

T.C

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI YOĞUN BAKIM  
ÜNİTESİNDE 2010 - 2017 YILLARI ARASINDA YATAN KORUNMUŞ  
EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİKLİ HASTALARIN MORTALİTE  
VE MORBİDİTE BELİRTEÇLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fulya ODABAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Devrim BOZKURT

İZMİR

MAYIS 2018

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan, hoşgörülü, sabırlı ve güler yüzlü değerli hocam İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Selahattin Fehmi AKÇİÇEK' e,

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde değerli bilgilerini benimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen, sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim tez hocam Sayın Doç. Dr. Devrim BOZKURT'a,

Burdan eğitimime ve gelişimime katkısı olan ve ismini sayamadığım saygıdeğer tüm hocalarıma,

Tez çalışması sırasında hasta verilerinin kaydedilmesi konusunda yardımlarını esirgemeyen yoğun bakım ekibine,

Her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma, özellikle yardımlarından dolayı sevgili Eda OTMAN AKAT ve Esra ÖZSOY'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım aileme,

Ve benim için her şeye katlanan her zaman yanımda olan, sevgi dolu eşim Emre'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fulya ODABAŞ

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
GRAFİKLER VE FİGÜRLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KALP YETMEZLİĞİ.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Terminoloji.....	2
2.1.2.1. Korunmuş,sınırdazalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği.....	2
2.1.2.2. Zaman ilişkili kalp yetmezliği terminolojisi.....	3
2.1.2.3. Kalp yetmezliğinin semptomlarının ciddiyeti ile ilişkili terminoloji.....	4
2.1.3. Patofizyoloji.....	5
2.1.3.1. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği.....	5
2.1.3.2. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği.....	6
2.1.4. Tanı.....	11
2.1.4.1. Semptom ve bulgular.....	11
2.1.4.2. Fizik muayene.....	13
2.1.4.3. Esas başlangıç incelemeleri.....	14

2.1.4.4. Kalp yetmezliği tanısı için algoritma.....	16
2.1.4.5. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı.....	17
2.1.4.6. Kardiyak görüntüleme ve diğer tanısal testler.....	19
2.1.5. Epidemiyoloji.....	20
2.1.6. Etyoloji.....	21
2.1.7. Tedavi ve Prognoz.....	22
2.1.7.1. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği.....	22
2.1.7.2. Kapak hastalığına bağlı kalp yetmezliği.....	28
2.1.7.3. Noniskemik dilate kardiyomyopatiye bağlı kalp yetmezliği.....	28
2.1.7.4. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinde tedavi.....	29
2.1.8. Akut Kalp Yetmezliği.....	31
2.1.9. Komorbiditeler.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Hastaların seçilmesi ve çalışma tasarımı.....	38
3.2. İstatiksel analiz yöntemleri.....	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ.....	60
7.KAYNAKLAR.....	62

## **TABLULAR DİZİNİ**

**Tablo 1.** Azalmış(HFrEF), orta(HFmrEF) ve korunmuş(HFpEF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tanımlanması.....3

**Tablo 2.** New York Heart Association fonksiyonel klasifikasyonu.....4

<b>Tablo 3.</b> The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) sınıflaması.....	5
<b>Tablo 4.</b> HFpEF'nin spesifik nedenlerine yönelik ekstra tanısal testler.....	18
<b>Tablo 5.</b> Azalmış(HFrEF),orta(HFmrEF) ve korunmuş(HFpEF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin etyolojisi.....	22
<b>Tablo 6.</b> Hasta Özellikleri.....	39
<b>Tablo 7.</b> Cinsiyet durumuna göre mortalite oranları.....	42
<b>Tablo 8.</b> Diyabet durumuna göre mortalite oranları.....	42
<b>Tablo 9.</b> Hipertansiyon durumuna göre mortalite.....	43
<b>Tablo 10.</b> KBY durumuna göre mortalite oranları.....	43
<b>Tablo 11.</b> HD durumuna göre mortalite oranları.....	44
<b>Tablo 12.</b> İnotrop alma durumuna göre mortalite oranları.....	44
<b>Tablo 13.</b> Hastaların yatışında alınan çeşitli değişkenlerle mortalite ilişkisi.....	45
<b>Tablo 14.</b> Hasta verilerinin başlangıç ve sonlanım farklarının mortalite analizi.....	46

## **GRAFİKLER ve FİGÜRLER DİZİNİ**

<b>Grafik 1.</b> Hastaların yatış tanısı.....	42
<b>Grafik 2.</b> Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım KTO oranları arasındaki farka göre analizi.....	47
<b>Grafik 3.</b> Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım lenfosit sayıları arasındaki farka göre analizi.....	48
<b>Grafik 4.</b> Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım NT-proBNP değerleri arasındaki farka göre analizi.....	49
<b>Grafik 5.</b> Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım MPV değerleri arasındaki farka göre analizi.....	50

<b>Grafik 6.</b> Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım NLR değerleri arasındaki farka göre analizi.....	50
<b>Figür 1.</b> Akut olmayan durumlarda kalp yetmezliği tanı algoritması.....	16
<b>Figür 2.</b> Diğer önemli HFpEF çalışmalarının bazal özellikleri.....	53

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

**KY:**Kalp Yetmezliği

**AKY:**Akut kalp yetmezliği

**HFpEF:**Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

**HFrfEF:**Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

**HFmrEF:**Sınırdaki korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

**LVEF:**Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

**LV:**Sol ventrikül

**LA:**Sol atriyum

**Np:**Natriüretik peptidler

**NT-pro-BNP:**N-terminal pro-B tip natriüretik peptid

**ANP:**A-tipi natriüretik peptid

**BNP:**B-tipi natriüretik peptid

**EKG:**Elektrokardiyogram

**EKO:**Ekokardiyogram

**S3:**Üçüncü kalp sesi

**S4:**Dördüncü kalp sesi

**P2:**Pulmoner odakta kalp sesi

**A2:**Aort odağında kalp sesi

**MR:**Manyetik rezonans görüntüleme

**BT:**Bilgisayarlı tomografi  
**QRS:**QRS kompleksi  
**ICD:** İmplant edilebilen Kardiyoverter Defibrilatör  
**CRT:**Kardiyak resenkronizasyon tedavisi  
**ECM:**Ekstraselüler matriks  
**HT:**Hipertansiyon  
**AF:**Atriyal fibrilasyon  
**DM:**Diyabetes mellitus  
**KOAH:**Kronik obstruktif akciğer hastalığı  
**MI:**Miyokard infarktüsü  
**AMI:**Akut miyokard infarktüsü  
**ACEi:**Anjiyotensin konvertir enzim inhibitörleri  
**ARB:**Anjiyotensin reseptör blokörleri  
**MRAs:**Mineralokortikoid reseptör antagonistleri  
**NSAİİ:**Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar  
**PDE3 inhibitörleri:**Fosfodiesteraz-3 inhibitörleri  
**LDL:**Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol  
**KBH:**Kronik böbrek hastalığı  
**AKİ:**Akut böbrek hasarı  
**GFR:**Glomerüler filtrasyon hızı  
**RAAS:**Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

## ÖZET

**Amaç:** Kalp yetmezlikli hastaların bir kısmının ejeksiyon fraksiyonu normal veya neredeyse normale yakındır. Bu durum diyastolik kalp yetmezliği veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) olarak adlandırılır. HFpEF prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. HFpEF tanısı koymanın güçlüğü devam etmektedir. Bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltıcı, uygun bir tedavi gösterilememiştir. Bu alanda çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Ayrıca HFpEF hastalarının yatışı sırasında mortalitesini öngörecekle belirteçlere ihtiyaç vardır.

Biz de kliniğimizde yatırılan HFpEF'li hastaların demografik özelliklerini, eşlik eden komorbiditelerini, verilen tedavileri ve bunların mortaliteye olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** 2010-2017 tarihlerinde, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi/Dahiliye Yoğun Bakım kliniğine yatırılan 3493 hastanın dosyaları geriye yönelik tarandı. HFpEF tanısı alan 105 hastanın verileri kaydedildi. 3 günden kısa yatışı olan, malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. 105 hasta üzerinden analizler yapıldı.

**Bulgular:** 105 hastanın ortalama yaşı  $62,019 \pm 16,88$  idi. Hastaların %36,2'si erkek, %63,8'i kadındı. Hastaların %59'u hipertansif, %49,5'u diyabetikti. Hastaların %42,9'unun KBY tanısı vardı. Cinsiyet, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı, KBY varlığı ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Hastaların yatışı sırasında HD'e alınma ve inotrop ajan kullanılması artmış mortalite ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda genel mortalite oranı %9,5 bulundu. Hastaların başlangıç nabız basıncı ve başlangıç plasma Na değerleri ile mortalite arasında ilişki olduğu görüldü. Hastalarımızın sonlanım ve başlangıç verilerinin farkı alındığında  $\Delta$ Lenfosit sayısı ve  $\Delta$ KTO oranlarının mortalite ile ilişkisi olduğu saptandı.



**Sonuç:** Bizim çalışmamızda literatüre göre KBY oranının ve tüm sebepli hastane içi mortalite oranının daha yüksek olduğu görüldü. Birkaç mortalite belirteci bulundu. Sonuç olarak, kliniğimizde HFpEF hastalarını inceleme ve literatür ile karşılaştırma şansımız oldu. Literatür ile benzer klinik özelliklere ve mortalite belirleyicilerine sahip olduğumuz görüldü.

**Anahtar sözcükler:**Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu, Kalp yetmezliği, Mortalite belirteçleri



## ABSTRACT

**Objectives:** Half of patients with heart failure (HF) have a preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF). This clinical entity is called heart failure with preserved ejection fraction or diastolic heart failure. The prevalence of HFpEF is increasing with age. The diagnosis of HFpEF remains challenging. No treatment has yet been shown, convincingly, to reduce morbidity or mortality in patients with HFpEF. More trials are needed in this area. More predictors of mortality are needed to be identified at hospital admission in HFpEF patients.

We aimed to identify demographic data, comorbidity and treatments of the patients who admitted to our clinic and also the effect of this demographic data, comorbidity and treatments on mortality.

