



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA FONKSİYONEL
KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SAĞ VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atakan YANIKOĞLU

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Atakan YANIKOĞLU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma şansına eriştiğim, tez çalışmam sırasında bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a,

Kardiyoloji eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, eğitimimin her aşamasında emeği bulunan bütün hocalarıma,

Kardiyoloji kliniğinde, beraber çalışma fırsatı bulduğum, beraber öğrendiğim, beraber uykusuzluk paylaştığım, çok sevdiğim, şimdi uzman olmuş ağabeylerim ve ablalarım ve sonra uzman olacak arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, bilimi, araştırmayı ve biyolojiyi sevdiren sevgili annem ve babam'a, ve tüm aileme,

Destegini ve güler yüzünü hiçbir zaman esirgemeyen eşime,

Henüz yeni aramıza katılan oğlum'a

Sonsuz teşekkürler ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa:</u>
Kısaltmalar Dizini	iii
Çizelgeler Dizini	v
Resim ve Şekiller Dizini	vii
I) GİRİŞ VE AMAÇ	1
II) GENEL BİLGİLER	3
IIA) KALP YETERSİZLİĞİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	3
IIA.1) SENDROM OLARAK KALP YETMEZLİĞİ	3
IIA.2) KALP YETMEZLİĞİNDE TANIMLAYICI TERİMLER	4
IIA.3) KALP YETERSİZLİĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ	5
IIA.4) SEMPTOMATİK BİR HASTALIK OLARAK KALP YETMEZLİĞİ	7
IIA.5) İLERLEYİCİ BİR HASTALIK OLARAK KALP YETMEZLİĞİ	7
IIA.6) KALP YETERSİZLİĞİ ETİYOLOJİSİ	10
IIA.7) KALP YETERSİZLİĞİ TANISI	10
IIA.8) KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ	22
IIA.9) KALP YETERSİZLİĞİNDE PROGNOZ	28
IIB) KALP YETERSİZLİĞİNDE FONKSİYONEL KAPASİTE	30
IIB.1) FONKSİYONEL KAPASİTENİN TANIMLANMASI	30
IIB.2) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SOL VENTRİKÜLE BAĞLI FAKTÖRLER	31
IIB.3) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE ALVEOLAR ALVEOLAR –KAPİLLER MEMBRAN DİSFONKSİYONUNUN ROLÜ	33
IIB.4) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE PERİFERİK FAKTÖRLER	36
IIB.5) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN TESTLER	37
IIB.6) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SUBMAKSİMAL TEST OLARAK 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ	40
IIC) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYON VE SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU	42
IIC.1) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ	43
IIC.2) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN TANISI ve SINIFLANDIRILMASI	45
IIC.3) KALP YETERSİZLİĞİNDE SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	45
IIC.4) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYON ve SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ	46
IIC.5) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN FONKSİYONEL KAPASİTE İLE İLİŞKİSİ	47
IIC.6) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYON VE SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE TEDAVİ KARARINA ETKİSİ	47

IID) KALP YETERSİZLİĞİNDE EKOKARDİYOĞRAFİ VE EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEM	48
IID.1) KALP YETERSİZLİĞİNDE İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	48
IID.2) KALP YETERSİZLİĞİNDE DOPPLER VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFİ	55
IID.3) KALP YETERSİZLİĞİNDE MİYOKARDİYAL DEFORMASYON ANALİZİ	66
IIE) KALP YETERSİZLİĞİNDE NATRİÜRETİK PEPTİTLER VE NT-PRO-BNP	80
IIE.1) NATRİÜRETİK PEPTİDLER: YAPI, ÜRETİM, ETKİ	80
IIE.2) NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KALP YETMEZLİĞİ TANISINDA YERİ	80
IIE.3) NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KALP YETMEZLİĞİ PROGNOZUNU BELİRLEMEDE YERİ	81
IIE.4) NATRİÜRETİK PEPTİDLER VE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONU	82
IIE.5) NATRİÜRETİK PEPTİDLER VE FONKSİYONEL KAPASİTE	82
IIE.6) NATRİÜRETİK PEPTİDLER DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLER	83
III. GEREÇ VE YÖNTEM	84
IIIA) HASTA GRUBUNUN TANIMLANMASI	84
IIIB) EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEM	85
IIIC) 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ	87
IIID) NT-pro-BNP	88
IIIE) İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	88
IV. BULGULAR	89
V. TARTIŞMA VE SONUÇ	103
VI. ÖZET	115
VII. ABSTRACT	117
VIII. KAYNAKLAR	119

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT	6 dakika yürüme testi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADEI	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AF	Atriyal fibrilasyon
AH	Atım hacmı
AHA/ACC	Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan Kardiyoloji Koleji
AKÖ	Ani kardiyak ölüm
AKS	Akut koroner sendromu
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
ARVKM	Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopati
AVP	Vazopressin
BNP	B tipi natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
CI	Kardiyak indeks
CO	Karbon monoksit
CRP	C-reaktif protein
DKM	Dilate kardiyomiyopati
DLCO	Karbon monoksit difüzyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EMB	Endomiyokardiyal biyopsi
ESC	European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti)
ESCAPE	Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness
H-ISDN	Hidralazin ve izosorbid dinitrat
HAPPY	kalp yetmezliği prevalansı ve prediktörleri
HFNEF	Heart failure with normal ejection fraction
HFPEF	Heart failure with preserved ejection fraction
HFPSF	Heart failure with preserved systolic function
HKM	Hipertrofik kardiyomiyopati

ICD	İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
KAH	Koroner arter hastalığı
KMR	Kkardiyak manyetik rezonans görüntüleme
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KY	Kalp yetmezliği
KYİÖ	Kalp yetmezliği ile ilişkisiz ölüm
LV	Sol ventrikül
LVAC	Sol ventrikül asist cihazı
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MI	Miyokart infarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz
NO	Nitrik oksit
NYHA	New York Heart Association (New York Kalp Birliği)
NT-pro-BNP	N terminal pro brain natriuretic peptide
OMT	Optimal medikal tedavi
PAK	Pulmoner arter kateteri
PH	Pulmoner hipertansiyon
PKG	Perkütan koroner girişim
PKKG	Pulmoner kapiller kama basıncı
PVD	Pulmoner vasküler direnç
RKM	Restriktif kardiyomiyopati
TDI	Tissue Doppler Imaging
TÖE	Transözofajeal ekokardiyografi
TY	Triküspid yetmezliği
VE	Ventilatuar eşik
VO ₂	Oksijen tüketimi

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Kalp yetmezliğinde yapısal bozukluğa (ACC/AHA) ya da işlevsel kapasite ile ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması	6
2.2. ESC'ye göre (European Society of Cardiology) ileri evre kalp yetmezliği tanımlaması	9
2.3. Kalp kası hastalığına (Miyokart hastalığı) bağlı yaygın kalp yetersizliği nedenleri	11
2.4. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda klinik öykünün başlıca özellikleri	11
2.5. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda klinik muayenede başlıca özellikler	11
2.6. Akut miyokart infarktüsü bağlamında kalp yetersizliğinin ağırlık derecesini değerlendiren iki sınıflandırma	14
2.7. Kalp yetersizliğini destekleyen tanısal değerlendirmeler	15
2.8. Kalp yetersizliğinde yaygın EKG anormallikleri	15
2.9. Kalp yetersizliğinde yaygın toraks grafisi anormallikleri	16
2.10. Kalp yetersizliğinde yaygın laboratuvar testi anormallikleri	16
2.11. Kalp yetersizliğinde yaygın ekokardiyografik anormallikler	19
2.12. Doppler – ekokardiyografi indeksleri ve ventrikül dolumu	20
2.13. Hasta eğitiminde başlıca konular, bunlarla bağlantılı beceriler ve uygun özbakım davranışları	23
2.14. Kronik kalp yetersizliği tedavisinde hedefler	24
2.15. Kalp yetersizliğinde yaygın kullanılan ilaçlar	25
2.16. Kalp yetersizliği olan hastalarda diüretik dozları	26
2.17. Kalp yetersizliğinde kötü prognozla bağlantılı durumlar	29
2.18. Kalp yetmezliği hastalarında yürüme bandı testinde belirlenmiş fonksiyonel kapasite sınırlılığı : Weber Sınıflaması	39
2.19. 6 dakika yürüme testi performansı ile kardiyopulmoner egzersiz testi ile ilişkisi	41
2.20. Daha önce yapılmış çalışmalarda, kalp yetmezliği hastalarında 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile kardiyopulmoner egzersiz testi ilişkisi	41
2.21. İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler	50
2.22. Sağ kalp yapısı ve fonksiyonlarına ait referans anormal değerlerin özeti	54

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.23. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler	57
2.24. Diyastolik dolumun sınıflandırılması	62
4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve laboratuvar parametreleri	90
4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi parametreleri	91
4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi parametreleri	91
4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi parametreleri	92
4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 6 dakika yürüme testi parametreleri	92
4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 6 dakika yürüme testi parametreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında korelasyonlar	93
4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların, klinik ve ekokardiyografi parametreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında korelasyon	93
4.8. NT-pro-BNP belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi-1 sonuçları	95
4.9. NT-pro-BNP belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi-2 sonuçları	95
4.10. Çalışmaya dahil edilen hastaların, klinik ve ekokardiyografi parametreleri ile 6 dakika yürüme testi arasında korelasyon	96
4.11. 6 dakika yürüme mesafesinin belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi	97
4.12. Triküspid anülüs sistolik hareket hızı (TR-S) ve sağ ventrikül serbest duvar strain (RV-STR) parametrelerinin klinik ve diğer ekokardiyografi parametreleriyle olan ilişkileri	98
4.13. RV-STR parametresinin belirlenmesinde, ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi	100
4.14. RV-STR değerine göre hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve 6 dakika yürüme testi sonuçları	101
4.15. RV-STR değerine göre hastaların ekokardiyografi parametreleri	102

RESİM VE ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
2.1. Kalp yetersizliği evreleri ve seyir	9
2.2. Kalp yetmezliği düşündürülen bulguları olan semptomatik tedavi uygulanmamış hastalarda, natriüretik peptidlerle KY tanısı için akış şeması	14
2.3. Kalp yetmezliğinde görülen egzersiz intoleransının basit açıklaması	30
2.4. Normal kişilerde (A) ve kalp yetmezliği olan kişilerde (B) egzersiz sırasında kardiyak çıktıyı (K.Ç) arttırmak için mekanizmalar	32
2.5. Kalp yetmezliği hastalarında, kan – gaz bariyerinin yeniden şekillenmesi durumu	35
2.6. Kalp yetersizliğinde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği patofizyolojisi	44
2.7. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ve sol atriyal çap, alan ve volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi	49
2.8. Sol ventrikül hacminin hesaplanmasında modifiye Simpson yönteminin kullanılması	50
2.9. Alan – uzunluk formülüne göre sol atriyal volümlerin hesaplanması	52
2.10. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sağ atriyum ve ventrikül çapları, RV-FAD ve TAPSE'nin hesaplanması	53
2.11. Mitral giriş akımları, LV Doppler Tei indeksi, sistolik pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanı ve VTI'nin hesaplanması	56
2.12. Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akımı ve doku Doppler bulgularının değişimi	57
2.13. Doku Doppler yöntemi ile septal, lateral mitral anulus ve triküspid anulus doku hareket hızlarının hesaplanması	59
2.14. Sarmal miyokard yapısı	75
2.15. A) Miyokardiyal strain (ϵ) ve strain hızı(SR). B) Longitudinal, sirkumferensiyel ve radyal strain	75
2.16. Longitudinal ve sirkumferensiyel düzlemde strain ve strain hızı eğrileri	76
2.17. Basitçe iki boyutlu benek izleme yöntemi	76
2.18. Çalışmaya alınmış olan hastalardan birine ait “iki boyutlu leke izleme” yöntemi ile elde edilmiş strain (üst) ve strain hızı (alt)	77
2.19. Çalışmaya aldığımız bir hastanın sağ ventrikül serbest duvarından elde edilen strain değeri	78
2.20. Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden, A) Global sirkumferensiyel pik sistolik strain. B) Radyal pik sistolik strain	79
4.1. NT-pro-BNP >900 pg/ml değerini saptamak için yapılan ROC analizi eğrileri	94

D) GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel bir nedenden ötürü ventrikülün dolum ve/veya kan pompalama işlevinin bozulduğu, aynı zamanda patofizyolojisinde nörohumoral anormalliklerin eşlik ettiği karmaşık klinik hastalıktır. Egzersiz ile ortaya çıkan nefes darlığı, çabuk yorulma, sıvı retansiyonuna bağlı periferik ödem ana semptomlardır. Kalp yetersizliği ülkemizde ve dünyada ciddi ve giderek artan bir halk sağlığı sorunudur. Avrupa Kardiyoloji Topluluğunun temsil ettiği ülkelerde toplam nüfus 900 milyonun üzerindedir ve 51 ülkede kalp yetersizliği olan en az 15 milyon hasta bulunmaktadır.

Artmış sol ventrikül dolum basınçlarının esas rolü oynadığı, reaktif pulmoner arter vazokonstriksiyonu ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenme mekanizmalarının birleşimine ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon, sol kalp yetmezliğinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan ve kapak hastalığı varlığından bağımsız bir şekilde gelişebilir. Sağ ventrikülün artmış ard yüke olan kronik maruziyeti, ve sıklıkla sağ ventrikül dilatasyonuna ve fonksiyonel triküspid yetmezliğine bağlı olarak artmış ön yüke olan kronik maruziyeti sağ ventrikül sistolik disfonksiyonuna neden olur. Kalp yetmezliği hastalarında pulmoner hipertansiyonun varlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili saptanmıştır ve sağ ventrikül disfonksiyonu ile prognozun daha da kötü etkilendiği gösterilmiştir. Kronik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, hem pasif hem de reaktif sekonder pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Artmış sol ventrikül dolum basınçları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak, pulmoner venöz hipertansiyona, ve post-kapiller pulmoner hipertansiyona neden olurlar. Zaman içerisinde kronik sol ventrikül disfonksiyonu olan kişilerde, primer pulmoner hipertansiyon hastalarındakine benzer şekilde, histolojik değişiklikler meydana gelir. Pulmoner vasküler sistemde olan bu değişiklikler ve sağ ventrikül ard yükünde olan bu artış, sağ ventrikülde kompleks adaptif mekanizmaları aktive eder. Sağ ventrikülde ilk olarak subendokardiyal perfüzyon anormalliğine neden olan sağ ventrikül hipertrofisi gelişir. Uzun süreli olan basınç yüküne sekonder olarak, sağ ventrikülün sferik hal alması ile sonuçlanan dilatasyonu meydana gelir. Dilate olmuş sağ ventrikül, Frank - Starling mekanizması ile çıktısını korur ancak ilerleyen dilatasyon neticesinde triküspid anülüs geometrisi değişir ve buna sekonder triküspid yetmezliği gelişir. İleri sağ ventrikül dilatasyonu neticesinde, septumun sola devrilemesi ile sol ventrikül basıncı ve ventriküller arası bağımlılık yoluyla global sol ventrikül fonksiyonları olumsuz yönde etkilenir. Kalp yetersizliğinin kötüleşmesinde, sağ ventrikül disfonksiyonunun birçok nedenle açıklanabilecek katkısı bulunmaktadır. Bozulmuş sağ ventrikül çıkışı neticesinde artan sağ atriyal basınç, periferik ödem oluşumunu kolaylaştırır. Sağ ventrikül disfonksiyonu, glomerüler filtrasyon azalmasına neden olacak renal venöz basınç artışına neden olur. Bu da renal sodyum atılımının azalmasına ve sıvı retansiyonuna neden olur.

Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, artmış pulmoner arter basıncının sağ ventrikül üzerindeki direkt etkilerinden öte, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun sol ventrikül sistolik disfonksiyonu derecesi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Kalp yetmezliğinin nedeni de sağ ventrikül fonksiyonları üzerinde etkilidir. Non – iskemik etiyolojili kalp yetmezliği olgularında, her iki ventrikül de primer tutulum nedeniyle etkilenmiştir. Bu hastalarda sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmasının,

pulmoner hipertansiyon ve sol ventrikül sistolik disfonksiyon derecesinden bağımsız olduğu görülmüştür.

Kalp yetmezliği hastalarında egzersiz intoleransının mekanizmaları halen net olarak aydınlatılamamıştır. Kalp yetmezliği genel olarak hemodinamik bir sendrom olarak bilinse bile, çoğu çalışmada kardiyak performans ile hastaların semptomları arasındaki ilişkinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır. Çok düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip olan hastalar asemptomatik olabileceği gibi, korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna sahip olan hastalarda ciddi kısıtlanma durumu da görülebilir. Fonksiyonel kapasitenin kısıtlanma derecesi ile LVEF arasındaki tutarsızlık tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ventrikülün genişleyebilirliği, perikardiyal kısıtlanma, kardiyak ritm, valvüler yetmezlik, ileti anormallikleri, ve sağ ventrikül fonksiyonlardaki değişiklikler ile fonksiyonel kapasite kısıtlanması açıklanabilir. Bunun yanında düşük kardiyak debi neticesinde gelişen yetersiz kas perfüzyonu ve artmış periferik direnç de egzersiz intoleransına neden olan diğer mekanizmalar arasındadır. Fonksiyonel kapasitenin değerlendirildiği, Doppler ekokardiyografinin kullanıldığı bazı çalışmalarda elde edilen ortak bulgular, artmış sol ventrikül diyastol sonu basınç bulgularının düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkisini işaret etmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında, sağ ventrikül fonksiyonları ile fonksiyonel kapasite ile olan ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde kısıtlı sayıdadır. Ancak daha önceki yapılmış birkaç çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonunun azalmış fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

İki boyutlu ekokardiyografi ve doku Dopplerden elde edilmiş strain ve strain rate görüntüleme yöntemleri yeni ve kapsamlı tetkiklerdir. Bu yöntemler ile miyokardiyal kontraksiyon ve relaksasyonun tayini daha kesin olarak yapılabilir. Özellikle longitudinal miyokardiyal fonksiyonların tayininde oldukça kullanışlıdır. Strain ilk olarak 1973'de izole kalp kası üzerinde yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır. Strain, boyutu olmayan bir birimdir ve miyokardın kardiyak siklus boyunca ilk boyutuna göre bağıl değişimini (yüzdelik birim ile) ifade eder. Doppler bağımlı olmayan, 2 boyutlu (2D) benek izleme (2D speckle tracking) görüntüleme yöntemi, ekokardiyografik doğal akustik belirteçler olan noktacıların, özel bir bilgisayar programı aracılığı ile izlenmesi yoluyla, strain ve strain hızını saptar. Bu tekniğin avantajı açıdan bağımsız oluşu ve bir yönden fazlası hakkında bilgi verebilmesidir. Geometrik olarak bir noktacığın yer değiştirmesi miyokardın hareketini temsil eder ve kesit kesit bu hareket izlenerek strain ve strain hızı tayin edilebilir.

Natriüretik peptidlerin plazma derişimleri kalp yetmezliği tanısında, ve kesinleşmiş kronik kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma/taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede, bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. Bunun yanında daha önceki yapılmış olan çalışmalarda hastaların semptomları ve fonksiyonel kapasite düzeyleri ile natriüretik peptit düzeylerinin ilişkili olduğu görülmüştür.

6 dakika yürüme testi (6DYT), son 10 yılda popüler olmuş bir submaksimal efor testidir. Bu test kolay uygulanabilir ve güvenli bir testtir. Bu testte kat edilen yürüme mesafesi ile kardiyopulmoner egzersiz testinde saptanan pik oksijen tüketiminin ilişkili olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında bulunan hastalarda, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi ile tayin edilen sağ ventrikül fonksiyonlarının, 6 dakika yürüme testi ile belirlenen fonksiyonel kapasite ve NT-pro-BNP (N terminal pro brain natriuretic peptide) düzeyleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

II) GENEL BİLGİLER

IIA) KALP YETERSİZLİĞİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

IIA.1) SENDROM OLARAK KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel bir nedenden ötürü ventrikülün dolum ve/veya kan pompalama işlevinin bozulduğu, aynı zamanda patofizyolojisinde nörohumoral anormalliklerin de eşlik ettiği karmaşık klinik bir sendromdur.

Egzersiz intoleransına yol açan dispne ve çabuk yorulma, ve sıvı retansiyonuna bağlı olarak gelişen periferik ödeme ana semptomlarıdır. Her iki durum da hastalarda egzersiz intoleransı ve hayat kalitesinde kısıtlılığa yol açtığı gibi, bu her iki durumun da aynı klinik tabloda olması şart değildir. Bazı hastalarda sıvı yüklenme bulgularının az olmasına rağmen egzersiz intoleransı görülebildiği gibi, bazı hastalarda da belirgin periferik ödeme olmasına rağmen nefes darlığı ve çabuk yorulma semptomları çok belirgin olmayabilir. Bütün hastalarda değerlendirme neticesinde sıvı yüklenmesi bulguları olmadığı için, eski tanımlama olarak "konjestif kalp yetmezliği" yerine "kalp yetmezliği" (KY) tanımlamasının kullanılması daha çok tercih edilmektedir (1).

KY sendromu perikard, miyokard ve endokard veya büyük damar patolojilerine bağlı olabileceği gibi, hastaların büyük çoğunluğunda neden sol ventrikül (LV) miyokard işlevlerindeki azalmadır. KY, sol ventrikülün çeşitli işlevsel anormallikleri ile ilişkili olabilir.

Sol ventrikülün normal çaplarda ve ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) korunmuş olduğu durumdan, sol ventrikülün ileri derecede dilate olduğu ve ejeksiyon fraksiyonunun ileri derecede düşük olduğu duruma kadar geniş ve çeşitli durumlarda kalp yetmezliği sendromu görülebilmektedir. Çoğu hastada LVEF'den bağımsız olarak sistolik ve diyastolik disfonksiyon eş zamanlı olarak görülebilir (1). Normal LVEF'e sahip olan hastalar, düşük LVEF'e sahip olan hastalara göre daha farklı bir klinik gelişime sahiptirler. Bu hastalar için daha farklı tedavi stratejilerinin izlenmesi gerekmektedir.

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon ve dilate kardiyomiyopati batı dünyasında KY'nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Dilate kardiyomiyopati (DKMP) olgularının %30'u kadarında genetik nedenler bulunabilir (1,2). Valvüler kalp hastalıkları halen KY'nin sık nedenleri arasındadır. Gerçekte herhangi bir kalp hastalığı KY sendromuna neden olabilir (1).

KY sendromu, direkt olarak kardiyomiyopati ve LV disfonksiyonu anlamına gelmemektedir; bu iki tanımlama KY sendromunun gelişiminde yapısal veya fonksiyonel nedenleri tariflemektedir. KY, anamnezde özgün olan semptomların (dispne ve çabuk yorulma) ve fizik incelemede özgün bulguların (ödem ve raller) bulunduğu sendromu tanımlamaktadır. KY tanısı için tek bir diagnostik test bulunmamaktadır; çünkü, tanı dikkatli bir anamnez ve fizik incelemenin temel oluşturduğu klinik bir tanıya dayanmaktadır (1).

IIA.2) KALP YETMEZLİĞİNDE TANIMLAYICI TERİMLER

IIA.2.1) Akut ve kronik kalp yetersizliği

KY bulunan hastaların özelliklerini belirtmekte başka birçok sözcük ve terim kullanılmaktadır. Akut KY bağlamında “akut” sözcüğü bazı hekimler tarafından tablonun ağırlık derecesini (yaşamı tehdit edici nitelikte pulmoner ödemin oluşturduğu tıbbi acil durumu) belirtmekte, bazı hekimler tarafından da dekompanse, yakın geçmişte başlamış, hatta yeni başlamış KY tablosunu belirtmekte kullanıldığı için karışıklıklara neden olmaktadır. Bu durumda terim, ağırlık derecesi değil, “zaman göstergesi” olmaktadır. KY’den söz ederken akut, ilerlemiş ve dekompanse sözcükleri birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Yeni başlangıçlı KY, geçici KY ve kronik KY arasında ayırım yapılmaktadır. Yeni başlangıçlı KY adından da anlaşılacağı gibi ilk KY tablosudur. Geçici KY belli bir zaman dilimiyle sınırlı, semptomatik KY’ye verilen addır, ancak bu tabloda da uzun süreli tedavi endikasyonu olabilir. Tama yakın iyileşme beklenen hafif miyokardit hastaları, koroner bakım biriminde diüretik uygulanması gereken, ancak uzun süreli tedavi gerektirmeyen miyokart infarktüsü (MI) hastaları, ya da iskemiye bağlı ve revaskülarizasyonla iyileşebilen geçici KY bu tabloya örnek verilebilir. Kronik KY bulunan hastalarda KY’nin ağırlaşması (dekompanseasyon), hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur ve KY olgularının %80’ini oluşturur (3).

IIA.2.2) Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Diyastolik KY bulunan hastalarda, KY semptom ve/veya bulguları vardır. LVEF korunmuştur (%40-50 ve üzerindedir). LVEF’nin hangi sınır değerlerde korunmuş kabul edileceği konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. LVEF, atım hacminin ilgili ventriküldeki diyastol sonu hacmine bölünmesiyle elde edilmektedir; dolayısıyla LVEF, esas olarak söz konusu ventrikülün diyastol sonu hacmi (yani kalpteki dilatasyon) tarafından belirlenmektedir. Genişlemiş ya da normal sol ventrikül diyastol sonu hacimleri arasındaki ayırmda, LVEF değerinin %40’ın altında ya da üstünde olması temel alınmaktadır. Bu ayırımın başlıca ortaya çıkma nedeni, geçmişte değerlendirme amacıyla hastaneye yatırılan ya da klinik çalışmalara katılan hastaların çoğunda kalp dilatasyonu olması ve LVEF değerinin %35 ve 40’ın altında olmasıdır (3).

KY bulunan hastaların çoğunda dinlenme ya da egzersiz sırasında hem sistolik, hem de diyastolik işlev bozukluğu kanıtları vardır. Diyastolik ve sistolik kalp yetersizliği birbirinden ayrı ele alınmamalıdır (4).

Diyastolik KY’ni tanımlamak için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY (HFPEF: heart failure with preserved ejection fraction), normal ejeksiyon fraksiyonlu KY (HFNEF: heart failure with normal ejection fraction) ya da korunmuş sistolik işlevli KY (HFPSF: heart failure with preserved systolic function) gibi başka bazı terimler de kullanılmıştır (3).

IIA.2.3) Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer terimler

KY bulunan hastalarla ilgili olarak, etiyolojik açıdan anlamlı olmayan başka birçok terim kullanılmıştır. İleriye doğru ve geriye doğru KY, akut KY ve kardiyojenik şok gibi terimler, bazı koşullarda doku perfüzyonu ve sol atriyal basınç artışının patofizyolojiye katkıda bulunabileceği kavramını ifade eden eski terimlerdir. Önyük ve ardyük ise sol ve/veya sağ atriyal basınçlarla bağlantılı (çoğu zaman hacimde aşırı yüklenmeyi

yansıtan) ve miyokardın çalışmasıyla bağlantılı (basınç aşırı yükünü ya da yüksek impedansı yansıtan) terimlerdir (3).

Ancak, genellikle bu parametrelerin hassas ölçümü yapılamamaktadır. Sağ ve sol KY sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyonun ağır bastığı, sıvı retansiyonu sonucu sırasıyla ayak bileklerinde şişme ya da pulmoner ödem bulgularıyla ortaya çıkan durumlara atıfta bulunmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin en yaygın nedeni, LV yetersizliğine bağlı olarak gelişen pulmoner arter basıncındaki artıştır (3).

Yüksek ve düşük debili KY, bir dizi özgül tıbbi durumun KY bulgu ve semptomlarını taklit eden bir klinik tabloya yol açtığı gözlemine dayanmaktadır. KY'yi taklit eden yüksek debili durumların yaygın nedenleri anemi, tirotoksikoz, sepsisemi, karaciğer yetersizliği, arteriyovenöz şantlar, Paget hastalığı ve beriberidir. Bu durumlarda başlıca anormallik birincil kalp hastalığı değildir ve tablo tedaviyle geri çevrilebilir. Bu gibi tabloları, dolaşımda yüksek debi ile seyreden durumlara bağlı ikincil KY olarak isimlendirmek daha doğrudur ve bunlar tedavi edilebildikleri için ve KY tanısında dışlanmaları gerektiği için önemlidir (3).

Hafif, orta şiddette ya da şiddetli KY, klinik semptomatik tanımlamada kullanılır ve hafif KY önemli boyutlarda dispne ya da halsizlik bulunmaksızın hareket edebilen hastaları, şiddetli KY belirgin ölçüde semptomatik olan ve sık sık tıbbi bakım uygulanması gereken hastaları, orta şiddette KY ise geriye kalan hasta grubunu tanımlar (1,3).

KY şiddetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırmaya başvurulmaktadır (Çizelge 2.1). Bunlardan birinde, semptomlar ve egzersiz kapasitesi temel alınmaktadır [New York Kalp Birliği (NYHA: New York Heart Association) işlevsel sınıflandırması (5,6)]. NYHA sınıflandırmasının klinikte yararlı olduğu görülmüştür ve randomize çalışmaların çoğunda rutin olarak bu sınıflandırma kullanılmaktadır. Diğer, KY'yi yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır. Belirgin KY bulunan hastaların hepsi C ve D evrelerindedir (1,3).

IIA.3) KALP YETERSİZLİĞİ EPİDEMİYOLOJİSİ

KY sendromu ülkemizde ve dünyada ciddi ve halen büyümekte olan bir halk sağlığı sorunudur. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 5 milyon KY hastasının var olduğu ve her yıl 550.000 kişinin KY sendromu tanısı aldığı bilinmektedir. 2001'de ABD'de yaklaşık 53.000 kişinin primer ölüm nedeninin KY olduğu saptanmıştır (1,7).

Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin temsil ettiği ülkelerde toplam nüfus 900 milyon üzerindedir ve bu 51 ülkede KY'li en az 15 milyon hasta bulunmaktadır. Asemptomatik ventrikül işlev bozukluğu olan hasta sayıları da benzer düzeydedir; dolayısıyla nüfusun yaklaşık %4'ünde KY ya da asemptomatik ventrikül işlev bozukluğu vardır. KY prevalansı %2 ila %3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında birden yükselerek, 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir. Daha genç yaş gruplarında, KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir (3). Nüfusun yaşlanması, koroner olay gelişen hastalarda sağkalımı uzatmada kaydedilen başarılar ve yüksek risk altındaki kişilerde, ya da ilk olayı atlatarak sağkalan hastalarda (ikincil korunmayla) koroner olayları ertelemeye kaydedilen başarılar nedeniyle toplam KY prevalansı yükselmektedir (8,9).

Çizelge 2.1. Kalp yetmezliğinin yapısal anormalliğe göre (ACC/AHA) yada işlevsel kapasiteyle ilişkili semptomlara göre (NYHA) sınıflandırılması (1).

ACC/AHA kalp yetmezliği evreleri	NYHA işlevsel sınıflandırması
Kalp kasının yapı anormalliği ya da hasarı temelinde kalp yetmezliği evreleri	Semptomları ve fiziksel aktiviteyi temel alan ağırlık derecesi
Evre A : Kalp yetmezliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal yada işlevsel anormallik yok ; Herhangi bir bulgu ya da semptom yok.	Sınıf I : Fiziksel hareket kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Evre B : Kalp yetmezliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.	Sınıf II : Hafif hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Evre C : Semptomatik kalp hastalığı ve altında yatan yapısal kalp hastalığı var.	Sınıf III : Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat, ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
Evre D : Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.	Sınıf IV : Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinliği sürdürmüyor. Dinlenme sırasında semptomlar var. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artıyor.

Ülkemizde kalp yetmezliği sıklığı konusunda Türk Kardiyoloji Derneği tarafından "kalp yetmezliği prevalansı ve prediktörleri (HAPPY)" çalışması 2007'de başlatılmış ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 2010 toplantısında sunulan sonuçlarına göre; 35 - 44 yaş arası kişilerde prevalansın %0,4 (kadın cinsiyet için) ila %0,5 (erkek cinsiyet için) arasında olduğu ve yaşla artan şekilde, 75 yaşından yaşlı kişiler için %9,8 (erkek cinsiyet için) ve %10,9 (kadın cinsiyet için) olduğu tahmin edilmektedir (10).

KY sendromu yaşlı nüfusta daha sık görülmektedir ve nüfusun da giderek yaşlanması bu sendromun insidansının artmasında katkısı bulunmaktadır. Bazı ülkelerde KY'ye bağlı yaşa göre düzeltilmiş mortalite, kısmen modern tedavi yaklaşımları sayesinde giderek düşmektedir (7,11,12).

Gelişmiş ülkelerde KY bulunan hastalarda yaş ortalaması 75'tir. LVEF'in korunmuş olduğu KY (HFPEF), yaşlılarda, kadınlarda, hipertansiyonu ve diyabeti olan kişilerde daha yaygındır. KY, akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve bu hastaların hastaneye yatış maliyetleri ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır (13).

Sonlanım genellikle olumsuzdur, ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir (14,15). Genelde hastaların %50'si 4 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır (3).

IIA.4) SEMPTOMATİK BİR HASTALIK OLARAK KALP YETMEZLİĞİ

KY hastaları fonksiyonel kapasitelerindeki kısıtlanmaya göre şiddeti açısından New York Kalp Birliği [New York Heart Association (NYHA)] tarafından 4 işlevsel sınıfa ayrılmıştır (5). Bu sistemde hastalar semptomların başlamasına neden olan efor miktarına göre 4 sınıftan birine yerleştirilir; dinlenim esnasında olan semptomlar (sınıf IV), hafif egzersizden daha az eforda olan, günlük aktiviteyi kısıtlayan semptomlar (sınıf III), hafif egzersiz ile olan semptomlar (sınıf II), normal insanlarda semptom yaratan efor düzeyinde gelişen semptomlar (sınıf I). Fonksiyonel kapasite, zaman içerisinde bozulma gösterse bile, hastaların çoğunda semptomların tipik olarak kesintisiz bir şekilde kötüleşmesi görülmez. Aksine semptomların ciddiyeti, hastaların ilaçlarında ve beslenmesinde ve hatta ölçülen ventrikül fonksiyonlarında değişiklik olmaksızın, zaman içerisinde dalgalanma eğilimi gösterir.

KY hastalarında egzersiz intoleransının mekanizmaları halen net olarak aydınlatılamamıştır. KY genel olarak hemodinamik bir sendrom olarak bilinse bile, çoğu çalışmada kardiyak performans ile hastaların semptomları arasındaki ilişkinin zayıf olduğu sonucuna varılmıştır. Çok düşük LVEF'e sahip hastalar asemptomatik olabileceği gibi, korunmuş LVEF sahip olan hastalarda ciddi kısıtlanma durumu da görülebilir (1). Fonksiyonel kapasitenin kısıtlanma derecesi ile LVEF arasındaki tutarsızlık tam olarak anlaşılamamıştır, ancak ventrikülün genişleyebilirliği, perikardiyal kısıtlanma, kardiyak ritm anormallikleri, valvüler yetmezlik, ileti anormallikleri, ve sağ ventrikül fonksiyonlardaki değişiklikler, bu hastalarda fonksiyonel kapasiteyi etkileyebilen diğer etmenler arasındadır (16).

Ek olarak, birçok kalp dışı neden egzersiz intoleransına katkıda bulunabilir. Periferik vasküler fonksiyon, iskelet kası fizyolojisi, pulmoner dinamikler, nöro hormonal ve refleks otonomik aktivite ve renal sodyum tutulumu gibi faktörler bu nedenler arasında bulunmaktadır, ancak nedenler sadece bunlar ile kısıtlı değildir. Bu kalp dışı nedenlerin varlığı, KY'li hastalarda medikal tedavi ile hemodinamik iyileşme sağlansa bile, bu hastalarda bunun klinik yansımasının hemen olmamasını açıklayabilir. Farmakolojik girişimler ile, hemodinamik olarak hızlı değişiklikler sağlansa bile bu hastalarda semptom ve bulguların düzelmesi haftalar veya ayları bulabildiği gibi, hiçbir değişiklik de görülmeyebilir.

IIA.5) İLERLEYİCİ BİR HASTALIK OLARAK KALP YETMEZLİĞİ

Belirlenebilen yeni bir kardiyak hasar olmasa dahi, miyokardiyal bir hasar ve/veya stres aracılığı ile başlayan sol ventrikül disfonksiyonu, genellikle ilerleyici bir seyir izler. Bu ilerleyici seyrin ana sonucu LV'de geometrik ve yapısal olan, dilatasyon ve/veya hipertrofi gibi olan değişikliklerdir. Bu ilerleyici seyir "kalbin yeniden şekillenmesi (cardiac remodelling)" olarak isimlendirilir. Kalbin büyüklüğü ve yapısında olan bu değişiklikler, sadece yetersizlik olan kalpte hemodinamik stresi arttırmak ile kalmadığı gibi, mekanik performansını da baskılar ve mitral kapaktan geriye doğru olan kaçak akımı da artırır. Bu etkiler, yeniden şekillenme sürecini devam ettirir ve hızlandırır. Kalbin yeniden şekillenmesi, semptomların gelişiminden önce başlar ve tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesine neden olur. Koroner arter hastalığının ilerlemesi, diyabetes mellitus, hipertansiyon veya atriyal fibrillasyon başlangıcı KY'nin progresyonuna neden olabilir (1,3).

Amerikan Kalp Cemiyeti / Amerikan Kardiyoloji Koleji (AHA/ACC) kılavuzları kalp yetmezliği sendromunu, oluşum ve gelişimi açısından 4 evre altında incelemektedir (1) (Çizelge 2.1).

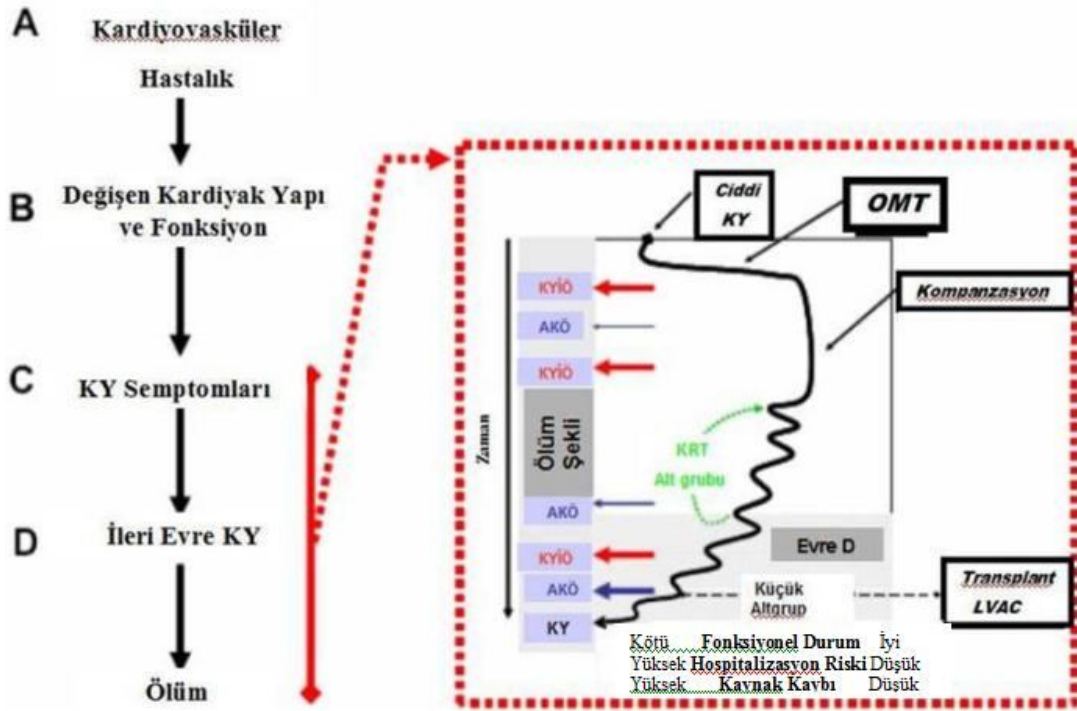
Evre D kalp yetersizliği bulunan kişiler, dirençli KY semptomları bulunan, progresif düşkünlüğe doğru bir seyir izleyen, azalmış fonksiyonel kapasiteleri olan, volüm yüklenmesi, ritm problemleri, KY'ne ve KY tedavisine bağlı komplikasyonlar (kardiyorenal sendrom, medikasyon yan etkileri, pulmoner emboli, antikoagülasyon komplikasyonları ve diğer komplikasyonlar) nedeniyle sık hastaneye yatış gerektiren, sık poliklinik ziyaretleri yoluyla hastaneye yatırmadan kaçınılan hastaları kapsar (1,3).

İleri evre kalp yetmezliği hastaları daha sık de-stabilizasyon nedeniyle ve diğer medikal nedenlerle daha sık hastaneye yatışı olan kalp yetmezliği hastalarıdır. Bu evreye gidiş dereceli olmakla beraber, daha önceden stabil durumda olan bir kalp yetmezliği hastasının, “izole bir neden” dolayısı ile mi, yoksa, bu “ileri evre kalp yetmezliğine” progresyon nedeniyle mi ilerlediğini tam olarak saptamak güçtür. Sık hastaneye yatışların ve sık sağlık harcamalarının olduğu bu evrede olan hastaların tanımlanması, bu hastalarda daha palyatif yaklaşımın sağlanabilmesi açısından önemlidir. Bu nedenle çeşitli kılavuzlar tarafından ileri evre kalp yetmezliği hastaları farklı şekillerde tanımlanmıştır. Çizelge 2.2’de Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) tarafından tanımlanmış ileri evre kalp yetmezliği tanımlaması yer almaktadır (17).

“Akut dekompanse kalp yetmezliği” nin, ileri evre kalp yetmezliği anlamına gelmediği kuralının altı mutlaka çizilmelidir. İleri evre kalp yetmezliğinin tanımlanmasında tek başına güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Optimal medikal tedavi altında, klinik, ekokardiyografik, hemodinamik, fonksiyonel ve biyo-belirteç parametreleri ile ileri evre kalp yetmezliği hastaları tanımlanabilir (17).

Miyokard yapı anormallikleri şu üç sonuçtan birine neden olur: 1) Hastalar semptomların gelişmesinden önce ölebilir (Evre A veya B’de iken). 2) Hastaların semptomları, tedavi ile kontrol altına alınabilir. 3) Hastalar progresif KY nedeniyle ölebilirler (Şekil 2.1).

Sol ventrikülün yeniden şekillenmesinde birçok faktör rol oynamakta olduğu gibi, nörohormonal aktivasyonun önemli bir rol oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur. KY’li hastalarda, kalbin yapısına ve işlevlerine olumsuz etkide bulunan norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin, vazopressin ve sitokinlerin kanda artmış düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Bu nörohormonal faktörlerin, sodyum retansiyonu ve vazokonstriksiyon aracılığı ile kalpte olan hemodinamik stresi arttırmalarının yanı sıra, direkt olarak miyokard üzerinde toksik etki oluşturarak ve miyokardiyal fibrözise neden olarak kalbin yapısında değişikliklere ve yetersizlik olan kalbin performansında daha da azalmaya neden oldukları bilinmektedir. Nörohormonal aktivasyonun miyositler, interstisyel hücreler üzerinde oluşturdukları zararlı etkileri ve bu hücrelerin fenotipini değiştirdikleri bilinmektedir (1,3,17).



Şekil 2.1. Kalp yetersizliği evreleri ve seyir.

Evre A KY: kardiyovasküler hastalık varlığı. Evre B KY: asemptomatik hasta, ancak kardiyak yapı ve fonksiyon değişiklikleri mevcut. Evre C KY: semptomatik KY. Evre D KY: ileri evre KY. İleri evre KY durumunda dalgalanımlı ancak kötü gidişli bir klinik söz konusudur. Kimi hasta OMT (optimal medikal tedavi) ve bazen kardiyak resenkronizasyon ile kompanse halde iken, ciddi KY semptomları ile tekrar tekrar başvuruda bulunabilirler. Hastaların bir kısmına transplant ve sol ventrikül asist cihazı (LVAC) uygulanabilir. Kötü fonksiyonel statüye gidiş, sık hastane yatışları ve yüksek kaynak harcamaları ile ilişkilidir. Bu evredeki hastalar, ani kardiyak ölüm (AKÖ), kalp yetmezliği ile ilişkisiz ölüm (KYİÖ) veya ağır KY nedeniyle ölümler nedeniyle kaybedilirler (17).

Çizelge 2.2. ESC'ye göre (European Society of Cardiology) ileri evre kalp yetmezliği tanımlaması (17).

- NYHA sınıf III veya IV semptomların olması
- Volüm yüklenmesi ve/veya periferik hipoperfüzyon hecmelerinin olması
- Ciddi kardiyak disfonksiyonun objektif bulguları (EF < %30, Doppler psödonormal veya restriktif patern, PKKB>16 mmHg veya Sağ atriyal basınç > 12 mmHg olması)
- Ciddi derecede kısıtlanmış fonksiyonel kapasite (egzersiz kısıtlılığı, 6 dk yürüme testinde 300 metre altında yürüme, pik oksijen tüketiminin 12-14mL/kg/dk altında olması)
- Kalp yetmezliği nedeniyle yatışlar (Son 6 ayda 1'den fazla)
- Diüretiklerin, RAAS antagonistlerinin, beta blokörlerin, optimize ediliyor olmasına rağmen ve CRT yapılmış olmasına rağmen veya optimal medikal tedavinin hasta tarafından tolere edilemiyor olmasına bağlı olarak, yukarıda sayılan faktörlerin bu hastalarda devam etmesi

Kısaltmalar: NYHA: New York Heart Association, EF: ejeksiyon fraksiyonu, PKKB: pulmoner kapiller kama basıncı, RAAS: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi, CRT: Cardiac resynchronization therapy.

IIA.6) KALP YETERSİZLİĞİNİN ETİYOLOJİSİ

Kalpte başlıca işlevsel bozukluk nedenleri, kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış ya da atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesidir. Koroner arter hastalığı en yaygın miyokard hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (8,18). Hastaların %10'unda kapak hastalığı, %10'unda da kardiyomiyopati vardır (Çizelge 2.3).

Kardiyomiyopati [koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon, kapak hastalığı ya da doğumsal kalp hastalığı bulunmayan bir hastada], birincil olarak miyokardın tutulmasına bağlı olarak gelişen, kalpte belirgin yapısal ve işlevsel anormalliğin olduğu bir hastalıktır (19).

IIA.7) KALP YETERSİZLİĞİ TANISI

Sir Thomas Lewis 1933'te kalp yetersizliği konusundaki ders kitabında şunu dile getirmiştir: “Kardiyovasküler tıpta en önemli nokta kalp yetersizliğini erken evrede saptayabilmektir” (20). Bu bölümde kalp yetersizliği semptom ve bulgularına ve de ilgili diyagnostik gereçlere değinilecektir.

IIA.7.1) Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları

KY semptom ve bulguları, hastaların hekime başvurma nedeni olduğu için erken tanıda belirleyici önem taşımaktadır. İyi bir öykü almak ve fizik muayene konusunda ustalaşmak çok önemlidir (Çizelge 2.4). Nefes darlığı, yorgunluk ve halsizlik tipik belirtilerdir. Klinik KY bulguları (Çizelge 2.5) gözlem, palpasyon ve oskültasyonu kapsayan dikkatli bir klinik muayeneye değerlendirilmelidir (21,22). Klinik KY kuşkusu daima daha objektif testlerle, özellikle kalp işlevini değerlendirmeyi hedef alan incelemelerle doğrulanmalıdır.

IIA.7.2) Kalp yetersizliği semptomlarının nedenleri

KY semptomlarının kökeni tam olarak anlaşılamamıştır (23,24). Akut KY bağlamında gelişen ve aşırı sıvı yüklenmesi kanıtları olan pulmoner ödem ve nefes darlığından, pulmoner kapiller basınç artışının sorumlu olduğu açıktır. Buna karşılık, kronik KY bulunan kişilerde egzersiz sırasında yapılan incelemeler, kapiller basınçla egzersiz performansı arasında yalnızca zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (1,3).

KY sürecinin sonunda, vücuttaki organların neredeyse hepsinde patolojik gelişmeler oluşmaktadır. Yorgunluk ve halsizlik sık bildirilen, ancak birden çok nedeni olabilen özgül olmayan semptomlardır. İskelet kasında kitle ve güç kaybı geç bir bulgudur (24,25). İskelet kasından gelen sinyaller genellikle beyin tarafından nefes darlığı ya da halsizlik olarak yorumlanmaktadır. Bu, KY hastalarında tedaviye yanıtın neden yavaş olduğunu açıklayabilen nedenlerden biri olabilir; iskelet kası kalitesinin eski haline ulaşması gerekmektedir. KY'de yaygın görülen mitral regürjitasyon derecesindeki değişkenlik ya da geçici disritmi de nefes darlığını ağırlaştırıcıdır (1,3).

Çizelge 2.3. Kalp kası hastalığına (Miyokard hastalığı) bağlı yaygın kalp yetersizliği nedenleri (3).

Koroner kalp hastalığı : Birçok belirti ve bulgu
Hipertansiyon : Çoğu zaman sol ventrikül hipertrofisi ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonuyla bağlantılı
Kardiyomiyopatiler : Ailesel/genetik ya da ailesel olmayan/genetik olmayanlar (miyokardit gibi edinilmiş olgular dahil) Hipertrofik (HKM), dilate (DKM), restriktif (RKM), aritmojenik sağ ventrikül (ARVKM), sınıflandırılmamış
İlaçlar : β -blokerler, kalsiyum antagonistleri, antiaritmikler, sitotoksik ilaçlar
Toksinler : Alkol, madde, kokain, eser maddeler (civa, kobalt, arsenik)
Endokrin : Diyabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, Cushing sendromu, adrenal yetersizlik, aşırı büyüme hormonu, feokromositoma
Nütrisyonel : Tiamin, selenyum, karnitin eksikliği, obezite, kaşeksi
İnfiltratif : Sarkoidoz, amiloidoz, hemokromatoz, bağ dokusu hastalığı
Diğer : Chagas hastalığı, HIV enfeksiyonu, peripartum kardiyomiyopati, son evre böbrek yetmezliği

Çizelge 2.4. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda klinik öykünün başlıca özellikleri (3).

Semptomlar	Nefes darlığı Halsizlik Angina, çarpıntı, senkop	(ortopne, paroksizmal, noktürnal dispne) (yorgunluk, bitkinlik)
Kardiyovasküler olaylar	Koroner kalp hastalığı Miyokart infarktüsü Girişim Diğer cerrahi girişimler İnme yada periferik vasküler hastalık Valvüler hastalık ya da işlev bozukluğu	Tromboliz PKG KABG
Risk profili	Aile öyküsü, sigara içme, hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet	
Güncel ve önceki tedaviye yanıt		

Çizelge 2.5. Kalp yetersizliği bulunan hastalarda klinik muayenede başlıca özellikler (3).

Görünüm	Uyanıklık, beslenme durumu, ağırlık
Nabız	Hızı, ritmi ve karakteri
Kan Basıncı	Sistolik, diyastolik, nabız basıncı
Aşırı sıvı yüklenmesi	Jügüler venöz basınç, Periferik ödem (ayak bilekleri ve sakrum), hepatomegali, asit
Akciğerler	Solunum hızı, raller, Plevral efüzyon
Kalp	Apeksin yer değiştirmesi, Gallop ritmi, üçüncü kalp sesi, Valvüler işlev bozukluğunu düşündüren üfürümler

IIA.7.3) Semptomlar ve kalp yetersizliğinin ağırlık derecesi

Semptomlarla kardiyak işlev bozukluğu arasında zayıf bir ilişki vardır. Semptomlar tedaviden sonra devam ediyorsa kötü prognozla daha yakından ilişkilidir. KY'nin ağırlık derecesini semptomlara dayalı bir şekilde sınıflandırma, tedavinin etkilerini izlemekte kullanılabilir. Bununla birlikte, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEI), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), β -blokerler ya da aldosteron antagonistleri gibi ilaçların mortalite üzerindeki etkisi semptomlarla yakından ilişkili olmadığı için, bu nörohormonal inhibitörlerin optimal titrasyonunda tek başına semptomlar temel alınmamalıdır. Hastalara tolere edebildikleri optimal doz uygulanmalıdır (1,3).

Kalp yetersizliğinin ağırlık derecesi sınıflandırırken çoğu zaman NYHA işlevsel sınıflandırması kullanılır. Daha yeni bir sınıflandırmada kalbin yapısı ve semptomlar temel alınmaktadır. Miyokard enfarktüsü bulunan hastalarda ise, KY'nin ağırlık derecesini değerlendiren diğer iki sınıflandırma olan Killip ve Forrester sınıflandırmalarına başvurulmaktadır (26,27) (Çizelge 2. 6).

IIA.7.4) Kalp yetersizliği tanısı için algoritma

Şekil 2.2'de KY ya da LV işlev bozukluğu tanısı için bir algoritma sunulmuştur. Tek başına KY'nin tanısını yapmak yeterli değildir. Hastaların çoğuna genel KY tedavisi gerekli olsa da, bazı nedenler için özgül tedavi gerekebileceği ve düzeltme mümkün olabileceği için, KY'nin nedenini saptamaya yönelik incelemeler de yapılmalıdır (1,3).

IIA.7.4.1) Tanısal teknikler

KY tanısını doğrulama ya da dışlamada rutin olarak birkaç tanısal test kullanılmaktadır (Çizelge 2.7). Genellikle tanısal testler EF'de azalma bulunan KY hastalarında daha duyarlıdır. EF korunmuş olan KY (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFPEF)) bulunan hastalarda tanısal bulgular çoğu zaman daha belirsizdir. Ekokardiyografi sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunu değerlendirmede kullanılan en yararlı yöntemdir (1,3).

KY bulunan hastalarda aşağıdaki incelemelerin yapılmasının uygun olacağı düşünülmektedir.

IIA.7.4.1.1) Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinden kuşku edilen bütün hastalarda elektrokardiyografi (EKG) yapılmalıdır. KY'den kuşku duyulan hastalarda elektrokardiyografik değişiklikler yaygındır (Çizelge 2.8). KY varlığı açısından anormal EKG sonucunun tahmin değeri düşüktür. EKG'nin bütünüyle normal olması durumunda, KY özellikle de sistolik işlev bozukluğu olasılığı çok düşüktür (<%10) (1,3).

IIA.7.4.1.2) Toraks grafisi

Kalp yetersizliğinde toraks grafisi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Pulmoner konjesyonun değerlendirilmesine olanak verir ve dispneye yol açan önemli bazı pulmoner ya da torasik nedenleri ortaya çıkarabilir. Toraks grafisi (iki düzlemli) kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevrada sıvı birikiminin saptanmasında yararlıdır ve dispneye katkı yapan pulmoner hastalık ya da enfeksiyonları da gösterebilir (Çizelge 2.9). Konjesyon dışındaki bulgular, yalnızca tipik semptom ve

bulgular olmaları durumunda KY için tahmin göstergesi sayılmaktadır. Yalnızca akut KY’de değil, kronik KY’de de kardiyomegali bulunmayabilir (1,3).

IIA.7.4.1.3) Laboratuvar testleri

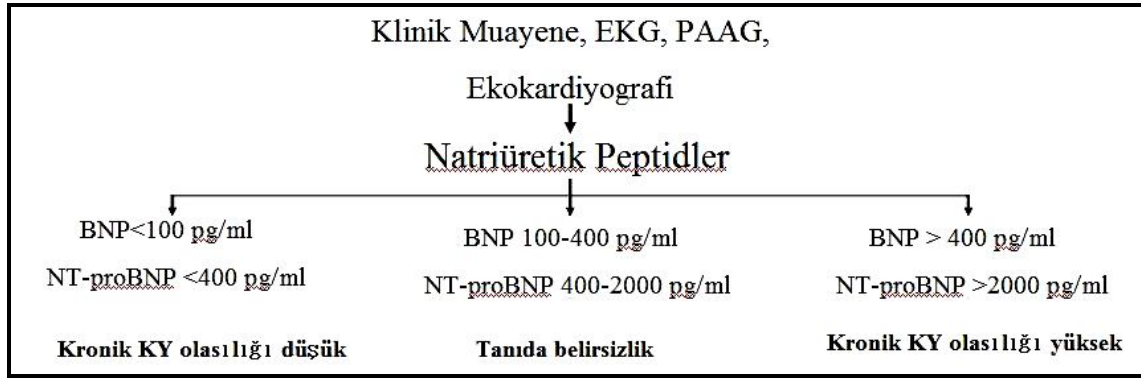
KY’den kuşkulanan hastalarda rutin tanısal değerlendirmede, tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR), glukoz, karaciğer işlev testleri ve idrar tahlili yapılır. Ek testlerde klinik tablo göz önünde bulundurulmalıdır (Çizelge 2.10). Tedavi edilmeyen hafif ya da orta şiddetteki KY’de belirgin hematolojik ya da elektrolit anormallikleri sık görülmez, ancak, özellikle diüretik ve ADEI/ARB/aldosteron antagonist tedavisi uygulanan hastalarda hafif anemi, hiponatremi, hiperpotasemi ve böbrek işlevinde azalma yaygındır. KY için ilaç tedavisi gören hastalarda tedavinin başlatılması, doz yükseltme ve izleme evrelerinde gerekli laboratuvar incelemeleriyle takip belirleyici önem taşır (1,3).

IIA.7.4.1.3.1) Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları, KY tanısında ve kesinleşmiş kronik KY hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma/taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaların belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve ayarlanmasında, natriüretik peptidlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada değerlerin normal saptanmasının negatif tahmin değeri yüksektir ve semptomlardan KY’nin sorumlu olma olasılığını azaltır. Bu, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemlidir. Optimal tedaviye rağmen, natriüretik peptid düzeylerinin yüksek olması zayıf prognoza işaret edebilir (1,3).

KY tanı ve tedavisinde kullanılabilecek testler olarak B tipi natriüretik peptid (BNP) ve amino terminal pro-BNP (NT-proBNP) ölçümleri bulunmaktadır (28,29) (Şekil 2.2). Miyokard duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak bu değerler yükselmektedir. LV sistolik işlevi korunan hastalarda değerler genellikle daha düşüktür.

Acil serviste KY tanısı için yaygın olarak kullanılan bu iki natriüretik peptid değerlendirmesinde kabul edilmiş kesin sınır değerler bulunmamaktadır Natriüretik peptidlerin yarılanma ömürlerinin göreceli uzun olması nedeniyle, LV dolum basıncındaki ani değişiklikler natriüretik peptid düzeylerine yansımayabilmektedir. Natriüretik peptid düzeylerinde artışla bağlantılı KY dışındaki durumlar arasında LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis ve enfeksiyon bulunmaktadır. Natriüretik peptidler hastaneden taburcu edilme öncesinde, prognoz değerlendirmesinde ve KY tedavisinin etkinliğini izlemede de yararlı olabilir (30,31). NT-Pro-BNP ile kalp yetmezliğinde fonksiyonel kapasitenin belirlenmesi ve ekokardiyografik parametrelerle olan ilişkisini araştıran çalışmalara yazımızın sonraki bölümlerinde yer verilecektir.



Şekil 2.2. Kalp yetmezliği düşündürülen bulguları olan semptomatik tedavi uygulanmamış hastalarda, natriüretik peptidlerle KY tanısı için akış şeması (3).

Çizelge 2.6. Akut miyokard infarktüsü bağlamında kalp yetersizliğinin ağırlık derecesini değerlendiren iki sınıflandırma (3).

