TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU (EF ≤ % 35) STABİL KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ MESAFESİ VE NEW YORK KALP CEMİYETİ FONKSİYONEL SINIFLAMASI KORELASYONU

Dr. Eren GÜRSOY

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer SAYIN

ANKARA
2014

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU (EF ≤ % 35) STABİL KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA 6 DAKİKA YÜRÜME TESTİ MESAFESİ VE NEW YORK KALP CEMİYETİ FONKSİYONEL SINIFLAMASI KORELASYONU

Dr. Eren GÜRSOY

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer SAYIN

ANKARA
2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Eren Gürsoy	**Tarih:** 26/ 08/ 2014
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Tamer Sayın	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu (EF < %35)Stabil Kalp Yetmezliği Hastalarında 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi ve New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflaması Korelasyonu

Tezin Niteliği: ☑ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☑ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☑ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Çetin Erol
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı

Jüri Üyesi(Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Tamer Sayın
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Ahmet Temizhan
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜRLER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen, başta, sıkıntılı günlerimizde arkamızda bir dağ gibi duran, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Çetin Erol olmak üzere bütün öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen, ''Eren, senin tezi beraber yapalım.'' dediği zaman sevinçten uçtuğum, asistanlık dönemim boyunca bana hep destek olan, çok sevdiğim değerli hocam; Prof. Dr. Tamer Sayın'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın zor günlerinde bana her zaman, her konuda destek olan ve üzüntülerimi paylaşarak azaltan; güzel günlerde, mutluluğumu mutlulukları bilen ve sevinçlerimi paylaşarak artıran; Anneannem, Annem ve Babama sonsuz teşekkür ederim.

Ve O sonsuz sevgiliye, sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜRLER.....ii
İÇİNDEKİLER.....iii
KISALTMALAR.....v
TABLOLAR.....vi
ŞEKİLLER.....vii
1.GİRİŞ.....1
2.GENEL BİLGİLER.....4
2.1. Kalp Yetersizliği.....4
2.1.1. Kalp Yeterzliğinin Tarihçesi ve Tanımı.....4
2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Prevalans ve İnsidansı.....6
2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri.....7
2.2. Kalp Yetersizliğinin Tipleri.....9
2.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği.....9
2.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....9
2.2.3. Stabil ve Dekompanse Kalp Yetersizliği.....11
2.4. Kalp Yetersizliği için Kullanılan Bazı Evreleme ve Sınıflandırmalar.....12
2.4.1. ACC/ AHA Kalp yetersizliği Evrelemesi.....12
2.4.2. New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflaması.....13
2.5. Kalp Yetersizliğin Klinik Belirtileri.....14
2.6. Kalp Yetersizliğinde Fizik Muayene Bulguları.....17
2.7. Kalp Yetersizliği Tedavisi.....20
2.7.1. Diyastolik Kalp Yetersizliği Tedavisi.....20
2.7.2. Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi.....20
2.8. Kalp Yetersizliğinde Prognoz.....25
2.8.1. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Klinik değerlendirilmesi.....25
2.8.2. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Yapısal değerlendirilmesi.....26
2.8.3. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Hemodinamik değerlendirilmesi.....26
2.8.4. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Biyokimyasal Değerlendirilmesi.....27
2.8.5. Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru.....28
2.8.6. Seattle Kalp Yetersizliği Modeli.....29

2.9. Kalp Yetersizliğinin Değerlendirilmesi.....29
2.9.1. Transtorasik Ekokardiyografi.....30
2.9.2. Transözefageal Ekokardiyografi.....30
2.9.3. Stres Ekokardiyografi.....31
2.9.4. Kardiyak Manyetik Rezonans.....31
2.9.5. Tek Foton Emisyonlu BT Radyonüklit Ventrikülografi.....32
2.9.6. Pozitron Emisyon Tomografi.....32
2.9.7. Koroner Angiyografi.....32
2.9.8. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi.....33
2.9.9. Kalp Kateterizasyonu ve Endomiyokardiyal Biyopsi.....33
2.9.10. Genetik Testler.....33
2.9.11. Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyon.....33
2.9.12. Egzersiz testi.....34
2.10. Altı Dakika Yürüme Testi.....35
3. Materyal ve Metod.....43
3.1. Çalışma Protokolü.....43
3.1.1. Hasta Alım ve Dışlama kriterleri.....43
3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler.....44
3.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi ve Ölçümler.....45
3.1.4. İstatiksel Yöntem ve Örneklem Büyüklüğü.....46
4. Bulgular.....47
5. Tartışma.....54
6. Sonuç.....59
7. Özet.....60
8. Summary.....62
9. Kaynaklar.....64

KISALTMALAR

6dyt	6 dakika yürüme testi
ACC/AHA	Amerika Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti
ACE i	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	Atrial fibrilasyon
AKÖ	Ani kardiyak ölüm
ANP	Atrial natriüretik peptid
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
ATS	Amerikan Toraks Derneği
AV	Atrioventriküler
BNP	Brain natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
DASI	Duke Aktivite Statüs İndeksi
DEF-KY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
HT	Hipertansiyon
İKD	İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KEF-KY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
KOAH	Kronik obstrüktüf akciğer hastalığı
KY	Kalp Yetersizliği
KRT	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi
KRT-P	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-pacemaker
KRT-D	Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilatör
MI	Miyokard Infarktüsü
MR	Magnetik rezonans
MRA	Mineralokortikoid reseptör antagonisti
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
PET	Pozitron emisyon tomografi
PND	Paroksismal noktürnal dispne
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
TÖE	Trans özefageal ekokardiografi
VKİ	Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliği İçin Framingham kriterleri 5
Tablo 2.2. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri 8
Tablo 2.3. Sistolik (DEF-KY) ve Diyastolik (KEF-KY) Yetersizliği Tanısı 11
Tablo 2.4. Kalp Yetersizliğinin Evreleri 12
Tablo 2.5. Semptomların ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi temel alan NYHA fonksiyonel sınıflaması 13
Tablo 2.6. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri 21
Tablo 2.7. ACC/AHA Evre C KY Cihaz Tedavi Öneriler 23
Tablo 2.8. Kalp Yetersizliğinde hastalığın seyrini değiştiren ilaçların başlıca randomize çalışmalarda kullanılan kanıta dayalı dozları 24
Tablo 2.9. Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru 28
Tablo 2.10. 6dyt'nin Mutlak ve Rölatif Kontraendikasyonları 23
Tablo 2.11. 6dyt'nin Sonlandırma Kriterleri 42
Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri 48
Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Medikal Özellikleri 49
Tablo 4.3. Hasta gruplarına göre ortalama 6dyt mesafeleri ve gruplar arası değerlendirme 53
Tablo 5.1. NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt arasındaki korelasyonun incelendiği çalışmalar 57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. NYHA fonksiyonel sınıf gruplarına göre ortalama 6dyt mesafeleri 49
Şekil 4.2. NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt mesafesi korelasyonu 50
Şekil 4.3. Yaş ile 6dyt mesafesi mesafesi korelasyonu 50
Şekil 4.4. Spironolakton alan ve almayan hastalarda ortalama 6dyt mesafesi 51

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin metabolizan dokuların ihtiyacına yetecek oranda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yükselmiş dolum basınçları ile gerçekleştirebilmesi ile karakterize bir patofizyolojik durumdur. Ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendrom olarak da tanımlanabilir (1).

KY'nin nedeni miyosit ölümü yada disfonksiyonu, ventriküler yeniden biçimlenme veya bu durumların farklı kombinasyonları olabilir. İskemi, anormal enerji tüketimi, iskemi ve nörohormonal bozukluklar KY'nin ilerlemesinde rol oynayabilir (1).

KY'nin temel belirtileri dispne ve halsizliktir ve her iki anormallik de, etkilenen bireylerde fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Fakat bu iki belirtiden herhangi birinin klinik olarak baskın belirti olması şart değildir. Bütün hastalar, hastalığının gidişatı esnasında aşırı yüklenmeye maruz kalmadıkları için, kalp yetersizliği terimi, eskiden kullanılan konjestif kalp yetersizliği terimine tercih edilir (2)

KY, nispeten yaygın bir bozukluktur ve prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ne rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde ≥%10'a kadar yükselmektedir (3)

KY, anatomik olarak sağ ve sol kalp yetersizliği, klinik tablonun meydana geliş hızına göre akut ve kronik kalp yetersizliği , atım hacmine göre düşük ve yüksek debili kalp yetersizliği olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca fonksiyonel olarak; KY'ne neden olan sebep, kanın fırlatılmasında kusura yol açan bir sistolik fonksiyon anormalliği ise sistolik kalp yetersizliği, ventriküler dolumda kusura yol açan bir diyastolik fonksiyon anormalliği ise diyastolik kalp yetersizliği şeklinde sınıflandırılır. Sistolik kalp yetersizliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak, diyastolik kalp yetersizliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olarak da tanımlanmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon

fraksiyonu (EF); atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması ile elde edilir), diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir (4).

Farklı KY tiplerini tanımlamak için kullanılan farklı terimler mevcuttur. KY terimi -hasta tedavi sonrası asemptomatik olsa da- New York Kalp Cemiyeti (NYHA) işlevsel sınıflamasına gore derecelendirilen semptomatik bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Tipik KY belirti ve bulgularının hiçbir zaman gözlenmediği bir hasta, asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu (ya da altta yatan kardiyak bozukluk) ile tanımlanmaktadır. Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla kronik kalp yetersizliği olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için stabil terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı kalp yetersizliği kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde akut olarak meydana gelebilir. Dekompanse kalp yetersizliğinin ciddi prognostik önemi vardır. Yeni (de novo) kalp yetersizliği, örneğin akut miyokart infarktüsünün sonucu olarak akut bir şekilde ortaya çıkabilir ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide subakut (tedricen) olarak karşımıza çıkabilir. Bu klinik tablo devam edebileceği gibi, iyileşerek hasta kompanse hale de gelebilir (1).

Semptomların ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi temel alan New York Kalp Cemiyeti'nin ilk olarak 1928'de tanımladığı ve son olarak 1994 yılında revize ettiği fonksiyonel sınıflama neredeyse tüm randomize KY tedavi çalışmalarında hasta seçimi için kullanılmıştır ve bu yüzden etkin tedavilerden fayda gören hastaları tanımlamak için de kullanılır (5). Bu sınıflamaya göre hastalar 4 sınıfta değerlendirilir. Sınıf I hastalarda fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur ve olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz. Sınıf II hastalarda ise hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf III hastalarda belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf IV hastalar, rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdüremezler, dinlenme sırasında belirtiler olabilir ve herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlıkları artar.

Anamnez ve fizik muayene, KY hastasının klinik durumunu belirlemede, uygun tedaviyi seçmede ve ayarlamada kullanılan klasik metodlardır. Fakat belirti ve bulguların değerlendirilmesinde, gözlemciler arasında ciddi farklılıklar izlenebilir. Daha doğru bir şekilde kanıta dayalı tedavilerin uygulanabilmesi için klinik durumu değerlendirmede objektif metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. 6 dakika yürüme testi (6dyt), kardiyak hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmede önemli bir ölçüm yöntemidir (6). 6dyt; basit, non-invaziv, detaylı teçhizat ve ileri teknoloji gerektirmeyen bir testtir. Kolay uygulanabilir bir test olmasının yanı sıra, KY olan popülasyonda günlük fiziksel aktiviteyi temsil etmede maksimal stres testine göre daha başarılıdır. Aynı zamanda prognoz açısından bilgi ve tedaviyi yönlendirmede katkı sağlamaktadır (7).

KY hastalarında, hastalığın meydana getirdiği kısıtlılığı değerlendirmek için basit ve objektif bir test olan, 6dyt kullanılmaktadır. 6dyt; kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, nöromusküler birimlerin ve kas metabolizmasının da içinde olduğu bütün sistemlerin global olarak değerlendirilmesini sağlar. Yürümek, çok ciddi derecede bozulmuş kliniği mevcut olan hastalar dışında hemen hemen herkes tarafından günlük gerçekleştirilen bir aktivitedir (8).

6dyt; fizyolojik, psikolojik ve sağlık skorları ile ilişkili bulunmuştur ve testin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (7, 9). Fakat bu çalışmalarda düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF $\leq$ % 35) stabil KY populasyonunda 6dyt mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasındaki korelasyon hakkında yeterince veri bulunmamaktadır.

Amacımız spesifik olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF $\leq$ %35) stabil KY hasta grubunda 6 dakika yürüme testi mesafesi ve New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı korelasyonunu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği

2.1.1. Kalp Yetersizliğinin Tarihçesi ve Tanımı

Kalp yetersizliğinin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. Antik Yunan, Mısır, Hint dönemlerinde kalp yetersizliğine ait bilgilere rastlanılmaktadır. Romalıların tedavide yüksük otunu kullandıkları bilinmektedir. Digitallerin bilimsel kullanılması hakkında William Withering'in yazıları 1785 yılına rastlamaktadır (10).

Günümüzde, KY; normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (4).

KY terimi farklı terimlerle karışabilmektedir. Miyokardiyal yetmezlik terimi sıklıkla sistolik veya diyastolik disfonksiyonu anlatmak için kullanılır, miyokardiyal yetmezlik asemptomatik olabildiği gibi, KY'ne de ilerleyebilir. Dolaşım yetmezliği terimi KY ile eş anlamlı değildir. Kalbi ilgilendirmeyen birçok durumda (örneğin; hemorajik şok) dolaşım kollapsı ve sonucunda dolaşım yetmezliği meydana gelmesine rağmen kardiyak fonksiyon korunur ve KY izlenmez. Kardiyomiyopati ve sol ventrikül disfonksiyonu, KY'ne yol açabilen, yapısal veya işlevsel ya da her iki tür anormalliklerini tanımlayan daha genel terimlerdir (1).

Kardiyak fonksiyon bozukluklarının şiddet anlamında geniş bir spektrumu, KY tanımı içinde yer alır. Bu aralıkta yer alan en hafif bozukluk sadece stres esnasında ortaya çıkar. En ileri hastalık formunda ise kalbin pompalama fonksiyonu, eksternal destek olmaksızın yaşamı sürdüremeyecek kadar azalmıştır. KY tanısının Framingham çalışmasından çıkarılmış yararlı kriterleri, KY'nin klinik bir tanı olduğunu vurgulamaktadır. Bu çalışmadaki KY tanısı, iki major veya bir major ve iki minör kriterin aynı anda bulunmasını gerektirmiştir. Minör kriterler, ancak başka bir tıbbi rahatsızlığa atfedilemedikleri zaman kabul edilebilir. (11). KY için Framingham kriterleri tablo 2.1.'de belirtilmiştir.

Tablo 2.1. Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri (1)

Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri*
Major Kriterler
Paroksismal Noktürnal Dispne ya da ortopne
Boyun ven distansiyonu
Raller
Kardiyomegali
Akut pulmoner ödem
S3 gallop (üçlü ritim)
Artmış santral venöz basınç > 16 cm H_2O
Hepatojuguler reflü
Minör Kriterler
Ayak bileği ödemi
Gece öksürüğü
Eforla gelen dispne
Hepatomegali
Plevral effüzyon
Maksimal değerin üçte biri oranında vital kapasite azalması
Takikardi (atım hızı > 120/dakika)
Major ya da Minör Kriterler
Kalp yetersizliği tedavisine yanıt olarak kilo kaybı > 4,5 kg

KY'nde kliniği, fonksiyonel bozukluğun yerini veya türünü temel alan farklı tanımlamalar yapılmıştır.

Klinik olarak KY, kalpteki yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanan, tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendrom şeklinde tanımlanabilir. KY belirtilerinin çoğu su ve sodyum tutulumuna bağlıdır ve diüretik tedaviyle hızla çözülebileceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda belirtiler görülmeyebilir. Bu yüzden KY tanısının temelinde altta yatan kardiyak nedenin gosterilmesi yatar. KY

belirti ve bulgularının çoğu ayırt ettirici değildir ve bu nedenle KY tanısı koymak oldukça güç olabilir (11-16).

2.1.2. Kalp Yetersizliğinin Prevalans ve İnsidansı

KY'nin prevalansı ve insidansı, epidemik oranlara yaklaşmaktadır. Bütün dünyada yaklaşık 23 milyon KY hastası olduğu, bu rakamın Amerika Birleşik Devletleri'nde 4,7 milyon civarında olduğu (popülasyonun % 1,5-2'si) tahmin edilmektedir. Yaklaşık olarak her yıl 550.000 yeni olguya tanı konulduğu tahmin edilmektedir. Avrupa popülasyonundaki oranlar Amerika Birleşik Devletleri rakamlarına benzerlik göstermekte; % 0,4 ila % 2 arasında izlenmektedir (1, 3, 17).

KY prevalansı, yaşla doğru orantıda eksponansiyel bir artış izler ve 65 yaş üstü bireylerin % 6-10'unu etkiler. Bir çalışmaya göre kadınlarda KY'nin toplam insidansında azalma izlenmiş, fakat bu azalma erkeklerde izlenmemiştir (18). Yine de kadınlar, daha uzun yaşam süreleri nedeniyle bütün KY hastalarının % 50'sini oluştururlar. Kuzey Amerika ve Avrupa'da, 40 yaşında bir bireyde yaşam boyu KY meydana gelme riski beşte bir oranındadır. Kalp yetersizliği prevalansındaki artışın nedenlerinden biri; miyokard infarktüsü, kapak hastalıkları ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıklarda yeni tedavilerin geliştirilmesi ve bu gelişimlerin hastanın yaşam süresini uzatmasıdır. Gelişmekte olan ülkelerde, popülasyon bazlı çalışmaların eksikliğinden dolayı KY prevalansı hakkında yeterince bilgi mevcut değildir (19).

Türkiye'de KY prevalansını ve prediktörlerini araştırmak adına yapılmış bir çalışma olan, 35 ve üzeri rastgele seçilen 4650 kişi ile yapılan HAPPY çalışmasında; erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı mutlak değerleri sırasıyla %2.9 ve %4.8; tahmini değerleri ise sırasıyla %6.9 ve %7.9 olarak saptanmıştır. EF %50'nin altında olan KY hastalarının prevalansı erkeklerde, EF $\geq$ %50 olan KY hastalarının prevalansı ise kadınlarda daha yüksek olarak saptanmış ve genel toplamda KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı her iki cinsiyet arasında benzer saptanmıştır (20).

Çalışmanın diğer bir sonucu olarak, Türkiye'de erişkinlerde KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu prevalansı, daha genç bir nüfus

barındırmasına karşın batılı ülkelerden daha yüksek saptanmıştır. Diğer ülkeler için kanıtlanmış KY risk faktörleri ülkemiz için de geçerli görülmüştür ve KY ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu popülasyonları diğer ülkelerle benzer demografik özelliklere ve risk faktörlerine sahip olduğu izlenmiştir. Çalışma sonucunda; asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun erken tanı ve tedavisi ile bu disfonksiyonun KY'ne ilerlemesinin engellenmesi ülkemizdeki KY prevalansını anlamlı olarak azaltacağı düşünülmüştür (20).

2.1.3. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri

KY nedenleri iki ana sınıfta değerlendirilebilir. Birinci sınıfta kalp yetersizliğinde altta yatan nedenler ve ikinci sınıfta kalp yetersizliğini hızlandıran nedenler bulunur. Altta yatan nedenler; miyokardı, periferik ve koroner damarları, kalp kapakçıklarını ve perikardı etkileyen çeşitli faktörlerdir. Bu faktörler, artmış hemodinamik riske, artmış miyokardiyal strese veya koroner yetersizliğe yol açan konjenital ya da kazanılmış yapısal anormallikler olarak açıklanabilir. Kalp yetersizliğini ağırlaştıran yada hızlandıran nedenler ise kalp yetersizliği ataklarının % 50-90'ında klinik durumun kötüleşmesine neden olan faktörlerdir. Bu faktörler, hemodinamik bozukluk meydana getiren veya miyokardiyal oksijen tedarikinin azalmasına yol açan ve sonuçta anormal miyokard yapısı ve fonksiyonuna sebep olan nörohormonal, biyokimyasal veya genetik yolaklar ile ilgilidir (1, 21, 22). Altta yatan nedenlerin önemli bir kısmı tablo 2.2.'de belirtilmektedir.

Sık rastlanan dekompanzasyon nedenlerinin başında hastanın tuzsuz diyet ve ilaç uyumunun olmaması gelir. Stabil giden bir hasta dekompanze olunca yeni iskemik olay, yeni meydana gelen aritmi, kan basıncı regülasyonunun bozulması, infeksiyonlar, infektif endokardit, miyokardit, pulmoner tromboemboli, tiroid hormon bozuklukları, beslenme bozuklukları, anemi, alkol tüketimi, kokain kullanımı, aşırı sıvı alımı, kan transfüzyonu yada sıvı replasmanına sekonder volüm yükü, non steroid anti inflamatuar ilaçların kullanımı, fiziksel, duygusal yada çevresel stres, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme gibi durumları akla getirip, altta yatan sebebe yönelik tanı ve tedavi yaklaşımı yapılması gerekmektedir (1).

