin logaritmasıyla orantılı olarak artar; daha yüksek bir değer, kardiyopulmoner döngünün belirli bir solunum hacmi için oksijen taşıma kapasitesinin daha iyi olduğunu gösterir. Bu ilişki, tekrarlanabilir olup egzersiz süresinin %75, %90 veya %100'ünden elde edilse bile <2% farklılık gösterir. Ayrıca, 243 HFrEF hastasında yapılan çok değişkenli analizde, sonuçları öngören belirleyiciler arasında pik VO_2 'yi aşan bir performans göstermiş ve <1.47 L/dk değerlerinde mortalitede 2 kat artış görülmüştür (277).

Ventilatuar eşik (VT) seviyesindeki VO_2 , submaksimal egzersiz sırasında değerli bilgiler sağlar. Yapılan bir çalışmada, VT'nin <11 ml/kg/dk olmasının, HFrEF ile takipli olan 223 hastada 6 ay içinde ölüm riskini 5,3 kat artırdığı saptanmıştır (278).

VO_2 / HR oranındaki plato, egzersiz boyunca atım hacmi (SV) x arteriyovenöz oksijen içeriği ($CaO_2 - CvO_2$) ürününü arttırmada başarısızlığı gösterir. Arteriyovenöz oksijen içeriğinin artış gösterdiği varsayıldığında, SV'yi arttırmadaki başarısızlık kardiyak disfonksiyona işaret eder ve miyokardiyal iskemi

ile RV-pulmoner vasküler eşleşmedeki yetersizlik durumlarında saptanmıştır(279,280). Yapılan işe karşı O₂ kullanımı ilişkisi, aerobik verimlilik ile tanımlanır. CPET'in kademeli rampa kısmında normal VO₂-iş oranı ilişkisi 10 ± 1.5 ml/dk/W olup daha düşük değerler, egzersizi gerçekleştirmek için anaerobik metabolizmaya daha fazla bağımlılığın görüldüğü kalp yetmezliğine özgüdür (281).

2.3.2 Altı Dakikalık Yürüyüş Testinin Kalp Yetmezliğinde Kullanımı

6 dakikalık yürüyüş testi (6DYT), ilk olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi kronik solunum yolu hastalıkları olan hastaları değerlendirmek için kullanıldıysa da testin kolay uygulanabilir ve yorumlanabilir olması, pahalı ekipman gerektirmemesi nedeniyle kalp hastalıklarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Kalp yetmezliğinde fonksiyonel kapasitenin ölçülmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ve hastaların prognostik sınıflamasındaki rolü geniş çapta araştırılmıştır.

6DYT, uygulayıcılar için ileri düzeyde eğitim gerektirmeyen, basit, ucuz bir o kadar da faydalı bir testtir. Hastadan, kronometre ile sayılan 6 dakika içinde mümkün olan en uzun mesafeyi yürümesi istenir. Yürüyüş parkuru olarak tercihen her 3 metresi işaretlenmiş olan 30 metre uzunluğunda bir koridor kullanılır. Hasta, yorgunluk derecesine bağlı olarak herhangi bir zamanda yavaşlayabilir, dinlenip yürümeye devam edebilir veya testi sonlandırabilir. Test sırasında arter kan basıncı ve/veya kalp hızı, oksijen satürasyonu izlenebilir ve test sırasında kaç defa durakladığı, yürüme hızı ve semptomlar kaydedilir. Klinik çalışmalarda en kullanışlı parametre 6 dakika yürüme mesafesidir.

6DYT'nin kalp yetmezliğinde kullanımıyla ilgili ilk çalışmalar 1985-86 yıllarında yapılmıştır. Test sırasında kat edilen mesafenin hastalık şiddeti ile ters ilişkili olduğu o dönemde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (282,283). Bittner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yürünen mesafenin, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız bir öngörücüsü olduğu saptanmıştır (284). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yürüyüş mesafesi ile farklı hemodinamik ve ventriküler yanıtlar arasındaki ilişkinin

değerlendirildiği iki çalışmada, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, 6DYT ile küçük ama anlamlı bir korelasyon göstermiştir (285,286).

Birçok kardiyak olmayan parametre de 6 dakikalık yürüyüş mesafesi ile ilişkili bulunmuştur. Bunlar arasında kas gücü, postüral denge, ruh hali ve genel sağlık (spesifik anketler kullanılarak değerlendirilen) 6DYT ile ilişkilendirilmiştir. 6DYT, yalnızca kardiyovasküler performans testi olmaktan ziyade global bir performans testi olarak kabul edilebilir. Bu nedenle 6DYT, özellikle yaşlı hastalarda kardiyovasküler değerlendirmeden daha geniş bir kullanıma sahip olabileceği belirtilmektedir (287,288).



3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran 62 kalp yetmezliği hastası alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların bir kısmı rutin kontrole gelen ve başvuru sırasında stabil olan, bir kısmı ise kardiyoloji kliniğine interne edilen ve klinik stabilizasyonu sağlanıp taburculuğu planlanan hastalardan oluşmaktadır. Tüm hastaların LVEF değeri $\leq$ %40, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I veya II' dir. Çalışmaya alınan hastaların yarısının sağ ventrikül fonksiyonları korunmuş, kalan yarısının ise sağ ventrikül fonksiyonları düşüktür. Hastalara çalışmaya alınmadan önce çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilmiş ve aydınlatılmış onamları alınmıştır. Her hastanın detaylı anamnez sonrası demografik özellikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, komorbid hastalıkları, NYHA fonksiyonel sınıfı, kullandığı ilaçlar not edildi. Çalışmaya alınan hastaların tedavi protokollerine müdahale edilmedi.

Çalışma sırasında öncelikle detaylı ekokardiyografi yapılmış, 2D ölçümler ve doppler ölçümleri kaydedilmiştir. Standart ekokardiyografik pencerelerden (parasternal uzun ve kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, üç boşluk ve subkostal) bakı yapılmıştır. Tüm hastaların ekokardiyografi kayıtları hastalara EKG paletleri yerleştirildikten sonra alındı. İki boyutlu, M mode, renkli doppler, CW doppler ve PW doppler kullanılarak hastanın nefes tutması sırasında 3 ardışık atım boyunca görüntüler kaydedildi. Renkli akım TDI görüntüler için renkli doppler frame tarama hızı 100-140 Hz olarak ayarlandı. Papiller adale seviyesi M-mode görüntülerinden sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı ölçüldü. Apikal; 2 boşluk, 3 boşluk ve 4 boşluk görüntülerinden endokardiyal sınırlar çizilerek ekokardiyografi cihazında bulunan yazılım aracılığıyla Biplane Simpson's metodu kullanılarak hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Sağ ventrikülün diyastol ve sistol sonrasındaki en geniş ve en dar olduğu görüntülerden endokardiyal sınırlar çizilerek cihazdaki yazılım aracılığı ile RVFAC hesaplandı. Triküspit anulusun lateral kenarı ve apeksi birleştiren doğru boyunca M mode kayıtlardan diyastolik ve sistolik mesafeler arasındaki fark ölçülmüş ve TAPSE ölçümleri olarak not edilmiştir. S', bahsi geçen doğru üzerinden alınan nabızlı dalga doku doppler

sistolik ölçümüdür. Sınır değerler olarak RVFAC $<35\%$, TAPSE <18 ve S' <9.5 değerleri kötü RV fonksiyonları olarak değerlendirilmiştir (231). RV boyutları apikal 4 boşluk penceresinden bazal ve mid bölgelerden diyastol sonunda ölçülmüştür. Sağ atrium alanı, triküspit kapak açılmadan önceki en geniş pozda alan tarama metodu ile saptanmıştır. Sol atriyal volüm ölçümleri ise cihazdaki yazılım kullanılarak biplan görüntülemeye uzun aks ve alan tarama metodları kullanılarak otomatik saptanan değerlerdir. Sol atriyal alan değerinin VYA değerine bölünmesi ile LAVI değerleri bulunmuştur. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde E zirve hızı, A zirve hızı, e', a' parametreleri kullanıldı. E/A oranının ≤ 0.8 olması ve E ≤ 50 cm/s Evre 1 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirildi.

E/A oranının ≤ 0.8 olması ve E > 50 cm/s ya da $0.8 < E/A < 2$ durumunda ve;

- E/e' > 14
- TRV > 2.8 m/s
- LAVI > 34 ml/m²

değerlerinden en az 2'sinin negatif olması durumunda Evre 1, en az 2'sinin pozitif olması durumunda Evre 2 diyastolik disfonksiyon olarak değerlendirilmiş olup sadece 2 kriterin ölçülebiliyor olması durumunda 1 pozitif ve 1 negatif kriter evrelemeyi değerlendiremez kılmaktadır. E/A > 2 olması durumu ise Evre 3 Diyastolik disfonksiyonu işaret etmektedir. Bu durumlar dışındakiler ise normal olarak kabul edilmiştir. AF'li hastalar diyastolik disfonksiyon evrelemesine alınmamıştır (289).

Hastalara transtorasik ekokardiyografi sonrası 6DWT uygulanmıştır. Teste başlamadan önce hastaların kilo, boy, VKİ değerleri belirlenmiştir. Hastalar, testi nasıl uygulayacakları konusunda detaylı olarak bilgilendirilmiş, test sırasında dinlenme ihtiyacı olması durumunda dinlenebilecekleri bildirilmiş, ihtiyaç ortadan kalktığında kalan yerden devam ederek yürüyebildikleri en uzun mesafeyi yürümeleri istenmiştir. Her 3 metresi işaretlenmiş 30 metrelik düz bir koridor boyunca 6MWT uygulanmış, test öncesi ve bitiminde vital ölçümler (Kan basıncı,

oksijen satürasyonu, nabız) alınmıştır. Yürüme sırasında her 60 m'lik mesafe bir tur olarak kabul edilmiş, turlar arasında oksijen satürasyonu ve nabız değerleri kaydedilmiştir. Hastaların yürüme hızı, yürümeye ara verme sayısı ve test sonrasında Borg dispne skorları değerlendirilmiştir.

Dahil edilme kriterleri;

- LVEF ≤ 40
- Kompanse
- Kronik

Kalp yetmezliği hastaları

Dışlama kriterleri;

- Kronik kalp yetmezliği olup dekompanse safhada olan hastalar
- Kalp kapak replasmanı yapılmış olması
- Ciddi darlık oluşturan valvulopati
- Yürümeyi engelleyecek ortopedik rahatsızlığın olması
- Fiziksel kondisyonu yetersiz olanlar
- Fizik Kapasiteyi etkileyebilecek akciğer hastalıkları (Astım, KOAH, intersitisyel Akciğer Hastalıkları, Akciğer Kanseri)
- İleri derecede demans, nonkoopere hastalar
- Hipotiroidi/Hipertiroidi
- Hb değeri $< 8 \text{ gr/dl}$ olanlar
- Akut kalp yetmezliğinde olan hastalar
- Konjenital kalp hastalığı
- Hemodinamik anstabilizasyona yol açan disritmisi mevcut olan hastalar
- Diğer hastalıklar (Terminal dönem malignitesi olan hastalar, klinik olarak stabil olmayan hastalar, sepsis...)

Bu çalışma, kompanse kronik HFrEF ile takipli hastalarda sağ ventrikül fonksiyonları ile egzersiz kapasitesi arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır.

3.1 İstatistiksel Analiz

Araştırmada toplanan verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenleri özetlemek için tanımlayıcı istatistik kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyması durumunda ortalama-standart sapma, normal dağılıma uymaması durumunda medyan, minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow ve Shapiro Wilk testleri ile kontrol edilmiştir. Gruplar arası farklılıklar verilerin normal dağılıma uygunluğuna göre seçilmiş olan analitik testlerle değerlendirilmiştir.

6DYTM ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi göstermek için değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna göre seçilen Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanılmıştır.

6DYTM'yi etkileyebilecek kategorik bağımsız değişkenlerle karşılaştırmalar yapmak için bağımsız değişkenlerin iki kategorili olması durumunda student's t testi ya da Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımsız değişkenlerin 3 ya da daha fazla kategorili olması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

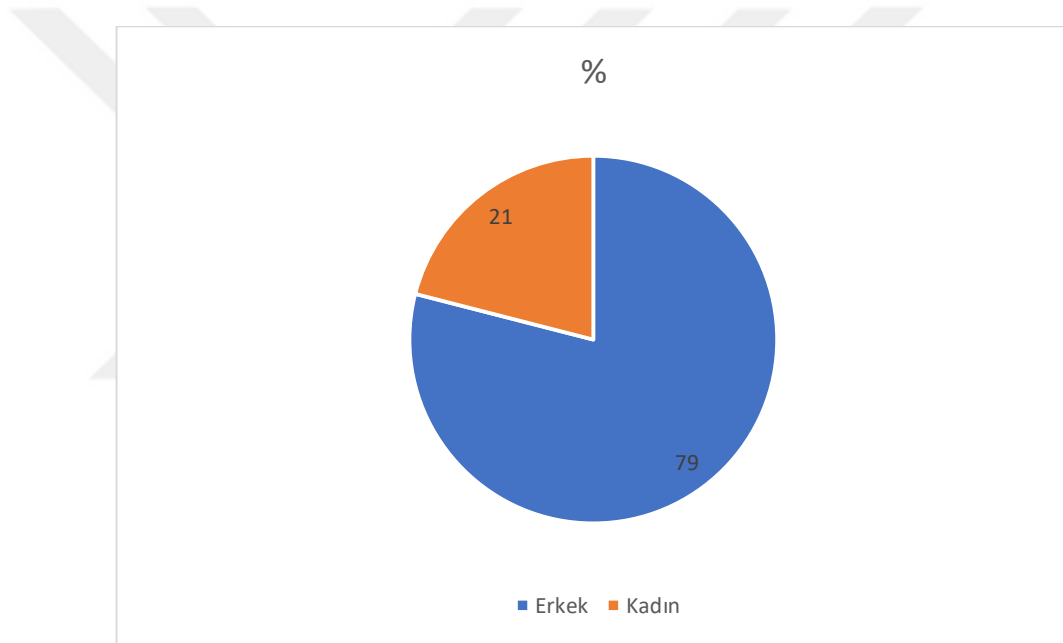
İstatistiksel anlamlılık için Tip-1 hata düzeyi %5 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çizelge 4.1. Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımları

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	49	79,0
	Kadın	13	21,0
	Toplam	62	100,0

Araştırmaya dahil edilen hastaların 49 (%79,0)'u erkek, 13 (%21,0)'ü kadındır.



