

# MİTRAL STENOZUNDA KAPAK REPLASMANI ÖNCESİ VE SONRASINDA EFOR KAPASİTESİNİN TREADMİLL EGZERSİZ TESTİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF THE EXERCISE CAPACITY WITH TREADMILL EXERCISE TESTING BEFORE AND AFTER MITRAL VALVE REPLACEMENT IN MITRAL STENOSIS

\*Dr. İlhan GÖLBAŞI, \*Dr. Cengiz TÜRKAY, \*Dr. Ercan AKBULUT, \*Dr. Harun GÜLMEZ,  
\*\*Dr. Mehmet KABUKCU, \*Dr. Atalay METE, \*Dr. Ömer BAYEZİD

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi (\*) Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı (\*\*) Kardiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

Adres: Dr. İlhan GÖLBAŞI, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı 07070 / ANTALYA

### Özet

Mitral stenozunda düşük kalp debisi ve pulmoner konjesyon, egzersiz intoleransına neden olur. Cerrahi tedavi ile egzersiz kapasitesindeki düzleme miktarını değerlendiren az sayıda araştırma mevcuttur. Çalışmamızın amacı mitral kapak replasmanı sonrası egzersiz kapasitesindeki düzelmeyi daha objektif değerlendirmektir. Ocak 1993 - Mart 1998 arasında pulmoner hipertansiyon ve orta veya ileri derecede triküspit yetmezliği bulunan izole mitral stenozlu 28 hastaya mitral kapak replasmanı yapıldı. Kapak replasmanı ile egzersiz kapasitesinde oluşan değişiklikler prospektif olarak değerlendirildi. Mitral kapak replasmanı ile egzersiz süresi  $3.71 \pm 1.86$ /dak'dan,  $6.76 \pm 2.12$ /dak'ya ( $p < 0.01$ ), egzersiz kapasitesi  $4.05 \pm 1.93$  MET'den,  $7.80 \pm 1.62$  MET'e yükseldi ( $p < 0.01$ ).

Sonuç olarak; bu çalışmada mitral stenozlu hastalarda, mitral kapak replasmanı ile egzersiz performansında önemli düzelenin olduğu, subjektif düzeme hissini, objektif olarak belirlenen düzelden daha az olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mitral stenozu, kapak replasmanı, egzersiz kapasitesi

### Summary

Pulmonary congestion and low cardiac output cause exercise intolerance in patients with mitral stenosis. There is little information on degree of improvement in exercise capacity with surgical treatment. The purpose of the present study was to assess the degree of improvement in exercise capacity after mitral valve replacement. Between January 1993 and March 1998 mitral valve replacement was performed in 28 patients with mitral stenosis complicated with pulmonary hypertension and tricuspid regurgitation and the exercise capacity was evaluated prospectively. The average exercise time increased from  $3.71 \pm 1.86$ /min to  $6.76 \pm 2.12$ /min ( $p < 0.01$ ), and exercise capacity increased from  $4.05 \pm 1.93$  MET to  $7.80 \pm 1.62$  MET after mitral valve replacement (0.001). In conclusion, this study has demonstrated significant improvement in exercise performance after mitral valve replacement in patients with pre-operative pulmonary hypertension and that subjective feeling of exercise capacity was lower than objective improvement.

Keywords: Mitral stenosis, mitral valve replacement, exercise capacity.

### Giriş

Mitral stenozlu hastalarda düşük kalp debisi ve pulmoner konjesyon, en önemli semptomlarından birisi olan egzersiz intoleransına neden olmaktadır. Mitral kapak replasmanını takiben egzersiz intoleransında önemli miktarda düzelenin olduğu hasta izlemlerinden bilinmektedir. Ancak, egzersiz performansındaki subjektif düzelenin objektif düzeme ile uyum göstermediği bildirilmektedir. Mitral kapak replasmanı sonrası düzeme miktarını objektif veriler ile değerlendiren az sayıda araştırma mevcuttur [1-4].