Tablo 2.2. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri (1)

Miyokardiyal hastalık
Koroner arter hastalığı
• Miyokardiyal İnfarktüs*
• Miyokardiyal iskemi*
Kronik basınç yükü
• Hipertansiyon*
• Obstrüktif valvüler hastalık*
Kronik hacim yükü
• Regürjitan valvüler hastalık • İntrakardiyak (soldan sağa) şant • Ekstrakardiyak şant
Non-iskemik dilate kardiyomiyopati
• Ailesel yada genetik hastalıklar • İnfiltratif hastalıklar* • Toksin yada ilaçlara bağlı hasar • Metabolik hastalık* • Viral yada diğer infeksiyöz ajanlar
Aritmiler
• Kronik bradiaritmiler • Kronik takiaritmiler
Akciğer-Kalp Hastalıkları
• Kor pulmonale • Pulmoner vasküler hastalıklar
Yüksek debili durumlar
Metabolik hastalıklar
• Tirotoksikoz • Beslenme hastalıkları (Beriberi)
Artmış kan akımı ihtiyacı
• Sistemik arteriovenöz şant • Kronik anemi

*Aynı zamanda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği için de bir neden teşkil eder.

2.2. Kalp Yetersizliğinin Tipleri

KY anatomik olarak sağ ve sol KY, klinik tablonun meydana geliş hızına göre akut ve kronik KY , atım hacmine göre düşük ve yüksek debili KY olarak sınıflandırılabilir. Günümüzde kronik KY, tedavi algoritmalarındaki büyük farklılıklar sebebiyle DEF-KY (sistolik) ve KEF-KY (diyastolik) olarak incelenmektedir. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için kararlı stabil KY tabiri kullanılırken, bu şartların sağlanamadığı hastalar için instabil KY tabiri kullanılır (1, 4).

2.2.1. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

KY belirtileri, hastalığın meydana geliş hızı ve bu esnada kompensatuar mekanizmaların etkin hale gelebilmesi için ve sıvının interstisyel aralıkta birikmesi için yeterli süre olup olmamasına bağlıdır. Akut KY, ciddi bir ani anatomik veya fonksiyonel anormallik, kardiyak debide belirgin bir düşme ile karakterizedir. Bu durum, yetersiz organ perfüzyonuna veya etkilenen ventrikülün ardındaki venöz yatağın akut konjesyonuna neden olur. Sonuçta bu konjesyondan kaynaklanacak semptomlar meydana gelir. Kronik KY'nde ise, aynı anatomik veya fonksiyonel anormallik, kademeli olarak meydana gelir. Hasta akut tabloyu atlatırsa, kardiyovasküler yeniden biçimlenme ve nörohormonal aktivasyon gibi adaptif mekanizmalar devreye girmeye başlar. Bu adaptif mekanizmalar kardiyak debideki azalmayı ve anatomik anormalliği hastanın daha kolay tolere edebilmesini sağlar. Kronik KY olan bir hastada kliniğe akut KY eklenebileceği gibi, miyokard infarktüsü (MI) geçiren bir hasta akut KY'ne girip, bu tablodan kurtulup ömür boyu kronik KY hastası olabilir (1).

2.2.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Fonksiyonel olarak; KY'ne neden olan sebep, kanın fırlatılmasında kusura yol açan bir sistolik fonksiyon anormalliği ise sistolik KY, ventriküler dolumda kusura yol açan bir diyastolik fonksiyon anormalliği ise diyastolik KY şeklinde

sınıflandırılır. Sistolik KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY) olarak, diyastolik KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) olarak da tanımlanmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF); sol ventrikül atım hacminin (sol ventrikül diyastol sonu hacminden sol ventrikül sistol sonu hacminin çıkarılması ile elde edilir), sol ventrikül diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir. KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür. Sistolik KY veya düşük EF olan hastalarla yapılan temel klinik çalışmalara genellikle EF ≤%35 olan hastalar dahil edilmiştir. EF değeri %35-50 arasındaki hastalar bir 'gri alanı' temsil etmektedir ve büyük olasılıkla öncelikli olarak hafif sistolik işlev bozukluğuna sahiptirler (4).

Diyastolik KY'nde etkilenen ventrikülün kanı alma yeteneği yavaşlamış veya yetersiz ventrikül gevşemesine bağlı bozulmuştur. Bu bozukluk, akut iskemideki gibi geçici veya amiloidoz gibi infiltratif durumlara sekonder restriktif kardiyomiyopatide veya miyokard hipertrofisinde olduğu gibi kalıcı olabilir. Sistolik KY'nin klinik belirtileri yetersiz kardiyak debi veya tuz ve su retansiyonundan kaynaklanır. Diyastolik KY'nin klinik belirtileri ise, pulmoner veya sistemik venöz konjesyon veya her ikisine birden yol açan ventriküler dolum basınç yüksekliğinden kaynaklanmaktadır. KY hastalarının birçoğunda sistolik ve diyastolik KY beraber bulunurken, bazı hastalarda izole sistolik veya izole diyastolik KY de bulunabilir. Örneğin, akut masif MI veya pulmoner tromboembolizmli hastalarda izole sistolik KY gözlenebilirken, hipertrofik veya restriktif kardiyomiyopatili hastalarda izole diyastolik KY gözlenebilir (1, 23-26).

Diyastolik KY tanısı, sistolik KY tanısından daha zor konulmaktadır. Çoğunlukla KY semptomları ile karışan diğer potansiyel non kardiyak nedenlerin dışlanmasını gerektirir. Çalışmalar, DEF-KY'nin insidansının giderek artmakta olduğunu ve hastaneye yatan hastalar arasında DEF-KY nedeniyle gerçekleşen yatışların oranının yükselmekte olduğunu göstermektedir (27). Popülasyon genelinde DEF-KY hastaları, sıklıkla hipertansiyon öyküsü olan yaşlı kadınlardan oluşmaktadır. Obezite, koroner arter hastalığı (KAH), atrial fibrilasyon (AF), diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi DEF-KY hastalarında oldukça sık gözükmekle birlikte, geniş randomize kontrollü çalışmalarda, hipertansiyon (HT), DEF-KY hastalarında % 60 ila 89 arası izlenmektedir (28).

Kombine sistolik ve diyastolik KY'nin en sık nedeni kronik iskemik kalp hastalığıdır. Kronik iskemik kalp hastalığında, sistolik KY'nin nedeni, hem geçirilmiş infarktüse sekonder kontraktilite kaybı, hem de geçici iskeminin tetiklediği akut kontraktilite kaybıdır. Diyastolik KY, normal ve genişleyebilen miyokardın yerine, genişleyemeyen fibröz skar dokusunun meydana gelmesi ve iskemi sırasında diyastolik genişleyebilme yeteneğinin akut olarak bozulması nedeniyle ventrikül kompliyansının azalmasına bağlıdır. Sistolik ve diyastolik KY, farklı mekanizmalarla KY sürecinde rol oynamaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu, bu sıklıkla beraber ve bazen de izole seyreden iki antiteyi tanımlamada birkaç ortak ve farklı koşullar önermiştir (Tablo 2.6.) (4).

Tablo 2.3. Sistolik (DEF-KY) ve Diyastolik (KEF-KY) Yetersizliği Tanısı (4)

Kalp Yetersizliği Tanısı
DEF-KY tanısı icin üç koşulun karşılanmış olması gerekir
1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulguları *
3. Düşük sol ventrikül EF
KEF-KY tanısı icin dört koşulun karşılanmış olması gerekir:
1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulguları *
3. Normal veya sadece hafifçe azalmış sol ventrikül EF ve dilate olmayan sol ventrikül
4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi/sol atrium genişlemesi) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu

DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KY: Kalp yetersizliği, *Kalp yetersizliğinin erken evresindeki (ozellikle KEF-KY hastalarında) ve diüretik tedavisi alan hastalarda bulgular görülmeyebilir.

2.2.3. Stabil ve Dekompanse Kalp Yetersizliği

Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar icin stabil (kararlı) KY terimi kullanılmaktadır. Bir başka deyişle kompanse KY de

denebilir. Eğer kronik stabil KY kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir. Dekompanse KY'nin ciddi prognostik önemi vardır. Yeni (de novo) KY, örneğin akut MI'nün sonucu olarak akut bir şekilde ortaya çıkabilir ya da bilinmeyen bir süredir asemptomatik kardiyak işlev bozukluğu olan bir kişide subakut (tedricen) olarak karşımıza çıkabilir. Bu klinik tablo devam edebileceği gibi, iyileşerek hasta kompanse hale de gelebilir (4).

2.4. Kalp Yetersizliği için Kullanılan Bazı Evreleme ve Sınıflandırmalar

2.4.1. ACC / AHA Kalp Yetersizliği Evrelemesi

Bu evreleme sisteminde KY'nin meydana gelişi ve progresyonu birlikte ele alınır. Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (ACC/AHA) ortaklaşa yayınladığı bu evreleme sisteminde, KY hastaları 4 evrede incelenir. İlk 2 evre (A ve B), asemptomatik ve KY'nin meydana gelişi için risk taşıyan bireylerden oluşur. Örneğin HT, KAH veya DM'lu hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu görülmemesine rağmen evre A'da sınıflandırılırken, evre B hastaları yapısal kalp hastalığı olan (örneğin sol ventrikül hipertrofisi veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu) ancak asemptomatik bireyleri kapsamaktadır. C ve D evreleri semptomatik KY hastalarını kapsar (11).

Tablo 2.4. Kalp Yetersizliğinin Evreleri (2)

Evre	Açıklama
A	KY meydana gelişi ile güçlü ilişkileri olan durumların varlığı nedeniyle KY meydana gelişi için yüksek risk Perikardın, miyokardın veya kalp kapaklarının tanımlanmış, yapısal veya işlevsel herhangi bir anormalliği yok KY belirtileri veya semptomlarına ilişkin öykü yok
B	KY meydana gelişi ile sıkı ilişkili yapısal kalp hastalığının varlığı KY belirtileri veya semptomlarına ilişkin öykü yok
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili mevcut veya geçmişteki KY semptomları
D	İleri yapısal kalp hastalığı ve maksimal ilaç tedavisine rağmen istirahatte belirgin KY semptomları Özel girişimler gerektirir

2.4.2. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Fonksiyonel Sınıflaması

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması, ilk olarak 1928 yılında tanımlanmış ve en son 1994 yılında revize edilmiştir . Hastalar fiziksel aktivitelerine göre I'den IV'e kadar sınıflandırılmaktadır. KY semptomları genellikle bozulmuş egzersiz toleransı ile ilgilidir. Egzersiz intoleransının semptomları, NYHA fonksiyonel sınıflaması ile değerlendirilebilir (5, 29).

Tablo 2.5. Semptomların ciddiyetini ve fiziksel aktiviteyi temel alan NYHA fonksiyonel sınıflaması (29)

NYHA Sınıfı	Özellik
I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcut. Hasta, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcut. Hasta, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergersi ve risk belirleyicisi olmaktadır. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır. NYHA sınıflamasını hastalığın ciddiyeti ve mortaliteyle ilişkili olmasına rağmen bazı sınırlılıkları söz konusudur. Örneğin; aynı yapısal kalp hastalığında olan bir kişi zaman içerisinde sınıf IV'ten, sınıf III veya sınıf II'ye gerileyebilmektedir. Dolayısıyla farklı fonksiyonel sınıflarda, yapısal kalp hastalığının boyutu bilinmiyorsa eksik değerlendirme ve tedaviye neden olabilmektedir. Ayrıca

fonksiyonel sınıflandırmanın değerlendirmesinde, gözlemciler arası, ciddi derecede farklılıklar izlenmiştir (29-31).

KY semptomlarının şiddeti, ilaç değişikliği yapılmadan yada ventrikül fonksiyonlarında düzelme olmadan ilaç tedavisiyle değişebilir. Bunun sonucunda hastanın fonksiyonel sınıfı da değişebilir. Fonksiyonel kapasitenin bu şekilde değişebilmesi, NYHA sınıflamasının diğer sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Buna karşın yapısal ve fonksiyonel değişikliklerdeki düzelme çoğu zaman belirgin semptomatik düzelmeyle birliktelik göstermektedir (32).

KY'nin progresif bir hastalık olduğu göz önüne alınarak önerilen ACC / AHA KY evreleme sistemi, daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlar. Fakat, NYHA sınıflaması yerine değil, risk ve tedavi yönlendirmesinde tamalayıcı bir unsur olmaktadır. NYHA sınıflamasında, evrelere göre bir ilaç tedavisi söz konusu değildir. ACC / AHA KY evreleme sisteminde her evreye göre tedavi seçenekleri belirlenmiştir. Evre C grubu için önerilen tedaviler hasta NYHA sınıf I olsa bile uygun ve olması gereken bir tedavi olacaktır (32).

2.5. Kalp Yetersizliğinin Klinik Belirtileri

KY'nin ana belirtileri, nefes darlığı, egzersiz dispnesi, ortopne, paroksismal noktürnal dispne (PND) ve akut pulmoner ödem olarak ilerleyici biçimde oluşabilir. KY'nin tipik olan diğer klinik belirti ve bulguları halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması, gece gelen öksürük ve periferik (ayak bileği, sakral, skrotal) ödemdir (1).

Sağlıklı bir bireyde de efor dispnesi izlenebilir. Fakat KY hastasındaki fark, semptomu tetiklemek için gerekli aktivite derecesinin daha düşük olmasıdır. KY ilerledikçe, daha hafif egzersiz temposunda semptomlar ortaya çıkmaya başlar. İmmobiliteye neden olan yada hastanın sedanter yaşamasına sebep olacak herhangi bir rahatsızlık halinde ise efor dispnesi bulunmayabilir (11).

Ortopne; basitçe düz yatarken meydana gelen dispne olarak tanımlanabilir. Sırt üstü yatmakla, kan ekstratorasik kompantmandan intratorasik kompartmana yer değiştirir. Sağlam bir sağ ventrikül aracılığıyla bu kan her ne kadar sol ventriküle ulaşsa da, KY'ne girmiş bir sol ventrikül bu kan hacmini kabul edemez ve dışarıya

pompalayamaz. Bu nedenle, pulmoner venöz basınç ve pulmoner kapiller uç basıncı artar. Bu durum da interstisyel ödeme, pulmoner kompliyans kaybının azalmasına, hava yolu direncinin artmasına ve nefes darlığına neden olur. Sırt üstü uzanmakla birkaç dakika içinde meydana gelmesi ve oturur pozisyona geçmekle beş dakika içinde kaybolması ortopnenin tipik özelliğidir (1, 11, 33).

Trepopne; ortopnenin nadir ve sol lateral pozisyonda ortaya çıkan şeklidir. Bu pozisyon esnasında büyük damarlarda meydana gelen distorsiyon sonucu oluştuğu düşünülmektedir. İleri KY bulunan hastalarda bozulmuş sol ventrikül doluşu ile ilişkilidir. Bu hastaların, sağ lateral dekübit pozisyonda uyuma tercihlerinin sebebi trepopne ile ilişkilendirilmektedir (34).

Paroksismal noktürnal dispne; genellikle gece, yattıktan iki ila beş saat sonra ortaya çıkan ve hastaları aniden, endişe içerisinde, boğulma duygusu ile uyandıran ve sıklıkla öksürük, wheezing ve terlemenin eşlik ettiği oturunca yaklaşık yarım saatte geçen dispne nöbetidir. Hasta huzursuzdur ve kalkıp dolaşma ihtiyacı yada percereyi açıp daha fazla hava soluma ihtiyacı hisseder. PND'nin nedeni alt ekstremitelerdeki interstisyel ödem sıvısının sırt üst yattıktan sonra yavaş yavaş intravasküler alana geçişi sonucu kalbe olan venöz dönüşün artmasıdır. Bu artış sol ventrikül disfonksiyonu nedeniyle pulmoner vasküler yatakta volüm ve basınç artışına, sonuçta da pulmoner ödeme neden our. Uyku esnasında sol ventrikül adrenerjik desteğinin azalması sonucu meydana gelen solunum depresyonu da PND meydana gelişine eşlik eden bir faktördür. Ayrıca sırt üstü yatınca diyafragmanın toraksa doğru yer değiştirmesi de toraks içi basıncı artırarak PND meydana gelişinde rol oynamaktadır (1, 11).

İstirahat dispnesi; oturma esnasında hissedilen ve sırt üstü yatmakla şiddetlenen dispnedir. Solunum içi çok artmıştır ve kalp debisi oldukça düşmüştür. Hipoksemi, asidoz ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu ileri KY hastalarındaki istirahat dispnesinden sorumludur (11).

Pulmoner alveoler ödem; ani başlangıçlı, öksürük, pembe renkli köpüklü balgam, takikardi, santral siyanoz, hışıltılı solunum, soğuk ve soluk deri eşliğindeki ağır dispnedir. Hasta ölüm korkusu içindedir. Sol KY'nin en ağır semptomudur. İntravasküler basıncın alveolo-kapiller membranı aşması ile alveoller içine lenfatik drenajı aşan miktarda sıvı transudasyonu sonucu gelişir (35, 36).

Halsizlik ve güçşüzlük**,** azalmış kardiyak debinin sonucu olarak iskelet kaslarının kötü perfüzyonu ile ilişkilidir. Bu perfüzyon bozukluğu, bozulmuş akım aracılı vazodilatasyonla, iskelet kaslarında değişmiş metabolizmayla, inflamatuar sitokinlerin aktivasyonuyla ve kötü beslenmeyle ilişkilidir. KY'ne eşlik edebilen hipotansiyon, hipovolemi ve hipotansiyon da halsizlik ve güçsüzlükten sorumlu olabilir. KY hastalarındaki halsizliğin bir nedeni de anemidir ve aneminin sıklığı KY hastalarının % 4 ila % 55'i arasında değişir (37-40). .

KY hastalarında idrar oluşumu, hasta ayakta ve aktif iken gün boyunca baskılanır. Hasta gece sırt üstü pozisyonda dinlendiğinde, renal vazokonstriksiyon azalır ve idrar oluşumu artar. Ayrıca yatar pozisyonda sol atriyum basıncının artması ile oluşan natriüretik peptid salınımı da noktüri meydana gelmesinde etkili olur. Noktüri, KY sürecinde nispeten erken görülebilir ve hastaların yaşam kalitesini etkilediği için sorun olabilir. Oligüri, ileri KY'nin bir belirtisidir ve aşırı derecede azalmış kardiyak debinin sonucu olarak idrar oluşumunun baskılanması ile ilişkilidir (11).

İleri KY'nde, yaşlı hastalarda, özellikle altta yatan serebrovasküler hastalığı bulunanlarda konfüzyon, bellek kaybı, anksiyete, baş ağrısı, uykusuzluk, korkulu rüyalar ve nadiren dezoriyentasyon, delirium hatta halüsinasyon ile birlikte psikoz görülebilir. Elektrolit bozuklukları ve artan toksik metabolitler de serebral semptomlara sebep olabilir. Bir çalışmada, KY olan hastalarda, major ve minör depresyon oranları sırasıyla % 37 ve % 22 olarak tespit edilmiştir (41, 42).

İzole sağ KY'nde**,** nefes darlığı sol KY'nde olduğu kadar belirgin değildir. Bunun nedeni genellikle pulmoner konjesyonun eşlik etmemesidir. Sağ KY, konjestif hepatomegali, sağ üst kadranda veya epigastriumda genellikle künt bir ağrı ve ağırlık olarak tarif edilen klinik tabloyla seyreder. Karaciğerin veya gastrointestinal sistemin konjesyonuna bağlı anoreksi, bulantı, şişkinlik, yemeklerden sonra dolgunluk hissi ve konstipasyon gibi semptomlar izlenebilir. Ödem sıvısının periton boşluğunda birikmesi ile oluşan asit de karında şişkinlik hissine yol açabilir (11).

KY'nde öksürük, pulmoner venöz hipertansiyon, pulmoner interstisyel ve alveoler ödem sonucunda trakeobronşiyal solunum yollarında meydana gelen sekresyon ve ödem nedeniyle oluşur. Dispne gibi egzersiz sırasında veya yatar pozisyonda oluşur ve KY tedavisi ile düzelir. KY hastalarında, balgam çıkartmayan

bir öksürük sıklıkla dispne eşdeğeri olarak yorumlanırken, sırt üstü uzanmış pozisyonda bir öksürük ortopne eşdeğeri olarak yorumlanır. Kuru öksürük, sol KY'nin ilk ve tek bulgusu olabilir (11).

KY hastalarında çarpıntı, bir kompansasyon mekanizması olan sinüs takikardisinin, ventriküler ve atrial erken vuruların, atrial fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon gibi ritm bozukluklarının bir sonucu olarak görülebilir. Bazen yüksek ventrikül hızlı atrial fibrilasyona bağlı çarpıntı şikayeti hastayı hekime getiren ve KY tanısı konulmasına sebep olan ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Kronik KY hastasında ise yeni meydana gelen atrial fibrilasyon atağı stabil bir hastanın dekompansasyonuna yol açabilir (11).