Killip sınıflandırması	Forrester sınıflandırması
Akut miyokard infarktüsü tedavisinde klinik açıdan dolaşım bozukluğunun ağırlık derecesini hesaplamak amacıyla tasarlanmıştır.	Akut miyokard infarktüsünde klinik ve hemodinamik statüyü betimlemek amacıyla tasarlanmıştır.
Evre I : Kalp yetmezliği yok. Klinik kardiyak depompanzasyon bulguları yok	1. Normal perfüzyon ve pulmoner kapiler kama basıncı (PCWP – tahmini sol atriyal basınç)
Evre II : Kalp yetmezliği mevcut. Tanısal ölçütleri, raller, S3 gallop ve pulmoner venöz hipertansiyonudur. Akciğer alanlarının alt yarısında yaş rallerin olduğu pulmoner konjesyon.	2. Yetersiz perfüzyon ve düşük PCWP (hipovolemi)
Evre III : Şiddetli kalp yetersizliği. Bütün akciğer alanlarında rallerin olduğu aşikar pulmoner ödem	3. Neredeyse normal perfüzyon ve yüksek PCWP (pulmoner ödem)
Evre IV : Kardiyojenik şok. Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg) ve oligüri, siyanoz ve terleme gibi periferik vazokonstriksiyon bulguları vardır.	4. Yetersiz perfüzyon ve yüksek PCWP (kardiyojenik şok)

Çizelge 2.7. Kalp yetersizliğini destekleyen tanısal değerlendirmeler (3).

Değerlendirme	Kalp yetersizliği tanısı	
	Varsa destekler	Normalse ya da yoksa karşı kanıt
Uyumlu semptomlar	++	++
Uyumlu olgular	++	+
Ekokardiyografide kardiyak işlev bozukluğu	+++	+++
Tedavi ile semptom ya da bulgulara yanıt alınması	+++	++
EKG		++
Normal		+
Anormal	++	+
Disritmik	+++	
Laboratuvar		
BNP/NT-proBNP yüksek	+++	+
BNP/NT-proBNP düşük/normal	+	+++
Hiponatremi	+	+
Böbrek işlev bozukluğu	+	+
Troponin değerlerinde hafif yükselme	+	+
Toraks grafisi		
Pulmoner konjesyon	+++	+
Egzersiz kapasitesinde azalma	+++	++
Anormal akciğer işlev testi	+	+
Dinlenme sırasında hemodinamik anormallikler	+++	++

+ - biraz önemli ; ++ - orta derecede önemli ; +++ - çok önemli

Çizelge 2.8. Kalp yetersizliğinde yaygın EKG anormallikleri (3).

Anormallik	Nedenleri	Klinik anlamı
Sinüs taşikardisi	Dekompanse KY, anemi, ateş, hipertroidi	Klinik değerlendirme Laboratuvar incelemeleri
Sinüs bradikardisi	β – blokerler, digoksin, Antiaritmikler, Hipotroidi, Hasta sinüs sendromu	İlaç tedavisini değerlendirin Laboratuvar incelemeleri
Atriyal taşikardi / flutter / fibrillasyon	Hipertroidi, enfeksiyon, mitral kapak hastalıkları, Dekompanse KY, infarktüs	AV iletimi yavaşlatın, farmakolojik kardiyoversiyon, kateterle ablasyon, antikoagülasyon
Ventrikül aritmileri	İskemi, infarktüs, kardiyomiyopati, miyokardit, hipopotesami, hipomagnezemi Dijital aşırı dozu	Laboratuvar incelemeleri, Egzersiz testi, perfüzyon çalışmaları, koroner anjiyografi, elektrofizyolojik testler, ICD
İskemi / İnfarktüs	Koroner kalp hastalığı	Eko, troponinler, koroner anjiyografi, revaskülarizasyon
Q dalgaları	İnfarktüs, hipertrofik kardiyomiyopati LBBB, pre-eksitasyon	Eko, koroner anjiyografi
LV hipertrofisi	Hipertansiyon, aort kapağı hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati	Eko / Doppler
AV blok	İnfarktüs, ilaç toksisitesi, miyokardit, sarkoidoz, Lyme hastalığı	İlaç tedavisini değerlendirin, pacemaker, sistemik hastalık
Mikrovoltaj	Obezite, amfizem, perikardiyal efüzyon, amiloidoz	Eko, toraks grafisi
QRS uzunluğu > 120 msn – LBBB morfolojisi	Elektriksel ve mekanik dissenkroni	Eko Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Çizelge 2.9. Kalp yetersizliğinde yaygın toraks grafisi anormallikleri (3).

Anormallik	Nedenleri	Klinik anlamı
Kardiyomegali	LV, RV, atriyumlarda dilatasyon, Perikardiyal efüzyon	Eko / Doppler
Ventrikül hipertrofisi	Hipertansiyon, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiopati	Eko / Doppler
Normal akciğer bulguları	Pulmoner konjesyon olasılığı düşük	Tanıyı yeniden değerlendirin (tedavi uygulanmamışsa) Ciddi akciğer hastalığı olasılığı düşük
Pulmoner venöz konjesyon	LV dolum basıncı artışı	Sol kalp yetersizliği doğrulanır
İnterstisyel ödem	LV dolum basıncı artışı	Sol kalp yetersizliği doğrulanır
Plevral efüzyon	Dolum basıncı artışı Bilateral ise KY olasılığı yüksek Pulmoner enfeksiyon, cerrahi girişim ya da habis efüzyon	Çoksa kalp dışı etiyolojileri düşünün, Çoksa tanı ve tedavi merkezlerini düşünün
Kerley B çizgileri	Lenfatik basınç artışı	Mitral stenoz ya da kronik KY
Aşırı havalanma görülen akciğer alanları	Amfizem yada pulmoner emboli	Spiral BT, spirometri Eko
Pulmoner enfeksiyon	Pnömoni pulmoner konjesyona bağlı ikincil olgu olabilir	Hem enfeksiyonu, hem de KY'yi tedavi edin
Pulmoner infiltrasyon	Sistemik hastalık	Tanısal incelemeler

Çizelge 2.10. Kalp yetersizliğinde yaygın laboratuvar testi anormallikleri (3).

Anormallik	Nedenleri	Anormallik	Nedenleri
Serum kreatinin artışı (>150 µmol/L)	Böbrek hastalığı ADEI/ARB, aldosteron blokerleri	BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 400 pg/mL	Normal duvar stresi
Anemi (erkeklerde 13, kadınlarda 12 g/dL)	Kronik KY, hemodilüsyon, demir kaybı ya da yetersiz demir kullanımı, böbrek yetersizliği, kronik hastalıklar	BNP>400 pg/mL, NT-proBNP>2000 pg/mL	Ventrikül duvar stresinde artış
Hiponatremi (< 135 mmol/L)	Kronik KY, hemodilüsyon, AVP salımı, diüretikler	Albümin yüksekliği(>45g/L) Albümin düşüklüğü(<30g/L) Transaminazlarda yükselme	Dehidratasyon, miyelom, Yetersiz beslenme, böbreklerden kayıp, Karaciğer işlev bozukluğu, Sağ kalp yetersizliği, İlaç toksisitesi
Hipernatremi (>150 mmol/L)	Hiperglisemi Dehidratasyon	Troponinlerde yükselme	Miyosit nekrozu, uzun süreli iskemi, şiddetli KY, miyokardit, sepsis, böbrek yetersizliği, pulmoner emboli
Hipopotasemi (<3.5 mmol/L)	Diüretikler, ikincil hiperaldosteronizm	Anormal tiroid testleri	Hiper/hipotiroidi Amiodaron
Hiperpotasemi (>5.5 mmol/L)	Böbrek yetersizliği, potasyum desteği, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi blokerleri	İdrar tahlili	Proteinüri, glikozüri, bakteri
Hiperglisemi (>6.5 mmol/L)	Diyabet, insülin direnci	INR>2.5	Antikoagülan aşırı dozu, Karaciğerde konjesyon
Hiperürisemi (>500 µmol/L)	Diüretik tedavisi, gut, malignite	CRP>10mg/L, nötrofilik lökositoz	Enfeksiyon, enflamasyon

Kısaltmalar: ADEI: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokörü, AVP : vazopressin, BNP: beyin natriüretik peptidi, CRP: C-reaktif protein

IIA.7.4.1.3.2) Troponinler

KY kuşkusu olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu (AKS) düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder ve endikasyon varsa revaskülarizasyon potansiyeli değerlendirilmeli ve gerekli tanısal incelemeler yapılmalıdır. Troponin artışı akut miyokarditte de görülür. Şiddetli KY'de ya da AKS'ye bağlı miyokard iskemisi kanıtı bulunmayan hastalardaki KY dekompanseasyonu atakları sırasında ve sepsis gibi durumlarda da kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. KY'de troponin yükselmesine, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesidir (32).

IIA.7.4.1.3.3) Nörohormonal belirteçler

KY'ne başka bazı nörohormonal belirteçlerde de (norepinefrin, renin, aldosteron, endotelin, arginin vazopressin) artış eşlik etmektedir. Yararlı olmakla birlikte, tek tek hastalarda tanısal ya da prognostik amaçlarla nöroendokrin aktivasyonun değerlendirmesi gerekli değildir (1,3).

IIA.7.4.1.4) Ekokardiyografi

Ekokardiyografi terimi pulsed ve sürekli dalgalı Doppler, renkli Doppler ve doku Doppler görüntülemesi (TDI: tissue Doppler imaging) gibi kalbin ultrasonla incelendiği bütün görüntüleme tekniklerini kapsar. Kalp yetersizliği ve/veya kardiyak işlev bozukluğu tanısının ekokardiyografiyle doğrulanması zorunludur ve KY tanısından kuşkulandığında ekokardiyografik inceleme zaman kaybetmeden yapılmalıdır. Ekokardiyografi kolayca ulaşılabilen, non-invazif, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir ve kalp anatomisi (hacimler, geometri, kütle), duvar hareketi ve kapak işlevi konularında kapsamlı bilgiler sağlar. Bu incelemeyle KY etiyolojisine ilişkin temel bilgiler elde edilir. Genelde kalp yetersizliği tanısı konulmuş hastaların ekokardiyogramı da bulunmalıdır. Sistolik işlev bozukluğu bulunan hastalarla, sistolik işlevin korunduğu hastaların ayırt edilmesinde kullanılabilecek en pratik ventrikül işlevi ölçüğü LVEF'dir (normal >%45-50). LVEF büyük ölçüde hacimlere, ard yüke, kalp hızına ve kapak işlevine bağımlı olduğu için, kontraktilite indeksleriyle eşanlamlı değildir. Atım hızı kalp dilatasyonu ve hacim artışıyla sürdürülüyor olabilir. Çizelge 2.11 ve 2.12'de KY'de en yaygın görülen ekokardiyografik ve Doppler anormallikleri sunulmuştur. Sol ventrikül diyastolik işlev değerlendirmesi, KY bulunan hastalarda ventrikül dolum paterni değerlendirmesi kullanılarak diyastolik işlevin değerlendirilmesi, diyastolik işlev ve dolum anormalliklerinin saptanması açısından önemlidir. Diyastolik işlev bozukluğu, bu hastalarda ağır basan işlevsel kalp anormalliğinin işareti olabilir ve kalp yetersizliği tanısı için gerekli üçüncü bileşeni oluşturabilir. Bu konu özellikle LVEF'nin korunduğu semptomatik hastalarda önemlidir.

Sinüs ritmi bulunan hastalarda geleneksel olarak kabul gören anormal üç dolum paterni tipi bulunmaktadır.

- 1) Diyastolik işlev bozukluğunun erken evresinde doruk transmitral E hızında azalma, atriyal kökenli (A) dalga hızında kompensatuvar artış ve buna bağlı olarak E/A oranında azalmayla seyreden miyokardiyal gevşeme "bozukluğu" paterni gözlenebilir; bu, hipertansiyonda ve normal yaşlı kişilerde sık görülür ve genellikle normal ya da düşük LV dolum basınçlarıyla bağlantılıdır.

- 2) Sol atriyal basınç artışı (LV kompliyansında azalma, aşırı hacim yüklenmesi, mitral yetersizlik) olan hastalarda doruk E hızında artış, E deselerasyon zamanında azalma ve belirgin ölçüde yükselmiş bir E/A oranıyla “kısıtlayıcı dolum” paterni gözlenebilir.
- 3) Hastalarda, gevşeme bozukluğu paterni ile kısıtlayıcı dolum paterni arasında yer alan ara bir patern de bulunabilir; E/A oranı ve deselerasyon zamanı normal olabilir. Bu ara patern “psödo-normalleşmiş dolum paterni” olarak adlandırılır. Bu paterni pulmoner venöz akım ya da doku Doppler ile mitral düzlem hareketi görüntülemesi gibi diğer Doppler değişkenlerinin analiziyle normal dolumdan ayırt etmek mümkündür.

Doppler ekokardiyografi, sistolik pulmoner arter basıncının tahmin edilmesine olanak verir. Bu değer de, hastaların çoğunda saptanan doruk triküspid kaçak jet hızı temel alınarak sağ ventrikül sistolik basıncının hesaplanması yoluyla elde edilir. Doppler ekokardiyografi yöntemi ile aort akış hızı zaman integrali (VTI: velocity time integral) ölçümüyle, atım hacminin ve kalp debisinin değerlendirilmesi mümkündür (1,3).

Sistolik kalp yetmezliğinde, konvansiyonel, Doppler, doku Doppler ve strain-strain hızı (doku Doppler veya Speckle Tracking yöntemleri ile elde edilmiş) metodlarının kullanılmış olduğu, fonksiyonel kapasite ve NT-pro-BNP düzeyleri ile ilişkili olabilecek parametrelerin araştırıldığı, ve bu hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalara ilerleyen bölümlerde yer verilecektir.

IIA.7.4.1.4.1) Ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetersizliğinin (EFKKY) ekokardiyografik değerlendirmesi

Ekokardiyografi, EFKKY tanısının doğrulanmasında çok önemli bir rol oynar. EFKKY tanısı konulabilmesi için aşağıdaki üç koşul gerekmektedir:

- 1) Kronik KY bulguları ve/veya semptomları.
- 2) LV sistolik işlevinin normal ya da yalnızca hafif ölçüde anormal olması (LVEF %45 - 50).
- 3) Diyastolik işlev bozukluğu kanıtı (anormal LV gevşemesi ya da diyastolik sertleşme [stiffness]) olması.

IIA.7.4.1.4.2) Transözofajeal ekokardiyografi

Transözofajeal ekokardiyografi (TÖE), transtorasik eko penceresi yetersiz olan hastalarda (obezite, ventilasyon uygulanan hastalar), komplikasyonlu kapak (özellikle aort kapağı, mitral kapak ve mekanik kapak) sorunları olan hastalarda, endokarditten kuşkulanan olgularda, doğumsal kalp hastalığında ya da AF bulunan hastalarda sol atriyal appendikste trombüsün dışlanması için önerilmektedir (1,3).

IIA.7.4.1.4.3) Stres ekokardiyografi

Stres ekokardiyografi (dobutamin ya da egzersiz), iskemiye bağlı ventrikül işlev bozukluğunu saptamakta ve miyokardın canlılığını (viyabilite) değerlendirmede kullanılmaktadır. Miyokard sersemlemesini (stunning) ve hibernasyonunu saptamada ve KY semptomlarıyla kapak anormallikleri arasında bağlantı kurmada da yararlı olabilir(1,3).

Çizelge 2.11. Kalp yetersizliğinde yaygın ekokardiyografik anormallikler (3).

Ölçüm	Anormallik	Klinik Anlamı
LV ejeksiyon fraksiyonu	Azalma (< %45 – 50)	Sistolik işlev bozukluğu
LV işlevi, global ve fokal	Akinezi, hipokinezi, diskinezi	Miyokard infarktüsü / iskemi Kardiyomiyopati, miyokardit
Diyastol sonu çap	Artış (> 55 – 60 mm)	Aşırı hacim yükü KY olasılığı
Sistol sonu çap	Artış (> 45 mm)	Aşırı hacim yükü KY olasılığı
Fraksiyonel kısalma	Azalma (< %25)	Sistolik işlev bozukluğu
Sol atriyum büyüklüğü	Artış (> 40 mm)	Dolum basınçlarında artış Mitral kapak işlev bozukluğu Atrial fibrilasyon
Sol ventrikül kalınlığı	Hipertrofi (> 11 – 12 mm)	Hipertansiyon, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati
Kapak yapısı ve işlevi	Valvüler stenoz ya da kaçak (özellikle aort stenozu ve mitral yetersizlik)	Birincil KY nedeni ya da komplikasyon faktörü olabilir Basınç farklarını ve kaçak oranını değerlendirin Hemodinamik sonuçları değerlendirin Cerrahi girişim üzerinde durun
Mitral diastolik akım profili	Erken ve geç diastolik dolum paternlerinde anormallikler	Diyastolik işlev bozukluğuna işaret eder ve mekanizma konusunda fikir verir
Triküspid kaçak doruk hızı	Artış (> 3 m / sn)	Sağ ventrikül sistolik basınç artışı Pulmoner emboliden şüphelenin
Perikard	Efüzyon, hemoperikard, kalınlaşma	Tamponad, üremi, malignite, sistemik hastalık, akut ya da kronik perikardit, konstriktif perikardit üzerinde durun
Aort akım hızı zaman integrali	Azalma (< 15 cm)	Azalma düşük atım hacmi
İnferiyör vena cava	Dilate geriye doğru akış	Sağ atriyum basınçlarında artış. Sağ ventrikül işlev bozukluğu Hepatik konjesyon

Çizelge 2.12. Doppler ekokardiyografi indeksleri ve ventrikül dolumu (3).

Doppler Endeksleri	Patern	Sonuç
E / A Dalga oranı	Restriktif (> 2 , kısa deselerasyon zamanı $< 115 - 150$ msn) Yavaş gevşeme (< 1) Normal (> 1)	Yüksek dolum basınçları Aşırı hacim yükü Normal dolum basınçları Yetersiz kompliyans Psödonormal olabileceği için sonuç kesin değil
E / Ea	Artmış (> 15) Azalmış (< 8) Orta ($8 - 15$)	Yüksek dolum basınçları Düşük dolum basınçları Sonuç kesin değil
(A mitral – A pulm.) süre	> 30 msn < 30 msn	Normal dolum basınçları Yüksek dolum basınçları
Pulmoner S dalgaları	$> D$ dalgası	Düşük dolum basınçları
Vp	< 45 cm / sn	Gevşeme yavaş
E / Vp	> 2.5 < 2	Yüksek dolum basınçları Normal dolum basınçları
Valsalva manevrası	Psödonormal dolum paterninin anormal dolum paternine dönüşmesi	Sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu koşullarında yüksek dolum basınçlarını ortaya çıkarır

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral akım, A: geç diyastolik mitral akım, Ea: Erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, S: sistolik akım, D: diyastolik akım, Vp: propagasyon akım hızı.

IIA.7.4.1.5) İnvazif olmayan diğer görüntüleme teknikleri

Dinlenme sırasındaki ekokardiyografide yeterli bilgi elde edilemeyen hastalarda ve KAH'tan kuşku edilen hastalarda, invazif olmayan daha ileri görüntüleme teknikleri olarak kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR), kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) ya da radyonüklid görüntüleme kullanılabilir(1,3).

IIA.7.4.1.5.1) Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)

KMR sol ve sağ ventrikül hacimleri, genel kalp işlevi, bölgesel duvar hareketleri, miyokard kalınlığı ölçümü, miyokard kalınlaşması, miyokardın kitle ve tümörleri, kalp kapakları, doğumsal defektler ve perikard hastalığı değerlendirmesinde kullanılan çok amaçlı, doğruluk düzeyi yüksek, tekrarlanabilir, invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir (33,34). Hacim, kitle ve duvar hareketi değerlendirmesinde doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından altın standart olmuştur. Gadolinyum gibi paramanyetik kontrast maddelerin kullanımıyla infarktüs, miyokardit, perikardit, kardiyomiyopati, infiltratif hastalıklar ve depo hastalıklarında enflamasyon, infiltrasyon ve skar oluşumuna ilişkin kanıtlar sağlanabilmektedir. Maliyet, erişim güçlüğü, disritmi ya da implante cihaz bulunan kişiler ve hastanın tolere edememesi kısıtlayıcı öğeleri oluşturmaktadır (1,3).

IIA.7.4.1.5.2) Bilgisayarlı tomografik (BT) görüntüleme

KY bulunan hastalarda invazif olmayan yöntemle koroner anatomi tanısı yararlı olabilir ve koroner anjiyografi kararlarına yardımcı olabilir. BT anjiyografi test öncesi KAH olasılığı düşük ya da orta derecede olan hastalarda ve efor testi ya da görüntülemeli stres testine eşdeğer bir inceleme olarak düşünülebilir (34). BT görüntülemesinde ateroskleroz gösterilmesi yoluyla KAH doğrulanabilir, ancak bu mutlaka iskemi anlamına gelmez (1,3).

IIA.7.4.1.5.3) Radyonüklid ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi LVEF'in belirlenmesinde görece doğru bir yöntem olarak kabul edilmektedir ve çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi bağlamında uygulanarak viabilite ve iskemi konularında bilgi sağlamaktadır. Hacim değerlendirmesinde ya da daha fazla incelik gerektiren sistolik ya da diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararı sınırlıdır (1,3).

IIA.7.4.1.6) Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirmesinde yararlıdır. Altı dakikalık yürüyüş testi, maksimum düzeyin altında işlevsel kapasitenin ve girişime yanıtın değerlendirilmesinde sık kullanılan basit, tekrarlanabilir, kolayca erişilebilir bir araçtır. Tedavi uygulanmayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesiyle semptomatik KY tanısı dışlanabilir. İşyükünde yavaş bir artış öngörülen değiştirilmiş KY protokolü uygulanan bu test, ergometrik bisikletle ya da yürüyüş bandıyla gerçekleştirilebilir. Egzersiz sırasında gaz değişimi analizi yapılması tercih edilen bir yaklaşımdır; yüksek bir tekrarlanabilirlik düzeyiyle egzersizdeki kısıtlanmaların ölçümüne olanak vererek dispnenin kardiyak kökenli mi, yoksa solunum kökenli mi olduğunun ayırt edilmesini sağlar, ventilatuar verimi değerlendirir ve prognozla ilgili bilgi verir. Doruk oksijen tüketimi (doruk VO_2) ve aerobik eşik hastanın işlevsel kapasitesine işaret eden yararlı göstergelerdir ve doruk VO_2 ve VE/VCO_2 eğimi (egzersize verilen ventilatuar yanıt) başta gelen prognoz değişkenleridir. Doruk respiratuar değişim oranı, ulaşılan anaerobik metabolizma düzeyini yansıtan yararlı bir indekstir. Sol kalp yetmezliği olan hastalarda, ekokardiyografinin ve 6 dakika yürüme testinin kullanıldığı çalışmalara ve test ile ilgili detaylı bilgilere yazımızın ilerleyen bölümlerinde yer verilecektir (1,3).

IIA.7.4.1.7) Kardiyak kateterizasyon ve Koroner Anjiyografi

KY hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kateterizasyon gerekli değildir. İnvazif inceleme endikasyonu, genellikle etiyolojiyi açıklığa kavuşturmak ve prognoza ilişkin önemli bilgiler elde etmek istenildiğinde ve revaskülarizasyon düşünülmesi durumunda vardır (1,3).

Koroner anjiyografi, egzersize bağlı anjina öyküsü olan ya da iskemik LV işlev bozukluğundan kuşkulanan hastalarda, kardiyak arrest ardından ve koroner kalp hastalığı açısından risk profili yüksek olan kişilerde düşünülmelidir ve şiddetli KY bulunan seçilmiş bazı hastalarda (şok ya da akut pulmoner ödem) ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen hastalarda acil olarak uygulanması gerekebilir. Etiyolojisi bilinmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, ayrıca cerrahi girişimle düzeltilebilecek şiddetli

mitral regürjitasyon ya da aort kapağı hastalığı kanıtları bulunan kişilerde de koroner anjiyografi ve LV ventrikülografi endikasyonu vardır (1,3).

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada, bu yöntemin KY tanısındaki rolü sınırlıdır. Forrester sınıflandırmasının temelini oluşturur ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kalp nakli öncesinde ya da girişimleri değerlendiren klinik çalışmalarda hemodinamik değerlendirmeler için en doğru yöntemdir (1,3).

Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenleri izlemeye ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli KY bulunan hastalarda tedaviyi izlemeye pulmoner arter kateteri (PAK) uygulanması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir (1,3).

IIA.7.4.1.8) Endomiyokardiyal biyopsi

Özgül bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden (EMB) yararlanılabilir. Klinik kararlarda, eldeki olgu-kontrol çalışmaları ve uzman görüşü açıklamaları temel alınmalıdır. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yeni yayımlanan bir ortak bildiride bu girişimin etiyolojisi bilinmeyen ve ventrikül aritmileri ve/veya AV kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği görüşü dile getirilmiştir (35). Ayrıca amiloid, sarkoid ve hemokromatoz gibi infiltratif süreçlerden kuşulanılan ya da eozinofilik miyokardit ve kökeni bilinmeyen restriktif kardiyomiyopati bulunan hastalarda da EMB üzerinde durulabilir (1,3).

IIA.8) KALP YETERSİZLİĞİ TEDAVİSİ

IIA.8.1) Farmakolojik olmayan tedavi

Özbakım

Özbakım başarılı bir KY tedavisinin bir parçasıdır ve semptomlar, işlevsel kapasite, genel sağlık durumu, morbidite ve prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi vardır. Özbakım, fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir (36). Çizelge 2.13’de kalp yetersizliğinde önemli bazı özbakım becerileri sunulmuştur (1,3).

Çizelge 2.13. Hasta eğitiminde başlıca konular, bunlarla bağlantılı beceriler ve uygun özbakım davranışları (3).

Eğitim konuları	Beceriler ve özbakım davranışları	Eğitim konuları	Beceriler ve özbakım davranışları
Kalp yetersizliği tanımı ve etiyolojisi	Kalp yetersizliğinin nedenini ve semptomların neden ortaya çıktığını anlamak	Cinsel etkinlik	Cinsel etkinlik konusundaki endişelerden kurtulmak ve sorunları sağlık uzmanlarıyla tartışmak
Kalp yetersizliği ve semptom ve bulguları	Bulgu ve semptomları izlemek ve tanımak Vücut ağırlığını her gün kaydetmek ve hızlı kilo artışı fark etmek Hekimin nasıl ve ne zaman haberdar edileceğini bilmek Uygunsa ve tavsiye edildiyse esnek diüretik tedavisi uygulamak	Bağışıklama	Grip ve pnömokok hastalığı gibi enfeksiyonlara karşı bağışıklanmak
Farmakolojik tedavi	İlaçların endikasyon, doz uygulaması ve etkilerini anlamak Reçetelenen her bir ilacın yaygın yan etkilerini fark edebilmek	Uyku ve solunum bozuklukları	Obezlerde vücut ağırlığının azaltılması, sigarayı bırakma ve alkolden kaçınma gibi önleyici davranışları anlamak Uygunsa tedavi seçeneklerini öğrenmek
Risk faktörü modifikasyonu	Sigarayı bırakmanın önemini anlamak Hipertansiyon varsa kan basıncını izlemek Diyabet varsa iyi bir glukoz denetimi sürdürmek Obeziteden kaçınmak	Uyum	Tedavi tavsiyelerini izlemenin önemini anlamak ve tedavi planını uygulama konusundaki kararlılığı sürdürmek
Diyet tavsiyeleri	Hekim tarafından önerildiyse sodyum kısıtlaması Aşırı sıvı alımından kaçınmak Ölçülü alkol tüketimi Malnütrisyonu izlemek ve önlemek	Psikososyal boyutlar	Kalp yetersizliği olan hastalarda depresif semptomların ve bilişsel bozuklukların yaygın ve sosyal desteğin önemli olduğunu anlamak Uygunsa tedavi seçeneklerini öğrenmek
Egzersiz Tavsiyeleri	Fiziksel etkinlik konusundaki endişelerden kurtulmak ve rahatlamak Egzersizin yararlarını anlamak Düzenli egzersiz yapmak	Prognoz	Prognoz faktörlerinin önemini anlamak ve gerçekçi kararlar vermek Uygunsa psikososyal destek almak

IIA.8.2) Farmakolojik tedavi

IIA.8.2.1) Kalp yetersizliği tedavisinde hedefler

KY tanı ve tedavisinde diğer herhangi bir tıbbi durumdan farklı bir hedef yoktur; bu tedavide de morbidite ve mortalite azalması amaçlanır (Çizelge 2.14). Yıllık KY mortalitesi çok yüksek olduğu için, klinik çalışmalarda bu son nokta özellikle vurgulanmaktadır. Hastaların çoğu, özellikle de yaşlılar açısından bağımsız bir yaşam sürdürebilmek, rahatsız edici semptomları yaşamamak ve hastaneye yatırılmamak, yaşam süresini maksimum düzeye çıkartma isteğine eşdeğer olabilir (1,3).

Çizelge 2.14. Kronik kalp yetersizliği tedavisinde hedefler (3).

1. Prognoz	Mortaliteyi azaltmak
2. Morbidite	Semptom ve bulguları gidermek Yaşam kalitesini iyileştirmek Egzersiz kapasitesini artırmak Halsizlik ve nefes darlığını azaltmak Hastaneye yatırılma gereksinimini azaltmak Yaşam sonu bakımı sunmak
3. Önleme	Miyokartta hasar oluşumu Miyokard hasarının ilerlemesi Miyokartta yeniden biçimlenme Semptomların öğrenilmesi ve sıvı retansiyonunun engellenmesi Hastaneye yatış

Kalp yetersizliğinin gelişimini ve ilerlemesini engellemek önde gelen iki hedefi oluşturmaktadır. KY ile ilgili randomize klinik çalışmaların çoğunda, EF'nin $\leq 35-40$ olması temel alınarak sistolik işlev bozukluğu bulunan hastalar değerlendirilmiştir. Bu, görece ihtiyari bir sınır değerdir ve semptomatik KY bulunan ve EF değeri %40 ile 50 arasında değişen geniş bir hasta topluluğuna ilişkin yeterli kanıt bulunmamaktadır (1,3).

Kardiyovasküler nitelikte olan ya da olmayan eşlik eden hastalıkların saptanması ve bunların tedavisi üzerinde durulması belirleyici önem taşımaktadır (3).

Çizelge 2.15'de kalp yetmezliğinde yaygın kullanılan ilaçlar sunulmuştur.

IIA.8.2.2) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ'lar)

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, semptomatik KY bulunan ve LVEF ≤ 40 olan bütün hastalarda ADEİ tedavisi uygulanmalıdır. ADEİ tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel sağlık durumunu düzeltir, ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. Hastaneye yatırılmış hastalarda, ADEİ tedavisi taburcu edilmeden önce başlatılmalıdır (3).

Çizelge 2.15. Kalp yetersizliğinde yaygın kullanılan ilaçlar (3).

	Başlangıç dozu (mg)		Hedef doz (mg)	
ADEİ				
Kaptopril	6.25	t.i.d.	50 – 100	t.i.d.
Enalapril	2.5	b.i.d.	10 – 20	b.i.d.
Lizinopril	2.5 – 5.0	o.d.	20 – 35	o.d.
Ramipril	2.5	o.d.	5	b.i.d.
Trandolapril	0.5	o.d.	4	o.d.
ARB				
Kandesartan	4 ya da 8	o.d.	32	o.d.
Valsartan	40	b.i.d.	160	b.i.d.
Aldosteron antagonisti				
Eplerenon	25	o.d.	50	o.d.
Spironolakton	25	o.d.	25 – 50	o.d.
β-blokör				
Bisoprolol	1.25	o.d.	10	o.d.
Karvedilol	3.125	b.i.d.	25 – 50	b.i.d.
Metoprolol süksinat	12.5 / 25	o.d.	200	o.d.
Nebivolol	1.25	o.d.	10	o.d.

t.i.d. : günde üç kez ; b.i.d. : günde iki kez ; o.d. : günde bir kez.

Kısaltmalar: ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörleri

IIA.8.2.3) β-blokörler

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, semptomatik KY bulunan ve LVEF $\leq$ %40 olan bütün hastalara β-bloker tedavisi uygulanmalıdır. β-bloker tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel sağlık durumunu düzeltir, ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler (3).

IIA.8.2.4) Aldosteron antagonistleri

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, LVEF $\leq$ %35 olan ve semptomatik KY bulunan, bir başka deyişle halen NYHA işlevsel sınıf III ya da IV olan ve hiperpotasemi ya da önemli boyutlarda böbrek işlev bozukluğu bulunmayan bütün hastaların tedavisine düşük doz aldosteron antagonisti de eklenmelidir. Bir ADEİ'yi de kapsayan mevcut tedaviye eklendiğinde aldosteron antagonistleri ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. Hastaneye yatırılmış bu koşullara uygun hastalarda, aldosteron antagonisti tedavisi taburcu edilmeden önce başlatılmalıdır (3).

IIA.8.2.5) Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler)

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, optimum ADEİ ve β- blokör tedavisine rağmen semptomatik olmaya devam eden KY ve LVEF $\leq$ %40 olan bütün hastalarda, eşzamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla bir ARB uygulanması tavsiye edilmektedir. ARB tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel sağlık durumunu düzeltir ve ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır (3).

IIA.8.2.6) Hidralazin ve izosorbid dinitrat (H-ISDN)

LVEF $\leq$ %40 olan semptomatik hastalarda hem ADEİ'lar, hem de ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak H-ISDN kombinasyonu kullanılabilir. ADEİ, β -bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye H-ISDN kombinasyonunun eklenmesi düşünülmelidir. Bu hastalarda H-ISDN tedavisi ölüm riskini azaltabilir (3).

IIA.8.2.7) Digoksin

Semptomatik KY ve AF bulunan hastalarda ventrikül hızındaki artışı yavaşlatmak için digoksin kullanılabilir. AF bulunan ve LVEF $\leq$ %40 olan hastalarda β -bloköre ek olarak ya da ondan önce kalp hızını denetim altına almada kullanılmalıdır (3).

IIA.8.2.8) Diüretikler

KY ve konjesyona ait bulgu ya da semptomları olan hastalarda diüretikler tavsiye edilmektedir (3). Çizelge 2.16'da kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan diüretikler ve dozları belirtilmiştir.

Çizelge 2.16. Kalp yetersizliği olan hastalarda diüretik dozları (3).

Diüretikler	Başlangıç dozu (mg)		Rutin günlük doz (mg)	
Kıvrım Diüretikleri				
Furosemid	20-40		40-240	
Bumetanid	0,5-1,0		1-5	
Tosesamid	5-10		10-20	
Tiazidler				
Bendroflumetiazid	2,5		2,5-10	
Hidroklortiyazid	25		25-100	
Metolazon	2,5		2,5-10	
İndapamid	2,5		2,5-5	
K tutucu Diüretikler				
	+ADEİ/ARB	-ADEİ/ARB	+ADEİ/ARB	-ADEİ/ARB
Spironolakton	12.5-25	50	50	100-200
Amilorid	2.5	5	20	40
Triamteren	25	50	100	200

Kısaltmalar: +ADEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve/veya Anjiyotensin reseptör blokörü varlığında. -ADEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve Anjiyotensin reseptör blokörü yokluğunda.

IIA.8.2.9) Kalp yetersizliği olan hastalarda eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

IIA.8.2.9.1) Antikoagülanlar (K vitamini antagonistleri)

KY ile birlikte kalıcı, inatçı ya da paroksizmal AF bulunan hastalarda, antikoagülasyon kontrendike değilse varfarin (ya da alternatif bir oral antikoagülan) uygulanması tavsiye edilmektedir. Ayarlanmış dozda antikoagülasyon, inme dahil tromboembolik komplikasyon riskini azaltmaktadır (3).

IIA.8.2.9.2) Antitrombositer ilaçlar

AF bulunan hastalarda antitrombositer ilaçlar tromboembolileri önlemede varfarin kadar etkili değildir. KY hastalarında varfarin ile aspirinin karşılaştırıldığı küçük çaplı iki çalışmanın bir araya getirilmiş verilerinin incelendiği bir analizde, aspirin tedavisi uygulanan hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış riskinin varfarin tedavisi uygulananlardan anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (37). KY hastalarında antitrombositer ilaçların aterosklerotik riski azalttığını gösteren kanıt yoktur (3).

IIA.8.2.9.3) HMG CoA redüktaz inhibitörleri (“statinler”)

Yaşlılarda KAH’a bağlı sistolik işlev bozukluğu bulunan semptomatik kronik KY hastalarında, kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatışları azaltmak için statin tedavisi düşünülebilir (3).

IIA.8.3) Cihazlar ve cerrahi girişimler

IIA.8.3.1) Revaskülarizasyon girişimleri, kapak ve ventrikül ameliyatları

Klinik KY semptomları varsa, cerrahi girişimle düzeltilebilir durumlar saptanmalı ve endikasyon varsa düzeltilmelidir. KAH en yaygın KY nedenidir ve LVEF’in bozulduğu KY hastalarının %60-70’inde KAH vardır (38,39). HFPEF’de, KAH daha seyrek görülür, ancak bu hastaların da yarıya yakınında saptanabilir (40). İskemik etiyoloji, yüksek mortalite ve morbidite riskiyle bağlantılıdır.

IIA.8.3.2) Kalp yetersizliği olan hastalarda revaskülarizasyon

KAH bulunan seçilmiş bazı KY hastalarında hem koroner arter by-pass greftleme (KABG), hem de perkütan koroner girişim (PKG) üzerinde durulmalıdır. Revaskülarizasyon yöntemine ilişkin kararlarda eşlik eden hastalıklar, girişimle bağlantılı riskler, koroner anatomi ve revaskülarize edilecek alanda canlı miyokard miktarına ilişkin kanıtlar, LV işlevi ve hemodinamik açıdan anlamlı kapak hastalığı varlığı dikkatle değerlendirilmelidir (3).

IIA.8.3.3) Kapak cerrahisi

Valvüler kalp hastalığı (VKH), KY’nin altında yatan etiyoloji olabileceği gibi, özgül tedavi gerektiren ağırlaştırıcı bir faktör olabilir. LVEF bozukluğu, perioperatif ve postoperatif mortalite açısından önemli bir risk faktörü olsa da, LV işlevi yetersiz olan semptomatik hastalarda cerrahi girişim düşünülebilir (41).

Ameliyat öncesinde gerek KY’yi, gerekse eşlik eden hastalıkları hedef alan optimum ilaç tedavisi belirleyici önem taşımaktadır. Mümkünse acil cerrahi girişimlerden kaçınılmalıdır.

VKH ve KY bulunan hastalarda cerrahi girişim konusunda özgül tavsiyelerde bulunmak güçtür. Kararlarda eşlik eden kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan hastalıklara dikkat edilerek kapsamlı bir klinik ve ekokardiyografik değerlendirme temel alınmalıdır. Hemodinamik açıdan önemli aort stenozu, aort regürjitasyonu ya da mitral regürjitasyon cerrahisine ilişkin kararlarda hastanın motivasyonu, biyolojik yaşı ve risk profili dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır (3).

IIA.8.3.4) Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT)

Optimum ilaç tedavisine rağmen semptomatik olan ve EF azalması ($LVEF \leq 35\%$) ve QRS uzaması (QRS süresi ≥ 120 ms) saptanan NYHA sınıf III-IV hastalarda KRT uygulanması tavsiye edilmektedir (3).

IIA.8.3.5) İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD)

Sekonder koruma amaçlı ICD tedavisi, ventrikül fibrilasyonunda (VF) sağ kalan hastalarda önerildiği gibi, hemodinamik açıdan kararsız olduğu belgelenmiş VT ve/veya senkopla seyreden VT bulunan, optimum ilaç tedavisi altında $LVEF$ 'nin $\leq 40\%$ olduğu ve iyi bir işlevsel statüde 1 yıldan uzun sağkalım beklentisi olan hastalarda tavsiye edilmektedir (3).

IIA.8.3.6) Kalp transplantasyonu, ventrikül destek cihazları ve yapay kalp

IIA.8.3.6.1) Kalp transplantasyonu

Son evre KY'de, kalp transplantasyonu kabul edilmiş bir tedavidir. Kontrollü çalışmalar yapılmamış olmasına karşın, uygun seçme ölçütleri kullanılması koşuluyla, geleneksel tedavilerle karşılaştırıldığında, transplantasyon ile sağkalım, egzersiz kapasitesi, işe dönüş ve yaşam kalitesi açılarından düzelme sağlandığı konusunda görüş birliği bulunmaktadır (3).

IIA.8.3.6.2) Sol ventrikül destek cihazları (LVAD) ve yapay kalp

LVAD teknolojisi ve yapay kalp geliştirmede hızlı bir ilerleme kaydedilmiştir. Hedef topluluğun yapısı gereği, randomize klinik çalışmalarla ilgili sınırlı veriler bulunmaktadır. Güncel veriler, kanıtlardaki bu yetersizliği yansıtmaktadır. Dolayısıyla LVAD endikasyonları ya da en uygun hasta topluluğu konularında görüş birliği bulunmamaktadır. Yakın gelecekte LVAD teknolojisinde önemli bir gelişme sağlanması beklenmektedir ve bunun sonucunda tavsiyelerin gözden geçirilmesi gerekecektir (42,43).

IIA.9) KALP YETERSİZLİĞİNDE PROGNOZ

KY'de prognozun belirlenmesi karmaşık bir süreçtir. Çeşitli etiyolojiler, yaş, eşlik eden yaygın hastalıklar, bireysel tablonun ilerleme süreçleri arasındaki farklılıklar (KY'ye bağlı ani ölüm ya da ilerleyici hastalık sonucu ölüm) üzerinde durulmalıdır. KY bulunan bireylerde özgül tedavilerin prognoz üzerindeki etkisini öngörmek genellikle güçtür. Bağımsız sonlanım göstergesi olarak en çok üzerinde durulan değişkenler Çizelge 2.17'de verilmiştir (1,3).

Çizelge 2.17. Kalp yetersizliğinde kötü prognozla bağlantılı durumlar.

Demografik özellikler	Klinik	Elektro-fizyolojik	İşlevsel / egzersizle ilişkili	Laboratuvar	Görüntüleme
İleri yaş*	Hipotansiyon*	Taşikardi Q dalgaları	İşte azalma, Düşük doruk VO ₂ *	BNP/NT pro-BNP'de belirgin artış*	Düşük LVEF*
İskemik etiyojisi**	NYHA işlevsel sınıfı III – IV*	Geniş QRS*	6 dak yürüme mesafesi az	Hiponatremi*	LV hacimlerinde artış
Resüsitasyonla geri döndürülen ani ölüm*	Daha önce KY nedeniyle hastaneye yatırılma*	LV hipertrofisi Karmaşık ventriküler aritmiler*	VE / VCO ₂ eğimi dik	Troponinde yükselme* Biyolojik göstergelerde, Nörohümorale aktivasyonda artış*	Düşük kardiyak indeks
Tedaviye uyumsuzluk	Taşikardi	Düşük kalp hızı değişkenliği Atriyal fibrilasyon	Periyodik solunum	Kreatinin / BUN artışı	Yüksek LV dolum basıncı
Böbrek işlev bozukluğu	Pulmoner raller	T dalga alternansı		Bilirubin artışı, anemi	Restriktif mitral dolum paterni, pulmoner hipertansiyon
Diyabet	Aort stenozu			Ürik asit artışı	Sağ ventrikül işlev bozukluğu
Anemi	Vücut kitle endeksi düşük				
KOAH	Uykuya ilişkili solunum bozuklukları				
Depresyon					

* **Güçlü tahmin göstergesi.**

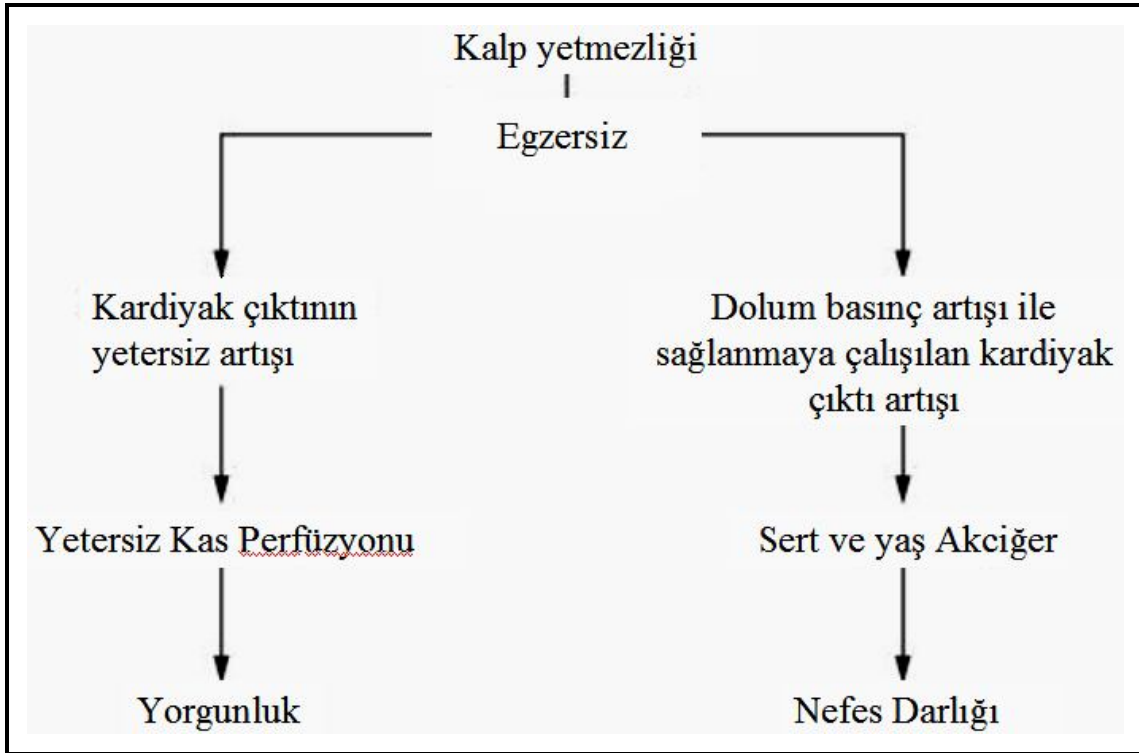
Kısaltmalar: NYHA: New York Heart Association, KY: kalp yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, BNP: brain natriüretik peptid, LV: Sol ventrikül, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VO₂: oksijen tüketimi, VE / VCO₂ : ventilasyon ve CO₂ üretimi oranı.

IIB) KALP YETERSİZLİĞİNDE FONKSİYONEL KAPASİTE

IIB.1) FONKSİYONEL KAPASİTENİN TANIMLANMASI

Fonksiyonel kapasite, kişilerin günlük gereken ve istenebilen işlerini yapabilme yeteneklerini tanımlar. Hastalıkların, insanların ve toplum üzerinde kısıtlayıcı etkilerinin belirtilmesinin bir yoludur (44). KY hastanın günlük minimal aktivitelerini kısıtlayabilecek bir durum yaratır. Nefes darlığı ve/veya yorgunluk hissi nedeniyle aktivite kısıtlanması KY hastalarında sıklıkla ilk başvuru nedenini oluşturur.

Geleneksel kalp yetmezliği semptomları basitçe şu şekilde gelişmektedir (şekil 2.3): ilk olarak, zayıflamış olan kalpte egzersize olan yanıt azalmıştır. Bu, egzersiz yapmakta olan kasların yetersiz perfüzyonu nedeni ile olur; perfüze olamayan kaslar santral sinir sistemine yorgunluk olarak yorumlanan sinyaller gönderir. İkinci olarak, zayıflamış olan kalp, egzersiz ile kardiyak çıktıyı arttırmak için diyastol sonu hacmini dolayısı ile basıncını arttırmaktadır; bu da akciğerlerin kapiller venöz basıncının artması ile sertleşmesine, hatta alveollere sıvı transudasyonuna neden olarak nefes darlığı semptomuna yol açmaktadır.



Şekil 2.3. Kalp yetmezliğinde görülen egzersiz intoleransının basit açıklaması (3).

KY hastalarında fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde, istirahat sırası ventrikül performansı ve egzersiz kapasitesi arasında sıkı bir ilişki olduğu beklenebilir. Ancak, araştırmalar dinlenim halindeki sol ventrikül fonksiyonunu belirleyen parametreler arasında (LVEF gibi) zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (45). KY varlığında egzersiz kapasitesinin azalmasında birçok neden etkili olabilir. Ana iki neden, egzersiz sırasında pulmoner vasküler konjesyonun artışı nedeniyle dispne ve kalbin egzersiz yapan kaslara yeterli perfüzyonu sağlayamaması nedeniyle yorgunluk hissidir (45). Bunun dışında egzersize yeterli kronotropik ve inotropik cevabın olamaması, fonksiyonel

mitral yetersizlik, sekonder pulmoner hipertansiyona bağı olarak sağ kalp yetersizliği nedeniyle yeterli kardiyak çıktının sağlanamaması KY olan hastalarda egzersiz kapasitesini sınırlayan diğer nedenler arasında sayılabilir (46,47,48). Diğer nedenler arasında, anemi, azalmış periferik vasküler yanıt, anormal iskelet kası metabolizması, ve iskelet ve respiratuar kasların dekonidasyonu sayılabilir (46,49,50,51,52)

IIB.2) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SOL VENTRİKÜLE BAĞLI FAKTÖRLER

Aerobik egzersiz yapabilme kapasitesi, kalbin egzersiz yapmakta olan kaslara kan akımını, kalp çıktısının arttırabilme ve kasların gönderilen bu kandan oksijeni alarak kullanabilme yeteneğine bağıdır. Dolayısıyla, maksimal oksijen alımı (VO_2max), kardiyak çıktı (K.Ç.) ve arterio-venöz oksijen farkı tarafından belirlenir (45).

$$(VO_2max) = K.Ç. \times \text{Arterio-venöz oksijen farkı}$$

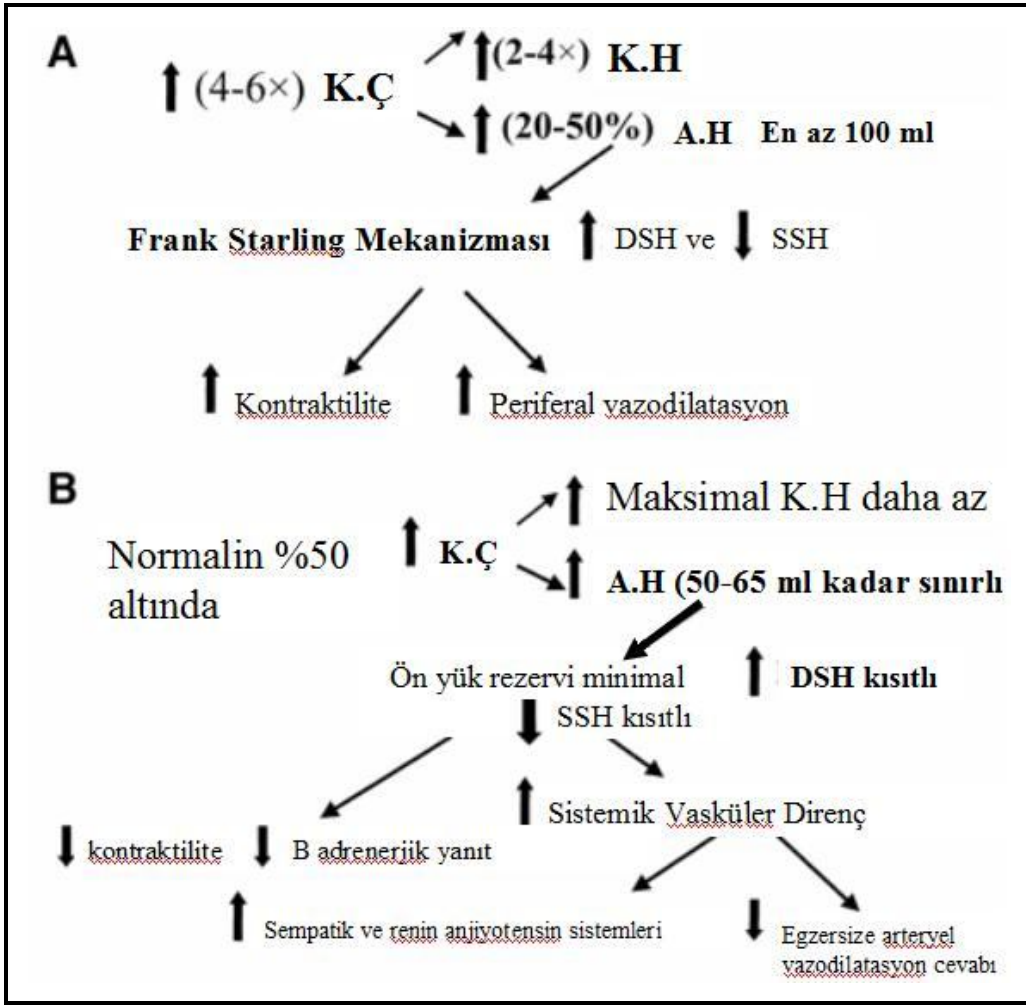
Maksimum dik pozisyonda olan egzersizde, kardiyak çıktıda sağlıklı insanlarda normalin 4 ila 6 katına kadar bir artış beklenir. Bunda kalp hızının 2 ila 4 kat artışı ve atım hacminin (AH) %20 ila %50 arasındaki artışı ile sağlanır. Atım hacminin artışı, Frank-Starling mekanizması ile hem LV diyastol sonu hacmin sabit tutulması, hem de daha fazla atımı sağlama amacıyla LV sistol sonu hacmin azaltılması mekanizmaları aracılığı ile sağlanır. Hem artan LV kontraktilesi, hem de periferik vazodilatasyon sol ventrikülün daha fazla boşaltılmasını sağlar (45) (Şekil 2.4).

Kardiyovasküler hastalıkların yanı sıra kardiyak çıktının egzersiz sırasında artışında yaş, cinsiyet ve kondisyon durumu gibi faktörler de etkilidir. İlerleyen yaş ile beraber egzersiz ile maksimum kalp hızı artışı yılda 1 atım kadar azalır. Zıt olarak yaşın, maksimal egzersiz kardiyak atım hacmi üzerinde bağıl küçük bir etkisinin olduğu görülmüştür (53).

Hangi yaşta olursa olsun, kadınların aerobik kapasitesinin erkeklerden az olduğu bilinmektedir. Hemoglobin değerlerinin kadınlarda daha az oluşu ve periferik oksijen çıkımının az oluşunun yanı sıra bazı çalışmalarda vücut büyüklüğünün normalizasyonuna rağmen kadınlarda maksimal atım hacminin erkeklerden az olduğu gösterilmiştir (54).

Fizik kondisyonun sağlanmış olduğu kişilerin aerobik kapasiteleri, yaş ve cinsiyet ile karşılaştırılmış sedanter olgulara göre %10 ila %50 arasında daha yüksektir. Bu kişilerde atım hacmi daha fazla, arterio-venöz oksijen farkı daha fazla olarak saptanmıştır. Atım hacmindeki bu artış, esas olarak bu kişilerde diyastol sonu volümün artışı ile açıklanır. Buna, artmış sistolik boşalmanın da katkısı mevcuttur. Ancak maksimal kalp hızı artışının, fizik kondisyon çalışması ile önemli ölçüde değiştiği gösterilememiştir (55,56,57).

Kalp yetersizliğinde fonksiyonel kapasitedeki azalma, esas olarak azalmış kardiyak çıktıya bağı çalışmakta olan iskelet kaslarının perfüze edilememesine bağlanmıştır (58,59). KY olan hastalarda maksimal egzersizle sağlıklı insanlara göre maksimal kardiyak çıktının %50'sinden azı oluşturulabilir. KY olan hastalarda, dinlenim halinde azalmış olan vuru hacminde, egzersiz ile 50 ila 65 ml arasında artış görülürken, sağlıklı insanlarda vuru hacminde 100 ml ve üzerinde artış saptanmıştır (Şekil 2.4). Bunun yanında KY hastalarında, maksimal kalp hızındaki artışlar da azalmıştır (45, 59). Dilate olmuş ve sistolik fonksiyonları azalmış bir sol ventrikülde, hem LV ön yükünün arttırılması, hem de ejeksiyon fraksiyonunun arttırılması yanıtı künt olacağı için, atım hacminde artış az olmaktadır (59, 60).



Şekil 2.4. Normal kişilerde (A) ve kalp yetmezliği olan kişilerde (B) egzersiz sırasında kardiyak çıktıyı (K.Ç) arttırmak için mekanizmalar. K.Ç.: kardiyak çıktı, A.H.: atım hacmi, K.H.: kalp hızı, DSH: diyastol sonu hacim, SSH: sistol sonu hacmi.

LV diyastol sonu hacmin arttırılamamasının nedeni, hali hazırda dilate olmuş sol ventrikülün, maksimal hacmi sınırlarına yakın bir hacimde iş yapıyor olması ve dinlenim halindeki hali hazırda artmış olan ön yükü altında yorulmuş olmasıdır (45). LV sistolik boşalmasının ve LVEF'nun arttırılamamasında, azalmış β -adrenerjik yanıtın olması, artmış sempatik sinir sistemi ve renin – anjiyotensin – aldosteron aktivitesine bağlı olarak artmış sistemik vasküler direnç ve azalmış periferel arteryel vazodilatatör cevap rol oynamaktadır (45). Mitral anüler dilatasyona bağlı gelişen fonksiyonel mitral yetmezliği de sistolik ileri akımın azalmasına neden olan mekanizmalardan biridir (45).

Kalp yetersizliğinde kullanılan kardiyak glikozidler, diüretikler ve vazodilatatörler atım hacmini ve kardiyak çıktıyı arttırabilir, ancak bu yanıt sınırlı ve kısa sürelidir (61). Ancak daha önceki yapılmış bu çalışmalar, şu anda bu hastalarda yaygın kullanılan β -blokör tedavinin bu hastalarda kullanıma girmemiş olduğu dönemlerde yapıldığı unutulmamalıdır (45).

IIB.3) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE ALVEOLAR – KAPİLLER MEMBRAN DİSFONKSİYONUNUN ROLÜ

Kalp yetersizliği olan hastalarda, respiratuar gaz değişiminin yetersizliklerinin, önemli klinik ve prognostik anlamlarının olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (62,63,64,65,66,67). Sol ventrikül disfonksiyonu geliştiğinde, akciğer (AC) dolaşımı ve distal hava yolları, artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncının olumsuz etkilerine maruz kalır. Kronik basınç artışı ile pulmoner arter ve venlerde medial hipertrofi ve intimal kalınlaşma gelişir (68,69). Bunun yanında alveolar düzeyde de, gaz değişimi anormalliklerine neden olan mikrovasküler ve alveolar anormallikler de gelişir (70).

Kardiyak yeniden – şekillenme (remodelling), çeşitli sistemik ve lokal nöro-humoral ve sitotoksik faktörler KY hastalarında kontraktıl performansın progresif azalmasından sorumludur (71). Kardiyak yeniden – şekillenmede, miyositlerin intrinsik anormallikleri ve ekstrasellüler matriks sentezi ve dönüşümünde anormallikler, fetal genlerin ekspresyonunun artışı esastır (72,73). Her ne kadar, pulmoner kapiller ve alveolar düzeyde olan anormal değişikliklerin, miyokardiyal düzeydekiler ile beraber ortak bir patofizyolojik mekanizma paylaşıyor olması fikri ve benzer şekilde fetal genlerin ekspresyon artışının olması hipotezi çekici gelse de, bu hipotezleri destekleyen mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (74).

IIB.3.1) Alveolar – kapiller membran fizyolojisi

Kabaca alveolar – kapiller yapısının fizyolojik rolleri:

- 1) Hava ve kan arasında gaz değişimini sağlayabilmek
- 2) Alveolar yüzey ile interstisiyum ve de kan arasında madde ve sıvı geçişini sağlayabilmek
- 3) Alveolar lümeninden sıvının interstisiyuma doğru temizlenmesini sağlamak.