Şekil 4.1. Araştırmaya Katılan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı

Çizelge 4.2. Katılımcıların Yaş, VKİ, VYA, Hemoglobin Değerleri

	Ortalama±SS	Min.	Maks.
Yaş	63,1±12,6	24	87
VKİ	25,6±4,8	16,9	39,8
VYA	1,8±0,2	1,47	2,44
Hemoglobin	11,9±1,9	8,1	17,0

Hastaların yaş ortalaması $63,1 \pm 12,6$, en küçük yaş 24, en büyük yaş ise 87'dir. VKİ ortalaması $25,6 \pm 4,8$, VYA ortalaması $1,8 \pm 0,2$, hemoglobin değeri ortalaması ise $11,9 \pm 1,9$ 'dir.

Çizelge 4.3. Katılımcıların EKO Bulguları

	Ortalama $\pm$ SS	Min.	Maks.
Aort çapı (mm)	$28,5 \pm 2,9$	22,0	35,0
Sol atriyum çapı (mm)	$45,7 \pm 6,5$	31,0	62,0
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	$60,1 \pm 8,5$	45,0	83,0
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	$53,2 \pm 9,6$	36,0	80,0
İnterventriküler septum kalınlığı (mm)	$9,7 \pm 1,9$	6,0	15,0
Posterior duvar kalınlığı (mm)	$9,7 \pm 1,4$	7,0	16,0
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	$27,2 \pm 6,9$	10,0	38,0
Sol atrial volüm (ml)	$80,8 \pm 32,1$	25,0	176,0
Sağ atrial alan (cm ²)	$17,7 \pm 6,3$	8,0	38,0
TAPSE (mm)	$16,4 \pm 4,8$	9,0	27,0
S' (cm/s)	$9,2 \pm 2,2$	6,0	14,0
Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (%)	$32,3 \pm 9,8$	15,0	53,0
Sağ ventrikül mid diyastolik çapı (mm)	$37,8 \pm 7,4$	22,0	72,0
Sağ ventrikül mid sistolik çapı	$39,6 \pm 7,0$	25,0	72,0

Çizelge 4.4. 6DYT İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

	Ortalama±SS	Min.	Maks.
6DYT mesafesi	316,7±88,7	132,0	492,0
6DYT başlamadan önce sistolik kan basıncı	113,7±16,4	85,0	140,0
6DYT başlamadan önce diyastolik kan basıncı	65,4±9,2	40,0	90,0
6DYT bitiminde sistolik kan basıncı	118,9±19,7	90,0	160,0
6DYT bitiminde diyastolik kan basıncı	68,1±11,2	45,0	95,0
6DYT başlamadan önce nabız	79,8±13,2	50,0	115,0
6DYT bitiminde nabız	94,1±13,8	60,0	135,0
6DYT başlamadan önce oksijen saturasyonu	95,7±1,8	92,0	99,0
6DYT bitiminde oksijen saturasyonu	94,3±2,3	89,0	99,0

Çizelge 4.5. Borg Dispne Skalası

	Sayı	Yüzde
Hiç yok	4	6,5
Çok hafif	9	14,5
Hafif	5	8,1
Orta	7	11,3
Biraz ciddi	9	14,5
Ciddi	13	21,0
5-7	9	14,5
Çok ciddi	5	8,1
7-9	1	1,6
Toplam	62	100,0

Çizelge 4.6 Cinsiyete Göre 6DYT Mesafesi Karşılaştırılması

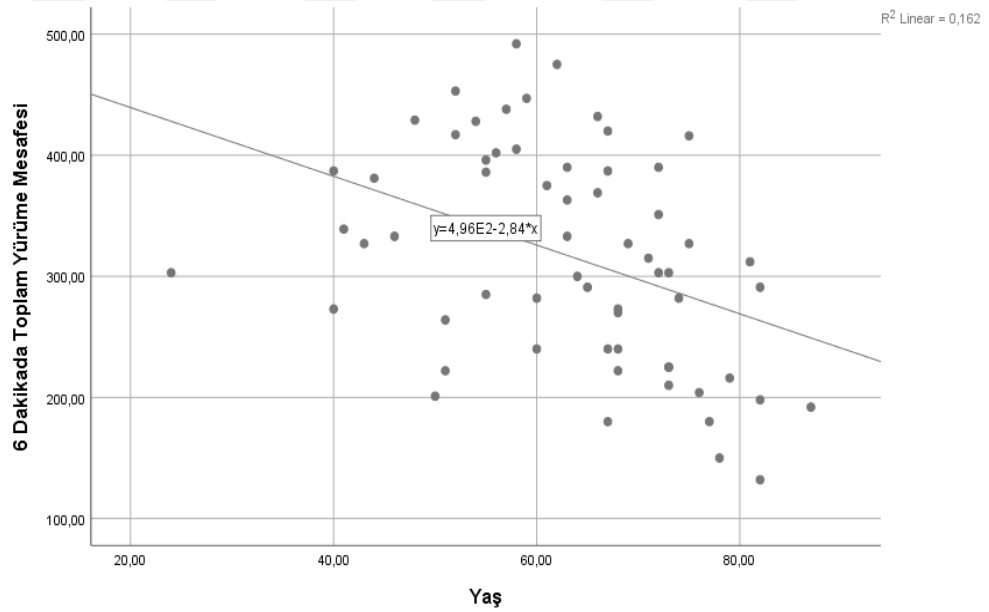
	6DYTEM Ortalama ± SS	t	p*
Erkek	332,5±86,7	2,876	0,006
Kadın	257,3±71,5		

Kadın hastaların erkek hastalara göre anlamlı düzeyde 6DYT mesafesi düşüktür (p=0,006).

Çizelge 4.7. Yaş ile 6DYT mesafesi ilişkisi

	6DKYTM	
	r	p
Yaş	-0,403	0,001

Yaş arttıkça 6DYT mesafesi orta derecede azalmaktadır (r=-0,403, p=0,001).



Şekil 4.2. Yaş ve 6 Dakika Yürüme Mesafesi Arasındaki İlişki

Çizelge 4.8. Katılımcıların Kronik Hastalıklarının Dağılımı

		Sayı	Yüzde
Hipertansiyon	Var	34	54,8
	Yok	28	45,2
Koroner Arter Hastalığı	Var	46	74,2
	Yok	16	25,8
Hiperlipidemi	Var	31	50,0
	Yok	31	50,0
Diabetes Mellitus	Var	29	46,8
	Yok	33	53,2
Kronik Böbrek Hastalığı	Var	18	29,0
	Yok	44	71,0
Atrifal Fibrilasyon	Var	16	25,8
	Yok	46	74,2
Diğer morbidite	Var	7	11,3
	Yok	55	88,7

Araştırmaya dahil edilen hastaların %54,8'inin hipertansiyonu, %74,2'sinin koroner arter hastalığı, %50,0'ının hiperlipidemisi, %46,8'inin diyabeti, %29,0'ının kronik böbrek hastalığı, %25,8'inin atrial fibrilasyonu, %11,3'ünün ise diğer komorbid bir hastalığı bulunmaktadır.

Çizelge 4.9. Katılımcıların Var Olan Kronik Hastalığına Göre 6DYT Mesafesi Karşılaştırılması

		6DYTM Ortalama $\pm$ SS	p*
Hipertansiyon	Var	308,3 $\pm$ 98,1	0,417
	Yok	326,9 $\pm$ 76,2	
Koroner Arter Hastalığı	Var	316,9 $\pm$ 88,3	0,984
	Yok	316,4 $\pm$ 92,8	
Hiperlipidemi	Var	311,1 $\pm$ 90,6	0,621
	Yok	322,4 $\pm$ 87,9	
Diyabetes Mellitus	Var	323,8 $\pm$ 96,6	0,565
	Yok	310,6 $\pm$ 82,2	
Kronik Böbrek hastalığı	Var	263,8 $\pm$ 96,4	0,002
	Yok	338,4 $\pm$ 76,4	
Atrial Fibrilasyon	Var	270,0 $\pm$ 87,9	0,013
	Yok	333,0 $\pm$ 83,9	
Diğer Morbidite	Var	324,6 $\pm$ 96,9	0,807
	Yok	315,8 $\pm$ 88,5	

*Student's t test

Atrial fibrilasyonu olan hastaların olmayanlara göre anlamlı düzeyde 6DYTM'si düşüktür (p=0,013).

Çizelge 4.10. Hastaların Fonksiyonel Kapasitesine Göre Dağılımları

Fonksiyonel Kapasite	Sayı	Yüzde
Evre I	38	61,3
Evre II	24	38,7

NYHA sınıflamasına göre hastaların 38 (%59,4)'i NYHA evre I, 26 (%40,6)'sı evre II olarak tespit edildi. NYHA evre III ve IV hastalar unstabil olmaları nedeniyle araştırmaya dahil edilmedi.

Çizelge 4.11. Fonksiyonel Kapasiteye Göre Yürüme Mesafesinin Karşılaştırılması

	6MWT Mesafesi Ortalama $\pm$ SS	t	p*
Evre I	356,0 $\pm$ 75,9	5,257	<0,001
Evre II	254,6 $\pm$ 70,8		

NYHA sınıflamasına göre Evre I olan hastaların 6DYTM ortalaması 356,0 $\pm$ 75,9 iken Evre II olan hastaların 254,6 $\pm$ 70,8'dir. Fonksiyonel kapasite açısından Evre I olan hastaların yürüme mesafesi Evre II olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksektir (p <0,001).

Çizelge 4.12. Sağ Ventrikül fonksiyonu İyi Olanlar ile Kötü Olanların 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesinin Karşılaştırılması

Sağ Ventrikül Fonksiyonu	6MWT Mesafesi Ortalama $\pm$ SS	t	p*
İyi (n=31)	374,6 $\pm$ 70,3	-6,767	<0,001
Kötü (n=31)	258,9 $\pm$ 64,2		

*Student's t test

Sağ ventrikül fonksiyonu iyi olanlarda 6 dk yürüme mesafesi 374,6 $\pm$ 70,3, sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanlarda ise 258,9 $\pm$ 64,2'dir. Sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanların 6 dk yürüme testi mesafesi iyi olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,001).

Çizelge 4.13. Sağ Ventrikül fonksiyonu İyi Olanlar ile Kötü Olanların Yaşa ve Cinsiyete Göre Düzeltilmiş 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesinin Karşılaştırılması

Sağ Ventrikül Fonksiyonu	6MWT Mesafesi Ortalama $\pm$ SS	t	p*
İyi (n=31)	375,2 $\pm$ 23,5	-13,2	<0,001
Kötü (n=31)	259,1 $\pm$ 42,6		

*Student's t test

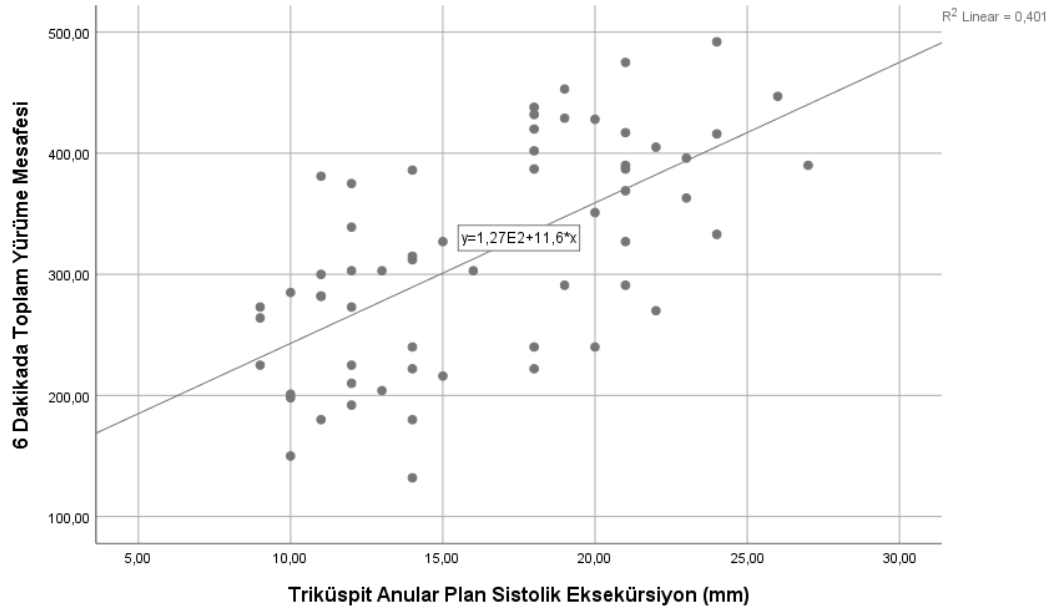
Sağ ventrikül fonksiyonları iyi olanların (375,2 $\pm$ 23,5), kötü olanlara (259,1 $\pm$ 42,6) kıyasla yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş 6 dk yürüme mesafesi anlamlı olarak yüksektir (p<0,001).