**Materials and methods:** 3493 patients who admitted to Intensive Care Unit of Internal Medicine of Ege University Faculty were assessed. Their hospital records were reviewed retrospectively. 105 patients records were saved. The patients whom the hospital length of stay <3 days and the patients who had malignancy were excluded. We analyzed records of 105 patients.

**Results:** Mean age was  $62,019 \pm 16,88$  years for 105 patients. %36,2 of the patients were male and %63,8 of the patients were female. %59 of the patients were hypertensive, %49,5 of the patients were diabetic. %42,9 of the patients had chronic kidney disease. There was no interaction of diabetes, gender, hypertension and chronic kidney disease on the in hospital mortality. In-hospital usage of inotropes and being on hemodialysis were associated with in hospital mortality. In our study mortality rate was %9,5. Lower pulse pressure on admission and lower serum sodium on admission were associated with in hospital mortality. When the difference

between the outcome and admission data of our patients is calculated,  $\Delta$ lymphocyte count and  $\Delta$ Cardiothoracic ratio were associated with in hospital mortality.

**Conclusion:** In our study comparasion with literatures, prevelance of chronic kidney disease and in hospital mortality rate were higher. A few predictors of mortality was determined. As conclusion, we have had the chance to examine HFpEF patients of our clinic and compare with literatures. It was determined we have similar clinical characteristics and predictors of mortality with literatures.

**Key Words:** Preserved ejection fraction, Heart failure, Predictors of mortality



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliğinin görölme sıklığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, obezite, kalp damar hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kalp ritim bozuklukları, kalp kası hastalığı veya doğumsal kalp hastalığı KY'ne zemin hazırlayan durumlardır (1,2). Kalp yetmezlikli hastaların bir kısmının ejeksiyon fraksiyonu normal veya neredeyse normale yakındır. Bu durum diyastolik kalp yetmezliği veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olarak adlandırılır.

HFpEF prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp yetmezlikli hastaların yarısı veya yarıdan fazlası, normal veya neredeyse normal bir LVEF'ye sahiptir (4). HFpEF azalmış ejeksiyon fraksiyonlu hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastaların daha yaşlı, daha sıklıkla kadın, tipik olarak çok sayıda non-kardiyak komorbiditeleri olduğu ve daha az sıklıkla belirgin koroner arter hastalığı olduğu görölmüştür (5). HFpEF tanısı koymanın güçlüğü devam etmektedir. Özellikle tipik olarak komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda ve volüm yükünün belirgin bulgusu olmadığında kronik HFpEF tanısı koyulması zordur ve geçerli bir altın standart yoktur (6).

HFrEF hastaları ile karşılaştırıldığında HFpEF hastalarında hospitalizasyon ve ölüm daha çok non-kardiyovasküler sebeplerle olmaktadır (7,8). Morbidite ve mortaliteyi azaltıcı, uygun bir tedavi gösterilememiştir (6).

Ege Üniversitesi dahiliye yoğun bakım ünitesinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı ile fazla sayıda hasta yatışı olmaktadır. Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım Ünitesine 2010 yılından itibaren yatırılan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının demografik özellikleri, renal fonksiyonları, eşlik eden komorbiditelerin, kliniğinin, tedavisinin ve sağ kalımının tek merkezli ve geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 .KALP YETMEZLİĞİ

#### 2.1.1.Tanım

Kalp yetmezliği normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluktur. Klinik olarak KY, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış jugüler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü klinik bir sendromdur (6).

Mevcut kalp yetmezliği tanımı klinik semptomların görüldüğü evre ile sınırlıdır. Klinik semptomlar görülür hale gelmeden, hastalar asemptomatik yapısal ve fonksiyonel kardiyak anormallikler (kalp yetmezliği prekürsörü olan sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu) ile prezente olabilirler (9,10).

#### 2.1.2.Terminoloji

##### 2.1.2.1.Korunmuş, sınırdaki (mid-range), azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

Başlıca kalp yetmezliği terminolojisi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ölçümü baz alınarak tanımlanır. Korunmuş, sınırdaki (mid-range), azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği normal LVEF( $\geq$ %50 HFpEF)'den azalmış LVEF(<%40 HFrEF)'ye kadar geniş bir aralıktadır. LVEF %40-49 arasında olan hastalar gri bölgededir. Bunlar artık HFmrEF olarak tanımlanmaktadır (6).

**Tablo 1.(6)** Azalmış(HFrEF), orta(HFmrEF) ve korunmuş(HFpEF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin tanımlanması

Kalp yetmezliği tipi	HfrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterler	1	Semptom ve bulgu	Semptom ve bulgu <sup>a</sup>
	2	LVEF <%40	LVEF %40-49
	3		1.Arılmış natriüretik peptid seviyeleri <sup>b</sup> 2.Ek kriterlerden en az bir tanesi a. kalpte ilişki yapısal bozukluklar(LVH ve/veya LAE) b.diyastolik disfonksiyon
			1.Arılmış natriüretik peptid seviyeleri <sup>b</sup> 2.Ek kriterlerden en az bir tanesi a. kalpte ilişki yapısal bozukluklar(LVH ve/veya LAE) b.diyastolik disfonksiyon

HFrEF:azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HFpEF:korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HFmrEF:sınırdaki ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, BNP:b tipi natriüretik peptid, NT-pro-BNP:N-terminal pro-B tip natriüretik peptid, LAE:sol atriyal genişleme, LVH:sol ventrikül hipertrofisi.

<sup>a</sup>Diüretik tedavisi alan bazı hastalarda özellikle HFpEF de erken aşamalarda bulgu olmayabilir.

<sup>b</sup>BNP > 35pg/ml ve/veya NT-pro-BNP>125 pg/ml.

LVEF baz alınarak kalp yetmezliği hastalarının ayrımının yapılmasının önemi altta yatan farklı etyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedavi cevabı olmasıdır (11). 1990 sonrasında yapılan çalışmalarda EKO veya MR ile ölçülen LVEF baz alınarak hasta seçimi yapılmıştır. Sadece HFrEF'li hastalarda tedavi ile hem mortalite hem de morbiditede azalma sağlanmıştır (6).

HFrEF'li birçok hastada diyastolik disfonksiyon, HFpEF'li birçok hastada da güç fark edilen sistolik fonksiyon anormallikleri olduğu gösterilmiştir. Bunun için korunmuş veya azalmış sistolik fonksiyon yerine korunmuş veya azalmış LVEF terimi tercih edilmektedir (6).

### 2.1.2.2.Zaman ilişkili kalp yetmezliği terminolojisi

Kılavuzlarda azalmış LVEF'li olan fakat asla kalp yetmezliğinin tipik semptom ve bulgularını sergilememiş hastalar asemptomatik sol ventrikül sistolik disfonksiyona

sahip olarak tanımlanır. Yeni başlangıçlı kalp yetmezliği akut veya subakut olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda bir süredir kalp yetmezliği var ise kronik kalp yetmezliği olarak tanımlanır. Tedavi edilen semptom ve bulgularında en az 1 aydır değişiklik olmayan hastalara stabil denir. Eğer stabil kronik kalp yetmezliği bozulur ise hasta dekompanze olarak tanımlanır, bu yavaş veya aniden gelişebilir (6).

Nadiren bir hastada kalp yetmezliğine sebep olan problem tamamen düzelebilir. (akut viral miyokardit, takotsubo kardiyomiyopati veya taşikardiyomiyopati) Diğer hastalar, özellikle idiyopatik dilate kardiyomiyopatili hastalar modern hastalık modifiye edici tedavi (ivabradin ve/veya CRT, ACEi, B- blokör, mineralokortikoid reseptör antagonisti) ile önemli hatta tamamen sol ventrikül sistolik fonksiyon düzelmesi sağlanabilir (6).

Konjestif kalp yetmezliği bazen kullanılan bir terimdir. Hipervolemi kanıtları ile olan akut veya kronik kalp yetmezliğini anlatır. Bu terimlerin bir kısmı veya hepsi farklı zamanlarda, hastalığın evresine bağlı olarak aynı hasta için kullanılabilir (6).

### **2.1.2.3.Kalp yetmezliğinin semptomlarının ciddiyeti ile ilişkili terminoloji**

NYHA fonksiyonel klasifikasyonu semptomlar ve egzersiz intoleransının ciddiyetini tarif etmek için kullanılır (12).

**Tablo 2.** New York Heart Association fonksiyonel klasifikasyonu

<b>Klas 1</b>	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Normal aktivite nefes darlığı, bayılma veya çarpıntıya yol açmaz.
<b>Klas 2</b>	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma, dinlenmede rahat fakat normal aktivite ile yersiz nefes darlığı, bayılma veya çarpıntı oluşur.
<b>Klas 3</b>	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma, dinlenmede rahat fakat normalin altında aktivite ile yersiz nefes darlığı, bayılma veya çarpıntı oluşur.
<b>Klas 4</b>	Rahatsızlık olmadan hiçbir fiziksel aktiviteyi sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar görülebilir. Fiziksel aktivite yapıldığında rahatsızlık artar.

Bazen ilerlemiş kalp yetmezliği terimi ciddi kardiyak disfonksiyon, tekrarlayan dekompanzasyon ve ciddi semptomlar ile karakterize hastalar için kullanılır (13).

The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) sınıflaması kalp yetmezliği evrelerini yapısal değişiklikler ve semptomlar baz alınarak oluşturur (14).

**Tablo 3.** The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) sınıflaması

<b>A</b>	Kalp yetmezliği semptomları olmadan veya altta yatan yapısal bir kardiyak hastalık olmadan kalp yetmezliği açısından yüksek risk
<b>B</b>	Kalp yetmezliği semptom ve bulguları olmadan yapısal kardiyak hastalık varlığı
<b>C</b>	Hafif veya yaygın kalp yetmezliği semptom ve bulgularıyla beraber yapısal kardiyak hastalık varlığı
<b>D</b>	Spesifik müdahaleler gerektiren refrakter kalp yetmezliği

### 2.1.3. Patofizyoloji

Kalp yetmezliği miyokardiyumun güç üretme kabiliyetinin bozularak kalbin normal kasılmasının engellenmesi veya kardiyak miyositlerin fonksiyon kaybına yol açan kalp hasarı gibi bir dizi olayı takiben görülen progresif bir hastalıktır. Kalbin pompa kapasitesinde azalma olur ve kompensatuar mekanizmalar devreye girer. İlki renin-angiotensin-aldosteron ve adrenerjik sinir sistemidir ki su ve tuz tutulumu artışı ile kardiyak atımı devam ettirirler. İkincisi artmış miyokardiyal kontraktiledir. Ek olarak vazodilatör molekül ailesinde [atriyal ve brain natriüretik peptidler (ANP ve BNP), prostaglandinler (PGE2 ve PGI2) ve nitrik oksid (NO)] dengeleyici olarak artış olur ve aşırı periferik vasküler vazokonstriksiyon önlenir (15).