Çalışmamızda, mitral stenozlu hastalarda pre ve postoperatif egzersiz kapasitelerinin daha objektif olarak değerlendirilmesi ve postoperatif düzeme miktarının ölçülmesi ve yeterli düzeme olmayan hastalarımızda bu durumun nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metod

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ocak 1993 - Ocak 1998 arasında 148 hastaya, mitral stenoz ve/veya yetmezlik nedeniyle mitral kapak replasmanı gerçekleştirildi. Bu hastaların 28'ini, pulmoner hipertansiyon ve orta veya ileri derecede triküspit yetmezliği bulunan izole mitral stenozlu olgular oluşturmaktadır.

Çalışmamızda, izole mitral stenozlu hasta grubunda, kapak replasmanı sonrası egzersiz kapasitesindeki değişiklikler prospektif olarak değerlendirildi. Gruba dahil edilen hastaların yaşları 22-62 arasında değişmekte (ort  $35.6 \pm 8.3$ ) ve 12'ü erkek 16'sı kadındır.

Koroner arter hastalığı şüphesi olan ve 40 yaş üzerindeki tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arter hastalığı, orta veya ciddi mitral yetmezliği, önemli pulmoner veya aort kapak hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve sigara kullananlar çalışmaya dahil edilmediler. Hastaların semptomlarına göre egzersiz kapasiteleri, 4 hastada klas II (NYHA), 24 hastada klas III (NYHA)'dür. Hastalara ait veriler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde, orta veya ileri derecede triküspit yetmezliği ve ciddi pulmoner hipertansiyon mevcuttu. Pulmoner arter basınçları, sistolik  $55.4 \pm 11.6$ , diyastolik  $28.3 \pm 8.48$  ve ortalama  $35.35 \pm 8.46$ 'dır. Hastaların 3'ünde ritim sinüs, 25'inde atriyal fibrilasyon mevcuttu.

Cerrahi:

Kardiyopulmoner bypass esnasında kalp antegrad kan kardiyoplejisi ve topikal hipotermi ile korundu. Hastalara

standart teknik ile St.Jude mekanik protez kapak replasmanı yapıldı.

Preoperatif parametreler	Ort±SD	(Min - Max)
Sinüs -Atriyal fibrilasyon	3 (%10.6 )	25 (%80.3 )
Mitral kapak alanı (cm <sup>2</sup> )	1.10±0.17	0.8-1.5
Sol ventrikül EF(%)	59.6±7.17	45-72
Pulmoner arter sistolik basıncı (mmHg)	57.4±11.6	35-75
Pulmoner arter diyastolik (mmHg)	28.05±8.48	15-45
Pulmoner arter ortalama (mmHg)	35.35±8.46	25-50
Pulmoner kapiller wedge ort. (mmHg)	27.4±7.56	18-37
Sol ventrikül diyastol sonu(mmHg)	8.7±2.90	5-15
Santral venöz (mmHg)	8.7±3.25	2-15
Sistolik sistemik basınç (mmHg)	108±15.3	90-125
Mitral gradiyent mmHg	14.95±4.27	9-25

Tablo 1: Preoperatif klinik değerlendirme.

Triküspit kaçığı 31nolu kapak ölçüğü ile değerlendirildi. Hastaların dokuzuna De Vega triküspit annuloplasti uygulandı. Egzersiz kapasitesi cerrahiden bir hafta önce ve 12 ay sonra maksimum semptomla sınırlı treadmill egzersiz testi ile değerlendirildi (Nihon Kohden model treadmill cihazı). Bruce protokolü uygulanarak gerçekleştirilen test ile egzersiz süresi ve yapılan maksimum iş değerlendirildi. Yapılan iş MET (Metabolic Equivalent) olarak ifade edildi. Hastaların digital, nitrat gibi ilaçları test öncesi yarılama süreleriyle uyumlu olarak kesildi.

MET değerlerine göre fonksiyonel sınıflandırma:

I : 7-16 MET

II : 5-6 MET

III : 2-4 MET

IV : 0-1MET

Sınıflandırma Amerikan Kalp Cemiyeti önerilerine göre yapılmıştır [5].