Çizelge 4.14. 6DYT Mesafesinin Bazı Değişkenlerle Korelasyonu

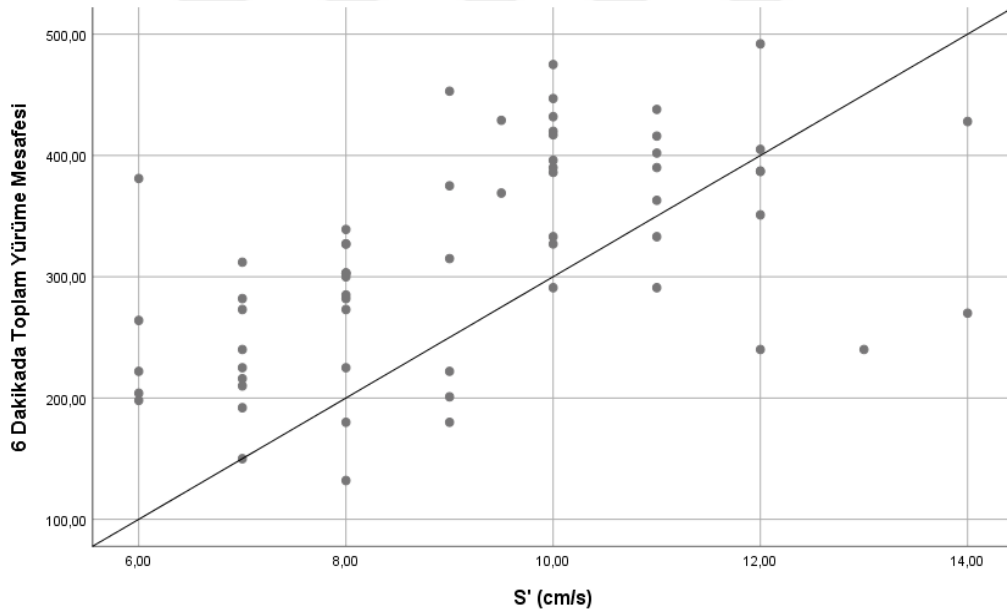
	6MWT Mesafesi	
	r	p*
Hemoglobin	0,214	0,095
Beden Kitle İndeksi	0,020	0,874
Vücut Yüzey Alanı	0,194	0,131**
LAVI	-0,320	0,011**
TAPSE	0,635	<0,001**
S	0,586	<0,001**
RVFAC	0,577	<0,001
6DKYT Başlamadan Olan Nabız	-0,315	0,013

*Pearson korelasyon testi **Spearman's korelasyon testi

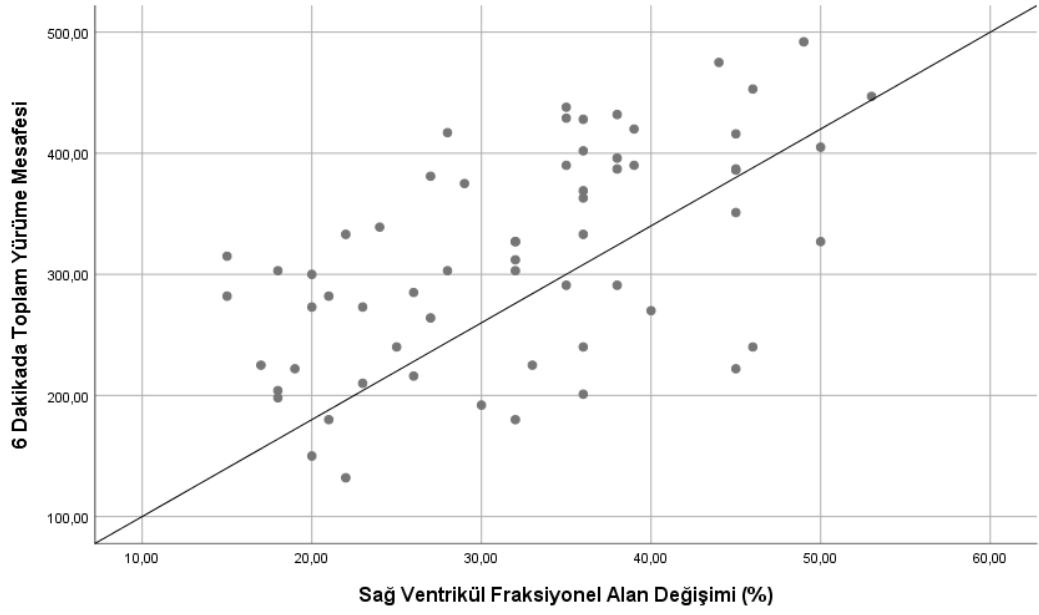
LAVI arttıkça 6DYT mesafesi düşük orta derecede azalmaktadır (r=-0,320, p=0,011). TAPSE ile 6DYT mesafesi pozitif yönde iyi derecede korelasyon göstermektedir (r=0,635, p<0,001). S' ile 6DYT mesafesi pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir (r=0,586, p<0,001). RVFAC ile 6DYT mesafesi pozitif yönde orta derecede korelasyon göstermektedir (r=0,577, p<0,001).



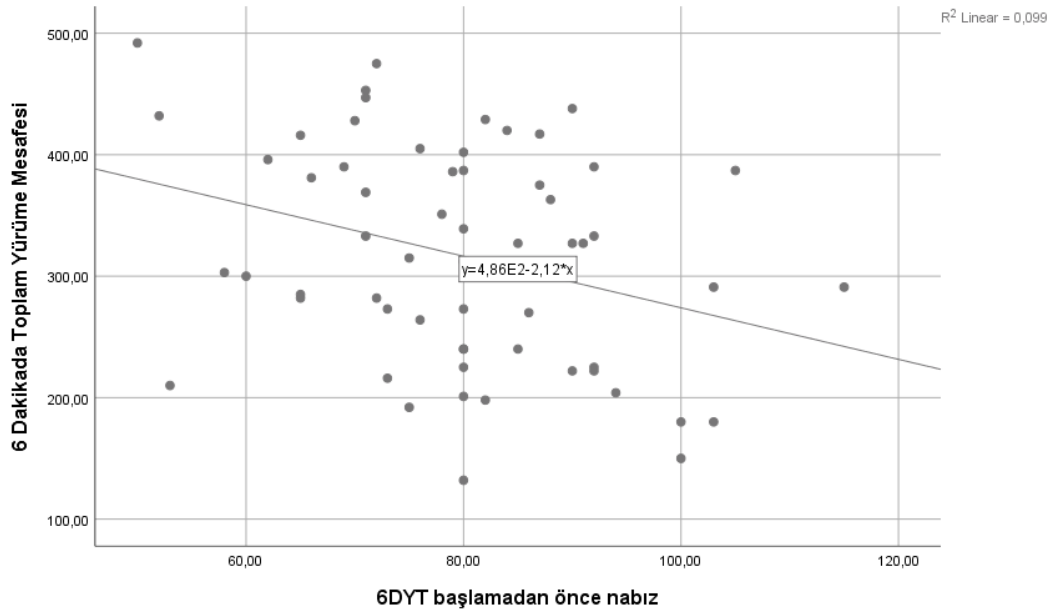
Şekil 4.3. TAPSE 6DYT Mesafesi İlişkisi



Şekil 4.4. S' ile 6DYT Mesafesi İlişkisi



Şekil 4.5. RVFAC ile 6DYT Mesafesi İlişkisi



Şekil 4.6. 6DYT Başlamadan Önce Olan Nabız ile 6DYT Mesafesi İlişkisi

6DYT başlamadan önce olan nabız arttıkça 6MWT mesafesi anlamlı düzeyde azalmaktadır ($r=-0,315$, $p=0,013$).

Çizelge 4.15. Sağ Kalp Fonksiyonuna Göre VKİ Karşılaştırılması

Sağ Ventrikül Fonksiyonu	BKİ Ortalama ± SS	t	p*
İyi (n=31)	25,9±4,4	-0,425	0,673
Kötü (n=31)	25,4±5,1		

*Student's t test

Sağ kalp fonksiyonu iyi olan hastaların VKİ ortalaması 25,9±4,4 iken kötü olan hastaların 25,4±5,1'dir. Sağ kalp fonksiyonuna göre VKİ ortalamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Çizelge 4.16. Sağ Ventrikül Fonksiyonuna Göre Dinlenme Sayısının Karşılaştırılması

Sağ Ventrikül Fonksiyonu	Ortalama±SS	Ortanca	Min.	Maks.	p*
İyi	0,19±0,65	0,0	0,0	3,0	<0,001
Kötü	0,80±0,79	1,0	0,0	2,0	

*Mann Whitney U testi, U değeri: 259,0

Sağ ventrikül fonksiyonu kötü olan hastaların iyi olanlara göre dinlenme sayısı anlamlı olarak fazladır (p<0,001).

Çizelge 4.17. Hastaların Diyastolik Disfonksiyon Evrelerine Göre 6DYT Mesafesinin Karşılaştırılması

Diyastolik disfonksiyon evresi	n	Ortalama±SS	Ortanca	Min.-Maks.	p*
Normal**	7	419,1±61,4	432,0	285,0-475,0	0,013
Evre 1	13	330,8±83,4	351,0	192,0-453,0	
Evre 2	11	309,7±83,0	327,0	180,0-416,0	
Evre 3	14	318,0±72,8	321,0	132,0-417,0	

*Kruskal Wallis testi, AF'si olan hastalar analize alınmamıştır. **Fark oluşturan grup

Atrial Fibrilasyonu olmayan hastalardan diyastolik disfonksiyon evresi normal olarak saptanan hastaların 6DYT mesafesi diyastolik disfonksiyon evresi 1, 2, 3 olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,013).

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği insidansı ve prevelansı bölgelere ve popülasyona göre değişiklik göstermekle birlikte gelişmiş ülkelerde yaşanan nüfus ile daha yaygın hale gelmiştir. Koruma ve tedavideki ilerlemelere rağmen mortalite ve morbidite halen yüksek ve kalp yetmezliği önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir (290).

Kalp yetmezliği tanı ve tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok sol ventrikül fonksiyonlarına odaklanılmış, sağ ventrikül fonksiyonları ve sağ ventrikülün sol ventriküle katkısı göz ardı edilmiştir. Sağ ventrikül fonksiyonları, kardiyopulmoner hastalık teşhis edilen hastalarda mortalite ve morbidite açısından önemli rol oynamaktadır. Konjestif kalp yetmezliği saptanan hastalarda sağ ventrikül işlevlerinde görülen bozulma, kötü prognozun bir göstergesidir. Bu hasta grubunda sağ kalp yetmezliğinin egzersiz kapasitesi ile ilişkisi, klinik pratiğin önemli bir araştırma alanı olmuştur (208,222,291).

Sağ ventrikül boyutlarının ve fonksiyonunun değerlendirilmesi; sağ kalp kateterizasyonu, bilgisayarlı tomografi, kardiyak MRG ve ekokardiyografi gibi çeşitli yöntemlerle gerçekleştirilebilir. RV fonksiyonunun doğru bir şekilde değerlendirilmesi, klinik uygulamada RV'nin karmaşık geometrisi, retrosternal konumu ve sol ventrikül ile olan bağılılığı nedeniyle zorlayıcıdır (292). Kardiyak MRG, RV'nin fonksiyonel değerlendirilmesinde yüksek doğruluk ve ayrıntı sunan bir yöntem olup RV fonksiyonunu kantitatif olarak değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir (293). Bununla birlikte, ekokardiyografi hala RV yapısının ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde temel yöntemdir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, ekokardiyografi yaygın olarak bulunabilen, daha düşük maliyetli, noninvaziv bir tetkiktir ve radyasyon maruziyeti veya kontrast enjeksiyonu gerektirmez (294). Bu nedenle çalışmamızda, sağ ventrikül değerlendirmesi yapılırken ekokardiyografik parametreler kullanılmıştır.

Birçok çalışmada, ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonları araştırılırken, triküspit anular plan sistolik yer değiştirme (TAPSE) (242,295), triküspit anulusun en yüksek sistolik velositesi (S') (296), sağ ventrikülün serbest

duvarındaki uzunlamasına deformasyon (RV-GLS) (297,298), fraksiyonel alan değişimi (FAC) (299–301), sağ ventrikül miyokard performans indeksi (RIMP) (302) ve sağ ventriküldeki basınç artış hızının (dp/dt) (303) önemi gösterilmiştir. Ayrıca, üç boyutlu ekokardiyografi, sağ ventrikülün hacmini ve ejeksiyon fraksiyonunu kesin ve tekrarlanabilir bir şekilde tahmin etmeyi sağlar (243,304–306). Bizim yaptığımız çalışmada ise RV fonksiyonları değerlendirilirken klinik pratikte daha kolay uygulanabilirliği nedeniyle TAPSE, RVFAC, S' ölçümleri alınmıştır. Görüntü kalitesine bağımlılık, ön yük ve art yükten etkilenme, standardizasyon eksikliği gibi nedenlerden dolayı strain analizi kullanılmamıştır.

Sağ kalp yetmezliği, genellikle sol kalp yetmezliğinin bir komplikasyonu olarak gelişir. Sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma, pulmoner vasküler basınç artışı ile sağ ventrikül üzerine yük bindirir. Sağ ventrikül bu artan basınca karşı koymak için hipertrofiye uğrar, zamanla bu kompensasyon mekanizması yetersiz hale gelir ve sağ ventrikül disfonksiyonu gelişir. HFrEF hastalarında bu süreç, egzersiz toleransını ciddi şekilde azaltan mekanizmalar zinciri yaratır (307,308).

Egzersiz intoleransı, HFrEF'nin yaygın bir belirtisidir. Eforla ortaya çıkan nefes darlığı, yorgunluk, artan dinlenme ihtiyacı ve yürüme mesafesinde kısılma, kalp yetmezliği hastalarında görülen belli başlı semptomlardır. HFrEF hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirildiği, kantitatif sonuçlar veren çeşitli testler mevcuttur:

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET):

CPET, HFrEF hastalarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilir. Bu test, VO₂ max gibi parametreleri ölçerek, kalp yetmezliği olan hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede en güvenilir yöntemlerden biridir (271).

- Altı Dakikalık Yürüyüş Testi (6DYT):

Basit ve hızlı bir yöntem olan 6DYT, HFrEF hastalarının günlük yaşam aktivitelerine uyumlu bir şekilde egzersiz kapasitelerini değerlendirmek için kullanılır. Tedaviye yanıtı ve prognozu değerlendirmek için önemli bir ölçümdür (309).

- Maksimal Egzersiz Testi (Stres Testi):

Treadmill veya bisiklet ergometresi ile yapılan bu test, HFrEF hastalarının maksimum egzersiz kapasitesini ve kardiyak yanıtlarını değerlendirmek için kullanılmaktadır. EKG ile birlikte yapılır ve hasta, aritmiler açısından izlenir (310).

Egzersiz intoleransı, yaşam kalitesinin azalmasıyla ilişkilidir ve daha yüksek ölüm riski ile korelasyon gösterir. Bununla birlikte kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışlarını azaltan bir takım müdahaleler egzersiz kapasitesini arttırmamıştır (270,311). Dahası, HFrEF'si olan hastalar, kılavuzlara uygun tedaviler altında hipervolemik olmasalar bile, egzersiz intoleransına bağlı semptomlar genellikle şiddetli kalmaya devam eder. Belirli aktivitelerin semptomları ne ölçüde tetiklediği genellikle KY'nin ciddiyetini değerlendirmek için kullanılır (örneğin, New York Kalp Derneği [NYHA] sınıfı) ve belirli KY tedavilerinin kullanımını yönlendirir (2). Ayrıca, egzersiz kapasitesinin ölçülmesi, ileri KY müdahaleleri için gereklidir (271). Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda egzersiz kapasitesi ile ilgili çeşitli faktörler bulunmakla birlikte, sağ ventrikül fonksiyonlarının egzersiz kapasitesi üzerindeki etkisini araştıran çalışmaların sayısı sınırlı kalmıştır (312,313). Yükselmiş sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve pulmoner hipertansiyon neticesinde ortaya çıkan sağ ventrikül disfonksiyonu, egzersiz sırasında uygun oksijen değişimini bozar ve egzersiz kapasitesinin baskın belirleyicisidir. Egzersiz sırasında artan pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül üzerinde önemli bir art yük oluşturur(314). Düşük TAPSE ve sistolik pulmoner arter basıncı seviyeleri, her ikisi de sağ ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu gösteren parametreler olarak, zayıf egzersiz kapasitesi ile ilişkilendirilmiştir, bu da sağ ventrikül-pulmoner arter uyumsuzluğuna işaret eder (315,316).