Bu biyolojik fonksiyonlar alveolar – kapiller membranın kendine has yapısı tarafından meydana getirilir: alveolar epitelyum, kapiller endotelyum ve ikisi arasında bulunan lamina densa. Bu kan – gaz bariyerinin ultra yapısına bakıldığında bir tarafının kalın ve bir tarafının ince olduğu görülür. İnce olan taraf, gaz difüzyonundan sorumlu olan alveolar epitelyum iken, kalın olan taraf ise sıvı geçişini düzenleyen alveolar – kapiller membran geçirgenliğini düzenleyen, endotel ve alveolar epitelyum arasında gerçek bir bazal membrandır. Bu kalın yapı, mekanik hidrostatik basınca karşı direnç oluşturmaktadır. Alveolar epitelde iki tip hücre bulunur: tip 1 epitelyal hücreler, alveolar epitelin %90'ını oluşturur ve mekanik destek sağlamakla sorumludurlar, tip 2 alveolar hücreler ise surfaktant üretiminden, alveolar epitelde iyon geçişinden sorumludurlar (75).

Fick difüzyon yasasına göre, bir gazın bir bariyerden geçişi, onun çözünürlüğü, gaz değişim yüzey alanı ve bu iki membran arasında olan basınçların farkı ile doğru orantılı, ancak membranın kalınlığı ve maddenin moleküler ağırlığı ile ters orantılıdır. Parsiyel basınç ise alveolde ve kapillerde olan parsiyel basınçlara bağlı; kapillerde olan parsiyel gaz basıncı ise o gazın plazmada olan serbest konsantrasyonuna ve de onun kimyasal kombinasyonuna bağlıdır. Sonuç olarak oksijen difüzyonu şunlara bağlıdır (75) :

- 1) Alveolar ventilasyonu / kapiller perfüzyon oranı: alveol ve plazma arasında parsiyel oksijen basınç gradiyentini belirler.
- 2) Alveolar – kapiller membranının fiziksel özellikleri.

- 3) Gaz değişiminde müsait kapiller kan hacmi.
- 4) Hemoglobinin konsantrasyonu.
- 5) Oksijen ve hemoglobin arasındaki reaksiyon.

AC difüzyon kapasitesi karbon monoksit (CO) transferi kullanılarak anlaşılabilir (76). CO alveolden geçebilir ve hemoglobine oksijenden 240 kat daha fazla afinite ile bağlanır. Sonuç olarak, basınç gradiyenti maksimaldir ve dolaşıma alınan CO miktarı daha çok alveol – kapiller membranın karakteristikleri tarafından belirlenir. Alveol – kapiller membrandan olan CO difüzyonu (DLCO) şu formülde olan dirençlerin sıralanmasına bağlıdır (77):

$$\frac{1}{DLCO} = \frac{1}{DMCO} + \frac{1}{\theta_{CO} \times V_c}$$

DMCO: pulmoner membran CO difüzyon kapasitesi.

θ_{CO} : Kana CO alım hızı.

V_c : Pulmoner kapiller kan hacmi.

IIB.3.2) Kalp yetmezliği durumunda alveolar – kapiller membranda yer alan patofizyolojik değişiklikler

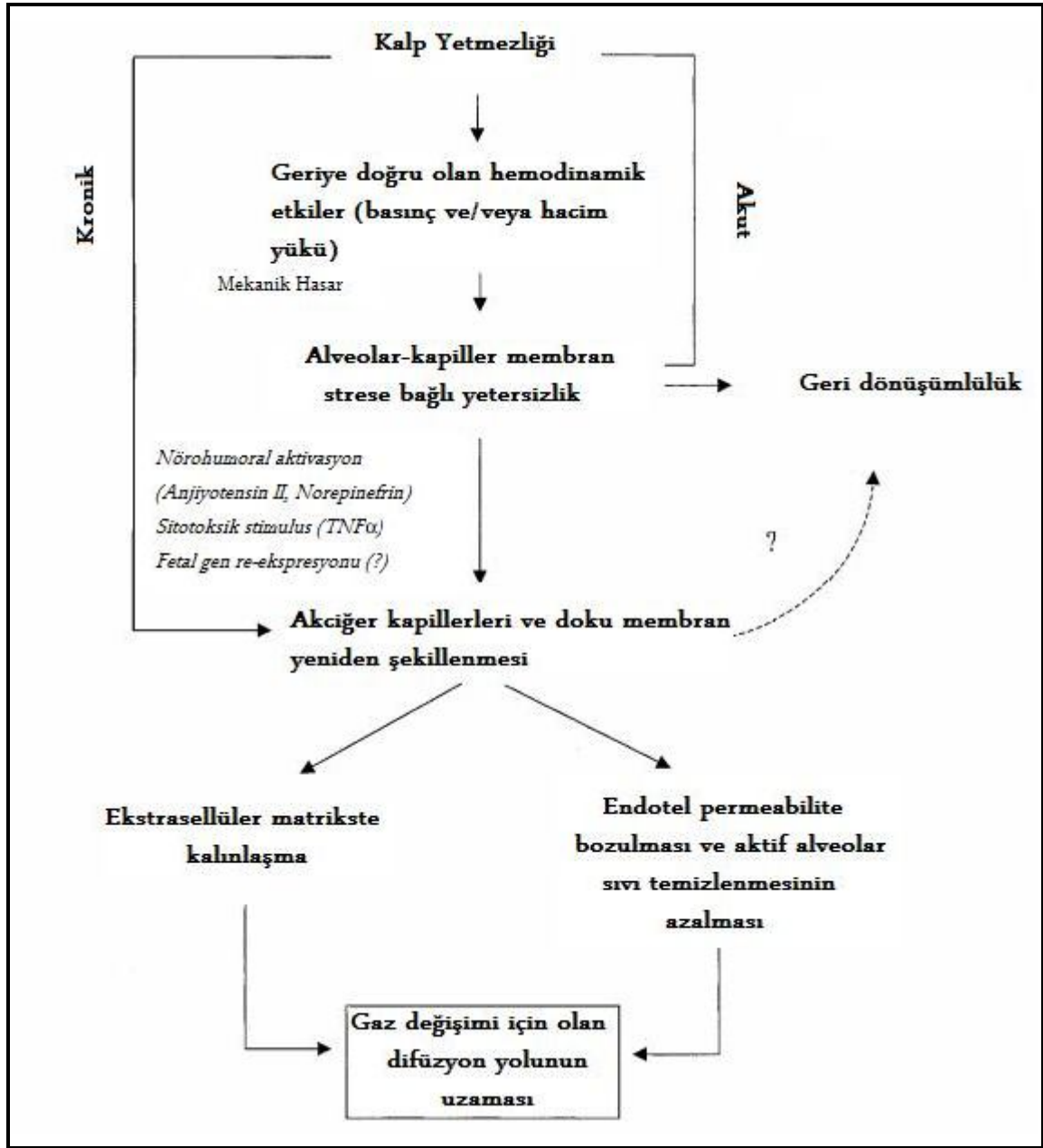
Yetersizlik gösteren bir kalp varlığında, pulmoner kapillerler iki strese maruz kalır: artan basınç ve artan volüm. Pulmoner kapiller basınçta olan değişikliklerin, alveolar – kapiller membranda yaptıkları olan değişiklikler daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir: pulmoner kapiller basınının dereceli olarak artması ile, kapiller endotel ve alveolar epitelyum arasında, 24 mmHg basınç ile başlayacak şekilde, kırılmaların olduğu, kronik basınç yükü altında ekstrasvasküler bölgede sıvı koleksiyonuna neden olduğu, bunun da alveolar – kapiller membran kalınlığını arttırdığı, dolayısı ile gaz difüzyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak bu değişikliklerin akut yükselmeler ile geri dönüşümlü olabileceği de saptanmıştır (78,79,80,81)

Ancak kronik olarak volüm ve basınç yükünün, altında ezdiği alveolar – kapiller membranda, kronik olarak tip 4 kollajen sentezinin artışına bağlı olarak geri dönüşümü olmayan kalınlaşma yarattığı da bilinmektedir (82).

Sonuç olarak alveolar – kapiller membranda gerçekleşen bu patofizyolojik değişiklikler, ister akut ister kronik dönemde olsun, membranda gaz difüzyon direncini arttıracaktır (75). Ek olarak, alveolar hipoksik stimulus, AC parankiminde vasküler yeniden şekillenme ile sonuçlanacak ekstrasellüler matriks proteinlerinin sentezine neden olan gen ekspresyonunu da indkleyecektir (75,83).

Alveolar – kapiller membranda gelişen yapısal değişikliklerin yanı sıra, çeşitli lokal, hormonal, sitotoksik veya genetik faktörler de alveollerden sıvı temizlenmesini azaltır ve kapiller membran geçirgenliğini arttırabilir. Anjiyotensin II ve norepinefrin alveolar hücre ölümünü indükleyen faktörler arasındadır (84,85). Hüresel büyüme faktörleri ve proinflamatuvar sitokinler, bilhassa TNF (tmor nekroze edici faktör) – α 'nın, alveolar membran geçirgenliğini arttırdığı ve sodyum ve su transportunu arttırdığı gözlenmiştir (86,87).

şekil 2.5'de kronik KY varlığında, alveolar – kapiller membranda olan değişiklikler ve patofizyolojik mekanizmalar gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Kalp yetmezliği hastalarında, kan – gaz bariyerinin yeniden şekillenmesi durumunu açıklamaya çalışan şema (75).

Sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder olarak gelişen hemodinamik geriye doğru olan etkiler, alveolar membranı strese maruz bırakır. Akut durumlarda, strese bağlı bu yetersizlik durumu geri dönüşümlü olsa da, uzun dönemde mekanik etki dışında olan bazı faktörlerin de etkisi ile (nörohumoral ve genetik faktörler), kapiller membran ve alveolar boşlukların, kollajen sentezinin artması, alveolar kapiller bazal membranın kalınlaşması, endotel geçirgenliğinin kaybolması ve alveolar sıvı reabsorpsiyonunu sağlayan hücrelerin kaybı ile karakterize olan geri dönüşümsüz olabilecek yeniden şekillenme durumunun gelişmesi ile sonuçlanır. Sonuçta bu olaylar gaz değişimi için olan yolun uzamasına neden olur.

Kısaltmalar: TNF; tümör nekrozis faktör

Daha önceden yapılmış olan çalışmalar, KY'de gelişen pulmoner difüzyon anormalliklerinin egzersiz intoleransına neden olduğu tezini desteklemektedir (64-67, 88-91) : (1) gaz difüzyonu, global AC perfüzyonu ve alveolar – kapiller akım azaldığı için azalmaktadır, (2): Dinlenme halinde ve egzersiz sırası DMCO'nun, egzersiz sırası olan pik VO₂ ile ilişkili olduğu görülmüştür, (3): DLCO'nun, maksimal egzersiz sonrasında, hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür (4): Anormal bir DMCO artmış VE/VCO₂ eğimi ile ilişkili bulunmuştur.

IIB.3.3) Kalp yetmezliği tedavisinde, tedavi hedefi olarak alveolar – kapiller membran

Daha önceki yapılan çalışmalarda, uygun medikal tedavi ile, ultrafiltrasyon ile ve kalp transplantasyonu ile alveolar – kapiller membranda olan değişikliklerin tamamen normale dönebileceği gösterilmiştir (92,93,94). Ancak DLCO'nun, kalp transplantasyonu sonrasında, pulmoner hemodinami ve AC hacimleri düzelmiş olsa bile, DLCO'nun düşük kaldığı tespit edilmiştir (91,95). Bu da kronik KY hastalarında gelişen alveolar – kapiller membran hasarının geri dönüşsüz bir parçasının da olduğunu destekleyen bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, kalp yetersizliği olan hastalarda, ADEİ (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) ile pulmoner membran CO difüzyon kapasitesinde düzelme olduğu gösterilmiştir (96,97). Altta yatan mekanizma, ekstrasellüler matriks ve kollajen sentezinin düzenlenmesi ve alveolar sodyum ve sıvı geri emiliminin artması olabilir.

IIB.4) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE PERİFERAL FAKTÖRLER

Kronik kalp yetmezliğinde egzersiz intoleransında sorumlu olan periferik faktörler arasında, endotel fonksiyon anormallikleri, ergorefleks aktivasyonu, vazodilatasyon kapasite ve kardiyak çıktının dağılımı yer almaktadır. Bu mekanizmalara ilgi oluşmuştur çünkü, sadece santral hemodinamik fonksiyonlarla egzersiz intoleransını kalp yetmezliği hastalarında açıklamak yeterli olamamıştır. Kalp yetmezliğinde egzersiz intoleransını açıklamada ortaya atılmış olan periferik mekanizmaların çıkış nedenleri :

- 1) Egzersiz kapasitesi ve sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki zayıf olarak saptanmıştır (98,99,100).
- 2) Medikasyonlar ile santral hemodinamik iyileşme hızlı olsa bile, egzersiz kapasitesindeki düzelme haftalar veya aylar alabilir (101,102).

IIB.4.1) Kan akımı ve endotel fonksiyonu ile ilgili anormallikler

Egzersiz sırasında kasların perfüzyonun azalmasında sadece kardiyak çıktıda azalma olmasının yanında periferik vazodilatasyon anormalliklerinin de katkısı mevcuttur. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, ön kol kan akımının dinlenme ve egzersiz sırasında azalmış olduğu, izotonik ve izometrik egzersizle, adrenerjik blokaj ile, iske mi ve direkt arteriyel vazodilatasyon gibi stimüle edici faktörler varlığında, bu azalmanın halen var olduğu gösterilmiştir (103,104). Bu vazodilatasyon anormallğinde, aşırı sempatik sinir sistemi ve renin – anjyotensin – aldosteron sistemi aktivasyonu, ve yüksek endotelin seviyesinin sorumlu olduğu düşünülmüştür. Vasküler soydum içeriğinin fazla olmasına bağlı olarak artan arteriyel sertlik de, diğer bir olası mekanizmadır. Bu olasılık, diüretik tedavi ile vasküler cevabın bu hastalarda kısmen

düzeldiği bulgusu ile desteklenmektedir (105,106,107). Bunun yanında ADE inhibitörleri ile tedaviyle bu vazodilatasyonun kısmen düzelmiş olduğu, ancak uzun dönemde bunun gerçekleşmediği izlenmiştir (108).

Vasküler endotelin, KY hastalarında organ perfüzyonunu koordine etmesindeki rolü daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. KY hastalarında, asetilkolin ile endotelden nitrik oksit salınımının azaldığı gösterilmiştir (109,110). Endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmanın egzersiz intoleransı ve NYHA fonksiyonel sınıflaması ile ilişkili olduğu görülmüştür (111).

IIB.4.2) Kaslar ile ilgili anormallikler

Kalp yetersizliğinde egzersizin ilk dönemlerinde görülen anaerobik metabolizma, egzersiz intoleransının önemli nedenlerinden biridir. Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda KY hastalarında, kas kan akımından bağımsız bir şekilde anaerobik metabolizmanın gerçekleştiği gösterilmiştir (112). KY hastalarının iskelet kaslarında, oksidatif tip 1 liflerinin azaldığı, yağ asitlerinin β -oksidasyonlarının azaldığı, oksidatif enzimlerin azaldığı, submaksimal egzersiz ile laktat birikiminin arttığı ve oksidatif enzimlerin azalmış olduğu gösterilmiştir (113,114,115).

IIB.4.3) Kalp debisinin dağılımı

Egzersiz toleransında kardiyopulmoner sistemin oksijeni yeterli olarak dokulara gönderebilmesinin yanı sıra, bölgesel kan akımları da etkilidir. Sağlıklı kişilerde egzersiz sırasında kardiyak çıktının %85 kadarı kaslara dağılım gösterir (45). Bazı çalışmalarda KY hastalarında düşük kardiyak çıktıya bağlı olarak kas kan akımlarının azalmış olduğu gösterilmiş olsa da, bu hastalarda kan akımlarının kardiyak çıktının azalma derecesini aşacak oranda bölgesel kas kan akımlarının azaldığı gösterilmiştir (45).

IIB.4.4) Ergorefleks aktivasyonu

İskelet kaslarında musküler çalışmayla ilişkili metabolik değişiklikleri algılayan afferent lifler, ergoreseptörler olarak adlandırılır. Bu reseptörler, egzersizin erken döneminde gelişen metabolik asidoz ile aktive olarak, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ve kalp hızı artışına neden olurlar (45,116). Kalp yetmezliği hastalarında bu iletinin fazla miktarda arttığı gözlenmiştir. Sonuç olarak bu fazla aktivasyon, sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonuna, hiperventilasyona ve periferel direncin artması yoluyla kas perfüzyonunun azalması ile sonuçlanır (45).

IIB.5) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN TESTLER

Egzersiz ile çalışmakta olan kaslara oksijenin gönderilmesi kalp, akciğer ve dolaşımın entegre bir şekilde çalışmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla, fonksiyonel veya aerobik egzersiz süresinin veya doruk oksijen tüketiminin saptanması, birçok klinik durumda diyagnostik ve prognostik bilgiler sağlar. Ek olarak, birçok klinik çalışmada, aerobik egzersiz süresi veya doruk oksijen tüketimi, primer ve sekonder sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

IIB.5.1) Fizyoloji ve Terminoloji

Bir kişinin maksimal aerobik iş yapabilme kapasitesi, kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile belirlenen maksimal oksijen tüketimi ile belirtilir ($VO_2\max$). Maksimal oksijen tüketimi, kardiyak çıktı (K.Ç) ve arter – ven oksijen farkı ile belirlenir.

$$(VO_2\max) = K.Ç. \times \text{Arter-ven oksijen farkı}$$

Direkt olarak ölçülemeyen ancak tahmin edilen fonksiyonel kapasite, sıklıkla “metabolik eşdeğer” (METs) olarak tanımlanır: 1 MET bir kişinin dinlenme esnasındaki harcadığı enerjiye karşılık gelir ve ortalama 3.5 mL O_2 / (kg * dk) oksijen tüketimini ifade eder (117).

$VO_2\max$, yaşla, cinsiyetle, kondisyon durumu ile, hastalıklar ve kullanılmakta olan ilaçlarla ilişkilidir. Genç yaşta bir atlette $VO_2\max$ 80 mL / (kg * dk) iken, 80 yaşında sedanter bir kişide 15 mL / (kg * dk) kadar olabilir. Aerobik kapasite atletik olmayan kişilerde her on yılda bir %8 ila %10 kadar düşüş gösterir ve bu maksimal kalp hızı ve arter – ven O_2 (AV O_2) düşüşüne bağlıdır (117).

Herhangi bir yaşta $VO_2\max$ kadınlarda erkeklerden %10 ila %20 daha düşük düzeylerde, çünkü erkeklerin hemoglobin konsantrasyonu daha fazla, kas kitlesi daha fazla ve atım hacimleri daha fazladır (117).

Fizik kondisyon çalışma $VO_2\max$ 'ı, atım hacminin ve AV O_2 artışına bağlı olarak %10 ila %30 oranında artırır (117).

Bu yaş ve cinsiyette olan farklılıklar, fonksiyonel kapasitenin kişiler arasında yorumlanmasında akılda tutulmalıdır (117).

Çoğu günlük aktivite maksimal efor gerektirmediğinden, aerobik kapasitenin belirlenmesi için submaksimal indeksler kullanılır; laktat, anaerobik veya ventilatuar eşik (VE). VE, belli bir VO_2 artışına üssel bir şekilde artmaya başlayan ventilasyon ile belirlenir (117). Bu ventilasyon artışı, artmış olan laktatın neden olduğu CO_2 artışını ortadan kaldırmak içindir. Sağlıklı ve fizik kondisyonu olmayan kişilerde VE, $VO_2\max$ 'ın %47 ila %64'ü arasında gerçekleşirken, fizik kondisyon çalışma ile bu değer artmaktadır (117).

IIB.5.2) Egzersiz Şeklinin ve Protokolün Seçimi

Fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi, motorlu bir yürüme bandında veya sabit bir bisiklet ergometresi ile tayin edilebilir. Birçok çalışmada, yürüme bandında ve bisiklet ergometresinde saptanan aerobik kapasiteler arasında tutarlı bir ilişki saptanmıştır (118). Denge ve yürüme problemleri olan veya kardiyak görüntüleme planlanan kişilerde bisiklet ergometrisi uygulanabilir (117).

Bisiklet ergometresinde ve yürüme bandında yapılan doruk işle $VO_2\max$ direkt ölçürek veya tahmin edilerek fonksiyonel kapasite ölçülebilir. Respiratuar gazların ölçümü birçok ek ekipman ve deneyim gerektirdiği için, çoğu merkezde direkt ölçüm yapılamamaktadır (117). Bu durumlarda daha önceden yayınlanmış olan nomogramlara göre $VO_2\max$ tahmin edilebilir (117). Ancak tutunma desteği, yürümede farklılıklar, testin uygulandığı popülasyonlardaki farklılıklar ve $VO_2\max$ 'ın tahmininde kullanılan formüller nedeniyle tahmin edilen $VO_2\max$ ve ölçülen $VO_2\max$ değerleri arasında tutarsızlıklar olabilmektedir (100).

Maksimal test ile aerobik kapasite daha kesin olarak tahmin edilebilirken, submaksimal test de birçok durumda tercih edilebilen bir yöntemdir. Miyokard enfarktüsü sonrasında taburculuk öncesi, ağır egzersiz yapamayacak durumda olan yaşlı

veya narin yapılı kişilerde, geniş saha taramalarının yapıldığı kişilerde submaksimal egzersiz testi tercih edilebilir (117). Submaksimal test ile, tahmin edilerek önceden belirlenen submaksimal kalp hızında yapılan işin ölçülmesi ile maksimal aerobik kapasitenin tahmini esasına dayanır. Sağlıklı kişilerde submaksimal kalp hızını tahminde 10-12 atım/dk kadar bir standart sapma olabildiği için, önemli bir ölçüde potansiyel hata payı bulunmaktadır (117). Özellikle kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde bu kalp hızında varyasyon oldukça fazladır (117).

IIB.5.3) Kalp yetmezliğinde kardiyopulmoner egzersiz testi ile belirlenen fonksiyonel kapasite

Kalp yetmezliği hastalarında egzersiz sırasında kardiyopulmoner indekslerin direkt ölçümü, bu hastalarda fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde standarttır. KY hastalarında, egzersiz süresi veya yapılabilen pik iş oranı gibi parametrelerin KPET ile belirlenen direkt respiratuar gaz değişimi parametreleri kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir. Stabil kronik KY hastalarında, pik VO_2 ve VE ölçümlerinin tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir ve bu hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirmesinde kullanılması önerilmektedir (117).

KY hastalarında fonksiyonel kapasite tanımlanmasında kullanılan NYHA sınıflamasının subjektif oluşundan dolayı kesin olarak değerlendirme mümkün değildir. NYHA sınıf IV, bir hastayı medikal anamnezi ve fizik muayene ile kolayca ayırt edilebilmesine rağmen, sınıf II bir hastayı, sınıf III bir hastadan ayırt edebilmek kolay değildir (117). KPET ile fonksiyonel kapasite objektif olarak değerlendirilebilir. Bazı hastalarda VO_2max 'a erişilemese bile, anaerobik kapasite veya VE kolaylıkla saptanabilir. VE değerlendirmesi efor ve protokol bağımlı değildir ve testte minimal bir hedeftir (117).

KY olan bir hastada belirgin bir egzersiz intoleransının varlığı, o hastayı yüksek risk kategorisine sokmaktadır ve kötü prognoz anlamı taşımaktadır.

Eğer VO_2max 10 ila 12 mL / (kg*dk) altında ise, 1 yıllık prognozun kötü olduğu anlamı ortaya çıkmakta ve o hasta kalp transplantasyonu için düşünülmelidir (119). VO_2max 'ın 14 mL / (kg*dk) üzerinde olan kişilerde 1 yıllık prognoz daha iyi olduğu daha önceki yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir (120) (Çizelge 2.18).

Çizelge 2.18. Kalp yetmezliği hastalarında yürüme bandı testinde belirlenmiş fonksiyonel kapasite sınırlılığı: Weber Sınıflaması.

(Weber et al. Determination of aerobic capacity and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. Circulation 1987;76 [suppl VI]: VI-40-VI-45).

Sınıf	Ciddiyet	Pik VO_2 mL.kg ⁻¹ .dk ⁻¹	VE	CI max L.dk ⁻¹ .m ⁻²
A	Yok - Hafif	>20	>14	>8
B	Hafif - Orta	16-20	11-14	6-8
C	Orta - Ciddi	10-16	8-11	4-6
D	Ciddi	6-10	5-8	2-4
E	Çok ciddi	<6	<4	<2

Kısaltmalar : VE : Ventilatuvar eşik, VO_2 : Oksijen tüketimi, CI: kardiyak indeks

IIB.6) FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE SUBMAKSİMAL TEST OLARAK 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

6 dakika yürüme testi (6DYT), son 10 yılda popüler olmuş submaksimal testlerdendir. Bu test kolay uygulanabilir ve güvenli bir testtir. Yürüme mesafesi ile pik oksijen tüketiminin ilişkili olduğu daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. KY hastalarında farmakolojik tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır ve kaydedilen yürüme mesafesinin prognozla ilişkili olduğu görülmüştür (121).

IIB.6.1) 6 dakika yürüme testinin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği

6DYT’de yürüme mesafesinin, yaş, cinsiyet ve klinik durum ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada sağlıklı erkeklerde yürüme mesafesinin 576 m (399-778m), sağlıklı kadınlarda ise 494 m (310-664m) arasında olduğu, 68 yaşından yaşlı sağlıklı bireylerde ise erkeklerde ortalama 400 m, kadınlarda ise 367 m olduğu saptanmıştır (122,123).

Daha önceki yapılan birçok çalışmada, 6DYT’nin tekrarlanabilir olduğu gösterilmiştir, ancak, daha sonraki test tekrarlarında öğrenme etkisinin olduğu da gösterilmiştir (124,125). Testin güvenli olduğu da, daha önceki geniş ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir (126). Testin kontraendike olduğu durumlar arasında, anstabil anjina (mutlak), dinlenim halinde taşikardi (kalp hızı >120 atım/dk) (bağıl), ciddi arteriyel hipertansiyon (bağıl) sayılabilir (123).

IIB.6.2) 6 dakika yürüme testi ile kardiyak fonksiyon indeksleri arasında ilişkiler

Daha önceki yapılmış çalışmalarda 6DYT’de yürünen mesafe ile sol ventrikül sistolik veya diyastolik fonksiyonları arasında zayıf bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (127,128). Yürünen mesafe ile doruk oksijen tüketiminin ilişkili olduğu gösterilmiştir (129,130,131).

Yürüme mesafesi ile ortalama pulmoner basınçlar arasında ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır (131,132,133). Daha önceden yapılan çalışmalarda maksimal oksijen tüketimi ile ifade edilen egzersiz kapasitesi ile pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül fonksiyonları arasında bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (134,135). Bu çalışmalar sağ ventrikül fonksiyonlarının, sol ventrikül fonksiyonlarından egzersiz toleransını belirlemede daha önemli olduğunu düşündürmektedir (136).

IIB.6.3) 6 dakika yürüme testi ile diğer fonksiyonel değerlendirme yöntemleri arasında ilişkiler

KY hastalarında fonksiyonel kapasitenin değerlendirme yöntemlerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda, çalışma popülasyonunun büyük bir kısmını kalp transplantasyonu bekleyen genç ve erkek hastalar oluşturmaktadır (136). NYHA fonksiyonel kapasite sınıflama sistemi ile KPET ile tayin edilen VO₂max arasında zayıf bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (130). Klinik ve objektif fonksiyonel kapasite değerlendirme metodları arasında uyumluluğun %50'lere ulaştığı bildirilmiştir (127,128).

Rostagno ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, NYHA sınıflaması ile belirlenen fonksiyonel kapasite ile 6DYT ile saptanan fonksiyonel kapasite arasında zayıf bir ilişki saptanmıştır (131). Yapılan iki ayrı çalışmada, KPET ile 6DYT arasında zayıf

ilişkinin bulunduğu gösterilmiştir (124,134). Riley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise KPET ile tayin edilen VO₂max ve 6DYT arasında daha ciddi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r = 0.88$; $P<0.0001$) (129). Roul ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, VO₂max ve 6DYT yürüme mesafesi arasında zayıf bir ilişkinin olduğu, ancak, daha ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda, 300 metre altında yürüeyebilen olgularda daha iyi bir korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, daha ciddi KY olan olgularda, 6DYT ile elde edilen yürüme mesafesinin, maksimal egzersiz kapasitesi ile daha iyi korelasyon gösterdiğini düşündürmektedir.

Rostagno ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, 6DYT ile kat edilen mesafe ile KPET’de VO₂max ile belirlenen Weber sınıflaması ile uyumluluk hastaların %42’sinde saptanmıştır (131) (Çizelge 2.19).

Çizelge 2.20’de daha önceki yapılmış olan çalışmalarda KPET ile 6DYT arasında saptanan ilişkiler sunulmuştur.

Çizelge 2.19. 6 dakika yürüme testi performansı ile kardiyopulmoner egzersiz testi ile saptanan pik VO₂ max ile belirlenen Weber sınıfının ilişkisi (131).

	Yürüme Testi Mesafesi (metre)				Toplam No.
	>420	340-420	260-340	<260	
Weber A	10 %63*	9 %32*	3 %21*	2 %18*	24
Weber B	6 %24*	11 %44*	6 %24*	2 %8*	25
Weber C	-	8 %42*	5 %26*	6 %32*	19
Weber D	-	-	-	1 %100*	1

* Aynı Weber sınıfına ait olan hastalar içerisindeki yüzdelik oran.

Çizelge 2.20. Daha önceki yapılmış çalışmalarda, kalp yetmezliği hastalarında 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile kardiyopulmoner egzersiz testi ile saptanan VO₂ max. arasındaki saptanan ilişkiler (136).

Çalışma	VO ₂ max ile olan ilişki
Riley (129)	0,98 p<0,0001
Hendrican (137)	0,48 p<0,01
Rostagno (131)	0,51 p<0,0001
Opasich (125)	0,59 p<0,001

IIB.6.4) 6 dakika yürüme testinde yapılan “iş” ile KPET ile tayin edilen VO₂max arasında korelasyon

Hendrican ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KY olan hastalarda VO₂max tahmin edilmesinde 6DYT’de vücut kitlesinin katkısı araştırılmıştır.

$$\frac{(\text{Vücut kitlesi} - \text{kg}) * (\text{yerçekimi ivmesi} - \text{metre/s}^2) * (\text{mesafesi} - \text{metre})}{1,000}$$

formülünden, 6DYT’inde yerçekimine karşı yapılan iş, kilo-joule cinsinden hesaplanmıştır. Testte kat edilen mesafe ile VO₂max arasında önemli bir korelasyon bulunmuş (r = 0.48) ve yapılan iş ile VO₂max arasında daha güçlü bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir (r = 0.77) (137).

IIB.6.5) 6 dakika yürüme testinin prognostik değeri

Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda 6DYT ile KY hastalarında prognozun ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada 350 m altında yürüyen KY hastalarında mortalitenin %10, 450 m üzerinde yürüyenlerde ise %2,9 olduğu saptanmıştır (121). Bettencourt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, 350 m altında yürüyebilen hastalarda prognozun kötü olduğu, DIG çalışmasında ise 200 m altında saptanan 6DYT sonucunun çok değişkenli analizde bağımsız bir prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur (138,139).

IIB.6.4) 6 dakika yürüme testinin sınırlılıkları

6DYT maksimal bir egzersiz testi olmadığı için, test sırasında VO₂max’ın sadece %70 ila 80’ine ulaşılabilir. Test sırasındaki performans, başta hastanın motivasyonu olmak üzere, hastanın yaşı, cinsiyeti, protokolün standartizasyonu gibi durumlardan etkilenmektedir. 6DYT’de kat edilen mesafe ve VO₂max arasındaki korelasyon bulunmakla beraber, bu ilişki lineer değildir ve VO₂max’ın 10 ila 20 ml/(dk * kg) arasında olan olgularda ciddi varyasyonlar gösterdiği saptanmıştır. KPET’e kıyasla 6DYT, günlük yaşamda olan aktivite düzeyini özellikle yaşlı insanlarda yansıtmaktadır. Sıklıkla bu yaşlı KY olgularında semptomlar VO₂max’a ulaşılmadan ortaya çıkar ve bu KY olguları genellikle transplantasyon veya cerrahi tedavi seçeneklerine uygun değildir ve bu kişilerde standartize edilmiş şekilde uygulandığında prognostik bilgiler sağlayabilir (136).

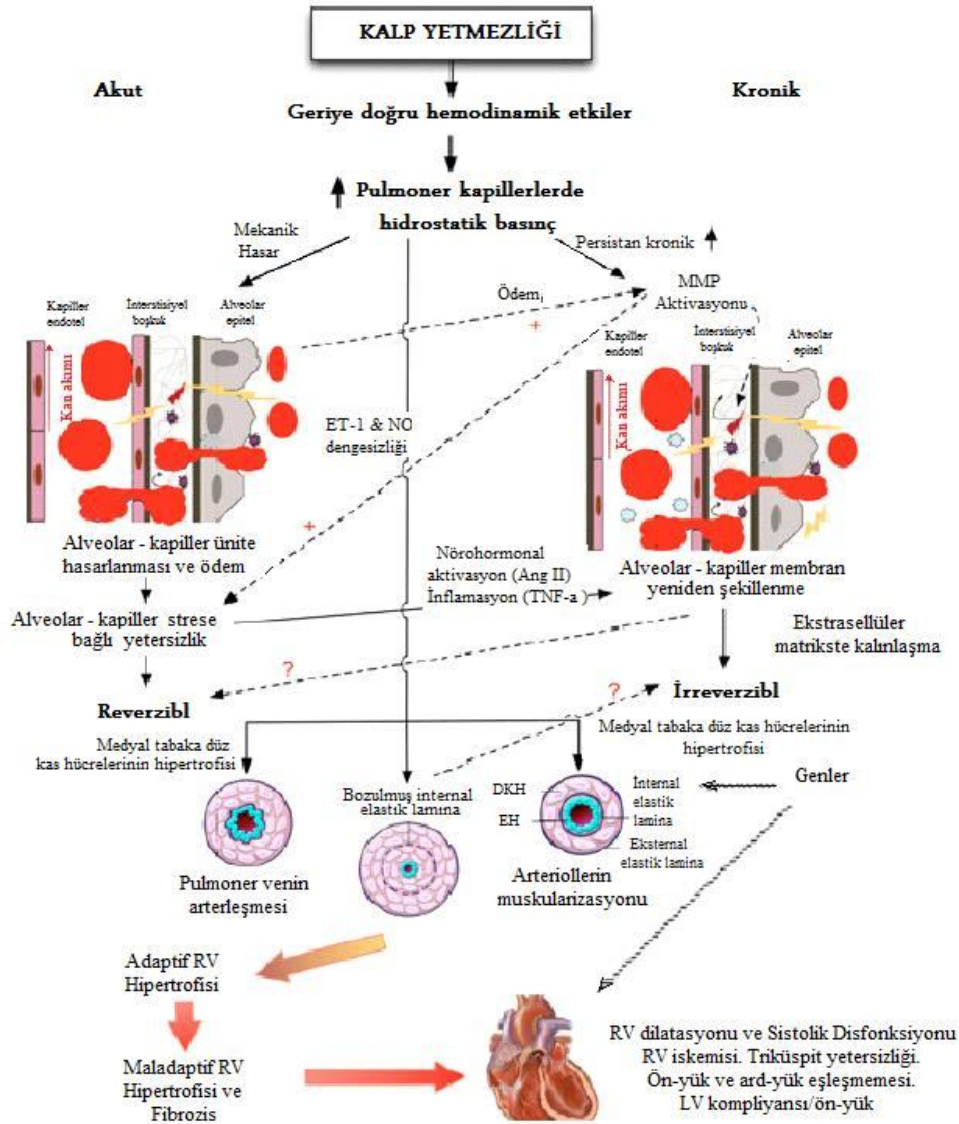
IIC) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYON VE SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU

Sol KY’de, artmış sol ventrikül (LV) dolum basınçlarının, reaktif pulmoner arter vazokonstriksiyonun ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenme mekanizmalarının kombinasyonu ile oluşan pulmoner hipertansiyon (PH), LVEF’den ve kapak hastalığı varlığından bağımsız bir şekilde gelişebilir (140,141). Sağ ventrikülün (RV) artmış ard yüke, ve sıklıkla RV dilatasyonuna ve fonksiyonel triküspid yetmezliğine bağlı olarak artmış ön yüke olan kronik maruziyeti, RV sistolik disfonksiyonuna neden olur (142). KY hastalarında PH varlığı, LVEF’den bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili saptanmıştır ve RV disfonksiyonu ile prognoz daha da kötü etkilendiği gösterilmiştir (143-146). İleri KY olgularında, ciddi LV sistolik disfonksiyonuna, sıklıkla PH, RV disfonksiyonu ile beraber olarak veya olmayarak eşlik etmektedir. Bu kombinasyon,

klinisyenlere, diyagnostik ve tedavi açısından çelişkili durumlar oluşturabilir ve tedavi kararlarında zorluklar yatarabilir.

II.C.1) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik LV disfonksiyonu olan hastalarda, hem pasif hem de reaktif sekonder PH gelişebilir. Artmış LV dolum basınçları, LVEF'den bağımsız olarak pulmoner venöz hipertansiyona, ve post-kapiller PH'a neden olurlar (147). PH'nun pasif komponenti, LV dolum basınçlarının normalleşmesi ile sıklıkla geri dönüşümlüdür (142). Ancak, devamlılık arz eden ve sürekli artmış olan pulmoner venöz hipertansiyon durumunda pulmoner vasküler yatakta kronik değişiklikler meydana gelir (148). PH'da, pulmoner vasküler düz kas relaksasyon kusuruna neden olan endotel disfonksiyonunun pulmoner vasküler yatağının fonksiyonlarının düzenlenmesinde anahtar bir rolü bulunmaktadır. Pulmoner vasküler direnç (PVD), endotel tarafından vasküler tonun sağlanmasında rol alan, zıt yönde çalışan, endotelin hormonu ve nitrik oksit dengesine oldukça hassastır (149,150). Zaman içerisinde, kronik LV disfonksiyonu olan kişilerde, primer PH hastalarındakine benzer şekilde, histolojik değişiklikler meydana gelir (148,151). Şekil 2.6'da KY'de PH'a neden olan patofizyolojik değişiklikler sunulmuştur. Pulmoner vasküler sistemde olan bu değişiklikler ve RV ard yükünde olan bu artış, sağ ventrikülde kompleks adaptif mekanizmaları aktive eder (152). RV'de ilk olarak subendokardiyal perfüzyon anormalliğine neden olan, RV hipertrofisi gelişir (142). Uzun süreli olan basınç yüküne sekonder olarak, sağ ventrikülün sferik hal alması ile sonuçlanan dilatasyonu meydana gelir. Dilate olmuş RV, Frank - Starling mekanizması ile çıktısını korur ancak ilerleyen dilatasyon neticesinde triküspid anülüs geometrisi değişir ve buna sekonder triküspid yetmezliği (TY) gelişir ve de septumun sola devrime olması ile LV basısı ve ventriküller arası bağımlılık yoluyla, global LV fonksiyonları olumsuz yönde etkilenir (152). KY'nin kötüleşmesinde, RV disfonksiyonunun birçok nedenle açıklanabilecek katkısı bulunmaktadır. Bozulmuş RV çıktısı neticesinde sağ atriyal (RA) basınç artışı, periferik ödem oluşumunu kolaylaştırır. RV disfonksiyonu, RA distansiyonuna neden olarak natriüretik peptit salgılamasına, glomerüler filtrasyon azalmasına neden olacak renal venöz basınç artışı ile renal sodyum atılımının azalmasına ve de sıvı retansiyonunun artışına neden olmaktadır (148).



Şekil 2.6. Kalp yetersizliğinde pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliğinin patofizyolojisi (142).

Artan hidrostatik basınç akut dönemde alveolar – kapiller membran hasarına neden olur (alveolar – kapiller strese bağlı yetersizlik), bunun yanında kronik olarak artmış olan basınç mikrosirkulatuvar ve alveol duvar değişikliklerine neden olan adaptif bir olaylar zincirlemesini başlatır. Ödem ile beraber matriks metalloproteinaz (MMP) aktivasyonu gerçekleşir ve matriks proteoglikanların degradasyonu gerçekleşir. Akut strese bağlı yetersizlik, geri dönüşümlü olmakla beraber, kronik basınç yüklenmesi durumu lokal hormon ve sitokin üretimi ile tetiklenen, kollajen birikimi ile karakterize olan, yeniden şekillenme durumuna neden olur. Artmış kapiller içi basınç, pulmoner arter ve venlerde mediyal hipertrofiye ve internal elastik tabakanın yapısının bozulmasına neden olur. Genetik faktörler ve endotelin-1 (ET-1) ve nitrik oksit (NO) arasında bir dengesizlik durumu da pulmoner değişikliklerde etkilidir. Eğer artmış ard yük uzun süreli ise sağ ventrikül (RV) genişlemesi gerçekleşir. Kontraktıl rezervi sağlayan mekanizmalar bozulmaya başladığında da sistemik basınçta azalma ve sağ ventrikülde geri dönüşümü olmayan değişiklikler meydana gelir.

Kısaltmalar: Ang II: anjiyotensin II, TNF α : tümör nekrozis faktör alfa, DKH: düz kas hücresi, EH: endotelial hücre

II.C.2) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN TANISI ve SINIFLANDIRMASI

PH için global kabul edilmiş bir hemodinamik tanım olmasa da, normal ortalama pulmoner arter basınç (PAB) üst sınırının 20 mmHg olduğu genellikle kabul edilmektedir (153). Dinlenim halinde invazif olarak ölçülen ortalama PAB'ın 25 mmHg'dan yüksek olması, PH olarak tanımlanmaktadır (154). LV patolojilerine bağlı gelişmiş olan sekonder PH'da tipik hemodinamik bulgu, 15 mmHg'nın üzerinde pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) ile beraber trans-pulmoner gradiyentin [(ortalama PAB) – (PKKB)] 12 mmHg altında olmasıdır (153,154). Sol KY olan olguların bir kısmında, LV disfonksiyon derecesine orantısız olacak şekilde PH gelişimi gözlemlenebilir. Bu hastalarda trans – pulmoner gradiyent (TPG) 12mmHg üzerindedir ve bu pulmoner dolaşımda intrinsik anormalliklerin olduğunu düşündürür (140,154). Bu PH formunun, artmış PAB'ın tek nedeni olarak artmış PKKB'nin gösterildiği pasif PH'dan ayırt edilebilmesi için “aktif” veya “reaktif” PH olarak nitelendirilir (153). Birçok KY hastasında, bu aktif PH komponenti vazodilatörlerle düzelebilir (140). Ancak, ileri derecede KY olan hastalarda kronik venöz hipertansiyon, intimal fibröz, medial hipertrofi ile karakterize olan pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye neden olarak, pulmoner vasküler sertliğin artmasına ve de vazodilatör yanıtsızlığına neden olmaktadır (140). Sol ventrikül asist cihazı (LVAC) ve kalp transplantasyonu yapılmış olgularda, gecikmiş reverzibilite bildirilmiş olsa bile, farmakolojik testlere yanıt vermeyen PH (sabit PH), yapısal pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye bağlıdır (140,146,155). Kalp nakli çalışmalarından elde edilen verilere göre, vazoreaktivite testinden sonra hesaplanan PVD eğer 2,5 Wood biriminden yüksek veya sistemik hipotansiyon ile beraber (sistolik KB < 85 mmHg) 2,5 Wood altına düşebiliyor ise “sabit PH” olarak tanımlanır ve nakil sonrası advers olaylarla ilişkili saptanmıştır (156,157).

Her ne kadar ekokardiyografi PH tanısında anahtar rol oynuyor olsa da, ileri derecede KY olan hastalarda, PH tanısı için sağ kalp kateterizasyonu uygulanmalıdır, çünkü PH'nın reverzibilitesinin tayini prognostik öneme sahiptir ve tedavi planlanmasında önemli bir rol oynamaktadır (153,157). Hafif yüksek olan, hatta normal bile olan PAB, ekokardiyografi ile olduğundan yüksek saptanabilir (142). Dolayısıyla, ekokardiyografik olarak, tahmini sistolik PAB 35 ila 45 mmHg olarak saptanan hastalara daha dikkatli yaklaşılmalıdır (153).

II.C.3) KALP YETERSİZLİĞİNDE SAĞ VENTRİKÜL SİSTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

PH tanımlamasına zıt olarak, anormal RV fonksiyonu konusunda bir fikirbirliği bulunmamaktadır (142). RV'ün kompleks geometrisi, ekokardiyografik olarak değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. KY olan hastalarda RV disfonksiyonunun saptanması amacıyla birçok ekokardiyografik yöntem kullanılmıştır, ancak çoğu klinik pratikte sık kullanılmamaktadır (158). Uygulamaları basit olduğu için, RV sistolik fonksiyonlarının tayininde, doku Doppler triküspid anüler sistolik hareket hızı (Tr-S) ve konvansiyonel yöntemle tayin edilebilen sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi yöntemlerinin (RV-FAC) kullanılması kılavuzlarca önerilmektedir (142). Sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirmesinde kullanılan yöntemlere sonraki bölümlerde daha detaylı olarak değinilecektir.

II.C.4) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYON ve SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNUN EPİDEMİYOLOJİSİ

II.C.4.1) Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Ventrikül Disfonksiyonunun Belirleyicileri

Sol kalp patolojilerine bağlı PH, kümülatif olarak pulmoner venöz hipertansiyona maruziyete bağlıdır ve LV sistolik fonksiyonundan veya KY evresinden bağımsızdır (159,160). LV dolum basınçları ve mitral yetmezliğinin derecesi, PH gelişiminde ana rolü oynarlar (147). Kronik olarak LV dolum basınçlarının yüksekliği, sol atriyum (LA) genişlemesine neden olur ve bunun sistolik PAB ile ilişkisi, LV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda gösterilmiştir (161). İleri evre KY olan hastalarda, PH ciddiyetinin, mitral yetmezliğinin derecesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (162). Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, artmış PAB'nın, RV üzerindeki direkt etkilerinden öte, RV sistolik disfonksiyonunun, LV sistolik disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (163,164). Diyastolik disfonksiyon ve ciddi triküspid yetmezliği RV disfonksiyonunun ciddiyetini artırabilir (165). Kalp yetmezliğinin nedeni de RV fonksiyonları üzerinde etkilidir. Non – iskemik KY olgularında her iki ventrikül de etkilenmiş olduğu için, azalmış RV ejeksiyon fraksiyonunun, bu hastalarda PH ve LV sistolik disfonksiyon derecesinden bağımsız olduğu ortaya konmuştur (166).

II.C.4.2) Pulmoner Hipertansiyonun Prevalansı

Pulmoner hipertansiyonun, KY hastalarındaki prevalansı, çalışılan popülasyona, hastalığın kronik olma derecesine ve kullanılan tanılamaya bağlı olarak değişmektedir (142). Birleşik Krallıkta (U.K.) yapılmış olan bir çalışmada, 1380 yeni tanı konmuş KY hastasında, ekokardiyografik olarak sistolik PAB > 45 mmHg olarak tanımlanmış pulmoner hipertansiyonun prevalansının sadece %7 olduğu görülmüştür (145). Yapılan başka bir çalışmada, 379 KY hastasında, sağ kalp kateterizasyonu ile PH prevalansı %62,3 olarak saptanmıştır (145). ESCAPE çalışmasında (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), PH, dinlenim halinde ortalama PAB'ın 25 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanmış ve PKKB > 15 mmHg ve PVD $\geq$ 3 Wood ünite olarak saptanan hastaların oranı %47 olarak saptanmıştır (156). Dolayısıyla, ileri derecede KY olan hastalarda, değerlendirme gereken “sabit PH” (PVD $\geq$ 2,5 Wood ünite) olan hastaların prevalansının %40 ila %50 arasında olduğu söylenebilir (142).

II.C.4.3) Sağ Ventrikül Disfonksiyonunun Prevalansı

KY hastalarında, evrensel olarak kabul edilmiş bir RV disfonksiyonu tanımı olmadığı için, RV disfonksiyonunun prevalansını saptamak kolay değildir (142). Yapılan bir çalışmada, RV disfonksiyonu, RV yetersizliği klinik bulgularına ek olarak, ekokardiyografide RV'de dilatasyon veya hipokinezi olarak tanımlanmış, ve RV disfonksiyonu prevalansı %42 olarak saptanmıştır (165). Mayo klinikte yapılmış olan bir çalışmada, ölçüm tekniğinden bağımsız olacak şekilde (RV-FAC < %45, Tr-S <11,5 cm/sn, triküspid anüler sistolik hareketi < 1,5 cm), RV disfonksiyonu prevalansının, KY olan hastalarda %80'den fazla olduğu saptanmıştır (167). Zıt olarak BEST (Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial) çalışmasında, radyo-ventrikülografide RV ejeksiyon fraksiyonunun < %20 olarak tanımlandığı ciddi RV disfonksiyonunun, NYHA sınıf III ve IV KY olan hastaların %13,5'inde olduğu ve bu düşük RVEF'in, sistolik LV disfonksiyon derecesine bağımlı olduğu saptanmıştır (164).

II.C.5) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN FONKSİYONEL KAPASİTE İLE İLİŞKİSİ

KY hastalarında, sağ ventrikül fonksiyonlarının, fonksiyonel kapasiteye olan katkılarının araştırıldığı çalışmalar literatürde kısıtlı sayıdadır. Ancak, daha önceki yapılmış birkaç çalışmada RV disfonksiyonunun azalmış fonksiyonel kapasite ile olan ilişkileri gösterilmiştir (133,168,169)

KPET ile fonksiyonel kapasite tayinin yapıldığı, KY hastalarının incelendiği bir çalışmada, ekokardiyografik olarak saptanan RV fonksiyonu hakkında fikir veren PAB, TAPSE (Tricuspid annular systolic excursion) ve sağ atriyal basınç tahmini değerlerinin, VO₂max ve BNP değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (170). Yine bisiklet KPET'in fonksiyonel kapasite tayininde kullanıldığı başka bir çalışmada, speckle tracking ekokardiyografi ile belirlenen global sağ ventrikül strain'in VO₂max ile korele olduğu gösterilmiştir (171).

II.C.6) KALP YETERSİZLİĞİNDE PULMONER HİPERTANSİYONUN VE SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNUN PROGNOSTİK ÖNEMİ VE TEDAVİ KARARINA OLAN ETKİSİ

II.C.6.1) Pulmoner Hipertansiyon Varlığının Kalp Yetmezliğinde Prognoz Üzerine Etkileri

KY'li hastalarda, LVEF'den bağımsız bir şekilde, PH ciddileştikçe prognoz daha kötü olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (144). Ciddi sistolik KY olan hastalarda, KY etiyojisinden bağımsız olarak, PH'nun mortalite ve morbidite belirleyicisi olduğu saptanmıştır (172). Daha geniş ölçekli bir çalışmada, ortalama PAB'ın ve ortalama sistemik basıncın mortalitenin en kuvvetli belirleyicileri olduğu ortaya konmuştur (143). Başka bir çalışmada, NYHA sınıf III ve IV KY hastalarında, PH'nun varlığının (PH, dinlenme halinde ortalama PAB > 25 mmHg olarak tayin edilmiş) diğer hemodinamik ve klinik bulgulara göre düzenlemeden sonra, mortalitede 2-3 kat artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (173). İleri evre KY olan olgularda, geri dönüşümlü PH'un, iyi prognozla ilişkili olduğu ve kalp nakil tedavisi sonrasında iyi sonlanımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (157,174). Sabit PH varlığının, kalp nakli tedavisi sonrasında hem erken, hem geç dönem kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Artmakta olan PVD ile mortalite nakil sonrası dönemde giderek artmaktadır (175).

II.C.6.2) Sağ Ventrikül Disfonksiyonunun Kalp Yetmezliğinde Prognoz Üzerine Etkileri

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının, radyonüklid ventrikülografi veya ekokardiyografi ile değerlendirilmiş olduğu çalışmalarda, ileri derece KY olan hastalarda, LV sistolik fonksiyonlarından bağımsız olarak, RV sistolik disfonksiyonunun, kötü sonlanım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133,176,177). Artan RV ard yükü, RV fonksiyonlarını etkilese de, RVEF'nun bu hastalarda daha fazla prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (145). İleri evre KY olan hastalara yapılmış olan bir çalışmada, düşük RV ejeksiyon fraksiyonunun, diğer prognostik belirteçlere göre daha belirleyici olduğu görülmüştür (146). İleri evre KY olan olgularda, ekokardiyografik RV fonksiyonunu belirleyen parametreler arasında, Tr-S ve RV strain, prognoz ile ilişkili parametreler olduğu saptanmıştır (176-180).

IID) KALP YETERSİZLİĞİNDE EKOKARDİYOĞRAFI VE EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEM

Miyokardiyumda herhangi bir nedenden ötürü fonksiyon kaybı geliştiğinde, LV progresif olarak dilate olur ve hipertrofi gelişir, son olarak sferik geometri ile sonuçlanan yeniden şekillenme meydana gelir. Bu morfolojik değişiklikler miyokardiyumda duvar stresinin daha fazla artması ile sonuçlanarak ve/veya mitral yetmezliğini şiddetlendirerek kontraktıl disfonksiyonu daha da fazla artırır.

Sadece fizik muayene ile sol ventrikülün volümü ve kardiyak çıktı hakkında fikir sahibi olabilmek zordur. Ekokardiyografi ile kalpte olan morfolojik ve hemodinamik değişiklikler, hızlı, kesin ve invazif olmayacak şekilde saptanabilir. Kateterizasyon ile karşılaştırılabilir şekilde, ekokardiyografi ile tedaviye yön verilebilir ve sonuçları iyileştirilebilir (181).

Ekokardiyografi ile kardiyak boşlukların morfolojileri, fonksiyonları ve hemodinamik değerlendirmesi yapılabilir. Bu bölümde daha çok çalışmamızda kullandığımız ekokardiyografik parametrelere (sırasıyla iki boyutlu ekokardiyografi, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ve benek izlemeli ekokardiyografi), bu parametrelerin klinik, prognostik önemlerine ve daha önceden yapılmış olan çalışmalarda fonksiyonel kapasite ile olan ilişkilerine değinilecektir.

IID.1) KALP YETERSİZLİĞİNDE İKİ BOYUTLU EKOKARDİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

IID.1.1) M-Mod Ekokardiyografik LVEF ve Fraksiyonel Kısılma Tayini

Parasternal uzun aksan yapılan M-mod ekokardiyografik inceleme ile diyastolik ve sistolik interventriküler septum, posterior duvar, LV çapları ölçülebilir. Amerikan ekokardiyografi cemiyetinin (AEC) önerisine göre, M-mod ekokardiyografi göstergesi, LV'yi mitral kapak uçları hizasında kesmeli, ölçümler bu seviyede alınan kesitlerden yapılmalıdır (Şekil 2.7) (182).

LV M-mod ejeksiyon fraksiyonu (182):

$$EF = [(diastol sonu \text{ çap}^2 - sistol sonu \text{ çap}^2) / diastol sonu \text{ çap}^2] \times 100 (\%)$$

LV fraksiyonel kısılma (182):

$$FFS = [(diastol sonu \text{ çap} - sistol sonu \text{ çap}) / diastol sonu \text{ çap}] \times 100 (\%)$$

IID.1.2) Bi-Plan Simpson Yöntemi İle Volüm ve LVEF Tayini

Volümetrik ölçümler, apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerde endokardiyal sınırların taranmasını gerektirir. Bu yöntem ile LV eşit uzunlukta olan silindirlere bölünür ve oluşturulan silindirlerin volümleri hesaplanır ve bu volümlerin toplamı LV hacmini verir (Şekil 2.8). Net ölçümler için endokardiyal sınırların tam olarak görüntülenmesi gerekir. AEC önerilerine göre, ölçümde LV bazal sınırı olarak apikal 4 boşlukta mitral kapağın lateral ve septal duvarlara bağlanma yerlerini birleştiren çizgi ve apikal 2 boşlukta ise anterior ve inferior duvarla bağlanma yerlerini birleştiren çizgi belirlemelidir. Diyastol sonu ve sistol sonunda her iki apikal pencerede ölçümler tamamlandıktan sonra LV hacmi tahmin edilebilir (Şekil 2.7) (182).



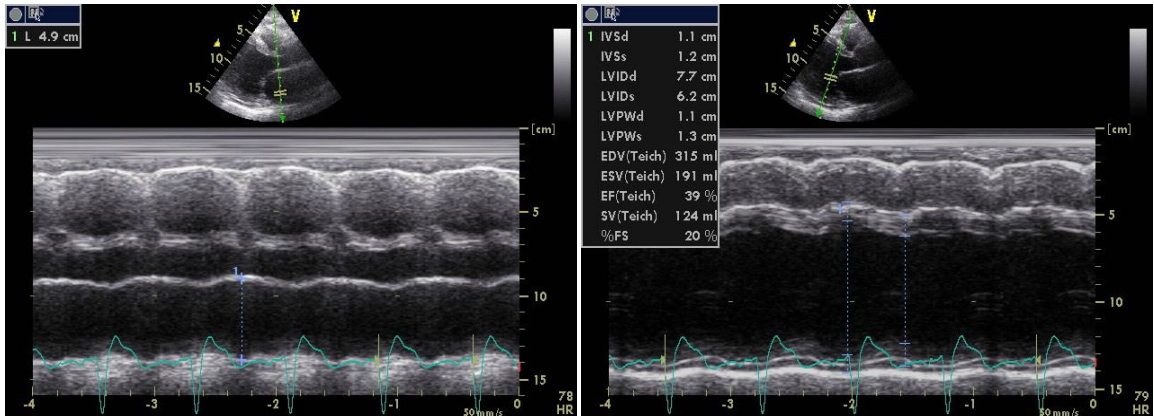
A) Apikal 4 pencere LVEF

B) Apikal 2 pencere LVEF ve Biplane LVEF



C) Apikal 4 pencere LA volüm ve alan

D) Apikal 2 pencere LA volüm ve alan

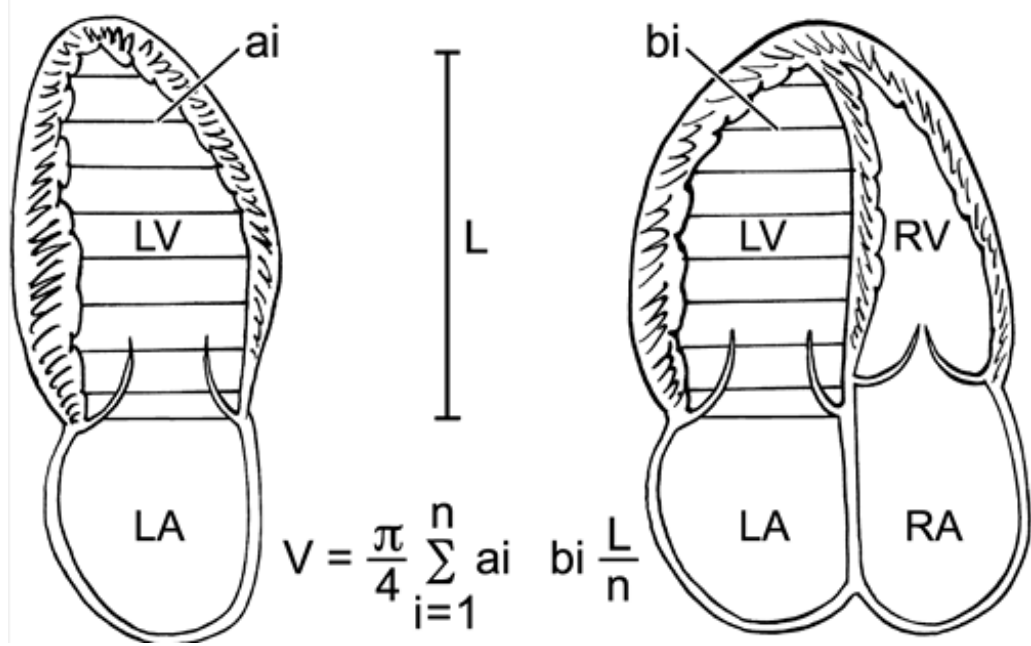


E) M- mod sol atriyum çapı

F) M- mod sol ventrikül çapları ve LVEF

Şekil 2.7. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül ve sol atriyal çap, alan ve volümlerin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesi.