#### 2.1.3.1. Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği

LV remodelling miyosit hipertrofisi, miyositin kontraktile özelliklerinde değişiklikler, nekroz, apoptoz ve otofajik hücre ölümüne bağlı progresif miyosit kaybı,



$\beta$ -adrenerjik desentizasyon, miyokardiyal enerji ve metabolizmasında anormallikler ve miyositleri çevreleyen yapısal kollajenin yıkımı ve yapıyı destekleyen interstisyel kollajen ile replase edilmesi sonucu ekstraselüler matriksin tekrar düzenlenmesine cevap olarak meydana gelir (15).

Sol ventrikül remodelling: LV kütlesi, volümü, ve şeklinde kardiyak hasarlanma veya anormal hemodinamik dolum durumları ile meydana gelen değişikliklerden oluşur. LV diyastol sonu hacminde olan artışın eklenmesi ile ventrikül dilate olmaya başlar ve LV duvarı incelir. Yüksek diyastol sonu duvar stresi ile subendokardiyum hipoperfüzyonu ve buna bağlı LV sistolik fonksiyonunda bozulma olur. LV dilatasyon artışı papiller kasların bağlanmasına ve buna bağlı olarak mitral kapak yetmezliği ve ventrikül fazda dolumunun daha da artmasına sebep olarak fonksiyonel mitral regürjitasyonuna yol açar (15).

### **2.1.3.2.Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği**

LV diyastolik basınç; ventriküldeki kan hacmi, ventrikülün uzayabilirliği veya uyumu ve perikardiyum ve sağ kalp odaları tarafından sol ventrikül üzerine uygulanan dış basınç derecesi ile belirlenir (16). Diyastol kasılı miyokardın gevşemesi ile başlar. Bu olay enerji gerektiren izovolumetrik gevşeme ve oksotonik gevşemeden oluşan bir süreçtir.

Normal kalpte diyastol sırasında sol ventrikulün elastik recoil (geri çekmesinin) ve açılmasının etkisi ile ventrikül dolumunu kolaylaştıran emme etkisi oluşturulması ve sol atriyum ve sol ventrikül basınç gradientinde artış sağlanması ile ventrikül doluşu olur. Bu süreç, egzersiz sırasında, kalp hızındaki artışın neden olduğu azalan diyastolik dolum periyodunu telafi etmek için artırılır (16).

Diyastolün sonraki evreleri sırasında kardiyomiyosit gevşemiştir. Atriyal kasılma toplam LV dolum hacmine % 20 ila 30 katkıda bulunur. Normal diyastolik özellikler sol atriyum ve pulmoner damarlarda çok düşük dolum basıncı ile LV dolumunu sağlar. Böylece düşük pulmoner kapiler hidrostatik basıncı (<12 ila 15 mmHg) korunur ve yüksek düzeyde akciğer distensibilitesi sağlanır (17).

### **Egzersize normal cevap**

Kalbin debisi egzersiz sırasında birkaç kat artabilir. Kalp debisindeki artış, LV dolum hacminde artış ile eşleştirilmelidir. Normal LV, erken diyastol sırasında LV basıncını hızla ve belirgin şekilde düşürerek, egzersiz sırasında diyastolik dolum hızında kayda değer bir artışa izin verir ve böylece LV "emme" etkisini arttırır ve LA basıncını arttırmadan transmitral basınç gradiyentini arttırır (18).

Egzersiz sırasında artmış kontraktilite fonksiyonu ve artmış sistolik atımın daha düşük bir end sistolik volüme yol açması da elastik recoili arttırır (19).

### **Anormal kardiyak yapı ve fonksiyon**

HFpEF bazen sol ventrikül, sol atriyum, kardiyomiyositler ve ekstraselüler matriksi etkileyen belirgin bir remodelling ile ilişkilidir. Bununla birlikte yapısal bozukluk olmaması HFpEF yi dışlamaz (16).

#### **▪ Yapısal Anormallikler**

**Odacık remodelling:** HFpEF'li hastaların bazılarında LV remodelling konsantrik patern ve hipertrofik süreçlerle karakterizedir. Hipertrofik süreçte normal veya neredeyse normal end diyastolik volüm, artmış duvar kalınlığı ve/veya LV kitlesi, miyokardiyal kitlenin boşluk hacmine oranında artış ve ilişkili duvar kalınlık artışı mevcuttur (16).

**Kardiyomiyosit ve ECM remodelling:** Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda, HFpEF'de kardiyomiyositin uzunluğunda az veya hiç değişiklik olmadan çap artışı olduğu ve LV hacminde herhangi bir değişiklik olmadan LV duvar kalınlığında artış olduğu gösterilmiştir.

HFpEF'de, hücre dışı matrisin fibriler bileşenlerinin genişliği ve sürekliliğindeki artışı karşılamak için bazen kollajen miktarında bir artış olur (20,21,22).

**Diyastolik Disfonksiyon:** HFpEF de major patofizyolojik nedendir.

Diyastolik fonksiyondaki başlıca anormallikler: (16,20,21,23,24)

- Yavaşlamış, gecikmiş ve tamamlanmayan miyokardiyal gevşeme
- Bozulmuş sol ventrikül dolum derecesi ve oranı
- Dolunun erken diyastolden geç diyastole kayması
- LV dolumu için atriyal kasılmaya bağımlılıkta artış

- Azalmış erken diyastolik emme gücü
- LV erken dolun esnasında artmış sol atriyum basıncı
- Artmış LV pasif sertliği ve azalmış esneklik
- Egzersiz sırasında gevşemenin arttırılma kapasitesinde azalma
- Egzersiz sırasında Frank-Starling mekanizmasından yararlanma kabiliyetinde sınırlanma
- Dinlenme ve/veya egzersiz sırasında artmış diyastolik LV, LA ve pulmoner venöz basınç

### **Dekompanze HFpEF**

Bir çok HFpEF'li hastada altta yatan bulgu anormal LV diyastolik fonksiyonudur. Klinik olarak kompanse iken bile anormal gevşeme, dolun, sertlik ve artmış diyastolik basınç gibi diyastolik disfonksiyon kanıtları mevcuttur. Bazı vakalarda fizyolojik stres, egzersiz ve volüm yüklenmesi gibi durumlar anormallikleri ortaya çıkarır (25).

Dekompanze HFpEF'de diyastolik disfonksiyona ilaveten değişiklikler meydana gelir.(26) Bu değişikliklerden biri intravasküler volüm artışıdır. Dekompanze HFpEF kardiyovasküler ve nonkardiyovasküler sebeplerle oluşabilir.

Potansiyel tetikleyiciler: (27,28)

- Kontrolsüz HT ve/veya antihipertansif tedaviye uyumsuzluk
- Artmış tuz ve su alımı ve/veya diüretik tedavisine uyumsuzluk
- Taşiaritmi, özellikle yeni başlangıçlı AF
- İskemi
- Renal fonksiyonda bozulma
- Anemi
- Kronik akciğer hastalığı
- Enfeksiyon

Bazı hastalarda dekompanze HFpEF belirgin hipervolemi ve günlerce gerekecek agresif diürezis ihtiyacı ile ortaya çıkar. Öbür yandan bazı hastalarda normale yakın volüm durumu mevcuttur ve sadece venöz ve arteryal vasküler tonusun vazodilatörler ile daha optimal kontrolü gereklidir (26).

- **Non-diyastolik mekanizmalar**

**Sol ventrikül sistolik disfonksiyon:** Çalışmalarda volümden bağımsız olarak yapılan odacık ve miyokardiyal kontraktilite fonksiyon ölçümlerinde HFpEF'li hastalarda yaş uyumlu sağlıklı kontrol ve asemptomatik hipertansiyonlu hastalara göre sistolik fonksiyonlarda azalma olduğu gösterilmiş. Sistolik fonksiyonu arttırmadaki yetersizlik dolumu kolaylaştıran elastik recoil ve emme etkisini sınırlandırarak HFpEF'deki diyastolik rezervin kötüleşmesine yol açar (29).

**Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül disfonksiyon:** HFpEF'li hastaların yaklaşık %70-80'i pulmoner hipertansiyon sergiler (30). Diyastolik disfonksiyona bağlı sol atriyum ve pulmoner venöz basınç artışı olur. Bu da hidrostatik basıncın pasif geri iletimi yoluyla pulmoner arter basıncını artırır. HFpEF'nin daha ileri aşamalarında pulmoner vasküler direncin arttığı bir prekapiller bileşen meydana gelebilir. HFpEF'de sağ kalpte en azından ileri aşamalarda diyastolik ve sistolik disfonksiyon vardır (31).

**Endotelial ve vasküler disfonksiyon:** HFpEF'de sık görülen obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve yaşlanma komorbid durumlarını birbirine bağlayan ve birçok bulguyu açıklayan endotel disfonksiyon olduğu sık rastlanılan bir düşüncedir (32). Endotelial bağımlı vazodilatasyon HFpEF de bozulur. HFpEF'li hastalar artmış arteriyal sertlik ve azalmış santral aortik kompliyans sergilerler (33). Bu da HFpEF'li hastalarda alınan volümdeki değişiklikler ve vazodilatör ilaç kullanımı ile oluşan kan basıncı değişimlerinin labilitesini artırır (34).

**Kronotropik yetersizlik ve atriyal fibrilasyon:** HFpEF'li bir çok hastada egzersize yetersiz verilen kalp hızı artış yanıtı mevcuttur (35). Yüksek dolum basıncı atriyumda yapısal ve elektrik remodelling oluşmasına yol açar. HFpEF'li hastaların kabaca üçte ikisinde atriyal fibrilasyon bildirilmiştir. Atriyal senkronizasyon yokluğunda diyastolik dolum problemleri daha abartılı olacaktır ve HFpEF'li hastalarda atriyal fibrilasyon daha yüksek bir morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (36).