2.6. Kalp Yetersizliğinde Fizik Muayene Bulguları

KY'nde fizik muayene bulguları, tıpkı semptomları gibi yetersizliğin derecesine, hastanın kompanse yada dekompanse oluşuna ve yaşına, eşlik eden hastalıklara ve hastalığın süresi gibi birçok faktöre göre büyük değişiklikler göstermektedir. KY'nin fizik muayene bulguları, bütün sistemlerin dikkatli bir incelemesini gerektirmektedir (11).

Dekompanse KY'nde, düşük kalp debisine bağlı olarak cilt kirli, soluk bir renkte olabilir. İleri KY hastalarında bitkin ve kaşektik bir yüz görünümü olabilir. Akciğer ödemindeki bir hastada düşük kalp debisi ve sempatik aktivasyona bağlı olarak ciltte solukluk, soğukluk, terlemeyle birlikte hipoksi ve periferik staza bağlı siyanoz görülebilir (11).

Alveollere ve hava yollarına sıvı geçişi sebebiyle akciğerlerde raller duyulabilir. Yetersizliğin şiddetiyle orantılı olarak raller akciğer bazallerinden, akciğer apeksine kadar duyulabilir. Normalde, plevral venler sistemik ve pulmoner venöz sisteme drene olurlar. KY hastalarında sistemik ve pulmoner venöz sistemde basınç yüksek olduğu için plevral effüzyon meydana gelir. Effüzyon bölgelerinde solunum sesleri azalmıştır. Sıvı miktarı 200-250 ml'yi aştığında perküsyonda matite alınır (11).

Kardiyak wheezing (hışıltılı solunum), PND'ye, akciğer ödemine ve efor dispnesine eşlik edebilen bir fizik muayene bulgusudur. Bronşiyal ödem ve ona eklenen bronkospazm sonucu izlenir (11).

Cheyne-Stokes solunumu (Düzensiz solunum); hiperpne (aşırı derin ve hızlı solunum) ve apne dönemlerinin sürekli olarak birbirini izlediği periyodik bir solunum şeklidir. Sol ventrikül yetersizliği ile birlikte solunum merkezinin karbondioksite duyarlılığının baskılanması nedeniyle meydana gelir. Önce solunum yüzeyeldir, gittikçe solunumun derinliği ve hızı artar ve hiperpne gözlenir. Sonrasında solunum hızı ve derinliği gittikçe azalır ve süresi 15 saniye ve daha fazla sürebilen bir apne dönemi meydana gelir. Apne esnasında hipoksi ve hiperkapni meydana gelir. Bu durum baskılanmış olan solunum merkezini uyarır; hiperventilasyona, sonuçta da hipokapni ve apneye sebep olur. Cheyne-Stokes solunumu KY'nde kötü prognoz belirtecidir (43, 44).

Kardiyomegali; akut KY'nde gözlenmez, kronik KY'nde sık görülmekle birlikte spesifik bir bulgu değildir. Muayenede palpasyonla kalp tepe atımının sola aşağı doğru yer değiştirdiği ve atım süresinin uzadığı tespit edilir. Günümüzde akciğer grafisi, ekokardiografi gibi görüntüleme yöntemleri, kardiyomegali tanısı için oldukça duyarlıdır (11).

KY hastalarında, kompansasyon mekanizması nedeniyle kalp hızının 90-100/dakika civarında izlenmesi sıktır (11).

Pulsus alternans, sıklıkla ileri KY hastalarında görülebilen, sinüs ritmindeki olgularda her iki nabız vurusundan birinin diğerine göre daha büyük genlikli olmasıdır. Sadece vuruların genliklerinde farklılık mevcuttur. Yüksek doluş basıncı ile gelişen büyük atım hacminin sonraki atım hacmini düşürmesi, bir sonraki nabzın düşük genlikte oluşmasına yol açar. KY'nde atrial fibrilasyon, supraventriküler ve ventriküler ekstrasistoller gibi aritmiler sebebiyle nabız düzensizlikleri sık görülür (45).

Kan basıncı, özellikle DEF-KY hastalarında düşük olma eğilimindedir. Azalmış ejeksiyon nedeniyle sistolik kan basıncı 90-100 mmhg düzeyindedir (11).

Kardiyak muayenede**,** dinlemekle S3 duyulabilir. S3, S2'den yaklaşık 0,15 saniye sonra duyulan, derinden gelen düşük frekanslı bir sestir. S3 gallop, protodiyastolik gallop, ventriküler gallop gibi adlar da verilir. Çocuklarda, gençlerde,

gebelerde fizyolojik olarak duyulabilir. S3 ile birlikte takikardinin bulunması halinde dört nala koşan at sesine benzediği için, gallop ritmi olarak anılır. Yüksek atrium basıncı varlığında oluşan hızlı ventrikül doluşu esnasında ventrikül duvarında meydana gelen ani gerilme S3'ü oluşturur. S3, KY'nin kötü progoz belirteçlerinden biridir (46, 47). Eğer sol ventrikül yetmezliğine ikincil pulmoner hipertansiyon meydana gelirse, P2 sert ve A2'den daha belirgin olarak duyulabilir. Ventriküler ve annüler dilatasyona ikincil mitral ve triküspit yetersizliği meydana geldiğinde de sistolik üfürümler duyulabilir. Bu üfürümler tedavi ile kompansasyon geliştiğinde azalır veya kaybolur (48).

İleri KY hastalarında anemi ve düşük debi nedeniyle yüz ve konjunktivalar soluk izlenir. Aşırı nörohümoral aktivasyona bağlı olarak (özellikle sempatik sinir sistemi) göz kapaklarında retraksiyon meydana gelebilir. Semptomların şiddetine göre burun kanatlarının solunuma katılımı ve perioral siyanoz izlenebilir. Juguler ven inspeksiyonu sağ kalbin yapısal ve fonksiyonel durumu hakkında bilgi verir. Yükselmiş juguler venöz basınç da tıpkı S3 varlığı gibi kalp yetmezliğinde kötü prognoz belirtecidir. Triküspit yetersizliği meydana gelmişse, boyun ven dalgalarından V dalgası belirginleşir ve Y inişi belirginleşir (49).

Batın muayenesinde hepatomagali, asit ve hepatojuguler reflü tespit edilebilir. Hepatojuguler reflü, sağ üst kadranın elle sıkıştırılması sonucu istirahatte normal olan juguler venöz basıncın anormal yükselmesidir. Hepatojuguler reflünün nedeni basınç uygulamasıyla artırılan venöz dönüşün kalbin sağ tarafınca karşılanamamasıdır. Hepatojuguler reflünün izlenmesi sağ ventrikül sistolik disfonksiyonuna işaret eder. Ancak triküspit darlığı, triküspit yetersizliği, konstrüktif perikardit ve amfizemde de hepatojuguler reflü pozitif olabilir. KY'ne bağlı olarak sistemik venöz basınç artışı nedeniyle hepatomegali görülebilir. Eğer hepatomegali akut gelişmişse, karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı olarak, karaciğerde ağrı ve hassasiyet gözlenebilir. KY şiddetliyse, hepatomegaliye splenomegali eşlik edebilir. Peritonu drene eden venlerde basınç artışı asit oluşumuyla sonuçlanabilir (11).

Ödem, KY'nin tipik bulgusu olup sıklıkla pretibial bölgeden başlaması ve gode bırakması temel özelliğidir. Yerçekiminin etkisine bağlı olarak ilk alt ekstremiteden başlar ve zamanla skrotal ve presakral bölgeye yayılabilir. Uzun süre konjesyon bulguları olan hastalarda alt ekstremitelerde özellikle dizin altında venöz dolaşım

bozukluğuna bağlı yaralar, staz dermatiti, hiperpigmentasyon ve ödem izlenebilir. Venöz ülserler, konjesyonun uzun süreli olduğuna ve ayrıca sağ ventrikül basınçlarında uzun süreli artışın var olduğuna işaret eder (50).

Uzun süredir ileri KY olan hastalarda kardiyak kaşeksi sebebiyle tüm ekstremitelerde kas kütlesi kaybı izlenebilir. Hastalar kas kütlesi kaybı nedeniyle güçsüz, yağ dokusu kaybı nedeniyle zayıftırlar. Bu nedenle, hastaların fonksiyonel kapasitelerinde azalma izlenir. Kardiyak kaşeksi, klinik açıdan oldukça önemli bir kötü prognoz belirtecidir . İştahsızlık nedeniyle beslenme bozukluğu, barsak duvarı ödemi nedeniyle besinlerin emiliminde bozulma, katabolizmanın anabolizmadan fazla oluşu, inflamatuar sitokinler ve renal fonksiyon bozukluğuna bağlı kayıplar ve elektrolit imbalansı kardiyak kaşeksinin başlıca nedenleri olarak sayılabilir (51, 52).

2.7. Kalp Yetersizliği Tedavisi

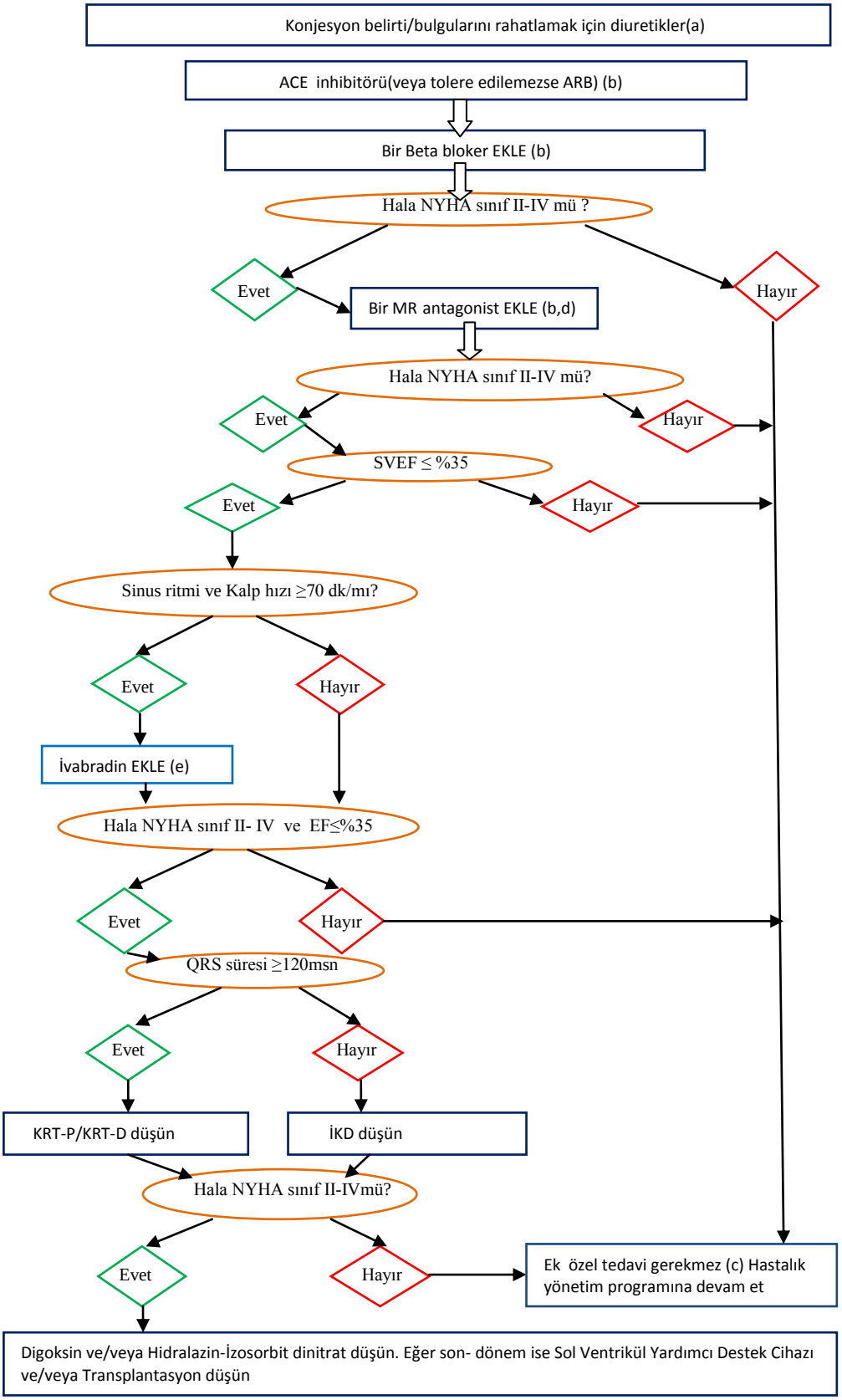
2.7.1. Diyastolik Kalp Yetersizliği Tedavisi

Diyastolik KY'nde etkinliği gösterilmiş bir tedavi yoktur ve bu konuyla ilgili geniş, randomize, plasebo kontrollü çalışmaların sayısı yetersizdir. Mortalite yararının olduğu hiçbir veri yoktur. Volüm yükünü önlemek için sodyum ve su kısıtlaması, altta yatan nedene yönelik tedavi, kan basıncı ve kalp hızı kontrolü ve semptomatik düzelme sağlamak için nitrat ve diüretikler kullanılabilir. Örneğin yüksek ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyonda hız veya ritm kontrolü, obstrüktif uyku apnesinin tanınması ve tedavisi, araya girmiş olabilecek enfeksiyon, anemi, pulmoner emboli gibi tabloların tedavisi, iskemik kalp hastalığı eşlik eden uygun hastalarda revaskülarizasyon gibi müdaheleler hastanın stabilizasyonuna katkıda bulunacaktır (4).

2.7.2. Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi

KY'nde ilaç tedavisinin iki ana amacı vardır. Bunlar semptomların iyileştirilmesi ve prognuzun düzeltilmesidir (53). Bazı ilaçlar yalnızca semptomları iyileştirirken, diğerleri hem semptomları hem de prognozu düzeltirler.

Tablo 2.6. Sistolik Kalp Yetersizliğinde Tedavi Seçenekleri (4)



Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği kılavuzuna göre; konjesyon belirti ve bulgularını düzeltmek adına diüretik alan, aynı zamanda angiotensin converting enzim inhibitörü (ACE inhibitörü) ve beta blokör kullanan bir kronik sistolik KY hastası, mevcut tedavi ile 3 ay takip sonrası yapılan değerlendirmede NYHA fonksiyonel sınıfı I ise ek özel tedavi gerekmezken, tedaviye rağmen sınıf II-IV arası ise bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) eklenmelidir. MRA başlandıktan 3 ay sonra hasta NYHA fonksiyonel sınıf I grubuna dahil olursa veya fonksiyonel sınıf II-IV olup da EF % 35'in üzerine çıkarsa ek özel tedavi gerekmez. MRA tedavisine rağmen fonksiyonel sınıf II-IV arası ise ve EF ≤ % 35 ise hasta ivabradin açısından değerlendirilir. Eğer elektrokardiografide (EKG) sinüs ritmi mevcutsa ve kalp tepe atımı dakikada 70 ve üzerindeyse ivabradin eklenmelidir. Eğer EKG'de sinüs ritmi mevcut değilse yada kalp tepe atımı dakikada 70'in altındaysa fayda görülemeyeceği için ivabradin eklenmez. Bu ivabradin başlanan yada başlanmayan gruptaki hastalar 3 ay sonra tekrar değerlendirilir. Bu değerlendirmede hastalar fonksiyonel sınıf I'e dahil olursa yada EF % 35'in üzerine çıkarsa ek tedavi gerekmez. Bu tedaviye rağmen NYHA sınıf II-IV ve EF ≤ % 35 olan hastalarda EKG'de QRS süresi ölçülmeli. QRS süresi ≥ 120 milisaniye ise kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacemaker (KRT-P) veya kardiyak resenkronizasyon tedavisi defibrilatör (KRT-D) açısından değerlendirilmeli, QRS süresi < 120 milisaniye ise implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (İKD) açısından değerlendirilmelidir. İKD implantasyonu için en az 3 ay optimize edilmiş tedavi sonrası EF'nun ≤ % 35 olması ve hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı II-III olması gereklidir. Hasta NYHA sınıf IV yada III-IV ise bu hasta progresif KY'nden muhtemelen erken kaybedileceği için İKD'den beklenen yararı göremeyecektir. Bu tedavi yöntemleri ile iyileşme gösterip fonksiyonel sınıf I grubuna dahil olan hastaya ek özel tedavi gerekmez. Bu tedavi yöntemlerine rağmen hastalar hala NYHA fonksiyonel sınıfı II-IV arası ise digoksin ve hidralazin / izosorbit dinitrat açısından, eğer hasta son dönem KY hastası ise sol ventrikül yardımcı destek cihazı ve kalp nakli açısından değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (4). ACC / AHA'nın yayınladığı kılavuzunda, KY'nde cihaz tedavi önerileri için Avrupa Kardiyoloji Derneği Kalp Yetersizliği kılavuzuna gore bazı farklılıklar mevcuttur. ACC/AHA evre C KY hastaları için cihaz tedavi önerileri tablo 2.7'de belirtilmektedir (28).

Tablo 2.7. ACC/AHA Evre C KY Cihaz Tedavi Önerileri (28)

Öneri	Sınıfı	Kanıt Düzeyi
Post MI en az 40.günde, EF ≤ %35 olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan ve > 1 yıl yaşam beklentisi olan seçilmiş DEF-KY hastalarının AKÖ'den primer korunmasında İKD önerilir.	I	A
EF ≤ %35, sinüs ritmi, QRS süresi ≥ 150 msn ölçülen sol dal bloğu olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan, NYHA sınıf II-III yada ambulatuar IV hastalarda KRT endikedir.	I	A (NYHA III / IV) B (NYHA II)
Post MI en az 40.günde, EF ≤ %30 olan, > 1 yıl yaşam beklentisi olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alırken NYHA sınıf I olan, seçilmiş DEF-KY hastalarının AKÖ'den primer korunmasında İKD önerilir.	I	B
EF ≤ %35, sinüs ritmi, QRS süresi ≥ 150 msn ölçülen sol dal bloğu dışı ritmi olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan ve NYHA sınıf III yada ambulatuar IV hastalarda KRT kullanılabilir.	IIa	A
EF ≤ %35, sinüs ritmi, QRS süresi : 120-149 msn arası ölçülen sol dal bloğu olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan ve NYHA sınıf II-III yada ambulatuar IV hastalarda KRT kullanılabilir.	IIa	B
KRT, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan, EF ≤ % 35 olan, AF hastalarında faydalı olabilir: a) hastanın ventriküler pacing ihtiyacı varsa yada başka şekilde KRT endikasyonu varsa b) AV düğüm ablasyonu veya hız kontrolü, KRT ile %100'e yakın ventriküler pacinge izin veriyorsa	IIa	B
KRT, EF ≤ %35 olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan ve beklenen ventriküler pacing (>%40) olan, yeni cihaz implantasyonuna yada replasmana giden hastalarda kullanılabilir.	IIa	C
Ani olmayan ölüm için yüksek risk teşkil eden sık hospitalizasyon, düşkünlük, ciddi komorbiditeleri olan hastalarda İKD'lerin sağkalımı anlamlı olarak uzatmada faydası kesin değildir.	IIb	B
EF ≤ %35, sinüs ritmi, QRS süresi 120-149 msn arası ölçülen sol dal bloğu dışı ritmi olan, kılavuzlarca yönlendirilmiş medikal tedaviyi alan, NYHA sınıf III yada ambulatuar IV hastalarda KRT düşünülebilir.	IIb	B
EF ≤ %35, sinüs ritmi, QRS süresi ≥ 150 msn ölçülen sol dal bloğu dışı ritmi olan, kılavuzların yönlendirilmiş tedaviyi alan NYHA sınıf II hastalarda KRT düşünülebilir.	IIb	B
EF ≤ %30, sinüs ritmi, QRS süresi ≥ 150 msn ölçülen sol dal bloğu olan, iskemik KY olan, kılavuzların belirttiği tedaviyi alan NYHA sınıf I hastalarda KRT düşünülebilir.	IIb	C
KRT, NYHA sınıf I yada II olan ve QRS süresi < 150 msn olan, sol dal bloğu dışı ritmi olan hastalarda önerilmez.	III	B
Komorbiditeler ve/veya düşkünlük nedeniyle 1 yıldan daha az sağkalımı olan hastalarda KRT endike değildir.	III	C

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm, AV: Atrioventriküler, AF: Atrial fibrilasyon, İKD: İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, MI: Miyokard infarktüsü

Kalp yetersizliğinde, hastalığın prognozunu değiştiren ilaçlar başlıca; ACE inhibitörleri, ARB'ler, Beta blokörler ve MRA'lardır. Bu dört grup ilacın randomize çalışmalarda kullanılan kanıta dayalı başlangıç ve hedef dozları tablo 2.8.'de belirtilmektedir.