İstatistik:

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Elde edilen sonuçlar SPSS PC program kullanılarak değerlendirildi. Preoperatif ve postoperatif değerler "Dependent-Samplest Test" kullanılarak karşılaştırıldı. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

## Sonuçlar

Hastaların preoperatif pulmoner arter ortalama basıncı 34±8 mmHg'dan, postoperatif ilk 24. saat sonunda 22±11mmHg'a ve 48. saatin sonunda ise 21±7mmHg düştüğü saptanmıştır ( p<0.05). Treadmill egzersiz testinde 6 MET'den daha fazla iş yapan hastaların postoperatif 12. ayda ekokardiyografik incelemelerinde pulmoner arter ortalama basıncı 27±8mmHg ölçülmüştür. Postoperatif yapılan iş miktarı 6 MET'in altında iş yapan dört hastanın pulmoner arter ortalama basınçları ise 34±5 olarak ölçülmüştür.

İstirahat kalp hızı preoperatif 102.5±13.6/dak, postoperatif 93.3±17.2/dak bulunmuştur (p<0.05). Maksimal egzersiz kalp hızı preoperatif 177.5±24.5/dak, postoperatif 183.0±19.6/dak'dır (p>0.05).

İstirahat kan basıncı ortalaması preoperatif 108.8±15.3mmHg ve postoperatif 116.4±13.4mmHg ölçülmüştür (p>0.05). Maksimal egzersiz esnasındaki kan basıncı preoperatif 131±22mmHg'dan postoperatif 148.8±25.2mm Hg'a yükselmiştir (p<0.05) (Tablo 1).

Egzersiz süresi preoperatif 3.71±1.86/dak'dan, postoperatif 6.76±2.12/dak'ya yükselmiştir (p<0.01). Maksimal iş kapasite-

si preoperatif 4.05±1.93 MET'den, postoperatif 7.80±1.62 MET'e yükselmiştir (p<0.01) (Tablo 2).

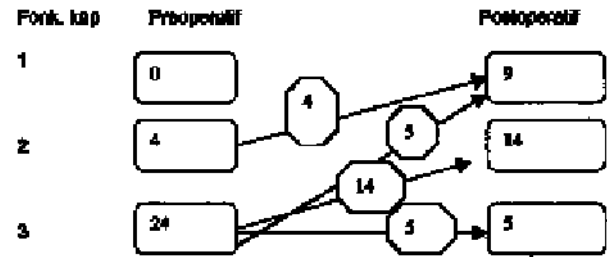
Preoperatif NYHA'ya göre yapılan fonksiyonel sınıflandırma-

Parametreler	preop	postop	P
İstirahat kalp hızı (atm/dak.)	102.5±13.6	93.3±17.2	p<0.05
İstirahat kan basıncı(mmHg)	108.8±15.3	116.4±13.4	p>0.05
Max. egz. kalp hızı (atm/dak.)	177.5±24	183.0±19.6	p>0.05
Max. egzr. kan basıncı (mmHg)	131.1±22.0	154.8±25.2	p<0.05
Max.egz. süresi(Dak.)	3.71±1.86	6.76±2.12	p<0.01
MET(Metabolik Eq.)	4.05±1.93	7.80±1.62	p<0.01

Tablo 2: Egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi.

da, dört hasta klas II, 24 hasta klas III olarak saptanmıştır (Şekil 1).

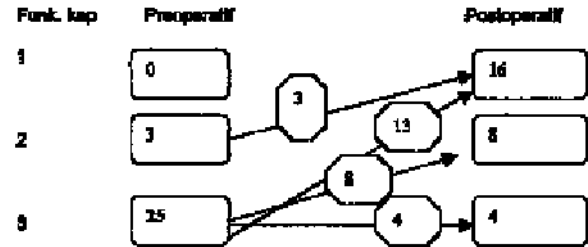
Egzersiz testi ile yapılan fonksiyonel klasifikasyonda preoperatif üç hasta klas II, 25 hasta ise klas III olarak izlenmiştir.



Şekil 1: NYHA'ya göre (subjektif) fonksiyonel kapasitede operasyonla oluşan değişiklikler

Postoperatif 12. ayda egzersiz testi ile yapılan fonksiyonel klasifikasyonda, 16 hasta klas I, sekiz hasta klas II, dört hasta klas III olarak izlendi. Şekil 2. Günlük fiziksel aktivitelerine göre yapılan klasifikasyonda 14 hastanın klas II, beş hastanın klas III, dokuz hastanın ise klas I olduğu saptanmıştır. (Şekil 2).