**İskelet kası ve çevresindeki anormallikler:** HFpEF'de kardiyak anormalliklere ek olarak periferik anormallikler de mevcuttur (37). Özellikle arteriyovenöz oksijen

farkının azalması ile kendini gösteren iskelet kaslarında oluşan metabolik ve vasküler değişiklikler mevcuttur (16).

▪ **HFpEF'ye yol açan kardiovasküler hastalıkların mekanizmaları**

**Kardiyak Yaşlanma:** Normal yaşlanma süreci HFpEF'li hastalarla benzer olarak diyastolik disfonksiyon, sistolik ve diyastolik rezerv kaybı, vasküler sertlik ve kronotropik yetersizlik gibi anormallikler göstermektedir. HFpEF'li hastalarda kardiyak yaşlanma süreci akselere olmuş olabilir (37).

**HT, Obezite, İnsülin direnci ve Sedarter yaşam tarzı:** Sistemik hipertansiyon nedeniyle sol ventrikül afterloadında meydana gelen kronik artışlar konsantrik remodelling veya hipertrofiye yol açarak HFpEF'yi tetikleyebilir (16).

Obezite belirgin farklı bir fenotip ile HFpEF'ye yol açmaktadır. Obez HFpEF'li hastalar obez olmayanlar ile karşılaştırıldığında daha ciddi bir volüm yükünün olduğu, sağ kalp bozukluğunun ve remodellingin daha sık olduğu ve sol kalbi etkileyen volüm değişikliklerinin sağ kalp basıncına bağımlılığında artış olduğu görülmüştür (38).

Komorbiditelerin (HT, fazla kilo/obez, DM, KOAH, sedanter yaşam tarzı ve demir eksikliği gibi) sistemik inflamatuvar durum yaratarak koroner mikrovasküler endotelial disfonksiyona ve sonuç olarak HFpEF'ye yol açtığı gibi teorik bir kapsam geliştirilmiştir (16).

**Miyokardiyal İskemi:** Koroner arter hastalığı HFpEF'li hastalarda yaygındır. Çalışmalar HFpEF'li hastalarda koroner mikrovasküler fonksiyonda meydana gelen anormalliklerin epikardiyal koroner stenoz olmadan iskemiye yol açabileceğini göstermiştir (39). Göğüse yapılan radyasyon tedavilerinin HFpEF için güçlü bir risk faktörü olduğu görülmüştür (40). İskemi miyositin sistolik özelliklerinde (gevşeme gibi) ve diyastolik fonksiyonlarında reversible bozulmaya neden olur (16).

İskemi diyastolik fonksiyonu 2 farklı mekanizma ile değiştirebilir:

**Gereksinim iskemisi:** Enerji kullanımının artması ile mevcut miktarın yetersiz kalması ile meydana gelir.

**Tedarik iskemisi:** Miyokardiyal kan akımında primer azalma ile meydana gelir.

**İskemi ve pulmoner semptomlar:** Spontan veya egzersiz sırasında meydana gelen iskemi sol ventrikül esnekliğindeki normal artışı önler ve sol ventrikül diyastolik odacık sertliğinde hızlı ve belirgin artışa sebep olur. Sol ventrikül basıncı hızlıca artar ve akut pulmoner konjesyona neden olur (16).

**Reperfüzyon:** Normal miyokardiyal kan akımı tekrar sağlandıktan sonra da iskemik diyastolik disfonksiyon devam edebilir. AMI için yapılan primer reperfüzyon tedavisi ve kardiyak cerrahi sonrası uzamış iskemi (90-120 dakika) varlığında bu fenomen gözlenebilir (16).

#### **2.1.4.Tanı**

##### **2.1.4.1.Semptom ve Bulgular**

Semptomların çoğu yükselmiş sağ ya da sol basınçları, kardiyak output veya kardiyak output rezervindeki değişiklikleri yansıtır (41).

**Dispne:** Dispne ya da zor nefes almanın fark edilmesi kalp yetmezliği hastalarında en sık görülen semptomdur. Altta yatan mekanizmalardan en önemlisi interstisyel ya da intraalveolar sıvının arttığı pulmoner konjesyondur. Cheyne Stokes solunumu ya da periyodik solunum genellikle düşük debiyle seyreden durumlarda ortaya çıkar. Eşlik edilen akciğer hastalığı olmadıkça kalp yetersizliği hastalarında görülen hipoksi, pulmoner ödemin varlığını destekler (41).

**Ortopne ve Paroksizmal Noktürnal Dispne:** Ortopne yatar veya yarı-yatar pozisyonda ortaya çıkan pozisyonel bir dispnedir. Paroksizmal noktürnal dispne, genellikle yattıktan sonraki 1-3 saat içerisinde hastayı uykusundan uyandıran, akut ve şiddetli bir nefes darlığıdır (41).

**Akut Pulmoner Ödem:** Sıvının alveolar boşluklara transudasyonu ile ortaya çıkar. Başlangıç semptomları öksürük ve ilerleyici dispne olabilir. Alveolar ödem bronkospazma yol açabileceğinden, hırıltılı solunum (wheezing) sık görülür. Ödem tedavi edilmezse, hasta pembe (veya kanlı), köpüklü balgam çıkarabilir, siyanotik ve asidotik hale gelebilir (41).

**Egzersiz İntoleransı:** Artan pulmoner venöz basınçlar ve pulmoner konjesyonun neden olduğu nefes darlığı, kalp debisi rezervinin azalması ve periferik vazodilatasyonun bozulması sonucunda egzersiz yapan kaslara giden kan akımının bozulması ve iskelet kasının kendine ait ek bozuklukları ile egzersiz intoleransı oluşur. Son olarak kalp yetersizliği solunum kaslarının fonksiyonunu ve ventilasyon kontrolünü de negatif yönde etkileyebilir (41).

**Yorgunluk:** Yorgunluk nonspesifik olmasına rağmen, kalp yetersizliği hastalarında sık rastlanan bir yakınmadır (41).

**Ödem ve Sıvı Retansiyonu (Assit, Plevral Efüzyon, Perikardiyal Efüzyon):** Sağ atriyum basınçlarındaki artış sistemik dolaşımdaki kapiller hidrostatik basınçları arttırır ve transuda oluşur. Ödem sıvısının yeri pozisyona göre (bağımlı) ve eşlik eden patolojiye göre değişmektedir (41).

**Abdominal ve Gastrointestinal Semptomlar:** Karaciğerin pasif konjesyonunda genellikle transaminaz seviyelerindeki hafif artış ve bilirubin seviyelerinde orta derecede yükselme gözlenir. Özellikle sistemik hipotansiyonla bir arada bulunduğu, santral ven basınçlardaki akut ve şiddetli artışlarla birlikte, karaciğer fonksiyonlarında önemli artışlara ve hipoglisemiye neden olan ağır konjestif iskemik hepatopati görülebilir. Barsak duvarı ödemi, genellikle çabuk doyma, bulantı, diffüz karın ağrısı, malabsorbsiyon ve nadir görülen bir tür protein-kaybettirici enteropatiye yol açabilir (41).

**Santral Sinir Sistemi Bulguları:** İlerlemiş kalp yetersizliğinde, serebral hipoperfüzyon hafıza bozukluğu, irritabilite, dikkat azalması ve zihinsel değişikliklere yol açabilir (41).

**Kardiyak Kaşeksi:** Kronik ve ağır kalp yetersizliğinde istemsiz kronik kilo kaybı ortaya çıkabilir, buna kardiyak kaşeksi sendromu adı verilir (41).

#### **2.1.4.2.Fizik Muayene**

## Genel Görünüm

Dispneik görünümde dir. Ciddi triküspit yetersizliği varlığında sistolde sistemik venlere vuran pulsasyon boyun venlerine ve gözlere yansır. Ciddi kalp yetmezliğinde karaciğer konjesyonuna bağlı olarak ikter gelişir. Cilt renginde solukluk mevcuttur(42). Kardiyak kaşeksi olabilir. Kaşeksi sıvı retansiyonu bulguları olmayan bir hastada son 6-12 ay içinde ağırlığının %6 sından fazlasını kaybetmesi olarak tanımlanmaktadır (43).

## Pulmoner Raller

Hafif-orta kalp yetmezliğinde her iki akciğer bazallerinde krepitan raller işitilir. Yetmezliğin ilerlemesi veya akut akciğer ödeminde raller daha yukarılarda da işitildiği gibi hırıltılı solunum (wheezing) ve köpüklü kanlı balgam da eşlik eder (42).

## Sistemik konjesyona bağlı bulgular

**Boyun venlerinde dolgunluk:** Sağ internal juguler ven tercih edilir. Juguler ven muayenesi hasta sırtüstü yatarken gövdesi 45 derece kaldırılarak yapılır (42).

**Hepatojuguler reflü:** Sağ kalp yetmezliğinde karaciğer sinüzoidlerinde göllenen kanın basınçla sağ kalbe yönlendirilmesi sonucu yetmezlikli sağ kalbin artan venöz dönüşü uyum sağlayamayıp gelen kanın üst vena cavaya geçmesi bu manevranın mekanizmasını oluşturur (42).

**Ödem:** Kalbe bağlı ödem yer çekiminden dolayı ayaklardan başlayarak yukarı doğru bütün bacak, genital bölge ve hatta karın duvarına ulaşabilir. Asla yüzde görülmez. Sol kalp yetmezliğinde ödemin görülebilmesi için sağ kalbin de tutulması gerekir. Kardiyak ödem gode bırakır ve venöz juguler dolgunlukla beraberdir (42).

**Hepatomegali:** Kronik sağ kalp yetmezliğinde görülmesine rağmen akut sağ kalp yetmezliğinde de hızlı bir şekilde oluşabilir (42).

**Plevral Efüzyon:** Kalp yetmezliğinde periferik ödemden farklı olarak plevral efüzyon hem sistemik hem de pulmoner venlerdeki basınç artışında görülebilir (42).