Tablo 2.8. Kalp yetersizliğinde hastalığın seyrini değiştiren ilaçların başlıca randomize çalışmalarda kullanılan kanıta dayalı dozları (4)

	Başlangıç dozu (mg)	**Hedef doz (mg) fraksiyonu**
ACE inhibitörleri		
Kaptopril a	6.25 t.i.d	50 t.i.d
Enalapril	2.5 b.i.d	10-20 b.i.d
Lisinopril b	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
Beta blokörler		
Bisoprolol	1.25 o.d	10 o.d
Karvedilol	3.125 b.i.d	25-50 b.i.d
Metoprolol suksinat	12.5/25 o.d	200 o.d
Nebivolol c	1.25 o.d	10 o.d
ARB		
Kandesartan	4 ya da 8 o.d	32 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan b,c	50 o.d	150 o.d
MRA		
Eplerenon	25 o.d	50 o.d
Spironolakton	25 o.d	25-50 o.d

ACE: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim; ARB: Anjiyotensin reseptor blokörü; b.i.d: Günde iki kez; MRA: Mineralokortikoid reseptor antagonisti; o.d: Günde tek doz; t.i.d: Günde üç kez.
a: ACE inhibitorleri hedef dozları, miyokart infarktüsü sonrası yapılan calışmalardan elde edilmiştir.
b: Aynı ilacın daha yüksek dozunun düşük dozuyla karşılaştırıldığında, mortalite ve morbiditeyi daha etkili azalttığını gosterir, fakat önemli bir plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışması olmadığı icin en uygun doz belli değildir.
c Kalp yetersizliği olan ve akut miyokart infarktüsü sonrası hastalarda kardiyovaskuler ya da tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı gosterilememiş tedavi (bunu sağlayan tedaviye benzer etkinlikte olduğu gosterilmiştir).

2.8. Kalp Yetersizliğinde Prognoz

KY'nde prognoz kötüdür. Hastalık bir çok onkolojik hastalıktan daha kötü ve mortal seyretmektedir. KY tanısı alan hastaların % 50'sinin 4 yıl içinde hayatını kaybettiği bildirilmektedir (54). Son dönem KY hastalarının prognozları oldukça kötü seyreder. ACC/AHA evrelemesine göre evre D hastaların % 50'den fazlası 3 ila 6 ay içinde hayatını kaybetmektedir (55). KY hastalarında uygulanan İKD, KRT ve ventriküler destek cihazlarının ACC/AHA Evre D KY hastalarında prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (56, 57). Günümüzde, ilaç dışı tedavi yöntemleri içerisinde prognoza en olumlu katkıyı sağlayan seçenek kalp naklidir. Beta blokörler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokörleri ve aldosteron antagonistleri prognoza olumlu katkı sağlayan ilaçların başlıcalarıdır (1).

KY'nde prognoz ile ilgili verilerin çoğu yaş, etyoloji, NYHA fonksiyonel sınıfı, hastalığın evresi, EF, önemli eşlik eden hastalıklar (böbrek işlev bozukluğu, diyabet, anemi, hiperürisemi), plazma natriüretik peptit konsantrasyonları, biyokimyasal belirteçler ve hemodinamik parametreler gibi verilerden elde edilse de, birçok değişken prognostik bilgi sağlayabilir. Prognoz değerlendirmesi özellikle hastalara cihazlar ve cerrahi (transplantasyon dahil) açısından önerilerde bulunurken; hastalar, aileleri ve bakım verenler ile tedavi ve yaşam sonu bakımı planını oluştururken önemlidir (4). KY hastalarının ölümlerinin % 90'ından fazlası, ilerleyici kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilşkilidir.

KY hastalarındaki mortalite ile ilgili çok sayıda faktör mevcuttur ve bunlar; klinik, yapısal, hemodinamik ve biyokimyasal olarak dört ana başlık altında sınıflandırılabilir (1).

2.8.1. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Klinik Değerlendirilmesi

Genel olarak, erkek cinsiyet, etyolojide KAH olması, üçüncü kalp sesinin duyulması, düşük nabız basıncı, düşük sistolik arteriyel basıncı, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, ve azalmış egzersiz kapasitesi gibi faktörler artmış mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir. NYHA fonksiyonel sınıflamasının egzersiz

sırasında belirlenen maksimal O_2 tüketimi (VO_2maks) ile birlikte değerlendirildiğinde mortalite açısından prognostik bilgi vermektedir. Submaksimal egzersiz testi de, KY hastalarında prognostik açıdan önemli bilgi sağlar (58). SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) ve DIG (Digitalis Investigation Group) çalışmasında 6dyt mesafesi, mortalite ve morbidite için öngördürücü olarak değerlendirilmiştir (59-61). KY'nde mortalitenin diğer klinik göstergeleri; eşlik eden diyabet, eşlik eden kronik böbrek hastalığı (KBH), Cheyne-Stokes solunumu, uyku apnesi, depresyon ve kardiyak kaşeksi yer almaktadır (1).

Hospitalizasyon ihtiyacı KY için kötü prognoz göstergesidir.Dekompansasyon nedeniyle daha sık ve daha uzun süre hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda mortalite oranları daha yüksektir. KY hastalarında, mortalite oranları farklı çalışmalarda farklı şekilde bildirilmişse de sonuç olarak oldukça yüksektir (22, 62-65).

2.8.2. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Yapısal Değerlendirilmesi

Kalbin radyolojik olarak görüntülenmesi ile ölçülen kardiyotorasik oran güçlü bir prognostik bilgi sağlar. Sol ventrikül hacimleri, ventrikül kitlesi ve sferisite indeksi, sekonder mitral ve triküspit yetersizliği ve sol atriyum genişlemesi gibi yapısal değişkenler KY'nin mortalitesi ile ilişkili olarak değerlendirilmektedir (1).

2.8.3. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Hemodinamik Değerlendirilmesi

KY hastalarında, kardiyak indeks, atım işi indeksi, sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi değişkenler sağkalımla doğru orantılı bir ilişki içindeyken, kalp hızı, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller uç basıncı ve sistemik ve pulmoner damar direnci sağkalımla ters orantılı bir ilişki içindedir. Ventrikül dolum basınçlarının artarak atım işinde kısıtlama meydana gelmesi ve olumsuz tabloya sistemik vasküler direncin de eklenmesi kötü prognoz göstergesidir. Egzersiz esnasındaki atım işi ve egzersize bağlı kardiyak debi yanıtı da prognostik bilgi sağlamaktadır. Bir çalışmada egzersiz esnasında azalmış kardiyak debi yanıtı alınan ve maksimal egzersiz testinde, VO_2maks değeri $\leq$ 10 ml/kg/dak saptanan hastaların 1

yıllık sağkalım oranları % 38 olarak bulunmuştur (66). Başka bir çalışmada ise VO_2 maks değerinin, KY'nde prognozun belirlenmesinde diğer hemodinamik parametrelerden daha önemli bir yer tuttuğu bildirilmiştir (67). İdiopatik dilate kardiyomiyopati hastalarında yapılmış bir çalışmada ise pozitron emisyon tomografisinde miyokardiyal kan akımında azalma, KY'nin ilerlemesi ve mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (68).

Kronik sistolik KY hastalarında yapılan ekokardiografide diyastolik disfonksiyon saptanması azalmış sağkalımla ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, ekokardiografide diyastolik disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan restriktif patternin izlenmesi mortalite ve transplantasyon riskinin değerlendirilmesi açısından VO_2maks ile beraber değerlendirilince, bu parametrenin mevcut değerinin daha da artmasını sağlamıştır (69).

2.8.4. Kalp Yetersizliğinde Prognozun Biyokimyasal Değerlendirilmesi

KY'nde prognoz ile ilişkili birçok biyokimyasal belirteç bildirilmiştir. KY'nde nörohormonal sistemin aktivasyonu birçok biyokimsal belirteç ile KY'nin klinik sonuçları arasındaki ilşkiyi araştırmaya ilham vermiştir. Plazma noradrenalini, renin, arginin vazopressin, aldosteron, endotelin-1, atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) bu biyokimyasal belirteçlerin en önemlilerindendir ve tümü sağkalımla ters orantılı bir ilişki içindedir. Bu biyokimyasal belirteçler, altta yatan kardiyovasküler hastalığın şiddetini yansıtırlarken, bazıları da bir yandan hemodinamik bozukluklar meydana getirebilir. Endotelin-1, noradrenalin, angiotensin-II ve arginin vazopressin güçlü vazokonstriktif etkiye sahiptirler ve ventriküler ardyükü artırarak miyokardiyal kas liflerinin kısalmasının yavaşlamasına neden olabilirler. Ayrıca direkt olarak ventriküle olumsuz etkide bulunabilirler. Örneğin; noradrenalin ventriküler takikardiyi tetikleyebilir, miyokardiyal hipertrofiyi tetikleyebilir, apopitozu ve ekstrasellüler matriksin düzenlenmesinde değişiklikler gibi olumsuz etkiler meydana getirerek ventriküler yeniden biçimlenme sürecine yardımcı olabilir, KY'nin ilerleyişine neden olabilir. Endotelin-1 de damar düz kası ve miyokard hücrelerinde büyümeyi hızlandırıcı etkileri olan güçlü bir vazokonstriktördür. Nörohormonal antagonist (ACE inhibitörleri ve beta blokörler)

kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda, BNP ve pro-BNP (Brain natriüreik peptidin N-terminal ucu) seviyelerinin KY hastalarında hem ani ölümün, hem de tüm nedenlerden ölümün bağımsız prognostik bir göstergesi olduğu saptanmıştır (70-80).

2.8.5. Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru

Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru (Heart Failure Survival Score) prospektif kabul görmüş bi modeldir. İleri KY hastalarında ve bu hastalar için geliştirilmiştir. 268 ambulatuar kalp nakli adayı hastasından türetilmiş bir skorlama sistemidir ve daha sonra 199 hastada benzer sonuçlanmıştır (81). Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru (Heart Failure Survival Score) değerlendirilmesinin incelediği parametreler Tablo 2.9.'da belirtilmiştir.

Tablo 2.9. Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru

Koroner arter hastalığı olup olmaması
İstirahat kalp hızı
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Ortalama arteriyel kan basıncı
Elektrokardiografide intraventriküler ileti gecikmesi olup olmaması
Serum sodyumu
Maksimum VO_2 değeri

Kalp Yetersizliği Sağkalım Skoru'nun invaziv bir versiyonunda sekizinci değişken olarak pulmoner kapiller uç basıncı da bulunmaktadır. Belirli katsayılar ile çarpılan değişkenlerin çıkan sonuçların toplamına göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk kategorilerine ayrılırlar. Doğrulama örneğindeki hastalarda, kalp nakli uygulanmadan 1 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 35, % 60 ve % 88 olarak bulunmuştur. Bu skorlama sistemi sıklıkla, kalp nakli için hasta seçimine yardımcı olarak kullanılmaktadır. Fakat bu skorlama sistemi, kardiyak resenkronizasyon tedavisi, implante edilebilir kardiyak defibrillatörler, beta blokörler, ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokörleri gibi modern tedavi öncesi dönemde

türetilmiş olduğundan günümüzde sağkalım açısından uygulanabilir durumda olmayabilir (82). Aynı zamanda bu tedavilerin bir kısmının direkt olarak skorlama sistemindeki parametrelerle ilişkilisi diğer önemli bir kısıtlılıktır. Örneğin; beta blokörler genelde kalp hızını, kardiyak resenkronizasyon tedavisi sıklıkla ileti gecikmesini azaltır.

2.8.6. Seattle Kalp Yetersizliği Modeli

Seattle Kalp Yetersizliği Modeli iki önemli farka sahiptir. Bunlardan biri, bu modelin geniş bir KY popülasyonunda; hem ayaktan takip edilen, hem de ileri KY hastalarından türetilmiş ve onaylanmış olmasıdır. Diğeri ise, bu model ilaç ve cihaz tedavisini içeren birçok klinik değişkeni de içinde barındırmaktadır (83).

Bu model ortalama EF'ları % 21 olan ve ortalama NYHA fonksiyonel sınıfı 3.6 olan 1125 ileri KY hastasından türetilmiştir (84).

Seattle Kalp Yetersizliği Modeli; yaş, cinsiyet, NYHA sınıfı, vücut ağırlığı, EF, sistolik kan basıncı, iskemik etyoloji gibi klinik parametreleri, ACE inhibitörü, beta blokör, ARB, statin, aldosteron blokörü, allopürinol kullanımını, hangi diüretik kullanıldığını ve kullanım dozunu, hemoglobin, ürik asit, sodyum ve total kolesterol düzeyi, lenfosit oranı gibi laboratuar parametrelerini, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-pacemaker, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi-defibrilatör, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör gibi cihazların bulunup bulunmayışını ve elektrokardiografide 120 milisaniye üzerinde ölçülen QRS mesafesinin mevcut olup olmadığını değerlendirir. 1 yıllık, 2 yıllık ve 3 yıllık mortaliteyi oldukça yüksek doğrulukta tahmin ettiği bildirilmektedir (83).

2.9. Kalp Yetersizliğinin Değerlendirilmesi

Görüntüleme, KY tanısında ve tedaviyi yonlendirmede başrolü oynar. Çeşitli görüntüleme yöntemleri mevcut olmakla birlikte, KY'nden şüphelenilen hastalarda doğruluk, ulaşılabilirlik, güvenilirlilik ve maliyet gibi faktörler seçilecek yöntem ekokardiyografidir (85-92).

2.9.1. Transtorasik Ekokardiyografi

Ekokardiyografi; kardiyak anatomi (örn; hacimler, geometri, kütle) ve fonksiyonları (örn; sol ventrikül işlevleri ve duvar hareketleri, sağ ventrikül fonksiyonları, pulmoner arter basıncı, perikart) ile ilgili bilgiler sağlar (4).

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hacimlere, önyüke, ardyüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı olduğu icin bir kasılma gostergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlamda değildir. Atım hacmi, KEF-KY hastalarında ve sol ventrikül konsantrik hipertrofisinde azalabilir, DEF-KY hastalarında sol ventrikül genişlemesine bağlı olarak korunabilir. EF, belirgin mitral yetersizliği olan hastalarda korunabilir ve atım hacmi azalabilir. Bu yüzden EF klinik olarak yorumlanmalıdır (4).

Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi

KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun nedeninin sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğuna bağlı olduğu düşünülür ve bu yüzden KEF-KY'nin tanısında sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun teşhisi esastır. Hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli derecede kesin ve tekrarlanabilir değildir. Bu nedenle, iki boyutlu ve Doppler verilerini içeren kapsamlı bir ekokardiyografik inceleme önerilir. Bu inceleme, hem yapısal (sol ventrikül hipertrofisi, sol atrium genişlemesi), hem işlevsel bozuklukların değerlendirilmesini içermelidir (92-96).

2.9.2. Transözefageal Ekokardiyografi

Transözefageal ekokardiyografi (TÖE); obezite, kronik akciğer hastalığı, ventilatördeki hastalar gibi, transtorasik ultrason penceresi yetersiz hastalarda veya kardiyak magnetik rezonans gibi alternatif bir yöntem mevcut değilse tanısal anlamda tercih edilmesi gereken yöntemdir. TÖE, karmaşık kapak hastalıkları

(özellikle mitral kapak hastalıkları ve protez kapaklar), şüpheli endokardit ve doğumsal kalp hastalığı olan hastalarda önemli bir yer tutar. Aynı zamanda, TÖE, AF hastalarında sol atriyal apendikste trombüs ekartasyonu için de tercih edilebilir.

2.9.3. Stres Ekokardiyografi

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi, tetiklenebilen iskeminin varlığını ve yaygınlığını belirlemek için ve kasılmayan miyokard dokusunun canlılığını değerlendirmek için kullanılabilir. Bu yöntem, şüpheli ciddi aort darlığı, düşük EF ve düşük transvalvuler gradiyenti olan hastaların değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Diyastolik stres testi, fiziksel etkinlik sırasında KY belirtileri olan, EF'si normal ve istirahatte diyastolik işlev parametreleri tanı koydurucu olmayan hastalarda KEF-KY tanısı almada gelişmekte olan bir testtir (92, 95).

2.9.4. Kardiyak Manyetik Rezonans

Kardiyak manyetik rezonans, iskemi ve canlılık değerlendirmesi de dahil, ekokardiyografi ile elde edilen anatomik ve fonksiyonel bilgilerin çoğunu ve bazı ek değerlendirmeleri sağlayabilen invaziv olmayan bir tekniktir. Kardiyak MR, hacimlerin, kütlenin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde doğruluk ve tekrar edilebilirlik açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Pek çok hastada iyi görüntü kalitesi sağladığından dolayı ekokardiyografi ile tanı konamayan hastalarda en iyi alternatif görüntüleme seçeneğidir. İnflamatuar ve infiltratif durumların teşhisinde ve bu hastaların prognozunu öngördürmede oldukça önemli bir yer tutar. Ayrıca kardiyak MR, şüpheli kardiyomiyopati, aritmiler, şüpheli kalp tümorleri, kalbe diğer odaklardan kaynaklanan metastazlar veya perikardiyal hastalıkları olan hastaların değerlendirilmesinde ve kompleks doğumsal kalp hastalıkları olan hastalarda çok değerli bir görüntüleme yöntemidir. Her yerde ulaşılabilir olmayışı, belirli metalik implantların bulunduğu hastalarda kullanılamaması ve yüksek maliyeti gibi belli başlı kısıtlılıkları mevcuttur . Aynı zamanda atriyal aritmilerin olduğu hastalarda fonksiyonel değerlendirmelerin doğruluğu kısıtlıdır. Bazı hastalar, sıklıkla klostrofobi nedeniyle, işlemi tolere edemeyebilir. Kardiyak MR işlemi

esnasına kullanılan lineer gadolinyum şelatları, nadir bir durum olan ve nefrojenik sistemik fibrozis olarak bilinen duruma neden olabildiğinden, GFR < 30 mL/dk/m2 olan bireylerde kontrendikedir fakat yeni makrosiklik gadolinyum şelatları ile bu durum daha az kaygı uyandırıcı olabilir (97-102).

2.9.5. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi Radyonüklit Ventrikülografi

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (single-photon emission computed tomography: SPECT), KAH şüphesi durumunda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde tanısal ve prognostik açıdan bilgi sağlar. Gated SPECT ise, ventrikül hacimleri ve fonksiyonları hakkında bilgi sağlar, ancak hastaları iyonize radyasyona maruz bırakması önemli bir dezavantajdır (103).

2.9.6. Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET), tek başına veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile birlikte iskemi ve canlılığı değerlendirmek için kullanılabilir, ancak akım işaretleyicileri (N-13 amonyum veya O-15 su) cihazın bulunduğu yerde bir siklotronun olmasını gerektirir. Rubidyum, PET ile iskemi testinde kullanılabilir ve nispeten düşük maliyetle yerel olarak üretilebilen alternatif bir işaretleyicidir. Her yerde ulaşılabilir olmayışı, radyasyon maruziyeti ve maliyet işlemin temel kısıtlılıklarıdır (104, 105).

2.9.7. Koroner Anjiyografi

Angina pektoris veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, invaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF azalmışsa, eğer hasta koroner revaskularizasyon icin uygunsa koroner anjiyografi planlanmalıdır. Anjiyografi öncesi miyokard canlılığı invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir, çünkü bazı gözlemsel veriler belirgin canlılığın olmadığı durumlarda koroner anjiyografinin çok az yarar sağladığını yada hiç yarar sağlamadığını ve risk taşıdığını gostermiştir. İskemi hakkında bilgi sahibi olunmayan

olgularda, fraksiyonel akım rezervi lezyonun hemodinamik önemi hakkında bilgi verir. Koroner anjiyografi, akut kalp yetmezliği, şok veya akut akciğer ödemi olan bazı seçilmiş hastalarda, özellikle bu durum akut koroner sendromla ilişkili ise, acil olarak uygulanmalıdır. Koroner anjiyografi kapak hastalığı olan ve cerrahi planlanan hastalarda da kullanılmaktadır (106, 107).

2.9.8. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

KY hastalarında, BT'nin temel kullanım alanı koroner anatominin invaziv olmayan bir yöntemle gösterilmesidir (105).

2.9.9. Kalp Kateterizasyonu ve Endomiyokardiyal Biyopsi

Konstriktif veya restriktif kardiyomiyopati şüphesi olan hastalarda, diğer invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri ile beraber kullanılacak kalp kateterizasyonu doğru tanı konmasında oldukça yararlıdır. Endomiyokardiyal biyopsi, miyokardit ve infiltratif hastalık (örn. amiloidoz) şüphesi olan hastalarda tanıyı doğrulamak için uygulanabilir (108).