Hastaların ejeksiyon fraksiyonları preoperatif %59.63 7.17, postoperatif 12. ayda ise %62.25 4.97 olarak ölçülmüştür (p>0.05). Hastalardan ikisinde(%7) preoperatif ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında bulunmuştur. Postoperatif ise iki hastada ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında bulundu.



Şekil 2: Egzersiz testine göre fonksiyonel kapasitede operasyonla oluşan değişiklikler

## Tartışma

Mitral stenozlu hastalardaki egzersiz intoleransının nedenleri, düşük kalp debisi, pulmoner vasküler ve parankimal değişikliklere bağlı solunum fonksiyonlarındaki bozulma, iskelet kaslarında yetersiz beslenmeye bağlı kronik atrofik

değişiklikler, endotel disfonksiyonu, malnütrisyon veya tümör nekrozitan faktör salınımına bağlı kardiyak kaşeksi olarak bilinmektedir [1-4].

Kapak hastalıklarında egzersiz kapasitesini belirleyen ideal bir test bulunmamakla birlikte, kontrollü yapılması, kolay değerlendirilebilmesi, basit ve ucuz olması nedeniyle treadmill egzersiz testi tercih edilmektedir. Ayrıca, treadmill egzersiz testi ile maksimal egzersiz esnasındaki maksimum oksijen kullanımı ve egzersiz süresi değerlendirilerek egzersiz kapasitesinin klasifikasyonu daha objektif olarak yapılmaktadır [5].

Preoperatif yapılan egzersiz testleri esnasında kalp hızında ileri düzeyde artış izlenebilir. Strok volüm artışı sağlanamayacağı için egzersiz esnasında hipotansiyon gelişebilir. Pulmoner vasküler rezistanstaki artış sağ ventrikül yüklenmesine ve oksijen kullanımında artışa yol açar. Düşük kardiyak debiye bağlı koroner perfüzyonda azalma ve oksijen kullanımındaki artışa bağlı ST segmentindeki çökme izlenebilir. Egzersiz esnasında taşikardiye bağlı diyastol süresindeki kısalmaya ve artmış pulmoner kan akımına bağlı pulmoner konjesyon gelişir. Sonuç olarak mitral stenozlu hastalarda egzersiz performansında önemli miktarda kısıtlanma olmaktadır [5,6]. Araştırmamızda, hastalarımızın preoperatif yapılan egzersiz testinde yaptıkları ortalama iş miktarı,  $4.05 \pm 1.93$  MET ve egzersiz süresi  $3.71 \pm 1.86$  dk. olup, klasifikasyonda üç hasta klas II ve 25 hasta ise III fonksiyonel kapasiteye sahip oldukları izlendi. Egzersiz testiyle elde edilen sonuçlarımız, hasta izlemlerinden elde edilen subjektif bulgulara dayalı klasifikasyonla uyumlu olmadığı izlendi.

Başarılı bir kapak replasmanını takiben, pulmoner arter basıncında en fazla ilk 24 saat içinde olmak üzere ortalama %30-50 düşüş olmakta ve kardiyak debi artmaktadır. Pulmoner venöz basınçtaki düşüşe bağlı olarak ise akciğer kompliansında artış saptanmaktadır. Bu değişikliklere bağlı hastaların semptomlarında önemli düzelme olduğu ve egzersiz kapasitelerinin arttığı bilinmektedir [7,8]. Postoperatif 12. ayda yapılan egzersiz testinde egzersiz kapasitelerinde istatistiksel olarak önemli artışın olduğu saptanmıştır. Ancak, egzersiz testiyle yapılan klasifikasyon ile hastanın günlük fiziksel aktivitesine göre yapılan klasifikasyonun farklı ve egzersiz testi ile hastaların fonksiyonel kapasitelerinin aslında daha iyi olduğu saptandı.