Kısaltmalar: LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.



Şekil 2.8. Sol ventrikül hacminin hesaplanmasında modifiye Simpson yönteminin kullanılması. Bu yöntemde, sol ventrikül (LV) eşit boylarda olan birkaç adet (n) silindirlere bölünür. Her silindirin boyu, silindir sayısı ile belirlenir, boy = L/n. Her silindirin hacmi (V), silindirlerin çapları ile belirlenir (ai ve bi).

Kısaltmalar: L: sol ventrikülün uzun aks uzunluğu, LA: sol atriyum, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, RV: sağ ventrikül (199).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, LVEF'in saptanmasında, biplan simpson metodunun kullanılmasını ve lineer ölçümlerden 3 boyutlu hacim ölçümlerinin tahminini yapan M-mod LVEF tayininden vazgeçilmesini önermektedir.

Çizelge 2.21'de LVEF için referans değerler verilmiştir.

Çizelge 2.21. İki boyutlu ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve LV çapları ve volümleri için referans ve anormal değerler (182).

	Kadın				Erkek			
	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal	Referans Değer	Hafif Anormal	Orta Anormal	Ciddi Anormal
2D LVEF %	>55	45-54	30-44	<30	>55	45-54	30-44	<30
LVDD (cm)	3,9-5,3	5,4-5,7	5,8-6,1	>6,2	4,2-5,9	6,0-6,3	6,4-6,8	>6,9
LVDV (ml)	56-104	105-117	118-130	>131	67-155	156-178	179-201	>201
LVSV (ml)	19-49	50-59	60-69	>70	22-58	59-70	71-82	>83

Kısaltmalar: LVEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LVDD: sol ventrikül diyastol sonu çap, LVDV: sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV: sol ventrikül sistol sonu hacmi.

IID.1.3) M-Mod Sol Atriyum Çapı

Standart sol atriyum çapı (LAd) ölçümü, parasternal uzun eksenle M-mod ekokardiyografi belirtecinin posterior aort kökü duvarından, posterior LA duvarına doğru uzandığı kesitten alınır (Şekil-2.7) (182).

IID.1.4) Sol Atriyum Volüm Tayini ve Sol Atriyum Volüm İndeksi

Sol atriyum volüm ölçümü (LAV), asimetrik yeniden şekillenme hakkında, LA çaptan daha fazla fikir verir. Ek olarak daha önceden yapılmış olan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarla LAV'm, LAd'a göre daha fazla ilişki içinde olduğu görülmüştür. Yine yapılmış olan çalışmalarda tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile yapılmış olan LAV ölçümlerinin ekokardiyografi ile yapılanla ilişkili olduğu görülmüştür (182). LAV, elipsoid model veya Simpson metodu ile ve alan uzunluk formülüne göre hesaplanabilir (182).

Alan – uzunluk formülü: $8/3\pi * [(A1)*(A2)/L]$ (Şekil 2.9).

Vücut yüzey alanının LAV'a olan etkisini ortadan kaldırmak için, LAV vücut yüzey alanına bölünerek sol atriyal volüm indeksi (LAVI) hesaplanabilir. Normal LAVI tüm yaş grupları için $22 \pm 6 \text{ mL/m}^2$ 'dir (182).

$$\text{Alan uzunluk formülüne göre sol atriyal volüm indeksi} = \frac{8/3\pi * [(A1)*(A2)/L]}{\text{Vücut Yüzey Alanı}}$$

IID.1.5) Sağ Ventrikül Çaplarının Ölçümü

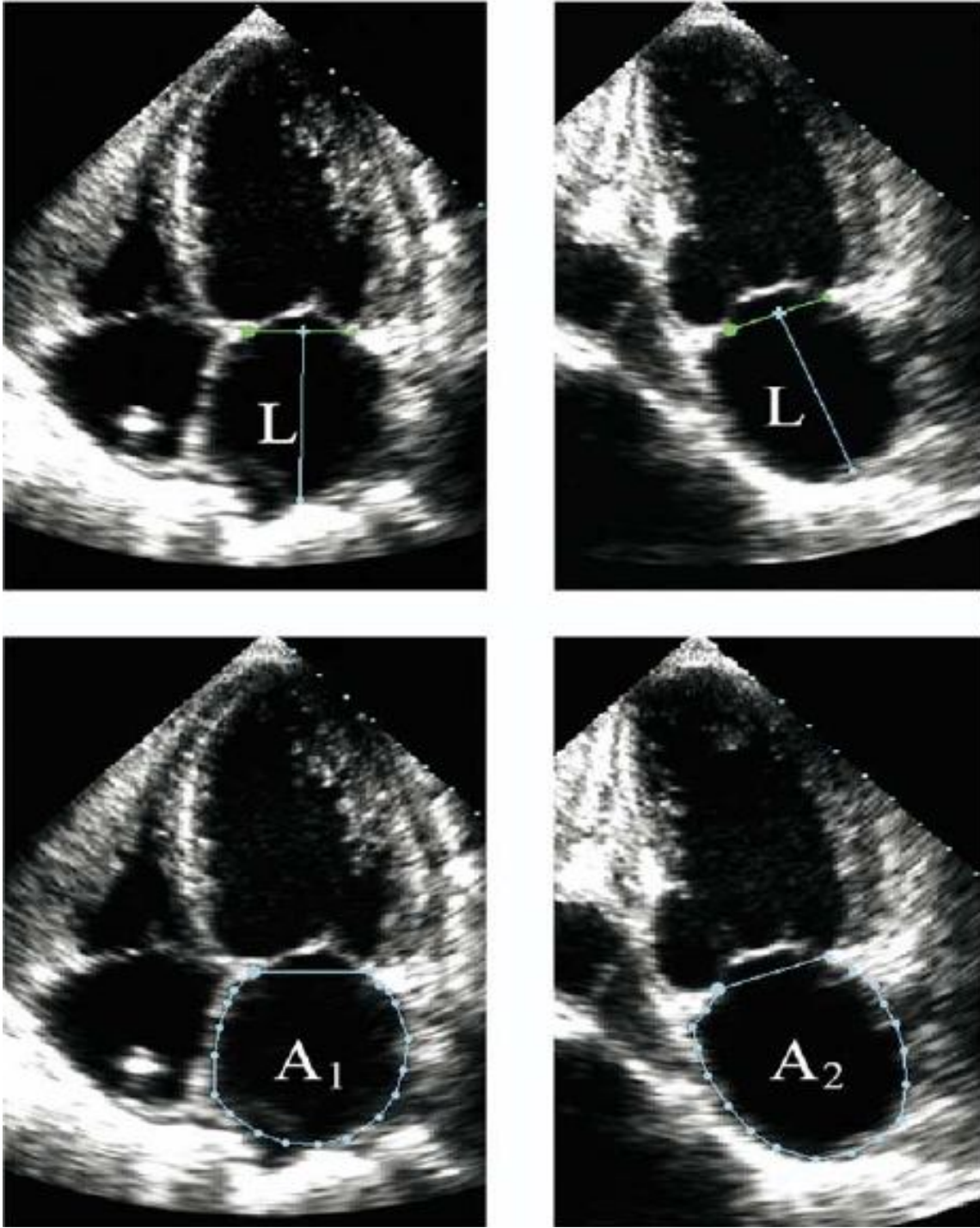
Sağ ventrikülün (RV) diyastol sonunda, bazal, mid ve longitudinal çapları ölçülebilir. Bazal çap, apikal 4 boşluk görüntülerde RV'nin bazal 1/3'ünün maksimal çapıdır. RV'nin orta 1/3'ünden, LV papiller kas hizasında, mid kavite çapı alınır. Longitudinal çap ise triküspid anülüstan RV apeksine kadar olan mesafedir (Şekil-10) Göğüs kafesi ve torasik deformitesi olan kişilerde bu çaplarda sapmalar görülebilir ve yalancı fazla ölçümler görülebilir. Eğer bazal çap > 42 mm ve mid çap > 35 mm ise RV dilatasyonu olduğu anlamına gelir. Benzer şekilde eğer longitudinal çapın > 86 mm olması RV dilatasyonu olduğu anlamına gelmektedir (184).

IID.1.6) Sağ Ventrikül Fraksiyonel Alan Değişimi

RV'nin diyastol sonu alanı ile sistol sonu farklarının, diyastol sonu alanına olan oranları sağ ventrikülün fraksiyonel alan değişimi (RV-FAD) olarak nitelendirilir. Daha önceki yapılan çalışmalarda RV-FAD'ın manyetik rezonans inceleme ile saptanan RV ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür. RV endokardi, hem sistol sonu hem diyastol sonunda taranarak alanlar elde edilir ve aşağıdaki formüle göre RV-FAD hesaplanır (184) (Şekil 2.10).

$$\text{RV-FAD} = 100 * \frac{(\text{RV alan diyastol sonu}) - (\text{RV alan sistol sonu})}{(\text{RV alan diyastol sonu})}$$

RV-FAD eğer %35'in altında ise, RV sistolik fonksiyon bozukluğu mevcuttur (184).

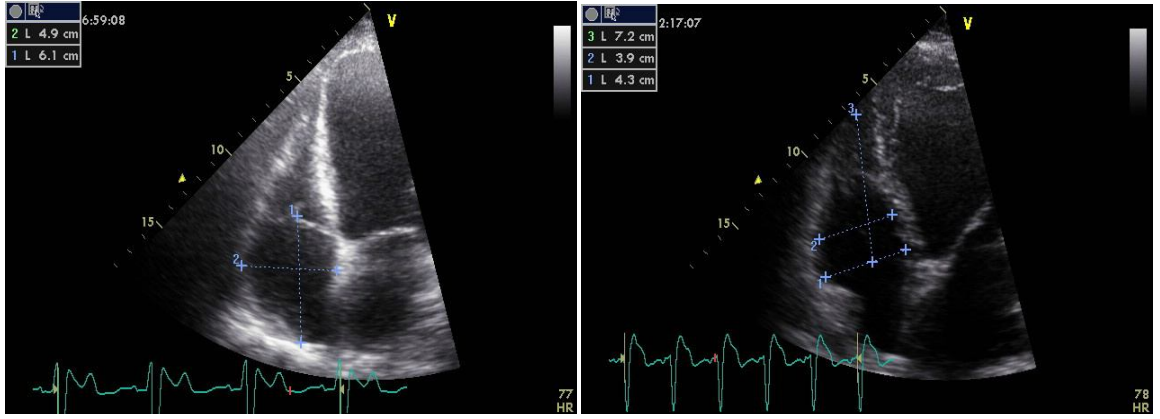


Şekil 2.9. Alan – uzunluk formülüne göre sol atriyum volümlerinin hesaplanması.

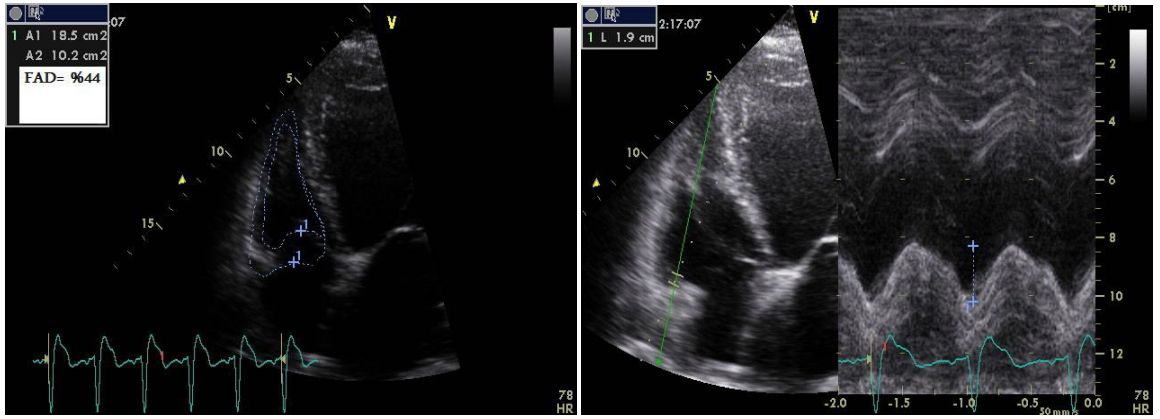
Apikal 4 ve 2 boşluk görüntülerde sol atriyal alanlar (A1 ve A2) ve uzunlukların ölçülmesi sonrasında sol atriyal volüm hesaplanır.

$$\text{Alan – uzunluk formülü : } 8/3\pi * [(A1)*(A2)/L]$$

Elde edilen değer in vücut yüzey alanına oranlanmasıyla sol atriyal volüm indeksi (LAVI) elde edilir (199).



A) Apikal 4 boşlukta sağ atriyum çaplarının ve sağ ventrikül çaplarının alınması.



B) Apikal 4 boşlukta FAD hesaplanması ve M-mod ekokardiyografi ile TAPSE tayini.

Şekil 2.10. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ile sağ atriyum ve ventrikül çaplarının, RV-FAD'ın ve TAPSE'nin hesaplanması

Kısaltmalar: RV-FAD: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi, TAPSE: Tricuspid annular systolic excursion.

IID.1.7) M-Mod Triküspid Anüler Sistolik Hareket Tayini

Triküspid anüler sistolik hareket (tricuspid annular systolic excursion (TAPSE)) apikal 4 boşluk incelemede, M-mod belirtecinin RV apikalinden triküspid anülüsüne doğru uzanacak şekilde alınan kesitinden, triküspid anülüsün pik sistolde, longitudinal düzlemde bazaldan apikale doğru olan maksimum yer değiştirme mesafesinin ölçülmesi ile elde edilir (Şekil 2.10) (184). TAPSE RV'nin longitudinal düzlemde olan sistolik fonksiyonunu yansıtır. Ancak bölgesel RV hareket bozukluklarının olduğu hastalıklarda, RV'nin global fonksiyonunu yansıtamaz. Daha önceki yapılmış olan çalışmalarda TAPSE'nin, radyonüklid anjiyografi ile tayin edilmiş olan RV fonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (185). TAPSE'nin 17 mm olarak alınması ile, yüksek özgünlük ve düşük duyarlılık ile anormal hastaların, normal kişilerden ayırt edilebildiği gösterilmiştir (186).

Çizelge 2.22’de RV sistolik fonksiyonlarının tayininde kullanılan parametreler için referans değerler verilmiştir.

Çizelge 2.22. Sağ kalp yapısı ve fonksiyonlarına ait referans anormal değerlerin özeti (184).

Parametre	Anormal Değer
RV bazal çap (cm)	>4,2
RA majör çap (cm)	>5,3
RA minör çap (cm)	>4,4
TAPSE (mm)	<16
RV-S (m/s)	<0,10
Doku Doppler Tei (%)	>55
RV-FAC (%)	<35

Kısaltmalar: RV: sağ ventrikül, RA: sağ atriyum, TAPSE: triküspid anüler sistolik yer değiştirme, RV-S: sağ ventrikül anüler doku Doppler sistolik hareket hızı, FAC: yüzdelik alan değişimi.

IID.1.8) Sağ Atriyum Çaplarının Ölçümü

Apikal 4 boşukta diyastol sonunda, triküspid anülüstan RA süperiyor duvarına doğru olan mesafe “RA-major çap” ve RA serbest duvarından interatriyal septuma doğru olan longitudinal çapa dik olan mesafe “RA minör çap” olarak nitelendirilir (Şekil 2.10). Eğer RA major çap > 53mm ve RA minör çap > 44 mm ise RA genişlemesi olduğu anlamına gelir (184).

IID.1.9) İki Boyutlu Ekokardiyografik Parametrelerin Kalp Yetersizlikli Hastalardaki Klinik ve Prognostik İlişkileri

LVEF ve LV hacimleri önemli prognostik bilgiler sağlar (187) Yapılmış olan çok merkezli çalışmalarda LVEF ve LV hacimlerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (188,189). Prognozda birçok klinik ve demografik faktör etkili olsa bile, miyokard enfarktüsü sonrası olan dönemde en güçlü belileyicisinin LVEF ve LV volümleri olduğu bilinmektedir (181).

LAVI’nin kronik olarak artmış LA basıncını yansıttığı bilinmektedir ve kalp yetmezliği hastalarının incelendiği bir çalışmada advers olay gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında LVEF ve LV volümleri arasında fark olmamasına rağmen, LAVI değerlerinin advers olay gelişen grupta daha fazla olduğu ve LAVI >53.3 mL/m² olan kişilerde advers olay gelişme riskinin en yüksek olduğu saptanmıştır (190). Yine stabil kronik KY hastalarının değerlendirilmiş olduğu bir çalışmada LVEF, LV volümleri, LAVI, LV diyastolik disfonksiyonu, ve BNP düzeylerinin önemli sonlanım belirleyicileri olduğu görülmüştür ve çoklu regresyon analizinde LAVI’nin tek bağımsız sonlanım norktası belirleyicisi olduğu saptanmıştır (191).

Kalp yetmezliği olan hastalarda daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, sağ ventrikül fonksiyonlarının da prognoza olan etkileri incelenmiştir. VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial) çalışmasının ekokardiyografik incelemelerinin

yapıldığı alt çalışmasında, RV-FAD'ın miyokard enfarktüsü sonrasında ölüm, kalp yetmezliği, inme gibi sonlanım noktalarıyla ilişkili olduğu görülmüştür (192).

Kalp yetmezliği ve orta – ciddi mitral yetmezliği olan hastalarda yapılmış olan bir çalışmada, TAPSE'nin 16 mm'nin altında olduğu ve beraberinde NT-pro-BNP'nin 3283 pg/ml'nin üstünde olan hastalarda prognozun kötü olduğu görülmüştür (193).

IID.1.10) İki Boyutlu Ekokardiyografik Parametreler Ve Fonksiyonel Kapasite İlişkileri

Daha önceki yapılmış olan çalışmalarda KY hastalarında, LVEF ve LV çaplarının, kalp yetmezliği semptomlarının şiddeti, egzersiz intoleransı veya miyokardiyal oksijen tüketimi ile ilişkisi tam olarak gösterilememiştir (194,195,196). Diyastolik KY'li hastalarda yapılmış olan bir çalışmada KPET ile tayin edilen VO₂max ile yaş, cinsiyet ve NT-pro-BNP ilişkili saptanmış iken, LAVI ile VO₂max arasında korelasyon saptanamamıştır (197). Sistolik KY olan hastaların KPET ile değerlendirildiği bir çalışmada, TAPSE, RV-FAD ile RV sistolik disfonksiyonu belirlenmiş kişilerde ventilatuar yetersizliğin daha fazla olduğu gösterilmiştir (198). Yapılmış olan başka benzer bir çalışmada da, TAPSE değeri 16 mm üzerinde olan kronik KY hastalarının daha yüksek VO₂max değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (170).

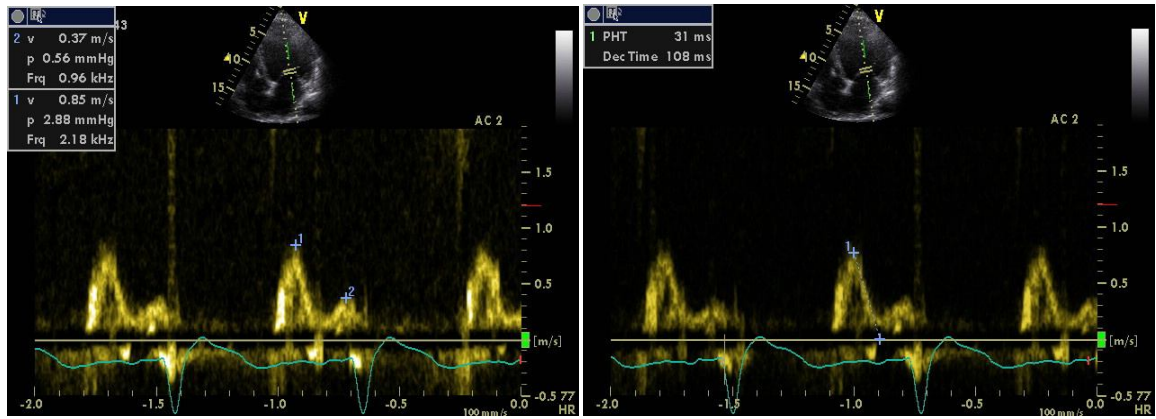
IID.2) KALP YETERSİZLİĞİNDE DOPPLER VE DOKU DOPPLER EKOKARDİYOĞRAFI

IID.2.1) Mitral Giriş Akımları

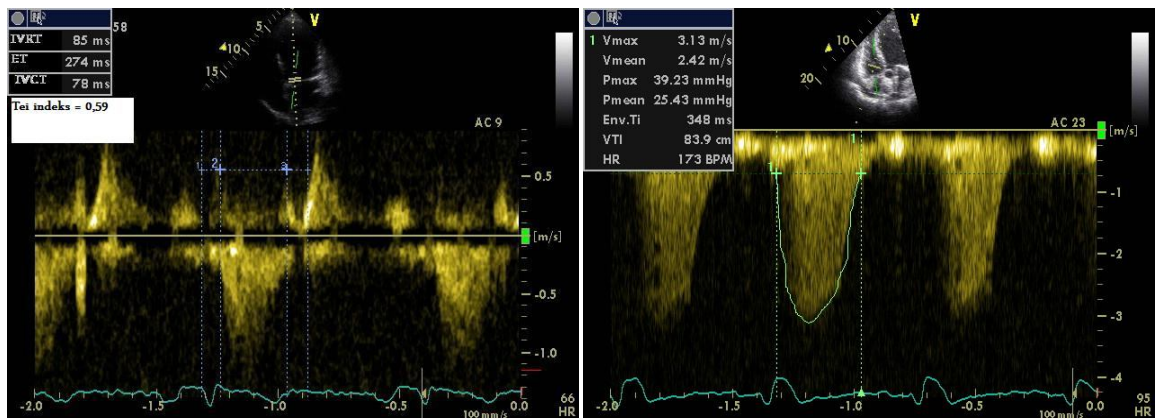
Diyastolik mitral akım, nabız dalga (pulsed wave Doppler; PW) Doppler ile incelendiğinde basitçe iki akımdan oluşur; erken diyastolde görülen hızlı doluma bağlı olarak oluşan E dalgası, ve daha küçük olan geç diyastolde atriyum kasılmasına bağlı oluşan A dalgası. Mitral giriş akımlarının değerlendirilmesinde pik E ve A akım hızları, E/A oranı ve mitral E akımının deselerasyon süreleri hesaplanır. Mitral giriş akımlarının PW Doppler incelemesi, apikal 4 boşlukta, PW Doppler belirtecinin mitral kapak uçlarının arasına, 1-3 mm örnek volüm alınacak şekilde yapılır (Şekil 2.11). Mitral E akımının deselerasyon zamanı (DT), E dalgasının pik yaptığı noktadan, bazale indiği zaman aralığının ölçülmesine dayanır. Relaksasyon kusuru olan hastalarda görülen ana sonuç, DT zamanının, LV basıncının orta ve geç diyastol dönemlerde daha yavaş azalması ve LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için daha uzun zaman geçmesine bağlı olarak uzamasıdır. Eğer LV kompliyansında belirgin bir azalma veya LA basıncının yükselmesi durumu söz konusu ise DT kısalır. İzovolümik relaksasyon zamanı (IVRT), aortik kapak kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar olan geçen süredir. Genellikle DT'ye paralel bir şekilde, anormal relaksasyon durumu ile uzar ve hızlı relaksasyon veya artmış dolum basınçları ile beraber kısalır (199).

Mitral giriş akımları, normal, LV relaksasyon kusuru, yalancı-normal ve restriktif akım paternleri şeklinde olabilir (183) (Şekil 2.12). Mitral E akımı esas olarak, erken diyastolde LA-LV basınç gradiyentini yansıtmaktadır ve ön yük ve de LV relaksasyon durumundan etkilenir. Mitral A akımı esas olarak, geç diyastolde olan LA-LV basınç gradiyentini yansıtır ve LV kompliyansı ve de LA kontraktıl fonksiyonundan etkilenir. LV diyastol sonu ve/veya sistol sonu hacimlerinin, LV elastik re-coil özelliği ve/veya LV diyastolik basınçları mitral giriş akımlarını ve ilgili zaman aralıklarını etkiler (183).

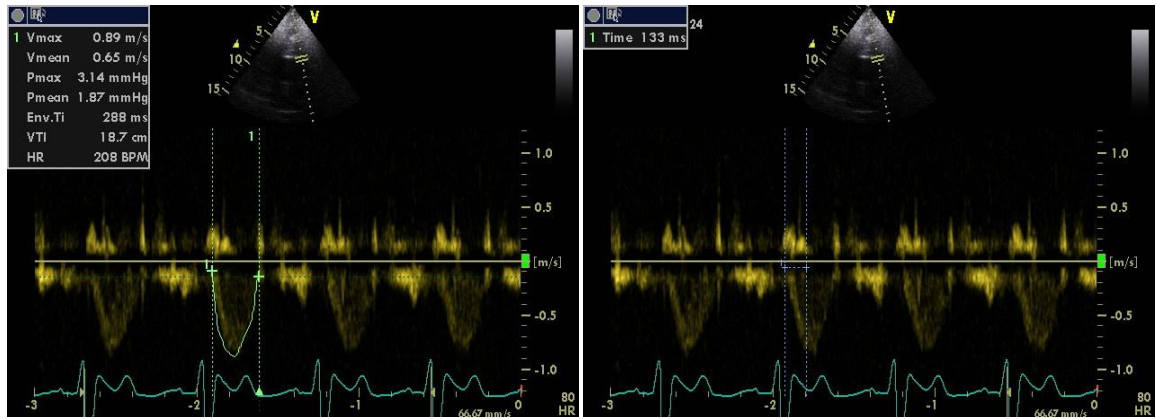
Çizelge 2.23'de mitral giriş akımları için normal değerler verilmiştir.



A) Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DT sürelerinin ölçümü.



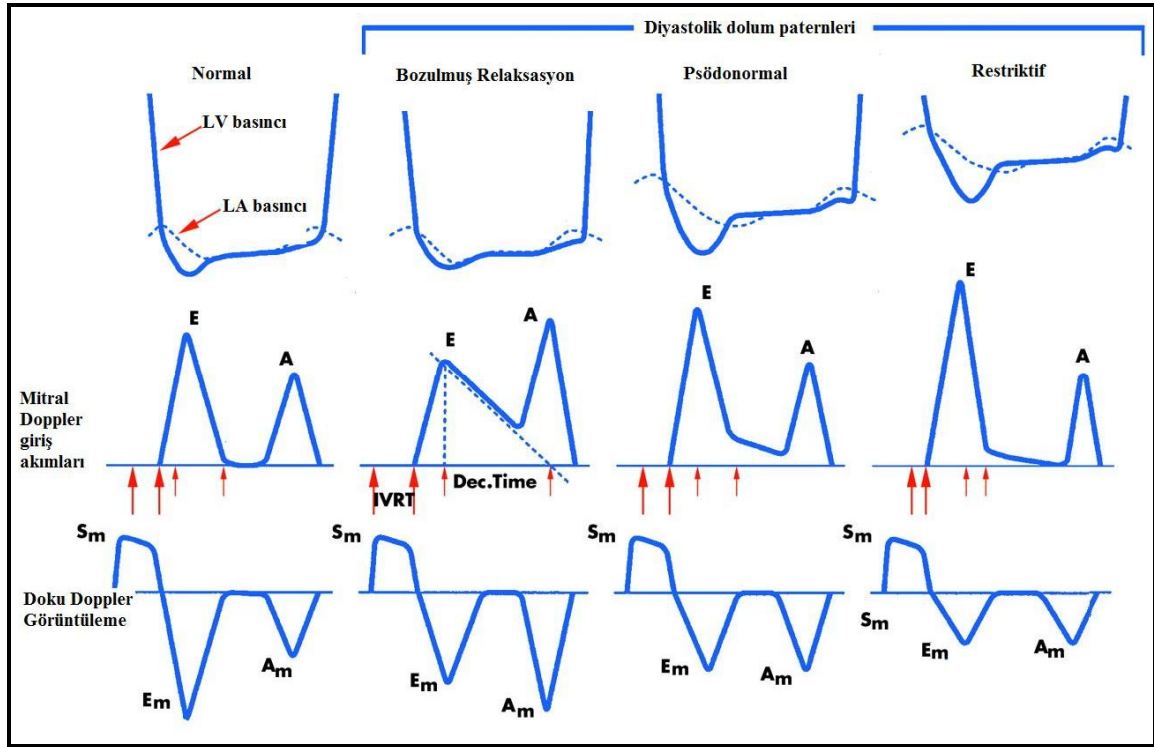
B) LV Doppler Tei indeksi ölçümü ve sistolik PAB hesaplanması.



C) Sağ ventrikül çıkış yolu akımından VTI alınması ve akselerasyon zamanı hesaplanması.

Şekil 2.11. Mitral giriş akımlarının, LV Doppler Tei indeksinin, sistolik pulmoner arter basıncının, sağ ventrikül çıkış yolu akselerasyon zamanının ve VTI'nın hesaplanması.

Kısaltmalar: E: erken diyastolik akım, A: geç diyastolik akım, DT: deselerasyon zamanı, PAB: pulmoner arter basıncı, VTI: hız zaman integrali, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, IVCT: izovolumik kontraksiyon zamanı.



Şekil 2.12. Artan sol ventrikül diyastol sonu basınçla, mitral giriş akım paternlerinin ve doku Doppler bulgularının değişimi.

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral akım, A: geç diyastolik mitral akım. Sm: sistolik doku Doppler hareket hızı, Em: erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, Am: geç diyastolik doku Doppler hareket hızı.

Çizelge 2.23. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler (199).

Parametre	Normal Değer (İnspiratuar)
E (m/sn)	$0,67 \pm 0,14$
A (m/sn)	$0,48 \pm 0,16$
E/A	$1,5 \pm 0,6$
DT (msn)	195 ± 34
IVRT (msn)	83 ± 16

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral giriş akımı, A: geç diyastolik mitral giriş akımı, E/A: erken diyastolik mitral giriş ve geç diyastolik mitral giriş akımlarının oranı, DT: deselerasyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı.

IID.2.2) Doppler Tei İndeksi

PW Doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılarak kardiyak zaman aralıkları elde edilebilmektedir. Miyokard performans indeksi, kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Global ventrikül fonksiyonları hakkında, hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarını içeren bilgi sağlar. Tei ve arkadaşları tarafından tanımlanarak invazif olarak ölçülen sistolik pik $+dp/dt$ oranı, diyastolik $-dp/dt$ oranı ile yüksek ilişkili olduğu ortaya konulmuş olduğu için Tei indeksi olarak isimlendirilmiştir.

Bu sayısal değer izovolumik kasılma zamanı (İKZ) ve izovolumik gevşeme zamanı (İGZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edilir.

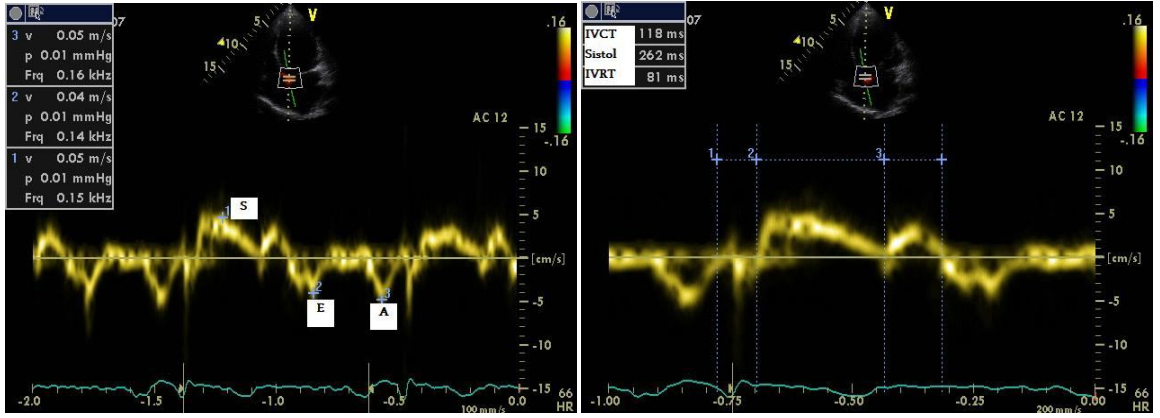
$$\text{Tei indeksi} = \frac{\text{İKZ} + \text{İGZ}}{\text{EZ}}$$

Miyokard performans indeksi, her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Apikal dört boşluk görüntülerden, PW Doppler kullanılarak mitral kapakçıkların uç noktalarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı elde edilir (Şekil 2.11). Apikal beş boşluk görüntülere geçilip örneklem hacim LV çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirildiğinde ise LV EZ elde edilir. Normal kişilerde ve dilate kardiyomiyopatili kişilerde ölçülmüştür ve normal değerinin $0,39 \pm 0,05$ olduğu, dilate kardiyomiyopatili olgularda $0,59 \pm 0,10$ olduğu görülmüştür (200,201).

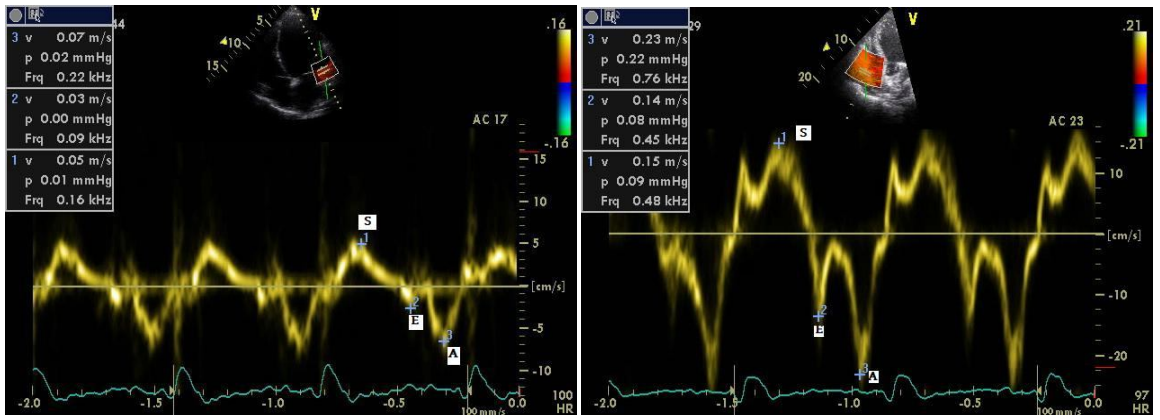
Önyük değişikliklerinin LV MPI değerleri üzerine etkileri ile ilişkili olarak çelişkili veriler mevcuttur. Sağlıklı örnekler ve daha önce miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmiş olgularda yapılan bir çalışma, sağlıklı örneklerde valsava manevrası (önyük azalması), pasif alt ekstremita elevasyonu (önyük artışı) ve dilatı nitrogliserin uygulaması (önyük azalması) ile LV MPI'nin belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Daha önce Mİ geçirmiş olgularda ise aynı manevralar MPI'de önemli değişime neden olmamıştır (202). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz öncesi ve sonrası LV ve RV MPI'nin değerlendirildiği bir çalışmada, hemodiyaliz ile ön yük azaltılmasının her iki parametreyi etkilemediği bildirilmiştir (203). Sol ventrikül fonksiyonu azalmış olan deney hayvanlarında ön yük artışı ile MPI azalma yönünde etkilenmiştir. Kalp hızı artışı ise sırasıyla normal ve LV fonksiyonu azalmış deney hayvanlarında MPI üzerine etki etmemiştir (204).

IID.2.3) Mitral Anüler Doku Doppler

Apikal 4 boşluk görüntülerde, mitral anüler longitudinal doku Doppler hareket hızları, lateral veya medyal mitral anülüs 2 ila 5 mm volüm örneklenmesi yapılması ile elde edilir. Normalde oluşan 3 ana doku Doppler hareket hızı göze çarpar: sistolik doku Doppler hareket hızı (S), erken diyastolik doku Doppler hareket hızı (E'), geç diyastolik doku Doppler hareket hızı (A') (Şekil 2.13). Ek olarak izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon süreleri de ölçülebilir. E' doku Doppler hareket hızı, diyastolik dolum paternlerinin tayini ve diyastolik dolum basıncının tahmini açısından önemlidir. A' doku Doppler hareket hızı ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. E' doku Doppler hareket hızı miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır; normal kişilerde artmış ön yük ile veya egzersiz ile transmitral gradiyentin artması ile artarken, azalmış miyokardiyal relaksasyonu olan kişilerde bazalde azalmıştır ve normal kişilerdeki kadar egzersiz ile artış göstermemektedir (205). Dolayısı ile E' doku Doppler hareket hızında azalma, diyastolik disfonksiyonun ilk belirticidir ve bu azalma diyastolik disfonksiyonun bütün evrelerinde bulunmaktadır (206,207). E' doku Doppler hareket hızı, mitral akım E doku Doppler hareket hızının azalmasından bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalır. Normalde lateral anülüstan elde edilen E' doku Doppler hareket hızı medyal mitral anüler doku Doppler hareket hızından daha yüksektir (normal değerler lateral için 15 cm/s, medyal için 10 cm/s (199)).



A) Septal anüler doku Doppler ile S,E' ve A' doku Doppler hareket hızları ve Tei indeks için kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması.



B) Lateral anüler (sol panel) ve Triküspid anüler (sağ panel) doku Doppler ile S,E' ve A' doku Doppler hareket hızlarının hesaplanması.

Şekil 2.13. Doku Doppler yöntemi ile septal ve lateral mitral anüler ve triküspid anüler doku Doppler hareket hızlarının hesaplanması.

Kısaltmalar: S: sistolik doku Doppler hareket hızı, E': erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, A': geç diyastolik doku Doppler hareket hızı, IVRT: izovolümik relaksasyon zamanı, IVCT: izovolümik kontraksiyon zamanı.

IID.2.4) Sol Ventrikül Dolum Basıncının Tahmin Yöntemleri

Dinlenim halindeki LV dolum basınçları, miyokardiyal relaksasyon, atriyoventriküler kompliyans, LA sistolik fonksiyonu, perikardiyal sıkıştırma, RV dolumu ve LA basıncından etkilenmektedir. LV dolum basınçlarının saptanmasında kalp kateterizasyonu altın standarttır. Sağ kalp kateterizasyonu ile saptanabilen ortalama pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB), LA basıncının güvenilir bir yansımasıdır.

Kalp yetmezliği olan hastaların rutin olarak kalp kateterizasyonu ile LV basınçlarının saptanması, kateterizasyonun invazif ve riskler barındırabilen bir işlem olduğu için önerilmemektedir. Bu nedenle LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılan ekokardiyografik bazı parametreler geliştirilmiştir (208). Bunlardan bazıları:

1) Mitral E akımı ve renkli M-mod ekokardiyografi ile tayin edilen Vp'nin oranı (E/Vp)

Deprese LV sistolik fonksiyonları olan kişilerde, E/Vp oranının 2,5 üzerinde olmasının %78 duyarlılık ve %77 özgünlük ile ortalama PKKB'nin 15 mmHg üzerinde olan kişileri saptamaktadır (209,210).

2) Mitral E akımı ve doku Doppler ile tayin edilen E' oranı (E/E')

E' doku Doppler hareket hızı, LV relaksasyonu, sistolik fonksiyonu ve LV minimal basıncı tarafından etkilenmektedir. LV relaksasyonu ve E' doku Doppler hareket hızları arasındaki güçlü ilişki daha önceki yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir. Bozulmuş LV relaksasyonunun olduğu durumlarda, ön yükün E' doku Doppler hareket hızı üzerinde etkisi minimal iken, normal veya artmış LV relaksasyonunun olduğu durumlarda E' doku Doppler hareket hızı artmaktadır (211,212). Dolayısıyla, kardiyak hastalığı olan kişilerde E' doku Doppler hareket hızı, LV relaksasyonunun mitral E akım hızına olan etkisinin düzeltilmesi amacıyla kullanılmaktadır. E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmıştır. Daha önceki yapılmış olan birçok çalışmada çeşitli hasta gruplarında E/E' oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmıştır. Kardiyak hastalığı olmayan kişilerde, E' doku Doppler hareket hızı, ön yük tarafından etkilenebileceği için, E/E' oranı LV dolum basıncının tahmininde kullanılmamalıdır (213). Sistolik disfonksiyonu olan kişilerde yapılmış olan çalışmalarda, medyal E/E' oranının 20'nin üstünde olan değerlerin, PKKB'nin 15 mmHg üzerinde olduğu hastaları %88 özgünlük, ancak %59 duyarlılık ile saptayabildiği gösterilmiştir. Mitral E akım hızının, lateral E' doku Doppler hareket hızı ile oranlanması ile elde edilen değerlerin ise LV dolum basınçlarının tahmininde daha değerli olduğu ortaya konmuştur (duyarlılık %85, özgünlük %82) (214).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, LV dolum basıncının tahmininde, E/E' oranının kullanılmasını ve bu oranlamada E' değeri için, septal ve lateral E' değerlerinin ortalamasının alınmasını önermektedir (183).

3) Mitral E akımı ve doku Doppler ile tayin edilen E' ve S çarpımının oranı

Sistolik performans ve diyastolik fonksiyon arasındaki ilişki net olarak belirlenememiştir. Mantıklı olarak düşünülürse, relaksasyon ve kontraksiyonu ayrı olarak düşünmek zordur ve bunları devamlı olan bir siklusun bütünleşen parçaları olarak düşünmek daha akılcıdır. Kalp yetmezliği varlığında, sistolik anormalliklerin yanı sıra diyastolik fonksiyon anormallikleri de bulunmaktadır. Kontraktil fonksiyonlarda azalma ile geri çekide (recoil) azalma arasında bir ilişki bulunmaktadır. Bu fikirden yola çıkan Mornos ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, E/E' x S (ortalama) oranı ile kateter ile tayin edilen PKKB'nin, E/E' oranından daha iyi ilişki içinde olduğunu saptamışlardır (215).

IID.2.5) Diyastolik Dolum Paternlerinin Sınıflanması

IID.2.5.1) Normal diyastolik dolum paterni ve yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler

Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyansı yaşla beraber değişmektedir, dolayısı ile farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolum paternlerini görmek beklenmektedir. LV elastik geri çekisi güçlü bir şekilde gerçekleştiği için, diyastolde olan ventriküler

dolumun büyük bir kısmı erken diyastol fazında meydana gelmektedir. Dolayısı ile normalde E/A oranı 1,5'in üzerinde, DT 160 ila 230 msn arasında, septal E' 10 cm/sn ve üzerinde ve E/E' oranı 8'in altındadır. Longitudinal mitral diyastolik anüler doku Doppler hareket hızı, mitral akımın ayna yansıması gibidir; doku Doppler E' akım hızı A' akım hızından yüksektir. Doku Doppler lateral anüler akım hızı septal anüler akım hızından yüksektir. Yaşlanma ile beraber, miyokardiyal relaksasyon ve elastik geri çeki derece derece azalmakta ve LV basınç düşüşü daha yavaş olmakta ve LV daha yavaş dolmaktadır. Normal LA basıncı altında, LV ve LA arasındaki basınç çaprazlanması daha sonra meydana gelmektedir ve erken transmitral basınç gradiyenti azalmaktadır; E akım hızı yaşla beraber azalmakta ve IVRT uzamaktadır. Erken diyastolde olan azalmış akım, LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesini gecikmesine neden olur, DT uzar. LV dolumu azalmış olduğu için, atriyal katkı önem kazanır ve A akım hızı artar. 65 yaşından itibaren E akım hızı A akım hızına yaklaşır ve 70 yaşından itibaren E/A oranı genellikle 1'in altına düşer (199).

IID.2.5.2) 1. Derece Diyastolik Disfonksiyon (Bozulmuş Miyokardiyal Relaksasyon)

Genel olarak bütün kalp hastalıklarında, ilk görülen diyastolik anormallik bozulmuş miyokardiyal relaksasyondur. LV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs bozulmuş relaksasyon durumuna neden olan tipik patolojilerdir. IVRT uzamıştır, E akım hızı azalmıştır, A akım hızı artmıştır, E/A oranı 1'in altındadır, DT uzamıştır. Mitral anüler E' doku Doppler hareket hızı 7 cm/s'nin altındadır. Çoğu hastada, diyastolik dolum basınçları artmamıştır; E/E' 8 veya altındadır. Bazı hastalarda ise E/A oranı 1 in altında ve E/E' oranı 15'in üstündedir; tipik 1. derece mitral akım paterni varlığının yanında artmış LV dolum basıncı anlamına gelmektedir; tip 1a diyastolik disfonksiyon olarak isimlendirilir (199).

IID.2.5.3) 2. Derece Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern)

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe, mitral akım paterni normaldekine benzeyen bir şekle dönüşür: E/A oranı 1 ila 1,5 arasında, DT 160 ila 220 msn arasındadır. Bu relaksasyon anormalliği üzerine kurulu olan, artmış bir LA basıncının bir yansımasıdır. Normal paterne benzediği için psödonormal dolum paterni olarak isimlendirilmiştir. Psödonormal patern aşağıdaki özelliklerden bazıları ile normal paternden ayrılır:

- 1) Mitral anüler miyokardiyal E' doku Doppler hareket hızı 7 cm/s altındadır ve E/E' oranı 15'in üzerindedir.
- 2) Valsalva manevrası veya sublingual nitrogliserin ile ön yük azaltılarak, E/A oranı 0,5 azalır veya E/A oranı tersine döner (199).

IID.2.5.4) 3. ve 4. Derece Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Patern)

Restriktif fizyoloji, azalmış LV kompliyansının azalması ve LA basıncının artmış olduğu durumları yaratan kardiyak patolojilerde görülmektedir. Dekompanse sistolik KY, ileri derece restriktif kardiyomiyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetmezliği ve restriktif perikardit bu durumları oluşturur. LA basıncında olan artış, mitral kapağın daha erken açılmasına dolayısıyla kısalmış IVRT'ye, ve artmış transmitral gradiyent nedeniyle artmış mitral E akım hızına neden olur. Kompliyansı azalmış olan bir LV içine gelişen erken diyastolik akım, LV diyastolik basıncının ani artışına ve LA ve LV

basınçlarının hızlı olacak şekilde eşitlenmesine neden olur: DT kısalır. Atriyal kontraksiyon ile LA basıncı artar, ancak, A akım hızı ve bunun süresi azalmıştır, çünkü LV basıncı çok daha önceden artar. Eğer LV basıncı çok fazla artarsa, mid diyastolde bile mitral yetmezliği gelişebilir. Dolayısıyla restriktif paternde: E akım hızı artar, A akım hızı azalır, E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, DT kısalır (<160 ms), IVRT kısalır (<70 ms). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, hatta 5'in üzerine bile çıkabilir. Mitral anüler E' doku Doppler hareket hızı azalmıştır (7 cm/sn altındadır, genellikle 5 cm/sn altına düşer). Valsalva manevrası ile ön yük azalacağı için, mitral akım paterni 1. veya 2. derece mitral akım paternine geri dönebilir ; bu durumda 3. derece, yani geri dönüşümü olabilen bir restriktif fizyoloji söz konusudur, ancak eğer geri dönüşüm söz konusu değilse 4. derece, yani geri dönüşümsüz restriktif fizyolojiden söz edilebilir (199).

Çizelge 2.24'de diyastolik akım paternleri iki boyutlu, doppler ve doku doppler parametreleri ile özetlenmiştir.

Çizelge 2.24. Diyastolik dolumun sınıflandırılması (199).

Parametre	Normal Dolum	Anormal Relaksasyon	Psödonormal Dolum	Restriktif Dolum
E/A	1-2	<1	1-1,5	>1,5
DT (msn)	160-240	>240	160-200	<160
IVRT (msn)	70-90	>90	<90	<70
E' (m/sn)	>0,07	<0,07	<0,07	<0,07
E/E'	<8	<8*	>15	>15

* Bazı olgularda E/E' oranı 15'in üzerinde olabilir. Anormal relaksasyon varlığında artmış dolum basıncına işaret eder.

Kısaltmalar: E: erken diyastolik mitral giriş akımı, A: geç diyastolik mitral giriş akımı, DT: deselerasyon zamanı, IVRT: izovolumik relaksasyon zamanı, E': mitral anüler doku Doppler erken diyastolik hareket hızı.

IID.2.6) Mitral Anüler Doku Doppler Tei İndeksi

Mitral ve triküspid kapakların doku Doppler görüntüleme teknikleri kullanılarak da kardiyak zaman aralıkları, LV ve RV MPİ doğru bir şekilde hesaplanabilir. 'Pulsed' dalga Doppler ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografiden elde edilen değerler sağlıklı ve hasta örneklerde birbirleri ile uyumludur. Daha önceden yapılmış olan hayvan çalışmalarında, miyokard enfarktüsü sonrasında doku dopplerden elde edilen Tei indeksinin, akım doppler ile elde edilmiş olan Tei indeksinden, EF ve fraksiyonel kısalma ile daha iyi ilişki gösterdiği saptanmıştır (216). Doku Dopplerden hesaplanan Tei indeksinin, organik MY olan kişilerde NT-pro-BNP düzeyleri ile ilişki gösterdiği saptanmıştır (217). Doppler Tei indeksinin, ön yük bağımlı olduğu bilinmektedir, ancak yapılmış olan başka bir çalışmada, doku dopplerden elde edilen Tei indeksinin de ön yük bağımlı olduğu gösterilmiştir (218).

IID.2.7) Triküspid Anüler Doku Doppler ve Sağ Ventrikül Miyokard Performans İndeksi

Sağ ventrikülün en güvenilir ve tekrarlanabilir olan ölçümleri, triküspid annulus ve serbest duvarın bazalinden yapılmaktadır. Bu bölgeler doku Doppler ile değerlendirilebilir. Doku Doppler ile değerlendirme ile bu bölgenin longitudinal sistolik ve diyastolik doku hareket hızları kayıt edilebilir. Apikal 4 boşluk görüntülemeye, doku Doppler modunda, PW Doppler belirteci, triküspid annulusa veya sağ ventrikül serbest duvara konumlandırılır. Lateral ve mitral anüler doku hareket hızlarına benzer şekilde ana olarak 3 doku hareket hızı kayıt edilir; sistolik doku Doppler hareket hızı (Tr-S), erken diyastolik doku Doppler hareket hızı (Tr-E') ve geç diyastolik doku Doppler hareket hızı (Tr-A') (Şekil 2.13). Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, Tr-S doku Doppler hareket hızının, radyonüklid anjiyografi ile tayin edilen RV EF ile ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada (Umea° General Population Heart Study in Sweden), normal kişilerde Tr-S doku Doppler hareket hızının, RV bazal segmentinde ortalama 15 cm/sn kadar olduğu gösterilmiştir ve apikale doğru bu hızların azaldığı saptanmıştır (219).

Daha önceden yapılmış olan 43 çalışmanın metaanalizinde, normal kontrol hastalarının alt limitlerinin ortalama 10 cm/sn kadar olduğu saptanmıştır. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine göre, Tr-S eğer 10 cm/sn altında ise, özellikle genç bir hastada ise, RV sistolik disfonksiyonu düşünülmelidir (184).

Sağ ventrikül için de global sistolik ve diyastolik performans indeksi hesaplanabilir. PW Doppler ile apikal 4 boşluk görüntüde triküspid yetersizlik akımı süresinden (veya transtriküspid Doppler trasesinde diyastolik akımın bitiminden bir sonraki diyastolik akım başlangıcına kadar geçen süreden) parasternal kısa aks görüntüden “pulsed wave” Doppler ile sağ ventrikül çıkış yolu akım örneğinden elde edilen ejeksiyon süresi çıkarılıp kalan değer ejeksiyon süresine bölünmesi ile bulunabilir. Ayrıca, triküspid anülüs doku Doppler trasesinden yararlanılarak da sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksi hesaplanabilir (Şekil 2.13). Sağ ventrikül miyokardiyal performans indeksinin normal değeri 0.28 ± 0.04 'tür. Sistolik disfonksiyonda izovolümik kontraksiyon süresinde uzama ve ejeksiyon süresinde kısalmaya bağlı; diyastolik disfonksiyonda ise izovolümik relaksasyon zamanında uzamaya bağlı olarak miyokard performans indeksi artar (220). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine göre, Doppler ile hesaplanan RV miyokard performans indeksi üst değeri 0,4, doku doppler ile hesaplanan RV miyokard performans indeksi üst değeri ise 0,55'tir (184).

IID.2.8) Pulmoner Arter Basıncı Tahminleri

IID.2.8.1) Triküspid Regurjitan Akımdan Sistolik PAB Tahmini

Pulmoner darlık veya sağ ventrikül çıkış yolunda darlık bulunmadığı durumlarda sistolik PAB'nın sağ ventrikül basıncına eşit olduğu kabul edilir. Tahmini PAB hesabında en güvenilir yöntem triküspid yetersizliği üzerinden yapılan ölçümdür. Triküspid yetersizliği jetinin Doppler ekokardiyografik inceleme ile kaydedilmesi ilk defa Yock ve Popp tarafından gösterilmiştir; sadeleştirilmiş Bernoulli denkleminde triküspid yetersizlik jetinin maksimum hızını kullanılarak transtriküspid gradiyent hesaplamışlar ve transtriküspid gradiyente ortalama sağ atriyal basıncı eklendiklerinde kateterizasyon ile elde edilene çok yakın sağ ventrikül sistolik basınç değerleri elde etmişlerdir (221).

Sistolik PAB hesaplanırken Doppler kursorünün yetersizlik akımına paralel düşülmesi önemlidir. Sistolik PAB, Bernoulli denklemi kullanılarak, apikal 4 boşluk veya sağ ventrikül giriş yolu pencerelerinden elde edilen triküspid yetersizlik akımının tepe hızının karesinin 4 katına sağ atriyum basıncının eklenmesi ile bulunur (Şekil 2.11).

Sistolik PAB= $[4 \times (\text{triküspid yetersizlik akımı hızı})^2] + \text{sağ atriyal basınç}$

Sağ atriyal basınç subkostal görüntüden inferiyor vena kavanın çapı ve venin solunum sırasındaki değişkenliğine (inspiratuvar kollapsı) göre tahmin edilir. İnferiyor vena kava çapı normalde 1.2 - 2.3 cm'dir ve inspiryumda %50'den fazla küçülür. Çoğu zaman sabit bir değer olarak 5 ya da 10 mmHg esas alınsa da inferiyor vena kava genişse ya da inspiryumda kollabe olmuyorsa 10-15mmHg, geniş ve inspiryumda hiç kollabe olmuyorsa en az 20mmHg olarak kabul edilmelidir (221).

Triküspid yetersizliği jeti üzerinden hesaplanan sistolik PAB' nın sensitivitesi %79-100, spesifitesi ise %60-98 olarak gösterilmiş ve Doppler ekokardiyografide ölçülen PAB'ın invazif yöntemle doğrudan ölçülen basınçla ilişkili olduğu belirtilmiştir (220,222).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine göre eğer tahmini sistolik PAB 35 ila 40 mmHg üzerinde hesaplanırsa, pulmoner hipertansiyon varlığı açısından daha dikkatle hasta incelenmelidir (184).

IID.2.8.2) Sağ Ventrikül Çıkış Yolu Akselerasyon Zamanından Ortalama PAB Tahmini

Genel olarak, pulmoner akselerasyon zamanı (Q dalgasının başından pulmoner akımını pik akım hızına kadar olan zaman) ne kadar kısa ise PVD'in ve PAB'ın o kadar yüksek olduğu anlamına gelir (184) (Şekil 2.11).

Pulmoner hız akselerasyon zamanı (pulmoner kapaktan geçen akımın başlangıcından tepe noktasına kadar geçen süre) kullanılarak ortalama PAB:

$$79 - (0.45 \times \text{pulmoner hız akselerasyon zamanı})$$

formülü ile tahmin edilebilir (223). Pulmoner akım hızı akselerasyon zamanının normal değeri >130 msn olup kalp hızı ve kardiyak debiden etkilenebilir.

Eğer akselerasyon zamanı 120 msn altında ise, ekokardiyografik olarak ortalama PAB:

$$90 - (0.62 - \text{Akselerasyon Zamanı})$$

formülü ile hesaplanabilir (224).

IID.2.9) Pulmoner Vasküler Direnç Tahmin Yöntemi

PVD invazif olarak transpulmoner basınç gradiyentinin transpulmoner akıma bölünmesi ile bulunur. Ancak sağ ventrikül preeksiyon ve ejeksiyon zamanı, sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı akselerasyon zamanı ve akım yayılım hızı kullanılarak noninvazif olarak ekokardiyografik ile pulmoner vasküler direnç tahmini yapılmaya çalışılmıştır. Pulmoner vasküler direnç, triküspid yetersizlik akım hızı (TRV) ve sağ ventrikül çıkış yolu hız zaman integrali (TVI rvot) kullanıldığı formülle hesaplanabilir ve 0,175 ve üzerindeki "TRV / TVI rvot" değerinin 2 Woods üzerindeki pulmoner vasküler

direnci %77 duyarlılık ve %81 özgünlük ile tahmin ettirebileceği gösterilmiştir (225) (Şekil 2.11).

$$\text{Pulmoner vasküler direnç (Wood ünite)} = 10 \times (\text{TRV (m/sn)} / \text{TVI rvot (cm)}) + 0.16$$

Ancak bu ölçümlerin, invazif olarak hesaplanan PVD'nin 8 Woods üzerinde olduğu hastalarda güvenilir olmadığı gösterilmiştir (226). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetine göre, PVD'nin ekokardiyografik olarak tahmin edilmesi yöntemi rutin olarak önerilmemektedir, ancak, yüksek kardiyak çıktının olduğu, pulmoner arter basıncının buna bağlı olarak yüksek çıktığı durumlarda ve/veya artmış PVD'ye rağmen, düşük kardiyak çıktı nedeniyle pulmoner arter basıncının düşük çıktığı hastalarda hesaplanabilir. Ancak invazif ölçümlerin yerine kullanılmamalıdır (184).

IID.2.10) Doppler ve Doku Doppler Parametrelerinin Kalp Yetersiliği Olan Hastalardaki Klinik, Prognostik ve Fonksiyonel Kapasite İle Olan İlişkileri

Literatürde kalp yetmezliği olan hastalarda Doppler ve doku Doppler'in kullanıldığı, prognoz ve fonksiyonel kapasitenin tayin edilmeye çalışıldığı araştırmalar incelendiğinde, daha çok restriktif patern mitral giriş akımlarının, artmış E/E' oranlarının kötü prognoz ve düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu görülmektedir. Sağ ventrikül fonksiyonlarının Doppler ve doku Doppler ile değerlendirildiği, bu parametrelerin KY hastalarında fonksiyonel kapasite ilişkilerinin araştırıldığı çalışmalar literatürde kısıtlı olmakla beraber sonuçları çelişkilidir.

Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, dilate kardiyomiyopati olgularda, mitral akım parametrelerinin ve akım paternlerinin, kardiyak dolum basınçları ile, fonksiyonel sınıf ile ve de prognozla, LVEF'dan daha iyi ilişki gösterdiği saptanmıştır (227,228). Akut miyokardiyal enfarktüsü olan hastalarda psödonormal veya restriktif dolum paternleri varlığının, kalp yetmezliği, LV yeniden şekillenmesi ve artmış kardiyovasküler mortalite ile LV EF'den bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (183).

KY hastalarında ekokardiyografinin kullanıldığı çalışmaların dahil edildiği bir metaanalizde, restriktif mitral dolum paterninin, dört kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (229.).