2.9.10. Genetik Testler

Genetik testlerin, idiyopatik dilate kardiyomiyopatide, hipertrofik kardiyomiyopatide kullanımı ve önemi giderek artmaktadır. Son zamanlarda, dilate kardiyomiyopati, Atrioventriküler blok veya ani ölüm için aile öyküsü pozitif olan hastalarda, profilaktik bir İKD endike olabileceği için primer koruma gereksinimi açısından kullanımı da mevcuttur (109).

2.9.11. Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyon

Ambulatuvar EKG monitorizasyonu, çarpıntı ve senkop gibi aritmi düşündüren belirtileri olan hastaların değerlendirilmesinde, AF'lu hastalarda ventrikül hızının değerlendirilmesinde, KY'ne neden olan veya KY'ni şiddetlendiren atrial ve

ventriküler aritmilerin tiplerinin, sıklığının ve süresinin, sessiz iskemi ve bradikardi ataklarının ve ileti bozukluklarının belirlenmesinde kullanılabilir (4).

2.9.12. Egzersiz Testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve eforla gelen nefes darlığı ve yorgunluk gibi belirtilerin objektif olarak değerlendirilmesini sağlar (110). 6dyt, treadmill ve bisiklet protokolleri gibi farklı metodları vardır. Gaz değişim analizi, nefes darlığının kardiyak ve pulmoner nedenlerinin ayrımında kullanılabilir, hastanın anaerobik eşiğe ulaşıp ulaşamadığını gösterir ve prognostik açıdan bilgi sağlar. Egzersiz testinde maksimum oksijen tüketimi, kalp transplantasyonu adaylarının değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar (1).

Maksimal Egzersiz Testi

Egzersiz stres testi, şüpheli veya bilinen KY bulunan hastaların klinik değerlendirmesi için çok yararlı olabilir. Bir bisiklet ergometrisi veya yürüyüş bandı ve giderek artan bir yük kullanılarak ulaşılabilecek en yüksek egzersiz seviyesi belirlenebilir. Bu seviye toplam oksijen alımıyla (VO_2) yakından ilişkilidir. Egzersiz testi sırasında hastanın yakından gözlenmesi, düşük egzersiz seviyesinde (veya tersi durumda) belirgin solunum güçlüğünü ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, bu basit test klinik muayenenin bir uzantısı olarak düşünülebilir (1).

VO_2'nin egzersizin her bir aşamasında ölçüldüğü ve tercihen VO_2'nin ve VCO_2'nin sürekli ölçüldüğü daha resmi bir değerlendirme, maksimum VO_2'nin belirlenmesini sağlar. Bu ayrıca anaerobik eşiğin (egzersiz testi sırasında aşırı laktat üretiminin sonucu olarak solunum katsayısının yükseldiği nokta) ölçümüne de izin verir. Progresif bir egzersiz testi, VO_2'nin aktivitede daha ileri artışlar gösteremediği noktaya veya hastanın şiddetli dispne ve halsizlik veya her ikisi nedeniyle sınırlanmasına kadar gerçekleştirilir. VO_2, 25 ml/kg/l'nin altında olduğunda ve azalmanın nedeni kardiyak anormallik (pulmoner hastalık, anemi, periferik damar hastalığı, osteoartrit, ortopedik özürlülük, belirgin obezite veya şiddetli kondisyonsuzluk yerine) olduğunda, KY'nin şiddetini sınıflamak için kullanılabilir.

Bu ayrıca hastalığın ilerlemesini izlemek, terapötik girişimlerin etkinliğini değerlendirmek ve prognozu belirlemek için kullanılabilir. Tahmini VO_2maks, KY hastalarında önemli bağımsız prognostik bilgi sağlar (1).

Submaksimal Egzersiz Testi

Günlük olağan aktiviteler, genellikle daha az maksimal egzersiz kapasitesi gerektirir. Submaksimal egzersiz kapasitesinin ölçümü, maksimal egzersiz testiyle elde edileni tamamlayıcı bilgi sağlar. Submaksimal egzersiz, hastanın anaerobik eşiğinde veya altında seçilen sabit bir iş yükünde egzersiz süresi ölçülerek değerlendirilebilir. En yaygın sabit zaman testi olan 6dyt'nde, 6 dakikada zemin seviyesinde yürünen mesafe ölçülür. 6dyt mesafesi, KY'nde mortalite ve morbiditeyi bağımsız olarak belirler (1).

2.10. Altı Dakika Yürüme Testi

İlk yürüme testi 1963'te Balke tarafından geliştirilmiş olup, ilk başlarda farklı sürelerle uygulandıysa da, daha sonraları tekrarlanılabilirliği, uygulama kolaylığı ve duyarlılık bakımından en uygun süre 6 dakika olarak belirlenmiştir (111). Daha uzun sürelerde yapılan testlerde testin tekrarlanılabilirliği ve uygulama kolaylığı azalmıştır. Daha kısa süreli yapılan testlerde ise testin yürüme mesafeleri arasındaki farkı değerlendirme duyarlılığında bir azalma izlenmiştir (112-114).

6dyt, ilk başlarda kronik solunum yolu hastalıkları ve solunum yetersizliği mevcut bireylerde egzersiz toleransını değerlendirmek için kullanılmıştır. Günümüz literatürü; 6dyt'ni, sağlıklı yaşlı erişkinler, kronik kalp ve akciğer hastalığı olanlar, KY, fibromiyalji, periferik arter hastalığı ve bazı nörolojik bazı hastalığı olan bireylerde fonksiyonel egzersiz kapasitesini (günlük yaşamsal aktivitelere katılma yeteneği) değerlendirmek için kullanılan bir submaksimal egzersiz testi olarak tariflemektedir. Mevcut haliyle en sık kronik solunum hastalıkları ve KY hastalarında kullanılmaktadır (115, 116).

Anamnez ve fizik muayene, KY hastasının klinik durumunu belirlemede, uygun tedaviyi seçmede ve ayarlamada kullanılan klasik metodlardır. Fakat belirti ve

bulguların değerlendirilmesinde, gözlemciler arasında ciddi farklılıklar izlenebilir. Daha doğru bir şekilde kanıta dayalı tedavilerin uygulanabilmesi için klinik durumu değerlendirmede objektif metodlara ihtiyaç duyulmaktadır. 6dyt, kardiyak hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmede önemli bir ölçüm yöntemidir (6). 6dyt basit, non-invaziv, detaylı teçhizat ve ileri teknoloji gerektirmeyen bir testtir. Kolay uygulanabilir bir test olmasının yanı sıra, KY popülasyonunda günlük fiziksel aktiviteyi temsil etmede maksimal stres testine göre daha başarılıdır. Aynı zamanda prognoz açısından bilgi ve tedaviyi yönlendirmede katkı sağlamaktadır. 6dyt, submaksimal, indirekt fizyolojik kardiyovasküler uygunluk testi olarak da tanımlanabilir. Dolaylı olarak ölçmeye çalıştığı parametre; maksimal oksijen tüketimidir. Kişinin 6 dakika içinde aldığı mesafeyi metre cinsinden ölçer. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, nöromusküler birimlerin ve kas metabolizmasının da içinde olduğu bütün sistemlerin global olarak değerlendirilmesini sağlar. Yürümek, çok ciddi derecede bozulmuş kliniği mevcut olan hastalar dışında hemen hemen herkes tarafından günlük gerçekleştirilen bir aktivitedir. Test sonucunun, katılımcının günlük yaşam aktivitelerinde ihtiyaç duyduğu egzersiz kapasitesi hakkında bilgi verdiği kabul edilir (1, 7).

6dyt'nde hastanın, nasıl bir tempoda yürüyüş gerçekleştirmesi gerektiğine dair iki tür yaklaşım vardır. Bunlardan biri hastanın kendi temposunda yürümesi, diğeri ise yürüyebileceği kadar hızlı yürümesidir (1, 8, 117). Çalışmaların çoğunda kesin açıklama mevcut olmamakla beraber, hastanın kendi günlük temposunda yürümesi fikri ağır basmaktadır.

Öğrenme etkisine yol açan ve farklı test metodları, sözel teşvikin sağladığı motivasyon birbiriyle benzeşmeyen test sonuçlarına sebep olabilir. Değişiklikleri en aza indirmek ve standart metoda uyumu artırmak için bu konuyla ilgili mevcut kılavuzlar yayınlanmıştır (8). Amerikan Toraks Derneği (ATS) 2002 yılında yayınladığı 6dyt rehberinde, test parkurunun 30-100 metre arasında olabileceği, 30 metreden kısa parkurlarda, yürünen mesafenin, dönüş sayısının artmasından dolayı kısaldığı belirtilmiştir. İnme geçiren hastalarda yapılmış, 30 metrelik, 20 metrelik ve 10 metrelik parkurları kıyaslayan bir çalışmada, hastaların en uzun mesafeyi 30 metrelik parkurda kaydettiği saptanmıştır. Treadmill egzersiz cihazında yapılmış

6dyt'nde yürünen mesafenin ise koridorda, parkurda yapılan testte elde edilen mesafenin altında kaldığı izlenmiştir (8, 118-120).

6dyt'nin tekrarlanmasıyla, yürünen mesafede artış izlendiği bildirilmektedir. Yürünen mesafedeki en büyük artışın ilk 3 deneme boyunca olduğu bildirilmektedir. Birinci ve ikinci testte yürünen mesafe arasında % 10'un altında fark izlenmesi, testin sonucunun fonksiyonel kapasite hakkında gerçeğe yakın farklılıklarına işaret eder. Bu yüzden bir iki testin faydalı olacağı düşünülmektedir. Çoğu popülasyonda, yeterli dinlenme süresi sağlanarak en az 2 test yapılması gerektiği bildirilmektedir (114, 115, 121-125).

Sağlıklı erişkinlerde, 6dyt mesafesinin normal sınırları 400 metre ile 700 metre arasında değişmektedir. Hem sağlıklı erişkinlerde, hemde kronik hastalığı olan bireylerde, 6dyt mesafesi için yaşa ve cinsiyete göre standart değerler mevcuttur. Erkekler için beklenen yürüme mesafesi metre cinsinden: 867-(5,71xyaş(yıl))+(1,03xboy(cm)) formülüyle, kadınlar için beklenen yürüme mesafesi metre cinsinden: 525-(2,86x yaş(yıl))+(2,71xboy(cm))-(6,22Xvücut kitle indeksi) formülüyle hesaplanır. Fakat, çalışmalarda farklı metodlar kullanıldığı için normal değerleri kullanmanın zorluğu vurgulanmaktadır. (126-128).

Testin Güvenilirliği

Güvenilirlik; pratik anlamda, egzersiz testinin, teste katılan kişide herhangi bir değişiklik olmadığı sürece, aynı kişi üzerinde aynı testi uygulayan bütün araştırmacılar tarafından aynı sonucun elde edilmesi olarak tanımlanabilir. Güvenilirlik çeşitli parametrelerle tanımlanabilir (yeniden test güvenilirliği, değerlendirmeciler arası güvenilirlik). Test-tekrar test güvenilirliği bir testin farklı zamanlarda, durumunda değişiklik olmayan kişiye uygulanmasında aynı sonucun elde edilip edilmediğinin göstergesidir. Test-tekrar test güvenilirliği, sınıf içi korelasyon katsayısı ile gösterilebilir. 6dyt'nin güvenilirliği çalışılan popülasyonla da ilgilidir. Bir popülasyonda güvenilirken, başka bir popülasyonda güvenilir olmayabilir. Bu nedenle 6dyt'nin çalışılması planlanan popülasyonda güvenilirlik çalışmasının mevcut olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Bazı popülasyonlarda 6dyt'nin yüksek test-tekrar test güvenilirliğine sahip olduğu bildirilmiştir. KY hastalarında, sınıf içi korelasyon katsayısı başlangıçta: 0.9,

18.haftada: 0.88, 43.haftada: 0.91 olarak bildirilmiştir. DM ve HT gibi komorbid hastalıkları olan KY hastalarında sınıf içi korelasyon katsayısı 1. yılda: 0.80 (95% Güven Aralığı=0.69-0.87) olarak bildirilmiştir. İki farklı çalışmada, fibromiyalji hastalarında ilk testten 10 gün sonra yada 4 hafta sonra ikinci test yapılmış ve sınıf içi korelasyon katsayısı sırasıyla 0.73 ve 0.98 olarak rapor edilmiştir. Test-tekrar test güvenilirliği için, çalışılan popülasyon, ilk ve ikinci test arasında geçen süre dikkate alınarak, 6dyt'nin planlanan, çalışma şeklindeki güvenilirliği incelenmelidir (129-132).

Testin Geçerliliği

Geçerlilik, içerik geçerliliği, kriter geçerliliği, uyum geçerliliği gibi parametrelerle tanımlanabilir. 6dyt'nin ağır KY olan ve kalp pili kullanan hastalarda içerik geçerliliğine sahip olduğu bildirilmiştir (133, 134).

KY olan hastalarda, 6dyt mesafesi ve VO_2maks arasında orta (r=0,56) ve yüksek (r=0.88) oranda korelasyon olduğu bildirilmiştir (135, 136). 51 kardiyovasküler hastalığı olan bireyde yapılan bir çalışmada, VO_2maks ile kıyasla 6dyt'nin doğruluğu % 80, sensitivitesi ve spesifitesi % 90'ın üzerinde saptanmıştır (137). Başka bir çalışmada, 6dyt'nde bakılan VO_2maks'ın, anaerobik solunum yöntemiyle bakılan VO_2maks ile benzer yada daha yüksek olarak sonuçlandığı ve bazı belirli popülasyon alt gruplarında, 6 dakika yürüme submaksimal egzersiz testinin, maksimal egzersiz testleriyle orta derece yükseklikte ilişki içinde olduğu bildirilmiştir (138).

6dyt'nin uyum geçerliliği, daha önce geçerliliği gösterilmiş başka bir test ile 6dyt'nin sonuçlarının birbiri ile uyumunu tanımlamaktadır. 6dyt ile NYHA fonksiyonel sınıfı korelasyonu arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (r=-0.60, n=94) 6dyt ile SF-36 yaşam kalitesi fiziksel fonksiyon ölçeği (genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ölçeği) arasında pozitif korelasyon (r=0.624,n=94) bildirilmiştir (9). 6dyt mesafesi ile sağlıkla ilişkili hayat kalitesini değerlendiren Minnesota Kalp Yetersizliği ile Yaşam Anketi arasında zayıf bir negatif korelasyon (r=-0.26, n=768) izlenmiştir (129).

Klinik olarak anlamlı minimal fark

45 yaşlı KY hastasında yapılmış bir çalışmada klinik olarak anlamlı değişimi gösteren mesafenin 43 metre olduğu bildirilmiştir (139). Bu çalışmada hastanın kliniğindeki bozulmayı gösteren değişimin, düzelmeyi gösteren değişimden daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Ciddi ve stabil kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan 112 hastada yapılmış bir çalışmada, 6dyt'nde, klinik olarak anlamlı değişikliğin 54 metre (95% CI, 37-71 m) olduğu bildirilmiştir (140). İnme geçiren ve yaşlı 692 bireyde yapılan bir çalışmada 6dyt'nde 50 metrelik bir değişim, klinik olarak minimal anlamlı fark olarak izlenmiştir (128). Akut koroner sendrom sonrası KAH hastalarında yapılan bir çalışmada ise klinik olarak anlamlı minimal fark daha düşük olmak üzere 25 metre olarak saptanmıştır (141).

Değişikliklere Duyarlılık

6dyt'nin farmakolojik yada non-farmakolojik girişimler sonrasındaki değişimi ölçebilme yeteneği bir incelemeyle değerlendirilmiştir. Buna göre toplam 46 plasebo kontrollü çalışma ele alınmıştır. Bu çalışmaların 39'u farmakolojik girişimlerle, 7'si ise non-farmakolojik girişimlerle ilgilidir. 39 farmakolojik girişimle ilgili çalışmanın dokuzunda, yedi non-farmakolojik çalışmanın dördünde sonuçlar 6dyt mesafesindeki değişikliklerin anlamlı olduğu yönündedir (142). Başka bir çalışmada KY hastalarında, 6dyt ve yaşam kalitesi değerlendirilmesi arasındaki test tekrarlanılabilirliği ve duyarlılığı araştırılmıştır. Bu çalışmada da 6dyt mesafesi ve kardiyak statüsteki değişimin toplam oranı arasındaki korelasyonun derecesi iyi (r=0.78) olarak değerlendirilmiştir (139). Başka bir çalışmada 6dyt'nin, standart koridor metoduyla (etki büyüklüğü=0.9) uygulanmasının değişikliklere duyarlılığının treadmill testine (etki büyüklüğü=0.6) göre hafifçe daha iyi olduğu izlenmiştir (120).

Testin Uygulanışı

Hasta, bir sandalyede, testin yapılacağı 30 metrelik, başlangıç ve bitiş noktaları işaretlenmiş, engelsiz ve kalabalık olmayan, sert zemine sahip parkur başında en az 15 dakika dinlendirilir. Test öncesi hastaya; 6 dakika boyunca kendi yürüme

temposunda yürümesi, başdönmesi, mide bulantısı, aşırı nefes darlığı, aşırı yorgunluk, çarpıntı gibi herhangi bir durumda veya istediği zaman testi sonlandırabileceği, 6 dakika boyunca gerekli görürse durup, dinlenebileceği, testin bittiği komutunu duyana kadar testi sürdürmesi gerektiği şeklinde bilgi verilir. Testten önce, hastanın, oksijen saturasyonu, kalp hızı, kan basıncı kontrol edilir testten önce alınan ilaçlar kaydedilir. ‘’Başla’’ komutu ile test başlatılır, ‘’test bitti’’ komutuyla test sonlandırılır. Test sonunda hasta tekrar sandalyeye oturtulur, test değerleri tekrar alınır, oksijen saturasyonu, kalp hızı, kan basıncı kontrol edilir. Hastanın hemodinamik değerleri normale döndükten sonra hasta emniyet sınırı içindeyken test sonlandırılır. Test esnasında hasta ile birlikte yürümemeli, test öncesi mutlaka deneme testi yapılmalıdır. Hasta yürüme hızını kendi belirlemeli, kendisi için en uygun hızda testi gerçekleştirmelidir. Katılımcının kendi belirlediği hızda yürüme imkanını ortadan kaldırması nedeniyle, testin koşu bandında gerçekleştirilmesi önerilmemektedir. Test esnasında hasta, gerekirse duraklayabilir. Duraklama sırasında kronometre durdurulmaz, katılımcının durakladığı kaydedilir. Test sonlandırma kriterleri oluştuysa test sonlandırılır. Acil müdahale gerekliyse uygulanır.

Test esnasında hasta yürüyüşe standart bir şekilde resmi bir üslupla teşvik edilebilir. Test esnasında motivasyon ve cesaret etkisini en aza indirgeyebilmek için standart olarak 2 dakika ara ile uygulayıcı bir ses tonu ile ‘’iyi gidiyorsunuz, devam edin’’ veya ‘’test bitimine 4 dakika kaldı’’ gibi ifadeler formal bir dille kullanılabilir. Farklı çalışmalarda, teşvikin sıklığı her 30 saniyede bir ve her 2 dakikada bir arası sürelerde uygulandığı saptanmıştır. Teşvik, yürünen mesafeyi artırmaktadır ve uygulanmışsa ne kadar sıklıkta uygulandığı muhakkak rapor edilmelidir (143).

6 dyt’nin öğrenme etkisi vardır. Teste ilk kez katılan olgularda, katılımcının teste alışması için ne kadar çok deneme testi yapılırsa, yürünen mesafenin o kadar arttığı, bu etkinin ilk ve ikinci test sonuçları arasında % 15 civarında bir fark oluşturduğu, en büyük farkın ilk üç deneme testi arasında oluştuğu bildirilmiştir. Egzersiz testlerinin genelinde olduğu gibi asıl test uygulanmadan önce katılımcıya bir ya da iki kez deneme testi yaptırılması faydalıdır. Çoğunlukla iki deneme yapılması önerilmektedir. Deneme testlerinden sonra katılımcıya dinlenmesi için yeterli süre verilmelidir. Bir başka yöntemde testin birkaç kez tekrarlanması olabilir.

Her iki durumda da en uzun yürüme mesafesi, test sonucu olarak kabul edilmelidir. (114, 121-123).

Hasta grupta çalışılıyorsa, testin uygulanması düşünülen kişi mutlaka ilgili hekimin kontrolünden geçmelidir. ATS tarafından bildirilen kontraedikasyonlar aşağıda belirtilmiştir. Bu kontraendikasyonlardan en az birine sahip hastalara 6dyt uygulanmamalıdır ve hasta ilgili hekime yönlendirilmelidir (8).

Tablo 2.10. 6dyt'nin Mutlak ve Rölatif Kontraendikasyonları

Mutlak kontrendikasyonlar
Son 1 ay içinde unstabil angina pektoris
Son 1 ay içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
Rölatif kontrendikasyonlar
Dinlenim kalp hızının dakikada 120'nin üzerinde olması.
Sistolik kan basıncının 180 mmhg'dan büyük olması veya diyastolik kan basıncının 100 mmHg'dan büyük olması.