Akiyama ve çalışma arkadaşları, akut kalp yetmezliği nedeniyle hastanede yatış sırasında sol ventrikülün diyastol sonu hacmi ve kardiyak debi değişmemesine rağmen sistemik konjesyonun TAPSE ile paralel bir şekilde iyileştiğini ortaya koymuştur (317). Borlaug ve çalışma arkadaşları ise, bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonları ile egzersiz esnasında artan intraventriküler dolum basıncı arasındaki ilişkiyi göstermiştir (318). Sistemik konjesyonun varlığı, genel olarak iskelet kası kan dolaşımının azalması ve egzersiz kapasitesinin bozulması ile ilişkilidir. Ghio

ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda sağ kalp fonksiyon bozukluğunun, pulmoner hipertansiyondan bağımsız olarak prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir (173). Guazzi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kronik kalp yetmezliği olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonunun bir göstergesi olan TAPSE ile, kardiyopulmoner egzersiz testi ile saptanan anaerobik eşik (AT) ve maksimum oksijen tüketimi (PVO2) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Daha düşük TAPSE ile temsil edilen bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonunun, daha düşük anaerobik eşik (AT) ve maksimum oksijen tüketimi (PVO2) ile gösterilen azalmış egzersiz kapasitesi ile bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, başlangıçta yüksek TAPSE değerlerine sahip hastalarda egzersiz kapasitesi yüksek kalırken, düşük başlangıç TAPSE'si olan hastalarda 5 aylık kardiyak rehabilitasyon sonrasında egzersiz kapasitesinde iyileşme gözlemlendiği sonucuna varılmıştır (319). Bu çalışmalar bağlamında, bizim çalışmamızda da sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilirken TAPSE, S' ve RVFAC ölçümleri kullanılmıştır. Benzer şekilde sınır değer altındaki ölçümlerin düşük egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada ise HFrEF'li hastalarda 6DYT mesafesindeki artış, NT-proBNP ve NYHA sınıfındaki değişikliklerden bağımsız olarak artan sağkalım ile ilişkilidir. Bu bulgular, kalp yetmezliği klinik çalışmalarında 6DYT mesafesindeki değişkenliğin dolaylı bir sonuç olarak kullanılmasını desteklemektedir (320).

HFrEF ile takipli hastalarda, prognoz ve mortalitenin bir öngördürücüsü, uygulanacak tedaviler açısından yön verici olması nedeniyle egzersiz kapasitesinin tayini önem taşır. Bu hastalarda egzersiz kapasitesine etki eden faktörleri araştırmak ve bu faktörlerin düzeltililebilir olanlarına müdahale etmek, hastaların hayat kalitesi, hastalığın prognozu ve mortalitesi üzerine etki edebilmek açısından önem taşımaktadır.

Literatürde kalp yetmezliği hastalarında, özellikle HFrEF'li hastalarda egzersiz testi olarak CPET ve 6MWT'nin kullanıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. CPET, fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde altın standart test olarak kabul edilmektedir. Ancak, CPET kaynak ve ekipman kullanımı gerektirdiğinden her yerde erişilebilir değildir. Duke Aktivite Durumu İndeksi

(DASI) ve 6 Dakika Yürüme Testi (6DYT) gibi testler daha basit uygulanabilir, objektif ve değerlidir (321). 6DYT mesafesi, günlük aktiviteleri taklit eden submaksimal bir egzersiz olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda yürünen mesafe, daha çok egzersiz kapasitesinin tayininde kullanılmış, kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve hastaneye yatışların bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kalp yetmezliği tedavilerine verilen yanıtı değerlendirmek için hassas bir indeks olarak kullanılmaktadır (286). Tüm bu nedenler, çalışmamızda egzersiz kapasitesinin tayininde neden 6DYT kullanıldığını açıklamaktadır. Bu bağlamda yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır. Benzer bir çalışmada HFrEF ile takipli hastalarda 6DYT uygulanmış ve 300 metrenin altında ve üstünde yürüyenler olarak hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında sağ ventrikül fonksiyonları değerlendirilmiş ve yürüme mesafesi PASE ve TAPSE ile anlamlı olarak pozitif ilişkili bulunmuş olup çalışmaya bizim çalışmamızdan farklı olarak fonksiyonel kapasite sınıf I, II ve III olan hastalar alınmış ve yürüme mesafesine göre sağ kalp fonksiyonları karşılaştırılmıştır. (322,323).

Bizim çalışmamızda altı dakika yürüme mesafesi, primer sonlanım noktası olup sağ ventrikül fonksiyonları ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sağ ventrikül fonksiyonu iyi olanlarda 6 dk yürüme mesafesi $374,6 \pm 70,3$, sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanlarda ise $258,9 \pm 64,2$ 'dir. Sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanların 6 dk yürüme testi mesafesi iyi olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$).

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmamız tek merkezli ve görece olarak az sayıda hastada yapılmış olması, erkek cinsiyetin daha fazla temsil edilmesi yönünden kısıtlılıklar barındırmakta olup tüm popülasyona genellenebilmesi için çok sayıda, daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. Sağ ventrikül fizyolojisi ve sağ ventrikülün karmaşık 3 boyutlu morfolojisi gereği, 2 boyutlu ekokardiyografik değerlendirme, 3 boyutlu eko ve kardiyak MRG'ye göre gerçeğe daha az yakındır. 2 boyutlu RV fonksiyonlarını değerlendirmede TAPSE, S', RVFAC ölçümleri alınmış olup bu ölçümlerin açı bağımlı olması, endokardiyal yüzeylerin görüntü çözünürlüğünün yüksek olmasının gerekliliği gibi kendi içerisinde teknik kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bu

Çalışmada, egzersiz kapasitesinin tayininde, gorece olarak daha basit, ucuz ve hastaların gunluk yaşıamsal faaliyetlerini daha iyi yansıtan 6MWT kullanılmış olup kardiyopulmoner egzersiz testi altın standart tetkik olarak kabul edilmektedir.



6. SONUÇLAR

Bu çalışma ile düşük ejeksiyon fraksiyonlu, kompanse, kronik kalp yetmezliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının egzersiz kapasitesine etkisi araştırılmış olup sağ ventrikül fonksiyonları iyi olan hastaların egzersiz kapasitesinin daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, HFrEF ile takipli hastaların, sağ ventrikül fonksiyonlarını korucuyu ve tedavi edici faaliyetlerin hastalara daha yüksek yaşam kalitesi ve daha iyi bir prognoz sağlayacağını öngörmektedir.



ÖZET

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kompanse Kalp Yetmezliği Hastalarında Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının Egzersiz Kapasitesi ile İlişkisi: Altı Dakikalık Yürüyüş Testi ile Değerlendirme

Giriş: Kalp yetmezliği, koruyucu önlemler ve tedavi edici faaliyetlerin gelişmesine rağmen mortalite ve morbiditesi yüksek olan global bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının bir kısmında, optimal medikal tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerinin katkısı ile sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme görülse de pek çok hastada bu iyileşme görülmemekte ve hastaların semptomlarının iyileştirilmesine, mortalitenin azaltılmasına odaklanılmaktadır. Bu nedenle, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında, egzersiz kapasitesine etki eden faktörlerin araştırılması, merak konusu olmuştur. Bu çalışmada düşük ejeksiyon fraksiyonlu, kompanse, kronik kalp yetmezliği hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının egzersiz kapasitesi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran düşük ejeksiyon fraksiyonlu 62 kalp yetmezliği hastası alınmıştır. Hastaların bir kısmı rutin kontrollerine gelen, bir kısmı da yatırılıp tedavi edildikten sonra alınan fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf I veya II olan kompanse, kronik kalp yetmezliği hastasıdır. Çalışmaya 18 yaş üstü, ekokardiyografik değerlendirme sırasında ekojenitesi iyi olan hastalar dahil edildi. Her hastaya 2 boyutlu ekokardiyografik değerlendirme yapıldı ve tüm ölçümler kaydedildi. Sonrasında her hastaya 6DYT uygulandı. Hastalar, sağ ventrikül fonksiyonları iyi veya kötü olacak şekilde iki gruba ayrıldı. İki grup arasında 6DYT mesafeleri karşılaştırıldı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların 49 (%79,0)'u erkek, 13 (%21,0)'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması $63,1 \pm 12,6$, en küçük yaş 24, en yüksek yaş ise 87'dir. BKİ ortalaması $25,6 \pm 4,8$, VYA ortalaması $1,8 \pm 0,2$, hemoglobin değeri ortalaması ise $11,9 \pm 1,9$ 'dir. NYHA sınıflamasına göre hastaların 38 (%59,4)'i NYHA evre I, 26 (%40,6)'sı evre II olarak tespit edildi. NYHA evre III ve IV hastalar stabil olmamaları nedeniyle araştırmaya dahil edilmedi. Sağ ventrikül

fonksiyonu iyi olanlarda 6 dk yürüme mesafesi $374,6 \pm 70,3$, sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanlarda ise $258,9 \pm 64,2$ 'dir. Sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanların 6 dk yürüme testi mesafesi iyi olanlara göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$). Kadın hastaların erkek hastalara göre anlamlı düzeyde 6DKYTM düşüktür ($p = 0,006$). Sağ ventrikül fonksiyonu kötü olanların, iyi olanlara göre, yaşa ve cinsiyete göre düzeltilmiş 6 dk yürüme testi mesafesi anlamlı düzeyde düşüktür ($p < 0,001$).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kompanse kalp yetmezliği hastalarında, sağ ventrikül fonksiyonlarının egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği, Sağ Ventrikül Fonksiyonları, 6 Dakika Yürüme Testi

ABSTRACT

The Relationship Between Right Ventricular Functions and Exercise Capacity in Patients with Compensated Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Evaluation with the Six-Minute Walk Test

Despite advances in preventive measures and therapeutic interventions, heart failure remains a global health issue with high mortality and morbidity. While some patients with heart failure and reduced ejection fraction experience improvements in left ventricular function due to optimal medical treatment and lifestyle changes, many do not, and the focus remains on symptom relief and reducing mortality. Therefore, the investigation of factors affecting exercise capacity in heart failure patients with reduced ejection fraction has become an area of interest. This study investigates the relationship between right ventricular functions and exercise capacity in patients with compensated, chronic heart failure and reduced ejection fraction.

Sixty-two patients with heart failure and reduced ejection fraction, who were admitted to the Cardiology Clinic of Akdeniz University Hospital, were included in the study. Some of the patients were those who attended routine follow-ups, while others were those with compensated, chronic heart failure (NYHA class I or II) after hospitalization and treatment. Patients over the age of 18, with good echogenicity during echocardiographic evaluation, were included. Two-dimensional echocardiographic evaluations were performed on each patient, and all measurements were recorded. Each patient then underwent a 6MWT. Patients were divided into two groups based on their right ventricular function, categorized as either good or poor. The 6MWT distances between the two groups were compared.

Of the patients included in the study, 49 (79.0%) were male and 13 (21.0%) were female. The average age of the patients was 63.1 ± 12.6 years, with the youngest being 24 and the oldest 87 years old. The mean BMI was 25.6 ± 4.8 , the mean LVEF was 1.8 ± 0.2 , and the mean hemoglobin level was 11.9 ± 1.9 . According to the NYHA classification, 38 (59.4%) of the patients were classified

as NYHA stage I, and 26 (40.6%) were stage II. NYHA stage III and IV patients were excluded from the study due to instability. The 6MWT distance was 374.6 ± 70.3 meters in patients with good right ventricular function and 258.9 ± 64.2 meters in those with poor right ventricular function. The 6MWT distance in patients with poor right ventricular function was significantly lower than in those with good function ($p < 0.001$). Female patients had significantly lower 6MWT distances than male patients ($p = 0.006$). After adjusting for age and gender, patients with poor right ventricular function had significantly lower 6MWT distances compared to those with good function ($p < 0.001$).

It has been demonstrated that right ventricular functions are associated with exercise capacity in patients with compensated heart failure and reduced ejection fraction.

Keywords: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction, Right Ventricular Functions, Six-Minute Walk Test

9. KAYNAKLAR

1. Tan LB, Williams SG, Tan DKH, Cohen-Solal A. So many definitions of heart failure: Are they all universally valid? A critical appraisal. Vol. 8, Expert Rev Cardiovasc Ther. 2010. p. 217–28.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Vol. 145, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. E895–1032.
3. Katz AM, Rolett EL. Heart failure: When form fails to follow function. Vol. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. p. 449–54.
4. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: A systematic review and pooled analysis. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1186–94.
5. Malik A, Brito D, Vaqar S, Chhabra L. Congestive Heart Failure. StatPearls [Internet]. 2023 Nov 5 [cited 2024 Jan 3]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430873/>
6. Foley TA, Mankad S V., Anavekar NS, Bonnichsen CR, Morris MF, Miller TD, et al. Measuring left ventricular ejection fraction-techniques and potential pitfalls. Eur Cardiol. 2012;8(2):108–14.
7. Kusunose K, Zheng R, Yamada H, Sata M. How to standardize the measurement of left ventricular ejection fraction. J Med Ultrason (2001) [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Jan 11];49(1):35. Available from: /pmc/articles/PMC8318061/
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599–726.
9. Park CS, Park JJ, Mebazaa A, Oh I, Park H, Cho H, et al. Characteristics, Outcomes, and Treatment of Heart Failure With Improved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc [Internet]. 2019 Mar 19 [cited 2025 Jun 10];8(6). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011077>
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
11. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 40, European Heart Journal. Oxford University Press; 2019. p. 3297–317.