Postoperatif dönemde, hastaların bir kısmının egzersiz kapasitelerindeki düzelme beklenen boyutta olmamaktadır. Düzelmenin yeterli olmayışından, postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında bozulma [9], pulmoner hipertansiyonun ve sağ kalp yetmezliğinin devam etmesine bağlı olarak triküspit yetmezliğinde artış veya düzeltilememiş triküspid kaçığı [10], kapak replasmanını takiben mevcut aort kapak yetmezliğindeki artış, solunum ve iskelet kaslarında gelişen kronik atrofik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır [11,12].

Postoperatif olarak pulmoner hipertansiyon sebat eden hastaların sağ ventrikül disfonksiyonlarında ve triküspit yetmezliklerinde artış görülmektedir. Buna bağlı olarak egzersiz kapasitelerinde düzelme olmamaktadır. Groves ve ark [10], kapak replasmanı sonrası mevcut triküspit yetmezliğinin, egzersiz kapasitesindeki azalmadan sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, postoperatif dönemde yapılan hemodinamik incelemelerde, ilk 24-48 saat içerisinde pulmoner arter basınçlarında %30-40'lık düşüşlerin olduğu saptandı. Postoperatif onikinci ayda yapılan Doppler ekokardiyografik değerlendirmede pulmoner arter basıncının ortalama

$27 \pm 8$  mmHg olduğu saptandı; sağ ventrikül disfonksiyonu ve anlamlı triküspit yetmezliği saptanmadı. Postoperatif dönemde egzersiz kapasitesi düşük bulunan beş hastamızda ise pulmoner hipertansiyon sebat etmekte idi. Bu hastaların pulmoner arter basınçları ortalama,  $34 \pm 5$  mmHg olarak ölçülmüştür. Bu gruptaki iki hastada, ikinci dereceden triküspit yetmezliği mevcuttu. Bu hastalardan ikisinde birlikte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında idi. Bu hastalarda sol ventrikül disfonksiyonunun pulmoner arter basıncının yüksek olarak seyretmesine katkısı olduğu düşüncesindeyiz.

Romatizmal kalp hastalığına bağlı olarak kronik vaskülit ve perivasküler fibrozis ile karakterize miyokardit gelişmektedir. Bu tutulumla ve sol ventrikül dolumundaki azalmaya bağlı olarak sol ventrikül kompliansında azalma olmaktadır [7,9,13]. Syender ve ark [14], mitral stenozu nedeniyle ameliyat edilen hastaların %29'unda, bu sebepten dolayı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) %50'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Sol ventrikülden fibrotik ve atrofik değişiklikler gelişen hastalarda, kapak replasmanını takiben diyastolik volüm artışı ile birlikte sol ventrikül dilatasyonu gelişebilmektedir. Buna bağlı sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma ve egzersiz kapasitesinde azalma bildirilmektedir [9,15].

Çalışmamızda preop ve postop EF değerleri arasında fark saptanmamakla birlikte, preop EF normal olan bir hastanın EF'nun azaldığı, bu hastada PA basıncının azalmadığı ve fonksiyonel kapasitenin düzelmediği; preop EF'nu düşük olarak bulunan iki hastadan birinin EF'nun normal olarak ölçüldüğü, diğerinin ise EF artışı ve fonksiyonel kapasitesinin düzeldiği izlenmiştir.

Mitral stenozu nedeniyle mitral kapak replasmanı yapılan hastalarda, birlikte bulunan ve hemodinamik olarak önemli olan aort yetmezliği ihmal edildiğinde, yetmezliğin artmasına bağlı olarak postoperatif egzersiz kapasitesinde azalma olabileceği bildirilmiştir [10]. Çalışmamıza orta derece veya ciddi aort yetmezliği olan hastalar dahil edilmediler. Çalışmamıza dahil edilen, eser veya birinci derece aort yetmezliği olan hastaların postoperatif ekokardiyografik incelemelerinde önemli aort yetmezliği saptanmadı.