Testte ihtiyaç duyulacak olanlar; 30 metrelik parkur, parkurun başlangıç ve bitiş çizgilerini işaretlemek için malzeme, 6 dakikalık süreyi tutmak için kronometre, hastanın dinlenme amacıyla kullanabileceği sandalye, acil müdahale ekipmanı, parmak oksimetre ve gerektiğinde acil müdahale yapacak kişidir (8).

Katılımcıdan rahat edebileceği, yürüyüşe uygun bir kıyafet ve ayakkabı ile teste gelmesi istenmektedir. Katılımcı baston, yürüteç gibi cihazları günlük yaşamında da kullanıyorsa test bunlarla yapılmalıdır**,** testin hangi yürüme cihazı ile yapıldığı mutlaka kaydedilmelidir. Test sonuçlarının yorumlanmasında bu duruma dikkat edilmelidir. Oksijen satürasyonu %88'in altındaysa, test oksijen desteği ile yapılmalıdır. Hipoksemili hastalarda ek oksijen desteği kullanımı uygun ve doğru bir uygulamadır. Test oksijen desteği ile yapılıyorsa, gaz akım hızı ve tipi kaydedilmelidir (8).

ATS tarafından bildirilen sonlandırma kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Test durdurulduğunda katılımcı oturtulmalı yada sırt üstü yatırılmalı, acil müdahale gerekip gerekmediği belirlenmelidir (8).

Tablo 2.11. 6dyt Sonlandırma Kriterleri

SpO2<85%.
Göğüs ağrısı
Katılımcı tarafından göğüs ağrısı bildirilmesi
Tolere edilemeyen nefes darlığı
Bacak krampları
Sendeleme
Diaforez
Morarma/Soluklaşma

Testi sınırlayan bir semptom (angina, bacak yorgunluğu vs.) gelişmişse bu da ayrıntılı olarak kaydedilir. 6dyt'nin avantajları; kısıtlı, küçük, bir alanda, kısa sürede uygulanması ve az ekipman gerektirmesidir. Stardardizasyonuyla ilgili sorunlara rağmen kardiyopulmoner egzersiz test sonuçları ile uyumlu sonuçlar verir. Hasta ve/veya birey tarafından kolay tolere edilir. Submaksimal bir test olması nedeniyle diğer egzersiz testlerine göre daha az kardiyopulmoner risk oluşturur. Uygulaması kolay bir testtir. Herkesin alışkın olduğu yürüme aktivitesinde testin yapılması bir diğer avantajdır (8).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Alım ve Dışlama Kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Kurulu'nun onayı alındıktan sonra Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde, polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF ≤ % 35) stabil KY olan 48 kişi dahil edilmiştir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF ≤ % 35) stabil KY hastalarında; 6dyt mesafesi ve NYHA fonksiyonel sınıflamasının korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

- DEF-KY (EF ≤ % 35) tanısı almış olup, hastalık belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olmak
- 6dyt'nden önce son 3 ay içerisinde herhangi bir nedenle yapılmış transtorasik ekokardiografi ya da istirahat muga ya da kardiyak MR görüntülemesinde EF'nun ≤ % 35 olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Son 1 ay içerisinde unstabil angina pektoris
- Son 1 ay içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü
- Dinlenim kalp hızının dakikada 120'nin üzerinde olması
- Sistolik kan basıncının 180 mmhg'dan büyük olması veya diastolik kan basıncının 100 mmhg'dan büyük olması
- Rutin çekilen EKG'de yeni ya da yeni olup olmadığı dışlanamamış akut koroner sendrom lehine bulgular
- 6 dyt'nden önce son 3 ay içerisinde herhangi bir nedenle yapılmış transtorasik ekokardiografi ya da istirahat muga ya da kardiyak MR görüntülemesinde

EF'nun % 35'in üzerinde herhangi bir değerle sonuçlanmış olması ya da EF'nu ölçmeye yönelik bu görüntüleme yöntemlerinin hiçbirinin son 3 ay içinde yapılmamış olması

- Parmak oksimetre cihazı ile oksijen saturasyonun % 85'in altında olması
- KOAH hastalığı tanısı almış olmak
- Yürümeyi kısıtlayıcı derecede alt ekstremiteyi tutan periferik arter hastalığı tanısı almış olmak
- NYHA sınıf IV olmak

3.1.2. Genel Değerlendirme ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın ayrıntılı anamnezi alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına göre hastanın hangi sınıfta yer aldığı belirlenmiştir. Hastaların, boyu, ağırlığı, bel çevresi ölçülmüş, vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, istirahat nabzı ölçülmüş, poliklinikte rutin olarak çekilen istirahat EKG'leri kontrol ve kayıt edilmiştir. EKG'de kalp hızı, QRS mesafesi ve ritmin ne olduğu incelenmiştir. Parmaktan oksimetre cihazı ile oksijen saturasyonu ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Hastaların sigara içip içmedikleri sorgulanmış, son 3 yıldır sigara içmeyen hastalar ''ex-smoker'' olarak kabul edilmiştir. Hastaların toplam kaç paket yıl sigara içtikleri hesaplanmıştır. Hastaların kullandığı ilaçlardan beta blokör, ACE inhibitörü, angiotensin reseptör blokörü, loop diüretikler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri, If kanal inhibitörü (ivabradin) alıp almadıkları ve aldıkları dozlar ve hedef dozu olan ilaçların, hedef dozunun yüzde kaçını aldıkları kaydedilmiştir. Hastalarda kardiyak resenkronizasyon tedavisi pacemaker, kardiyak resenkronizasyon tedavisi defibrilatör, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör bulunup bulunmadığı hastaların pil kartları kontrol edilerek kaydedilmiştir. KY'nin iskemik kökenli mi, non-iskemik kökenli mi olduğu anamnez, dosya ve daha önceki koroner angiografi ve koroner arter by-pass greftleme raporlarından edinilen bilgilerle kaydedilmiştir. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları ve bunun hangi yöntemle ölçüldüğü kaydedilmiştir.

3.1.3. Altı Dakika Yürüme Testi ve Ölçümler

Çalışma grubuna alınan hastalarda, 6 dakika yürüme testi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğinde uygulanmıştır.

Hastalar işlem öncesi bir sandalyede 15 dakika kadar dinlendirilmiştir. Dinlenme sonrası tansiyon arteriyel, oksijen saturasyonu, nabız ve kalp tepe atımları ölçülmüştür. Başdönmesi, mide bulantısı, aşırı nefes darlığı, aşırı yorgunluk, çarpıntı, göğüs ağrısı gibi herhangi bir durumda veya hastanın talebiyle test sonlandırılacak şekilde hazır beklenilmiştir. Acil yardım ekipmanı test esnasında araştırmacıların en kısa sürede müdahele edebileceği kadar yakında hazır tutulmuştur. Test parkuru, başlangıç ve bitiş noktası kalın birer çizgi ile işaretlenmiş ve 3 metrelik aralıkları ince çizgilerle işaretlenmiş 30 metrelik bir parkur olarak belirlenmiştir. Deneme testi ile başlanmış ve testin öğrenme etkisi olduğu için ve en başarılı mesafeyi saptamak adına test tekrarlanmıştır. Bu durumda en uzun mesafe kaydedilen test geçerli sayılmıştır. Dolayısıyla bütün hastalara en az iki test yapılmıştır. İki test arası hastalar 30 dakika kadar dinlendirilmiştir. Hastalardan test esnasında kendi günlük yürüme hızlarında yürümeleri ve yürüme tempolarının kendilerinin belirlemeleri istenmiştir. 6 dakikalık süre, testi uygulayan iki araştırmacı tarafından iki ayrı kronometre ile takip edilmiştir. Test esnasında hasta istediği zaman oturup dinlenebilecek şekilde bir sandalye hazırda tutulmuştur. Bu dakikalar kayıt edilmiştir, bu süre zarfında kronometre durdurulmamıştır.**.** Test esnasında, formal bir dille, iki dakikada bir "iyi gidiyorsunuz", ''4 dakika kaldı'' gibi vurgular ve kalan süre hakkında bilgilendirmelerde bulunulmuştur. Test esnasında parmak oksimetre hastaların parmaklarında takılı kalmıştır ve katılımcı durdurulmadan her turda oksijen saturasyonu kontrol edilmiştir. Hastaların işlem sonrası tansiyon arteriyel, oksijen saturasyonu, nabız ve kalp tepe atımları kontrol edilmiştir ve 30 dakika kadar sandalyede dinlendirilmişlerdir. Emniyetli sınırlar sağlandıktan sonra test sonlandırılmıştır.

Çalışmamızda, hastalara 6 dakika yürüme testi mesafesi ile New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasına göre hastanın fonksiyonel sınıfı korelasyonu araştırılmıştır.

3.1.4. İstatistiksel Yöntem ve Örneklem Büyüklüğü:

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 11.5 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde kategorik değişkenlerin sunumunda sayı ve yüzde sıklıkları, sayısal verilerin sunumunda ise ortalama ± standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmada ölçümle belirlenen verilerin karşılaştırılmasında, dağılımın normal çıkması halinde, eşleştirilmemiş Student-t testi; değişkenler normal dağılmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. 6 dakika yürüme testi mesafesi ile değişkenler arasında ve New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ile değişkenler arasındaki ilişkinin analizi için Spearman korelasyon katsayı analizi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 12'si kadın (% 25.5) ve 35'i erkek (% 74.4) olmak üzere toplam 47 hasta dahil edilmiştir.

Çalışma grubunda ortalama yaş 59.8 ± 12.4 yıl olarak hesaplanmıştır. Erkek hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 9.9 yıl, kadın hastaların ortalama yaşı 57.9 ± 17.6 yıl olarak bulunmuştur.

Hastaların ortalama boyu 169 ± 9.2 cm'dir. Hastaların ortalama ağırlığı 81.2 ± 15.5 kg'dır. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi 28.3 ± 4.2 kg/m² olarak hesaplanmıştır. Ortalama bel çevreleri 105.3 ± 13.6 cm'dir.

47 hastanın 29'unda (% 61.7) DM mevcuttur. Çalışma grubunda hipertansiyon, 47 hastanın 24'ünde mevcut olup, % 51.0 oranında izlenmiştir.

47 hastanın 16'sı (% 34.0'ü) glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60 ml/dakika/1.73 m² altında tespit edildi. Glomerüler filtrasyon hızının, 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1.73 m^2'den düşük olması yada bir başka deyişle Glomerüler Filtrasyon Hızına göre kategorisi G3a, G3b, G4, G5 hastalar kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak tanımlandı. Diğer 31 hastanın (% 65.9) Glomerüler Filtrasyon Hızı ≥ 60mL/dk/1.73 m^2 saptandı ve Glomerüler Filtrasyon Hızına göre kategorisi G1 yada G2 olarak değerlendirildi (144).

13 hasta (% 27.6) aktif sigara içicisi, 16 hasta (% 34.0) ex-smoker , 18 hastanın (% 38.2) ise hiç sigara kullanma öyküsü yoktu. Daha önce sigara kullanmış, bırakmış ve son 3 yıl içinde hiç sigara içmemiş hastalar ex-smoker olarak tanımlandı. Aktif içicilerde ortalama 39.3 paket.yıl, ex-smokerlarda ortalama 30.6 paket.yıl sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

35 hasta (% 74.4) sinüs ritmindeydi, 12 hastada (% 25.5) AF mevcuttu. 40 hasta (% 85.1) beta blokör kullanmakta, 29 hasta (% 61.7) mineralokortikoid reseptör antagonisti (spironolakton) kullanmakta, 40 hasta (% 85.1) ACE inhibitörü yada kalp yetersizliğinde kullanım endikasyonu olan bir angiotensin reseptör blokörü kullanmakta, 7 hasta (% 14.8) ise ivabradin kullanmaktaydı.

12 hastada (% 25.5) kardiyak resenkronizasyon tedavisi, 23 hastada (%48.9) implante edilebilir kardiyak defibrilatör mevcuttu. Hastaların kardiyak

resenkronizasyon tedavisi cihazlarının hepsi, aynı zamanda defibrilatör özelliğine de sahipti ve bu grup içinde sayıldı.

İskemik kardiyomiyopati, daha önce miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon öyküsü ve koroner angiografi raporunda kalp yetersizliğinden sorumlu koroner arter hastalığının varlığına göre konuldu. 29 hastada (% 61.7) iskemik kardiyomiyopati, 18 hastada (% 38.2) non iskemik kardiyomiyopati saptandı.

Tablo 4.1. Çalışma Grubunun Demografik Özellikleri

Hasta Sayısı	47
Erkek cinsiyet, n (%)	35 (%74.4)
Yaş, yıl	59.8±12.4
VKİ (kg/m²)	28.3±4.2
Bel çevresi (cm)	105.3±13.6
HT, n (%)	24 (%51.0)
DM, n (%)	29 (%61.7)
KBH (GFR < 60 mL/dk/1.73 m^2), n (%)	16 (%34.0)
Aktif Sigara Kullanan, n (%)	13 (27.6)
Ex-Smoker, n (%)	16 (%34.0)

VKİ: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KBH: Kronik böbrek hastalığı

46 hastanın ejeksiyon fraksiyonunun ≤ % 35 olduğu transtorasik ekokardiografi ile, 1 hastanın ejeksiyon fraksiyonunun ≤ % 35 olduğu ise istirahat muga ile tespit edilmişti. 47 hastanın ortalama ejeksiyon fraksiyonu % 24.3±6.4 olarak hesaplandı.

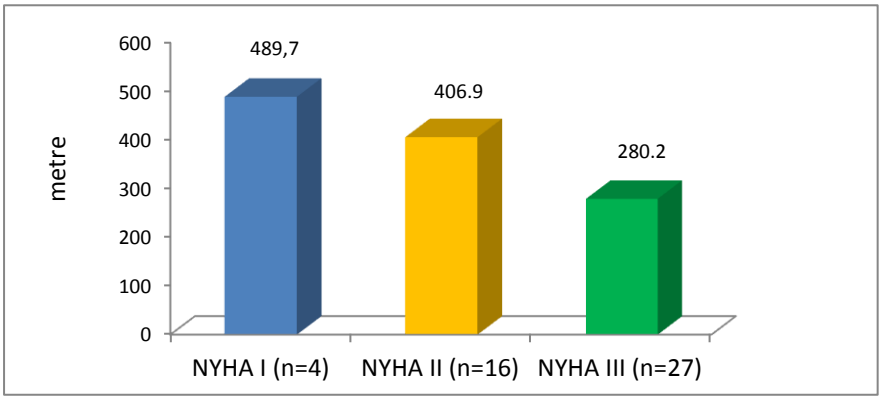
27 hastanın (%57.4) New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı: III, 16 hastanın (%34.0) New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı: II, 4 hastanın (%8.5) New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı: I olarak değerlendirildi. Çalışma popülasyonunun ortalama New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı: 2.4±0.6 olarak hesaplandı.

Tablo 4.2. Çalışma Grubunun Medikal Özellikleri

Sinüs ritmi, n (%)	35 (%74.4)
Beta blokör kullanımı, n (%)	40 (%85.1)
MRA kullanımı, n (%)	29 (%61.7)
ACE i / ARB kullanımı*, n (%)	40 (%85.1)
İvabradin kullanımı, n (%)	7 (%14.8)
KRT bulunuşu, n (%)	12 (%25.5)
İKD bulunuşu, n (%)	23 (%48.9)
İskemik kardiyomiyopati	29 (%61.7)
Non-iskemik kardiyomiyopati	18 (%38.2)
Ortalama EF, (%)	% 24.3±6.4
NYHA Fonksiyonel Sınıfı I, n (%)	4 (%8.5)
NYHA Fonksiyonel Sınıfı II, n (%)	16 (%34.0)
NYHA Fonksiyonel Sınıfı III, n (%)	27 (%57.4)
Ortalama NYHA Fonksiyonel Sınıfı	2.4±0.6

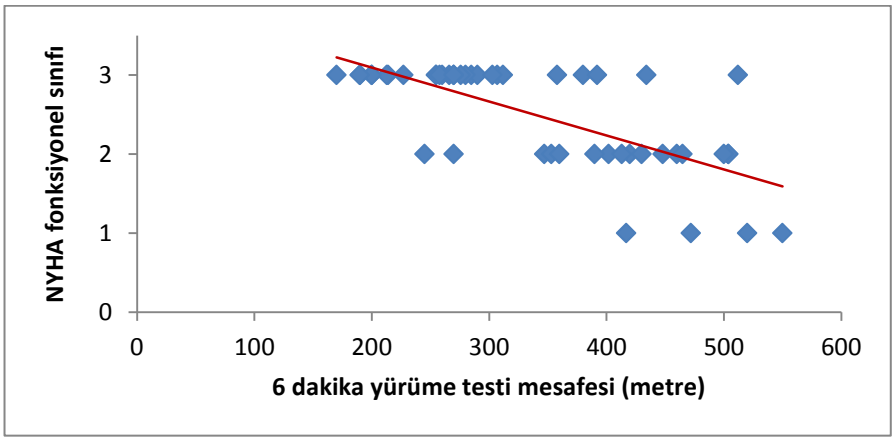
6dyt'nde; erkekler ortalama 352.5 ± 106.7 metre, kadınlar ortalama 308.0 ± 103.1 metre mesafe katettiler. Cinsiyetler arası anlamlı farklılık izlenmedi (p= 0.21).

6dyt'nde, NYHA fonksiyonel sınıfı I olan hastalar ortalama 489.7 ± 58.1 metre, sınıf II olan hastalar ortalama 406.9 ± 77.5 metre, sınıfı III olan hastalar ortalama 280.2 ± 79.3 metre mesafe katetmişlerdir (Şekil 4.1.).



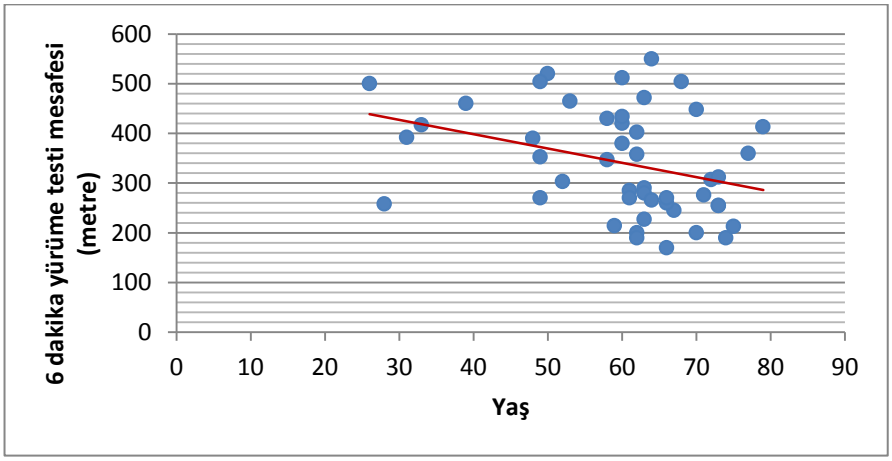
Şekil 4.1. NYHA fonksiyonel sınıf gruplarına göre ortalama 6dyt mesafeleri

NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt mesafesi arasında, negatif yönlü ve orta derece bir korelasyon (Şekil 4.2.) saptanmıştır ($r = -0.67$, $p < 0.05$).



Şekil 4.2. NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt mesafesi korelasyonu

Yaş ile 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında negatif yönlü, zayıf ilişki izlendi ($r= -0.37$, $p= 0.008$). Bu ilişki Şekil 4.3.'te gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Yaş ile 6 dakika yürüme testi mesafesi korelasyonu

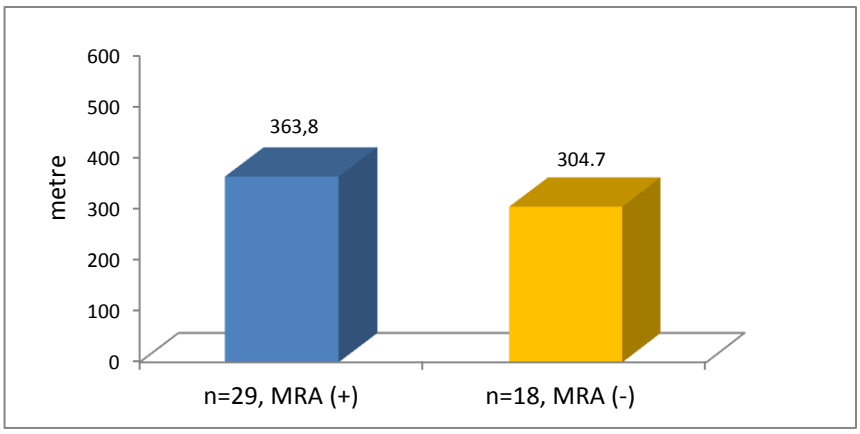
EKG'lerinde sinüs ritmi izlenen 35 hastanın, 6dyt'nde ortalama 342.7 ± 115.1 metre, AF izlenen 12 hastanın ise ortalama 336.7 ± 80.3 metre mesafe katettiği

belirlendi. Sinüs ritmine ve AF'a sahip hastalar arasında, yürüme mesafesinde anlamlı fark izlenmedi (p= 0.86).