12. Fisher JD. New York Heart Association Classification. *Arch Intern Med*. 1972 May 1;129(5):836.
13. Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' Self-Assessed Functional Status in Heart Failure by New York Heart Association Class: A Prognostic Predictor of Hospitalizations, Quality of Life and Death. *J Card Fail*. 2010 Feb 1;16(2):150–6.
14. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J* [Internet]. 2009 Oct [cited 2024 Jan 12];158(4 Suppl):S24. Available from: /pmc/articles/PMC2762947/
15. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, et al. Acute heart failure. *Nature Reviews Disease Primers* 2020 6:1 [Internet]. 2020 Mar 5 [cited 2024 Jan 12];6(1):1–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0151-7>
16. Adams J, Zannad F. Clinical definition and epidemiology of advanced heart failure. *Am Heart J* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jan 13];135(6 Pt 2 Su). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630086/>
17. El-Menyar A, Zubaid M, Almahmeed W, Sulaiman K, Alnabti A, Singh R, et al. Killip classification in patients with acute coronary syndrome: insight from a multicenter registry. *Am J Emerg Med*. 2012 Jan 1;30(1):97–103.
18. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 1967 [cited 2024 Jan 13];20(4):457–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6059183/>
19. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res* [Internet]. 2013 [cited 2024 Jan 15];113(6):646–59. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.113.300268>
20. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023 Jan 18 [cited 2024 Jan 15];118(17):3272–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150240/>
21. Pratley R, Guan X, Moro RJ, do Lago R. Chapter 1: The Burden of Heart Failure. *Am J Med*. 2024 Feb 1;137(2).
22. Celik A, Ural D, Sahin A, Colluoglu IT, Kanik EA, Ata N, et al. Trends in heart failure between 2016 and 2022 in Türkiye (TRENDS-HF): a nationwide retrospective cohort study of 85 million individuals across entire population of all ages. *The Lancet Regional Health - Europe* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Jan 15];33:100723. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666776223001424/fulltext>

23. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2024 Jan 15];4(4):531–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167394/>
24. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Jan 15];18(3):242–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727047/>
25. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 12 [cited 2024 Jan 16];14(1):30–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708278/>
26. Ge Z, Li A, McNamara J, dos Remedios C, Lal S. Pathogenesis and pathophysiology of heart failure with reduced ejection fraction: translation to human studies. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2019 Sep 15 [cited 2024 Jan 16];24(5):743–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209771/>
27. Manolis AA, Manolis TA, Manolis AS. Neurohumoral Activation in Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023 Oct 1;24(20).
28. Kemp CD, Conte J V. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. 2012 Sep 1;21(5):365–71.
29. Notarius CF, Millar PJ, Floras JS. Muscle sympathetic activity in resting and exercising humans with and without heart failure. *Appl Physiol Nutr Metab* [Internet]. 2015 Aug 6 [cited 2024 Jan 19];40(11):1107–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481289/>
30. Floras JS, Ponikowski P. The sympathetic/parasympathetic imbalance in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Aug 7 [cited 2024 Jan 19];36(30):1974–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25975657/>
31. Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Medical Clinics of North America*. 2007 Jul 1;91(4):553–72.
32. Ky B, Mann DL. COVID-19 Clinical Trials: A Primer for the Cardiovascular and Cardio-Oncology Communities. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Jan 20];2(2):254–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32313885/>
33. Schnee JM, Hsueh WA. Angiotensin II, adhesion, and cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2000 May 1 [cited 2024 Jan 20];46(2):264–8. Available from: [https://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363\(00\)00044-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0008-6363(00)00044-4)
34. Delcayre C, Swynghedauw B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling. The Role of Aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2002 Dec 1;34(12):1577–84.

35. White PC. Aldosterone: Direct Effects on and Production by the Heart. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2024 Jan 22];88(6):2376–83. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030373>
36. Jacob R, Dierberger B, Kissling G. Functional significance of the Frank-Starling mechanism under physiological and pathophysiological conditions. *Eur Heart J* [Internet]. 1992 Nov 1 [cited 2024 Jan 23];13(suppl_E):7–14. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/13.suppl_E.7
37. Horwitz LD, Atkins JM, Leshin SJ. Role of the Frank-Starling Mechanism In Exercise. *Circ Res* [Internet]. 1972 [cited 2024 Jan 23];31(6):868–75. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.RES.31.6.868>
38. Schwinger RHG, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res* [Internet]. 1994 [cited 2024 Jan 23];74(5):959–69. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.res.74.5.959>
39. Kobirumaki-Shimozawa F, Inoue T, Shintani SA, Oyama K, Terui T, Minamisawa S, et al. Cardiac thin filament regulation and the Frank-Starling mechanism. *Journal of Physiological Sciences* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2024 Jan 23];64(4):221–32. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1007/s12576-014-0314-y>
40. Hershberger RE, Morales A, Siegfried JD. Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy: A review for genetics professionals. *Genet Med* [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Jan 23];12(11):655. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086968/>
41. Müller AL, Dhalla NS. Differences in concentric cardiac hypertrophy and eccentric hypertrophy. *Cardiac Adaptations: Molecular Mechanisms* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2024 Jan 31];4:147–66. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5203-4_8
42. Van Kimmenade RRJ, Januzzi JL. Emerging biomarkers in heart failure. *Clin Chem* [Internet]. 2012 [cited 2024 Jan 31];58(1):127–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22086968/>
43. Shah R V., Januzzi JL. Soluble ST2 and galectin-3 in heart failure. *Clin Lab Med* [Internet]. 2014 [cited 2024 Jan 31];34(1):87–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24507789/>
44. Port JD, Bristow MR. Altered Beta-adrenergic Receptor Gene Regulation and Signaling in Chronic Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2001 May 1;33(5):887–905.
45. Richardson WJ, Clarke SA, Alexander Quinn T, Holmes JW. Physiological Implications of Myocardial Scar Structure. *Compr Physiol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jan 31];5(4):1877. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264727398/>
46. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*

- [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2024 Jan 31];392(10159):1789–858. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/>
47. Chen J, Aronowitz P. Congestive Heart Failure. *Medical Clinics of North America* [Internet]. 2022 May [cited 2024 Jan 31];106(3):447–58. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712521001760>
 48. Herr JK, Salyer J, Lyon DE, Goodloe L, Schubert C, Clement DG. Heart failure symptom relationships: A systematic review. *Journal of Cardiovascular Nursing* [Internet]. 2014 [cited 2024 Feb 1];29(5):416–22. Available from: https://journals.lww.com/jcnjournal/fulltext/2014/09000/heart_failure_symptom_relationships__a_systematic.6.aspx
 49. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Feb 1];14(9):1009–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22730336/>
 50. Huffman MD, Roth GA, Sliwa K, Yancy CW, Prabhakaran D. Heart Failure. *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 5): Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders* [Internet]. 2017 Nov 17 [cited 2024 Feb 1];173–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30212075/>
 51. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 May [cited 2024 Feb 2];13(5):467–71. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1093/eurjhf/hfr036>
 52. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJV. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* [Internet]. 1997 [cited 2024 Feb 2];90(5):335–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205668/>
 53. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* [Internet]. 2009 [cited 2024 Feb 2];13(32). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586584/>
 54. Kelly J, Kelleher K. The electrocardiogram in heart failure.
 55. Pokhrel Bhattarai S, Block RC, Xue Y, Rodriguez DH, Tucker RG, Carey MG. Integrative review of electrocardiographic characteristics in patients with reduced, mildly reduced, and preserved heart failure. *Heart & Lung*. 2024 Jan 1;63:142–58.
 56. Bacharova L, Chevalier P, Gorennek B, Jons C, Li YG, Locati ET, et al. ISE/ISHNE Expert Consensus Statement on ECG Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy: The Change of the Paradigm. The joint paper of the International Society of

Electrocardiology and the International Society for Holter Monitoring and Noninvasive Electrocardiology. *J Electrocardiol*. 2023 Nov 1;81:85–93.

57. Wilkoff BL, Filippatos G, Leclercq C, Gold MR, Hersi AS, Kusano K, et al. Adaptive versus conventional cardiac resynchronisation therapy in patients with heart failure (AdaptResponse): a global, prospective, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2023 Sep 30 [cited 2024 Feb 2];402(10408):1147–57. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673623009121/fulltext>
58. Harmon DM, Mangold K, Baez Suarez A, Scott CG, Murphree DH, Malik A, et al. Postdevelopment Performance and Validation of the Artificial Intelligence-Enhanced Electrocardiogram for Detection of Cardiac Amyloidosis. *JACC: Advances* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 Feb 2];2(8). Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacadv.2023.100612>
59. Welten SJGC, Elders PJM, Remmelzwaal S, Doekhie R, Kee KW, Nijpels G, et al. Prolongation of the heart rate-corrected QT interval is associated with cardiovascular diseases: Systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2023 Feb 1;116(2):69–78.
60. Siwik D, Apanasiewicz W, Żukowska M, Jaczewski G, Dąbrowska M. Diagnosing Lung Abnormalities Related to Heart Failure in Chest Radiogram, Lung Ultrasound and Thoracic Computed Tomography. *Advances in Respiratory Medicine 2023, Vol 91, Pages 103-122* [Internet]. 2023 Feb 23 [cited 2024 Feb 2];91(2):103–22. Available from: <https://www.mdpi.com/2543-6031/91/2/10/htm>
61. Ueda D, Matsumoto T, Ehara S, Yamamoto A, Walston SL, Ito A, et al. Artificial intelligence-based model to classify cardiac functions from chest radiographs: a multi-institutional, retrospective model development and validation study. *Lancet Digit Health* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Feb 2];5(8):e525–33. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2589750023001073/fulltext>
62. Shah R V., Truong QA, Gaggin HK, Pfannkuche J, Hartmann O, Januzzi JL. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J* [Internet]. 2012 [cited 2024 Feb 2];33(17):2197–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645194/>
63. Chen HH, Burnett J. The Natriuretic Peptides in Heart Failure: Diagnostic and Therapeutic Potentials. *Proc Assoc Am Physicians* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2024 Feb 2];111(5):406–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/paa.1999.111.5.406>
64. Tsutsui H, ALBERT NM, COATS AJS, ANKER SD, BAYES-GENIS A, BUTLER J, et al. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *J Card Fail*. 2023 May 1;29(5):787–804.

65. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2008 Feb 4 [cited 2024 Feb 3];101(3A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18243854/>
66. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Feb 3];21(10):1219–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31209992/>
67. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jan 21 [cited 2024 Feb 3];362(3):228–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089973/>
68. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Oct 6 [cited 2024 Feb 5];54(15):1407–24. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2009.04.094>
69. Kitchen SS, Manubolu VS, Roy SK, Budoff MJ. The Role of Cardiac Computed Tomography in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Feb 5];19(4):213–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11897-022-00553-2>
70. Butler J. The Emerging Role of Multi-Detector Computed Tomography in Heart Failure. *J Card Fail*. 2007 Apr 1;13(3):215–26.
71. Schofield R, Menezes L, Underwood SR. Nuclear cardiology: State of the art. Vol. 107, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2021. p. 954–61.
72. Myers J, Arena R, Cahalin LP, Labate V, Guazzi M. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *Curr Probl Cardiol*. 2015 Aug 1;40(8):322–72.
73. Malhotra R, Bakken K, D’Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016 Aug 1;4(8):607–16.
74. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, DiBenedetto AM, Loton D, Seyler RD, et al. Examination of the Six Minute Walk Test to Determine Functional Capacity in People with Chronic Heart Failure: A Systematic Review. *Cardiopulm Phys Ther J* [Internet]. 2010 Mar [cited 2024 Feb 12];21(1):13. Available from: [/pmc/articles/PMC2845244/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089973/)
75. O’Kelly AC, Patel NK. Coronary Angiography. 2024 [cited 2024 Feb 12];83–92. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-41301-8_6
76. Kubiak GM, Ciarka A, Biniecka M, Ceranowicz P. Right Heart Catheterization — Background, Physiological Basics, and Clinical Implications. *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol 8, Page 1331 [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2024 Feb 14];8(9):1331. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1331/htm>

77. Kittleson MM, Prestinenzi P, Potena L. Right Heart Catheterization in Patients with Advanced Heart Failure: When to Perform? How to Interpret? *Heart Fail Clin* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Feb 14];17(4):647–60. Available from: <http://www.heartfailure.theclinics.com/article/S1551713621000623/fulltext>
78. Gardner RS, Henderson G, McDonagh TA. The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: How relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2005 Mar 1;24(3):303–9.
79. GRINSTEIN J, HOUSTON BA, NGUYEN AB, SMITH BA, CHINCO A, PINNEY SP, et al. Standardization of the Right Heart Catheterization and the Emerging Role of Advanced Hemodynamics in Heart Failure. *J Card Fail*. 2023 Nov 1;29(11):1543–55.
80. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, et al. Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine. [cited 2024 Feb 15]; Available from: https://books.google.com/books/about/Braunwald_s_Heart_Disease.html?hl=tr&id=U1VrzgEACAAJ
81. Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. *Nature Reviews Drug Discovery* 2011 10:7 [Internet]. 2011 Jun 24 [cited 2024 Feb 26];10(7):536–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd3431>
82. LL H, SA P, I A, K B. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). 2017 Jun 15 [cited 2024 Feb 27]; Available from: <http://europepmc.org/books/NBK431051>
83. Mehriban K, Vafoeva K, Abrorovna N. ASPECTS OF THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE. *Spectrum Journal of Innovation, Reforms and Development* [Internet]. 2024 Feb 23 [cited 2024 Feb 27];24:113–6. Available from: <https://sjird.journalspark.org/index.php/sjird/article/view/967>
84. The SOLVD Investigators. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)—Rationale, design and methods: Two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1990 Aug 1;66(3):315–22.
85. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol*. 1988 Jan 1;62(2):60A-66A.
86. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Moye L, Plappert T, Rouleau JL, Lamas G, et al. Cardiovascular Death and Left Ventricular Remodeling Two Years After Myocardial Infarction. *Circulation* [Internet]. 1997 Nov 18 [cited 2024 Feb 27];96(10):3294–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.96.10.3294>