**Asit:** Hepatik ve peritona dökülen venlerdeki basınç artışı sonucu gelişir. Varlığı uzun süreli sistemik venöz hipertansiyonu yansıtır (42).

### **Prekordiyuma ait bulgular**

**Kardiyomegali:** Kronik kalp yetmezliği olan çoğu hastada bulunur. Kardiyomegalinin bulgusu olarak apeks vurusu laterale ve aşağıya kaymıştır (42).

**S3(ventriküler-protodiyastolik) ve S4 (atriyal) galolarının duyulması:** Oskültasyonda sistolik kalp yetmezliğinde S3 galo, diyastolik kalp yetmezliğinde S4 galo duyulabilir (44).

**Diğer prekordiyal oskültasyon bulguları:** Pulmoner odakta ikinci kalp sesi (P2) sertleşir. A2'nin şiddeti artmış bulunabilir. Sol ventrikül dilatasyonu sonucu apekte mitral kapak yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm, sağ ventrikül dilatasyonu sonucu gelişen triküspit kapak yetersizliğine bağlı pansistolik üfürüm triküspit odağında duyulabilir (42).

### **Kan basıncı ve nabız muayenesi**

Bu hastalarda kan basıncı yüksek, normal veya düşük olabilir. Düşük kan basıncı kötü prognozla ilişkilidir. Taşikardi özellikle dekompanse kalp yetmezliğinin bulgusudur. Zayıf ve küçülmüş nabız (pulsus parvus), kalp yetmezliğinde kardiyak debinin azalması sonucu alınabilir. Ayrıca pulsus alternans denilen eşit siklus süresine sahip bir kuvvetli-bir zayıf atımın arka arkaya olduğu nabız şekli görülebilir. Sıklıkla S3 galo ile beraberdir (42).

### **2.1.4.3.Esas Başlangıç İncelemeleri**

#### **Natriüretik peptidler, Elektrokardiyogram ve Ekokardiyografi:**

Natriüretik peptidlerin (Np) plazma konsantrasyonu özellikle EKO'ya hızlıca ulaşılabilir olmadığında ve akut olmayan durumlarda başlangıç testi olarak

kullanılabilir. Np seviyeleri dışlama için eşik değerin üstünde ise veya Np seviyeleri ölçülemiyorsa EKO gereklidir (45).

Plazma Np konsantrasyonu normal olan hastalarda kalp yetmezliği olası değildir. Akut olmayan durumlarda normalin üst limiti BNP için 35 pg/ml ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) için 125 pg/ml dir. Akut durumlarda daha yüksek değerler kullanılmalıdır. [ BNP<100 pg/ml, NT-proBNP<300 pg/ml ve mid-regional pro A-type natriüretik peptide (MR-proANP<120 pg/ml)] HFrEF ve HFpEF için benzer tanısal değerler kullanılmaktadır. Ortalama değerler HFrEF'ye göre HFpEF'de daha düşüktür (45,46). Np'lerin tanı koymak için değil kalp yetmezliği tanısını dışlamak amacı ile kullanılması önerilmektedir (6).

Birçok kardiyovasküler ve nonkardiyovasküler sebep Np'lerin artışına sebep olur. AF(atriyal fibrilasyon), yaş, böbrek yetmezliği Np ölçümlerini yorumlamayı engelleyen en önemli faktörlerdir (45). Diğer taraftan Np seviyeleri obez hastalarda orantısız şekilde düşük olabilir (47).

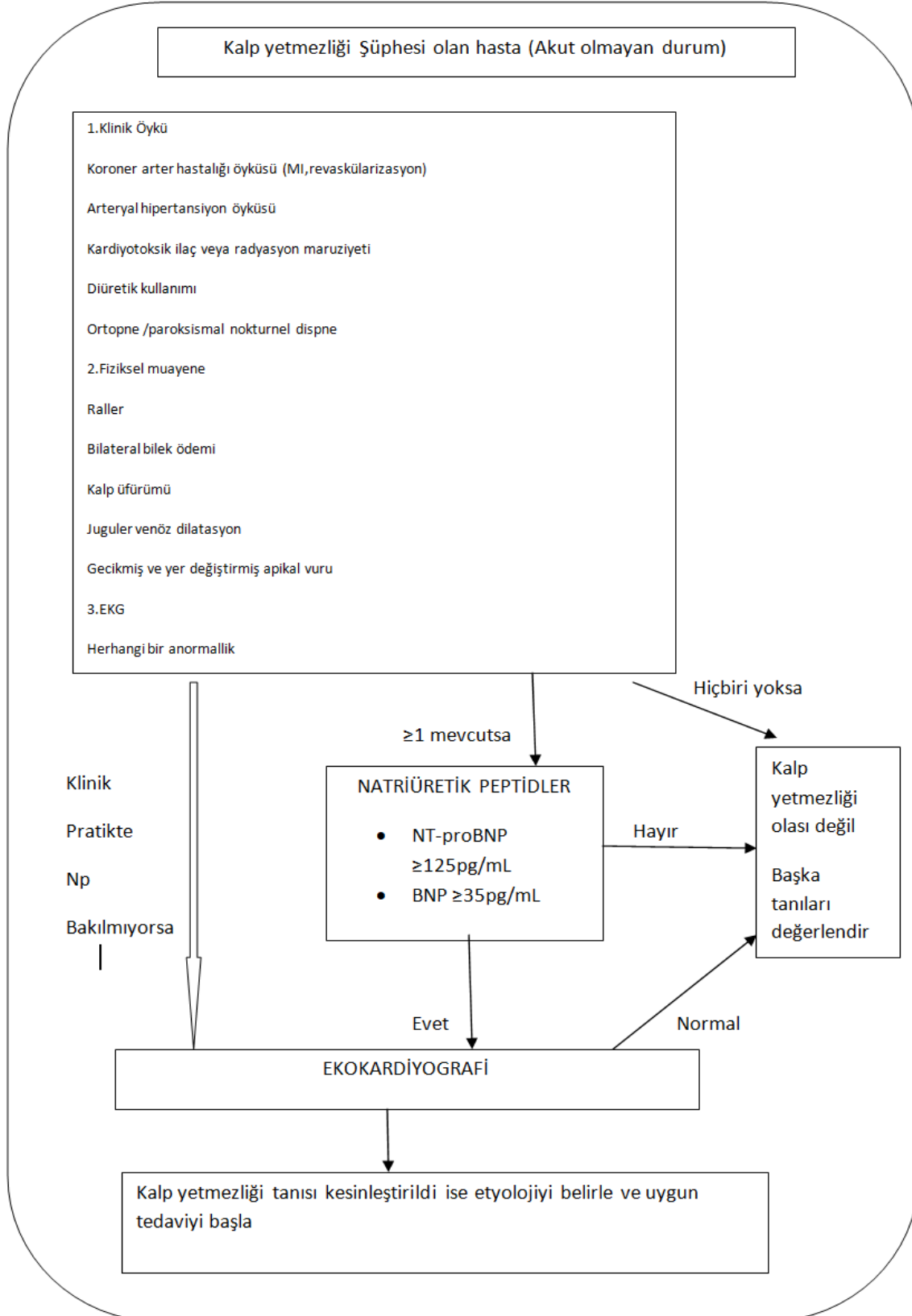
Elektrokardiyogram (EKG)'daki bazı anormallikler etyoloji hakkında bilgi sağlar (MI gibi). EKG'deki bulgular tedavi başlanması için endikasyon oluşturabilir. (AF için antikoagülasyon, bradikardi için pacemaker, ORS genişlemesi için CRT). Tamamen normal bir EKG si olan bir hastada kalp yetmezliği tanısı olası değildir (sensitivitesi %89) (48). Bu nedenle rutinde EKG kullanımının kalp yetmezliği tanısını dışlamak için kullanımı önerilir (6).

EKO kalp yetmezliğinden şüphelenen hastalarda tanıyı netleştirmek için en yararlı ve ulaşılabilir testtir. Odacık hacimleri, ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, duvar kalınlığı, kapak fonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon hakkında anında bilgi sağlar (6).

Dikkatli klinik inceleme ve bahsedilen testler başlangıç tanısının değerlendirilmesine ve birçok hastada tedavi planı yapılmasına yeterlidir. Eğer tanı net konulamazsa diğer testler gereklidir (6).

## 2.1.4.4.Kalp Yetmezliği Tanısı İçin Algoritma(6)

**Figür 1.** Akut olmayan durumlarda kalp yetmezliği tanı algoritması



#### 2.1.4.5.Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Tanısı

HFpEF tanısı koymanın güçlüğü devam etmektedir. Özellikle tipik olarak komorbiditeleri olan yaşlı hastalarda ve volüm yükünün belirgin bulgusu olmadığında kronik HFpEF tanısı koyulması zordur ve geçerli bir altın standart yoktur. Tanının spesifitesini arttırmak için, klinik tanı dinlenme ve egzersiz sırasında kardiyak disfonksiyonun objektif ölçümleri ile desteklenmelidir (6).

HFpEF tanısı aşağıda bahsedilen koşulları sağlamalıdır (6).

- Kalp yetmezliğine ait semptom veya bulguların olması
- Ekokardiyografide LVEF %50 ve üstünde olması
- Artmış Np seviyeleri: BNP > 35 pg / mL ve/veya NT-proBNP > 125 pg / mL
- Kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozukluğa ait objektif kanıtların olması
  - a.EKO'da diyastolik disfonksiyonu destekleyecek bulgular olması

b.Kalp ile ilişki yapısal bozukluklar olması [sol ventrikül hipertrofisi (left ventricular mass index (LVMI)  $\geq 115$  g/m<sup>2</sup> erkekler için ve  $\geq 95$  g/m<sup>2</sup> kadınlar için ) ,sol atriyal genişleme (left atrial volume index (LAVI) >34 mL/m<sup>2</sup>)]

- Tanı kesinleşmediğinde stres testi veya invaziv olarak yükselmiş sol ventrikül dolum basıncının ölçülmesi tanıyı doğrulamak için gerekli olabilir.

HFpEF tanısında LVEF'de %50 eşiği görecelidir. %40-49 LVEF'li hastalar bazı çalışmalarda HFpEF olarak gruplanır (49). Bununla birlikte son kılavuzlarda HFpEF'de LVEF  $\geq$  %50 olarak tanımlanır. %40-49 LVEF'li hastalar gri bir zon olarak değerlendirilir. HFmrEF olarak gruplanır. Klinik semptom ve bulgular HFrEF, HFmrEF ve HFpEF'li hastalar için benzerdir (6).