Kalp yetmezliği olan 132 hastanın 1 yıla yakın takip edildiği bir çalışmada, kardiyak ölüm, acil kalp nakli ve dekompanzasyon nedeni ile hastaneye yatış olayları ile belirlenmiş olan primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların, daha düşük EF, daha kısa DT, daha yüksek E/E' oranı ve daha yüksek Tei indekslerine sahip oldukları ve çok değişkenli analizde bileşik sonlanım noktasını belirlemede E/E' ve Tei indekslerinin daha belirleyici oldukları gösterilmiştir (230).

Daha önceki doku Dopplerin kullanıldığı, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, akut miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon hastalarının incelendiği çalışmalarda, azalmış mitral anüler E' ve S doku Doppler hareket hızlarının (özellikle 3cm/s altındaki doku hızlarının) kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (231). Başka bir çalışmada, sınıf IV fonksiyonel kapasitesi olan sistolik LV disfonksiyonu olan hastaların daha yüksek E/E' değerlerinin olduğu ve yüksek E/E' oranının kardiyak mortalite ve sık hastaneye yatış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (232).

Doku Doppler parametreleri ile fonksiyonel kapasite arasında olan ilişkinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, stabil KY olan ve 7,5'ten yüksek E/E' oranı olan

hastaların KPET ile tayin edilen doruk O_2 tüketiminin, E/E' oranı 7,5 altında olan hastalara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (233).

Ekokardiyografik olarak ventrikül dolum basınçlarının tahmin edilmesi ve ek olarak BNP ölçülmesinin, güçlü prognostik bilgiler sağladığı ve bu hastalarda sıvı yükünün izlenmesi ve tedavi yönlendirilmesi açısından önemli bilgiler sağladığı daha önceki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir; 15'in üzerinde ölçülen E/E' oranı ile beraber olarak, 250 pg/ml üzerinde ölçülen BNP değerinin, yüksek olasılıkla tekrar başvuru ve kardiyak nedenden dolayı artmış ölüm riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (234).

Kardiyopulmoner egzersiz performansı, MPI değerleri ile ilişkili gözükmemektedir. Kardiyopulmoner egzersiz testindeki performans ile MPI ters uyum göstermektedir. Egzersiz kapasitesi ve LV EF arasındaki uyum zayıfken MPI, maksimal egzersiz testinde ulaşılan metabolik eşdeğer (METs) ile uyumludur (235).

Koroner arter hastalığı olan kişilerde, ekokardiyografik olarak belirlenen artmış triküspid regurjitasyonunun artmış dekompanse KY nedeniyle hastaneye yatış riski ve artmış kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (236).

Stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, ekokardiyografik olarak tahmin edilen yüksek pulmoner vasküler direncin, artmış tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili olduğu, sık dekompanse KY nedeniyle yatış oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (237).

Daha önceden yapılan bir çalışmada, LV sistolik disfonksiyonu olan hastaların Tr-S doku Doppler hareket hızlarının, 2 yıllık takipte advers kardiyak olay sıklığı ile ters orantılı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (238). Benzer şekilde azalmış Tr-S, azalmış Tr-E' doku Doppler hareket hızlarına sahip olan ve de RV Tei indeksi 1,2'nin üzerinde olan sistolik KY hastalarında prognoz en kötü olduğu bildirilmiştir (176).

Kalp yetmezliği olan 177 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, azalmış Tr-S ve Tr-E' doku Doppler hareket hızlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu, Tr-E' değerlerinin prognozla Tr-S doku Doppler hareket hızlarından daha fazla ilişkili olduğu gösterilmiştir (239).

Yapılan bir çalışma triküspid anüler sistolik ve diyastolik doku Doppler hareket hızlarının KPET ile tayin edilen pik VO_2 ile ilişkili olmadığı görülmüştür (240). Bunun yanında Chagas hastalığına bağlı kardiyomiyopati gelişen olgularda yapılmış olan bir çalışmada, doku Doppler ile tayin edilen pik RV sistolik doku Doppler hareket hızının, KPET ile tayin edilen VO_{2max} ile ilişkili olduğu saptanmıştır (241).

IID.3) KALP YETERSİZLİĞİNDE MİYOKARDİYAL DEFORMASYON ANALİZİ

Hertz ve Edler 1954 yılında ilk kez kalpten gelen sinyalleri kaydeden ultrasonik reflektoskopun kullanımını bildirdiklerinde daha sonraları ekokardiyografi olarak adlandırılacak alana ilk adımı atmışlardır. Ultrason teknolojisi geliştikçe, daha yüksek çözünürlükteki cihazlar ventrikül boyutu ve işlevi konusunda daha net ölçümlere olanak sağlamıştır. Önceleri, sinyal yalnızca M-modunda görüntülenebildiğinden, altta yatan kardiyak yapıların izlenmesini güçleştirmekteydi. 1969 yılında Harvey Feigenbaum kalbin anterior-posterior çapının ölçülmesi yoluyla sol ventrikül (LV) fonksiyonunun değerlendirilebilmesi için bir indeks geliştirdi. Bunun ardından birçok grup kalbin basitleştirilmiş üç boyutlu (3D) modellerini temel alarak kardiyak hacmi ve ejeksiyon fraksiyonlarını hesaplamayı amaçlayan formüller geliştirmişlerdir. 1970'li yıllarda iki boyutlu (2D) ekokardiyografinin gelişimi (ör., Simpson'ın disk yöntemi) ile resimlerdeki alanlar kullanılarak yapılabilen daha kesin ölçümlere olanak sağlamıştır. Daha zahmetli olmakla birlikte, bölgesel duvar anormalliklerinin de hesaba katılabilmesine olanak

tanınması ve endokardiyumun ventrikülün değişik açılardan manuel olarak izlenmesi mümkün olduğundan ventrikülün biçimi ve simetrisi konusundan daha az varsayımda bulunulmasının gerekmesi nedeniyle bu yöntemlerin kesinliği daha yüksektir. B-mod ekokardiyografinin gelişimine paralel olarak, spektral Doppler de kan akımının girişimsel olmayan yöntemlerle ölçülmesi ve hemodinamik değişkenlerin hesaplanabilmesi amacıyla ekokardiyografi uzmanlarının kullandığı yöntemler arasına eklenmiştir (242).

Yakın tarihlerde ortaya çıkan doku Doppler görüntülemesi, Doppler strain görüntülemesi, benek izleme (speckle tracking), gibi teknolojik gelişmeler genel ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun miktarının daha doğru biçimde belirlenmesini sağlamıştır.

Bu bölümde doku Doppler ve iki boyutlu benek izleme yöntemi ile strain görüntüleme tekniklerine ve kalp yetersizliği olan hastalarda kullanımına yer verilecektir.

IID.3.1) Miyokardın Yapısal Düzeni

Kardiyak mikro ve makro yapının bilinmesi, miyokardın farklı noktalarının üç boyutlu miyokardiyal deformasyonunun farklı bileşenlerinin katkılarının anlaşılmasına yardımcı olmaktadır. Daha önceden yapılmış olan birçok çalışmada, ventrikül dokusunun üç boyutlu deformasyonunun devamlılık arzeden iki helikal miyokardiyal lif geometrisi şeklinde organize olmuş miyositler tarafından gerçekleştirildiği gösterilmiştir. Sağ el şeklinde sarmal geometrisine sahip subendokardiyal lifler, subepikardiyal bölgede sol el sarmal geometrisi ile devam etmektedir (243,244). Sirkumferensiyal liflerin aksine, subendokardiyal bölgede yer alan lifler longitudinal düzlemde yaklaşık olarak 80 derece açı ile oryante olmuşlardır. Bu açı ventrikül duvar orta kesiminde azalmakta ve lifler sirkumferensiyal şekilde oryante olmaktadır ve subepikardiyal bölgede -60 derece açı ile oblik şekilde oryante olmaktadır (Şekil 2.14) (245). Subendokardiyal bölgede daha çok longitudinal mekanığe katkı, subepikardiyal bölgede ise daha çok rotasyonel harekete katkı olmaktadır. Sol ventrikülde olan bu yapısal eşitsizlik, ultrason dalgalarının ilerlemesini ve dalga yansımalarını etkilemekte ve ekokardiyografik kesitlerde kardiyak dokunun görünümünü etkilemektedir. Ultrason dalgalarının miyokarda paralel olmak yerine dik açı ile düştüğü bölgelerde dalga yansıması daha fazladır ve noktacıklar daha parlak olarak saptanır (246). Örnek olarak apikal 4 boşluk görüntülerde, interventriküler septum orta kısmında izlenen parlak noktacıklar, ultrason dalgalarının dikey düştüğü sirkumferensiyal liflerden kaynaklanmaktadır. Kısa aks görüntülerde ise, anterior ve posterior segmentlerde lifler ultrason dalgalarına dikey konumda olduğu için bu bölgelerde noktacıklar daha parlaktır.

IID.3.2) Miyokardiyal Liflerin Aktivasyon ve Kontraksiyonu

İzole edilmiş Purkinje lifleri, septumun alt kısmından LV apeksine doğru ilerler ve burada aksiyon potansiyelini apikal septal kısım ile LV serbest duvar bölgesindeki subendokardiyal miyokarda aktarır. Elektriksel dalga miyofibril yönü boyunca endokardiyumdan epikardiyuma ve apekten alt kısma doğru ilerler. Böylece LV posterior bazal duvarının subepikardiyal bölümü en son depolarize olan bölge olur (247). Repolarizasyon duvar boyunca (transmural) kayda değer farklılıklar oluşmadan alt kısımdan apekse doğru oluşur ve apikal subepikardiyum repolarize olan son bölge olur (248).

Subendokardiyal sağa dönüşlü sarmalın kontraksiyonu, depolarize edici dalga yönünün hızlı yayılımını izler. Subendokardiyal tabakaların kısalması, LV'de izovolumik

kontraksiyon (IVC) fazıyla eşzamanlı hızlı bir basınç oluşumuna neden olur. Bu kısa süre boyunca dıştaki sol dönüşlü sarmal pasif biçimde esner. IVC sırasında subepikardiyumun esnemesi ile subendokardiyumun eşzamanlı kısılması miyokardiyal hızlarda tipik bir bifazik sinyal ile ultrason ile ölçülen strain düzeylerini oluşturur. Sol dönüşlü subepikardiyal sarmalın kontraksiyonu, IVC'nin sonu ve ventrikül ejeksiyonunun başlangıcı ile eşzamanlıdır. Ejeksiyon evresi sırasında hem subendokardiyal, hem de subepikardiyal lifler apeksten alt kısma kadar kısalarak LV kavitesinin boyutunun her yönde azalmasına yol açar. Fakat strain veya kılma transmural olarak ve apeksten alt kısma doğru dereceler halinde ilerler ve kılma subendokardiyumda daha fazladır. Aynı biçimde, apikal segmentlerde oluşan kılma da bazal segmentlere kıyasla daha fazladır (248,249).

Aort kapağının kapanmasından hemen önce apikal subendokardiyum, apeksten aşağıya doğru gevşerken, subepikardiyal gevşeme aort kapağının kapanmasından sonra oluşur ve bazaldan apekse doğru yayılır. Böylece de, subepikardiyal apeks en son uzayan bölüm olur ve kılması izovolümik relaksasyon (IVR) ve erken diastolik dolum evresine kadar sürer. Bu fenomen ventrikül relaksasyonunun etkin bir bileşenini oluşturarak, ventrikül genişlemesini kolaylaştırır ve erken diastolde ventriküler emilim (suction) oluşturur (249).

IID.3.3) Longitudinal, Sirkumferensiyal, Radyal ve Bükülme Mekanikleri

IID.3.3.1) Longitudinal ve Sirkumferensiyal Mekanik : Pre-ejeksiyon fazında LV geometrisinin yeniden şekillenmesi erken aktive olmuş olan bölgelerin kılması ve geç aktive olmuş olan bölgelerin simultane gerilmesine neden olur. Dolayısıyla subendokardiyal bölgede olan kılmaya, subepikardiyal bölgede olan gerilme eşlik eder. Longitudinal ve sirkumferensiyal kılmanın başlangıcında transmural olarak apeksten bazale kadar olan bir heterojenite görülür. Subendokardiyal ve subepikardiyal katmanlar, ejeksiyon fazı sırasında eş zamanlı olarak kısalırlar. Ejeksiyon sırasında sirkumferensiyal deformasyonun oranı, longitudinal düzlemdekinden fazladır. Dolayısıyla ejeksiyon sırasında gelişen longitudinal ve sirkumferensiyal düzlemde olan kılma apeksten bazale doğru olan bir gradient oluşturur ve bu kılma deformasyonu apeks ve mid segmentlerde bazale göre daha fazladır (248). Postejeksiyon sırasında, miyofiber relaksasyonunda da bir heterojenite mevcuttur. Subepikardiyal bölgede olan uzamaya, subendokardiyal bölgede olan kılma eşlik eder (243,244,248).

IID.3.3.2) Radyal Mekanik: Devamlılık mekaniğine göre, kütlenin korunumu için, longitudinal ve sirkumferensiyal planda olan kılma, radyal düzlemde olan kalınlaşma ile sonuçlanır. Ancak, LV kalınlaşması sadece basit bir kılmadan ibaret değil, miyositlerin bir biri üzerinde kaymalarının da bir sonucudur. Bu kayma deformasyonunun ana amacı, miyositlerin %15 olan kılmasını %40'a arttırabilmek ve ejeksiyon fraksiyonunda %60 kadar bir değişim sağlayabilmektir. Subendokardiyal bölgede kayma en fazla olduğu için, bu bölgede radyal düzlemde strain subepikardiyal bölgeye göre daha fazladır. Bu fark doku katmanları arasında kontraktile farkını değil, geometri ve doku sıkıştırılamaması farklarını yansıtır (250).

IID.3.3.3) Dönme (Twist) Mekanik: Miyokardın heliks biçimli yapısı, kardiyak siklus boyunca, LV longitudinal aksı üzerinde, saat yönünün tersine doğru apikal dönme ve saat yönüne doğru bazal dönmeyi kapsayan bükülme hareketini sağlar. Normal bir kalpte, miyolif kılması öncelikle endokardiyumda başlar. Prejeksiyon fazında,

subendokardiyal kısalma ve subepikardiyal gerilme, apeksin kısa bir süreliğine saat yönüne doğru dönmesine neden olur. Ejeksiyon sırasında ise, subepikardiyal bölgenin aktivasyonu ve kontraksiyonu ile daha uzun bir çap sayesinde daha fazla bir moment üretileceği için, net rotasyon hareketi apekte saat yönünün aksine ve bazalde ise saat yönüne doğru olmaktadır. Subendokardiyal bölgenin kayma ve bükülmesi, bu bölgede bir enerji potansiyelinin birikmesini sağlar ve diyastol esnasında bu biriken enerjinin bırakılması bükülmenin geri dönmesine (un-twist) neden olarak diyastolik emme ile erken diyastolik akıma yardımcı olur. Dolayısıyla, erken diyastolde hem subepikardiyal uzama hem de subendokardiyal kısalma saat yönünde bükülmenin geri dönmesini sağlar. Yaklaşık LV geri bükülmesinin %50 ila %70'i izovolumik relaksasyon safhasında gerçekleşirken, geri kalan kısmı erken diyastol dolumu esnasında gerçekleşir. Sistolde bükülme hareketi, longitudinal düzlemde eş zamanlı bir şekilde radyal kısalma ile beraber olurken, diyastolde ise geri bükülme, uzama ve genişlemeyi takip eder ve bu olay egzersiz ile daha belirgin hale gelmektedir (250).

IID.3.4) Strain, Strain Hızı, Dönme (Twist) ve Bükülme (Torsion)

Aslında miyokardiyal doku sıkıştırılamaz. Kardiyak döngü sırasındaki boylamsal ve çevresel hareketlere zorunlu olarak radyal boyutlarda kalınlaşma veya incelme eşlik eder. Bu hareketler sonucunda oluşan miyokard deformasyonunun miktarı boyutsuz parametre “strain” tarafından belirlenebilir (ϵ). Strain bir cisimde başlangıç uzunluğuna oranla oluşan uzunluk değişiminin oranıdır. Uzunluğu L_0 olan bir lastik bandın L_1 uzunluğuna esnetildiğini düşünürsek, strain, $L_1 - L_0$ 'ın L_0 'a oranı olarak tanımlanır (Şekil 2.15). Lastik bant esnetildiğinden L_1 değeri, L_0 değerinden daha büyüktür ve ϵ değeri pozitifdir; bir cisim kısaldığında ise ϵ negatif bir değer olacaktır. Lastik bandın uzunluğunun birim zamanda olan değişim hızı ise strain hızıdır ($SR = \Delta\epsilon/\Delta t$) (242).

Miyokardiyal strain, bir strain grafiğinde zamana karşı eğri olarak gösterildiğinde, miyokardiyal uzunluk ve kalınlık diyastolün sonunda başlangıç noktasındadır (Şekil 2.16). Sistol sırasında boylamsal ve çevresel kısalma negatif strain değerleri ortaya koyarken, minimum negatif değerlere (en kısa miyokardiyal uzunluk) sistolün pikinde, aort kapağının kapanması sırasında ulaşılır. Diyastolün başlangıcından sonra, erken ventrikül dolumu, eğriyi tekrar daha düşük bir negatif değere getirir ve diyastol sırasında plato yapar. Atriyal kontraksiyon ventrikül dolumunu tamamlar ve strain eğrisini tekrar başlangıç düzeyine döndürür (242).

SR eğrileri genellikle çok miktarda “parazit” içerir. IVC evresinde (mitral kapağın kapanması ile aort kapağının açılması arasında) eğri atipik bifazik bir biçim alır. Aort kapağının açılmasından sonra miyokard kısalma hızlanarak sistolün ortasında pik düzeye ulaşır ve yavaşlayarak aort kapağının kapanması sırasında 0 düzeyine ulaşır. Bu noktada lif uzunluğu (strain) negatif düzeydeki pikine ulaştığı için daha fazla kısalma oluşmaz ve kısalma düzeyi olan SR tekrar 0'a iner. Aort kapağının kapanışı ile mitral kapağın açılışı arasında (IVR evresi), eğri yeniden bifaziktir (Şekil 2.16). Diyastolün erken evresinde LV miyokard, mitral kapağın açılmasının hemen ardından uzayarak SR eğrisinde pozitif bir pik (E piki) oluştururken, diyastolün geç evresindeki atriyal kontraksiyon ikinci bir pozitif SR pikine (A piki) neden olur. Diyastaz sırasında E ile A piklerinin arasında ventrikül dolmaz ve miyokard lifleri uzamaz, bu da SR düzeyinin 0 olmasına neden olur. Böylece de, sistol sırasında longitudinal ve sirkumferensiyel SR değerleri negatif olur ve diyastolde de iki pozitif pik SR dalgası oluşur. Sistol sırasındaki radyal kalınlaşma ile diyastol sırasındaki incelme de benzer strain ve SR eğrilerine neden olsa da, bunlar ters yöndedir (242).

IID.3.5) Miyokardiyal Deformasyonun Bileşenleri Ve Hastalık Transmuralitesi

Genel olarak, primer olarak subendokardiyal bölge tarafından yürütülen longitudinal LV mekaniği miyokardiyal hastalığa en hassas miyokardiyal deformasyon bileşenidir. Eğer mid-miyokardiyal ve epikardiyal bölge etkilenmemiş ise sirkumferensiyal ve bükülme mekaniği normal kalır ve LV pompa fonksiyonu ve EF normal kalır. Ancak, erken diyastolik longitudinal mekanik etkilenmesine bağlı olarak, LV geri bükülme hareketi azalmış ve/veya gecikmiş olacağı için LV dolum basınçları artabilir ve diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanabilir. Diğer bir taraftan, akut bir transmural etken veya hastalığın ilerlemesi halinde, mid-miyokardiyal ve subepikardiyal disfonksiyon gelişir ve LV sirkumferensiyal ve bükülme mekaniği etkilenir ve EF azalır (250).

Dolayısıyla, kardiyak deformasyona tabaka bazında katkının anlaşılması, hastalığın transmuralitesinin anlaşılmasına ve de LV disfonksiyonunun patofizyoloji mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunabilir (250).

IID.3.6) Doku Dopplerden Elde Edilen Strain Ve Strain Hızı

Strain hızı (SR) ve strain'in önceden tanımlanmış olan parametreleri ayrıca miyokardiyal hız verilerinden de elde edilebilir. Renkli doku Dopplerin ortaya koyduğu veriler, transdüserden belirli bir uzaklıktaki her bir pikselin, transdüser referansla hızını temsil eder. Dalga demeti boyunca herhangi 2 noktanın hızları arasındaki fark, bu noktaların birbirine bağlı olarak hareket ettiğini ve dokuların sıkışmasını veya gevşemesini sağladığını gösterir. İncelemeye konu olan bir bölgedeki ilk nokta $V1$, ikinci nokta $V2$ ve aralarındaki uzaklık da L olarak adlandırılabilir. İncelemeye konu olan bölgenin strain hızı değeri $(V2 - V1)/L$ olarak tanımlanır ve birimi de saniye⁻¹'dir (242).

Doku Doppler verilerine dayanılarak yapılacak strain ve SR hesaplamaları birçok hataya açıktır. Öncelikle, doku Doppler verileri yetersizse, strain/SR ölçümleri hatalı olacaktır. Örneğin bir miyokard segmentinde eko iletim sönümü (drop-out) söz konusu ise, doku Doppler bu segmenti gerçekte olduğundan daha düşük bir hıza sahipmiş gibi okuyacaktır, bu da hatalı biçimde düşük strain ve SR sonuçlarına yol açacak ve akla hipokinezi veya akineziyi getirecektir. Çok yönlü yansımalar ve yan segmentlerin çekme etkisi de gerçek değerden daha yüksek veya düşük bir değerlendirmeye yol açacak hatalara neden olabilir veya yalnızca strain/SR değerlerinde rastgele parazitlere yol açabilirler. Doku Doppler elde edilen strain değerlerinin ikinci sınırlaması ise inceleme açısının sapmasından kaynaklanmaktadır. Hız ölçümü yapılırken gerçek kontraksiyon yönünden sapılırsa yalnızca pik hızlar düşecektir. Ama strain hızı ölçümünde açı değişirse, ölçülen strain türü değişir (242).

IID.3.7) İki Boyutlu Benek İzleme Yöntemi (2D – Speckle Tracking (STE)) Elde Edilen Strain ve Strain Hızı

Doppler temelli tekniklerin miyokard deformasyonunu ve ventrikül işlevini incelemedeki en temel kısıtlılıklarından biri, açı bağımlı bir yöntem olmasıdır. Yakın tarihlerde kullanılmaya başlanılan iki boyutlu benek izleme teknolojisi, doku hızları ve deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde incelenebilmesi avantajını getirmektedir. Bir ultrason pulsu doku ile etkileştiğinde, puls büyük ölçüde dokunun yapısına bağlı biçimde bozulmaya uğrar. Miyokardın içinde, kardiyak döngü boyunca ses dalgasının oldukça tutarlı biçimde bozulmasına neden olan ultrason yansıtıcıları vardır ve bunlar da aynı

“beneğe” bağlanan tutarlı bir siyah-beyaz patern oluştururlar. Bir benek, her birinin belirgin bir siyah-beyaz tonu olan 20 ila 40 piksellik bir gruptan oluşur ve böylece doğal bir akustik belirteç olarak görev görür. Benekler miyokard boyunca karakterize edilebilir. Patern tanıma algoritmaları kullanılarak bu beneklerin konumu, kardiyak döngünün dijital olarak saklanan bir görüntü çemberi boyunca kareden kareye izlenebilir. Böylece sistol ve diyastol boyunca iki boyutlu görüntünün her iki boyutunda beneğin yer değişimi ölçülebilir. Aynı miyokard segmentindeki farklı lekelerin izlenmesi sayesinde beneklerin arasındaki uzaklık ölçülebilir ve segmentin kısalması veya strain hesaplanabilir (Şekil 2.17). Analiz yansıyan ses dalgasının Doppler kaymasına bağlı olmadığından açıya bağlı değildir ve düzenli iki boyutlu siyah-beyaz görüntüler üzerine uygulanabilir (242).

Fakat benek izlemesinin de kendine özgü kısıtlılıkları vardır. Yazılım şekilleri, iki boyutlu bir görüntü izlediğinden, benek izlemesinin kalitesi büyük ölçüde görüntünün spasyal rezolüsyonuna ve görüntü çemberinin kare hızına bağlıdır. Miyokard deformasyonu iki spasyal boyutta oluşur, bunun sonucunda da benekler iki boyutlu izleme düzleminin dışına çıkabilir. Önceki benekler görüntüleme düzleminin dışına kayarken, bilgisayar görüntüye giren yeni benekleri izleyerek, bu düzlem dışı hareketi düzeltir. Düşük kare hızları eksik örnekleme yol açar ve benekler inceleme alanının dışına dijital düzeltmesinin sağlanabilmesi için fazla hızlı biçimde kayar. Yüksek kare hızları bu sorunu azaltsa da, spasyal rezolüsyonun düşmesi yetersiz izlemeye yol açabilir. Halen yeterli benek izlemesi için optimum kare hızı saniyede yaklaşık 90 kare olarak görünmektedir, bu da Doppler temelli tekniklere kıyasla oldukça düşüktür ve kardiyak döngünün izovolumetrik evreleri gibi kısa olaylarda yetersiz saptamaya neden olabilir. Bir başka kısıtlılık ise her zaman elde edilemeyebilen yüksek görüntü kalitesini gerektirmesidir. Yansımalar gibi sabit artefaktlar yazılım tarafından yanlışlıkla miyokard olarak alınabilir ve izlenebilir, bu da hatalı biçimde düşük strain ölçümlerine veya kaymaya neden olabilir. Döngünün sonunda strain başlangıç düzeyine inmemişse bu kaymaya işaret eder. Bilgisayar yazılımı, oluşan farkı kaymayı düzeltir. Yakınlarda yer alan kalsifiye mitral anulus gibi güçlü yansıtıcılar da akustik bir gölge yaratabilir ve sönümlenmeye yol açarak yazılımın incelenen alanın uzak kısımlarındaki segmentleri izlemesini olanaksız hale getirebilir (242).

Yazılım, izleme kalitesini birçok kritere bağlı olarak değerlendirir: Görüntü çemberinin ilk karesindeki beneklerin konumu ve beneklerin son karedeki konumu üst üste gelmelidir; bitişik beneklerin hızı benzer olmalıdır ve kayma düzeltmesi düşük olmalıdır. Yazılım bu ölçütleri temel alarak izlemeyi derecelendirir ve buna bağlı olarak da sonuçlar kabul veya reddedebilir. Artefaktların yazılım tarafından yanlış yorumlanmasının önüne geçilmesi için, sürecin görsel olarak kontrolü önemini sürdürür (242).

Benek izleme herhangi bir 2D siyah-beyaz görüntüye uygulanabilirse de, harmonik modunda elde edilen görüntüler endokardiyal sınırın daha üstün biçimde hizalanmasına olanak tanımaktadır. Görüntü alınırken, görüntünün kalitesine ve kare hızına özel bir dikkat gösterilmelidir. Tarama alanının sektör genişliği ve derinliği düşürülerek, tek odak modu kullanılarak ve gerekirse tarama çizgilerinin sayısı değiştirilerek optimum kare hızı elde edilebilir. Kardiyak olayların zamanının uygun biçimde belirlenebilmesi için, sinüs ritminde sabit bir kalp hızı ve net bir EKG sinyalinin yanı sıra, aort kapağının açılma ve kapanma zamanları gereklidir.

ESC kılavuzunda, benek izlemeli ekokardiyografi ve doku Dopplerden elde edilen deformasyon parametrelerinin karşılaştırılabilir olduğu ancak benek izlemeli ekokardiyografinin, kullanım ve analiz kolaylığı ve tekrarlanabilirliğinin avantajlı

noktaları olduğu, ve her iki teknikte de ölçümlerin kesinliğinin görüntü kalitesine ve kesin iz takibine (tracking) bağlı olduğu belirtilmektedir. Deformasyon analizi ile stres ekokardiyografinin keskinliğinin arttırılabileceği ve daha sonraki klinik uygulamalar açısından yöntemin standartizasyonunun ve daha ileri teknik gelişmelere ihtiyaç olduğu aynı kılavuzda belirtilmiştir (250).

IID.3.7.1) Genel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi: Endokardiyum sınırının manuel olarak hizalanmasından sonra, yazılım LV miyokardı otomatik olarak renk koduyla belirlenmiş 6 segmente böler ve tüm ventrikül veya her bir segment için hız, yer değişimi, strain ve strain hızı eğrilerini gösterir (Şekil 2.18). Longitudinal, radyal veya sirkumferensiyel boyutta, genel ventrikül strain değerleri ilgili yönlerde tüm miyokard üzerinden ölçülen tüm strain değerlerinin ortalaması olarak hesaplanır. Genel ventrikül işlevini temsil eden mitral anüler hız gibi türetilmiş parametreleri hesaplayan tekniklerle karşılaştırıldığında, bu yöntem, genel işlevin hesaplanmasında görünür miyokardiyumun tümünü değerlendirme avantajına sahiptir. Ayrıca birçok çalışmada bu tekniğin, gözlemciler arası değişkenliğinin (%8.6 ila %11.8) ve gözlemci içi değişkenliğinin (%5.2 ila %8.8) düşük olduğu bildirilmiştir (251,252).

Genel longitudinal strain, LV sistolik fonksiyonu için, miyokardiyal infarktın tanısı için yüksek spesiflik ve hassasiyete sahip yeni bir indeks olarak öne sürülmüştür (253). Kronik iskemik kalp hastalığında, genel longitudinal strain'deki azalmalar, infarktın boyu ile sıkı bir ilişki gösterir (254).

IID.3.7.2) Bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi: Benek izleme tekniğinin belki de en ilgi çekici özelliği, bölgesel miyokard deformasyonunun açıdan bağımsız biçimde değerlendirilebilmesidir. Bu özellik, iki boyutlu görüntünün tüm miyokardiyal segmentlerinde bölgesel duvar hareketlerindeki anormalliklerin aynı anda hem nitelik, hem de nicelik açısından değerlendirilmesine olanak sağlar. Üstelik kontraksiyon sekansının ve intraventriküler disenkroninin değerlendirilebilmesi için farklı segmentlerdeki sistolik ve diyastolik olayların zamanı ve uzunluğu da ölçülebilir ve karşılaştırılabilir. Bölgesel miyokard strainin ve strain hızının benek izlemesi ile hesaplanması, in vitro ortamda sonomikrometri ve kardiyak MRG kullanılarak doğrulanmıştır (252).

Benek izleme, hayvan modellerinde oluşturulan bölgesel miyokard iskemisinden sonra oluşan infarktlı segmentleri doğru olarak tespit eder (255). İnsanlarda, strainde oluşan bölgesel azalmalar, koroner arter hastalığının anjiyografik bulguları ile yüksek oranda ilişki gösterir ve benek izleme, miyokard enfarktüslerinin farklı transmural durumlarını birbirinden ayırabilir (256, 257)

IID.3.8) Sağ Ventrikül Fonksiyonlarının, Doku Dopplerden Elde Edilen ve Benek İzleme Yönteminden Elde Edilen Strain ve Strain Hızı İle Değerlendirilmesi

Sağ ventrikül (RV) duvarı, sol ventrikül (LV) duvarına göre daha ince ve geometrisi daha farklıdır. İnce duvarlı ve kompliyen bir RV, ön yükte olan değişikliklere kolaylıkla adapte olabilir. Ard yükteki bir artış, RV'de duvar kalınlığında bir artış veya kavite çapında bir azalma olmadıkça duvar stresini arttıracaktır. Longitudinal kısalma, RV'nün performansının büyük bir kısmını yansıtmaktadır ve RV serbest duvar ve interventriküler septumun eşit katkısı ile gerçekleşmektedir. Kompleks geometri ve iç duvarın trabekülasyonu RV fonksiyonunun değerlendirilmesinde güçlükler oluşturmaktadır.

Doku Doppler kullanılarak doku hareket hızlarından elde edilen deformasyon incelemesi, apikal 4 boşluk incelemede RV serbest duvarın bazal, mid ve az da olsa apikal kısımlarında yapılabilir. Daha önceki yapılmış çalışmalarda, incelemeler arasındaki değişkenlik, bu değerlendirme için bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Strain saptanabilmesi için, 150 kare/s kadar yüksek kare hızları gerekmektedir (184).

Daha önceki yapılmış çalışmalarda, doku Dopplerden elde edilen strain ve strain hızı değerlerinin, sağ kalbi etkileyen bazı durumlarda etkilendiği gösterilmiştir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sistemik sağ ventrikül ve amiloidoz bunlardan bazılarıdır (258-265).

Dopplerden elde edilen strain ve strain hızının, vazodilatör tedavi ile RV'de olan küçük değişiklikleri saptayabileceği gösterilmiştir (266).

Yakın zamanda, iki boyutlu benek izleme yöntemi ile sağ ventrikülün değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Sağ ventrikül fonksiyonları, sistemik sağ ventrikülde ve pulmoner hipertansiyonu olan kişilerde değerlendirilmiştir (262,267,268).

En son yapılan bir çalışmada, RV basıncı ve RV serbest duvar longitudinal strain arasında ters bir ilişkinin varlığı ortaya konulmuştur. Ayrıca bu çalışmada RV basıncı ile septal longitudinal strain ile bir ilişkinin olduğu, ancak LV lateral duvar ile bir ilişkinin olmadığını ortaya koymaktadır ki, bu, RV basıncının longitudinal lifler aracılığı ile LV içerisinde yansıyamayacağını düşündürmektedir. Yine bu çalışmada, sirkumferensiyal strainin hem septum, hem de LV lateral duvarda, RV basıncı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ki, bu da sirkumferensiyal oryantasyonlu olan lifler aracılığı ile RV basıncının LV içerisine yansıyabileceğini düşündürmektedir (269).

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin, kardiyak mekaniğin incelenmesine yönelik olarak yayınladığı kılavuzunda, testin açıdan bağımsız olması ve global sağ ventrikül fonksiyonları hakkında fikir verebilmesi birer avantaj, ancak görüntü kalitesine bağımlı bir program ile analizlerin yapılabilmesi ve farklı normal değerlerin bulunmasını birer dezavantaj olarak belirtmektedir (250). Sağ ventrikül, çeşitli çalışmalarda iki boyutlu benek izleme yöntemi ile septal duvar olmadan yalnızca RV serbest duvarının değerlendirilmesi ile, başka çalışmalarda ise septal duvar katılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bizse çalışmamızda RV serbest duvarın deformasyon analizini yapmayı uygun gördük (Şekil 2.19). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin, sağ ventrikülün değerlendirilmesine yönelik olarak hazırladığı kılavuzunda, benek izleme yöntemi ile yapılan bir analizin, RV fonksiyonunun kantitatif bir değerlendirmesine olanak tanıdığı ve farklı hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasına olanak sağlayabileceği belirtilmiştir. Ancak, bunun hasta takibi açısından olan klinik değerinin ispatlanması gerektiği de vurgulanmıştır (184).

IID.3.9) Strain Ve Strain Hızının Klinik Kullanımı

IID.3.9.1) Normal Değerler ve Daha Önceki Yapılmış Olan Çalışmalar

LV miyokardiyal mekanik parametrelerinin normal değerleri, her indeksin özgün 3 boyutlu olan katkısına ve LV duvarına özgün olarak değişmektedir. Hem doku Doppler görüntüleme hem de STE için, longitudinal ölçümler, radyal olanlardan daha doğrudur. Apikal görüntüleme ile bütün LV miyokardiyal segmentleri görüntüleme alanına girdiği için, en fazla klinik bilgi longitudinal deformasyon ile ilgili elde edilebilir. Lateral duvarda yer alan longitudinal doku hareket hızı, septal duvardakinden daha fazladır. Bazalden apikale doğru olan da bir gradiyent mevcuttur; bazalde kaydedilen doku hareket hızı apikal segmentlere göre daha fazladır. Apikal segmentlerde STE ile elde

edilen ölçümler doku Doppler kaynaklı olan ölçümlere göre daha fazladır. Aynı segment içinde, subendokardiyal doku hareket hızı ve strain değerleri suprapikardiyal bölgeye göre daha fazladır. Yaş ve yüklenme koşulları da doku Doppler hareket hızı ve strain değerlerinde etkilidir (250). Avrupa populasyonunun yer aldığı geniş ölçekli bir çalışmada Doppler metodu ile elde edilmiş strain değerlerinin alt sınırı longitudinal için %18,5 ve radyal için %44,5 olarak, strain rate ise longitudinal için -1,00 ve radyal için 2,45 sec-1 olarak saptanmıştır (270). Normal deformasyon değerleri yayından yayına farklılık göstermektedir ve görüntüleme tekniğine göre farklılıklar göstermektedir. Dahası, yüklenme durumu ve kalp hızı, bulguları yorumlarken dikkate alınmalıdır (250).

RV değerlendirmesi için, tekniğin tam doğrulanamamış olması, farklı algoritmaların kullanılması ve yeterli görüntü kalitesine bağımlı olması nedeniyle farklı sonuçlar elde edilebileceği için, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzlarında RV fonksiyonlarının, benek izleme yöntemi ile strain ve strain hızı açısından değerlendirilmesi için normal değerler ortaya koyamamaktadır (184).

Kardiyomiyopatili olgularda, kardiyak strain ve strain hızının azalmış olduğu ve hastalık progresyonunun takibinde kullanılabileceği ve terapötik yaklaşımların etkilerini yansıtabileceği, daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılmış olan bir çalışmada, kalp yetmezliği açısından stabil olan hastaların, düşük LV diyastol sonu basıncı işaret eden, düşük transmitral E/A oranları ile beraber uzun deselerasyon sürelerinin olduğu, ve daha yüksek longitudinal sistolik strain ve pik sistolik strain hızına sahip oldukları gösterilmiştir (271).

Benek izleme metodunun kullanıldığı akut kalp yetmezliği ile prezente olan 201 hastanın incelendiği bir çalışmada, yaş ve global sirkumferensiyel strain değişkenlerinin, kardiyak olaylarla bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (272).

Semptomatik KY ile prezente olan 125 olgunun, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografiden elde edilen strain ve strain hızı ile incelendiği başka bir çalışmada, çok değişkenli analizde global longitudinal strainin, LVEF'den bağımsız bir şekilde, major advers kardiyak olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır (273).

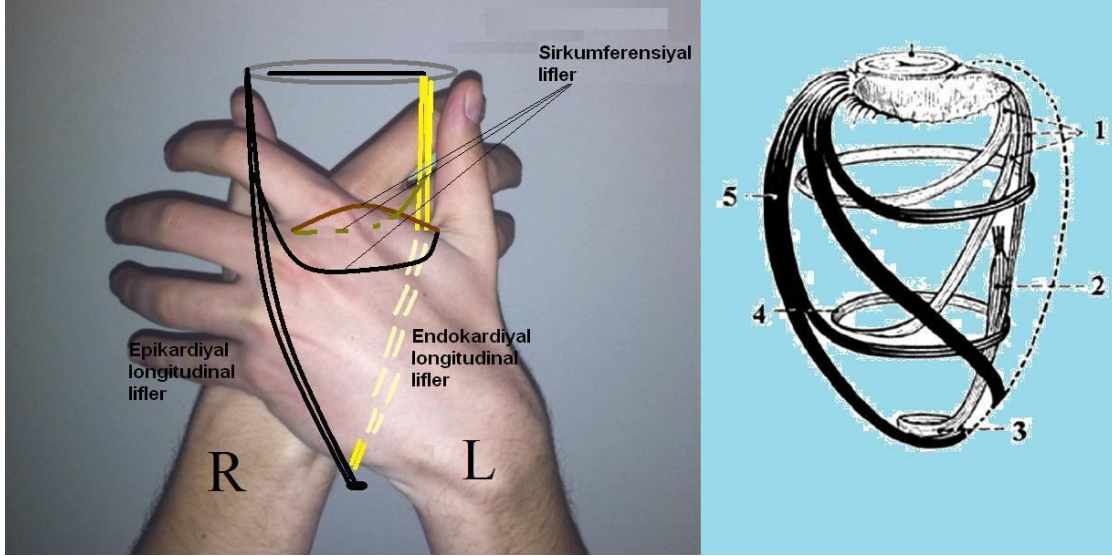
Kalp yetmezliği hastalarında, doku Doppler veya 2 boyutlu benek izlemeli ekokardiyografinin kullanıldığı önceki çalışmalarda, disenkroni ve kardiyak resenkronizasyon tedavisine yanıt konuları daha sıklıkla araştırılmıştır. Fonksiyonel kapasite ile sol ventriküle ait deformasyon parametreleri arasında olan ilişkinin araştırıldığı bir çalışma literatürde mevcut değildir.

Daha önceden yapılmış olan bir çalışmada, sistolik kalp yetmezliği olan olgularda, manyetik rezonans ile tayin edilen RVEF'in, ekokardiyografik parametrelerden iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografik metod ile tayin edilen RV sistolik strain ile en iyi ilişki gösterdiği saptanmıştır. Aynı çalışmada sağ ventriküle ait fonksiyonların, 6 dakika yürüme testi mesafesi ile zayıf ilişkili olduğu, bunun yanında doku Doppler ile tayin edilen RV bazal segment sistolik strain hızının, KPET ile tayin edilen pik VO2 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (274).

Yapılan başka bir çalışmada, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografik yöntem ile belirlenen RV serbest duvar straininin, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, belirgin şekilde normal kişilere göre daha düşük olduğu, manyetik rezonans görüntüleme ile saptanan RVEF ile ve 6 dakika yürüme mesafesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (275).

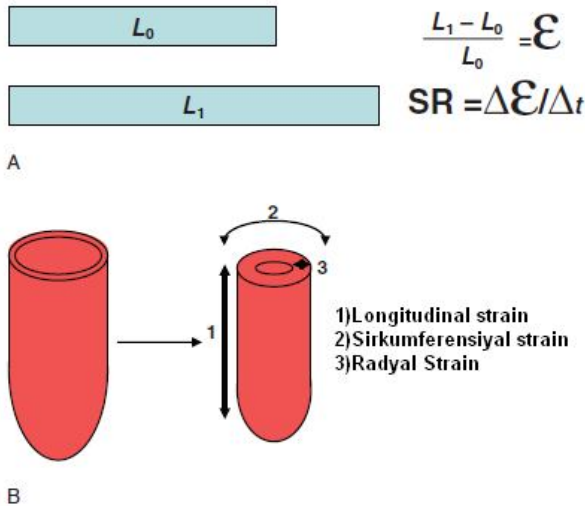
Kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme ile yapılmış olan geniş ölçekli bir doğrulama çalışmasında, KMR ile belirlenmiş olan RVEF ile en iyi ilişkili olan parametrenin triküspid doku Doppler sistolik hareket hızı olduğu belirlenmiştir. Aynı

çalışmada, RVEF %50'nin altında ve üstünde olan hastaları ayırmada, 0,11 m/sn değerindeki triküspid sistolik doku Doppler sistolik hareket hızının duyarlı ve özgün bir parametre olduğu saptanmıştır. Bunun yanında, doku Doppler triküspid sistolik hareket hızı kadar iyi bir şekilde ilişkili olmasa da, benek izlemeli ekokardiyografi ile belirlenen RV lateral duvar straininin, KMR ile belirlenen RVEF ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Umulmayan, ancak gerçek olan bu sonuç, çalışmanın otörleri tarafından, benek izlemeli ekokardiyografinin görüntü kalitesine bağımlı olması ile açıklanmıştır (276).



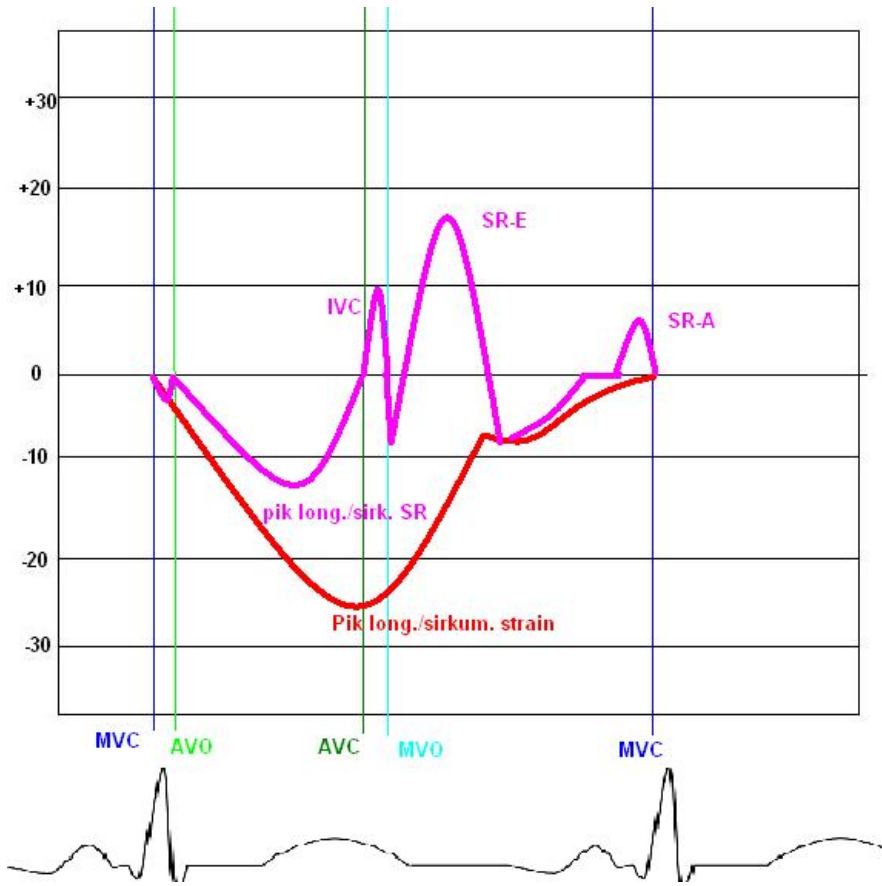
Şekil 2.14. Miyokardın helikoidal yapısı.

Sol ventrikül miyokardiyal lifleri iki ayrı longitudinal heliks yapısındadır: Endokardiyal longitudinal lifler sağ el sarmal şeklinde, epikardiyal longitudinal lifler sol el sarmal şeklindedir. Orta duvardaki lifler daha çok sirkumferensiyal doğrultuda oriyente olmuşlardır. 1: subendokardiyal lifler, 2: papiller kas, 3: vorteks kordis, 4: sirkumferensiyal lifler, 5: subepikardiyal lifler.



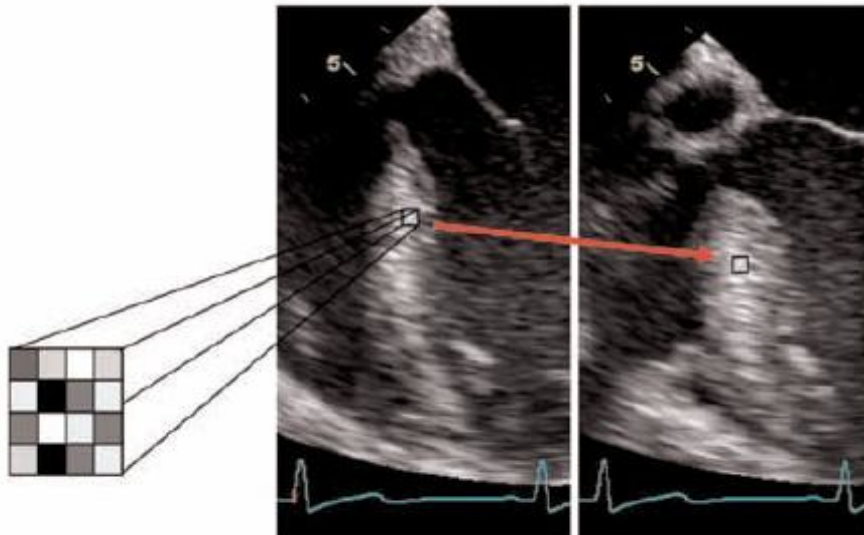
Şekil 2.15. A) Miyokardiyal strain (ϵ) ve strain hızı(SR). B) Longitudinal, sirkumferensiyal ve radyal strain.

Longitudinal ve sirkumferensiyal düzlemde net sistolik hareket bir kısalma olacağı için strain negatif, radyal düzlemde net sistolik hareket bir kalınlaşma olacağı için strain pozitif değerdedir.



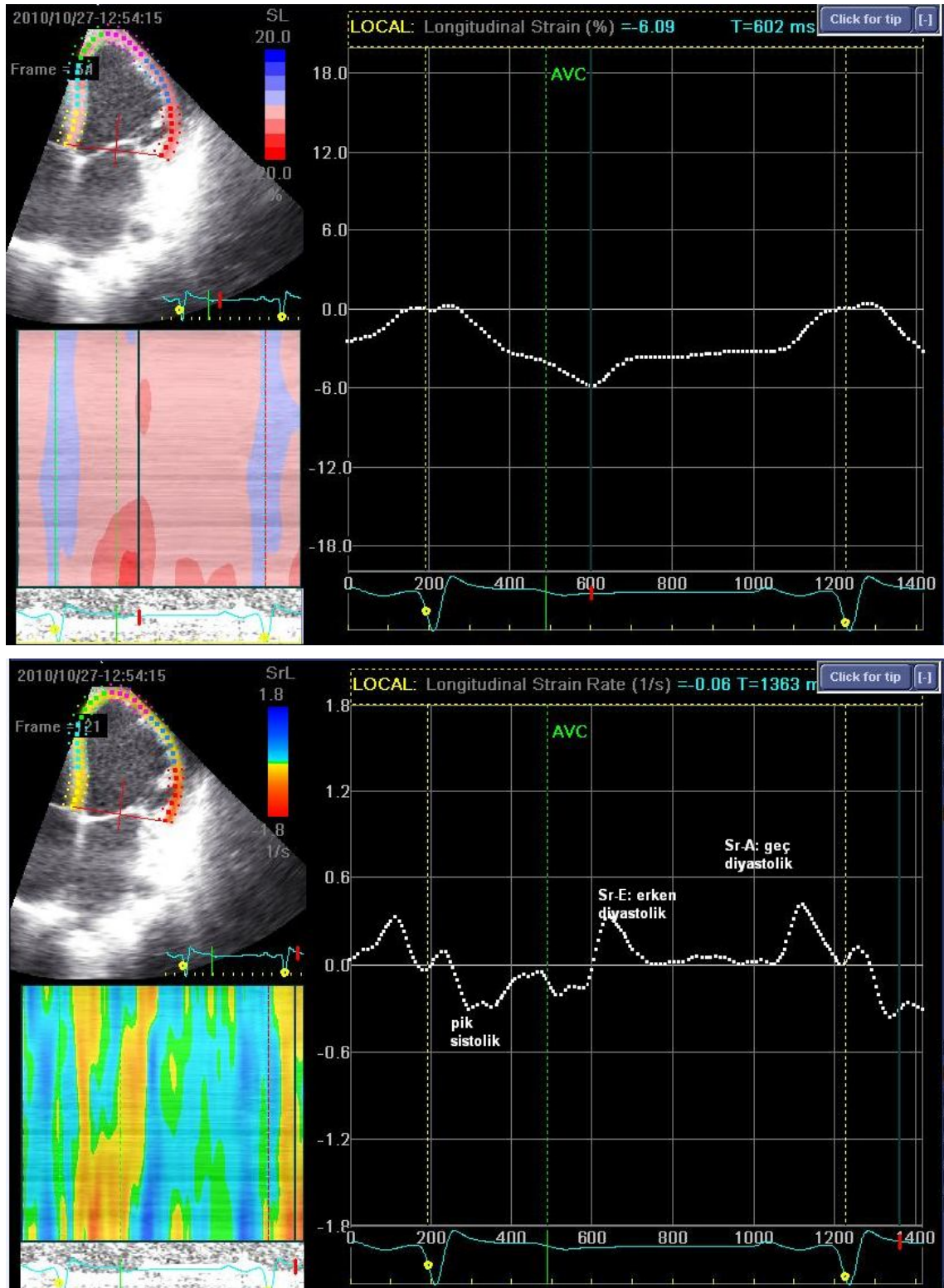
Şekil 2.16. Longitudinal ve sirkumferensiyal düzlemde olan strain ve strain hızı eğrileri.

Kısaltmalar: SR : strain rate, MVC: mitral kapak kapanması, AVO: aortik kapak açılması, AVC: aortik kapak kapanması, MVO: mitral kapak açılması.



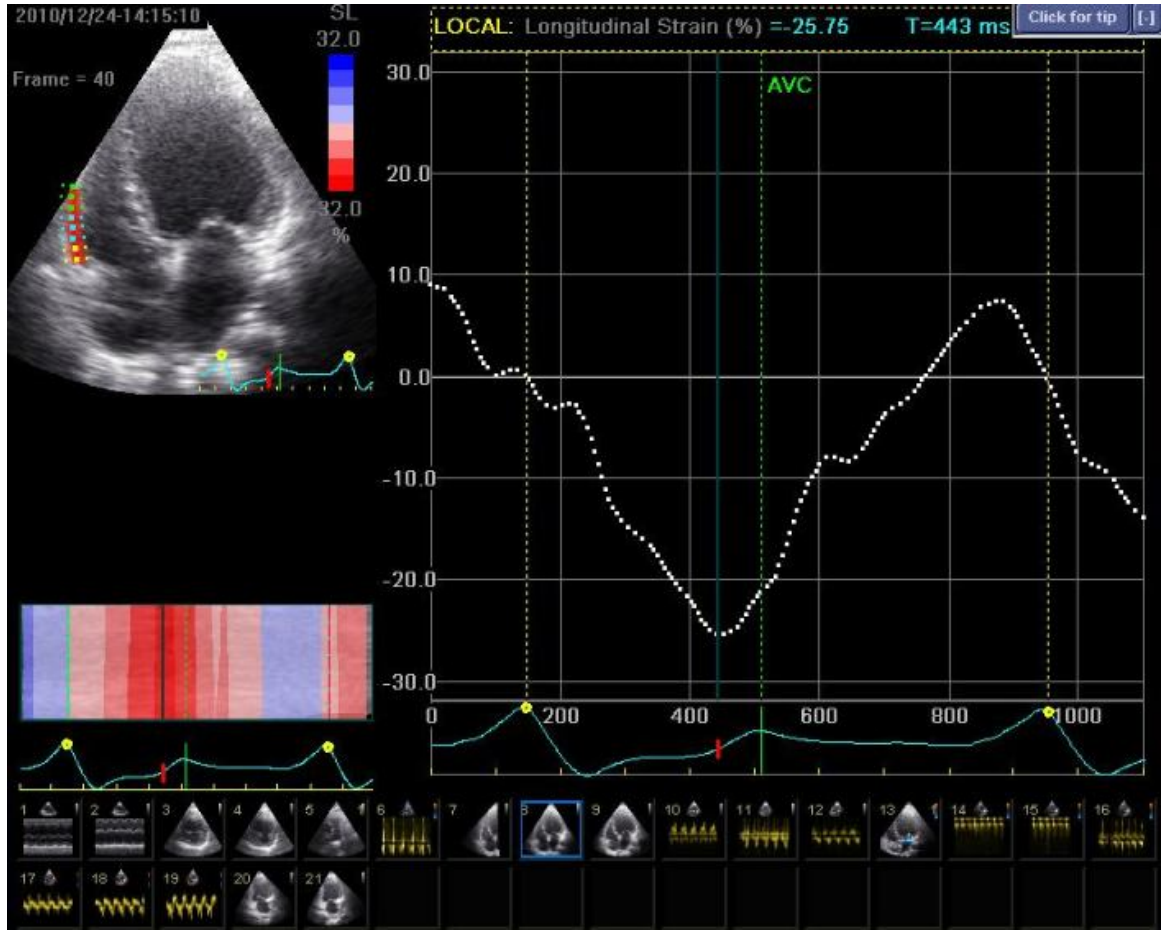
Şekil 2.17. Basitçe iki boyutlu benek izleme yöntemi.

Dokudan yansıyan ultrason pulsu, iki boyutlu görüntüde gri-skala üzerindeki tonlardan resim elemanları (pixel) oluşturur. 20 ila 40 resim elemanı bir “benek” oluşturur. Kardiyak siklus boyunca benegin hareketi bir program tarafından izlenebilir.

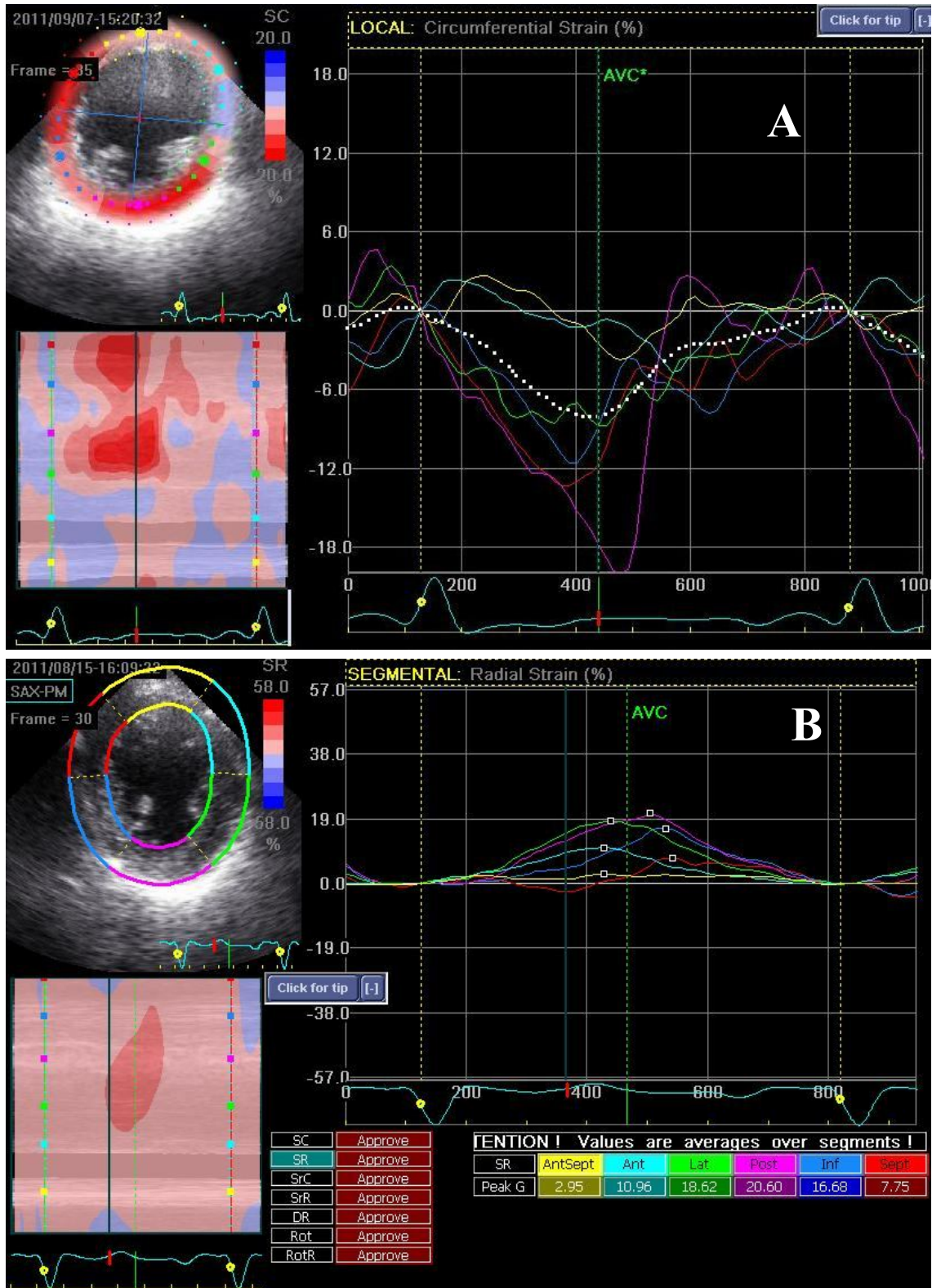


Şekil 2.18. Çalışmaya alınmış olan hastalardan birine ait “iki boyutlu leke izleme” yöntemi ile elde edilmiş strain (üst) ve strain hızı (alt).