87. Torp-Pedersen C, Kober L, Carlsen J. Angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: thetrandolapril cardiac evaluation study. *Am Heart J*. 1996 Jul 1;132(1):235–43.
88. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. β -Blocker Therapy in Heart Failure. *JAMA*. 2002 Feb 20;287(7):883.
89. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Rosano G, Wikstrand J, et al. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2024 Feb 28];69(24):2885–96. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2017.04.001>
90. Matsushita K, Delmas C, Marchandot B, Roubille F, Lamblin N, Leurent G, et al. Optimal Heart Failure Medical Therapy and Mortality in Survivors of Cardiogenic Shock: Insights From the FRENDSHOCK Registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2024 Feb 23 [cited 2024 Feb 28];13:e030975. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38390813>
91. Schotten U, Cardiology PHJ of C and B, 2000 undefined. Treatment of chronic cardiac insufficiency with betablockers: results of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *kup.at* [Internet]. 1998 [cited 2024 Mar 4];13(1):147–55. Available from: <https://www.kup.at/kup/pdf/78.pdf>
92. Bouzamondo A, Hulot J, Failure PS... of H, 2003 undefined. Beta-blocker benefit according to severity of heart failure. *Wiley Online Library* [Internet]. [cited 2024 Mar 4]; Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1388-9842\(03\)00042-4](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S1388-9842(03)00042-4)
93. Ekman M, Zethraeus N, Pharmacoeconomics BJ, 2001 undefined. effectiveness of bisoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure in Sweden: analysis using data from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II *Springer* [Internet]. [cited 2024 Mar 4]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.2165/00019053-200119090-00002>
94. Hjalmarson Å, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of Controlled-Release Metoprolol on Total Mortality, Hospitalizations, and Well-being in Patients With Heart Failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* [Internet]. 2000 Mar 8 [cited 2024 Mar 4];283(10):1295–302. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/192477>
95. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJS, Katus HA, Krum H, et al. Effect of Carvedilol on the Morbidity of Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2002 Oct 22 [cited 2024 Mar 4];106(17):2194–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
96. Docherty KF, Vaduganathan M, Solomon SD, McMurray JJV. Sacubitril/Valsartan: Neprilysin Inhibition 5 Years After PARADIGM-HF. *Heart Fail* [Internet]. 2020 Oct 1

[cited 2024 Mar 17];8(10):800–10. Available from:
<https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2020.06.020>

97. Kaplinsky E. Sacubitril/valsartan in heart failure: latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Mar 17];7(6):278–90. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2040622316665350>
98. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Mar 17];35(9):823–37. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26406774/>
99. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 7 [cited 2024 Mar 17];380(6):539–48. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415601/>
100. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobalava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 May 27 [cited 2024 Mar 17];21(8):998–1007. Available from:
<https://europepmc.org/article/med/31134724>
101. Packer et al Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events. 2021; Available from: <https://trials>.
102. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2024 Mar 17];381(21):1995–2008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535829/>
103. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, De Boer RA, et al. Dapagliflozin and Diuretic Use in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction in DAPA-HF. *Circulation* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2024 Mar 17];142(11):1040–54. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32673497/>
104. Dyck JRB, Sossalla S, Hamdani N, Coronel R, Weber NC, Light PE, et al. Cardiac mechanisms of the beneficial effects of SGLT2 inhibitors in heart failure: Evidence for potential off-target effects. *J Mol Cell Cardiol*. 2022 Jun 1;167:17–31.
105. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Mar 20];21(3):337–41. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30741494/>

106. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Mar 20];21(2):137–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30600580/>
107. Rohde LE, Rover MM, Neto JAF, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes M V., et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2024 Mar 23];40(44):3605–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424503/>
108. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-alternative trial. *Lancet* [Internet]. 2003 Sep 6 [cited 2024 Mar 23];362(9386):772–6. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673603142845/fulltext>
109. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos L, Robertson D, DeLucca P, McCabe CH, et al. Effect of the Angiotensin Receptor Blocker Valsartan on Morbidity and Mortality in Heart Failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* [Internet]. 2000 Nov 21 [cited 2024 Mar 23];102(21):2672–2672. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.102.21.2672-b>
110. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, Van Veldhuisen DJ, Cleland JGF, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2024 Mar 23];15(5):551–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hft010>
111. Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW, et al. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Mar 23];115(7):901–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660972/>
112. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* [Internet]. 2015 Jul 21 [cited 2024 Mar 23];36(28):1831–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939649/>
113. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* [Internet]. 2003 Feb 19 [cited 2024 Mar 23];289(7):871–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588271/>
114. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol*

- [Internet]. 2005 Aug 2 [cited 2024 Mar 23];46(3):497–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053964/>
115. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* [Internet]. 2010 Sep 11 [cited 2024 Mar 23];376(9744):875–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801500/>
 116. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, et al. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: Is there an influence of beta-blocker dose?: Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I f inhibitor ivabradine Trial) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 29;59(22):1938–45.
 117. Taylor AL, Cohn JN, Worcel M, Franciosa JA. The African-American Heart Failure Trial: background, rationale and significance. *J Natl Med Assoc* [Internet]. 2002 Sep [cited 2024 Mar 23];94(9):762. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12111111/>
 118. JN C, DG A, S Z, JA F, WE H, FE T, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 [cited 2024 Mar 23];314(24):269–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3520315/>
 119. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Starling RC, Young JB, et al. Usefulness of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 2009 Apr 15 [cited 2024 Mar 23];103(8):1113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19361599/>
 120. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, et al. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 14;382(20):1883–93.
 121. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, et al. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2024 Mar 23];384(2):105–16. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2025797>
 122. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jan 20 [cited 2024 Mar 27];352(3):225–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15659722/>
 123. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Mar 21 [cited 2024 Mar 23];346(12):1125–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11829955/>

- 31];346(12):877–83. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907286/>
124. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri P V., Kalsmith B, Estes NAM, Link MS. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2024 Mar 31];19(8):784–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284493/>
 125. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2003 Nov 25 [cited 2024 Mar 31];108(21):2596–603. Available from:
<https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.CIR.0000096580.26969.9A>
 126. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J ürgen, Bakker P, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Jun 19 [cited 2024 Mar 31];39(12):2026–33. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084604/>
 127. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group - PubMed [Internet]. [cited 2024 Mar 31]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8500238/>
 128. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St. John Sutton M, Ghio S, Daubert C. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Dec 2 [cited 2024 Mar 31];52(23):1834–43. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19038680/>
 129. F R, WT A, JP S, JJ B, JS B, J B, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 [cited 2024 Mar 31];369(15):38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998714/>
 130. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Mar 22 [cited 2024 Mar 31];344(12):873–80. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259720/>
 131. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable Left Ventricular Assist Devices. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Nov 19 [cited 2024 Apr 1];339(21):1522–33. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199811193392107>
 132. Kim HH, Shin JH, Kim JH, Youn YN. Outcome of Extracorporeal Ventricular Assist Device for Cardiogenic Shock as a Bridge to Transplantation. *Korean J Thorac*

Cardiovasc Surg [Internet]. 2020 Dec 12 [cited 2024 Apr 1];53(6):368. Available from: [/pmc/articles/PMC7721520/](#)

133. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, Szeto WY, Burke JA, Kapur NK, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2024 Apr 5];65(19):e7–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861963/>
134. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001 Nov 15 [cited 2024 Apr 5];345(20):1435–43. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa012175>
135. Goldstein DJ, Oz MC, Rose EA. Implantable Left Ventricular Assist Devices. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1998 Nov 19 [cited 2024 Apr 5];339(21):1522–33. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199811193392107>
136. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. *Ann Thorac Surg*. 1999 Mar 1;67(3):723–30.
137. Kim IC, Youn JC, Kobashigawa JA. The Past, Present and Future of Heart Transplantation. *Korean Circ J* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Apr 7];48(7):565. Available from: [/pmc/articles/PMC6031715/](#)
138. Segreti A, Verolino G, Crispino SP, Agostoni P. Listing Criteria for Heart Transplant: Role of Cardiopulmonary Exercise Test and of Prognostic Scores. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 9];17(4):635–46. Available from: <http://www.heartfailure.theclinics.com/article/S1551713621000611/fulltext>
139. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 Aug 12 [cited 2024 Apr 9];162(15):1682–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12153370/>
140. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Apr 9];175(6):996–1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895156/>
141. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni A Pietro, Mueller C, Choi DJ, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with

- acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Apr 9];41(13):1357–64. Available from: <https://snucm.elsevierpure.com/en/publications/the-association-of-long-term-outcome-and-biological-sex-in-patien>
142. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Apr 9];6(8):678–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/>
 143. Longitudinal Changes in Ejection Fraction in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction | Enhanced Reader.
 144. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2024 Apr 9];72(6):591–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30071987/>
 145. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Apr 9];19(12):1597–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024350/>
 146. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 9];7(20). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.118.009594>
 147. Lorenzoni G, Azzolina D, Lanera C, Brianti G, Gregori D, Vanuzzo D, et al. Time trends in first hospitalization for heart failure in a community-based population. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018 Nov 15 [cited 2024 Apr 9];271:195–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885830/>
 148. Chen J, Hsieh AFC, Dharmarajan K, Masoudi FA, Krumholz HM. National trends in heart failure hospitalization after acute myocardial infarction for Medicare beneficiaries: 1998-2010. *Circulation* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2024 Apr 9];128(24):2577–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190958/>
 149. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* [Internet]. 2010 Aug 26 [cited 2024 Apr 9];341(7770). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739363/>
 150. Sheehan F, Redington A. The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical imaging. Vol. 94, *Heart*. 2008. p. 1510–5.
 151. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, Mcgoon MD, Meldrum DR, et al. Right Ventricular Function and Failure Report of a National Heart, Lung, and

Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure The Normal Right Ventricle The Right Ventricle in Pulmonary Hypertension Special Report. *Circulation* [Internet]. 2006;114:1883–91. Available from: <http://www.circulationaha.org>

152. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Dec 21 [cited 2024 Apr 10];35(48):3452–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24875795/>
153. Yen Ho S. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmimaging/article/10/8/iii3/2396960>
154. Burchell HB, Visscher MB. The changes in the form of the beating mammalian heart, as demonstrated by high-speed photography. *Am Heart J*. 1941 Dec 1;22(6):794–803.
155. March HW, Ross JK, Lower RR. Observations on the behavior of the right ventricular outflow tract, with reference to its developmental origins. *Am J Med* [Internet]. 1962 [cited 2024 Apr 11];32(6):835–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14469596/>
156. Armour JA, Pace JB, Randall WC. Interrelationship of architecture and function of the right ventricle. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy19702181174> [Internet]. 1970 [cited 2024 Apr 11];218(1):174–9. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajplegacy.1970.218.1.174>
157. Pace JB, Keefe WF, Armour JA, Randall WC. Influence of sympathetic nerve stimulation on right ventricular outflow-tract pressures in anesthetized dogs. *Circ Res* [Internet]. 1969 [cited 2024 Apr 11];24(3):397–407. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5766518/>
158. Rouleau JL, Paradis P, Shenasa H, Juneau C. Faster time to peak tension and velocity of shortening in right versus left ventricular trabeculae and papillary muscles of dogs. *Circ Res* [Internet]. 1986 [cited 2024 Apr 11];59(5):556–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3802429/>
159. West JB, Watson RR, Fu Z. Major differences in the pulmonary circulation between birds and mammals. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2007 Aug 1 [cited 2024 Apr 20];157(2–3):382–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17222589/>
160. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Tji-Joong Gan C, Marques KM, Boonstra A, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 Apr 20];29(13):1688–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349027/>

161. Westerhof N, Lankhaar JW, Westerhof BE. The arterial Windkessel. *Med Biol Eng Comput* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 20];47(2):131–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18543011/>
162. Reeves JT, Groves BM, Cymerman A, Sutton JR, Wagner PD, Turkevich D, et al. Operation Everest II: cardiac filling pressures during cycle exercise at sea level. *Respir Physiol* [Internet]. 1990 [cited 2024 Apr 20];80(2–3):147–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2218096/>
163. Gerche A La, Roberts T, Claessen G. The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 20];4(3):407–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1086/677355>
164. Greyson CR. The Right Ventricle and Pulmonary Circulation: Basic Concepts. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2024 Apr 11];63(1):81–95. Available from: <http://www.revvespcardiol.org/en-the-right-ventricle-pulmonary-circulation-articulo-13146856>
165. Brener MI, Masoumi A, Ng VG, Tello K, Bastos MB, Cornwell WK, et al. Invasive Right Ventricular Pressure-Volume Analysis: Basic Principles, Clinical Applications, and Practical Recommendations. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Apr 12];15(1):E009101. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009101>
166. Brener MI, Burkhoff D, Sunagawa K. Effective Arterial Elastance in the Pulmonary Arterial Circulation: Derivation, Assumptions, and Clinical Applications. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 12];13(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164433/>
167. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2024 Apr 12];41(6):1419–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23314901/>
168. Basic elements of the right ventricular pressure-volume loop diagram.... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2024 Apr 12]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Basic-elements-of-the-right-ventricular-pressure-volume-loop-diagram-The-diagram_fig3_371232353
169. Risgaard B, Winkel BG, Jabbari R, Behr ER, Ingemann-Hansen O, Thomsen JL, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1 to 49 years: nationwide study in Denmark. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 14];7(2):205–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604905/>
170. Pitsiladis Y, Wang G, Wolfarth B, Scott R, Fuku N, Mikami E, et al. Genomics of elite sporting performance: what little we know and necessary advances. *Br J Sports Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2024 Apr 14];47(9):550–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23632745/>

171. Zornoff LAM, Skali H, Pfeffer MA, St. John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2024 Apr 14];39(9):1450–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11985906/>
172. Tester DJ, Ackerman MJ. The role of molecular autopsy in unexplained sudden cardiac death. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2006 May [cited 2024 Apr 14];21(3):166–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16601452/>
173. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2001 [cited 2024 Apr 14];37(1):183–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11153735/>
174. Naeije R, Chesler N. Pulmonary circulation at exercise. *Compr Physiol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2024 Apr 14];2(1):711–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23105961/>
175. Chatterjee NA, Murphy RM, Malhotra R, Dhakal BP, Baggish AL, Pappagianopoulos PP, et al. Prolonged mean VO₂ response time in systolic heart failure: an indicator of impaired right ventricular-pulmonary vascular function. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Apr 14];6(3):499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572493/>
176. Plehn G, Vormbrock J, Perings S, Plehn A, Meissner A, Butz T, et al. Comparison of right ventricular functional response to exercise in hypertrophic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2024 Apr 14];105(1):116–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20102902/>
177. La Gerche A, Claessen G. Is Exercise Good for the Right Ventricle? Concepts for Health and Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2015 Apr 1;31(4):502–8.
178. Mysteries of the Right Ventricle in Sports and Exercise - American College of Cardiology [Internet]. [cited 2024 Apr 15]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2015/10/29/13/26/mysteries-of-the-right-ventricle-in-sports-and-exercise>
179. Gerche A La, MacIsaac AI, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Voigt JU, et al. Pulmonary transit of agitated contrast is associated with enhanced pulmonary vascular reserve and right ventricular function during exercise. *J Appl Physiol* (1985) [Internet]. 2010 Nov [cited 2024 Apr 15];109(5):1307–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724567/>
180. Grazioli G, Sanz M, Montserrat S, Vidal B, Sitges M. Echocardiography in the evaluation of athletes. *F1000Res* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2024 Apr 15];4. Available from: <https://pmc/articles/PMC4516021/>
181. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* [Internet].