Dinlenme EKG'si AF, LV hipertrofisi ve repolarizasyon anormalliklerini gösterebilir. Hastanın EKG'si normal ise ve/veya BNP plazma konsantrasyonu <35 pg/mL ise, NT-proBNP < 125 pg/mL ise HFpEF, HFmrEF ve HFrEF tanısı olası değildir (6).

Bir sonraki ileri inceleme kliniğinin altında yatan kardiyak yapısal ve fonksiyonel bozuklukların objektif olarak gösterilmesidir. Anahtar yapısal bozukluklar: (50)

- Sol atriyal volüm indeksi [(LAVI) > 34 mL/m<sup>2</sup>]
- Sol ventriküler kitle indeksi [(LVMI) ≥ 115 g/m<sup>2</sup> erkekler için ve ≥95 g/m<sup>2</sup> kadınlar için]
- Anahtar fonksiyonel bozukluklar E/e' ≥ 13 veya septal ve lateral duvarın ortalama e' < 9 cm/s olması
- EKO ile diğer elde edilen ölçümler longitudinal gerilme ve triküspit regurjitasyon hızı (TRV) dir.

Diyastolik stres testi semi-supin bisiklet egzersiz protokolünü kullanarak EKO ile yapılabilir. Egzersiz sırasında LV (E/e') ve pulmoner arter basınçları (TRV), sistolik disfonksiyon (longitudinal gerilme), atım hacmi ve kardiyak atım değişimleri değerlendirilebilir. Değişik dinamik egzersiz protokolleri mevcuttur (51).

AF ile birlikte olan HFpEF'li hastalarda tanı zordur. Sinüs ritminde Np için daha düşük tanısal eşik değerler, AF varlığında ise Np için daha yüksek tanısal eşik değerler kullanılmalıdır.

HFpEF'li hastalarda şüphelenilen spesifik nedene yönelik ekstra testler yapılabilir. Bununla birlikte sonuç yönetimini etkilemeyecekse önerilmemektedir (6).

**Tablo 4.** HFpEF'nin spesifik nedenlerine yönelik ekstra tanısal testler (6)

Genetik testler (örnek ATTR amiloidoz ve HOKM)
Bence Jones proteinürisi (AL amiloidoz)
99mTc-DPD sintigrafisi (wild-type transtiretrin amiloidoz)
Eozinofili, IL-2 reseptör, ACE (sarkoidoz)
Hs troponin, CK, CK-MB (miyokardit)
Borrelia burgdoferi IgM (borreliozis)
HIV seroloji (HIV kardiyomiyopati)
Tyrponosoma cruzi seroloji (chagas hastalığı)
Serum demiri, genetik test (hemokromatozis)
Lökositlerde alfa –galaktozidaz aktivitesi (fabry hastalığı)
Eozinofili (löffler endomiyokarditi)

ACE: angiotensin-converting enzyme; AL: amyloid light-chain; ATTR: transthyretin mediated amyloidosis; CK : creatine kinase; CK-MB: creatine kinase MB; HOKM: hipertrofik kardiyomiyopati; HIV: insan immün yetmezlik virüsü ; Hs: high sensitivity; IL-2 : interleukin 2.

#### **2.1.4.6.Kardiyak görüntüleme ve diğer tanısal testler**

**Göğüs radyografisi:** Standart anteroposterior ve lateral göğüs radyografisinde kardiyomegalinin varlığı (kardiyotorasik oran $>0,50$  ) kalp yetmezliğinin veya bir başka kardiyomegali sebebinin önemli bir göstergesidir. KY'de diğer gözlenebilecekler ise pulmoner venöz hipertansiyon (üst loblarda redistribüsyon), pulmoner venlerde genişleme veya interstisyel (santral vasküler gölgelerde bulanıklaşma veya santral interstisyel akciğer işaretlerinde artış) ya da pulmoner ödem (perihiler veya yamalı periferik infiltrasyonlar) ve plevral efüzyondur.(41)

**Transtorasik Ekokardiyografi:** KY tanısında non invaziv kardiyak görüntüleme içinde en yararlı işlem transtorasik ekokardiyografidir. Sol ventrikül fonksiyonunu nicel olarak değerlendirir. Özellikle pulmoner arter ve santral venöz basınçları değerlendirmesi önemlidir. Eko aynı zamanda, sol ve sağ ventrikül boyutlarının, bölgesel duvar hareketlerinin değerlendirilmesi (geçirilmiş MI bulgusu olarak), kapakların incelenmesi ve sol ventrikül hipertrofisinin tanısı açısından önemli ek bilgiler sağlar (41).

**Transözefageyal Ekokardiyografi:** Kalp yetmezliği tanısı koymada rutin olarak kullanılmaz. Kapak hastalığı, şüphelenilen aort diseksiyonu, şüphelenilen endokardit, konjenital kalp hastalığı olan veya kardiyoversiyon ihtyacı olan AF'li hastalarda intrakaviter trombüs varlığını dışlamak için yardımcı olabilir (6).

**Stres Ekokardiyografi:** Egzersiz veya farmakolojik stres ile indüklenen iskemiye ve/veya miyokardiyum canlılığını değerlendirmek ayrıca kapak hastalığı olan hastaları değerlendirmek için bazı klinik durumlarda kullanılabilir. Efor dispnesi, korunmuş LVEF ve dinlenmede tanı koydurmayan diyastolik parametrelerin olduğu hastalarda egzersiz ilişkili diyastolik disfonksiyonun gösterilmesinde stres eko kullanılması da öneriler arasındadır (6).

**Kardiyak MR(Manyetik Rezonans):** Tanısal olmayan eko çalışmaları olan hastalarda (özellikle sağ kalp) en iyi alternatif kardiyak görüntüleme tekniğidir (52).

**Single photon emisyon bilgisayarlı tomografi ve radyonüklid ventriculografi:** İskemi ve miyokardiyal canlılığı değerlendirmek için faydalı olabilir (53).

**Positron emission tomografi(PET):** PET tek başına veya BT ile kombine olarak iskemi ve canlılığı değerlendirmek için kullanılabilir (6).

**Koroner anjiyografi:** KY ve anjinası olan hastalarda önerilmektedir (6).

**Kardiyak bilgisayarlı tomografi:** Ana kullanımı kontraendikasyon yoksa koroner hastalık ihtimali az olan hastalarda noninvaziv yöntemle koroner anatominin değerlendirilmesidir (6).

### **2.1.5.Epidemiyoloji**

Kalp yetmezliğinin görülme sıklığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır. Hipertansiyon, diyabet, obezite, kalp damar hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kalp ritim bozuklukları, kalp kası hastalığı veya doğumsal kalp hastalığı KY'ne zemin hazırlayan durumlardır (1,2). Toplumların yaşlanması, KY artışında diğer önemli bir nedeni oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe KY görülme sıklığında ciddi artış görülmektedir.

Framingham Kalp Çalışması'na göre 40 yaş sonrası dönemde, yaşam boyu KY gelişme riski %20'dir(54). Kalp yetmezliği görülme sıklığı genel nüfusta %1-3 iken (55), 70 yaş sonrası %10'a, 80 yaş sonrası %15-20'lere çıkmaktadır. Genel olarak KY yeni olgu görülme hızı (insidans) yılda 1-5/1000 iken, 65 yaş üzerindeki olgularda 20/1000 ve 80 yaş üzerinde 80/1000 olarak bildirilmektedir (54). Kalp yetmezliği olgularının %50'ye yakın bölümünü 60 yaş üzerindeki bireyler oluşturmaktadır. Ülkemizde yaşam süresi son 20 yıl içinde yaklaşık 10-15 yıl uzamıştır (1).

Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen ve bir sıklık (prevalans) çalışması olan HAPPY çalışmasının sonuçları, Türkiye'de 35 yaş üzeri erişkin popülasyonunda aşikar KY prevalansının %2.9 olduğunu göstermiştir (1). Bu rakam, daha genç bir nüfusa sahip olmamıza karşın, batı toplumlarından yüksektir. Ülkemizde ortalama KY yaşı 60 yaş (56) olup batı toplumlarına göre neredeyse 10 yıl daha erken KY ile karşılaştığımız söylenebilir (2).

Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu bulunan KY olgu sıklığımız ise %4.8'dir. Bu da KY gelişme potansiyeli yüksek önemli bir nüfusa sahip olduğumuzu göstermektedir. Bugün için Avrupa ülkelerinde 15 milyon, Amerika Birleşik Devletleri'nde 6 milyon, ülkemizde ise 2 milyon kalp yetmezliği hastası bulunduğu

tahmin edilmektedir. Bu rakamın önümüzdeki 10 yıl içinde en azından 2-3 kat artacağı öngörülmektedir (57).

HFpEF prevalansı yaşla birlikte artmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp yetmezlikli hastaların yarısı veya yarıdan fazlası normal veya neredeyse normal bir LVEF'ye sahiptir (4).

Asemptomatik diyastolik disfonksiyon HFpEF'li hastalarda çok daha yaygındır. Bu nedenle, diyastolik disfonksiyonun varlığının ve EF'nin > % 50'li olmasının eğer kalp yetmezliği sendromunun kliniği yoksa, HFpEF'yi göstermediğini bilmek önemlidir. Bu durum 45 yaş üstündeki 2042 kişinin değerlendirildiği toplum kaynaklı takip çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada tüm kalp yetmezliği oranı % 2,2 idi ki bunların neredeyse yarısı HFpEF hastasıydı. Kalp yetmezliği olmayan kişilerin %28.1'inde doppler ekokardiyografi kriterlerine göre bazı derecelerde diyastolik disfonksiyon mevcuttu (58).