6dyt'nde, sigara içen 13 hasta, ortalama 352.3 ± 117.4 metre, ex-smoker yada hayatında hiç sigara kullanmamış toplam 34 hasta ortalama 336.5 ± 103.5 metre mesafe katettiler. Sigara kullanan ve kullanmayan grup arasında 6dyt mesafesinde anlamlı fark izlenmedi (p= 0.31). Toplam sigara içilen ortalama paket ve yıl çarpımı ile 6dyt mesafesi arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p= 0.91).

HT öyküsü olan hastalar, test boyunca ortalama 338.4 ± 115.4 metre, hipertansiyon öyküsü olmayan hastalar ortalama 344.1 ± 98.8 metre katettiler. İki grup arasında, test mesafesi açısından anlamlı fark izlenmedi (Z= -0.14, p= 0.88). DM tanısı olan 29 hasta test boyunca ortalama 322.5 ± 107.6 metre, diabetik olmayan 18 hasta ise ortalama 371.2 ± 100.3 metre katettiler. İki grup arasında, 6dyt mesafesi açısından anlamlı fark ortaya çıkmadı (p= 0.06). KBH olan 16 hasta test boyunca ortalama 307.0 ± 88.4 metre, KBH olmayan 31 hasta ise ortalama 358.9 ± 111.9 metre mesafe katettiler. İki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p= 0.07).

Hastalar medikasyonlarına göre değerlendirildi. Beta blokör alan 40 hasta, ortalama 349.6 ± 107.9 metre, beta blokör almayan 7 hasta ise 292.8 ± 89.5 metre katettiler ve anlamlı fark izlenmedi (p= 0.19). Mineralokortikoid reseptör antagonisti (spironolakton) kullanan 29 hasta, 6dyt'nde ortalama 363.8 ± 102.7 metre, kullanmayan 18 hasta ise ortalama 304.7 ± 105.0 metre katettiler. Spironolakton alan hastalar anlamlı olarak daha iyi mesafe katettiler (p= 0.03; p < 0.05).



Şekil 4.4. Spironolakton alan ve almayan hastalarda ortalama 6dyt mesafesi

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü yada kalp yetersizliği endikasyonu almış bir angiotensin reseptör blokörü alan 40 hasta test boyunca ortalama 349.9 ± 104.3 metre, almayan 7 hasta ise ortalama 291.2 ± 112.7 metre mesafe katettiler. İki grubun 6 dakika yürüme testi esnasında katettikleri mesafede arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.18).

If kanal inhibitörü (ivabradin) kullanan 7 hasta test boyunca ortalama 337.7 ± 124.3 metre, kullanmayan 40 hasta ise ortalama 341.8 ± 104.8 metre yürüdüler. İvabradin alan ve almayan hastalar arasında 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0.92).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi implantasyonu öyküsü olan 12 hasta, test boyunca ortalama 355.9 ± 78.7, olmayan 35 hasta ortalama 336.1 ± 115.0 metre mesafer katettiler. KRT'si olan ve olmayan hastalar arasında 6 dakika yürüme testi mesafesi açısından anlamlı fark izlenmedi (p= 0.58).

İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör implantasyonu öyküsü olan 23 hasta 6 dakika yürüme testinde ortalama 358.2 ± 109.3 metre mesafe yürüdüler. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatörü olmayan 24 hasta ise ortalama 324.8 ± 103.3 metre mesafe yürüdüler. İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatörü olan ve olmayan hastalar arasında, 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında anlamlı fark izlenmedi (p= 0.28).

İskemik kardiyomiyopati olan 29 hasta 6 dakika yürüme testinde, ortalama 357.7 ± 111.1, non iskemik kardiyomiyopati olan 18 hasta ise ortalama 314.5 ± 95.5 metre mesafe katettiler. İskemik kardiyomiyopati ve non iskemik kardiyomiyopati hasta grupları arasında, test boyunca katettikleri mesafeler arasında anlamlı fark izlenmedi (p= 0.08).

Ejeksiyon fraksiyonu ile 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (r= 0.21 , p= 0.14).

Ejeksiyon fraksiyonu ile New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (r= -0.23, p= 0.11).

Çalışmamızda, hasta gruplarına göre ortalama 6 dakika yürüme testi mesafeleri ve gruplar arası değerlendirme Tablo 4.3.'te belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta gruplarına göre ortalama 6dyt mesafeleri ve gruplar arası değerlendirme

	+	-	p değeri
♂= (+) , ♀= (-)	352.5 ± 106.7	308.0 ± 103.1	0.21
Hipertansiyon	338.4 ± 115.4	344.1 ± 98.8	0.88
Diabetes mellitus	322.5 ± 107.6	371.2 ± 100.3	0.06
KBH	307.0 ± 88.4	358.9 ± 111.9	0.07
Aktif sigara içicisi	352.3 ± 117.4	336.5 ± 103.5	0.31
Sinüs ritmi	342.7 ± 115.1	336.7 ± 80.3	0.86
Beta blokör kullanımı	349.6 ± 107.9	292.8 ± 89.5	0.19
MRA kullanımı	363.8 ± 102.7	304.7 ± 105.0	0.03
ACEi/ARB kullanımı	349.9 ± 104.3	291.2 ± 112.7	0.18
İvabradin kullanımı	337.7 ± 124.3	341.8 ± 104.8	0.92
KRT bulunuşu	355.9 ± 78.7	336.1 ± 115.0	0.58
İKD bulunuşu	358.2 ± 109.3	324.8 ± 103.3	0.28
İskemik=(+), Non-iskemik=(-)	357.7 ± 111.1	314.5 ± 95.5	0.08

6 dyt: 6 dakika yürüme testi, KBH: Kronik böbrek hastalığı, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti, ACE i: Angiotensin converting enzim inhibitörü, ARB: Angiotensin reseptör blokörü, KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, İKD: İmplante edilebilir kardiyo verter defibrilatör

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF≤%35) ve stabil kalp yetersizliği hastalarında, 6 dakika yürüme testi mesafesi ile New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması arasında negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon saptadık (n=48, r=-0.67, p<0.05). Hastaların antropometrik ölçümleriyle, 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında herhangi bir korelasyon bulmadık. Yaş ile 6 dyt mesafesi arasında ise negatif yönlü ve zayıf derece bir korelasyon saptadık (r=-0.37, p=0.008). Mineralokortikoid reseptör antagonisti olarak spironolakton kullanan hastaların 6dyt'nde daha fazla mesafe katettikleri sonucuna vardık (p=0.03).

Myers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 6dyt mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıflaması arasında, negatif yönlü ve zayıf derece bir korelasyon (r= -0.32) saptanmıştı (145). Bu çalışmada; EF 40'ın altında olan, 30 yaş üzeri, kompanse, stabil, KY olan 41 erkek hasta incelenmişti ve çalışma popülasyonunun ortalama NYHA fonksiyonel sınıfı 1.7 ± 0.98, ortalama yaşları 68 ± 12, ortalama EF ise 32.6 ± 9.3'tü. Bizim çalışma popülasyonumuz, nispeten daha genç (59.8 ± 12.4) bir hasta grubundan oluşmasına karşın, daha ileri fonksiyonel sınıfa (NYHA sınıf 2.4 ± 0.6) dahil ve ortalama olarak daha düşük EF'u olan (% 24.3 ± 6.4) hastalardı. Bizim çalışma popülasyonumuzdaki erkek hastaların kattettikleri 6 dyt ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasında negatif yönlü-orta derece (r= -0.64) bir korelasyon saptadık ve erkek hastaların ortalama NYHA fonksiyonel sınıfı 2.4 ± 0.6, ortalama EF'ları % 24.6 ± 6.3 olarak ölçüldü. Submaksimal egzersiz testinin, daha ileri evre hastalarda, maksimal egzersiz testinin sonucuna daha yakın sonuçlar vermesi, korelasyonun NYHA fonksiyonel sınıfı daha iyi hastalarda negatif-zayıf korelasyonla, nispeten daha kötü hastalarda negatif-orta dereceli korelasyonla sonuçlanmasının bir sebebi olabilir.

Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, 6 dakika yürüme tesi mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasında korelasyonunun incelendiği en büyük popülasyona sahip çalışmalardan biri olmakla birlikte, sadece ileri KY hastalarını (NYHA sınıf IIIb yada IV) içermekteydi (7). Bu çalışmada, 6 dakika yürüme testinde yürüyebilen 180 hastanın NYHA sınıfı IIIb, 185 hastanın NYHA sınıfı ise IV'tü. Çalışmaya alınan hastaların tümünün EF'u, maksimal medikal tedaviye

rağmen ≤ % 25'ti ve ortalama EF'ları % 17'ydi. Bizim çalışma popülasyonumuza göre; gerek NYHA sınıfı, gerekse EF bakımından daha ağır bir hasta popülasyonuna sahipti. Çalışma popülasyonunun cinsiyet dağılımları ve yaş ortalamaları bizim çalışmamızdakilere yakındı. Bizim çalışmamızda erkek hasta oranı % 74.4 iken, Shah ve arkadaşlarının çalışmasında % 80'di. Bizim çalışma popülasyonumuzun yaş ortalaması 59.8 iken, Shah ve arkadaşlarının çalışmasında popülasyonun yaş ortalaması 64'tü. Shah ve arkadaşlarının çalışmasında % 67 iskemik kökenli kalp yetersizliği hastası mevcuttu, bizim çalışmamızda ise bu oran % 61.7'ydi. 6dyt mesafesi ve NYHA fonksiyonel sınıfı arasında, Shah ve arkadaşları, bizim çalışmamıza benzer olarak negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon saptadılar (r= -0.468). Sonuç olarak; 6dyt'nin, ileri KY hastalarında risk kategorilendirmesinde, anamnez ve fizik muayeneye ek bilgi sağlamasında, medikasyon seçme ve düzenlemede faydalı olabileceği kanısına vardılar.

Hamilton ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt mesafesinin incelendiği diğer bir çalışmadır (9). Bu çalışmanın hasta popülasyonu, faz II/III kardiyak rehabilitasyon programı altındaki 94 orta derceli kardiyopulmoner hastalığı olan bireyden oluşmaktaydı. Çalışma popülasyonunun %64.9'u erkek hastalardan oluşmaktaydı ve tüm hastaların ortalama yaşı 63 ± 10 yıldı. Bizim çalışma popülasyonumuza yakın bir ortalama yaşa sahip hasta popülasyonu mevcut olmasına karşın, hastaların NYHA fonksiyonel sınıfı bizim çalışma popülasyonumuzdan daha düşüktü. Hamilton ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların %78.7'si NYHA sınıf I, %19.1'i NYHA sınıf II, %2.1'i ise NYHA sınıf III'tü. Çalışma popülasyonunun ortalama NYHA fonksiyonel sınıfı 1.2 ± 0.4'tü. Hamilton ve arkadaşları, hastaları yaşa göre nispeten genç (40-59 yaş), orta yaşlı (60-70 yaş) ve ileri yaşlı (71-85 yaş) olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve hastaların %31.9'unu nispeten genç, % 43.6'sını orta yaşlı, %24.5'ini ise ileri yaşlı grupta değerlendirmişler. Yaş ve 6dyt mesafesi arasında ters orantılı ilişki saptamışlar (F= 19.49, $p < 0.001$), nispeten genç grubun orta yaşlı gruba ve ileri yaşlı gruba göre test boyunca anlamlı olarak daha fazla yürüdükleri (sırasıyla $p < 0.05$, $p < 0.001$), orta yaşlı grubun ileri yaşlı gruba göre test boyunca anlamlı olarak daha fazla mesafe katettikleri ($p < 0.001$) sonucuna varmışlardır. Yaş ve 6 dyt mesafesi arasında buldukları korelasyon, bizim sonuçlarımız ile uyumludur. Fakat, Hamilton ve

arkadaşları, beklenmeyen şekilde, erkek hastaların, kadın hastalardan anlamlı şekilde daha fazla mesafe katettikleri sonucuna varmışlar ve bunu erkek hastaların vücut yapısının ve vücut ebatlarının kadınlardan farklı olmasıyla ilişkilendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, erkek ve kadın hastaların katettikleri ortalama 6dyt mesafesi arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p = 0.21$). Hamilton ve arkadaşları, 6 dyt mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde negatif yönlü, orta derece bir korelasyon ($r = -0.603$) saptamışlardır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, aynı zamanda 6dyt mesafesi ile SF-36 yaşam kalitesi ölçeği skoru ve Duke Aktivite Statüs İndeksi (DASI) skoru arasındaki korelasyonu da incelemişlerdir. 6dyt mesafesi ile hem SF-36 fiziksel fonksiyon alt ölçeği, hem de DASI skoru arasında pozitif yönlü orta derece korelasyon saptamışlardır (sırasıyla $r= 0.624$, $p < 0.001$ ve $r= 0.502$, $p < 0.001$). İki skorlama da hastaların fonksiyonel kapasitesini bir anket aracılığıyla değerlendirmektedir (146, 147). SF-36'nın genel sağlık, yaşama gücü, vücut ağrısı gibi alt ölçekleri de vardır ve Hamilton ve arkadaşları bunlarla 6dyt mesafesi arasında bir ilişki saptamamışlardır. Sonuçta, kardiyak rehabilitasyon programı altındaki, hastalık ciddiyeti ağırdan daha hafif bireylerde, 6dyt'nin, fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmede önemli bir rol oynadığı kanısına varmışlardır.

Ülkemizde, 6dyt mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıflaması arasındaki korelasyon, Güçlü ve arkadaşları tarafından incelenmiştir (148). Güçlü ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama EF % 34.2 ± 7.6 olan 34 stabil KY hastası ele alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 68.6 ± 9.8 olup bizim çalışma populasyonumuza göre nisbeten daha yaşlı hastalardan oluşan bir çalışma populasyonu mevcuttur. 21 hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı II, 13 hastanın NYHA fonksiyonel sınıfı ise III olarak değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonunun % 82.3'ü erkeklerden oluşmaktadır ve toplam 34 hastanın 30'u (%88.2) iskemik kalp yetersizliği hastasıdır. NYHA sınıf I hastalar bu çalışmada değerlendirilmemiş olup çalışma popülasyonunun ortalama NYHA fonkiyonel sınıfı 2.38 ± 0.49'dur. Bu ortalama NYHA fonksiyonel sınıf değeri bizim çalışma popülasyonumuzdaki ortalama NYHA fonksiyonel sınıf değerine oldukça yakındır (2.4 ± 0.6). Güçlü ve arkadaşları, NYHA fonksiyonel sınıflamasıyla 6dyt'nin mesafesi arasında negatif yönlü orta derece korelasyon saptamışlardır ($r= -0.59$). Bizim çalışmamızın sonucu bu çalışmanın

sonucuyla uyumludur. Güçlü ve arkadaşları ölçülen 6dyt mesafesinin yanı sıra beklenen 6dyt ile NYHA fonksiyonel sınıfı arasındaki ilişkiyi de incelemişler ve iki parametre arasında negatif orta derece (r= -0.65) korelasyon tespit etmişlerdir.

Konuyla ilgili en eski çalışmalardan biri Guyatt ve arkadaşlarına aittir (149). Guyatt ve arkadaşları, 34 erkek, 9 kadın toplam 43 hastaya 6dyt uygulamışlardır. 43 hastanın 18'i kardiyak, 25'i ise respiratuar hastalığı olan bireylerdir. Guyatt ve arkadaşları, 18 kardiyak hastanın 5' ini (%27.7) NYHA fonksiyonel sınıf II, 12' sini (% 66.6) sınıf III, 1' ini (% 5.5) sınıf IV olarak değerlendirmiştir. Çalışma populasyonunun ortalama NYHA fonksiyonel sınıfı 2.7±0.5'tir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızdakine benzer olarak NYHA fonksiyonel sınıfı ve 6dyt arasında negatif yönlü orta derece (r= -0.45) bir korelasyon saptanmıştır.

NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6dyt arasındaki korelasyonun incelendiği bizim çalışmamız ve diğer çalışmalar Tablo 5.1.'de belirtilmektedir.

Tablo 5.1. NYHA fonksiyonel sınıflaması ile 6 dyt arasındaki korelasyonun incelendiği çalışmalar

	Çalışma sonuçlarımız	Myers ve ark.ı	Shah ve ark.	Hamilton ve ark.	Güçlü ve ark.	Guyatt ve ark.
Çalışma yılı	**2014**	2006	2001	2000	2011	1985
Çalışma popülasyonu	**Stabil KY**	Stabil KY	İleri KY	KPH*	Stabil KY	Stabil KY
n	**47**	41	365	94	34	18
Cinsiyet ♂/n %	**74.4**	100	80	64.9	82.3	x
Ortalama yaş	**59.8 ± 12.4**	68±12	64	63±10	68.6±9.8	x
NYHA sınıfları **	**I,II,III**	I,II,III,IV	IIIb,IV	I,II,III	II, III	I, II,III
Ortalama NYHA	**2.4±0.6**	1.7±0.98	IIIb~IV	1.2±0.4	2.38±0.4	2.7±0.5
Ortalama EF %	**24.3±6.4**	32.6±9.3	17	x	34.2±7.6	x
NYHA-6dyt mesafesi arası korelasyon (r)	**-0.67**	-0.32	-0.468	-0.603	-0.59	-0.45

KY: Kalp Yetersizliği, NYHA: New York Kalp Cemiyeti, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, 6dyt: 6 dakika yürüme testi, ark.: arkadaşları, *: Kardiyak rehabilitasyon programı faz II/III altındaki ağırın altındaki kardiyopulmoner hastalar, x: veri mevcut değil **Çalışma popülasyonundaki hastaların NYHA fonksiyonel sınıfları

Sınırlılıklar

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF≤%35) kalp yetersizliği tanısı almış olan 47 stabil kalp yetersizliği hastası dahil edilmiştir. Her ne kadar çalışmamız, bu grup hastalarda New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ile 6 dakika yürüme testi mesafesinin korelasyonunu inceleyen en büyük popülasyona sahip çalışma olsa da, bazı sınırlılıkları da mevcuttur.

Stabil KY terimi, NYHA fonksiyonel sınıfı IV olan hastalar için çelişkili olması nedeniyle çalışmamıza, NYHA sınıf IV hastaları dahil etmedik. Çalışma popülasyonumuzun, % 8.5'i NYHA fonksiyonel sınıf I'e, %34.0'ü NYHA fonksiyonel sınıf II'ye, %57.4'ü ise NYHA fonksiyonel sınıf III'e dahildi. Çalışmaya daha çok NYHA fonksiyonel sınıfı I ve daha az NYHA fonksiyonel sınıfı III olan hasta dahil edilebilirdi. Fakat, NYHA fonksiyonel sınıfı I olan stabil hastaların, NYHA fonksiyonel sınıfı III olan stabil hastalara kıyasla polikliniğe daha az kontrol amaçlı başvuruda bulunmaları bizim çalışmamızdaki bu oranları da etkilemiş olabilir.

Diabetik hastaların, diabetik olmayanlara göre, KBH olan hastaların, KBH olmayan hastalara göre, non-iskemik KY olan hastaların, iskemik KY hastalarına göre daha az yürüdüğünü tespit ettik. Fakat p değerini sırasıyla 0.06, 0.07, 0.08 olarak hesapladık ve belki çalışmaya daha çok hasta dahil edilseydi, istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkabilirdi.