2009 Oct [cited 2024 Apr 15];34(4):888–94. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324955/>

182. Claessen G, La Gerche A, Voigt JU, Dymarkowski S, Schnell F, Petit T, et al. Accuracy of Echocardiography to Evaluate Pulmonary Vascular and RV Function During Exercise. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Apr 15];9(5):532–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508387/>
183. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, et al. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jul 13 [cited 2024 Apr 16];56(3):169–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620736/>
184. Middleton N, Shave R, George K, Whyte G, Hart E, Atkinson G. Left ventricular function immediately following prolonged exercise: A meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 Apr 16];38(4):681–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16679983/>
185. Rifai N, Douglas PS, O'Toole M, Rimm E, Ginsburg GS. Cardiac troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyses, and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman Triathlon. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2024 Apr 16];83(7):1085–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190525/>
186. Whyte GP, George K, Sharma S, Lumley S, Gates P, Prasad K, et al. Cardiac fatigue following prolonged endurance exercise of differing distances. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 16];32(6):1067–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862531/>
187. Shave R, Dawson E, Whyte G, George K, Gaze D, Collinson P. Altered cardiac function and minimal cardiac damage during prolonged exercise. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2004 Jul [cited 2024 Apr 16];36(7):1098–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15235311/>
188. Tulloh L, Robinson D, Patel A, Ware A, Prendergast C, Sullivan D, et al. Raised troponin T and echocardiographic abnormalities after prolonged strenuous exercise--the Australian Ironman Triathlon. *Br J Sports Med* [Internet]. 2006 Jul [cited 2024 Apr 16];40(7):605–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16611724/>
189. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Aug [cited 2024 Apr 16];24(16):1473–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919770/>
190. Heidbuchel H, Prior DL, La Gerche A. Ventricular arrhythmias associated with long-term endurance sports: what is the evidence? *Br J Sports Med* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Apr 16];46 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23097479/>

191. Elliott AD, La Gerche A. The right ventricle following prolonged endurance exercise: are we overlooking the more important side of the heart? A meta-analysis. *Br J Sports Med* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2024 Apr 16];49(11):724–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281542/>
192. Claessen G, Claus P, Ghysels S, Vermeersch P, Dymarkowski S, La Gerche A, et al. Right ventricular fatigue developing during endurance exercise: an exercise cardiac magnetic resonance study. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 16];46(9):1717–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25133998/>
193. Reid LM. Structure and Function in Pulmonary Hypertension: New Perceptions. *Chest*. 1986 Feb 1;89(2):279–88.
194. Hakim TS, Kelly S. Occlusion pressures vs. micropipette pressures in the pulmonary circulation. <https://doi.org/10.1152/jappl.1989.67.3.1277> [Internet]. 1989 [cited 2024 Apr 23];67(3):1277–85. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jappl.1989.67.3.1277>
195. Taira Y, Yamataka T, Miyazaki E, Puri P. Adventitial changes in pulmonary vasculature in congenital diaphragmatic hernia complicated by pulmonary hypertension. *J Pediatr Surg*. 1998;33(2):382–7.
196. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hébert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. New Formula for Predicting Mean Pulmonary Artery Pressure Using Systolic Pulmonary Artery Pressure. *Chest*. 2004 Oct 1;126(4):1313–7.
197. Syed R, Reeves JT, Welsh D, Raeside D, Johnson MK, Peacock AJ. The Relationship Between the Components of Pulmonary Artery Pressure Remains Constant Under All Conditions in Both Health and Disease. *Chest*. 2008 Mar 1;133(3):633–9.
198. Handoko ML, De Man FS, Oosterveer FPT, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N, et al. A critical appraisal of transpulmonary and diastolic pressure gradients. *Physiol Rep*. 2016;4(17).
199. Reuben SR. Compliance of the human pulmonary arterial system in disease. *Circ Res* [Internet]. 1971 [cited 2024 Apr 25];29(1):40–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5561407/>
200. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, Marcus JT, Postmus PE, et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2006 [cited 2024 Apr 25];291(4):1731–7. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00336.2006>
201. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Tji-Joong Gan C, Marques KM, Boonstra A, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2024 Apr 25];29(13):1688–95. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn103>

202. Saouti N, Westerhof N, Helderma F, Marcus JT, Stergiopoulos N, Westerhof BE, et al. RC time constant of single lung equals that of both lungs together: A study in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009 Dec [cited 2024 Apr 25];297(6):2154–60. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00694.2009>
203. Segers P, Brimioulle S, Stergiopoulos N, Westerhof N, Naeije R, Maggiorini M, et al. Pulmonary arterial compliance in dogs and pigs: the three-element windkessel model revisited. *Am J Physiol* [Internet]. 1999 [cited 2024 Apr 28];277(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10444499/>
204. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N. The Relationship Between the Right Ventricle and its Load in Pulmonary Hypertension. Vol. 69, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2017. p. 236–43.
205. Kind T, Faes TJC, Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Proportional Relations Between Systolic, Diastolic and Mean Pulmonary Artery Pressure are Explained by Vascular Properties. *Cardiovasc Eng Technol* [Internet]. 2011 Mar 11 [cited 2024 Apr 28];2(1):15–23. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13239-010-0027-1>
206. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot C, et al. Pulmonary artery relative area change detects mild elevations in pulmonary vascular resistance and predicts adverse outcome in pulmonary hypertension. *Invest Radiol* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 28];47(10):571–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22914228/>
207. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation* [Internet]. 2006 Oct [cited 2024 Apr 28];114(17):1883–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17060398/>
208. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* [Internet]. 2008 Apr [cited 2024 Apr 28];117(13):1717–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378625/>
209. Rako ZA, Kremer N, Yogeswaran A, Richter MJ, Tello K. Adaptive versus maladaptive right ventricular remodelling. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Apr 28];10(2):762–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.14233>
210. Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, Hanley FL, Van Hare GF, Rosenthal DN. Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* [Internet]. 2003 May 13 [cited 2024 Apr 28];107(18):2287–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732607/>

211. Handoko ML, Lamberts RR, Redout EM, De Man FS, Boer C, Simonides WS, et al. Right ventricular pacing improves right heart function in experimental pulmonary arterial hypertension: A study in the isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2024 Apr 28];297(5):1752–9. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00555.2009>
212. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Prevalence and Correlates of Septal Delayed Contrast Enhancement in Patients With Pulmonary Hypertension†. *Am J Cardiol*. 2007 Aug 15;100(4):731–5.
213. McCann GP, Gan CT, Beek AM, Niessen HWM, Noordegraaf AV, Van Rossum AC. Extent of MRI delayed enhancement of myocardial mass is related to right ventricular dysfunction in pulmonary artery hypertension. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2007 Feb [cited 2024 Apr 28];188(2):349–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17242241/>
214. Shehata ML, Lossnitzer D, Skrok J, Boyce D, Lechtzin N, Mathai SC, et al. Myocardial delayed enhancement in pulmonary hypertension: pulmonary hemodynamics, right ventricular function, and remodeling. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2024 Apr 28];196(1):87–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21178051/>
215. Kramer MR, Valantine HA, Marshall SE, Starnes VA, Theodore J. Recovery of the right ventricle after single-lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1994 Mar 1;73(7):494–500.
216. Kasimir MT, Seebacher G, Jaksch P, Winkler G, Schmid K, Marta GM, et al. Reverse cardiac remodelling in patients with primary pulmonary hypertension after isolated lung transplantation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2024 Apr 28];26(4):776–81. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.05.057>
217. Frist WH, Lorenz CH, Walker ES, Loyd JE, Stewart JR, Graham TP, et al. MRI complements standard assessment of right ventricular function after lung transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1995 Aug 1;60(2):268–71.
218. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, et al. Long-term outcome of double-lung and heart–lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2024 Apr 28];38(3):277–84. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.02.039>
219. Schwarz K, Singh S, Dawson D, Frenneaux MP. Right Ventricular Function in Left Ventricular Disease: Pathophysiology and Implications. *Heart Lung Circ*. 2013 Jul 1;22(7):507–11.
220. Torrent-Guasp FFESC, Whimster WF, Redmann K. A silicone rubber mould of the heart. *Technol Health Care* [Internet]. 1997 [cited 2024 May 3];5(1–2):13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9134615/>

221. Buckberg GD. The ventricular septum: the lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 May 3];29 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16567103/>
222. Damiano RJ, La Follette P, Cox JL, Lowe JE, Santamore WP. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* [Internet]. 1991 [cited 2024 May 3];261(5 Pt 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1951739/>
223. Belenkie I, Horne SG, Dani R, Smith ER, Tyberg J V. Effects of aortic constriction during experimental acute right ventricular pressure loading. Further insights into diastolic and systolic ventricular interaction. *Circulation* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2024 May 3];92(3):546–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634469/>
224. Nakamura S, Iwasaka T, Kimura Y, Ohkubo N, Sumimoto T, Tsuji H, et al. Right ventricular ejection fraction during exercise in patients with recent myocardial infarction: effect of the interventricular septum. *Am Heart J* [Internet]. 1994 [cited 2024 May 3];127(1):49–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8273755/>
225. Stanley A, Athanasuleas C, Nanda N. Paradoxical Septal Motion after Uncomplicated Cardiac Surgery: A Consequence of Altered Regional Right Ventricular Contractile Patterns. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 2022 Jul 7 [cited 2024 May 3];18(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/359893138/>
226. Glantz SA, Misbach GA, Moores WY, Mathey DG, Lekven J, Stowe DF, et al. The pericardium substantially affects the left ventricular diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circ Res* [Internet]. 1978 [cited 2024 May 4];42(3):433–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/624151/>
227. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg J V. The importance of pericardial constraint in experimental pulmonary embolism and volume loading. *Am Heart J* [Internet]. 1992 [cited 2024 May 4];123(3):733–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1539525/>
228. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg J V. Ventricular interaction during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation* [Internet]. 1988 [cited 2024 May 4];78(3):761–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3409511/>
229. Goldstein JA. Pathophysiology and management of right heart ischemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2002 Sep 4 [cited 2024 May 5];40(5):841–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225706/>
230. Greyson CR. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 14];36(1 SUPPL.). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2008/01001/pathophysiology_of_right_ventricular_failure.9.aspx

231. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–731.
232. Sztrymf B, Vuillard C, Boucly A, Artaud-Macari E, Sattler C, Amar D, et al. Right Heart Failure. *ERS Monograph* [Internet]. 2023 Jul 17 [cited 2024 May 14];2016(9781849840743):32–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459381/>
233. Cepkova M, Kapur V, Ren X, Quinn T, Zhuo H, Foster E, et al. Clinical significance of elevated B-type natriuretic peptide in patients with acute lung injury with or without right ventricular dilatation: an observational cohort study. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2011 Dec [cited 2024 May 22];1(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21906356/>
234. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest* [Internet]. 2012 [cited 2024 May 22];141(2):354–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21680644/>
235. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 May 22];145(5):821–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12766738/>
236. Cavallazzi R, Nair A, Vasu T, Marik PE. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: A systematic review. *Intensive Care Med* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 22];34(12):2147–56. Available from: https://www.researchgate.net/publication/5224943_Natriuretic_peptides_in_acute_pulmonary_embolism_A_systematic_review
237. Robalino BD, Whitlow PL, Underwood DA, Salcedo EE. Electrocardiographic manifestations of right ventricular infarction. *Am Heart J*. 1989 Jul 1;118(1):138–44.
238. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, Yu CM, Breithardt OA, Kaandorp TAM, et al. Acquired right ventricular dysfunction. *Heart* [Internet]. 2006 Apr [cited 2024 May 15];92 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543596/>
239. Haber I, Metaxas DN, Geva T, Axel L. Three-dimensional systolic kinematics of the right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2024 May 15];289(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964922/>
240. Okada DR, Rahmouni HW, Herrmann HC, Bavaria JE, Forfia PR, Han Y. Assessment of right ventricular function by transthoracic echocardiography following aortic valve replacement. *Echocardiography* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 15];31(5):552–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24304365/>

241. Modin D, Møgelvang R, Andersen DM, Biering-Sørensen T. Right Ventricular Function Evaluated by Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion Predicts Cardiovascular Death in the General Population. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 May 21 [cited 2024 May 15];8(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/JAHA.119.012197>
242. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. <https://doi.org/10.1164/rccm.200604-547OC> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2024 May 15];174(9):1034–41. Available from: www.atsjournals.org
243. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle--current state of the art. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 May 19];7(10):551–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20697412/>
244. Meluzín J, Špinarová L, Bakala J, Toman J, Krejčí J, Hude P, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion. A new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2024 May 19];22(4):340–8. Available from: <https://dx.doi.org/10.1053/euhj.2000.2296>
245. López-Candales A, Dohi K, Rajagopalan N, Edelman K, Gulyasy B, Bazaz R. Defining normal variables of right ventricular size and function in pulmonary hypertension: an echocardiographic study. *Postgrad Med J* [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 May 17];84(987):40–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230750/>
246. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 19];17(7):788–802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15220909/>
247. Weidemann F, Wacker C, Rauch A, Bauer WR, Bijnens B, Sutherland GR, et al. Sequential changes of myocardial function during acute myocardial infarction, in the early and chronic phase after coronary intervention described by ultrasonic strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2006 Jul [cited 2024 May 19];19(7):839–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824992/>
248. Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging quantifies abnormal regional right ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 May 19];22(8):920–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19553080/>
249. Park JH, Negishi K, Kwon DH, Popovic ZB, Grimm RA, Marwick TH. Validation of global longitudinal strain and strain rate as reliable markers of right ventricular dysfunction: comparison with cardiac magnetic resonance and outcome. *J Cardiovasc Ultrasound* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2024 May 19];22(3):113–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309687/>

250. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2007 Oct [cited 2024 May 19];20(10):1172–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570637/>
251. Vitarelli A, Mangieri E, Terzano C, Gaudio C, Salsano F, Rosato E, et al. Three-dimensional echocardiography and 2D-3D speckle-tracking imaging in chronic pulmonary hypertension: diagnostic accuracy in detecting hemodynamic signs of right ventricular (RV) failure. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 [cited 2024 May 19];4(3):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792128/>
252. Li Y, Xie M, Wang X, Lu Q, Zhang L, Ren P. Impaired right and left ventricular function in asymptomatic children with repaired tetralogy of Fallot by two-dimensional speckle tracking echocardiography study. *Echocardiography* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 May 19];32(1):135–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24661011/>
253. Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, Fowler S, Holland MR, Singh GK. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 19];27(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24582163/>
254. Topyła-Putowska W, Tomaszewski M, Wojtkowska A, Styczeń A, Wysokiński A. Tricuspid Regurgitation Velocity/Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TRV/TAPSE) Ratio as a Novel Indicator of Disease Severity and Prognosis in Patients with Precapillary Pulmonary Hypertension. *Diseases* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 May 21];11(3). Available from: <https://pmc/articles/PMC10528921/>
255. Fauvel C, Raitiere O, Boucly A, De Groote P, Renard S, Bertona J, et al. Interest of TAPSE/sPAP ratio for noninvasive pulmonary arterial hypertension risk assessment. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 21];41(12):1761–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36202691/>
256. Naseem M, Alkassas A, Alaarag A. Tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure ratio as a predictor of in-hospital mortality for acute heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 21];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36115949/>
257. Bonelli A, Pagnesi M, Inciardi RM, Castiello A, Sciatti E, Carubelli V, et al. Prognostic role of tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary artery systolic pressure ratio in patients hospitalized for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 21];24(8):564–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37409602/>
258. Sert S, Selçuk N, Yıldırım Türk Ö, Orhan G. Prognostic value of TAPSE/PASP ratio in right ventricular failure after left ventricular assist device implantation: Experience from a tertiary center. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular*

- Surgery [Internet]. 2022 [cited 2024 May 21];30(3):334–43. Available from: <https://tgkdc.dergisi.org/abstract.php?lang=en&id=3602>
259. Mackey ES, Sandler MP, Campbell RM, Graham TP, Atkinson JB, Price R, et al. Right ventricular myocardial mass quantification with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* [Internet]. 1990 Feb 15 [cited 2024 May 22];65(7):529–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2137669/>
 260. Mooij CF, De Wit CJ, Graham DA, Powell AJ, Geva T. Reproducibility of MRI Measurements of Right Ventricular Size and Function in Patients with Normal and Dilated Ventricles. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. 2008 Jul [cited 2024 May 22];28(1):67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17533688/>
 261. Katz J, Whang J, Boxt LM, Barst RJ. Estimation of right ventricular mass in normal subjects and in patients with primary pulmonary hypertension by nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993 [cited 2024 May 22];21(6):1475–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8473659/>
 262. Gopalan D. Right heart on multidetector CT. *Br J Radiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2024 May 22];84 Spec No 3(Spec Iss 3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723537/>
 263. Plumhans C, Mühlenbruch G, Rapae A, Sim KH, Seyfarth T, Günther RW, et al. Assessment of global right ventricular function on 64-MDCT compared with MRI. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2008 May [cited 2024 May 22];190(5):1358–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18430855/>
 264. Gargiulo P, Cuocolo A, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Savarese G, Assante R, et al. Nuclear assessment of right ventricle. *Echocardiography* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 May 22];32 Suppl 1(S1):69–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25238036/>
 265. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, Sakuma M, Demachi J, Suzuki J, et al. Increased [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Jun 7 [cited 2024 May 22];45(11):1849–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936618/>
 266. Piao L, Fang YH, Cadete VJJ, Wietholt C, Urboniene D, Toth PT, et al. The inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase improves impaired cardiac function and electrical remodeling in two models of right ventricular hypertrophy: resuscitating the hibernating right ventricle. *J Mol Med (Berl)* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2024 May 22];88(1):47–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC19949938/?tool=EBI>
 267. Vranian MN, Sperry BW, Hanna M, Hachamovitch R, Ikram A, Brunken RC, et al. Technetium pyrophosphate uptake in transthyretin cardiac amyloidosis: Associations with echocardiographic disease severity and outcomes. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2018 Aug 1;25(4):1247–56.

268. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018 May 15 [cited 2024 May 27];137(20):e578–622. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000560>
269. Cattadori G, Segurini C, Picozzi A, Padeletti L, Anzà C. Exercise and heart failure: an update. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 May 27];5(2):222. Available from: [/pmc/articles/PMC5880674/](https://pmc/articles/PMC5880674/)
270. Malhotra R, Bakken K, D’Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure. *JACC Heart Fail* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 May 27];4(8):607–16. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2016.03.022>
271. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician’s Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2010 Jul 13 [cited 2024 Jun 18];122(2):191–225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20585013/>
272. DM M, H E, W K, R M, LH E, JR W. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* [Internet]. 1991 [cited 2024 Jun 18];83(3):778–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1999029/>
273. Keteyian SJ, Patel M, Kraus WE, Brawner CA, McConnell TR, Piña IL, et al. Variables Measured During Cardiopulmonary Exercise Testing as Predictors of Mortality in Chronic Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 23;67(7):780–9.
274. Arena R, Myers J, Abella J, Peberdy MA, Bensimhon D, Chase P, et al. Development of a ventilatory classification system in patients with heart failure. *Circulation* [Internet]. 2007 May [cited 2024 Jun 18];115(18):2410–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452607/>
275. Brunner-La Rocca HP, Weilenmann D, Schalcher C, Schlumpf M, Follath F, Candinas R, et al. Prognostic significance of oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure. *American Journal of Cardiology* [Internet]. 1999 Sep 15 [cited 2024 Jun 18];84(6):741–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10498150/>
276. Chatterjee NA, Murphy RM, Malhotra R, Dhakal BP, Baggish AL, Pappagianopoulos PP, et al. Prolonged mean VO₂ response time in systolic heart failure: an indicator of impaired right ventricular-pulmonary vascular function. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2013 May [cited 2024 Jun 18];6(3):499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23572493/>

277. Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul 1;36(1):194–201.
278. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation* [Internet]. 2002 Dec 10 [cited 2024 Jun 20];106(24):3079–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12473555/>
279. Chaudhry S, Arena R, Wasserman K, Hansen JE, Lewis GD, Myers J, et al. Exercise-Induced Myocardial Ischemia Detected by Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Cardiol*. 2009 Mar 1;103(5):615–9.
280. Guazzi M, Naeije R, Arena R, Corrà U, Ghio S, Forfia P, et al. Echocardiography of Right Ventriculoarterial Coupling Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing to Predict Outcome in Heart Failure. *Chest*. 2015 Jul 1;148(1):226–34.
281. Tanabe Y, Nakagawa I, Ito E, Suzuki K. Hemodynamic basis of the reduced oxygen uptake relative to work rate during incremental exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002 Apr 1;83(1):57–62.
282. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1986 [cited 2024 Jun 21];292(6521):653–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3081210/>
283. Rasekaba T, Lee AL, Naughton MT, Williams TJ, Holland AE. The six-minute walk test: A useful metric for the cardiopulmonary patient. *Intern Med J*. 2009 Aug;39(8):495–501.
284. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2024 Jul 7];270(14):1702–7. Available from: <https://europepmc.org/article/med/8411500>
285. Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, et al. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2024 Jul 7];21(7):540–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775009/>
286. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, Febo O, Riccardi R, Riccardi PG, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 7];22(6):488–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237544/>
287. Harada N. Mobility-related function in older adults: Assessment with a 6-minute walk test. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 1999 Jan 7 [cited 2024 Jul 7]; Available from:

https://www.academia.edu/27418353/Mobility_related_function_in_older_adults_Assessment_with_a_6_minute_walk_test

288. O’Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart* [Internet]. 1998 [cited 2024 Jul 7];80(4):377–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9875117/>
289. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. Vol. 32, *Journal of the American Society of Echocardiography*. Mosby Inc.; 2019. p. 216-232.e2.
290. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 15];3(1):7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28785469/>
291. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2010 Jul [cited 2024 Sep 15];23(7):685–713. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20620859/>
292. Kossaify A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the “Right Way” to explore the forgotten chamber. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. 2015 Jul 5 [cited 2024 Sep 16];9:65–75. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.4137/CMC.S27462>
293. Dong D, Zong Y, Li Z, Wang Y, Jing C. Mortality of right ventricular dysfunction in patients with acute respiratory distress syndrome subjected to lung protective ventilation: A systematic review and meta-analysis. *Heart and Lung*. 2021 Sep 1;50(5):730–5.
294. Slijovic A, Kleut MP, Bukumiric Z, Celic V. Association between right ventricle two- and three-dimensional echocardiography and exercise capacity in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *PLoS One* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Sep 16];13(6):e0199439. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0199439>
295. Ghio S, Klersy C, Magrini G, D’Armini AM, Scelsi L, Raineri C, et al. Prognostic relevance of the echocardiographic assessment of right ventricular function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2010 Apr 30;140(3):272–8.
296. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, De Marchi SF, Hille R, Wustmann K, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2011 Nov

[cited 2024 Sep 16];12(11):871–80. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900300/>

297. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2024 Sep 16];139(6):1299–309. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21148241/>
298. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, SchaliJ MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 16];5(5):628–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875884/>
299. Anavekar NS, Gerson D, Skali H, Kwong RY, Kent Yucel E, Solomon SD. Two-dimensional assessment of right ventricular function: an echocardiographic-MRI correlative study. *Echocardiography* [Internet]. 2007 May [cited 2024 Sep 16];24(5):452–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17456062/>
300. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, Ghali JK, Kober L, Maggioni AP, et al. Usefulness of Right Ventricular Fractional Area Change to Predict Death, Heart Failure, and Stroke Following Myocardial Infarction (from the VALIANT ECHO Study). *Am J Cardiol*. 2008 Mar 1;101(5):607–12.
301. Austin C, Alassas K, Burger C, Safford R, Pagan R, Duello K, et al. Echocardiographic Assessment of Estimated Right Atrial Pressure and Size Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2015 Jan 1;147(1):198–208.
302. Blanchard DG, Malouf PJ, Gurudevan S V., Auger WR, Madani MM, Thistlethwaite P, et al. Utility of Right Ventricular Tei Index in the Noninvasive Evaluation of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Before and After Pulmonary Thromboendarterectomy. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2009 Feb [cited 2024 Sep 16];2(2):143–9. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2008.10.012>
303. Singbal Y, Vollbon W, Huynh LT, Wang WYS, Ng ACT, Wahi S. Exploring Noninvasive Tricuspid dP/dt as a Marker of Right Ventricular Function. *Echocardiography* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2024 Sep 16];32(9):1347–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/echo.12877>
304. Surkova E, Muraru D, Iliceto S, Badano LP. The use of multimodality cardiovascular imaging to assess right ventricular size and function. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Sep 16];214:54–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27057977/>
305. Muraru D, Spadotto V, Cecchetto A, Romeo G, Aruta P, Ermacora D, et al. New speckle-tracking algorithm for right ventricular volume analysis from three-dimensional echocardiographic data sets: validation with cardiac magnetic resonance and comparison with the previous analysis tool. *Eur Heart J Cardiovasc*

- Imaging [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Sep 16];17(11):1279–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647080/>
306. Lang RM, Badano LP, Victor MA, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, 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. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 16];28(1):1-39.e14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25559473/>
 307. Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2024 Sep 15];15(7):771–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hft044>
 308. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Apr 1;25(5):1143–53.
 309. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure - PubMed [Internet]. [cited 2024 Sep 16]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3978515/>
 310. Myers J, & FVF. Exercise testing and prognosis in chronic heart failure. *Cardiol Clin*. 1993;215–29.
 311. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 Sep 16];5(5):579–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22773109/>
 312. Kim J, Di Franco A, Seoane T, Srinivasan A, Kampaktsis PN, Geevarghese A, et al. Right Ventricular Dysfunction Impairs Effort Tolerance Independent of Left Ventricular Function Among Patients Undergoing Exercise Stress Myocardial Perfusion Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 Sep 15];9(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27903538/>
 313. Tajima M, Nakayama A, Uewaki R, Mahara K, Isobe M, Nagayama M. Right ventricular dysfunction is associated with exercise intolerance and poor prognosis in ischemic heart disease. *Heart Vessels* [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2024 Sep 15];34(3):385–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187119/>
 314. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Borlaug BA. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2018 Aug 7 [cited 2024 Sep 15];39(30):2825–35. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy331>

315. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, Alfonzetti E, Bussadori C, Guazzi M. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Sep 15];10(10):1253–64. Available from: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jcmg.2016.09.021>
316. Legris V, Thibault B, Dupuis J, White M, Asgar AW, Fortier A, et al. Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Sep 15];9(1):450–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34953062/>
317. Akiyama E, Cinotti R, Čerlinskaitė K, Van Aelst LNL, Arrigo M, Placido R, et al. Improved cardiac and venous pressures during hospital stay in patients with acute heart failure: an echocardiography and biomarkers study. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Sep 16];7(3):996–1006. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32277607/>
318. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Nov 14 [cited 2024 Sep 16];37(43):3294–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354047/>
319. Ohara K, Imamura T, Ihori H, Chatani K, Nonomura M, Kameyama T, et al. Association between Right Ventricular Function and Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Sep 17];11(4):1066. Available from: <https://pmc/articles/PMC8877496/>
320. Myhre PL, Kleiven Ø, Berge K, Grundtvig M, Gullestad L, Ørn S. Changes in 6-min walk test is an independent predictor of death in chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 18]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf.3391>
321. Ferguson M, Shulman · Mark. Cardiopulmonary Exercise Testing and Other Tests of Functional Capacity. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40140-021-00499-6>
322. Tawfek W, Elakabawi K, Kabil HM, Abo TH, Azm EL, Ramzy A, et al. Issue 17. *Cardiometry |* [Internet]. 2020;127. Available from: <http://www.cardiometry.net/issues/no17-novem->
323. Right ventricular echocardiographic predictors of functional capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction [Internet]. [cited 2024 Sep 18]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/346562317_Right_ventricular_echocardiographic_predictors_of_functional_capacity_in_patients_with_heart_failure_with_reduced_ejection_fraction

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