Hastaların egzersiz kapasitelerinde kalp ritminde önemi büyüktür [16]. Çalışmadaki hastaların preoperatif 25'inde atriyal fibrilasyon ve üçünde sinüs ritmi mevcuttu ve post operatif değişiklik izlenmedi. Sinüs ritimli üç hastada postoperatif 9.3, 9.8 ve 10.7 MET'lik en yüksek egzersiz kapasiteleri izlendi. Sinüs ritimli hasta sayısının az olması ile birlikte kalp ritminin egzersiz kapasitesinde oldukça etkili bir faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Egzersiz kapasitesindeki yetersiz düzelme nedenlerinden birisi de, solunum ve iskelet kas dokusunda gelişen yetersiz perfüzyona bağlı atrofik değişikliklerdir. Bu değişikliklere bağlı olarak egzersiz kapasitesindeki düzelmenin gecikmekte olduğu ileri sürülmektedir [17]. Marzo ve ark [2], mitral valvüloplastilerden sonra egzersiz kapasitelerindeki düzelmeden pulmoner fonksiyonlar ve kardiyak debi kadar, kronik perfüzyon bozukluğuna bağlı iskelet ve solunum kaslarındaki organik değişikliklerin de katkısı olduğunu bildirmişlerdir.

Sonuç olarak; pulmoner hipertansiyon ve triküspit yetmezliği gelişmiş mitral stenozlu hastalarda kapak replasmanını takiben bir yıl sonra yapılan değerlendirmede en az ortalama bir fonksiyonel düzelme olduğu izlenmiştir. Hastaların günlük fiziksel aktivitelerine göre yapılan klasifikasyonun, egzersiz testiyle yapılan değerlendirme ile uyumlu olmadığı saptandı. Egzersiz testiyle; fonksiyonel kapasitelerinin, subjektif

bulgulara göre yapılan fonksiyonel kapasitelerinden daha iyi olduğu saptandı.

### Kaynaklar

1. Rhodes KM, Evemy K, Nariman S: Effects of mitral valve surgery on static lung function and exercise performance. *Thorax* 1985; 40:107-12.
2. Marzo KP, Hermann HC, Mancini DM: Effect of balloon mitral valvuloplasty on exercise capacity, ventilation and skeletal muscle oxygenation. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:856-65.
3. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit H: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
4. De Troyer A, Estenne M, Yermault JC: Disturbance of respiratory muscle function in patient with mitral valve disease. *Am J Med* 1980;69:867-73.
5. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH: Exercise Standards: A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990; 82:2286-322.
6. Vacek JL, Valentin-Stone P, Wolfe M, Davis WR: The value of standardized exercise testing in noninvasive evaluation of mitral stenosis. *Am J Med Sci* 1986; 292: 335 - 43.
7. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA: Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. *Circulation* 1990;81:1173-81.
8. Camara ML, Aris A, Padro JM: Long-term result of mitral valve surgery in patients with severe pulmonary hypertension. *Ann. Thorac Surg* 1988;45:133- 6.
9. Liu CP, Ting CT, Yang TM: Reduced left ventricular compliance in human mitral stenosis. *Circulation* 1992;85:1447-56.
10. Groves PH, Lewis NP, İkrım S: Reduced exercise capacity in patients with tricuspid regurgitation after successful mitral valve replacement for rheumatic mitral valve disease. *Br Heart J* 1991;66:295-301.
11. Song JK, Kang DH, Lee CW: Factors determining the exercise capacity in mitral stenosis. *The Am Journal of Cardio* 1996;78:1060-2.
12. Nery LE, Wasserman K, French W: Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve stenosis and chronic obstructive pulmonary diseases. *Chest* 1983;83:446-53.
13. Johnston DL, Kostuk WJ: Left and right ventricular function during symptom- limited exercise in patients with isolated mitral stenosis. *Chest* 1986;89:186-91.
14. Synder RW, Lange RA, Willard JE: Frequency, cause and effect on operative outcome of depressed left ventricular ejection fraction in mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1994;73:65-9.
15. Harpole DH, Rankin JS, Wolfe WG, Clements FM: Effects of standard mitral valve replacement on left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1990;49:866-74.
16. Cohen-Solal A, Aupetit JF, Dahan M, Baleynaud S: Peak oxygen uptake during exercise in mitral stenosis with sinus rhythm or atrial fibrillation : lack of correlation with valve area in 70 patients. *Eur Heart J* 1994;15:37-44.
17. Clark AL, Wilson PA, Coats AJS: Exercise limitation in chronic heart failure: Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.