Kısaltmalar: Sr-E: erken diyastolik strain rate, Sr-A : geç diyastolik strain rate



Şekil 2.19. Çalışmaya aldığımız bir hastanın sağ ventrikül serbest duvarından elde edilen strain değeri (Pik sistolik strain %25,75 olarak hesaplanmıştır).



Şekil 2.20. Çalışmaya aldığımız bir hastanın kısa eksen mid-papiller seviyeden elde edilen görüntülerden elde edilen, A) Global sirkumferensiyal pik sistolik strain. B) Radyal pik sistolik strain (Global pik sistolik radyal strain bu segmentlerin ortalaması olarak hesaplanmıştır, Global sirkumferensiyal strain, program tarafından otomatik olarak % - 8,75 olarak hesaplanmıştır).

İİİ) KALP YETERSİZLİĞİNDE NATRİÜRETİK PEPTİTLER VE NT-PRO-BNP

İİİ.1) NATRİÜRETİK PEPTİDLER: YAPI, ÜRETİM, ETKİ

BNP ağırlıklı olarak ventriküllerden salgılanan bir hormondur ve konjestif KY veya akut KY olan kişilerde çok yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşır. BNP (Brain natriuretic peptide) kalpte kardiyak duvarın genişlemesi ve gerilmesi ile nörohormonal aktivasyona bir tepki olarak sentezlenir. Kardiyomiyositler bir sinyal peptidi ile bir propeptide (pro-BNP: 108 amino asit) ayrılan bir pre-propeptid (pre-proBNP 134 amino asit) sentezler. Kardiyomiyositlerden salgılanma sırasında, pro-BNP 1:1 oranında C-terminali parçasına karşılık gelen fizyolojik olarak aktif BNP (32 amino asit) ile biyolojik olarak inaktif N-terminal parçasına (NT-pro-BNP: 76 amino asit) ayrılır (277). Salgılanan natriüretik peptid natriürez ve vazodilatasyonun aktivasyonu ile birlikte renin-anjiotensin sistemi ile adrenerjik aktivitenin de inhibisyonuna yol açar (278). Plazma BNP konsantrasyonlarındaki artış, miyokardiyal relaksasyonu artırır ve vazokonstriksiyona, sodyum retansiyonu ve aktive edilen renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin antidiüretik etkilerine karşı koyması sayesinde ventrikül hacmindeki akut artışlara yanıt olarak önemli bir düzenleyici role sahiptir.

İİİ.2) NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KALP YETMEZLİĞİ TANISINDAKİ YERİ

Akut miyokard enfarktüsü ve LV fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalarda plazma natriüretik düzeylerinin yükselmiş olduğu ve bu artışın kardiyak remodelling sürecinin ileri evrelerinde de devam ettiği gösterilmiştir (279). Yüksek peptid düzeyleri prognoz, NYHA skoru, intraventriküler basınç ve pulmoner basınç ile doğrudan ilişki gösterir ve kalp debisi ile de ters orantılıdır (280). Artmış plazma BNP konsantrasyonları hipertrofik kardiyomiyopati, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve LV hipertrofisinde de görülür (281). Bu durumlarda BNP düzeylerinde olan artış miyokardiyal kitle indeksi ile interventriküler ve posterior duvar kalınlığına bağlı olarak görülmektedir (282). Akut dispne ile hekime başvuran hastalarda plazma BNP konsantrasyonlarının belirlenmesinin etkinliği birçok çalışmada kanıtlanmıştır. Akut dispne şikayetiyle acil servise başvuran 250 denek üzerinde yürüttükleri ilk araştırmada Dao ve arkadaşları, kardiyak dispne tanısı konan hastalarda plazma BNP düzeylerinin anlamlı biçimde daha yüksek iken, kardiyogenik kaynaklı olmayan dispne yaşayan hastalarda bu değerlerin anlamlı biçimde daha düşük olduğunu göstermiştir. Plazma BNP konsantrasyonunun, 80 pg/mL değerinin altında olmasının %98 olumsuz öngörü değeri olduğunu göstermesi nedeniyle akut dispne ile hekime başvuran hastalarda, bu değer kilit önemdeki ayırıcı unsur olabileceği bu çalışmada bildirilmiştir (283). Daha geniş çaplı ikinci bir çalışmada ise KY olan hastalarda daha yüksek BNP düzeyleri izlendiğini kanıtlanmıştır (284). Akut dispne şikayeti ile acil servise başvuran ve hepsine BNP ölçümü uygulanan 1586 hastanın dahil edilmiş olduğu bir çalışmada, konjestif KY için altın standart tüm klinik veriler iki bağımsız kardiyolog tarafından değerlendirilmiştir ve BNP değerlerinin NYHA fonksiyonel sınıfı ile doğrudan ilişki gösterdiği saptanmıştır (28).

III.3) NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN KALP YETMEZLİĞİ PROGNOZUNU BELİRLEMEDEKİ YERİ

Yüksek natriüretik peptid düzeyleri, tekrarlanan hastaneye yatışlar ve ani ölüm riskiyle bağlantılı olduğundan, KY bulunan hastalarda natriüretik peptid ölçümü riskin katmanlandırılması açısından çok önemli görülmektedir (285). Natriüretik peptidleri temel alan çalışmalar, 6 ay içindeki ölüm veya hastaneye yeniden yatış olasılıklarının tahmininde, taburculuk öncesinde yapılan BNP ölçümlerinin güçlü öngörü unsurları olduğuna işaret etmektedir (286,287). Henüz pro-BNP açısından “kesin hedefler” belirlenmemişse de, KKY durumunda, 500 pg/mL düzeyinin üzerindeki pro-BNP konsantrasyonlarında morbidite ve mortalitede belirgin bir artış oluşabileceği görülmektedir. Karvedilol veya plasebo alacak biçimde randomize edilen, iyi karakterize edilmiş iskemik kökenli KY olan (LV ejeksiyon fraksiyonu [LVEF] < 0.45) yaklaşık 300 hastada, ortalamanın üzerindeki pro-BNP düzeylerinin, yaş, NYHA fonksiyonel sınıfı, LVEF, önceki miyokard enfarktüsleri veya KY nedeniyle önceki hastaneye yatışlardan bağımsız olarak, yeni dekompanse KY olayı riskinde artış ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (288). ValHeft çalışmasında, başlangıç düzeyindeki pro-BNP konsantrasyonuna kıyasla, 500 ng/L veya üzerinde bir artımın, KY kaynaklı mortalite açısından %3.8’lik bir düzeltilmiş risk artışı ile hastaneye yatış açısından %3.0 düzeyinde bir risk artışı ile beraber olduğu anlaşılmıştır. Çok değişkenli analizde, pro-BNP bu hastalarda, NYHA sınıfı, yaş, LV dilatasyonu veya renal fonksiyon bozukluğu gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ve daha güçlü biçimde prognoza yönelik birinci faktör olarak görülmüştür (289,290). Kronik KY’nin ilerlemesi sırasında herhangi bir zamanda BNP’nin tek bir kez belirlenmesi, risk katmanlandırması açısından klinik olarak yararlı bir yöntemdir. Val-HeFT çalışması, KY durumunda risk açısından önceden kabul görmüş olan natriüretik peptidlerin, norepinefrin, renin aktivitesi, aldosteron ve endotelin gibi diğer birçok nörohormonal belirtece kıyasla prognoz açısından daha üstün olduğunu saptamıştır. Akut KY’de de olduğu gibi kronik KY’de, tekrarlanan ölçümlerin, tek bir ölçüme oranla daha kesin prognoz belirlemesini sağlayabileceği varsayımı da farklı ortamlarda kanıtlanmıştır (280,282). Natriüretik peptid düzeylerinin tekrarlanan belirlemelerinin değeri, kalp hastalığının ilerlemesinin izlenmesi açısından çok önemli görünmektedir ve ilaç tedavisinin klinik etkilerinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Örneğin, hastanede yatış süresinde natriüretik peptid düzeylerinde izlenen değişimler, 6 ay içinde hastaneye yatış ve bu hastaların ölüm oranı açısından bağımsız öngörü unsurları olarak görülmüştür. Bu sonuç (ejeksiyon fraksiyonu, diastolik hacim gibi) bazı ekokardiyografik parametrelerin iyileştirilmesine oranla daha güçlü etkiye sahip görünmektedir (291).

Plazma BNP düzeyleri hem ventrikül sistolik, hem de diastolik fonksiyon bozukluğunun ekokardiyografik ölçümleri ile ilişki göstermektedir (292,293).

Sistolik LV fonksiyonu bozulmuş hastalarda, BNP’nin prognoz açısından değeri net olarak belgelenmiş ise de, sistolik fonksiyonu normal olan KKY hastaları üzerine elde daha az veri bulunmaktadır. Daha önce yapılmış olan bir prospektif çalışmada, sistolik fonksiyonu bozuk olan hastaların yanı sıra, sistolik fonksiyonu normal hastalarda da hastaneye yatışı izleyen 12 aydaki ölüm olasılığının plazma pro-BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (294). Yüksek plazma natriüretik peptid düzeyleri ile advers sonuçların bağlantılandırılmasının yalnızca diastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak yükselen dolum basınçlarının basit bir yansıması olabileceği iddia edilebilir (281). LV fonksiyonu normal olan KY durumunda natriüretik peptid düzeylerinin, LV diastol sonu duvar stresi, mitral E dalgası hızı ve erken diastolik dalga hızı oranı (E/e’) ile yakın

bir ilişki gösterdiği ortaya konmuştur (295). BNP açısından en yüksek düzeydeki ilişkilerin, gerilme kaynaklı BNP salgılanmasını izleyen LV diyastolik duvar stresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (296). BNP düzeyleri, LVEF, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi ve renal fonksiyondan bağımsız biçimde, genel diyastolik fonksiyonun bozulmasına bağlı olarak yükselir ve en yüksek düzeyler dolum paternleri kısıtlı olan deneklerde izlenmiştir (297,298). BNP düzeyleri transmitral erken dolum hızı (E) ve bu değerin erken diastolik anüler hıza oranını (E/Ea) da kapsayan dolum basıncı indekslerinin yanı sıra miyokardiyal gevşeme indeksleri ile de ilişki gösterir (292,298).

III.4) NATRİÜRETİK PEPTİDLER VE SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI

Normal veya bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlarına sahip hastalarda, sağ ventrikül fonksiyonlarının BNP veya pro-BNP'nin plazma düzeylerine katkıda bulunduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Her iki peptidin düzeyleri de, daha yüksek dilatasyon ve sistolik fonksiyon bozukluğu ve artan RV basınç tahminlerine bağlı olarak, RV boy ve işlevinin ölçütleriyle ilişki göstermektedir (292,298). Pulmoner hastalığı olan hastaların pek azında BNP düzeyleri >100 pg mL ve proBNP düzeyleri > 350 pg/mL seviyesindedir. Pulmoner hipertansiyon ve RV fonksiyon bozukluğu (ör. kronik obstrüktif pulmoner hastalık, pulmoner interstisyel fibrozis veya primer pulmoner hipertansiyon) bulunan hastalarda natriüretik peptid düzeyleri genellikle (net olmayan) ara bölgede veya KY tanısı sınırları dahilindedir (299). Pulmoner emboli kaynaklı akut RV yüklenmesi durumunda da natriüretik peptid düzeylerinde artış görülebilir ve bu artış oranının, RV basınç ve hacminde bir artışla ilişkili olduğu ve daha kötü sonuçlarla bağlantılı olduğu saptanmıştır (300).

RV sistolik fonksiyon bozukluğu orta ila ağır KY yaşayan hastalarda prognoz açısından bağımsız bir faktördür ve azalmış efor toleransı ve egzersiz kapasitesine sıkı biçimde bağlı olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. En son yapılan bazı çalışmalarda hem RV, hem de LV fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da yüksek natriüretik peptid düzeylerinin olduğu saptanmıştır (145,301).

Yine manyetik rezonans ve tomografi aracılığıyla yürütülen çalışmalar da, post-iskemik kardiyomiyopati görülen hastalarda, sağ sistolik fonksiyon ve BNP düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğunu onaylar niteliktedir (302).

III.5) NATRİÜRETİK PEPTİDLER VE FONKSİYONEL KAPASİTE

Daha önceden yapılmış birçok çalışmada, NT-pro-BNP'nin, egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik KY hastalarının alındığı ve KPET ile egzersiz kapasitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, VO₂max ve egzersiz süresi ile NT-Pro-BNP'nin önemli ölçüde ilişkili olduğu, ancak LVEF ile egzersiz parametreleri arasında bu ilişkinin olmadığı saptanmıştır (303). Başka bir çalışmada, BNP'nin kronik KY olan hastalarda artmış ventilatuar cevap ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (304). Düşük fonksiyonel kapasiteyi belirlemede anlamlı olan NT-pro-BNP düzeyini saptamaya yönelik olarak analizler de yapılmıştır. Bir çalışmada kronik KY olan hastalarda 1,610 pg/ml değerini aşan NT-pro-BNP değerlerinin, KPET ile tayin edilmiş 10ml/kg/dk altında olan VO₂max düzeylerini tahmin etmede %87 duyarlılık ve %82 özgünlüğe sahip olduğu gösterilmiştir (305). Yapılmış olan başka bir çalışmada ise, 940 pg/ml'nin üzerinde olan NT-pro-BNP değerinin %78,8 duyarlılık ve %81 özgünlük ile 5 METs altında olan egzersiz kapasitesini tahmin ettirebildiği gösterilmiştir (306). Kronik KY'de

fonksiyonel kapasitenin, sağ ventrikül fonksiyonlarının ve BNP ile olan ilişkilerin araştırıldığı bir çalışmada, BNP düzeylerinin ve sağ ventrikül TAPSE, tahmini sağ atriyal basınç ve tahmini sistolik PAB ile ilişkili olduğu ve TAPSE'nin 16 mm üzerinde olduğu hastalarda VO₂max'ın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (170).

III.6) NATRİÜRETİK PEPTİDLER DÜZEYLERİNİ ETKİLEYEN DİĞER FAKTÖRLER

Plazma BNP düzeylerinin ölçümü, KY'nin tanısına yönelik, yüksek hassasiyet ve özgünlüğe ve güçlü pozitif öngörü değerine sahip, kullanışlı bir test yöntemidir. Fakat bazı durumlarda, klinik yorum ve bilgi olmadan yalnızca BNP ölçümleri, kardiyojenik veya diğer nedenlere bağlı dispne arasında ayırım yapamamaktadır. Plazma BNP düzeylerini değiştirme potansiyeline sahip birkaç olumsuz faktör söz konusudur. Bunlardan biri cinsiyettir. Kadınlardaki BNP düzeyleri erkeklerinkinden daha yüksektir. Buna bağlı olarak da, yükselmiş BNP değerlerinin advers olayları öngörme değeri kadınlarda daha yüksektir (307). Natriüretik peptidler ırksal unsurlara bağlı olarak da değişiklik gösterir: Siyah ırktan ve Hispanik kökenli bireylerde izlenen değerler, aynı NYHA sınıfından olan, beyaz ırktan kişilere kıyasla daha yüksektir (308). Renal yetmezlik de KY'nin varlığından bağımsız olarak daha yüksek BNP düzeylerine yol açar. Aynı biçimde, anemik hastalarda da BNP düzeyleri yüksektir. Kardiyorenal sendromu olan hastalarda da anlamlı biçimde daha yüksek düzeyler saptanmıştır (309,310). Bunun aksine, eşlik eden hipertansiyon veya LV fonksiyon bozukluğu birlikte görüldüğünde dahi, obezite, daha düşük BNP düzeyleri ile bağlantılıdır (311). Son olarak, atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler aritmiler de daha yüksek BNP düzeyleri ile bağlantılıdır ve bu da atriyal fibrilasyonu olan hastalarda KY tanısı için daha yüksek normal değerlerin göz önüne alınması gerektiğine işaret eder (312). Ticari olarak temin edilebilen analiz kitlerinin (çeşitliliği) nedeniyle tek bir normal doz aralığının saptanmamış olması, bu değerlerin klinik uygulamasını daha da karmaşık hale getirmektedir. BNP için, bazı araştırmacılar >100 pg/mL düzeyinin KY'ne işaret ettiğini öne sürerken, başkaları bu değeri >200 pg/mL olarak belirtmektedirler. 48,000'den fazla hastayı kapsayan ADHERE çalışmasında, BNP'nin 430 pg/mL ve üzerindeki düzeyin, prognostik mortalite değerlerini ortaya koymuştur (313). BNP analizini tamamlayıcı olarak, yürütülecek dikkatli bir klinik inceleme ve sistolik-diastolik fonksiyonu değerlendiren bir ekokardiyografik değerlendirme tanı ve tedavi stratejisi açısından uygulanmalıdır.

ESC kılavuzları (2008), natriüretik peptidlerin KY için potansiyel belirteç olarak rolüne dikkat çekmektedir (3). Bu nedenle de, natriüretik peptidler, KKY olan hastalarda mortalitenin bağımsız öngörü unsurları olarak görülmektedir. Birçok çalışmada beyin natriüretik peptidinin (BNP) yüksek hassasiyet ve özgünlüğe sahip bir belirteç olduğu gösterilmişse de, bu analizin klinik uygulamadaki rolü genellikle genel kabul görmüş bir normal değer aralığının belirlenmemiş olması nedeniyle sınırlı kalmaktadır. Kronik KY'nin ilerlemesi sırasında herhangi bir zamanda BNP'nin tek bir kez belirlenmesi risk katmanlandırması açısından klinik olarak yararlı bir yöntemdir. Tekrarlanan ölçümlerin prognoz bilgisini tek bir ölçümden daha ileriye taşıyabileceği hipotezi ise farklı ortamlarda kanıtlanmıştır. Tekrarlanan ölçümler, hastalığın ilerleyişinin izlenmesi ve ilaç tedavisinin klinik etkilerinin değerlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (314).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III.A) HASTA GRUBU TANIMI

Çalışmaya Ekim 2010 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğine başvuruda bulunan, daha önceden tanı konmuş veya yeni tanı alan, non-iskemik ve iskemik etiyolojili, ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında olan hastalar dahil edildi.

Çalışma dışında tutma kriterleri:

- 1) Fonksiyonel kapasitenin tayini için yapılacak 6 dakika yürüme testini yapamayacak olan, akut dekompanse sol ve sağ kalp yetersizliği ile başvuruda bulunan, pulmoner ödem tablosunda olan hastalar veya NYHA sınıf IV semptomları olan hastalar.
- 2) Fonksiyonel kapasitenin tayini için yapılacak 6 dakika yürüme testini yapamayacak olan, ortopedik problemi bulunan, görme özürü olan ve kognitif disfonksiyonu olan hastalar.
- 3) Atrial fibrilasyonu olan hastalar.
- 4) Mekanik kapak replasmanı yapılmış olan hastalar.
- 5) Kapak hastalıklarına bağlı olarak gelişmiş sistolik kalp yetersizliği, Aort yetmezliği ve darlığı ve mitral yetersizliğine bağlı olarak gelişmiş sol kalp yetmezliği. Mitral darlığı olan hastalar.
- 6) Ciddi (3. ve 4. derece) mitral yetmezliği ve aort yetmezliği,
- 7) Diyaliz gerektirecek son dönem kronik böbrek yetmezliği ve akut böbrek yetmezliği tablosu bulunan hastalar.
- 8) Dökümente edilmiş ve semptomatik halde olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan ve dökümente edilmiş interstiyel akciğer hastalığı bulunan hastalar.
- 9) Romatoid artrit gibi pulmoner tutulumla beraber olabilecek romatolojik hastalığı bulunan kişiler, malignansi, siroz.
- 10) Ekokardiyografik olarak görüntü penceresi dar olması ve/veya görüntü kalitesinin kötü olması.
- 11) İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi (2D speckle tracking) yönteminde görüntü kalitesi ve/veya görüntü penceresinin dar olması analiz imkanının kısıtlı olduğu hastalar.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam (rıza) formu okutularak imzalatıldı.

Çalışmaya sol kalp yetmezliği tanısı konmuş, dışlanma kriterlerine sahip olmayan, 50 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve vital bulguları kayıt edildi. Başvuru sırasında veya en geç 15 gün içerisinde alınmış olan venöz kan örneklerinden laboratuvar verileri kayıt edildi. Cockcroft - Gault formülüne göre kreatinin klerensleri hesaplandı (315). Hastaların ekokardiyografik incelemeleri yapıldı, uygun şekilde görüntü kayıtları alınarak dijital ortama aktarıldı. Hastaların NT-Pro-BNP için venöz kan örnekleri alındıktan sonra, hastalara başka bir hekim tarafından 6 dakika yürüme testi uygulandı ve veriler kayıt edildi. Test sonucundan habersiz olarak, dijital ortama aktarılmış olan ekokardiyografik görüntü kayıtlarının analizi yapıldı. Tüm hastaların

yürüme testi verileri ve ekokardiyografik verileri veritabanına kayıt edildikten sonra, NT-pro-BNP düzeyleri Akdeniz Üniversitesi Hastanesi merkez laboratuvarı tarafından hastaların kliniğinden habersiz olarak incelendi.

Yaş, cinsiyet, boy ve kilo bilgileri alınarak vücut kitle indeksleri (kilo/boy²) ve vücut yüzey alanları (Mosteller formülüne göre [kilo x boy / 3600]) hesaplandı. Hastalar kardiyomiyopati etiyojisi, kardiyak resen kronizasyonu tedavisi varlığı, diyabetes mellitus varlığı ve kullanılan ilaçlar (anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, anjyotensin reseptör blokörü, spironolakton, beta blokör, ivabradin, digoksin ve statin) açısından sorgulandı.

IIIB) EKOKARDİYOĞRAFİK YÖNTEM

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri, Akdeniz Üniversitesi Kardiyoloji Bölümü ekokardiyografi laboratuvarında, GE – Vingmed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason makinesi ve 3S-RS (3.5 Mhz) prob ile gerçekleştirildi. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonda yatırılarak, cihaza bağlı elektrokardiyografik ritm monitorizasyonu uygulanarak ekokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı. Standart iki boyutlu ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, Doppler yöntemleri ile olan incelemeler apikal ve parasternal pencerelerden, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğunun önerilerine uygun olacak şekilde yapıldı ve ilgili parametreler yine bu kılavuz önerilerine göre hesaplandı (182,183,184).

Doku Doppler ekokardiyografi apikal 4 boşlukta, cihazın doku Doppler modu altında (otomatik olarak düşük skalada ve filtrede), doku doppler belirteci 3 mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile paralel şekilde, septal, lateral ve triküspid anülusa yerleştirilerek, 50-100 mm/san kayıt hızında, en 3 ardışık sıklusa ait ölçümlerin ortalaması hesaplanarak gerçekleştirildi. Ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi (183). Hastaların lateral, septal ve triküspid anüler bazal segmentlerin doku Doppler ile tayin edilen doku hareket hızları ve sistolik zamanları ve izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon zamanları hesaplandı. Lateral ve septal bazal segmentlerin doku Doppler erken diyastolik ve sistolik doku hız ortalamaları hesaplandı ve bu parametrelerle ve mitral erken diyastolik akım hızıyla, sol ventrikül dolum basıncının tahmin edilmesinde kullanılan parametreler türetildi. Doku doppler ile lateral ve septal bazal segmentlerden alınan kardiyak zaman intervallerinin ortalamaları (ortalama izovolumik relaksasyon ve kontraksiyon zamanı, ve sistolik süre) kullanılarak ortalama miyokardiyal performans (ortalama tei indeks) indeksleri hesaplandı.

Apikal 4, 2 ve 3 boşlukta ve parasternal pencere papiller adele seviyesinde, saniyede 70 ila 90 görüntü alma hızı ile, ardışık 3 sıklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntüler bir program ile (Echopac PC, version 8, GE Healthcare) analiz edilerek iki boyutlu benek izlemeli (2D speckle tracking echocardiography) ekokardiyografik inceleme gerçekleştirildi. Değerlendirme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine uygun olacak şekilde gerçekleştirildi (250). Endokardiyal sınırlar manuel olarak sistol sonu bir görüntüden tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardiyal sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan (region of interest (ROI)) tüm miyokardiyal duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntü izinin kalitesi, cihaz tarafından kontrol edilerek sunuldu; 6 segment ait kaliteye uygun olmayan birden fazla segment bulunuyorsa işlem tekrarlandı; birden fazla segmentin görüntü kalitesinin yeterli olmadığı görüntüler analiz edilmedi, alınan farklı görüntülerden analiz yapıldı. Parasternal görüntüden elde edilen ve otomatik olarak hesaplanan global

sirkumferensiyal strain (CS) ve 6 segmente ait radyal strain değerlerinin ortalaması global radial strain (RS) değerleri kayıt edildi. Apikal 4, 2 ve 3 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan longitudinal strain değerleri kayıt edilerek, her üç boşluk için bir longitudinal strain (LS) değeri oluşturuldu. Bu üç değerin ortalaması global longitudinal strain olarak belirlendi. Sağ ventriküle ait olan inceleme, apikal 4 boşlukta sağ ventrikül serbest duvarının apikal, mid ve bazal kısımlarını içerecek şekilde endokardın taranması ile gerçekleştirildi ve sağ ventrikül serbest duvar longitudinal düzlem straini elde edildi (RV-S) (Şekil 2.18, 2.19 ve Şekil 2.20).

Hastaların aşadığa yer alan ekokardiyografik parametreleri ölçüldü ve hesaplandı:

M-mod ekokardiyografik parametreler:

LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı

IVSDd: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı

PWDd: Posterior duvar diyastol sonu çapı

EF: ejeksiyon fraksiyonu

LAd: Sol atriyal çap

TAPSE: Triküspid anüler sistolik hareket

İki boyutlu ekokardiyografik parametreler:

BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi

BP-LVSV: biplan sol ventrikül sistol sonu hacmi

BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu

RV-FAC: Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi

LAVI: sol atriyal volüm indeksi

Doppler ekokardiyografik parametreler:

MİT-E: mitral erken diyastolik akım

MİT-A: mitral geç diyastolik akım

E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı

MİT-DT: erken diyastolik akım deselerasyon zamanı

DOP-TEİ: Doppler ile kardiyak zaman aralıklarından hesaplanan tei indeksi (miyokard performans indeksi)

S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı

M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı

TRV/TVI RVOT: triküspid yetmezlik akım hızı ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı zaman integralinin oranı

Doku Doppler ekokardiyografik parametreler:

SEP-S: Doku Doppler septum bazal segment sistolik doku hareket hızı

SEP-E: Doku Doppler septum bazal segment erken diyastolik doku hareket hızı

SEP-A: Doku Doppler septum bazal segment geç diyastolik doku hareket hızı

LAT-S: Doku Doppler lateral bazal segment sistolik doku hareket hızı
LAT-E: Doku Doppler lateral bazal segment erken diyastolik doku hareket hızı
LAT-A: Doku Doppler lateral bazal segment geç diyastolik doku hareket hızı
ORT-TEİ: Septal ve lateral doku Doppler ile hesaplanan miyokardiyal performans (Tei) indekslerinin aritmetik ortalaması
E/ORT-E': erken diyastolik mitral akım hızının, doku Doppler lateral ve septal erken diyastolik doku hız aritmetik ortalamalarına olan oranı.
E/(ORT-S' X ORT-E'): erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku Doppler doku hareket hızları (lateral ve septal bazal segmentlerin sistolik ve erken diyastolik doku hareket hızları aritmetik ortalamaları) çarpımlarına oranı
TR-S: triküspid anüler sistolik doku Doppler hareket hızları
TR-TEİ: triküspid zaman intervallerinden elde edilmiş, miyokardiyal performans indeksi

İki boyutlu benek izlemeli (2D speckle tracking) ekokardiyografi ile elde edilen parametreler:

R-G-S: Radyal global pik sistolik strain
S-G-S: Sirkumferensiyal global pik sistolik strain
L-G-S: Longitudinal global pik sistolik strain
RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain

IIIC) 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Çalışmaya dahil edilen hastalar, ekokardiyografik incelemeleri tamamlandıktan sonra, başka bir araştırmacı tarafından, 60 metre uzunluğunda bir koridorda 6 dakika boyunca yürütüldü. Test sırasında hastalara nefes darlığı veya yorgunluk halinde kısa süreli dinlenmelerine imkan verilerek, 6 dakika süresince kat edilen mesafe ve yürüme süreleri kayıt edildi. Test sırasında ileri derecede semptomatik olan ve yürüme testini tamamlayamayacağına kanaat edilen hastaların testi durdurularak, kat ettikleri mesafe ve test süreleri kayıt edildi. Test sonu hastaların vital bulguları kayıt edildi. Hastaların yürüme testi sırasında “yaptıkları iş” aşağıdaki formüle göre hesaplandı (137):

$$\frac{(\text{Vücut kitlesi} - \text{kg}) \times (\text{yerçekimi ivmesi} - \text{metre/s}^2) \times (\text{mesafesi} - \text{metre})}{1,000}$$

6 dakika yürüme testine ait parametreler:

6MWT-dur: test süresi (saniye cinsinden verilmiştir).
6MWT-dis: testte kat edilen mesafe
6MWT-WORK: testte yapılan iş

IIID) NT-pro-BNP

Hastaların NT-pro-BNP düzeyleri tayini için, 6 dakika yürüme testinden önce alınan venöz kan örnekleri bekletilmeden biyokimya merkez laboratuvarına götürüldü. Alınan örnekler merkez laboratuvarında uygun koşullarda saklandı. Elecsys NT-proBNP testi(Roche) kitleri ile serum NT-pro-BNP düzeyleri tayin edildi.

IIIE) İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışma verileri “MedCalc 11.0.4” ve “SPSS 15.0 for Windows” programlarında analiz edildi. Nümerik değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca olarak, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım analizi Kolmogorov Smirnow testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan parametreler arasında korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi, uymayan parametreler için ise Spearman korelasyon analizi kullanıldı. NT-pro-BNP düzeyi, yürüme mesafesi ve sağ ventrikül serbest duvar pik sistolik strainin belirlenmesinde çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılmasında, independent samples T-testi, uymayan verilerin karşılaştırılması için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. NT-pro-BNP düzeylerinin tahmin edilmesinde, ilişkili olan ekokardiyografik parametrelerin tahmininde ROC (receiver operating characteristic) analizi kullanıldı.

IV. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 36-81 arasında (ortalama yaş: 56,6), toplam 50 hasta (9 kadın, 41 erkek hasta) dahil edildi. Hastaların 37'sinde kardiyomiyopati (%74) etiyolojisi iskemik bir nedene bağlı iken, 13'ünde (%26) ise non-iskemik kardiyomiyopati mevcuttu. Hastaların 15'inde (%30) diyabetes mellitus vardı. Hastaların 4'üne (%8) daha önceden kardiyak resen kronizasyon tedavisi uygulanmıştı. Ortalama vücut kitle indeksi $26,2 \pm 4,74 \text{ kg/m}^2$, ortalama vücut yüzey alanı $1,89 \pm 0,18 \text{ m}^2$, ortalama kalp hızı $75,1 \pm 12,6$ atım/dk, ortalama sistolik kan basıncı $112,5 \pm 18,5 \text{ mmHg}$, diyastolik $71,5 \pm 11,6 \text{ mmHg}$; aldıkları tedaviler açısından incelendiklerinde, 8 hastanın (%16) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEI) veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) veya spironolakton almadığı, diğer 42 hastanın (%84) bu tedavilerden en az birini aldığı saptandı; 8 hastanın (%16) beta-blokör almadığı, geri kalan 42 (%84) hastanın ise beta-blokör tedavi aldıkları saptandı; hastaların büyük bir kısmının statin tedavisi (35 hasta, %70), digoksin tedavisi (36 hasta, %72), ivabradin tedavisi (48 hasta, %96) almadığı saptandı. Hastaların NT-pro-BNP ortalama değeri $2876,3 \pm 3535,4$, ortanca değeri ise $1312,5 \text{ pg/ml}$ hesaplandı. Diğer laboratuvar değerleri Çizelge 4.1'de sunulmuştur.

Hastaların iki boyutlu ve M-mod ekokardiyografik verileri Çizelge 4.2'de sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $\%32,50 \pm 6,40$, bi-plan Simpson yöntemiyle saptanan ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (BP-EF) ise $\% 28,78 \pm 6,0$ olarak saptandı. Ortalama sol atriyal çap (LAd), sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDd) ve sol ventrikül sistol sonu çapları (LVESd) sırasıyla, $45,26 \pm 4,19 \text{ mm}$, $69,80 \pm 7,097 \text{ mm}$ ve $58,60 \pm 7,66 \text{ mm}$ olarak ölçüldü. İnterventriküler septum (IVSd) ve posterior duvar (PWD) diyastol kalınlıkları sırasıyla $9,20 \pm 2,09 \text{ mm}$ ve $9,50 \pm 1,38 \text{ mm}$ olarak ölçüldü. Bi-plan Simpson yöntemiyle saptanan sol ventrikül volümleri diyastolik (BP-LVDV) $173,40 \pm 55,64 \text{ ml}$ ve sistolik (BP-LVSV) $125,02 \pm 46,36 \text{ ml}$ olarak ölçüldü. Alan uzunluk formülüne göre hesaplanan sol atriyal volüm indeksi $45,59 \pm 18,43 \text{ ml/m}^2$ olarak hesaplandı. Ortalama sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi (RV-FAC) $\%41,89 \pm 11,61$ ve triküspid anüler sistolik hareketi (TAPSE) $18,88 \pm 3,69 \text{ mm}$ olarak ölçüldü.

Hastaların Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik verileri Çizelge 4.3'de sunulmuştur.

Mitral giriş akımlarına ait, ortalama erken diyastolik mitral akım hızı (E), geç diyastolik akım hızı (A), bu akım hızlarının oranı (E/A), E dalgası deselerasyon zamanı (Mit-DT) ve miyokardiyal performans indeksi (Dop-Tei) sırasıyla, $0,81 \pm 0,24 \text{ m/sn}$, $0,62 \pm 0,28 \text{ m/sn}$, $1,74 \pm 1,12$ (ortanca: 1,48), $156,5 \pm 55,2 \text{ msn}$, $0,74 \pm 0,08$ olarak hesaplandı. Triküspid yetmezliği akım hızından hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncı (S-PAB), sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı akselerasyon zamanından hesaplanan ortalama pulmoner arter basıncı (M-PAB), pulmoner vasküler direncin tahmininde kullanılan triküspid yetmezliği akım hızının, sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı zaman integraline oranı (TRV/TVI RVOT), sırasıyla $47,6 \pm 19,3 \text{ mmHg}$, $31,8 \pm 10,5 \text{ mmHg}$, $0,18 \pm 0,09$ olarak hesaplandı. Doku Doppler ile saptanan septal anülüs sistolik (SEP-S'), erken diyastolik (SEP-E') ve geç diyastolik doku Doppler hareket hızları (SEP-A') sırasıyla $0,039 \pm 0,012 \text{ m/sn}$, $0,037 \pm 0,012 \text{ m/sn}$ ve $0,055 \pm 0,02$ olarak hesaplandı. Doku Doppler ile saptanan lateral anülüs sistolik (LAT-S'), erken diyastolik (LAT-E') ve geç diyastolik doku Doppler hareket hızları (LAT-A') sırasıyla $0,045 \pm 0,012 \text{ m/sn}$, $0,054 \pm 0,026 \text{ m/sn}$, $0,058 \pm 0,025 \text{ m/sn}$ olarak hesaplandı. Sol ventrikül lateral ve septal anüler doku Doppler zaman aralıklarından hesaplanan ortalama miyokard performans indeksi

(ORT-TEİ) $0,73 \pm 0,07$ olarak hesaplandı. Erken diyastolik mitral akım hızının ortalama anüler erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı (E/ORT-E') ve ortalama erken diyastolik ve sistolik doku Doppler hareket hızları çarpımlarının oranı (E/(ORT-S X ORT-E')) sırasıyla $19,58 \pm 8,22$ ve $506,6 \pm 274,2$ olarak hesaplandı. Doku Doppler ile tayin edilen triküspid anüler sistolik doku hareket hızı (TR-S') $0,103 \pm 0,029$ m/sn ve doku Doppler zaman aralıklarından hesaplanan miyokardiyal performans indeksi $0,59 \pm 0,09$ olarak hesaplandı.

Hastaların iki boyutlu (2B) benek izlemeli ekokardiyografi (BİE) inceleme ile elde edilen verileri Çizelge 4.4'de sunulmuştur. Hastaların sol ventriküle ait ortalama radyal (RGS), sirkumferensiyel (SGS) ve longitudinal (LTGS) global pik sistolik strain değerleri sırasıyla $11,73 \pm 6,77$ (ortanca:9,84), $-5,11 \pm 2,50$ [ortanca:-4,76] ve $-7,35 \pm 2,90$ olarak hesaplandı. Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain ise [RV-STR (%)] $-18,50 \pm 4,83$ olarak saptandı.

Hastaların 6 dakika yürüme testine ait parametreler Çizelge 4.5'de sunulmuştur. Teste ait ortalama test süreleri (6 MWT-Dur), yürüme mesafeleri (6 MWT-Dis) ve test sırası yapılan iş (6 MWT-work) sırasıyla $303,6 \pm 73,2$ sn, $411,3 \pm 159,3$ metre, $314,7 \pm 147,6$ joule olarak saptandı.

Çizelge 4.1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve laboratuvar parametreleri.

Demografik Veriler	
Yaş (yıl)	$56,6 \pm 11,5$
Cinsiyet (Erkek)	41 (%82)
KMP etiyoloji (İskemik)	37 (%74)
VKİ (kg/ m ²)	$26,2 \pm 4,74$
VYA (m ²)	$1,89 \pm 0,18$
Diyabetes Mellitus	15 (%30)
KRT	4 (%8)
Kalp Hızı (atım/dk)	$75,1 \pm 12,6$
Sistolik KB (mmHg)	$112,5 \pm 18,5$
Diyastolik KB (mmHg)	$71,5 \pm 11,6$
Kullanılan İlaçlar	
Statin kullanımı	15 (%30)
Beta Blokör kullanımı	42 (%84)
ADE-I/ARB/Spironolakton kullanımı	42 (%84)
Diğoksin kullanımı	14 (%28)
İvabradin kullanımı	2 (%4)
Laboratuvar parametreleri	
Hemoglobin (g/dl)	$13,5 \pm 1,5$
Kreatinin (mg/dl)	$1,08 \pm 0,3$
GFH (ml/dk/1,73 m ²)*	$74,7 \pm 21,2$
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	$117,2 \pm 43,1$
LDL (mg/dl)	$114,4 \pm 33,4$
HDL (mg/dl)	$37,0 \pm 8,4$
Trigliserit (mg/dl)	$183,2 \pm 103,9$ (ortanca: 171)
HbA1C (%)	$6,17 \pm 0,82$
NT-Pro-BNP (pg/ml)	$2876,3 \pm 3535,4$ (ortanca: 1312,5)

Kısaltmalar: Std.Dev.: standart deviasyon, KMP: kardiyomiyopati, VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, KB: Kan basıncı, ADE-I: Anjiyotensin dönüştürücü convertin enzim ihhibitorü, ARB: anjiyotensin reseptör bloker, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Low density lipoprotein, HDL: High density lipoprotein.

*Cockcroft formülüne göre GFH hesaplanmıştır.

Çizelge 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların M-mod ve iki boyutlu ekokardiyografi parametreleri.

Parametre		
LAd (mm)	45,26 ± 4,19	(36,0 - 57,0)
LVEDd (mm)	69,80 ± 7,097	(55,0 - 87,0)
LVESd (mm)	58,60 ± 7,66	(45,0 - 79,0)
EF (%)	32,50 ± 6,40	(20,0 - 40,0)
IVSd (mm)	9,20 ± 2,09	(6,0 - 15,0)
PWd (mm)	9,50 ± 1,38	(7,0 - 14,0)
BP-LVDV (ml)	173,40 ± 55,64	(79,0 - 315,0)
BP-LVSV (ml)	125,02 ± 46,36	(53,0 - 242,0)
BP-EF (%)	28,78 ± 6,0	(17,0 - 39,0)
LAVI (ml/m ²)	45,59 ± 18,43	(18,4 - 111,3)
RV-FAC (%)	41,89 ± 11,61	(16,8 - 60,2)
TAPSE (mm)	18,88 ± 3,69	(12,0 - 27,0)

Kısaltmalar: Std.Dev.: standart deviasyon, LAd: Sol atriyal çap, LVEDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVESD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, IVSD: İnterventriküler septum diyastol sonu çapı, PWd: Posterior duvar diyastol sonu çapı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, TAPSE: Triküspid anüler sistolik hareket, BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, BP-LVSV: biplan sol ventrikül sistol sonu hacmi, BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu, RV-FAC: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, LAVI: sol atriyal volüm indeksi

Çizelge 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi parametreleri.

Parametre		
MİT-E (m/sn)	0,81 ± 0,24	(0,38 - 1,35)
MİT-A (m/sn)	0,62 ± 0,28	(0,22 - 1,23)
E/A	1,74 ± 1,12	(0,40 - 4,31) (ortanca: 1,48)
MİT-DT (msn)	156,5 ± 55,2	(74-267)
DOP-TEİ	0,74 ± 0,08	(0,57-0,87)
S-PAB (mmHg)	47,6 ± 19,3	(22,3-118,1)
M-PAB (mmHg)	31,8 ± 10,5	(15,6-57,7)
TRV/TVI RVOT	0,18 ± 0,09	(0,10-0,46)
SEP-S (m/sn)	0,039 ± 0,012	(0,02-0,08)
SEP-E (m/sn)	0,037 ± 0,012	(0,01-0,07)
SEP-A (m/sn)	0,055 ± 0,02	(0,01-0,11)
LAT-S (m/sn)	0,045 ± 0,012	(0,02-0,07)
LAT-E (m/sn)	0,054 ± 0,026	(0,02-0,15)
LAT-A (m/sn)	0,058 ± 0,025	(0,03-0,12)
ORT-TEİ	0,73 ± 0,07	(0,60-0,91)
E/ORT-E'	19,58 ± 8,22	(4,70-40,3)
E/(ORT-S X ORT-E')	506,6 ± 274,2	(85,45-116,0)
TR-S (m/sn)	0,103 ± 0,029	(0,01-0,2)
TR-TEİ	0,59 ± 0,09	(0,39-0,84)

Kısaltmalar: Std.Dev.: standart deviasyon, MİT-E: mitral erken diyastolik akım hızı, MİT-A: mitral geç diyastolik akım hızı, E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan tei indeksi (miyokard performans indeksi), S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TRV/TVI RVOT: triküspid yetmezlik akım hızı ve sağ ventrikül çıkış yolu akım akım hızı zaman integralinin oranı, SEP-S: septum bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, SEP-E: septum bazal segment erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, SEP-A: septum bazal segment geç diyastolik doku Doppler hareket hızı, LAT-S: lateral bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-E: lateral bazal segment erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, LAT-A: lateral bazal segment geç diyastolik doku Doppler hareket hızı, ORT-TEİ: septal ve lateral doku doppler sistolik ve diyastolik zaman intervalleri ile hesaplanan miyokardiyal performans (Tei) indeksi, E/ORT-E: erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku Doppler hareket hızlarına çarpımlarına oranı, TR-S: triküspid anüler sistolik doku Doppler hareket hızı, TR-TEİ: triküspid zaman intervallerinden elde edilmiş, miyokardiyal performans indeksi.

Çizelge 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi parametreleri.

Parametre	
RGS (%)	11,73 ± 6,77 (2,43 – 28,9) (ortanca:9,84)
SGS (%)	-5,11 ± 2,50 (-0,94 – -13,28) (ortanca:-4,76)
LTGS (%)	-7,35 ± 2,90 (-2,55 – -13,39)
RV-STR (%)	-18,50 ± 4,83 (-9,38 – -27,56)

Kısaltmalar: Std.Dev.: standart deviasyon, RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyal global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

Çizelge 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 6 dakika yürüme testi parametreleri.

Parametre	
6 MWT-Dur (sn)	303,6 ± 73,2 (120 – 360)
6 MWT-Dis (metre)	411,3 ± 159,3 (90 – 675)
6 MWT-work (joule)	314,7 ± 147,6 (44 – 627,6)

Kısaltmalar: Std.Dev.: standart deviasyon, 6 MWT-Dur: 6 dakika yürüme testi süresi, 6 MWT-Dis: 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe, 6 MWT-work: 6 dakika yürüme testine yapılan iş.

NT-pro-BNP düzeyleri ile 6 dakika yürüme testine ait parametreler arasındaki korelasyon sonuçları Çizelge 4.6’da sunulmuştur. Test süreleri, yürüme mesafesi ve test sırasında yapılan iş ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $r = -0,595$, $p < 0,01$; $r = -0,699$, $p < 0,01$; $r = -0,673$, $p < 0,01$).

NT-pro-BNP düzeyleri ile klinik ve ekokardiyografik parametrelerin korelasyonuna ait sonuçlar aşağıdaki Çizelge 4.7’de sunulmuştur. Cockcroft formülüne göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı ($r = -0,414$, $p < 0,01$). NT-pro-BNP ile LAd, BP-LVDV ve LAVI ile orta düzeyde ilişkiler saptandı (sırasıyla $r = 0,427$, $p < 0,01$; $r = 0,422$, $p < 0,01$; $r = 0,688$, $p < 0,01$). NT-pro-BNP düzeyi ile BP-EF arasında zayıf ilişki saptandı ($r = -0,358$, $p < 0,05$). Sağ ventriküle ait RV-FAC ve TAPSE ile NT-pro-BNP arasında orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0,376$, $p < 0,01$; $r = -0,456$, $p < 0,01$). Doppler parametrelerinden E/A ve MİT-DT ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken (sırasıyla $r = 0,525$, $p < 0,01$ ve $r = -0,313$, $p < 0,05$), DOP-TEİ ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında belirgin ilişki saptanamadı. NT-pro-BNP ile S-PAB, M-PAB ve TRV/TVI RVOT parametreleri arasında orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0,600$, $p < 0,01$; $r = 0,511$, $p < 0,01$ ve $r = 0,619$, $p < 0,01$). Doku Doppler parametrelerinden SEP-S ve LAT-S ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında orta derecede ilişki saptanırken (sırasıyla $r = -0,419$, $p < 0,01$ ve $r = -0,373$, $p < 0,01$) ORT-TEİ ile bir ilişki saptanmadı. Pulmoner kapiller kama basınçlarının tahmininde kullanılan E/ORT-E’ ve E/(ORT-S X ORT-E’) parametreleri ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0,687$, $p < 0,01$ ve $r = 0,715$, $p < 0,01$). NT-pro-BNP düzeyleri ile TR-S ve TR-TEİ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0,467$, $p < 0,01$ ve $r = 0,285$, $p < 0,05$). Sol ventriküle ait deformasyon parametrelerinden RGS ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmazken, NT-pro-BNP, SGS ile zayıf ($r = 0,319$, $p < 0,05$), LTGS ile orta derecede ilişkili ($r = 0,461$, $p < 0,01$) saptandı. NT-pro-BNP düzeylerinin RV-STR ile orta derecede ilişkili olduğu görüldü ($r = -0,372$, $p < 0,01$).

Çizelge 4.6. Çalışmaya dahil edilen hastaların, 6 dakika yürüme testi parametreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında korelasyonlar.

	6 MWT-Dur (sn)	6 MWT-Dis (metre)	6 MWT-work (joule)
NT-pro-BNP (Spearman's rho korelasyon katsayısı)	-,595**	-,699**	-,673**

Kısaltmalar: 6 MWT-Dur: 6 dakika yürüme testi süresi, 6 MWT-Dis: 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe, 6 MWT-work: 6 dakika yürüme testine yapılan iş.

** Önemli derecede korelasyon (p<0,01)

Çizelge 4.7. Çalışmaya dahil edilen hastaların, klinik ve ekokardiyografi parametreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında korelasyon.

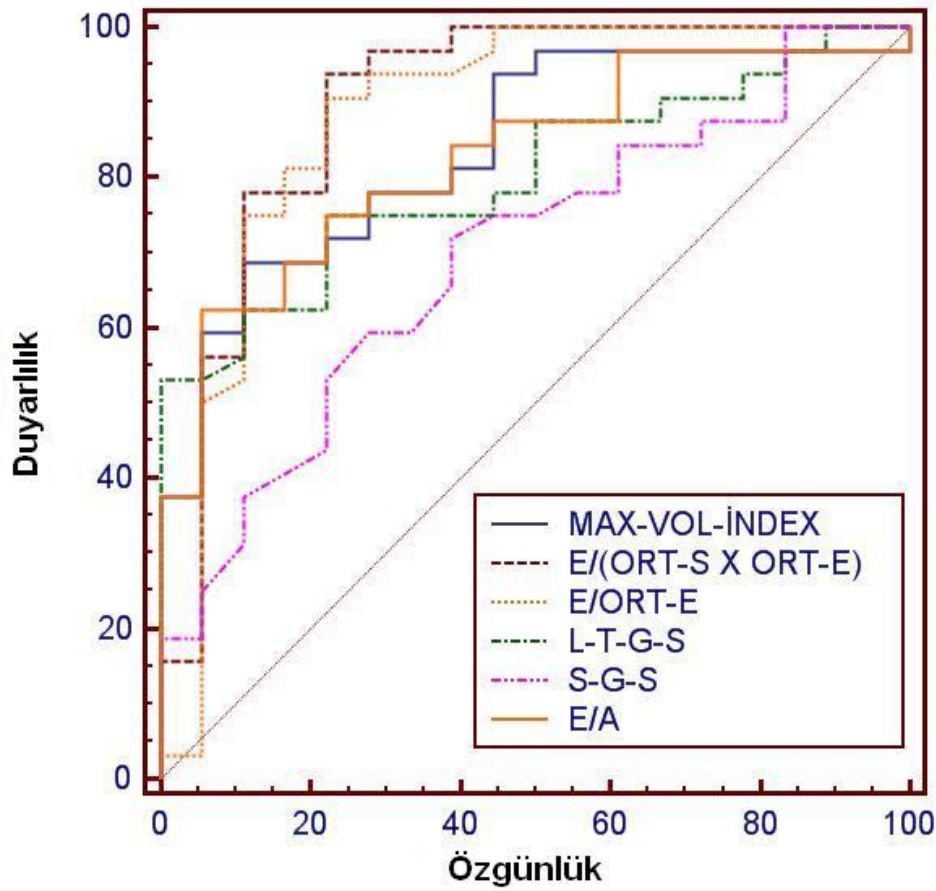
Parametre	NT-pro-BNP (pg/ml) (Spearman rho korelasyon katsayısı)
Yaş	,067
Hemoglobin	-,232
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	-,414**
LAd (mm)	,427**
BP-LVDV (ml)	,422**
BP-EF (%)	-,358*
LAVI (ml/m ²)	,688**
RV-FAC (%)	-,376**
TAPSE (mm)	-,456**
E/A	,525**
MİT-DT (msn)	-,313*
DOP-TEİ	-,042
S-PAB (mmHg)	,600**
M-PAB (mmHg)	,511**
TRV/TVI RVOT	,619**
SEP-S (m/sn)	-,419**
LAT-S (m/sn)	-,373**
ORT-TEİ	,066
E/ORT-E'	,687**
E/(ORT-S X ORT-E')	,715**
TR-S (m/sn)	-,467**
TR-TEİ	,285*
RGS (%)	-,231
SGS (%)	,319*
LTGS (%)	,461**
RV-STR (%)	-,372**

Kısaltmalar : LAd: Sol atriyal çap, TAPSE: Triküspid nnüler sistolik hareket, BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu, RV-FAC: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TRV/TVI RVOT: triküspid yetmezlik akım hızı ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı zaman integralinin oranı, SEP-S: septum bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-S: lateral bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-E: lateral bazal segment erken diyastolik doku Doppler hareket hızı, ORT-TEİ: septal ve lateral doku doppler sistolik ve diyastolik zaman intervalleri ile hesaplanan miyokardiyal performans (Tei) indeksi, E/ORT-E: erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku Doppler hareket hızlarına çarpımlarına oranı, TR-S: triküspid anüler sistolik doku Doppler hareket hızı, TR-TEİ: triküspid zaman intervallerinden elde edilmiş, miyokardiyal performans indeksi, RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyal global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

* Önemli derecede korelasyon (p<0,05)

** Önemli derecede korelasyon (p<0,01)

NT-pro-BNP ile ilişkili parametrelerin, >900 pg/ml değerini saptamak için yapılan ROC (receiver operating characteristic) analizi Şekil 4.1’de sunulmuştur.



Parametre	Değer	Duyarlılık (%)	Özgünlük (%)	EAA	P değeri
E/(ORT-S X ORT-E')	>296	93,75	77,78	0,898	<0,0001
E/ORT-E'	>14,83	90,62	77,78	0,880	<0,0001
LAVI (ml/m2)	>45,17	68,75	88,89	0,839	<0,0001
E/A	>1,86	62,50	94,44	0,826	<0,0001
LTGS (%)	>-5,86	53,13	100	0,803	<0,0001
SGS (%)	>-5,47	71,87	61,11	0,696	0,0105

Şekil 4.1. NT-pro-BNP >900 pg/ml değerini saptamak için yapılan ROC analizi eğrileri.

Kısaltmalar : EAA: Eğri altında kalan alan, E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, E/ORT-E: erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): erken diyastolik mitral akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku Doppler hareket hızlarına çarpımlarına oranı, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, SGS: Sirkumferensiyel global pik sistolik strain.

>900 pg/ml değeri saptamak için yapılan ROC analizlerinde eğri altında kalan alanlar, E/(ORT-S X ORT-E') parametresi için en yüksekti (EAA = 0,898, p<0,0001). Takiben sırasıyla E/ORT-E' (EAA = 0,880, p<0,0001), LAVI (EAA = 0,839, p<0,0001), E/A (EAA = 0,826, p<0,0001), LTGS (EAA = 0,803, p<0,0001) ve SGS (EAA = 0,696, p = 0,0105) gelmekteydi.

NT-pro-BNP düzeylerinin belirlenmesinde, sol ventriküle ait deformasyon parametreleri (LTGS, RGS, SGS), sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ve E/ORT E' içeren birinci model (Çizelge 4.32) ve E/(ORT-S X ORT-E') içeren ikinci model (Çizelge 4.33) çoklu regresyon analizlerinde, sol atriyal volüm indeksinin bağımsız değişken olduğu görüldü (sırasıyla LAVI için $\beta = 0,548$, p<0,01 ; Adj-r² = 0,448, p<0,001 ve LAVI için $\beta = 0,569$, p<0,01; Adj- r² = 0,450, p<0,001).

Çizelge 4.8. NT-pro-BNP belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi-1 sonuçları.

Parametre	β	P değeri
LTGS	-,188	0,234
SGS	,212	0,104
RGS	-0,36	0,794
E/ORT E'	,264	0,071
LAVI (ml/m ²)	,548	<0,01*

Ayarlanmış r²: 0,448

P<0,001

*istatistiksel anlamlı

Kısaltmalar : E/ORT-E: E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku hızına oranı, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, SGS: sirküferansiyal global pik sistolik strain, RGS: radyal global pik sistolik strain.

Çizelge 4.9. NT-pro-BNP belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi-2 sonuçları.

Parametre	β	P değeri
LTGS	-,270	0,120
SGS	,186	0,151
RGS	-0,39	0,779
E/(ORT-S X ORT-E')	,308	0,065
LAVI (ml/m ²)	,569	<0,01*

Ayarlanmış R²: 0,450

P<0,001

*istatistiksel anlamlı

Kısaltmalar : E/ORT-S x ORT E: E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik ve sistolik doku hızlarının çarpımlarına oranı, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, SGS: sirküferansiyal global pik sistolik strain, RGS: radyal global pik sistolik strain.

6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile klinik ve ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyon Çizelge 4.10'da sunulmuştur.

Çizelge 4.10. Çalışmaya dahil edilen hastaların, klinik ve ekokardiyografi parametreleri ile 6 dakika yürüme testi arasında korelasyon.

Parametre	6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi (metre)
Yaş	-,120 †
VKİ (kg/ m ²)	,306 † *
Hemoglobin	,249 †
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	,214 †
LAd (mm)	-,204 ¥
BP-LVDV (ml)	-,306 † *
BP-EF (%)	,192 †
LAVI (ml/m ²)	-,519 † **
RV-FAC (%)	,343 † *
TAPSE (mm)	,475 ¥ **
E/A	-,325 ¥ *
MİT-DT (msn)	,288 † *
DOP-TEİ	-,313 † *
S-PAB (mmHg)	-,413 ¥ **
M-PAB (mmHg)	-,486 † **
TRV/TVI RVOT	-,631 ¥ **
SEP-S (m/sn)	,336 ¥ *
LAT-S (m/sn)	,396 ¥ **
ORT-TEİ	-,349 † **
E/ORT-E'	-,555 † **
E/(ORT-S X ORT-E')	-,609 † **
TR-S (m/sn)	,316 † *
TR-TEİ	-,240 †
RGS (%)	,309 † *
SGS (%)	-,444 † **
LTGS (%)	-,443 † **
RV-STR (%)	-,574 † **

Kısaltmalar : VKİ: vücut kitle indeksi. LAd: Sol atriyal çap, TAPSE: Triküspid anüler sistolik hareket, BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu, RV-FAC: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, E/A: erken ve geç diyastolik akım hızlarının oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TRV/TVI RVOT: triküspid regurgitasyon akım hızı ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hızı zaman integralinin oranı, SEP-S: septum bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-S: lateral bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, ORT-TEİ: septal ve lateral doku Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, E/ORT-E': E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): E akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku hareket hızlarının çarpımlarına oranı, TR-S: triküspid anüler sistolik doku Doppler hareket hızı, TR-TEİ: triküspid doku Doppler Tei indeksi, RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyel global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

† Pearson korelasyon katsayısı.

* Önemli derecede korelasyon (p<0,05)

¥ Spearman rho korelasyon katsayısı.

** Önemli derecede korelasyon (p<0,01)

6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile ilişkili olduğu görülen parametrelerin, yürüme mesafesinin belirlenmesinde çoklu regresyon analizi sonuçları aşağıdaki tabloda verilmiştir (Çizelge 4.11).

Çizelge 4.11. 6 dakika yürüme mesafesinin belirlenmesinde, ekokardiyografi parametrelerinin çoklu regresyon analizi.