ADHERE veri bankasından alınan akut dekompanse kalp yetmezliği nedeni ile yatırılan 100,000 hastanın incelendiği bir raporda, HFpEF'li hastalarla HFrEF'li hastalar kıyaslandığında HFpEF'li hastaların %50 sinde aşağıdaki kriterlerin olduğu görülmüş(59);

- Daha çok yaşlı, kadın ve hipertansif
- Daha az primer miyokardiyal infarktüs olması
- Daha düşük hastane mortalitesi (3 e 4 gibi), fakat benzer yoğun bakım ihtiyacı ve hastane yatış süresi

#### **2.1.6.Etyoloji (15)**



**Tablo 5.** Azalmış (HF<sub>r</sub>EF), orta (HF<sub>m</sub>rEF) ve korunmuş (HF<sub>p</sub>EF) ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin etyolojisi

<b>Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonu (&lt;40%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Koroner arter hastalığı: miyokardiyal enfarkt<sup>a</sup>, miyokardiyal iskemi<sup>a</sup></li><li>– Kronik basınç yüklenmesi: hipertansiyon<sup>a</sup>, obstruktif kapak hastalıkları<sup>a</sup></li><li>– Kronik hacim yüklenmesi: regürjitasyonlu kapak hastalıkları, sol sağa intrakardiyal şant, ekstrakardiyak şant</li><li>– Kronik akciğer hastalıkları : kor pulmonare, pulmoner damar bozuklukları</li><li>– İskemik olmayan dilate kardiyomiopati: ailesel /genetik bozukluklar, infiltratif bozukluklar<sup>a</sup></li><li>– Toksik/ilaç ilişkili hasar: metabolik bozukluklar<sup>a</sup></li><li>– Chagas hastalığı</li><li>– Hız ve ritim bozuklukları: kronik bradikardi, kronik taşikardi</li></ul>
<b>Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu (&gt;40-50%)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Patolojik hipertrofi: primer (hipertrofik kardiyomiopati, sekonder hipertansiyon)</li><li>– Yaşlanma</li><li>– Restriktif kardiyomiopati: infiltratif hastalıklar (amiloidoz,sarkoidoz), depolama hastalıkları (hemokromatozis)</li><li>– Fibrozis</li><li>– Endomiyokardiyal bozukluklar</li></ul>
<b>Yüksek atım durumları</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>– Metabolik bozukluklar: Tirotoksikozis</li><li>– Beslenme bozuklukları (beriberi)</li><li>– Kan dolaşımının artımını gerektiren durumlar: sistemik arteriyovenöz şant, kronik anemi</li></ul>

<sup>a</sup>bu durumlar HF<sub>p</sub>EF'ye de yol açabilir.

## **2.1.7.Tedavi ve Prognoz**

### **2.1.7.1.Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp yetmezliği**

#### **HF<sub>r</sub>EF li tüm semptomatik hastalarda önerilen tedaviler**

- Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri

ACEi'lerinin HFrEF'li hastalarda mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (60) ve kontraendike veya tolere edilemediği durumlar dışında tüm semptomatik hastalarda önerilir.

Renin-anjiotensin-aldosteron (RAAS) sisteminin yeterli inhibisyonunu sağlamak için ACEi maximum tolere edilebilen doza kadar titre edilerek arttırılmalıdır. ACEi kullanımı ayrıca asemptomatik LV sistolik disfonksiyonlu hastalarda da kalp yetmezliği gelişme riskini, kalp yetmezliği hospitalizasyonunu ve ölümünü azaltması nedeni ile önerilir (6).

#### – Beta Blokörler

Semptomatik HFrEF'li hastalarda ACEi ve çoğu vakada diüretik tedavisinden bağımsız  $\beta$ -blokörler mortalite ve morbiditeyi azaltır. Fakat konjestif veya dekompanse hastalarda test edilmemiştir. B-blokör ve ACEi tedavisinin bütünleyici olduğu ve HFrEF tanısı konulur konulmaz birlikte başlanılmasının uygun olduğuna dair fikir birliği mevcuttur. B-blokörler klinik olarak stabil olan hastalarda düşük doz ile başlanılmalı ve tolere edilebilen maximum doza titre edilerek arttırılmalıdır (61,62,63).

#### – Mineralokortikoid/Aldosteron Reseptör Antagonistleri

MRAs (spironolakton ve eplerenon) tüm semptomatik ve LVEF $\leq$  %35 olan HFrEF'li hastalarda (ACEi ve  $\beta$  blokör kullanımından bağımsız) mortalite ve KY hospitalizasyonunu azaltır (95,96). Bozulmuş renal fonksiyon ve serum potasyum seviyesi $>$  5.0 mmol/L olan hastalarda MRAs dikkatli kullanılmalıdır. Klinik duruma göre rutin kontroller yapılmalıdır (6).

### **Seçilmiş Semptomatik HFrEF'li Hastalarda Önerilen Diğer Tedaviler**

#### – Diüretikler

Diüretikler HFrEF'li hastalarda konjesyon semptom ve bulgularını azaltmak için önerilir ve mortalite ve morbidite üzerine etkileri randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bir Cochrane meta analizinde kronik kalp yetmezlikli

hastalarda loop ve tiazid diüretiklerin plasebo ile kıyaslandığında ölüm riski ve KY kötüleşmesini azalttığı gösterilmiştir. Aktif kontrol ile kıyaslandığında diüretiklerin egzersiz kapasitesini düzelttiği gösterilmiştir (64). Loop diüretikler tiazidlerden daha yoğun ve kısa diürez yaparlar, kombinasyonlarının sinerjist etkileri olur ve rezistan ödem durumunda kullanılabilir. Diüretik tedavisinin amacı mümkün olan en düşük doz ile övöleminin sağlanması ve sürdürülmesidir (6).

– Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitör

RAAS ve nötral endopeptidaz sistemi üzerinde etkili olan yeni terapötik ajan sınıfı anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI) geliştirildi. Bu sınıfta ilk ajan valsartan ve sacubitril kombinasyonu olan LCZ696 molekülüdür. Neprilisin inhibisyonu ile natriüretik peptidler, bradikinin ve diğer peptidlerin yıkımı yavaşlar. Sirkulasyonda yüksek ANP ve BNP Np reseptörlerine bağlanır ve cGMP yapımını artırır, böylece diürez, natriürez, miyokardiyal relaksasyon ve anti-remodellingi iyileştirmektedir. Selektif AT1-reseptör blokajı vazokonstriksiyon, sodyum ve su tutulumu ve miyokardiyal hipertrofiyi azaltır (6).

PARADIGM-HF çalışmasında sacubitril/valsartan ile ACEi (enalapril) arasında morbidite ve mortalite karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada sacubitril/valsartan seçilen örnekleme enalapril üstün bulunmuştur (65).

Sistemik hipotansiyon ve anjiödem bu ilacın güvenlik sorunları olarak izlenmiştir. Anjiödem riskini azaltmak için sacubitril/valsartan başlanılmadan 36 saat önce ACEi kesilmelidir (6).

– If Kanal İnhibitörü

Sinüs ritminde ve kalp hızı  $\geq 70$  vuru/dk üstünde olan, son 12 ayda yatışı olan, tolere edilen maksimum dozda  $\beta$  blokör, ACEi (veya ARB) ve bir MRA alan hastalarda semptomatik veya LVEF  $< 35$  ise kombinasyona ivabradin eklenmesi mortalite ve hospitalizasyonu azaltır (66).

- Anjiotensin2 tip1 Reseptör Blokörleri

ARB'ler yalnızca ACEi inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda alternatif olarak önerilir. Kandesartanın kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (67). ACEi/ARB kombinasyonu kesinlikle  $\beta$  blokör alan, MRA'yı tolere edemeyen semptomatik HFrEF hastaları ile kısıtlanmalı ve kesinlikle katı bir gözetim altında kullanılmalıdır (6).

- Hidralazin ve İsosorbid Dinitrat Kombinasyonu

HFrEF hastalarında bu kombine sabit dozlu tedaviyi önerecek net bir kanıt yoktur. Ek olarak hidralazin isosorbid dinitrat kombinasyonu ACEi veya ARB'yi tolere edemeyen semptomatik HFrEF'li hastalarda mortaliteyi azaltmada kullanılabilir. Bununla birlikte bu öneri yalnızca digoksin ve diüretik alan hastalarda yapılan küçük bir çalışmanın sonucudur (68).

### **Semptomatik HFrEF'li Hastalarda Yararları Kesin Olmayan Tedaviler**

- Digoksin ve Diğer Glikozidler

Digoksin sinüs ritminde olan semptomatik HFrEF'li hastalarda hospitalizasyon (tüm nedeni hospitalizasyonlar) riskini azaltmak için kullanılır (69), fakat  $\beta$ -blokör ile kullanımı hiç test edilmemiştir. HFrEF ve AF'li hastalarda digoksin kullanımı randomize kontrollü çalışmalarla çalışılmamıştır. Semptomatik KY ve AF olan hastalarda hızlı ventrikül yanıtını yavaşlatmak için digoksin faydalı olabilir. Fakat sadece diğer tedavi seçenekleri kullanılmadığında önerilir (70).

- N-3 poliunsatüre Yağ Asitleri

N-3 poliunsatüre yağ asitlerinin (n-3 PUFAs) geniş bir randomize kontrollü çalışmada ufak bir tedavi etkisi gösterilmiştir. Sadece eicosapentaenoic asid (EPA) ve docosahexaenoic asid (DHA)'in etil esteri olarak en az %85 (850 mg/g) bulunması kardiyovasküler ölüm ve hospitalizasyon sonlamında etkisi olduğu görülmüştür.(71)

## **Semptomatik HFrEF'li Hastalarda Önerilmeyen (Faydası Gösterilemeyen)**

### **Tedaviler**

- 3-Hidroksi-3-Metil Glutaril-Coenzim A Redüktaz İnhibitörleri(Statinler)

Statinler aterosklerotik hastalıkta mortalite ve morbiditeyi azaltmasına rağmen HFrEF'li hastalarda prognozu iyileştirmede etkisi yoktur. 2 major çalışmada kronik KY hastalarında statin tedavisi etkisi incelenmiş ve yarara dair kanıt bulunamamıştır (72).

- Oral Antikoagülanlar ve Antiplatelet Tedavi

AF'li hastalar (hem HFrEF hem de HFpEF) haricinde oral antikoagülanın plasebo veya aspirin ile kıyaslandığında mortalite ve morbiditeyi azalttığına dair kanıt yoktur (73). AF veya venöz tromboemboli riski nedeni ile oral antikoagülan alan HFrEF'li hastalarda antikoagülan devam edilmelidir. Antiplatelet ilaçlar için de koroner arter hastalığı olmayan KY hastalarında faydalarına dair kanıt yoktur. Bununla birlikte daha yaşlı grupta bu tedavi ile ilişkili gastrointestinal kanama riski vardır (6).