Geçerli 6dyt'ni, en uzun mesafenin katedildiği test olarak kabul ettik. Fakat, hastalara uyguladığımız ilk test, ikinci test ve üçüncü test kendi aralarında değerlendirilebilirdi. 6dyt'nin, NYHA fonksiyonel sınıflaması ile korelasyonunun haricinde diğer yaşam kalitesi ölçekleriyle korelasyonu da değerlendirilebilirdi. Aynı zamanda, hastaların NYHA fonksiyonel sınıfının, sorumlu araştırmacılar haricinde, başka araştırmacılar tarafından da değerlendirilmesi düşünülebilirdi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF ≤ %35) kalp yetmezliği tanısı almış, 47 stabil kalp yetmezliği hastasında, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması ile 6 dakika yürüme testi mesafesi korelasyonunu inceledik. İki parametre arasında, negatif yönlü ve orta derece bir korelasyon saptadık ($r= -0.67$, $p < 0.05$). Çalışma grubumuzdaki hastaların demografik özelliklerinden sadece yaş ile 6 dakika yürüme testi arasında anlamlı bir negatif ve zayıf derece korelasyon ($r= -0.37$, $p= 0.008$) saptadık. Antropometrik özellikler ile 6 dakika yürüme testi mesafesi arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Hastaları aldıkları medikasyona göre sınıflandırdığımızda, mineralokortikoid reseptör antagonisti olarak spironolakton kullanan hastaların, kullanmayan hastalara kıyasla, 6 dakika yürüme testinde anlamlı olarak daha fazla mesafe yürüdüklerini saptadık ($p= 0.03$). Bununla birlikte, 6 dakika yürüme testi mesafesi ile diğer ilaçlar, kardiyak resenkronizasyon tedavisi yada implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör bulunup bulunmaması, sinüs ritmi yada atriyal fibrilasyon, iskemik yada non iskemik kalp yetmezliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı olup olmaması ve ejeksiyon fraksiyonu ile anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Sonuç olarak, 6 dakika yürüme testi, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfını belirlemede kullanılan klasik fakat subjektif yöntemler olan anamnez ve fizik muayeneye destekleyici ve yardımcı olarak kullanılabilecek yarı-objektif, kullanışlı, basit, ucuz, pratik ve güvenilir bir tanısal araçtır. Bu konu hakkındaki soru işaretlerinin giderilmesi ve mevcut bilgilerin pekiştirilmesi, netleştirilmesi yada yeniden gözden geçirilmesi adına daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu (EF ≤ % 35) Stabil Kalp Yetmezliği Hastalarında, 6 Dakika Yürüme Testi Mesafesi ve New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıflaması Korelasyonu

Amaç: New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması, kalp yetmezliğinde önemli bir yer tutmakta ve anamnez ve fizik muayene gibi subjektif yöntemlerle belirlenmektedir. 6 dakika yürüme testi, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflamasını belirlemede nispeten objektif bir yardımcı araç olarak kullanılabilir. Amacımız; spesifik olarak, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF ≤ %35) stabil kalp yetmezliği hasta grubunda 6 dakika yürüme testi mesafesi ve New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı korelasyonunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF ≤ %35) kalp yetmezliği tanısı almış olan, stabil kalp yetmezliği hastaları dahil edilmiştir ve çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde yapılmıştır. Hastaların, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması belirlenmiş ve 6 dakika yürüme testi uygulanmıştır. Hastaların, 6 dakika yürüme testi mesafeleri ile New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfları arasındaki korelasyon incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya 12'si kadın (% 25.5) ve 35'i erkek (% 74.4) toplam 47 hasta alındı. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması 59.8 ± 12.4 yıldır. Hastaların, % 8.5'i NYHA fonksiyonel sınıf I, % 34.0'ü NYHA fonksiyonel sınıf II, % 57.4'ü ise NYHA fonksiyonel sınıf III olarak değerlendirildi. 6 dakika yürüme testi mesafesi ile NYHA fonksiyonel sınıflaması arasında negatif yönlü, orta derece korelasyon saptandı (r= -0.67). 6 dakika yürüme testi mesafesi ile yaş arasında negatif yönlü, zayıf derece korelasyon saptandı (r= -0.37). Spironolakton alan hastaların, almayanlara kıyasla 6 dakika yürüme testinde anlamlı olarak daha fazla mesafe

yürüdükleri tespit edildi. 6 dakika yürüme testi uygulanan hastalarda, herhangi bir istenmeyen etki gözlenmedi.

Sonuç: 6 dakika yürüme testi, New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıfı belirlemek için kullanılan anamnez ve fizik muayene gibi klasik ve subjektif yöntemleri destekleyen ve bu yöntemlere yanında yardımcı olarak kullanılabilecek, yarı-objektif, kullanışlı, basit, ucuz, patik ve güvenilir bir tanısal araçtır.
Anahtar Sözcükler: 6 dakika yürüme, Düşük ejeksiyon fraksiyonu, NYHA fonksiyonel sınıflaması, Stabil kalp yetmezliği

8. SUMMARY

Correlation of 6 Minute Walk Test and New York Heart Association Functional Classification In Patients With Stable Reduced Ejection Fraction (EF ≤ %35) Heart Failure

Aim: New York Heart Association functional classification, holds an important place in heart failure and it's determined by subjective methods sucs as patient's history and physical examination. 6 minute walk test may bu used as a relatively objective auxiliary tool for determining the New York Heart Association functional classification. Our aim is to investigate the correlation of 6 minute walk test and New York Heart Association functional classification in patients with stable reduced ejection fraction (EF ≤ %35) heart failure.

Method: Patients with stable reduced ejection fraction (EF ≤ %35) heart failure who apply to Ankara University Medicine Faculty Cardiology Department as outpatient, were incorporated to study, and the study was performed in Ankara University Medicine Faculty Cardiology Department. New York Heart Association functional classification of patients was determined and 6 minute walk test was performed. Correlation between 6 minute walk test distance and New York Heart Association functional class has been investigated.

Results: 12 women (% 25.5) and 35 men (% 74.4) were recruited to study. Average age of the study population was 59.8 ± 12.4 year. % 8.5 of the patients was evaluated as NYHA functional class I, % 34.0 of the patients was evaluated as NYHA functional class II, % 57.4 of the patients was evaluated as NYHA functional class III. A negative and moderate correlation (r= -0.67) was found between 6 minute walk test distance and NYHA functional classification. A negative and weak correlation (r= -0.37) was found between 6 minute walk test distance and age. It was found that

patients receiving spironolactone walked significantly farther in the 6 minute walk test than the patients not receiving. Any untoward events were observed in patients undergoing 6 minute walk test.

Conclusion: 6 minute walk test is a semi-objective, useful, simple, inexpensive, practical and reliable diagnostic tool, supporting the classical and subjective methods to determine the New York Heart Association functional classification such as patient's history and physical examination, and may be used together with these methods as a helper.

Key Words: 6 minute walk, NYHA functional classification, Reduced Ejection Fraction, Stable Heart Failure,

9.KAYNAKLAR

1. Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed.2012.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(7):2101-13.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137-46.
4. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2012;14(8):803-69.
5. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. Journal of cardiac failure. 2007;13(7):569-76.
6. Chen SY, Lu PC, Lan C, Chou NK, Chen YS, Lai JS, et al. Six-minute walk test among heart transplant recipients. Transplant Proc. 2014;46(3):929-33.
7. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiade M, Adams KF, Jr., Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The American journal of cardiology. 2001;88(9):987-93.
8. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(1):111-7.
9. Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. Journal of cardiopulmonary rehabilitation. 2000;20(3):156-64.

10. Davis RC, Hobbs FD, Lip GY. ABC of heart failure. History and epidemiology. Bmj. 2000;320(7226):39-42.

11. Kozan O ZM. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği2010.

12. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? Qjm. 1997;90(5):335-9.

13. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13(32):1-207, iii.

14. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. European journal of heart failure. 2011;13(5):518-27.

15. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev. 2006;11(2):95-107.

16. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124(25):2865-73.

17. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2005;26(11):1115-40.

18. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. The New England journal of medicine. 2002;347(18):1397-402.

19. Mendez GF, Cowie MR. The epidemiological features of heart failure in developing countries: a review of the literature. Int J Cardiol. 2001;80(2-3):213-9.

20. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2012;40(4):298-308.

21. Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure. Am J Public Health. 1997;87(4):643-8.

22. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, Avezum A, Jr., Barretto AC, Carvalho AC, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. Arch Intern Med. 2001;161(19):2337-42.

23. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. Journal of the American College of Cardiology. 2004;43(3):317-27.

24. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation. 2002;105(11):1387-93.

25. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. Circulation. 2002;105(12):1503-8.

26. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation. 2003;107(5):659-63.

27. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65-75.

28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-239.

29. The Criteria Committee for the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels Ninth Edition. Little Brown and Company. 1994. pages 253-255.

30. Villacastin J, Bover R, Castellano NP, Moreno J, Morales R, Garcia-Espinosa A. Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2004;57(8):768-82.

31. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Frioes F, Martins L, et al. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. Journal of cardiac failure. 2000;6(4):306-13.

32. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure: management of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Circulation. 2006;113(24):2851-60.

33. Duguet A, Tantucci C, Lozinguez O, Isnard R, Thomas D, Zelter M, et al. Expiratory flow limitation as a determinant of orthopnea in acute left heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(3):690-700.

34. Leung RS, Bowman ME, Parker JD, Newton GE, Bradley TD. Avoidance of the left lateral decubitus position during sleep in patients with heart failure: relationship to cardiac size and function. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(2):227-30.

35. Flick MR, Matthay MA: Pulmonary edema and acute lung injury.In : Murray JF; Nadel JA editors. Textbook of respiratory Medicine. Philadelphia : Saunders; 2000: p.1575-629.

36. Edoute Y, Roguin A, Behar D, Reisner SA. Prospective evaluation of pulmonary edema. Crit Care Med. 2000;28(2):330-5.

37. Shoemaker JK, Hughson RL. Adaptation of blood flow during the rest to work transition in humans. Med Sci Sports Exerc. 1999;31(7):1019-26.

38. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, et al. 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;90(1):500-8.

39. Anker SD, Rauchhaus M. Insights into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia. Current opinion in cardiology. 1999;14(3):211-6.

40. Karahan Z, İltümür K, Toprak N. Kalp yetmezliği ve anemi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 2006; 34:59-65.

41. Koenig HG. Depression in hospitalized older patients with congestive heart failure. Gen Hosp Psychiatry. 1998;20(1):29-43.

42. Zuccala G, Cattel C, Manes-Gravina E, Di Niro MG, Cocchi A, Bernabei R. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;63(4):509-12.

43. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. American heart journal. 1991;121(6 Pt 1):1852-3.

44. O'Rourke RA, Shaver JA, Salerni R, Silverman ME, Schlant RC. The history, physical examination and cardiac oscultation. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V editors. Hurst's The Heart. New York: McGraw Hill; 1998. p. 229-342.

45. Kodama M, Kato K, Hirono S, Okura Y, Hanawa H, Ito M, et al. Mechanical alternans in patients with chronic heart failure. Journal of cardiac failure. 2001;7(2):138-45.

46. Rassi S, Barretto AC, Porto CC, Pereira CR, Calaca BW, Rassi DC. [Survival and prognostic factors in systolic heart failure with recent symptom onset]. Arq Bras Cardiol. 2005;84(4):309-13.

47. 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. The New England journal of medicine. 2001;345(8):574-81.

48. Capomolla S, Febo O, Gnemmi M, Riccardi G, Opasich C, Caporotondi A, et al. Beta-blockade therapy in chronic heart failure: diastolic function and mitral regurgitation improvement by carvedilol. American heart journal. 2000;139(4):596-608.

49. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bedside cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. Journal of the American College of Cardiology. 1993;22(4):968-74.

50. Shamsham F, Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure. Am Fam Physician. 2000;61(5):1319-28.

51. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet. 2003 Mar 29;361(9363):1077-83.

52. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. Age Ageing. 1996;25(2):144-9.

53. Julian DG, Cowan JC, McLenachan JM. Cardiology. 8th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005, pp.135-158.

54. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119(14):e391-479.

55. Hershberger RE, Nauman D, Walker TL, Dutton D, Burgess D. Care processes and clinical outcomes of continuous outpatient support with inotropes (COSI) in patients with refractory endstage heart failure. Journal of cardiac failure. 2003;9(3):180-7.

56. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, et al. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. The New England journal of medicine. 2001;345(20):1435-43.

57. Young JB, Abraham WT, Smith AL, Leon AR, Lieberman R, Wilkoff B, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003;289(20):2685-94.

58. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. Chest. 1996;110(2):325-32.

59. Studies of left ventricular dysfunction (SOLVD)--rationale, design and methods: two trials that evaluate the effect of enalapril in patients with reduced ejection fraction. The American journal of cardiology. 1990;66(3):315-22.

60. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The New England journal of medicine. 1997;336(8):525-33.

61. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with

left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1993;270(14):1702-7.

62. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJ, Granger CB, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. Circulation. 2007;116(13):1482-7.

63. Michalsen A, Konig G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. Heart (British Cardiac Society). 1998;80(5):437-41.

64. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). The American journal of cardiology. 2001;88(4):382-7.

65. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, Alter DA, Chong A, Parker JD, et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. The American journal of medicine. 2009;122(2):162-9.e1.

66. Chomsky DB, Lang CC, Rayos GH, Shyr Y, Yeoh TK, Pierson RN, 3rd, et al. Hemodynamic exercise testing. A valuable tool in the selection of cardiac transplantation candidates. Circulation. 1996;94(12):3176-83.

67. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. Annals of internal medicine. 1998;129(4):286-93.

68. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. Circulation. 2002;105(2):186-93.

69. Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2001;37(4):1049-55.

70. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to

survival and the effects of therapy in V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation. 1993;87(6 Suppl):Vi40-8.

71. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Masson S, Maggioni AP, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation. 2003;107(9):1278-83.

72. Goldsmith SR. Vasopressin: a therapeutic target in congestive heart failure? Journal of cardiac failure. 1999;5(4):347-56.

73. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure. The New England journal of medicine. 2003;348(14):1380-2.

74. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. Journal of the American College of Cardiology. 2001;38(2):436-42.

75. Berger R, Stanek B, Frey B, Sturm B, Huelsmann M, Bergler-Klein J, et al. B-type natriuretic peptides (BNP and PRO-BNP) predict longterm survival in patients with advanced heart failure treated with atenolol. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2001;20(2):251.

76. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2000;36(5):1587-93.

77. Hulsmann M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(6):1695-700.

78. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(3):569-82.

79. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology. 1993;72(1):62-5.

80. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. Circulation. 2002;105(20):2392-7.

81. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. Circulation. 1997;95(12):2660-7.

82. Gardner RS, McDonagh TA, MacDonald M, Dargie HJ, Murday AJ, Petrie MC. Who needs a heart transplant? European heart journal. 2006;27(7):770-2.

83. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33.

84. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. The New England journal of medicine. 1996;335(15):1107-14.

85. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.

86. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. European

journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2011;12(11):857-64.

87. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(5):381-96.

88. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Moura L, Popescu BA, Agricola E, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2010;11(3):223-44.

89. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2010;11(4):307-32.

90. Popescu BA, Andrade MJ, Badano LP, Fox KF, Flachskampf FA, Lancellotti P, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2009;10(8):893-905.

91. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. Circulation Cardiovascular imaging. 2011;4(3):220-7.

92. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2008;9(4):415-37.

93. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. European heart journal. 2011;32(6):670-9.

94. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2007;28(20):2539-50.

95. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2009;10(2):165-93.

96. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. Journal of the American College of Cardiology. 1997;30(6):1527-33.

97. Schwitter J. Extending the frontiers of cardiac magnetic resonance. Circulation. 2008;118(2):109-12.

98. Raman SV, Simonetti OP. The CMR examination in heart failure. Heart failure clinics. 2009;5(3):283-300, v.

99. Schwitter J, Arai AE. Assessment of cardiac ischaemia and viability: role of cardiovascular magnetic resonance. European heart journal. 2011;32(7):799-809.

100. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2010;31(7):794-805.

101. Luchinger R, Schwitter J, Bruder O. Safety of CMR. In: Schwitter J, ed. CMR Update 2012. 2nd ed. Lausanne; p. 31–51.

102. Bruder O, Schneider S, Nothnagel D, Pilz G, Lombardi M, Sinha A, et al. Acute adverse reactions to gadolinium-based contrast agents in CMR: multicenter

experience with 17,767 patients from the EuroCMR Registry. JACC Cardiovascular imaging. 2011;4(11):1171-6.

103. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. Journal of cardiovascular translational research. 2011;4(4):416-24.

104. Sheikine Y, Di Carli MF. Integrated PET/CT in the assessment of etiology and viability in ischemic heart failure. Current heart failure reports. 2008;5(3):136-42.

105. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(20):2002-12.

106. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. The New England journal of medicine. 2009;360(3):213-24.

107. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. European heart journal. 2010;31(20):2501-55.

108. 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. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(19):1914-31.

109. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society. 2011;8(8):1308-39.

110. Arena R, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing is a core assessment for patients with heart failure. Congestive heart failure (Greenwich, Conn). 2011;17(3):115-9.
111. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep Civ Aeromed Res Inst US. 1963(53):1 - 8.
112. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. British medical journal (Clinical research ed). 1982;284(6329):1607-8.
113. Strijbos JH, Postma DS, van Altena R, Gimeno F, Koeter GH. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. Chest. 1996;109(2):366-72.
114. Du H, Newton PJ, Salamonson Y, Carrieri-Kohlman VL, Davidson PM. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology. 2009;8(1):2-8.
115. Finch E., Brooks D, Stratford P, Mayo NE. Walk Test (6-Minute: 6MWT). In Physical Rehabilitation Outcomes Measures: A guide to enhanced clinical decision making (2nd edition). Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins.
116. Tyson S, Connell L. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review. Clinical rehabilitation. 2009;23(11):1018-33.
117. Lord SR, Menz HB. Physiologic, psychologic, and health predictors of 6-minute walk performance in older people. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2002;83(7):907-11.
118. Ng SS, Tsang WW, Cheung TH, Chung JS, To FP, Yu PC. Walkway length, but not turning direction, determines the six-minute walk test distance in individuals with stroke. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2011;92(5):806-11.
119. Lenssen AF, Wijnen LC, Vankan DG, Van Eck BH, Berghmans DP, Roox GM. Six-minute walking test done in a hallway or on a treadmill: how close do the two methods agree? European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on

Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2010;17(6):713-7.

120. Olper L, Cervi P, De Santi F, Meloni C, Gatti R. Validation of the treadmill Six-Minute Walk Test in people following cardiac surgery. Physical therapy. 2011;91(4):566-76.

121. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six-minute walk test: a valuable test, when properly standardized. Physical therapy. 2002;82(8):826-7; author reply 7-8.

122. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. 2002;20(3):564-9.

123. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. Journal of cardiopulmonary rehabilitation. 2001;21(2):87-93.

124. Pinna GD, Opasich C, Mazza A, Tangenti A, Maestri R, Sanarico M. Reproducibility of the six-minute walking test in chronic heart failure patients. Statistics in medicine. 2000;19(22):3087-94.

125. Wu G, Sanderson B, Bittner V. The 6-minute walk test: how important is the learning effect? American heart journal. 2003;146(1):129-33.

126. Enright PL. The six-minute walk test. Respiratory care. 2003;48(8):783-5.

127. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, de Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. The European respiratory journal. 2011;37(1):150-6.

128. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2006;54(5):743-9.

129. Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. American heart journal. 2001;142(4):698-703.

130. Ingle L. A review of the six-minute walk test: its implication as a self-administered assessment tool. European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology. 2009;8(3):232-4.

131. Pankoff BA, Overend TJ, Lucy SD, White KP. Reliability of the six-minute walk test in people with fibromyalgia. Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association. 2000;13(5):291-5.
132. King S, Wessel J, Bhambhani Y, Maikala R, Sholter D, Maksymowych W. Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. The Journal of rheumatology. 1999;26(10):2233-7.
133. Langenfeld H, Schneider B, Grimm W, Beer M, Knoche M, Riegger G, et al. The six-minute walk--an adequate exercise test for pacemaker patients? Pacing and clinical electrophysiology : PACE. 1990;13(12 Pt 2):1761-5.
134. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. British medical journal (Clinical research ed). 1986;292(6521):653-5.
135. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. American heart journal. 1997;134(2 Pt 1):203-6.
136. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, et al. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? Journal of chronic diseases. 1985;38(6):517-24.
137. Cataneo DC, Kobayasi S, Carvalho LR, Paccanaro RC, Cataneo AJ. Accuracy of six minute walk test, stair test and spirometry using maximal oxygen uptake as gold standard. Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2010;25(2):194-200.
138. Riley M, McParland J, Stanford CF, Nicholls DP. Oxygen consumption during corridor walk testing in chronic cardiac failure. European heart journal. 1992;13(6):789-93.
139. O'Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. Heart (British Cardiac Society). 1998;80(4):377-82.
140. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease

patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;155(4):1278-82.

141. Gremeaux V, Troisgros O, Benaim S, Hannequin A, Laurent Y, Casillas JM, et al. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2011;92(4):611-9.

142. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, Witte KK, Cleland JG. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. European heart journal. 2005;26(8):778-93.

143. Harada ND, Chiu V, Stewart AL. Mobility-related function in older adults: assessment with a 6-minute walk test. Archives of physical medicine and rehabilitation. 1999;80(7):837-41.

144. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease'. Kidney international. 2013;84(3):622-3.

145. Myers J, Zaheer N, Quaglietti S, Madhavan R, Froelicher V, Heidenreich P. Association of functional and health status measures in heart failure. Journal of cardiac failure. 2006;12(6):439-45.

146. Ware JE: SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: Medical Outcomes Trust, 1993.

147. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). The American journal of cardiology. 1989;64(10):651-4.

148. Bosnak Guclu M, Inal Ince D, Arikan H, Savci S, Tulumen E, Tokgozoglu L. [A comparison of pulmonary function, peripheral and respiratory muscle strength and functional capacity in the heart failure patients with different functional classes]. Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2011;11(2):101-6.

149. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Canadian Medical Association journal. 1985;132(8):919-23.