Parametre	β	P değeri
E/ORT-E'	-,250	0,082
TRV/TVI RVOT	-,314	0,061
LTGS (%)	,121	0,380
SGS (%)	-,263	0,028*
RV-STR (%)	-,271	0,035*

Ayarlanmış R^2 : 0,516

$P < 0,001$

*istatistiksel anlamlılık

Kısaltmalar : E/ORT-E: E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku hareket hızına oranı, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, SGS: sirkumferensiyal global pik sistolik strain, RV-STR: sağ ventrikül serbest duvar global pik sistolik strain, TRV/TVI RVOT: triküspid regurgitasyon akım hızı ve sağ ventrikül çıkış yolu akım hız zaman integralinin oranı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile klinik ve ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde, test sırasında kat edilen mesafenin vücut kitle endeksi ile pozitif ilişkili olduğu görüldü ($r = 0,306$, $p < 0,05$). İki boyutlu ve M-mod ekokardiyografik parametreler incelendiğinde, BP-LVDV ile negatif zayıf ilişki ($r = -0,306$, $p < 0,05$) ve LAVI ile negatif orta derecede ilişki saptandı ($r = -0,519$, $p < 0,01$). Sağ ventriküle ait RV-FAC ile zayıf derecede ilişki, TAPSE ile orta derecede ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0,343$, $p < 0,05$ ve $r = 0,475$, $p < 0,01$). Doppler parametrelerinden E/A, MİT-DT ve DOP-TEİ ile zayıf bir ilişki izlendi (sırasıyla $r = -0,325$, $p < 0,05$; $r = 0,288$, $p < 0,01$ ve $r = -0,313$, $p < 0,05$). Bunun yanında sağ ventriküle ait Doppler parametreleri ile, sol ventrikülden elde edilen Doppler parametrelerine kıyasla daha anlamlı derecede ilişki olduğu saptandı (sırasıyla S-PAB için $r = -0,413$, $p < 0,01$; M-PAB için $r = -0,486$, $p < 0,01$ ve TRV/TVI RVOT için $r = -0,631$, $p < 0,01$). SEP-S ile zayıf ilişki saptanırken ($r = 0,336$, $p < 0,05$), LAT-S ile orta derecede ilişki saptandı ($r = 0,396$, $p < 0,01$). ORT-TEİ, E/ORT-E' ve E/(ORT-S X ORT-E') ile orta derecede anlamlı negatif ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla ($r = -0,349$, $p < 0,01$), $r = -0,555$, $p < 0,01$ ve $r = -0,609$, $p < 0,01$). Sağ ventrikül triküspid anülüs doku Doppler ile saptanan TR-S ile yürüme mesafesi arasında zayıf bir ilişki saptanmışken ($r = 0,316$, $p < 0,05$), TR-TEİ ile yürüme mesafesi arasında belirgin bir ilişki saptanamadı. Miyokardiyal deformasyon analizine ait olan parametreler ve 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında istatistiksel olarak anlamlı olan ilişkiler saptandı (RGS için $r = 0,309$, $p < 0,05$; SGS için $r = -0,444$, $p < 0,01$; LTGS için $r = -0,443$, $p < 0,01$ ve RV-STR için $r = -0,574$, $p < 0,01$) (Çizelge 4.11).

Hastaların, 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesinin belirlenmesinde, bağımsız değişkenlerin incelendiği çok değişkenli analiz modelinde en iyi bağımsız değişkenin SGS olduğu ($\beta = -0,263$, $p = 0,028$), en iyi ikinci bağımsız değişkenin ise bu modelde RV-STR olduğu ($\beta = -0,271$, $p = 0,035$) görüldü (Çizelge 4.11).

Triküspid anülüs sistolik doku hareket hızı (TR-S) ve sağ ventrikül serbest duvar strain (RV-STR) parametrelerinin klinik ve diğer ekokardiyografik parametrelerle olan korelasyon analizi sonuçları aşağıdaki çizelgede verilmiştir (Çizelge 4.12).

Çizelge 4.12. Triküspid anülüs sistolik hareket hızı (TR-S) ve sağ ventrikül serbest duvar strain (RV-STR) parametrelerinin klinik ve diğer ekokardiyografi parametreleriyle olan ilişkileri.

Parametre	RV-STR(%)	TR-S (m/sn)
Yaş	-,080 †	,119 †
VKİ (kg/ m ²)	-,364 ¥ **	,377 ¥ **
Hemoglobin	-,094 †	-,006 †
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	,055 †	-,045 †
LAd (mm)	,183 †	-,327 † *
BP-LVDV (ml)	,286 † *	-,254 †
BP-EF (%)	-,219 †	,288 † *
LAVI (ml/m2)	,267 ¥	-,449 ¥ **
RV-FAC (%)	-,601 † **	,403 † **
TAPSE (mm)	-,611 † **	,671 † **
E/A	,353 ¥ **	-,329 ¥ *
MİT-DT (msn)	-,261 ¥	,173 ¥
DOP-TEİ	,164 †	-,031 †
S-PAB (mmHg)	,364 ¥ **	-,178 ¥
M-PAB (mmHg)	,495 † **	-,258 †
TRV/TVI RVOT	,586 ¥ **	-,250 ¥
SEP-S (m/sn)	-,455 † **	,513 † **
LAT-S (m/sn)	-,350 † *	,333 † *
ORT-TEİ	,340 † *	-,174 †
E/ORT-E'	,392 † **	-,159 †
E/(ORT-S X ORT-E')	,566 † **	-,322 † *
TR-S (m/sn)	-,398 † **	1,00
TR-TEİ	,465 † **	-,389 † **
RGS (%)	-,386 ¥ **	,118 ¥
SGS (%)	,248 ¥	-,062 ¥
LTGS (%)	,477 † **	-,372 † **
RV-STR (%)	1,00	-,398 † **

Kısaltmalar : VKİ: vücut kitle indeksi. LAd: Sol atriyal çap, TAPSE: Triküspid anüler sistolik hareket, BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu, RV-FAC: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, E/A: erken ve geç diyastolik akım velositelerinin oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TRV/TVI RVOT: triküspid regurgitasyon velositesi ve sağ ventrikül çıkış yolu akım velosite zaman integralinin oranı, SEP-S: septum bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-S: lateral bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, ORT-TEİ: septal ve lateral doku Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, E/ORT-E': E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): E akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku hareket hızlarının çarpımlarına oranı, TR-S: triküspid anüler sistolik hareket hızı, TR-TEİ: triküspid doku Doppler Tei indeksi, RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyel global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

† Pearson korelasyon katsayısı.

¥ Spearman rho korelasyon katsayısı.

* Önemli derecede korelasyon (p<0,05)

** Önemli derecede korelasyon (p<0,01)

Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının belirlenmesinde kullanılan TR-S ve RV-STR parametrelerinin, diğer klinik ve ekokardiyografik parametrelerle olan ilişkileri değerlendirildiğinde, her iki parametrenin, yaş, hemoglobin düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızından etkilenmediği izlendi. Ancak her iki parametrenin de, VKİ ile ilişki içerisinde olduğu görüldü; azalan RV fonksiyonları, düşük VKİ ile ilişkili görünmektedir

(RV-STR için $r = -0,364$, $p < 0,01$ ve TR-S için $r = 0,377$, $p < 0,01$). Sol ventrikül ve sol atriya ait konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden, LAd, BP-EF ve LAVI ile TR-S arasında zayıf bir ilişki saptanmışken (sırasıyla, $r = -0,327$, $p < 0,05$; $r = 0,288$, $p < 0,05$ ve $r = -0,449$, $p < 0,01$), bu parametreler ve RV-STR arasında bir ilişki saptanamadı. Bunun aksine BP-LVDV ile RV-STR arasında zayıf bir ilişki saptanmışken ($r = 0,286$, $p < 0,05$), TR-S ve BP-LVDV arasında belirgin bir ilişki saptanamadı. Sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarını gösteren RV-FAC ve TAPSE parametrelerinin RV-STR ve TR-S parametreleri ile orta derecede ilişki içerisinde oldukları görüldü (sırasıyla RV-FAC ve RV-STR, $r = -0,601$, $p < 0,01$; RV-FAC ve TR-S, $r = 0,403$, $p < 0,01$; TAPSE ve RV-STR, $r = -0,611$, $p < 0,01$; TAPSE ve TR-S, $r = 0,671$, $p < 0,01$). Doppler parametrelerinden E/A oranının RV-STR ile orta derecede ($r = 0,353$, $p < 0,01$) TR-S ile zayıf derecede ilişki içerisinde olduğu izlendi ($r = -0,329$, $p < 0,05$). MİT-DT ve DOP-TEİ ile RV-STR ve TR-S arasında belirgin bir ilişki gösterilemedi. RV-STR ile S-PAB ($r = 0,364$, $p < 0,01$), M-PAB ($r = 0,495$, $p < 0,01$) ve TRV/TVI RVOT ($r = 0,58$, $p < 0,01$) parametreleri arasında orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler saptandı, ancak bu parametreler ile TR-S arasında bir ilişki gösterilemedi. Her iki parametrenin de SEP-S ile orta derecede ilişkili olduğu (sırasıyla RV-STR için $r = -0,455$, $p < 0,01$; TR-S için $r = 0,513$, $p < 0,01$), ve LAT-S ile zayıf ilişkili olduğu (sırasıyla RV-STR için $r = -0,350$, $p < 0,05$; TR-S için $r = 0,333$, $p < 0,05$) izlendi. Doku Doppler zaman intervallerinden elde edilen ORT-TEİ ile RV-STR arasında zayıf bir ilişki saptandı ($r = 0,340$, $p < 0,05$), benzer ilişki TR-S ile ORT-TEİ arasında gözlenmedi. Sol ventrikül dolum basınçlarının tahmininde kullanılan E/ORT-E' ve E/(ORT-S X ORT-E') parametrelerinin RV-STR ile orta derecede ilişkili olduğu (sırasıyla $r = 0,392$, $p < 0,01$ ve $r = 0,566$, $p < 0,01$), bu parametrelerden sadece E/(ORT-S X ORT-E') parametresinin TR-S ile zayıf ilişkili olduğu izlendi ($r = -0,322$, $p < 0,05$). Sağ ventrikül global fonksiyonunun tahmin edilmesinde kullanılan, triküspid anüler doku Doppler zaman aralıklarından elde edilen TR-TEİ parametresinin RV-STR ve TR-S parametreleri ile orta derecede ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla, $r = 0,465$, $p < 0,01$ ve $r = -0,389$, $p < 0,01$). Sol ventriküle ait miyokardiyal deformasyon parametreleri ile ilişkileri incelendiğinde ise, SGS ile her iki sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu belirleyen bu parametreler arasında bir ilişki gösterilemedi, RGS ile RV-STR arasında orta derecede bir ilişki saptandı ($r = -0,386$, $p < 0,01$), bu parametre ve TR-S arasında bir ilişki gösterilemedi. Her iki parametre de LTGS ile orta derecede ilişkili olarak saptandı (sırasıyla RV-STR için $r = 0,477$, $p < 0,01$ ve TR-S için $r = -0,372$ ve $p < 0,01$). Sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun belirlenmesinde kullanılan bu iki parametrenin birbiriyle orta derecede ilişkili olduğu saptandı ($r = -0,398$, $p < 0,01$).

Pulmoner vasküler direncin non-invazif tahminine yardımcı olan TRV/TVI RVOT ile en iyi ilişki içerisinde olan ve 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesi ile en ilişkili sağ ventrikül sistolik fonksiyon parametresi olan sağ ventrikül serbest duvar pik sistolik strain (RV-STR) parametresinin çoklu regresyon analiz sonuçları Çizelge 4.13'de verilmiştir. Bu çok değişkenli regresyon analizi modelinde, sırasıyla E/(ORT S X ORT E') ve M-PAB parametrelerinin RV-STR belirlenmesinde en iyi bağımsız iki değişken oldukları görülmüştür (sırasıyla E/(ORT S X ORT E') için $\beta = 0,392$, $p = 0,018$ ve M-PAB için $\beta = 0,299$, $p = 0,027$; Adj-R²: 0,357, $p < 0,001$).

Çizelge 4.13. RV-STR parametresinin belirlenmesinde, ilişkili parametrelerin çoklu regresyon analizi.

Parametre	β	P değeri
LTGS (%)	-,033	0,858
RGS (%)	-,144	0,322
SGS (%)	,057	0,68
M-PAB (mmHg)	,299	0,027*
E/(ORT-S X ORT-E')	,392	0,018*

Ayarlanmış R²: 0,357

P<0,001

*istatistiksel anlamlılık

Kısaltmalar : RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyal global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, E/(ORT-S X ORT-E): E akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku hareket hızlarının çarpımlarına oranı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar RV-STR için ortalama değer olan %-18,5 altında (RV-STR düşük) ve üzerinde (RV-STR yüksek) olan hastalar olmak üzere iki grup halinde incelendiğinde demografik, klinik, ve ekokardiyografik parametreler açısından farkları Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.15’de verilmiştir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, KMP etiyojisi, sistolik kan basıncı, kalp hızı, kardiyak resenkronizasyon tedavisi, diyabetes mellitus gibi demografik ve klinik özellikler açısından fark saptanamadı. Kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde, ADEİ/ARB, spironolakton, beta blokör, digoksin ve ivabradin kullanımı açısından fark yoktu. Statin kullanımı RV-STR değeri yüksek olan grupta, düşük olan gruba kıyasla daha yüksek saptandı, ancak gruplar arasında anlamlı bir istatistik fark izlenmedi. Hemoglobin düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızları açısından gruplar arasında fark izlenmedi. NT-pro-BNP düzeyleri RV-STR değerleri düşük olan grupta diğer gruba kıyasla anlamlı şekilde daha yüksekti (RV-STR yüksek için ortanca: 967,5 pg/ml RV-STR düşük olan için ortanca 2724,0 pg/ml). 6 dakika yürüme testi sürelerinin RV-STR yüksek olan grupta daha uzun olduğu görüldü, iki grup arasındaki farkın istatistiki anlamlılığa yakın olduğu görüldü ($327,9 \pm 53,5$ sn’ye karşılık $277,3 \pm 83,3$ sn, $p = 0,013$). Yürüme mesafelerinin ($488,2 \pm 130,9$ metreye karşılık $327,9 \pm 146,2$ metre, $p<0,01$) ve test sırasında yapılan işin ($386,8 \pm 129,9$ joule’a karşılık $236,5 \pm 125,7$ joule, $p<0,01$) anlamlı şekilde RV-STR yüksek olan kişilerde daha fazla olduğu görüldü.

İki boyutlu ekokardiyografik parametreler açısından incelendiğinde, LAd açısından iki grup arasında belirgin bir fark izlenmemişken, RV-STR düşük olan grupta, BP-LVDV’nin diğer gruba kıyasla daha yüksek, BP-EF’nin diğer gruba kıyasla daha düşük ve LAVI’nin daha yüksek olduğu gözlemlendi, ancak bu parametreler açısından farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadıkları görüldü. Sağ ventriküle ait konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerden RV-FAC ve TAPSE anlamlı olacak şekilde RV-STR yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla daha yüksekti (sırasıyla RV-FAC için $\%46,9 \pm 8,3$ ’e karşılık $\%36,4 \pm 12,3$, $p = 0,01$; TAPSE için $20,6 \pm 2,8$ mm’ye karşılık $17,0 \pm 3,6$ mm, $p<0,01$). Doppler parametrelerinden E/A oranlarının, RV-STR yüksek olan grupta, diğer gruba kıyasla daha düşük olduğu saptandı, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. MİT-DT ve DOP-TEİ parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. S-PAB değerleri, RV-STR düşük olan grupta daha yüksek olarak saptandıysa da, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun yanında M-PAB

değerleri istatistiksel olarak anlam yaratacak şekilde RV-STR düşük olan grupta daha yüksek olarak saptandı ($37,1 \pm 10,9$ mmHg'ya karşılık $27,0 \pm 7,5$ mmHg, $p<0,01$). Pulmoner vasküler direnç tahmininde kullanılan TRV/TVI RVOT parametresi de anlamlı şekilde RV-STR düşük olan grupta daha yüksek saptandı (RV-STR düşük grup ortanca : 0,255, RV-STR yüksek grup ortanca 0,147, $p<0,01$). Doku Doppler parametrelerinden SEP-S, RV-STR yüksek olan grupta daha yüksek olarak saptandı ($0,044 \pm 0,011$ m/sn'ye karşılık $0,033 \pm 0,011$ m/sn $p = 0,01$). LAT-S ve ORT-TEİ parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Sol ventrikül dolum basınçları ile ilişkili olan E/ORT-E' ($16,64 \pm 7,91$ 'ye karşılık $22,76 \pm 7,46$, $p<0,01$) ve E/(ORT-S X ORT-E') ($374,0 \pm 208,4$ 'ye karşılık $650,3 \pm 267,5$, $p<0,01$) parametreleri anlamlı şekilde, RV-STR yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla daha düşük olarak saptandı. Gruplar arasında TR-S doku hareket hızları açısından anlamlı fark saptanamadı. Sağ ventriküle ait, triküspid anülüstan elde edilen TR-TEİ değerleri RV-STR yüksek olan grupta, diğer gruba kıyasla daha düşük olarak saptandı ($0,55 \pm 0,08$ 'ye karşılık $0,64 \pm 0,09$, $p = 0,01$). Miyokardiyal deformasyon parametrelerinden RGS ve SGS parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamazken, LTGS'nin anlamlı şekilde RV-STR yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ($\% -8,45 \pm 2,59$ 'ye karşılık $\% -6,16 \pm 2,78$, $p<0,01$).

Çizelge 4.14. RV-STR değerine göre hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve 6 dakika yürüme testi sonuçları.

Parametre	RV-STR yüksek (n=26)	RV-STR düşük (n=24)	P değeri
Yaş	$54,8 \pm 9,3$	$58,3 \pm 9,7$	0,196
Cinsiyet (Kadın)	6 (%23,0)	3 (%12,5)	0,467
VKİ (kg/ m ²)	26,3 (25,25*)	25,8 (25,77*)	0,900
KMP etioloji (iskemik)	19 (%73,1)	18 (%75)	1,0
Sistolik KB (mmHg)	$114,8 \pm 19,5$	$110,0 \pm 17,4$	0,365
Kalp Hızı (atım/dk)	$72,4 \pm 11,4$	$77,9 \pm 13,4$	0,124
KRT	1 (%3,8)	3 (%12,5)	0,34
DM	8 (%30,7)	7 (%29,1)	1,0
ADEİ/ ARB	17 (%65,3)	15 (%62,5)	1,0
Spironolakton	9 (%34,6)	11 (%45,8)	0,565
Beta Blokör	23 (%88,4)	19 (%79,1)	0,456
Digoksin	5 (%19,2)	9 (%37,5)	0,211
Ivabradin	1 (%3,8)	1 (%4,2)	1,0
Statin	12 (%46,1)	3 (%12,5)	0,014
Hb (g/dl)	$13,6 \pm 1,5$	$13,5 \pm 1,5$	0,705
GFH (ml/dk/1,73 m ²)	$74,6 \pm 19,5$	$74,7 \pm 23,3$	0,984
NT-pro-BNP	967,5 (20,15*)	2724,0 (31,29*)	<0,01
6 MWT-Dur (sn)	$327,9 \pm 53,5$	$277,3 \pm 83,3$	0,013
6 MWT-Dis (metre)	$488,2 \pm 130,9$	$327,9 \pm 146,2$	<0,01
6 MWT-work (joule)	$386,8 \pm 129,9$	$236,5 \pm 125,7$	<0,01

* Mann Whitney U testi sıra ortalaması.

Kısaltmalar: VKİ: Vücut kitle indeksi, KMP etiyojisi: kardiyomiyopati etiyojisi, Sistolik KB: sistolik kan basıncı, KRT: kardiyak resenkrizasyon tedavisi, ADEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokörü, Hb: hemoglobin, GFH: glomerüler filitasyon hızı, 6 MWT-Dur: 6 dakika yürüme testi süresi, 6 MWT-Dis: 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe, 6 MWT-work: 6 dakika yürüme testine yapılan iş, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

Çizelge 4.15. RV-STR değerine göre hastaların ekokardiyografi parametreleri.

Parametre	RV-STR yüksek (n=26)	RV-STR düşük (n=24)	P değeri
LAd (mm)	44,9 ± 4,2	45,6 ± 4,2	0,560
BP-LVDV (ml)	158,3 ± 52,4	189,7 ± 55,3	0,044
BP-EF (%)	30,4 ± 5,7	27,0 ± 6,0	0,046
LAVI (ml/m ²)	41,3 (21,92)*	52,1 (29,38)*	0,071
RV-FAC (%)	46,9 ± 8,3	36,4 ± 12,3	0,01
TAPSE (mm)	20,6 ± 2,8	17,0 ± 3,6	<0,01
E/A	0,91 (21,12)*	2,4 (30,25)*	0,027
MİT-DT (msn)	167 (28,63)*	131 (22,1)*	0,113
DOP-TEİ	0,74 ± 0,09	0,75 ± 0,07	0,828
S-PAB (mmHg)	39,6 (20,87)*	44,5 (30,52)*	0,019
M-PAB (mmHg)	27,0 ± 7,5	37,1 ± 10,9	<0,01
TRV/TVI RVOT	0,147 (18,58)*	0,255(33,0)*	<0,01
SEP-S (m/sn)	0,044 ± 0,011	0,033 ± 0,011	0,01
LAT-S (m/sn)	0,049 ± 0,013	0,041 ± 0,01	0,025
ORT-TEİ	0,71 ± 0,06	0,75 ± 0,07	0,039
E/ORT-E'	16,64 ± 7,91	22,76 ± 7,46	<0,01
E/(ORT-S X ORT-E')	374,0 ± 208,4	650,3 ± 267,5	<0,01
TR-S (m/sn)	0,11 ± 0,026	0,095 ± 0,03	0,78
TR-TEİ	0,55 ± 0,08	0,64 ± 0,09	0,01
RGS (%)	10,8 (29,62)*	7,69 (21,04)*	0,038
SGS (%)	-5,15 (23,08)*	-4,53 (28,12)*	0,221
LTGS (%)	-8,45 ± 2,59	-6,16 ± 2,78	<0,01

* Mann Whitney U testi sıra ortalaması

Kısaltmalar: LAd: Sol atriyal çap, TAPSE: Triküspid anüler sistolik hareket, BP-LVDV: biplan sol ventrikül diyastol sonu hacmi, BP-EF: Biplan ejeksiyon fraksiyonu, RV-FAC: Sağ ventriküler fraksiyonel alan değişimi, LAVI: sol atriyal volüm indeksi, E/A: erken ve geç diyastolik akım velositelerinin oranı, MİT-DT: deselerasyon zamanı, DOP-TEİ: Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, S-PAB: sistolik pulmoner arter basıncı, M-PAB: ortalama pulmoner arter basıncı, TRV/TVI RVOT: triküspid regurgitasyon velositesi ve sağ ventrikül çıkış yolu akım velosite zaman integralinin oranı, SEP-S: septum bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, LAT-S: lateral bazal segment sistolik doku Doppler hareket hızı, ORT-TEİ: septal ve lateral doku Dopplerden hesaplanan Tei indeksi, E/ORT-E: E akım hızının, ortalama miyokardiyal erken diyastolik doku Doppler hareket hızına oranı, E/(ORT-S X ORT-E): E akım hızının, ortalama erken diyastolik ve sistolik doku hareket hızlarının çarpımlarına oranı, TR-S: triküspid anüler sistolik hareket hızı, TR-TEİ: triküspid doku Doppler Tei indeksi, RGS: Radyal global pik sistolik strain, SGS: Sirkumferensiyel global pik sistolik strain, LGTS: Longitudinal global pik sistolik strain, RV-STR: Sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strain.

V. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetmezliği (KY) hastalarında egzersiz intoleransının mekanizmaları halen net olarak aydınlatılamamıştır. KY hastalarında fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde, istirahat dönemi ventrikül performansı ve egzersiz kapasitesi arasında sıkı ilişki olduğu beklenebilir. Ancak, araştırmalar dinlenim halindeki sol ventrikül fonksiyonunu belirleyen parametreler (LVEF gibi) ve fonksiyonel kapasite arasında zayıf bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (45). KY varlığında egzersiz kapasitesinin azalmasında birçok neden etkili olabilir. İki temel neden, egzersiz sırasında pulmoner vasküler konjesyon artışı nedeniyle dispne ve kalbin egzersiz yapan kaslara yeterli perfüzyonu sağlayamaması nedeniyle hissedilen yorgunluktur (45). Bunun dışında egzersize yeterli kronotropik ve inotropik cevabın olamaması, fonksiyonel mitral yetersizliği, sekonder pulmoner hipertansiyona bağlı gelişen sağ kalp yetersizliği sonucu kardiyak debinin azalması, anemi, azalmış periferik vasküler yanıt, iskelet kas metabolizmasında değişiklik, iskelet ve respiratuar kasların dekondisyonu gibi faktörler, KY hastalarında fonksiyonel kapasitenin sınırlanmasına neden olan faktörler arasında sayılabilir (46-52).

Artmış sol ventrikül (LV) dolum basıncının neden olduğu, pulmoner arterde reaktif vazokonstriksiyon ve pulmoner vasküler yatağın yeniden şekillenme mekanizmalarının bileşimine ikincil gelişen pulmoner hipertansiyon (PH), sol KY'de LVEF'dan ve kapak hastalığı varlığından bağımsız bir şekilde gelişebilir (140,141). Sağ ventrikülün (RV) artmış ard yük, ve sıklıkla RV dilatasyonuna ve fonksiyonel triküspid yetmezliğine bağlı artmış ön yüke olan kronik maruziyeti, RV sistolik disfonksiyonuna neden olur (142). KY hastalarında PH varlığı, LVEF'dan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili saptanmıştır ve RV disfonksiyonu ile prognoz daha da kötü etkilendiği gösterilmiştir (143-146). Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, RV sistolik disfonksiyonun, artmış pulmoner arter basıncından ziyade LV sistolik disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (163,164). Daha önceden yapılmış olan çalışmalarda, KY hastalarında RV disfonksiyon prevalansı %42 - 80 arasında saptanmıştır (165,167).

6 dakika yürüme testinde, yürüme mesafesi ile ortalama pulmoner basıncı ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (131,132,133). Daha önceden yapılan çalışmalarda maksimal oksijen tüketimi ile ifade edilen egzersiz kapasitesi ile pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül fonksiyonu arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (134,135). KY hastalarının incelendiği, kardiyopulmoner egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayinin yapıldığı çalışmalarda, ekokardiyografik olarak saptanan RV fonksiyon parametrelerinin VO_2 max ve BNP değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür (170,171). Bu çalışmalarda sağ ventrikül fonksiyonlarının, fonksiyonel kapasite ile olan ilişkileri tayin edilmiş olsa da, sağ ventrikül fonksiyonlarının fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde bağımsız bir etken olup olmadığı sorusuna net olarak cevap alınamamıştır.

“Sağ ventrikül fonksiyonlarının sol kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasiteyi belirlemede ne kadar önemli olduğu sorusu” çalışmamızın esas amacını özetlemektedir. Çalışmamız, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında, fonksiyonel kapasitesi sınıf I-III olan hastalarda, 6 dakikalık yürüme testi mesafesi ile sağ ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek, yürüme mesafesi, sağ ventrikül fonksiyonları ve diğer ekokardiyografik parametreler ile NT-pro-BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlandı.

Çalışmaya dahil edilmiş olan 50 hastanın demografik ve klinik verileri incelendiğinde, hastaların çoğunun optimal tedavi aldığı, etiyojide iskemik kardiyomiyopati olduğu ve erkek cinsiyetin hakim olduğu görülmektedir. Anemi ve kronik böbrek hastalığı oranı düşüktür.

Hastaların NT-pro-BNP düzeylerinin normal dağılım içerisinde olmaması, sol ventrikül duvar gerilimi açısından homojen bir grup olmadığını düşündürmektedir (Çizelge 4.1).

Hastalarda, her iki yöntemle belirlenen EF'nun uyumlu olduğu (%32 ve %28), bi-plan simpson yöntemi ile belirlenen sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu hacimlerinin artmış olduğu görülmektedir. Sol ventrikül diyastol ve sistol sonu volümleri ile sol atriyal volüm indeksi, normal dağılım içerisinde izlenmekle beraber, maksimum ve minimum değerler arasındaki farklılık dikkati çekmektedir. Bu durum, NT-pro-BNP düzeyleri ile beraber düşünüldüğünde, hastaların miyokard duvar gerilimi açısından homojen dağılıma sahip olmadığını göstermektedir. Hastaların RV-FAC ve TAPSE değerleri incelendiğinde, ortalama değerlerin literatürde belirlenmiş olan sınır değerlerle yakınlık gösterdiği görülmektedir (Çizelge 4.2).

Hastaların Doppler ve doku Doppler parametreleri incelendiğinde, çoğunun geç diyastolik mitral giriş akım hızına oranla yüksek erken giriş akım hızına sahip olduğu ve deselerasyon zamanlarının yüksek sol ventrikül diyastol sonu basıncını işaret ettiği (< 200 msn) görülmektedir. Dopplerden elde edilen miyokardiyal performans indeksleri beklenildiği gibi bozulmuş global sistolik ve diyastolik fonksiyonlara işaret etmektedir. Hastaların tahmini sistolik PAB ve ortalama PAB değerleri ortalamaları yüksek olarak saptandı. Tahmini pulmoner vasküler direnci gösteren TRV/TVI RVOT ortalaması, daha önce kateterizasyon çalışmalarında gösterilmiş 0,175 sınır değerinin biraz üzerinde bulundu (225). Doku Doppler ile tayin edilen anüler sistolik ve erken diyastolik doku hareket hızları beklenildiği gibi düşük, doku Dopplerden elde edilen Tei indeksi sistolik ve diyastolik disfonksiyonu işaret edecek şekilde yüksek saptandı (E/ORT-E') ve (E/(ORT-S X ORT-E')) yüksek ventrikül diyastol sonu basıncı işaret edecek şekilde yüksek bulundu. Sağ ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonunu gösteren doku Dopplerden hesaplanan triküspid Tei indeksi (TR-TEİ) ortalaması ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonu gösteren ortalama triküspid anüler sistolik velosite (TR-S) değerlerinin literatürde belirlenmiş değerlerle yakınlık gösterdiği görüldü (184) (Çizelge 4.3).

Daha önce benek izlemeli ekokardiyografik incelemenin kullanıldığı ve normal kişilerin de dahil edildiği çalışmalar incelendiğinde, sol ventriküle ait longitudinal, radyal ve sirkumferensiyal pik sistolik strain değerlerinin (RGS, SGS, LTGS), önceki çalışmalarda normal olarak nitelendirilen değerlere göre düşük olduğu görüldü (Çizelge 4.4) (327,328,329). İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografide, sol ventrikül ve sağ ventriküle ait normal değerler tam olarak bilinmemektedir. Normal kişilerin değerlendirildiği bir çalışmada, bazalden apikale doğru azalan şekilde sağ ventrikül serbest duvar strain değerleri, bazalde $-33,8 \pm 7,03$, apikalde $-24,86 \pm 8,15$ olarak raporlanmıştır (330).

Altı dakika yürüme testi parametreleri yaş ve cinsiyet faktörleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde, hastaların sağlıklı kişilere göre daha az mesafe kat ettikleri görülmektedir (122,123) (Çizelge 4.5).

Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde, 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ve test süreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı

(303,305,306,316). Aynı zamanda test boyunca yapılan iş ve NT-pro-BNP arasında anlamlı ilişki izlendi (Çizelge 4.6).

Hastaların NT-pro-BNP düzeyleri ile klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde (Çizelge 4.7), yaş ve hemoglobin düzeyleri ile belirgin bir ilişki saptanmadı. Cockcroft formülüne göre hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlendi. Bu durum, düşük kardiyak debi ve azalmış renal perfüzyon ile açıklanabilir. Standart iki boyutlu ekokardiyografi ve M-mod ekokardiyografik parametreler ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı. Sol ventrikül diyastol sonu hacim ile anlamlı orta derece korelasyon izlenirken, biplan simpson yöntemi ile hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu ve NT-pro-BNP arasında istatistiki olarak önemli, ancak zayıf ilişki tespit edildi. Ejeksiyon fraksiyonu ile NT-pro-BNP arasında saptanan bu ilişki, daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen bulgularla örtüşmektedir (292,326). Ancak Mornos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sol ventrikül diyastol ve sistol sonu hacimler ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır (326). Sol atriyal volüm indeksi ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı orta ilişki tespit edildi. Sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi ve triküspid anüler sistolik hareket ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı orta derecede negatif ilişki saptandı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda, konvansiyonel ekokardiyografi ile tayin edilen sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ile natriüretik peptit düzeyleri arasında ilişki gösterilmiştir (170,292).

Doppler parametreleri incelendiğinde, NT-pro-BNP düzeyleri ile mitral E/A oranı ve mitral erken diyastolik akım deselerasyon zamanı arasında anlamlı ilişki gözlenirken, miyokardiyal performans indeksi ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Troughton ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada, sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda, mitral giriş akımı, mitral E akım hızı deselerasyon zamanı ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır (292). Sistolik, ortalama pulmoner arter basınçları ve pulmoner vasküler direnç tahmini için kullanılan triküspid jet velositesi ve sağ ventrikül çıkış yolu akım velosite zaman integrali oranı ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı ve orta derece ilişki saptandı. Bu bulgular daha önce yapılmış olan çalışmalarda elde edilenlerle örtüşmektedir (292,326).

Doku Doppler ile saptanan septal, lateral ve triküspid doku Doppler hareket hızları ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı orta derece ilişki saptandı. Ancak doku Doppler ile hesaplanan miyokardiyal performans indeksi ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında, benzer şekilde anlamlı ilişki saptanamadı. Sol ventrikül diyastol sonu basınç göstergeleri olan E/ORT-E' ve E/(ORT-S X ORT-E') parametreleri ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı orta derecede ilişki saptandı. Triküspid anüler doku Doppler verilerinden elde edilen miyokardiyal performans indeksi ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında zayıf ilişki saptandı. Troughton ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada septal sistolik doku hareket hızı ve triküspid anüler sistolik doku hareket hızı ile natriüretik peptitlerin ilişkisi gösterilmiştir (292).

Sol ventrikül radyal pik sistolik strain ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında belli bir ilişki saptanamazken, sol ventrikül sirkumferensiyel strain ile zayıf düzeyde ilişki, longitudinal pik sistolik strain ve sağ ventrikül serbest duvara ait longitudinal pik sistolik strain ile orta düzeyde ilişki saptandı.

NT-pro-BNP ile ekokardiyografik parametreler arasındaki ilişki, artan ventrikül gerilimine cevap olarak NT-pro-BNP salınmasına bağlanabilir. NT-pro-BNP düzeylerinin, sol ventrikül volümü, ventrikül diyastolik sonu basıncı işaret eden Doppler

ve doku Doppler parametreleri ve bu basıncın kronik artışının göstergesi olan sol atriyal çap ve volüm indeksi ile yakın ilişki gösterdiği izlenmektedir. NT-pro-BNP düzeyleri ile pulmoner basınç ve sağ ventrikül sistolik fonksiyonu arasındaki ilişki sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu ile açıklanabilir. Bu bulgular daha önceden yapılmış çalışmaların sonucu ile örtüşmektedir (234,317, 318).

Literatürde olan çalışmalarda Tei indeksi ve BNP düzeyleri arasında korelasyon izlenirken, bizim çalışmamızda anlamlı ilişki saptanamadı. Ancak bu çalışmalarda araştırılan popülasyon, ya sadece sistolik fonksiyonların korunmuş olduğu hastaları içermektedir ya da sistolik fonksiyonların korunmuş olduğu hastalar ile beraber sistolik disfonksiyonu olan hastaları içermektedir (319-322). Bizim çalışmamızda, sistolik disfonksiyonu belirgin olan hastaların incelendiği unutulmamalıdır. Bunun yanında triküspid anülüs doku Doppler kayıtlarından elde edilmiş olan miyokardiyal performans indeksi (Tr-TEİ) ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında saptanan zayıf ilişki, çalışma popülasyonunun sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaları beraber içeriyor olması ile açıklanabilir. Artan sol ventrikül doluş basınçları ile ilişkili şekilde, sağ ventrikülün global performansında gelişen azalma, karşımıza NT-pro-BNP ile Tr-TEİ arasındaki zayıf ilişki olarak ortaya çıkıyor olabilir.

Sol ventriküle deformasyon parametrelerinden, NT-pro-BNP ile en ilişkili parametrenin, “longitudinal pik sistolik strain” olduğu saptandı, sirkumferensiyal pik sistolik strain ile zayıf ilişki izlenirken, radyal pik sistolik strain ile anlamlı ilişki saptanamadı. Kardiyomiyopatilerde her üç düzlemde de strain parametrelerinin azaldığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (323,324,325). Jasaityte ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir çalışmada, 32 idiyopatik dilate kardiyomiyopati hastanın ($EF \leq \%30$) basal ve 6 aylık takip ekokardiyografik verileri incelendiğinde; klinik olarak stabil durumda olmayan hastalarda NT-pro-BNP düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu, sirkumferensiyal ve radyal pik sistolik strain değerlerinin daha düşük olduğu görülmüştür (271). Longitudinal pik sistolik strain değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptanmıştır. Belirgin sistolik disfonksiyonu olan hastaların alındığı bu çalışmada ve literatürde benzer hastaları içeren çalışmalarda, radyal ve sirkumferensiyal pik sistolik strain ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında korelasyon analizi mevcut değildir. Dilate kardiyomiyopati hastalarda yapılan bir çalışmada, NT-pro-BNP düzeyleri ve longitudinal pik sistolik strain değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış, ancak bu çalışmada da sirkumferensiyal ve radyal strain parametreleri hakkında bilgi sunulmamıştır (326). Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu $\%40$ ve altında olan hastalar değerlendirilmiş; her üç düzlemde hesaplanan pik sistolik strain değerleri normal popülasyona göre daha düşük bulunmuştur (327,328,329). Sirkumferensiyal ve radyal düzlemde strain azalması, ekokardiyografik incelemede belirgin sistolik disfonksiyon ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda hali hazırda ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastaların dahil edilmiş olması, çalışma popülasyonunun yetersizliği, kısa eksen değerlendirilmesinde görüntü kalitesinde yetersizlik gibi faktörler, NT-pro-BNP düzeyleri ile ilişkinin net olarak ortaya koyulamamasına neden olmuş olabilir. Ayrıca iskemik kardiyomiyopatide sistolik fonksiyon bozukluğunun bölgesel özellik göstermesi, sadece papiller düzeyden yapılan inceleme nedeniyle bu bölgesel değişikliğin net değerlendirilememesine neden olmuş olabilir.

Kalp yetersizliği hastalarında yapılan bir çalışmada, Doku Doppler ile saptanan sağ ventrikül serbest duvara ait pik sistolik strain değerleri ile BNP değerlerinin negatif

ilişkili olduğu ortaya konmuştur (333). Kalp yetersizliği hastalarında, iki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi yöntemi kullanılarak, natriüretik peptid düzeyleri ile ilişkinin incelendiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

NT-pro-BNP düzeyleri için belirlenmiş bir sınır değer bulunmamakla beraber, daha önceki sistolik KY hastalarında yapılmış olan çalışmalarda, düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olan NT-pro-BNP düzeylerinin 900 ila 1200 pg/ml arasında değiştiği saptanmıştır (305,306). PRIDE çalışmasında, 50 yaş üstü popülasyonda, NT-pro-BNP düzeylerinin 900 pg/ml üzerinde olmasının akut kalp yetersizliği tanısında oldukça duyarlı ve özgün olduğu gösterilmiştir (331). Bu nedenle çalışmamızda, ekokardiyografik parametreler ile NT-pro-BNP düzeylerinin tahmin edilmesinde sınır değer olarak "900 pg/ml" kullanılmıştır. NT-pro-BNP düzeyi 900 pg/ml üzerinde olan hastaların tahmin edilebilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametrelerin ROC (receiver operating characteristic) analizi ve bu parametrelerin sınır i, duyarlılık ve özgünlükleri değerleri şekil 4.21'de sunulmuştur. NT-pro-BNP düzeyi 900 pg/ml üzerinde olan hastaların belirlenmesinde, $E/ORT-E'$ ve $E/(ORT-S \times ORT-E')$ parametrelerinin duyarlı ve özgün oldukları görüldü. Longitudinal global pik sistolik strainle yapılan ROC analizinde eğri altında kalan alan diğer parametreler ile yapılmış olan analizlere benzer şekilde saptanmış ve alanlar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır. Apikal pencerelerden elde edilen longitudinal global pik sistolik strain ortalamasının % -5,47'den düşük olması, NT-pro-BNP düzeylerini %100 özgünlükle 900 pg/ml üzerinde tahmin etmektedir. Benzer şekilde sol ventrikül diyastol sonu basınç tahmininde kullanılan parametrelerin yüksek duyarlılık ve özgünlük ile yüksek değerleri tahmin etmesi dikkat çekicidir.

NT-pro-BNP düzeylerinin belirlenmesinde, sol ventriküle ait deformasyon parametreleri (LTGS, RGS, SGS), sol atriyal volüm indeksi (LAVI) ve sırasıyla ayrı ayrı $E/ORT E'$ (1. model) (Çizelge 4.8) ve $E/(ORT-S \times ORT-E')$ (2. model) (Çizelge 4.9) parametreleri kullanılarak çoklu regresyon analizleri yapıldı. Her iki modelde de, sol atriyal volüm indeksinin bağımsız bir belirleyici olduğu görüldü.

Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, sinus ritminde olan non-iskemik etiyolojili kardiyomiyopatili hastaların değerlendirilmiş olduğu başka bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, NT-pro-BNP ile longitudinal pik sistolik strain ve E/E' oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. NT-pro-BNP'nin belirlenmesinde en önemli faktör olarak, sol ventrikül torsiyonu ve longitudinal strain çarpımlarının olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada sirkumferensiyel ve radyal düzlemde strain parametreleri sunulmamış, sol atriyal volüm indeksi kullanılmamıştır (326). Çalışmamızda NT-pro-BNP'nin belirlenmesinde "LAVI" bağımsız değişken olarak karşımıza çıkmaktadır. Daha önce stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yapılmış bir çalışmada LAVI'nin BNP ile en iyi korelasyon gösteren ekokardiyografik parametre olduğu ortaya çıkmıştır (332). Kronik olarak genişlemiş sol atriyum, kronik olarak artmış sol ventrikül dolum basıncının göstergesi olabilir. Kronik artmış sol ventrikül basıncı da, sol ventrikülde yer alan miyositlerin kronik olarak gerilimine yol açarak natriüretik peptid salınımının up - regülasyonuna neden olabilir. Çalışmamızda ve daha önce yapılan çalışmalarda, BNP ile LAVI'nin daha iyi ilişki göstermesi bu şekilde açıklanabilir.

Hastaların demografik ve klinik parametrelerinden yaş, hemoglobin düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızları ile 6 dakika yürüme testi mesafeleri arasında bir ilişki saptanmadı (Çizelge 4.10). Daha önce yapılmış çalışmalarda, yürüme testinde kat edilen mesafe ile yaş arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada yürüme

mesafesinin sağlıklı erkeklerde 576 m (399-778 m), kadınlarda 494 m (310-664 m) olduğu, 68 yaşın üzerindeki sağlıklı bireylerde ise erkeklerde ortalama 400 m, kadınlarda 367 m olduğu saptanmıştır (122,123). Bizim çalışmaya aldığımız kişilerin yaş ortalaması 56,6 yıl idi, çoğunluğun erkeklerden oluştuğu dikkate alınırsa, normal kişilere göre daha az mesafe kat ettikleri (ortalama $411,3 \pm 159,3$ metre) izlenmektedir. Çalışmamızda, yürüme testi mesafesi ve yaş arasında bir ilişkinin saptanamaması, çalışma popülasyonunun kısıtlılığı ve çalışma popülasyonunun kalp yetersizliği olan hastaları içeriyor olması ile açıklanabilir. Aneminin, kalp yetersizliğinde, düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (49). Hemoglobin değerleri ve glomerüler filtrasyon hızları ile yürüme mesafesinin ilişkili olmaması, bu hasta popülasyonu için, bu faktörlerin etkisinin ihmal edilebilir durumda olduğunu düşündürmektedir. Vücut kitle endeksi, 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesi ile korelasyon göstermektedir. Bu hastalarda azalmış vücut kitle endeksi, azalmış kas kitlesi ile ilgili olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda, hem kardiyak debi düşüklüğüne, hem de periferik vazodilatasyon anormalliklerine bağlı olarak iskelet kası kan akımının azaldığı gösterilmiştir (45,103,104). KY’de, iskelet kaslarında, oksidatif tip 1 liflerinde, yağ asidi β -oksidasyonunda, oksidatif enzimlerde azalma, submaksimal egzersiz ile laktat birikiminde artış gösterilmiştir (113,114,115). Kalp yetersizliği hastalarında azalmış fonksiyonel kapasitenin kardiyak kaşeksi ve kaslarda atrofi ile beraber olduğu bilinmektedir (334). Kalp yetersizliği olan hastalarda, kardiyak kaşeksi tanımlamasında “vücut yağ oranı”, “kilo kaybının dökümente edilmesi” gibi ifadeler kullanılmıştır (335). Kardiyak kaşekside, serum epinefrin, norepinefrin, kortizol, aldosteron ve sitokin düzeylerinde artış ve bunların azalmış kas kitlesi ve dolaylı olarak azalmış fonksiyonel kapasite ile olan ilişkileri bilinmektedir (335). Biz çalışmamızda hastalarda kaşeksi ve sarkopeni tanımlaması yapmadık. Ancak çalışmamızda yürüme mesafesi ile vücut kitle endeksi arasında zayıf derecede pozitif ilişki izlendi. Kalp yetersizliğinde olan patofizyolojik değişiklikler bu ilişki için açıklayıcı olabilir.

Sol ventriküle ait “dinlenim halinde ölçülen ejeksiyon fraksiyonu” ile fonksiyonel kapasite arasında belirgin ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilememiştir (110). Çalışmamızda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında ilişki gösterilemedi (Çizelge 4.10). Bunun yanında artan sol ventrikül diyastol sonu volüm artışı ile 6 dakika yürüme mesafenin azaldığı izlendi. Sol ventrikül diyastol sonu hacim artışına bağlı natriüretik peptid düzeylerinde yükselme korelasyon analizinde gösterildi. Artan Sol ventrikül diyastol sonu volüm artışı, sol ventrikül diyastol sonu basınç ve miyokardiyal duvar gerilimi artışı ile ilişkilidir. Dinlenim halinde bu bulguları olan hastaların, egzersizleri sırasında sol ventrikül diyastol sonu hacimleri daha fazla artamayacak ve kardiyak debinin artışı sınırlı olacak ve pulmoner kapiller dolaşıma yansıyan basınçları daha da artacaktır. Bu nedenle bu hastaların yürüme testinde uzun mesafeler kat etmesi beklenemez (45,59,60). Kronik sol ventrikül diyastol sonu basınç artışının göstergesi olan LAVİ, yürüme testi mesafesi ile en iyi ilişki gösteren konvansiyonel ekokardiyografik parametre olarak saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada KPET ile tayin edilen VO_2 max, yaş, cinsiyet ve NT-pro-BNP ile ilişkili, LAVİ ile ilişkisiz saptanırken, diğer bir çalışmada, ejeksiyon fraksiyonu %45 ve altında olan sistolik KY hastaları ve normal kişiler incelenmiş, fonksiyonel kapasite ile en ilişkili parametre, LAVİ ve mitral geç diyastolik akım hızı olarak bulunmuştur (197,336). Bu bulgu, artmış sol ventrikül dolum basıncının, düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Sağ ventriküle ait TAPSE ve RV-FAC değerleri ile yürüme

mesafesinin pozitif ilişkili olduğu görüldü. Bu veriler, literatürde yer alan çalışmalarla örtüşmektedir (170,198).

Hastaların Doppler ve doku Doppler parametreleri ve 6 dakika yürüme testi parametreleri incelendiğinde, yüksek sol ventrikül dolum basıncını yansıtacak şekilde artan E/A oranı, azalan DT, artan E/ORT-E' ve E/(ORT-S X ORT-E') değerlerinin azalmış yürüme mesafesi ile ilişkili oldukları saptandı. Bu parametreler, aynı zamanda artmış NT-pro-BNP düzeyleri ile ilişkili saptandı. Bu bulgular, artmış sol ventrikül dolum basınçlarının, fonksiyonel kapasite ile olan ilişkisini desteklemektedir. Ancak çelişkili şekilde, çalışmamızda NT-pro-BNP düzeyleri ile Doppler ve doku Dopplerden elde edilen miyokardiyal performans indeksi parametreleri arasında bir ilişki tespit edilemedi ve bu parametrelerin yürüme mesafesi ile negatif ilişki içerisinde olduğu saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği olan hastalarda artmış Tei indeksini, düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkisi gösterilmiştir (235). Çalışma popülasyonunda, artan Tei indeksinin NT-pro-BNP ile ilişkili olmadığı, ancak azalmış yürüme mesafesi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Daha önce yapılmış çalışmalarda miyokardiyal performans indeksinin ön yük ile olan ilişkisi hakkında çelişkili sonuçlar mevcuttur (202,203). Ard yük ve Tei indeksi ilişkisini araştıran bir çalışmada, artan total periferik vasküler direncin, artmış Tei indeksi ile ilişkisi gösterilmiştir (336). Artan ard yük ejeksiyon zamanının kısalmasına, dolayısı ile Tei indeksinin artmasına neden olmaktadır. Kalp yetersizliğinde artmış periferik direncin ve azalmış vasküler relaksasyonunun düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkisi bilinmektedir. Bu çelişkili sonucun açıklaması, artmış periferik vasküler direnç ile açıklanabilir. Ancak çalışmamızda sistemik vasküler direnç değerlendirilmemiş olduğundan bu ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Sistolik ve ortalama pulmoner arter basınçları ve pulmoner vasküler direncin tahmininde kullanılan TRV/TVI RVOT oranı ile 6 dakika yürüme yürüme mesafesi arasında negatif ilişki saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada, kalp yetersizliği olan hastalarda artmış pulmoner arter basınçlarının düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkisi gösterilmiş, ancak ekokardiyografik olarak tahmin edilen pulmoner vasküler direnç ve fonksiyonel kapasite ilişkisine dair bilgiye literatürde saptanmamıştır (170). NT-pro-BNP düzeyleri ile bu parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde, artan sol ventrikül dolum basıncının kronik yansıması neticesinde pulmoner mikrovasküler yatakta yeniden şekillenme, pulmoner vasküler dirençde artış ve pulmoner hipertansiyon geliştiği düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda kronik sol ventrikül disfonksiyonunda pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye bağlı direnç artışı net olarak ortaya konmuştur (148,151). Çalışmamızda doku Doppler parametrelerinden mitral anüler ve triküspid anüler doku hareket hızlarının, yürüme mesafesi ile pozitif ilişki içerisinde olduğu görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda bu parametrelerin fonksiyonel kapasite ile olan pozitif ilişkileri gösterilmiştir (233,241). 6 dakika yürüme testinde kat edilen mesafe ile miyokardiyal deformasyon parametrelerinden LV longitudinal ve sirkumferensiyel strainin ve RV serbest duvar pik sistolik strainin orta derecede ilişkisi gösterildi. Yürüme mesafesi ile olan ilişkinin, doku Doppler parametrelerine göre miyokardiyal deformasyon parametreleri ile daha iyi olduğu dikkati çekmektedir. Radyal global pik sistolik strainin, yürüme mesafesi ile zayıf ilişki içinde olduğu görüldü. Yürüme testinde kat edilen mesafenin belirlenmesinde, ekokardiyografik parametrelerle yapılan çok değişkenli regresyon analiz modelinde, sirkumferensiyel global pik sistolik strainin en iyi bağımsız değişken olduğu, sağ ventrikül serbest duvar pik sistolik strainin ise en iyi ikinci bağımsız değişken olduğu saptandı (Çizelge 4.11). Kalp yetersizliği olan ve benek izlemeli ekokardiyografinin kullanıldığı bir çalışmada kardiyopulmoner egzersiz testi ile

tayin edilen pik VO_2 'nin belirlenmesinde en önemli bağımsız prediktörün izometrik dinamometre ile belirlenen bacak kas gücü olduğu, ikinci prediktörün ise global longitudinal strain olduğu belirlenmiştir (337). Ancak yapılan bu çalışmada kısıtlı hasta sayısı ile ejeksiyon fraksiyonu %50 ve altında olan hastalar incelenmiştir. Çalışmanın otörleri tarafından, kısa eksende papiller kas seviyesinde tek bir görüntü kaydı alındığı ve yetersiz görüntü kalitesinin bu sonuca neden olabileceği vurgulanmıştır. Başka bir çalışmada ise pik VO_2 ile en iyi ilişki longitudinal LV fonksiyonları ile bulunmuştur (338).

Çalışmamızda, yürüme testinde kat edilen mesafenin belirlenmesinde sağ ventrikül serbest duvar longitudinal straininin bağımsız belirleyici olduğu görüldü. Daha önce yapılmış çalışmalarda kardiyak MR yöntemiyle belirlenen RVEF ile ilişkili ekokardiyografik parametreler konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur (275,276). Çalışmamızda sağ ventrikül serbest duvar straini ve triküspid anüler sistolik doku hareket hızı ile diğer ekokardiyografik ve klinik parametrelerin ilişkileri incelendi (Çizelge 4.13). Vücut kitle indeksi ile her iki parametre arasında orta derece ilişki görüldü. Literatürde kardiyak kaşeksi ve sağ ventriküler disfonksiyonun beraber olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (339). Çalışmamızda kardiyak kaşeksi tanımlaması yapmamakla birlikte, azalmış sağ ventrikül fonksiyonlarının, düşük vücut kitle indeksi ile ilişkisi gösterilmiştir. Azalmış sol ventrikül fonksiyonlarına ek olarak sağ ventrikül fonksiyonu azalması, intestinal ve hepatik konjesyon ile intestinal hipomotilite ve anoreksiye neden olabilir (340). Bu iki parametrenin konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi değerlendirildiğinde, sol atriyal çap ve volüm indeksi triküspid anüler sistolik doku hareket hızı ile iyi ilişki gösterdiği dikkat çekmektedir. NT-pro-BNP'nin belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülen LAVİ'nin, sağ ventrikül serbest duvar strain parametresi yerine triküspid anüler sistolik doku hareket hızı ile ilişkisi, bu parametrenin artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarına daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, sağ ventrikül serbest duvar straininin belirlenmesinde, görüntü kalitesinin bazı hastalarda yetersiz oluşuna, manuel olarak taranan endokardiyal sınırların sağ ventrikülün anatomik özelliğine bağlı olarak hastadan hastaya farklılık göstermesine bağlanabilir. Doppler parametreleri incelendiğinde sistolik ve pulmoner arter basınçları, tahmini pulmoner vasküler direnç ve sol ventrikül diyastol sonu basınç tahmininde kullanılan parametreler ile sağ ventrikül longitudinal pik sistolik strainin, triküspid anüler sistolik doku hareket hızına göre daha iyi ilişkisi görülmektedir. Kardiyak MR ile yapılan çalışmada, RVEF ile triküspid anüler sistolik doku hareket hızı, sağ ventrikül strainine göre daha iyi korelasyon göstermektedir. Bunun nedeni, benek izlemeli ekokardiyografi sonuçlarının görüntü kalitesinden etkilenmesine bağlanmıştır (276). Çalışmamızda her iki parametre ile, TAPSE, RV-FAC ve triküspid anüler doku Doppler zaman aralıklarından elde edilen Tei indeksi arasında orta derece ilişkili izlendi. İki parametre incelendiğinde orta derece ilişki görüldü Miyokardiyal deformasyon analiz parametrelerinden longitudinal strainin her iki parametre ile orta derecesi saptandı. Her iki parametrenin sirkumferensiyal strain ile ilişkisi saptanmadı. Sağ ventrikül serbest duvar straininin, sol ventrikül radyal pik longitudinal strain ile ilişkisi görüldü. Sağ ventrikül serbest duvar straininin belirlenmesinde en bağımsız prediktörün sol ventrikül dolum basınçlarının tahmininde kullanılan $E/(ORT-S \times ORT-E')$ olduğu, ikinci prediktörün ise ortalama pulmoner arter basıncı olduğu görüldü (Çizelge 4.13).

Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, artmış sol ventrikül dolum basıncının, pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve sonrasında pulmoner hipertansiyon gelişimine ve sağ ventrikül disfonksiyonuna yol açtığı düşünülebilir. Artmış sol ventrikül dolum

basınçlarının varlığını yansıtan yüksek NT-pro-BNP düzeyleri ve artmış LAVİ'nin, azalmış RV sistolik fonksiyonu ile ilişkili olması bunu desteklemektedir. Çalışmada popülasyonumuzda, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonunun büyük oranda sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder olarak geliştiği görülmektedir.

Yürüme mesafenin belirlenmesinde sağ ventrikül serbest duvar pik sistolik straini ve LV sirkumferensiyel straininin bağımsız prediktörler olduğu saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda kardiyomiyopati olgularında longitudinal, sirkumferensiyel ve radyal strainlerin azalmış olduğu gösterilmiştir (341). Transmural miyokardiyal hasar veya yaygın miyokardiyal tutulum nedeniyle sol ventrikülün geometrisi değişir. Neticede, miyokard lifleri arasında bir etkileşim yetersizliği gelişir ve bu da sistolik fonksiyonlarda daha da ileri derecede bir azalma ile sonuçlanır (341). Sol ventrikülün ileri derecede dilatasyonu sonucu sol ventrikül bazal ve apikal çapraz lif dizilimi transvers hale gelmektedir (342). Çalışma grubumuz sol ventrikülü dilate olmuş ve geometrisi değişmiş ve her üç yönde de deformasyonu azalmış olan hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalarda sirkumferensiyel yönde olan strainin azalması, daha çok transvers doğrultuda dizilen liflerin fonksiyonlarının daha da azalması anlamına gelebilir. Transvers doğrultuda dizilmiş bu liflerin fonksiyonlarının azalması, global sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının daha da az olması anlamına gelebilir. Çalışmamızda, sol ventriküle ait sirkumferensiyel strainin, yürüme mesafesinde bir belirleyici olarak saptanmış olması da bunlarla açıklanabilir.

Yürüme mesafesinin belirlenmesinde, sol ventrikül parametrelerin yanında, sağ ventrikül serbest duvara ait pik sistolik strainin bağımsız belirleyici olması, kronik artış gösteren sol ventrikül diyastol sonu basıncının, pulmoner alveolar – kapiller membranda ve mikrovasküler sisteminde yapmış olduğu geri dönüşümsüz değişikliklere ve pulmoner vasküler direnç artışına bağlanabilir. Kronik LV disfonksiyonu olan hastalarda, hem pasif hem de reaktif sekonder PH gelişebilir. Kronik LV disfonksiyonu olan kişilerde, zamanla, primer PH benzer şekilde, histolojik değişiklikler meydana gelir. Sol KY'de bazı olgularda, LV disfonksiyon derecesiyle orantısız şekilde PH gelişebilir (148,151). Ayrıca, sağ ventrikül miyokardının primer olarak etkilenmiş olma olasılığı da, çalışmamızda sağ ventrikül sistolik fonksiyonlarının yürüme mesafesinin belirlenmesinde bağımsız belirleyici olarak saptanmış olmasının nedenlerinden biri olabilir.

Hastalar, sağ ventrikül serbest duvar sistolik longitudinal strain değerlerine göre iki gruba ayrıldı. Sağ ventrikül serbest duvar strain kestirim değeri % -18,5 olmak üzere iki grup halinde incelendiğinde, yaş, cinsiyet, kardiyomiyopati etiyojisi, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, kalp hızı, kardiyak resenkronizan tedavi bakımından farklı olmadığı görülmektedir (Çizelge 4.14 ve Çizelge 4.15).

Hastalar aldıkları tedaviler bakımından incelendiğinde, statin kullanımı dışında diğer almakta oldukları ilaçlar bakımından farklı olmadıkları görülmektedir. Statin kullanımının RV-STR yüksek olan grupta daha fazla olduğu saptandı ancak, her iki grup arasında bu bakımdan istatistiksel anlamı olan bir fark yoktu. Statin tedavisinin fonksiyonel kapasitesi düşük olan hastalarda sonuçları çelişkili olduğundan, kılavuzlar tarafından önerilmemektedir (343,344). Çalışma öncesindeki klinik değerlendirmeler sırasında, düşük fonksiyonel kapasitede olan hastalara statin tedavisinin önerilmemiş olması bu sonucun ortaya çıkmasında açıklayıcı olabilir.

Gruplar arasında hemoglobin ve glomerüler filtrasyon hızı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. NT-pro-BNP düzeyleri RV serbest duvar straini düşük olan kişilerde daha yüksek saptandı. Bu bulgu, sağ ventrikül fonksiyonları bozulmuş olan hastaların,

sol ventrikül miyokard duvar gerilimlerinin daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak buna, sağ ventrikülün bozulmuş fonksiyonları ve duvar geriliminin artışı da katkıda bulunmuş olabilir.

Sağ ventrikül fonksiyonlarının iyi olduğu grupta, yürüme süresi ve mesafesi daha uzun, yapılan iş daha fazla bulunmuştur. Sol ventrikül konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerinden sol ventrikül diyastol sonu hacim, sol atriyal volüm indeksi, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağ ventrikül fonksiyonları kötü olarak nitelendirilen grupta daha yüksek, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ise daha düşük izlenmektedir. Doppler ve doku Doppler parametreleri incelendiğinde, E/A oranının anlamlı olmayacak şekilde daha yüksek, sol ventrikül dolum basınçlarının tahmininde kullanılan parametrelerin ise anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, sağ ventrikül fonksiyonları kötü olan hastalarda restriktif mitral dolum paternini ve sol ventrikül diyastol sonu basınç yüksekliğini işaret etmektedir. Aynı zamanda, sistolik pulmoner arter basınçları istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde daha yüksek ve ortalama pulmoner arter basınçları ve pulmoner vasküler direncin tahmin edilmesinde kullanılan parametre anlamlı şekilde yüksek izlenmektedir. Bütün veriler değerlendirildiğinde, sağ ventrikül fonksiyonlarındaki azalmanın, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve sol ventrikül dolum basıncı artışına bağlı olduğu düşünülebilir. Bu hastalar için fonksiyonel kapasitenin esas belirleyicilerinin, artmış sol ventrikül içi basınçlarının ve sol ventriküle ait sistolik fonksiyon parametrelerinin olması beklenebilir.

Ancak, yapılan çok değişkenli regresyon analizde, sağ ventrikül serbest duvar straini yürüme mesafesinin belirlenmesinde ikinci bağımsız değişken olarak izlendi. Bunun nedeni olarak, sol ventrikül disfonksiyonu ile uyumsuz artış gösteren pulmoner vasküler direnç ve interventriküler disenkroniye bağlı sağ ventrikül fonksiyonlarının kötüleşmesi sayılabilir.

Sağ ventrikül fonksiyonları kötü olan grupta lateral sistolik doku hareket hızları istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde daha düşük, septal doku hareket hızları ise anlamlı sayılabilecek şekilde daha düşük izlendi. Longitudinal strain anlamlı şekilde düşük izlenirken, sirkumferensiyal pik sistolik strain değerleri açısından fark izlenmedi. Sol ventrikül miyokardının sıkıştırılabilirliğinin göstergesi olarak kabul edilen pik sistolik radyal strain, sağ ventrikül sistolik fonksiyonları kötü olarak nitelendirilebilecek olan grupta düşük olarak saptandı. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplar arasında ejeksiyon fraksiyonu açısından fark olmaması, ejeksiyon fraksiyonunun belirlenmesinde oldukça önemli katkısı olan sirkumferensiyal strain farkının olmamasını açıklayabilir. Çalışma popülasyonunun kısıtlılığı da farkın net olarak ortaya konulmasında etkili olmuş olabilir.

Ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olduğu aort darlığında yapılan benek izlemeli ekokardiyografik çalışmalarda, sol ventrikül basınç artış etkisinin ilk etapta longitudinal yönde olan kısalmayı etkilediği ve bu erken evrede sirkumferensiyal ve radyal yönde olan deformasyonların korunmuş olduğu izlenmiştir (341). Bu patofizyolojik temelde düşünülürse, sol ventrikül dolum basınç artışının, düşük ejeksiyon fraksiyonu varlığında da longitudinal yönde olan kısalmayı daha da fazla etkilenmesi beklenebilir. Çalışmamızda, longitudinal strain, NT-pro-BNP düzeyleri ile diğer deformasyon parametrelerine kıyasla daha sıkı ilişki gösterdi. Ayrıca, sağ ventrikül fonksiyonları bozuk olan hastalar ve normal olarak sayılabilecek hastalar arasında, sol ventriküle ait longitudinal düzlemde olan pik sistolik strain parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı sayılabilecek bir farkın olduğu görüldü. Sol ventrikül dolum basınçlarının, sağ ventrikül fonksiyonları kötü olan hastalarda daha yüksek olduğu ve ilişkili olarak

longitudinal yönde olan kısılmanın diğer deformasyon parametrelerinin aksine bu hastalarda daha da çok etkilenmiş olduğu düşünülebilir.

Gruplar arasında, sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi açısından fark görülmedi. Bunun nedeni daha önceden belirtildiği gibi, popülasyonunun sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalardan oluşması ve sol ventrikül miyokard performans indeksinin belirlenmesinde ard yükün olası etkileri olabilir. Sistemik vasküler direncin bu hastalarda incelenmemiş olması çalışma kısıtlılığını olarak ortaya konulabilir.

Gruplar arasında sağ ventrikül sistolik fonksiyon farkları incelendiğinde, sağ ventrikül fraksiyonel alan değişimi ve doku Doppler triküspid anüler sistolik hareket parametreleri, sağ ventrikül fonksiyonları düşük olarak nitelendirilen grupta anlamlı şekilde daha düşük, triküspid miyokardiyal performans indeksi ise anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Ancak ilginç bir şekilde triküspid anüler doku Doppler hareket hızları açısından fark saptanmamıştır. Daha önceden yapılan manyetik rezonans çalışmalarında çelişkili sonuçları mevcuttur (275,276). En son yapılan çalışmada, invazif olarak hesaplanan sağ ventrikül vuru indeksi ile triküspid anüler sistolik doku hareket hızı ve anüler sistolik hareket parametreleri arasında ilişki tespit edilemezken, sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain ile oldukça anlamlı ilişki tespit edilmiştir (345). Bu çalışma sonucu, sağ ventrikül serbest duvar strain değerinin sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha uygun bir parametre olabileceği düşünülebilir. Triküspid sistolik doku Doppler hareket hız kayıtları ile sadece sağ ventrikül bazal segmentin değerlendirmesi yapılırken, benek izlemeli ekokardiyografi metodu ile bazaldan apikale kadar miyokard kısılması değerlendirilmektedir. Sağ ventrikül serbest duvar straininin, triküspid sistolik doku Doppler hareket hız parametresine kıyasla, pulmoner arter basıncı ve pulmoner vasküler direnç ile daha yakın ilişki içerisinde olması, bu invazif çalışmanın bulgularını desteklemektedir.

Sonuç olarak, NT-pro-BNP düzeyleri ile ilişkili olacak şekilde, sağ ventrikül serbest duvar longitudinal düzlem sistolik kısılmasının, 6 dakika yürüme testi ile belirlenen fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu ve hatta bu parametrenin yürüme mesafesinin belirlenmesinde bağımsız bir belirleyici olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Sol kalp yetmezliğinde, sağ ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesinde, sol ventrikül dolum basıncı ve ortalama pulmoner arter basıncının belirleyici olduğu görüldü. Kronik olarak artmış sol ventrikül basıncı ve pulmoner vasküler yeniden şekillenme sonucu gelişen pulmoner vasküler direnç artışı bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları :

Çalışmamızda kullanılan parametreler arasında, altın standart olarak sayılabilecek bir parametrenin bulunmaması, ve kardiyopulmoner egzersiz testinin kullanılmaması olması, indirekt olarak belirlenen parametreler arasında ilişki tayinin yapılması, çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Bunun yanında periferik vasküler direncin ve kardiyak çıktının tayin edilmemiş olması, fonksiyonel kapasite belirlenmesinde önemli bir yer tutan periferik mekanizmaların açıklanmasını engellemektedir. Her ne kadar görüntü kalitesi yetersiz olan hastalar çalışma dışı bırakıldıysa da, benek izlemeli ekokardiyografi, görüntü kalitesine bağımlı bir yöntemdir. Ayrıca dilate olmuş ve duvarları incelmış sol ventrikül hem kısa eksen hem apikal görüntülemeye, bütün duvarların tamamıyla incelenmesini kısıtlamıştır.

Klinik değerlendirme sırasında, bir sarkopeni veya kardiyak kaşeksi tanımlamasının yapılmamış olması, sistemik vasküler direnç ve kas gücü gibi periferik faktörlerin değerlendirilmemiş olması bu hastalarda fonksiyonel kapasite belirleyicileri açısından daha detaylı yorum yapabilmeyi zorlaştırmaktadır. Ekokardiyografik değerlendirme sırasında, inter ve intra – ventriküler asenkroninin değerlendirilmemiş olması ve mitral yetersizliğine ait yetmezlik volümün hesaplanmamış olması, bu faktörlerin fonksiyonel kapasite ve sağ ventrikül fonksiyonu üzerine etkisinin değerlendirilmesini kısıtlamaktadır. Egzersiz veya dobutamin stres ekokardiyografi ile değişikliklerin değerlendirilmesi, fonksiyonel kapasiteye etki edebilecek faktörler hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir.

Çalışma popölasyonunun kısıtlılığı nedeniyle de, bazı faktörlerin ilişkisini net olarak ortaya konulamamış olabilir.

VI. ÖZET

KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA FONKSİYONEL KAPASİTENİN BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK BELİRLENEN DİNAMİK SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ ROLÜ

Amaç: Kalp yetmezliği hastalarında egzersiz intoleransının mekanizmaları halen net olarak aydınlatılamamıştır. Kalp yetmezliği genel olarak hemodinamik bir sendrom olarak bilinmekle birlikte, çoğu çalışmada kardiyak performans ile semptomlar arasında ilişki zayıf olarak değerlendirilmiştir. Kalp yetmezliğinde, sağ ventrikül fonksiyonlarının fonksiyonel kapasite üzerinde etkisini araştıran çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Sağ ventrikül fonksiyonu ile fonksiyonel kapasite arasında ilişki daha önce yapılmış birkaç çalışmada gösterilmiştir. Doppler bağımlı olmayan 2 boyutlu benek izleme yöntemi (2D speckle tracking), miyokardın strain ve strain hızını, ekokardiyografik noktacıkların izlemi yöntemine dayanarak özel bir bilgisayar programı aracılığı ile değerlendirir. Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları kalp yetmezliği tanısında ve tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Daha önce yapılan çalışmalarda hastaların semptomları ve fonksiyonel kapasiteleri ile natriüretik peptid düzeyleri ilişkili bulunmuştur. 6 dakika yürüme testi (6DYT), son 10 yılda popüler olmuş değerlendirme yöntemidir. Bu test kolay uygulanabilir ve güvenli bir yöntemdir. Yürüme mesafesi ve pik oksijen tüketimi arasında ilişki daha önceki yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu çalışma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında, fonksiyonel kapasitesi sınıf I-III olan hastalarda, 6 dakikalık yürüme testi mesafesi ile sağ ventrikül fonksiyonları arasındaki ilişkiyi belirlemek, yürüme mesafesi, sağ ventrikül fonksiyonları ve diğer ekokardiyografik parametreler ile NT-pro-BNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla planlandı.

Yöntem: Çalışmaya daha önceden tanı konmuş veya yeni tanı alan, iskemik ve non-iskemik etiyojili, ekokardiyografik olarak saptanan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 ve altında olan kalp yetmezliği hastaları dahil edildi. Hastalara 6 dakika yürüme testi yapıldı. NT-pro-BNP düzeyleri çalışıldı. İki boyutlu, M-mod, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografileri yapıldı. İki boyutlu benek izlemeli ekokardiyografi ile sol ventrikül global longitudinal (LTGS), sirkumferensiyal (SGS) ve radyal strain (RGS) parametreleri ve sağ ventrikül serbest duvar longitudinal pik sistolik strainleri (RV-STR) hesaplandı.

Bulgular: Ortalama ejeksiyon fraksiyonu $28,78 \pm 6,0$ olan 50 hasta çalışmada değerlendirildi. 6 dakika yürüme testi, test süreleri, yürüme mesafesi ve test sırasında yapılan iş ve NT-pro-BNP düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli ölçüde ilişki saptandı (sırasıyla $r = -0,595$, $p < 0,01$; $r = -0,699$, $p < 0,01$; $r = -0,673$, $p < 0,01$). Sol ventriküle ait deformasyon parametrelerinden RGS ile NT-pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken, NT-pro-BNP'nin SGS ile zayıf ilişkili ($r = 0,319$, $p < 0,05$), LTGS ile orta derecede ilişkili olduğu ($r = 0,461$, $p < 0,01$) saptandı. NT-pro-BNP düzeylerinin RV-STR ile orta derecede ilişkili olduğu görüldü ($r = -0,372$, $p < 0,01$). NT-pro-BNP düzeylerinin en iyi olarak $E/(ORT-S \times ORT-E')$ ve LAVI parametreleri ile ilişkili olduğu görüldü (sırasıyla $r = 0,715$, $p < 0,01$ ve $r = 0,688$, $p < 0,01$). 900 pg/ml üzerindeki NT-pro-BNP düzeylerini tahmin etmede kullanılan ekokardiyografik parametrelerin ROC eğrileri altında kalan alanın, $E/(ORT-S \times ORT-E')$ parametresi için

en yüksek olduğu görüldü ($EAA = 0,898$, $p < 0,0001$). NT-pro-BNP düzeylerinin belirlenmesinde ilgili olan sol ventriküle ait deformasyon parametrelerinin (LTGS, RGS, SGS), sol atriyal volüm indeksinin (LAVI) ve pulmoner kapiller kama basıncı tahmininde kullanılan E/ORT E' ve $E/(ORT-S \times ORT-E')$ parametrelerin çoklu regresyon analizlerinde, sol atriyal volüm indeksi her iki modelde de bağımsız değişken olduğu görüldü (sırasıyla LAVI için $\beta = 0,548$, $p < 0,01$; Adj- $r^2 = 0,448$, $p < 0,001$ ve LAVI için $\beta = 0,569$, $p < 0,01$; Adj- $r^2 = 0,450$, $p < 0,001$). Hastaların, 6 dakika yürüme testinde yürüme mesafesinin belirlenmesinde, bağımsız değişkenlerin incelendiği çok değişkenli analiz modelinde en iyi bağımsız değişkenin SGS olduğu ($\beta = -0,263$, $p = 0,028$), en iyi ikinci bağımsız değişkenin ise bu modelde RV-STR olduğu ($\beta = -0,271$, $p = 0,035$) görüldü. RV-STR belirlenmesinde en iyi bağımsız iki değişkenin sırasıyla $E/(ORT \times ORT E')$ ve M-PAB parametrelerinin olduğu görüldü (sırasıyla $E/(ORT \times ORT E')$ için $\beta = 0,392$, $p = 0,018$ ve M-PAB için $\beta = 0,299$, $p = 0,027$; Adj-R²: 0,357, $p < 0,001$). RV-STR değeri $\leq 18,5$ altında olan kişilerde NT-pro-BNP düzeylerinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Yürüme mesafelerinin ($488,2 \pm 130,9$ metreye karşılık $327,9 \pm 146,2$ metre, $p < 0,01$) ve test sırasında yapılan işin ($386,8 \pm 129,9$ joule'a karşılık $236,5 \pm 125,7$ joule, $p < 0,01$) anlamlı şekilde RV-STR yüksek olan kişilerde daha fazla olduğu görüldü. Sol ventrikül dolum basınçları ile ilişkili olan $E/ORT-E'$ ($16,64 \pm 7,91$ 'ye karşılık $22,76 \pm 7,46$, $p < 0,01$) ve $E/(ORT-S \times ORT-E')$ ($374,0 \pm 208,4$ 'ye karşılık $650,3 \pm 267,5$, $p < 0,01$) parametreleri anlamlı şekilde, RV-STR yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla daha düşük olarak saptandı. Miyokardiyal deformasyon parametrelerinden RGS ve SGS parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanamazken, LTGS'nin anlamlı şekilde RV-STR yüksek olan grupta diğer gruba kıyasla daha yüksek olduğu saptandı ($\% -8,45 \pm 2,59$ 'ye karşılık $\% -6,16 \pm 2,78$, $p < 0,01$).

Sonuç ve Tartışma: Sonuç olarak, sağ ventrikül serbest duvar longitudinal sistolik kısalma oranının, fonksiyonel kapasite ile ilişkili olduğu ve hatta fonksiyonel kapasitenin belirlenmesinde, bağımsız bir prediktör olduğu gösterildi. Sol kalp yetmezliğinde, tahmini sol ventrikül dolum basıncı ve tahmini ortalama pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül fonksiyonları için başlıca belirleyici bulundu. Kronik sol ventrikül basınç artışına sekonder gelişen, geri dönüşümsüz pulmoner vasküler yeniden şekillenme ve pulmoner vasküler direnç artışı bu sonuca neden olmuş olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, fonksiyonel kapasite, sağ ventrikül serbest duvar straini, benek izlemeli ekokardiyografi.

VII. ABSTRACT

THE ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHICALLY ASSESSED DYNAMIC RIGHT VENTRICULAR FUNCTIONS IN DETERMINATION OF FUNCTIONAL CAPACITY OF HEART FAILURE

Aim: The exact mechanisms of exercise intolerance in heart failure (HF) patients are still unknown. Although HF is known as a hemodynamic syndrome, many of studies could not delineate a strong relationship between cardiac performance and symptoms. There are limited studies in literature regarding the effect of right ventricular functions on functional capacity of heart failure patients. Some previous studies had shown the effect of right ventricular functions on functional capacity. 2D speckle tracking echocardiography technique is a Doppler independent tool which enables the assessment of myocardial strain and strain rate with the help of a special software. The plasma concentration of natriuretic peptides are helpful markers in diagnosis and treatment of heart failure. Previous studies have shown the correlation between levels of natriuretic peptides and functional capacity of heart failure patients. The 6-minute walk test (6MWT), has become a popular method of evaluation of functional capacity in the last 10 years. This test is easily performed and a reliable method. Previous studies have shown the correlation between the walking distance and peak oxygen consumption. This study was designed to investigate the correlation between 6MWT distance and right ventricular functions in class I-III heart failure patients with ejection fraction lower than 40%. Also we investigated the correlation between echocardiographic parameters and 6MWT distance and NT-pro-BNP levels.

Method: Heart failure patients with ischemic and non-ischemic etiology and with a left ventricular ejection fraction lower than 40% were included in the study. 6MWT were performed to all patients. NT-pro-BNP levels were determined. Standard two dimensional echocardiography, M-mode, Doppler and tissue Doppler echocardiographic analysis were performed for each patient. Global left ventricular longitudinal peak systolic strain (LTGS), circumferential peak systolic strain (SGS), radial peak systolic strain and right ventricular free wall longitudinal peak systolic strain parameters were calculated with the 2D speckle tracking echocardiography for each patient.

Results: 50 patients with mean ejection fraction of $28,78 \pm 6,0\%$ were included in the study. 6MWT distance, 6MWT test duration and work achieved in this test were found to be well correlated with the NT-pro-BNP levels ($r = -0,595$, $p < 0,01$; $r = -0,699$, $p < 0,01$; $r = -0,673$, $p < 0,01$ respectively). The RGS was not correlated with the NT-pro-BNP levels, however, the SGS was weakly correlated with NT-pro-BNP ($r = 0,319$, $p < 0,05$), and the correlation between LTGS and NT-pro-BNP was modest ($r = 0,461$, $p < 0,01$). NT-pro-BNP levels were correlated with the RV-STR ($r = -0,372$, $p < 0,01$). Among all echocardiographic variables, the best correlation with NT-pro-BNP was in $E/(mean-S \times mean-E')$ and LAVI parameters ($r = 0,715$, $p < 0,01$ ve $r = 0,688$, $p < 0,01$, respectively). The area under curve was the highest for $E/(mean-S \times mean-E')$ to estimate a NT-pro-BNP level greater than 900 pg/ml (AUC = 0,898, $p < 0,0001$). In multivariate analysis which are modelled with parameters of left ventricular deformation (LTGS, RGS, SGS), left atrial volume index (LAVI) and parameters for pulmonary capillary wedge pressure estimates - the $E/mean E'$ and $E/(mean -S \times mean -E')$ -, the

LAVI was found an independent variable in determination of NT-pro-BNP levels in two distinct models (respectively for LAVI $\beta = 0,548$, $p < 0,01$; Adj- $r^2 = 0,448$, $p < 0,001$ and for LAVI $\beta = 0,569$, $p < 0,01$; Adj- $r^2 = 0,450$, $p < 0,001$). The best independent parameter was SGS ($\beta = -0,263$, $p = 0,028$), and the second best independent parameter was RV-STR ($\beta = -0,271$, $p = 0,035$) in multivariate analysis to determine 6MWT distance. The independent variables for determination of RV-STR were E/(mean S X mean E') and M-PAB respectively (for E/(mean S X mean E') $\beta = 0,392$, $p = 0,018$ and for M-PAB $\beta = 0,299$, $p = 0,027$; Adj-R2: 0,357, $p < 0,001$ respectively). NT-pro-BNP levels were found higher in patients with RV-STR lower than -18,5 %, and the difference was statistically significant. The 6MWT distance ($488,2 \pm 130,9$ meters vs $327,9 \pm 146,2$ meters, $p < 0,01$) and the work achieved in 6MWT ($386,8 \pm 129,9$ joules vs $236,5 \pm 125,7$ joules, $p < 0,01$) were higher in patients with higher RV-STR. The parameters to estimate left ventricular filling pressures, the E/ mean -E' ($16,64 \pm 7,91$ vs $22,76 \pm 7,46$, $p < 0,01$) and the E/(mean -S X mean -E') ($374,0 \pm 208,4$ vs $650,3 \pm 267,5$, $p < 0,01$) were found lower in patients with higher RV-STR. There were no difference in RGS and SGS among groups, however the LTGS was found to be higher in patients with higher RV-STR, and the difference was statistically significant ($-8,45 \pm 2,59\%$ vs $-6,16 \pm 2,78\%$, $p < 0,01$).

Discussion and conclusion: The right ventricular free wall systolic strain was found to be correlated with functional capacity and even it is found to be an independent predictor of functional capacity. In left heart failure, the left ventricular filling pressure estimates and mean pulmonary artery pressure estimates, were found independent determinants of right ventricular function. The irreversible pulmonary vascular remodelling and increase in pulmonary vascular resistance which developed secondary to chronic left ventricular pressure load may be the reason for this result.

Key words: Heart failure, functional capacity, right ventricular free wall strain, speckle tracking echocardiography.

VIII. KAYNAKLAR

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–e235.
- Francis GS, Pierpont GL. Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy. In: Shaver JA, ed. *Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differential Diagnosis, and Management*. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1988:57-74.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG)*. *Eur J Heart Fail*. 2008 Oct;10(10):933-89.
- Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240–248.
- Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999;5:357–382.
- AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994;90:644–645.
- Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 2004; 147:74-8.
- Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;19:1829–1835.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29–34.
- Degertekin MM, Erol Ç, Ergene O. Prevalence of heart failure in Turkish adult population: results from Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) study. *ESC Congress 2010 Stockholm. Scientific Programme Online*. Abstract available online: <<http://spo.escardio.org/AbstractDetails.aspx?id=91991>>. Slides Available online: <<http://spo.escardio.org/eSlides/view.aspx?evtid=40>>
- MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126–1131.
- Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300–307.
- Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
- McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
- Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–322.
- Francis GS, Pierpont GL. Pathophysiology of congestive heart failure secondary to congestive and ischemic cardiomyopathy. In: Shaver JA, ed. *Cardiomyopathies: Clinical Presentation, Differential Diagnosis, and Management*. Philadelphia, Pa: FA Davis; 1988:57-74.
- Metra M, Ponikowski P, Dickstein K. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2007;7:684–694
- Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228–236.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270–276.
- Lewis T. *Diseases of the Heart*. London: MacMillan; 1933.
- Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med* 1992;327:458–462.
- Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:574–581.
- Poole-Wilson PA. Relation of pathophysiologic mechanisms to outcome in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(4 Suppl A):22A–29A.
- Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993;87:470–475.
- Poole-Wilson PA, Ferrari R. Role of skeletal muscle in the syndrome of chronic heart failure. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1996;28:2275–2285.
- Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967;20:457–464.
- Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977;39:137–145.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161–167.
- Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C, Marsch S, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004;94:1510–1514.
- Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1733–1739.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–1130.
- Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007;9:776–786.

33. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004;**6**:727–765.
34. Hendel RC, MR, Kramer CM, Poon M, Hendel RC, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;**48**:1475–1497.
35. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:3076–3093.
36. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;**5**:363–370.
37. Cleland JG, Ghosh J, Freemantle N, Kaye GC, Nasir M, Clark AL, Coletta AP. Clinical trials update and cumulative meta-analyses from the American College of Cardiology: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-lipids and cardiac resynchronisation therapy in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;**6**:501–508.
38. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002;**106**:3068–3072.
39. Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;**114**:1202–1213.
40. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;**355**:251–259.
41. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;**28**:230–268.
42. Miller LW, Pagani FD, Russell SD, John R, Boyle AJ, Aaronson KD, et al. Use of a continuous-flow device in patients awaiting heart transplantation. *N Engl J Med* 2007;**357**:885–896.
43. Stevenson LW, Shekar P. Ventricular assist devices for durable support. *Circulation* 2005;**112**:e111–e115.
44. Encyclopedia of Public Health. Available on www.enotes.com/functional-capacity-reference/functional-capacity
45. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ et al: Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 107:1210,2003
46. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH et al: Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. *Circulation* 94:3176, 1996.
47. Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, et al Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction *Circulation*. 2002 Sep 10;**106**(11):1342–8.
48. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov 15;**34**(6):1802–6.
49. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation*. 2003 Jan 21;**107**(2):294–9.
50. Shoemaker JK, Naylor HL, Hogeman CS, Sinoway LI. Blood flow dynamics in heart failure. *Circulation*. 1999 Jun 15;**99**(23):3002–8.
51. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Leigh JS. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation*. 1994 Jul;**90**(1):500–8.
52. Cicoira M, Zanolla L, Rossi A, Golia G, Franceschini L, Brighetti G, Marino P, Zardini P. Long-term, dose-dependent effects of spironolactone on left ventricular function and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Jul 17;**40**(2):304–10.
53. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol*. 1995; **78**: 890–900.
54. Sullivan MJ, Cobb FR, Higginbotham MB. Stroke volume increases by similar mechanisms during upright exercise in normal men and women. *Am J Cardiol*. 1991; **67**: 1405–1412.
55. Hagberg JM, Goldberg AP, Lakatta L, et al. Expanded blood volumes contribute to the increased cardiovascular performance of endurance-trained older men. *J Appl Physiol*. 1998; **85**: 484–489.
56. Seals DR, Hagberg JM, Spina RJ. Enhanced left ventricular performance in endurance trained older men. *Circulation*. 1994; **89**: 198–205.
57. Schulman SP, Fleg JL, Goldberg AP. Continuum of cardiovascular performance across a broad range of fitness levels in healthy older men. *Circulation*. 1996; **94**: 359–367.
58. Wilson JR, Martin JL, Schwartz D. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation*. 1984; **69**: 1079–1087.
59. Sullivan MJ, Cobb FR. Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 1992; **101** (5 suppl): 340S–346S.
60. Hakki A-H, Weinreich DJ, DePace NL. Correlation between exercise capacity and left ventricular function in patients with severely depressed left ventricular function. *J Cardiac Rehabil* 1984; **4**: 38–43.
61. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN. Hydralazine and isorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure: results from V-HeFT and V-HeFT II: the HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993; **87** (6 suppl): VI-56–VI-64.
62. Johnson, RL, Jr. Gas exchange efficiency in congestive heart failure. *Circulation* 2000; **101**:2774–2776
63. Guazzi, M, Pontone, G, Brambilla, R Alveolar-capillary membrane conductance: a novel prognostic indicator in heart failure. *Eur Heart J* 2002;**23**:467–476
64. Puri, S, Baker, BL, Dutka, DP. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure: its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995;**91**:2769–2774
65. Guazzi, M, Marenzi, G, Alimento, M. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation* 1997;**95**:1930–1936
66. Assayag, P, Benamer, H, Aubry, P. Alteration of the alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic left heart failure. *Am J Cardiol* 1998;**82**:459–464

67. Mettauer, B, Lampert, E, Charloux, A. Lung membrane diffusing capacity, heart failure and heart transplantation. *Am J Cardiol* 1999;83,62-67
68. Reid L. The pulmonary circulation: remodeling in growth and disease. *Am Rev Respir Dis* 1979;119,531-546
69. Harris, P, Heath, D Structural changes in the lung associated with pulmonary venous hypertension. Harris, P Heat, D eds. *Human pulmonary circulation* 1986,329-342 Churchill Livingstone. New York, NY:
70. West, JB, Mathieu-Costello, O Vulnerability of pulmonary capillaries in heart disease. *Circulation* 1995;92,622-631
71. Cohn, JN Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995;91,2504-2507
72. Weber, KT Targeting pathological remodeling: concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000;102,1342-1345
73. Hunter, JJ, Chien, KR Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341,1276-1283
74. Lin, MC, Rockman, HA, Chien, KR Heart and lung disease in engineered mouse: technological miniaturization combined with the power of molecular genetics make the mouse a model animal for understanding human cardiovascular and pulmonary disease. *Nat Med* 1995;1,749-751
75. Marco Guazzi. Alveolar-Capillary Membrane Dysfunction in Heart Failure Evidence of a Pathophysiologic Role. *CHEST* September 2003 vol. 124 no. 3 1090-1102
76. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity: recommendation for a standard technique; 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152,2185-2198
77. Roughton, FJW, Forster, FE Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in human lung, with special reference to true diffusing capacity of blood in the lung capillary. *J Appl Physiol* 1957;11,290-302
78. West, J Pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol* 2000;89,2483-2489
79. Tsukimoto, K, Mathieu-Costello, O, Prediletto, R. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 1991;71,573-582
80. Conforti, E, Fenoglio, C, Bernocchi, G. Morphofunctional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. *Am J Physiol* 2002;282,L766-L774
81. Elliott, AR, Fu, Z, Tsukimoto, K. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992;23,1150-1158
82. Tomsley, MI, Fu, Z, Mathieu-Costello, O. Pulmonary microvascular permeability; responses to high vascular pressure after induction of pacing induced heart failure in dogs. *Circ Res* 1995;77,317-325
83. Berg, JT, Breen, EC, Fu, Z. Alveolar hypoxia increases gene expression of extracellular matrix proteins and platelet-derived growth factor-B in lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158,1920-1928
84. Filippatos G, Tilak M, Pinillos H. Regulation of apoptosis by angiotensin II in the heart and lungs. *Int J Mol Med* 2001; 7:273-280
85. Dincer HE, Gangopadhyay N, Wang R. Norepinephrine induces alveolar epithelial apoptosis mediated by alpha-, beta-, and angiotensin receptor activation. *Am J Physiol* 2001; 281:L624-L630
86. Hocking DC, Phillips PG, Ferro TJ. Mechanism of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor- α . *Circ Res* 1990; 67:68-77
87. Fukuda N, Jayr C, Lazrak A. Mechanisms of TNF- α stimulation of amiloride-sensitive sodium transport across alveolar epithelium. *Am J Physiol* 2001; 280:L1258-L1265
88. Guazzi M, Brambilla R, Pontone G. Effect of noninsulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89:191-197
89. Smith AA, Cowbum PJ, Parker ME. Impaired pulmonary diffusion during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100:1406-1410
90. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:641-648
91. Messner-Pellenc P, Brasileiro C, Ahmaidi S. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of pulmonary diffusing limitation. *Eur Heart J* 1995; 16:201-209
92. Light R, George R. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med* 1983; 143:429-433
93. Agostoni PG, Guazzi M, Bussotti M. Lack of improvement of diffusing lung capacity following fluid withdrawal by ultrafiltration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1600-1604
94. Ewert R, Wensel R, Bettmann M. Ventilation and diffusion abnormalities in long-term survivors after orthotopic heart transplantation. *Chest* 1999; 115:1305-1314
95. Braith RW, Limacher MC, Millis RM Jr. Exercise-induced hypoxemia in heart transplant recipient. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:768-776
96. Guazzi M, Melzi G, Marenzi GC. Angiotensin-converting enzyme inhibition facilitates alveolar-capillary gas transfer, and improves ventilation/perfusion coupling in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:319-327
97. Guazzi M, Agostoni P. Angiotensin-converting enzyme inhibition restores the diffusing capacity for carbon monoxide in patients with chronic heart failure by improving the molecular diffusion across the alveolar capillary membrane. *Clin Sci* 1999; 96:17-22
98. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-311.
99. Balady GJ, Weiner DA, McCabe CH. Value of arm exercise testing in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:37-39.
100. Franklin BA. Pitfalls in estimating aerobic capacity from exercise time or work load. *Appl Cardiol* 1986;14:25-26.
101. Myers J, Buchanan N, Walsh D. Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1334-1342.
102. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J* 1959;10:675-688.
103. Naughton J, Balke B, Nagle F. Refinements in method of evaluation and physical conditioning before and after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1964;14:837-843.
104. Steele B. Timed walking tests of exercise capacity in chronic cardiopulmonary illness. *J Cardiopulm Rehabil* 1996;16:25-33
105. Sparrow J, Parameshwar J, Poole-Wilson PA. Assessment of functional capacity in chronic heart failure: time-limited exercise on a self-powered treadmill. *Br Heart J* 1994;71:391-394.
106. Yamani MH, Wells L, Massie BM. Relation of the nine-minute self-powered treadmill test to maximal exercise capacity and skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;76:788-792.
107. McNeer JF, Margolis JR, Lee KI. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70
108. Villella A, Maggioni AP, Villella M. Prognostic significance of maximal exercise testing after myocardial infarction treated with thrombolytic agents: the GISSI-2 data base: Gruppo

- Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell' Infarto. *Lancet*. 1995;346:523–529.
109. Gohlke H, Gohlke-Bärwolf C, Samek L. Serial exercise testing up to 6 years after coronary bypass surgery: behavior of exercise parameters in groups with different degrees of revascularization determined by postoperative angiography. *Am J Cardiol*. 1983;51:1301–1306
 110. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*. 1981;47:33–39
 111. Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982;65:1213–1223
 112. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL. Correlates and prognostic implications of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:1037–1042
 113. Wilson JR, Royos G, Yeoh TK. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:429–435.
 114. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:693–699.
 115. Myers J, Froelicher VF. Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. *Circulation*. 1990;82:1839–1846.
 116. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the Lipid Research Clinics Mortality Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1988;319:1379–1384.
 117. Jerome L, Fleg, MD; Ileana L. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Applications An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association *Circulation*. 2000;102:1591
 118. Foster C, Pollock ML, Rod JL. Evaluation of functional capacity during exercise radionuclide angiography. *Cardiology*. 1983;70:85–93.
 119. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL. Correlates and prognostic implications of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:1037–1042
 120. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:345–352
 121. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction: SOLVD Investigators. *JAMA*. 1993;270:1702–1707.
 122. Enright PL, Sherril DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158:1384–1387
 123. Enright PL. The six-minute walk test. *Respiratory Care* 2003; 48: 783–785
 124. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919–923
 125. Opasich C, Pinna GD, Mazza A. Reproducibility of the six-minute walking test in patients with chronic congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1497–1500
 126. Solvay S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119:256–270
 127. Van de Broeck SAI, van Veldhuisen DS, de Groeff PA, Landsman MLJ, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70:359–363
 128. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, Bhat G, Blankenship K, Cohn JN for the V-HeFT VA (1993) Cooperative Studies Group. Functional capacity in heart failure. Comparison of methods for assessment and their relation to other indexes of heart failure *Circulation* 87(Suppl. VI):VI-88–VI-93
 129. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP (1992) Oxygen consumption during walk corridor testing in chronic cardiac failure. *Eur Heart J* 13:789–793
 130. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA (1986) Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J* 292:653–655
 131. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Neri Serneri GG (2000) Comparison of different methods of functional evaluation in patients with heart failure. *Eur J of Heart Failure* 2:273–280
 132. Roul G, German P, Bareiss P (1998) Does the 6 minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II and III heart failure ? *Am Heart J* 136:449–457
 133. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ (1995) Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 25: 1143–1153
 134. Mc Gavin GR, Gupta SP, Me Hardy GJR (1982) Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 43:388–392
 135. Franciosa JA, Baker BJ, Seth L (1985) Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients
 136. Carlo Rostagno, Gian Franco Gensini Six minute walk test: a simple and useful test to evaluate functional capacity in patients with heart failure *Intern Emerg Med* (2008) 3:205–212
 137. Hendrican MC, McKelvie RS, Smith T (2000) Functional capacity in patients with congestive heart failure. *J Card Fail* 6:214–219
 138. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P (2000) Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Cadi Fail* 6:306–313
 139. Curtis JP, Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM (2004) The association of 6-minute walk performance and outcomes in stable outpatients with heart failure. *J Card Fail* 10:9–14
 140. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102(14):1718–1723.
 141. Khush KK, Tasissa G, Butler J. ESCAPE Investigators. Effect of pulmonary hypertension on clinical outcomes in advanced heart failure: analysis of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) database. *Am Heart J*. 2009; 157(6):1026–1034.
 142. Andreas P, Kalogeropoulos, J. David Vega, Andrew L. Smith, Vasiliki V. Georgiopoulou Pulmonary hypertension and right ventricular function in advanced heart failure. *Congestive Heart Failure* Volume 17, Issue 4, pages 189–198, July/August 2011
 143. Cappola TP, Felker GM, Kao WH. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation*. 2002; 105(14):1663–1668.
 144. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1146–1150.
 145. Ghio S, Gavazzi A, Campana C. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):183–188.

146. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;121(2):252-258.
147. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2280-2290.
148. Guazzi M, Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(11):648-659.
149. Ooi H, Colucci WS, Givertz MM. Endothelin mediates increased pulmonary vascular tone in patients with heart failure: demonstration by direct intrapulmonary infusion of sitaxsentan. *Circulation*. 2002;106(13):1618-1621.
150. Cooper CJ, Jevnikar FW, Walsh T, et al. The influence of basal nitric oxide activity on pulmonary vascular resistance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1998;82(5):609-614.
151. Delgado JF, Conde E, Sa'ñchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(6):1011-1016.
152. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117(11):1436-1448.
153. Hoeper MM. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(4):369-375.
154. Galie' N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-2537.
155. Mikus E, Stepanenko A, Krabatsch T, et al. Left ventricular assist device or heart transplantation: impact of transpulmonary gradient and pulmonary vascular resistance on decision making. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(3):310-316.
156. Costard-Jackle A, Fowler MB. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(1):48-54.
157. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates - 2006. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(9):1024-1042.
158. Matthews JC, Dardas TF, Dorsch MP, Aaronson KD. Right-sided heart failure: diagnosis and treatment strategies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2008;10(4):329-341.
159. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(13):1119-1126.
160. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010;106(2):284-286.
161. Tumminello G, Lancellotti P, Lempereur M, et al. Determinants of pulmonary artery hypertension at rest and during exercise in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28(5):569-574.
162. Patel JB, Borgeson DD, Barnes ME, et al. Mitral regurgitation in patients with advanced systolic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(4):285-291.
163. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2003;145(2):310-316.
164. Desai RV, Meyer P, Ahmed MI, et al. Relationship between left and right ventricular ejection fractions in chronic advanced systolic heart failure: insights from the BEST trial. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(4):392-397.
165. Berkowitz R, Alhaj E, Manchikalapudi RB, et al. Determinants of right ventricular failure in patients admitted with acute left heart failure. *Congest Heart Fail*. 2010;16(6):243-248.
166. La Vecchia L, Zanolli L, Varotto L, et al. Reduced right ventricular ejection fraction as a marker for idiopathic dilated cardiomyopathy compared with ischemic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*. 2001;142(1):181-189.
167. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, et al. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):733-737.
168. Lewis GD, Shah RV, Pappagianopoulos PP, et al. Determinants of ventilatory efficiency in heart failure: the role of right ventricular performance and pulmonary vascular tone. *Circ Heart Fail*. 2008;1(4):227-233.
169. D'Andrea A, Gravino R, Riegler L, et al. Right ventricular ejection fraction and left ventricular dyssynchrony by 3D echo correlate with functional impairment in patients with dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2011;17(4):309-317.
170. Troisi F, Greco S, Brunetti ND, et al. Right heart dysfunction assessed with echography, B-type natriuretic peptide and cardiopulmonary test in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008 Jul;9(7):672-6.
171. Salerno G, D'Andrea A, Bossone E, et al. Association between right ventricular two-dimensional strain and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 Sep;12(9):625-34.
172. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992;116(11):888-895.
173. Grigioni F, Potena L, Galie' N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(10):1241-1246.
174. Levine TB, Levine AB, Goldberg D, et al. Impact of medical therapy on pulmonary hypertension in patients with congestive heart failure awaiting cardiac transplantation. *Am J Cardiol*. 1996;78(4):440-443.
175. Ghio S. Pulmonary hypertension in advanced heart failure. *Herz*. 2005;30(4):311-317.
176. Meluzin J, Spinarova' L, Hudep, et al. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(5):435-444.
177. Field ME, Solomon SD, Lewis EF, et al. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Card Fail*. 2006;12(8):616-620.
178. Damy T, Viallet C, Lairez O, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):818-824.
179. Bistola V, Parissis JT, Paraskevaidis I, et al. Prognostic value of tissue Doppler right ventricular systolic and diastolic function indexes combined with plasma B-type natriuretic Peptide in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;105(2):249-254.
180. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3(3):340-346.
181. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, et al. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 31;50(5):381-96.

182. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
183. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Feb;22(2):107-33.
184. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD 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*. 2010 Jul;23(7):685-713; quiz 786-8.
185. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984;107: 526-31.
186. Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, et al. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007;115:86-9.
187. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
188. Wong M, Stazewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2022-7.
189. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al., on behalf of the BEST trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1064-71.
190. Tamura H, Watanabe T, Nishiyama S et al. Increased left atrial volume index predicts a poor prognosis in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2011 Mar;17(3):210-6. Epub 2010 Dec 3
191. Popescu BA, Popescu AC, Antonini-Canterin et al. Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison with left ventricular diastolic dysfunction and B-type natriuretic peptide. *Echocardiography*. 2007 Nov;24(10):1035-43.
192. Anavekar NS, Skali H, Bourgoun M, 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.
193. Dini FL, Fontanive P, Paniciucci E. et al. Prognostic significance of tricuspid annular motion and plasma NT-proBNP in patients with heart failure and moderate-to-severe functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*. 2008 Jun;10(6):573-80. Epub 2008 May 23
194. Cohen-Solaol A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806-14.
195. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J* 2005;149:152-8.
196. Thierier J, Acosta A, Vainstein N et al. Relation of left ventricular ejection fraction and functional capacity with metabolism and inflammation in chronic heart failure with reduced ejection fraction (from the MIMICA Study). *Am J Cardiol*. 2010 Apr 1;105(7):977-83.
197. Edelmann F, Duvinage A, Schwarz S et al. Neurohormonal activation and maximal exercise capacity in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011 Apr;136(16):810-5. Epub 2011 Apr 12
198. Methvin AB, Owens AT, Emmi AG et al. Ventilatory inefficiency reflects right ventricular dysfunction in systolic heart failure. *Chest*. 2011 Mar;139(3):617-25. Epub 2010 Aug 5
199. Jae K. OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. The Echo Manual. Lippincott Williams & Wilkins - a Wolters Kluwer business. 2006
200. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-178.
201. Tei C, Ling L, Hodge D, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*, 1995;26:357-366)
202. Moller J, Poulsen S, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 135: 1065-72.
203. Ulucam M, Yıldırım A, Müderrisoğlu H, Yakupoğlu U, Korkmaz ME, Özdemir N, et al. Effects of hemodialysis on myocardial performance index. *Adv Ther* 2004; 21: 96-106).
204. Lavine SJ. Effect of heart rate and preload on index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 133-41.
205. Nagueh S, Sun H, Kopelen H, et al. Hemodynamic determinants of the mitral anulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*, 2001;37:278-285
206. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, et al. Assessment of mitral anulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*, 1997;30:474-480
207. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004;17:353-360
208. Thomas H. Marwick, Cheuk-Man Yu, Jing Ping Sun. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking*. Blackwell Futura 2007
209. Wang M, Yip GW, Wang AY et al. Peak early diastolic mitral anulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):820-6.
210. Wang M, Yip G, Yu CM et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral anulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):272-7.
211. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1590-7.
212. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-8
213. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J am Coll Cardiol* 2000;36:1664-9
214. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V et al. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91:780-4
215. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-

- invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *International Journal of Cardiology* 136 (2009) 120–129
216. Schaefer A, Meyer GP, Hilfiker-Kleiner D et al. Evaluation of Tissue Doppler Tei index for global left ventricular function in mice after myocardial infarction: comparison with Pulsed Doppler Tei index. *Eur J Echocardiogr.* 2005 Oct;6(5):367–75.
 217. Kargin R, Esen O, Akçakoyun M et al. Relationship between the tissue Doppler-derived Tei index and plasma brain natriuretic peptide levels in patients with mitral regurgitation. *J Heart Valve Dis.* 2010 Jan;19(1):35–42.
 218. Voon WC, Su HM, Yen HW et al. Left ventricular Tei index: comparison between flow and tissue Doppler analyses. *Echocardiography.* 2005 Oct;22(9):730–5
 219. O'Sullivan CA, Duncan A, Daly C, Li W, Oldershaw P, Henein MY. Dobutamine stress-induced ischemic right ventricular dysfunction and its relation to cardiac output in patients with three-vessel coronary artery disease with angina-like symptoms. *Am J Cardiol* 2005; 96:622–7
 220. Ozben B, Basaran Y. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: Suppl 1; 27–35
 221. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657–62
 222. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S–34S.
 223. Mahan G, Dabestani A, Gardin J, Allfie A, Burn C, Henry W. Estimation of pulmonary artery pressure by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1983;68:367
 224. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, Allfie A, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662–8
 225. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1021–7.
 226. Rajagopalan N, Simon MA, Suffoletto MS, Shah H, Edelman K, Mathier MA, et al. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance in pulmonary hypertension. *Echocardiography* 2009;26:489–94
 227. Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:346–52
 228. Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288–95
 229. Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. The prognostic significance of restrictive diastolic filling associated with heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2007 Mar 2;116(1):70–7
 230. Acil T, Wichter T, Stypmann J. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005 Aug 18;103(2):175–81.
 231. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2007 May 15;49(19):1903–14.
 232. Hamdan A, Shapira Y, Bengal T. Tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. *J Heart Lung Transplant.* 2006 Feb;25(2):214–8.)
 233. Terzi S, Sayar N, Bilsel T. Tissue Doppler imaging adds incremental value in predicting exercise capacity in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels.* 2007 Jul;22(4):237–44
 234. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1223–6
 235. Jain D, Zaret BL. Assessment of right ventricular function. Role of nuclear imaging techniques. *Cardiol Clin* 1992; 10: 23–393
 236. Ristow B, Ali S, Ren X, Whooley MA et al. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Jan 2;49(1):43–9
 237. Ramin Farzaneh-Far, Beeya Na, Mary A.. Usefulness of Noninvasive Estimate of Pulmonary Vascular Resistance to Predict Mortality, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease (from the Heart and Soul Study) *Am J Cardiol.* 2008 March 15; 101(6): 762–766
 238. Chrysoshoou C, Antoniou CK, Kotrogiannis I. Role of right ventricular systolic function on long-term outcome in patients with newly diagnosed systolic heart failure. *Circ J.* 2011;75(9):2176–81
 239. Meluzin J, Spinarová L, Hude P. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *Int J Cardiol.* 2005 Nov 2;105(2):164–73.
 240. Witte KK, Nikitin NP, De Silva R. Exercise capacity and cardiac function assessed by tissue Doppler imaging in chronic heart failure. *Heart.* 2004 Oct;90(10):1144–50.
 241. Nunes Mdo C, Beloti FR, Lima MM et al. Functional capacity and right ventricular function in patients with Chagas heart disease. *Eur J Echocardiogr.* 2010 Aug;11(7):590–5.
 242. Marcucci C, Lauer R, Mahajan A. New Echocardiographic Techniques for Evaluating Left Ventricular Myocardial Function. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* Volume 12 Number 4 December 2008 228–247.
 243. Ashikaga H, van der Spoel TI, Coppola BA, Omens JH. Transmural myo- cardiac mechanics during isovolumic contraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2: 202–11.
 244. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1988–2001.
 245. Smiseth OA, Remme EW. Regional left ventricular electric and mechanical activation and relaxation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:173–4.
 246. Crosby J, Hergum T, Remme EW, Torp H. The effect of including myo- cardiac anisotropy in simulated ultrasound images of the heart. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2009;56:326–33.
 247. Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y. Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:6309–6314
 248. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:163–172.
 249. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Belohlavek M. Biphasic tissue Doppler waveforms during isovolumic phases are associated with asynchronous deformation of subendocardial and subepicardial layers. *J Appl Physiol.* 2005;99:1104–1111.
 250. V.Mor-Avi et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* (2011) 12, 167–205.
 251. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:1247–1253.

252. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:789-793.
253. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:630-633.
254. Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)*. 2007;113:287-296.
255. Popovic ZB, Benejam C, Bian J, et al. Speckle-tracking echocardiography correctly identifies segmental left ventricular dysfunction induced by scarring in a rat model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H2809-H2816.
256. Becker M, Hoffmann R, Kuhl HP, et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:2560-2566.
257. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J*. 2007;28:1765-1772.
258. Berg S. Myocardial Strain Rate by Doppler Ultrasound Methods. Angle dependency and error estimation. Master's thesis, Department of Engineering Cybernetics, NTNU, Trondheim, Norway 2004.
259. 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:788-802.
260. Kjaergaard J, Sogaard P, Hassager C. Right ventricular strain in pulmonary embolism by Doppler tissue echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:1210-2.
261. Kittipovanonth M, Bellavia D, Chandrasekaran K, Villarraga HR, Abraham TP, Pellikka PA. Doppler myocardial imaging for early detection of right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1035-41.
262. Chow PC, Liang XC, Cheung EW, Lam WW, Cheung YF. New two-dimensional global longitudinal strain and strain rate imaging for assessment of systemic right ventricular function. *Heart*. 2008;94:855-9.
263. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107:2446-52.
264. Lindqvist P, Olofsson BO, Backman C, Suhr O, Waldenström A. Pulsed tissue Doppler and strain imaging discloses early signs of infiltrative cardiac disease: a study on patients with familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:22-30.
265. Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103:411-5.
266. Borges AC, Knebel F, Eddicks S, Panda A, Schattke S, Witt C, et al. Right ventricular function assessed by two-dimensional strain and tissue Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension and effect of vasodilator therapy. *Am J Cardiol*. 2006;98:530-4.
267. Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. *Am J Cardiol*. 2006;98:699-704.
268. Matias C, Isla LP, Vasconcelos M, Almeria C, Rodrigo JL, Serra V, et al. Speckletracking derived strain and strain-rate analysis: a technique for the evaluation of early alterations in right ventricle systolic function in patients with systemic sclerosis and normal pulmonary artery pressure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10:129-34.
269. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, Tang WH, Farha S, George D, et al. Ventricular geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2010;121:259-66.
270. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:351-69.
271. Jasaityte R, Dandel M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Prediction of short-term outcomes in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy referred for transplantation using standard echocardiography and strain imaging. *Transplant Proc*. 2009;41:277-809.
272. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, et al. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Kim MK, Hong KS, Oh DJ J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11;54(7):618-24.
273. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):249-56.
274. Leong DP, Grover S, Molaei P, et al. Nonvolumetric Echocardiographic Indices of Right Ventricular Systolic Function: Validation with Cardiovascular Magnetic Resonance and Relationship with Functional Capacity. *Echocardiography*. 2011 Dec 16. doi: 10.1111/j.1540-8175.2011.01594.x.
275. Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D. Utility of right ventricular free wall speckle-tracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Oct;24(10):1101-8. doi: 10.1016/j.echo.2011.06.005.
276. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *European Journal of Echocardiography* doi:10.1093/ejechocard/erj138
277. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321-328.
278. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. *JAMA*. 1998;280:1983-1984.
279. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, et al. Serial changes in plasma brain natriuretic peptide concentration at the infarct and noninfarct sites in patients with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:1573-1577.
280. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*. 2004;10(Suppl 3):1-30.
281. Palazzuoli M, Gallotta I, Quatrini et al. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6:411-418.
282. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J*. 2009;157:746-753.
283. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-385.
284. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):202-209.

285. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med.* 2002;39:131–138
286. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-probrain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004;110:2168–2174.
287. Aspromonte N, Valle R, Peacock WF, Vanderheyden M, Maisel A. Inpatient monitoring and prognostic importance of B-type natriuretic peptide. *Congest heart Failure.* 2008;14:30–34
288. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, et al. Australia–New Zealand Heart Failure Group. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1781–1787
289. Cohn N, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667–1675.
290. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem.* 2006;52:1528–1538
291. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. PredischARGE B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:635–641
292. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:416–422.
293. Talens-Visconti R, Rivera Otero M, Sancho-Tello MJ, et al. Left ventricular cavity area reflects N-terminal probrain natriuretic peptide plasma levels in heart failure, *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:45–52
294. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail.* 2004;6:335–341
295. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J.* 2004;148: 895–902
296. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:742–748
297. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation.* 2002;105:595–601.
298. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J.* 2005; 26:2277–2284
299. Mc Cullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al; BNP Multinational Study Investigators. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2003;10:198–204
300. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:202–208
301. Mariano-Goulart D, Eberlé MC, Boudousq V, et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003;5:481–488
302. Vogelsang TW, Jensen RJ, Monrad AL, et al. Independent effects of both right and left ventricular function on plasma brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:892–896
303. Williams SG, Ng LL, O'Brien RJ et al. Comparison of plasma N-brain natriuretic peptide, peak oxygen consumption, and left ventricular ejection fraction for severity of chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2004 Jun 15;93(12):1560-1
304. Scardovi AB, Coletta C, Aspromonte N et al. Relationship between B-type natriuretic peptide levels and ventilatory response during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic heart failure. *Minerva Cardioangiol.* 2005 Aug;53(4):313-20
305. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID et al. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide as a marker for detecting low functional class patients and candidates for cardiac transplantation: linear correlation with exercise tolerance. *J Heart Lung Transplant.* 2007 May;26(5):516-21
306. Koç M, Bozkurt A, Yildiray-Sahin D et al. Cutoff values of NT-proBNP for the prediction of low functional capacity, decreased ejection fraction and cardiovascular events in patients with heart failure. *Cardiol J.* 2009;16(1):43-9
307. Christ M, Laule-Kilian K, Hochholzer W, et al. Gender-specific risk stratification with B-type natriuretic peptide levels in patients with acute dyspnea: insights from the B-type natriuretic peptide for acute shortness of breath evaluation study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1808–1812
308. Daniels LB, Bhalla V, Clopton P, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) levels and ethnic disparities in perceived severity of heart failure: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study of BNP levels and emergency department decision making in patients presenting with shortness of breath. *J Cardiac Fail.* 2006;12:281–228
309. Pimenta JM, Almeida R, Araújo JP, et al. Amino terminal B-type natriuretic peptide, renal function, and prognosis in acute heart failure: a hospital cohort study. *J Card Fail.* 2007;13:275–280.
310. Wu AH, Omland T, Wold Knudsen C, et al; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Relationship of B-type natriuretic peptide and anemia in patients with and without heart failure: a substudy from the Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Am J Hematol.* 2005;80:174–180
311. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151:999–1005
312. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:838–844
313. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1943–1950
314. Tsuchida K, Tanabe K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations and the risk of cardiovascular events and death in general practice. *J Cardiol.* 2008;52(3):212–223.
315. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39 (2 Suppl 1):s1-266.
316. Jourdain P, Funck F, Bellorini M et al. Bedside B-type natriuretic peptide and functional capacity in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2003 Mar;5(2):155-60
317. Oliveira BM, Botoni FA, Ribeiro AL et al. Correlation between BNP levels and Doppler echocardiographic parameters of left ventricle filling pressure in patients with Chagasic cardiomyopathy. *Echocardiography.* 2009 May;26(5):521-7.

318. Karakilic E, Kepez A, Abalı G et al. The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 143-9
319. Ono M, Tanabe K, Asanuma T et al. Doppler echocardiography-derived index of myocardial performance (TEI index): comparison with brain natriuretic peptide levels in various heart disease. *Jpn Circ J*. 2001 Jul;65(7):637-42
320. Sayar N, Orhan A, Cakmak N et al. Correlation of the myocardial performance index with plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with mitral regurgitation. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* Volume 24, Number 2, 151-157.
321. Karasek D, Sinkiewicz W, Błażejowski J. Relationship between B-type natriuretic peptide serum level, echocardiographic TEI index and the degree of diastolic dysfunction in patients with heart failure with preserved systolic function. *Arch Med Sci*. 2011 June; 7(3): 449-456.
322. Mikkelsen K, Moller J, Bie P et al. Tei index and neurohormonal activation in patients with incident heart failure: Serial changes and prognostic value. *European Journal of Heart Failure* 8 (2006) 599 – 608
323. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, Krejci J, Poloczko H, Podrouzkova H, et al. Left ventricular mechanics in idiopathic dilated cardiomyopathy: systolic-diastolic coupling and torsion. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:486-93.
324. Friedberg MK, Slorach C. Relation between left ventricular regional radial function and radial wall motion abnormalities using two dimensional speckle tracking in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:335-9.
325. Zeng S, Zhou QC, Peng QH, Cao DM, Tian LQ, Ao K, et al. Assessment of regional myocardial function in patients with dilated cardiomyopathy by velocity vector imaging. *Echocardiography* 2009;26: 163-70.
326. Mornos C, Ruşinaru D, Manolis AJ et al. The value of a new speckle tracking index including left ventricular global longitudinal strain and torsion in patients with dilated cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2011 Jul-Aug;52(4):299-306.
327. Altekin RE, Yanikoglu A, Baktir AO et al. Assessment of subclinical left ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients with speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb 12.
328. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Dec;10(8):926-32.
329. Yan P, Li H, Hao C et al. 2D-speckle tracking echocardiography contributes to early identification of impaired left ventricular myocardial function in patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2011;118(3):c232-40.
330. Chun Tong, Chunlei LI, Song J, et al. Assessment of Right Ventricular Free Wall Longitudinal Myocardial Deformation Using Speckle Tracking Imaging in Normal Subjects. *J Huazhong Univ Sci Technol*. 2008; 28(2): 194-196.
331. Januzzi JL, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2005;95:948-954.
332. Barclay JL, Kruszewski K, Croal BL, et al. Relation of left atrial volume to B-type natriuretic peptide levels in patients with stable chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:98-101.
333. Donal E, Roulaud M, Raud-Raynier P, et al. Echocardiographic right ventricular strain analysis in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr*, 2007 Dec;8(6):449-56
334. Harrington D, Anker S, Chua TP et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 30; 1758-1764, 1997.
335. Anker D, Sharma R, et al. The syndrome of cardiac cachexia. *International Journal of Cardiology* 85;1 51-66.
336. Lind L, Andren B, Arnlov J, et al. The Doppler-Derived Myocardial Performance Index Is Determined by Both Left Ventricular Systolic and Diastolic Function as Well as by Afterload and Left Ventricular Mass. *Echocardiography*. 2005 Mar;22(3):211-6.
337. Kou S, Kengo S, Yoshihiro A, et al. Global longitudinal strain by two-dimensional speckle tracking imaging predicts exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Journal of Echocardiography*, Volume 9, Number 2, June 2011, pp. 64-72(9)
338. Donal E, Coquerel N, Bodi S, et al. Importance of ventricular longitudinal function in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr* (2011) 12 (8): 619-627
339. Carr JG, Stevenson LW, Walden JA et al. Prevalence and hemodynamic correlates of malnutrition in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1989 Mar 15;63(11):709-13.
340. Ansari A. Syndromes of cardiac cachexia and the cachectic heart: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987 Jul-Aug;30(1):45-60.
341. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications. *Heart* 2010;96:2032-2040.
342. Buckeberg G.D. Basic science review: The helix and the heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124:863-883.
343. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248 –2261.
344. Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231 – 1239
345. Cameli M, Lisi M, Righini FM et al. Right ventricular longitudinal strain correlates well with right ventricular stroke work index in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *J Card Fail*. 2012 Mar;18(3):208-15.