- Renin İnhibitörleri

Aliskiren ACEi veya ARB'ye alternatif olarak önerilmemektedir (6).

### **Zararlı Olduğuna İnanılan Tedaviler**

- Kalsiyum Kanal Blokörleri

Non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri HFrEF'li hastalarda tedavide endike değildir. Diltizem ve verapamil HFrEF'li hastalarda güvenli olmadıkları gösterilmiştir (74). Dihidropiridin kalsiyum kanal blokörlerinin bazılarının sempatik tonusu arttırdığı ve HFrEF'de negatif güvenlik profiline sahip oldukları bilinmektedir. Sadece amlodipin (75) ve felodipin (76) için HFrEF'li hastalarda güvenlik için kanıt mevcuttur ve sadece zorlayıcı bir endikasyon varsa kullanılmalıdır.

### **Cihazlar ve Cerrahi**

– İmplant Edilebilen Kardiyoversiyon-Defibrilatörler

Kalp yetmezlikli hastaların yaklaşık yarısı çoğu zaman ventriküler aritmi sonucu aniden ölür. Orta derecede yetmezliği olan hastalarda ilerleyici kalp yetmezliğinden ziyade ani ölüm riski daha fazladır (41). Kalp yetmezliğinde antiaritmik ilaçların sağkalımı arttırdığı gösterilememiştir fakat ICD'ler bazı hastalarda MI sonrasında ölüm riskini azaltır ve optimal medikal tedavi alan sınıf 2 veya 3 kalp yetmezlikli hastalarda sağ kalımı artırır (77,78). Etiyolojisi ne olursa olsun LVEF %35 veya daha az olan sınıf 2 veya 3 kalp yetmezliği olan ve yaşam beklentisini veya yaşam kalitesini sınırlayan başka bir hastalığı olmayan (beklenen yaşam süresi en az 1 yıl olan ) tüm hastalara ICD düşünülmelidir (41).

– Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

Atriyal biventriküler veya çoklu pace ile kardiyak resenkronizasyon (CRT) tedavisi atriyoventriküler zamanlamayı optimize eder ve kalp senkronizasyonunu düzeltir. Belirgin sistolik disfonksiyonu (LVEF<% 35), şiddetli semptomlar (fonksiyonel sınıf 3 veya 4) ve genişlemiş QRS (120 msn veya üzeri olanlar genellikle sol dal bloğu morfolojisi ile ortaya çıkar.) olan seçilmiş hastalarda CRT pompa fonksiyonunu düzeltir, mitral yetmezliği azaltır, semptomları rahatlatır ve egzersiz kapasitesini önemli oranda artırır. CRT'nin sinüs ritmindeki, sınıf 1 veya 2 semptomları olan, LVEF %30 veya daha az olan, sol dal bloğu morfolojisinde olan ve QRS süresi en az 150 ms ve daha fazla olan hastalarda yararlı görünmektedir. Sağ dal bloğu ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda CRT'nin yardımcı olup olmayacağı belli değildir (41).

– Cerrahi

Kalp yetmezlikli hastalarda yerleşik cerrahi tedaviler arasında koroner arter bypass greftleme, mitral kapak yetmezliği ameliyatı, sol ventrikül yeniden şekillendirme operasyonu (anevrizma eksizyonu dahil), ventrikül destek cihazlarının yerleştirilmesi ve kalp transplantasyonu yer alır. Deneysel yaklaşımlar arasında ise ventriküler baskı (constraint) cihazları ve intramiyokardiyal hücre transplantasyonları yer alır (41).

Son dönem kalp yetmezliğinde kalp transplantasyonu en çok kabul gören cerrahi müdahaledir. Hasta seçim kriterleri genellikle şiddetli semptomları olan, fonksiyonları sınırlanmış (pik oksijen tüketimi 10mL/kg/dk daha az) olan veya kardiyak durumları nedeniyle klinik gidişi kötüleşen refrakter kalp yetmezlikli hastalara odaklanmıştır (41).

Sol ventrikül destek cihazları: Kalp yetmezliği olan hastalarda transplantasyon yapılana kadar veya hatta kalıcı bir işlem (hedef tedavi) olarak sol ventrikül destek cihazları kullanılır (41).

#### **2.1.7.2.Kapak Hastalığına bağlı Kalp yetmezliği**

Kalp yetmezliği, yetmezlikli ve dar kapak hastalığının sonucu olarak da gelişebilmektedir. Primer kapak hastalığı olanlarda tedavinin amacı hastalıklı kapak veya kapakların cerrahi tedavisi veya replasmanı yoluyla kalp yetmezliğinin önlenmesidir (41).

##### **Aort stenozu**

Aort stenozu olan fakat kapak replasmanı için yüksek riskli olan hastalarda transkateter kapak replasmanı ümit veren yeni bir tekniktir (41).

##### **Mitral yetmezliği**

Sol ventrikül dilatasyonu olan kalp yetmezlikli bir hastada mitral yetmezliği primer bir neden veya sekonder bir belirti olabilir. Cerrahi bazen klinik iyileşme ile sonuçlanabilir fakat ilerlemiş sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda cerrahi ile önemli bir iyileşme sağlanamayabilir (41).

#### **2.1.7.3.Noniskemik Dilate Kardiyomiopatiye Bağlı Kalp Yetmezliği**

Koroner arterleri normal olan kalp yetmezlikli hastalar muhtemel reversibl nedenler açısından değerlendirilmelidir. İnfiltratif kardiyomiopatiler (örn; hemakromatozis, amiloid, sarkoidoz) ve arteritlerin bazen spesifik tedavileri vardır.

Endemik bölgelerdeki hastalarda chagas hastalığı da düşünölmelidir. Alkol ve diğer toksinler (örn; kemoterapotik ajanlar) dilate kardiyomiyopatiye yol açan diğer bilinen nedenlerdendir. Doğum sonrası dönemde de dilate kardiyomiyopati gelişebilir. Etyolojisi ne olursa olsun noniskemik kardiyomiyopatili hastalar koroner arter hastalığı sonucu dilate iyi kontrakte olmayan sol ventrikölü olan hastalar gibi tedavi edilmelidir (41).

#### **2.1.7.4.Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliğinde Tedavi**

Yapılan çalışmalarda LVEF %40-49 aralığında olan HFmrEF hastaları da HFpEF grubuna alınmıştır. Bu nedenle bu bölümdeki tedaviler hem HFmrEF hem de HFpEF hastalarına uygulanabilir. Her biri için ayrı öneriler yapılabilmesi için yeni veriler ve analizlerin olması gereklidir (6).

HFpEF hastaları ile karşılaştırıldığında HFmrEF/HFpEF hastalarında hospitalizasyon ve ölüm daha çok non-kardiyovasküler sebeplerle olmaktadır (7,8). Morbidite ve mortaliteyi azaltıcı, uygun bir tedavi gösterilememiştir (6).

**Semptomlar:** Eğer mevcutsa diüretikler konjesyonu düzeltir ve kalp yetmezliğinin belirti ve bulgularını düzeltir. Beta blokörler ve MRA'ların bu hastalarda semptomları düzelttiğini gösteren kanıtlar yoktur. ARB'ler (sadece kandesartan ile NYHA sınıfında iyileşme) ve ACEi'leri ile tedavide de semptomların düzeldiğine dair tutarsız kanıtlar mevcuttur (79,80).

**Hospitalizasyon:** Sinüs ritmindeki hastalarda nebivolol (81), digoksin (82), spirinolakton (83) ve kandesartan (79) tedavisinin kalp yetmezliği nedeni yatışları azaltabileceğine dair bazı kanıtlar mevcuttur.

AF olan hastalarda beta blokör efektif gözükmemektedir ve digoksin çalışılmamıştır. ARB'lerin (84) ya da ACEi'lerinin (80) yararlarına ait kanıtlar yetersizdir.



**Mortalite:** ACEİ, ARB, beta blokör ve MRA tedavileri ile çalışmaların hepsi HFpEF ve HFmrEF hastalarında mortaliteyi azaltmada başarısız olmuştur. Bununla birlikte daha yaşlı hastalarda (HFrEF, HFpEF veya HFmrEF) nebivololün bazal LVEF ve tedavi etkisi arasında önemli bir etkileşim olmadan (80) ölüm veya kardiyovasküler yatışları azalttığı gösterilmiştir (81).

### **Diğerleri:**

Atriyal Fibrilasyon: Tromboembolik olayları azaltmak için antikoagülan tedavi başlanılmalıdır. Antiplatelet ajanlar bu amaçla kullanımı ineftektiftir. Renal disfonksiyon varlığı warfarin dışı oral antikoagülanlarla hemoraji riskini artırır (85).

HFmrEF/HFpEF ve AF'li hastalarda optimal ventriküler hız belli değildir ve agresif hız kontrolü zararlı olabilir. Digoksin, B-Blokör veya hız kısıtlayıcı KKB (kalsiyum kanal blokörü) veya bunların kombinasyonun tercih edilmesinin önerilip önerilmemesi gerektiği bilinmemektedir. Verapamil veya diltizem beta blokör ile kombine edilmemelidir (6).

Şu anda elimizde olan kanıtlar HFmrEF/HFpEF (6) de dominant olarak sistolik hipertansiyonun tedavi edilmesini önermektedir. Diüretik , ACEi, ARB veya MRA hepsi uygundur. Beta blokörler sistolik kan basıncını düşürmede daha az etkilidir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada HFpEF/HFmrEF'li hipertansiyon hastalarında ACEi veya B-blokör veriliyorsa ARB (olmesartan) almaması gerektiği gösterilmiştir (86).

HFpEF'li ve HFmrEF'li hastalarda ilk basamak oral hipoglisemik ilaç metformin olmalıdır (87). Son dönemde empagliflozin çalışmasında muhtemelen glukozun osmotik diüzezi indüklemesi ile kan basıncında ve kiloda azalma izlenmiştir. Empagliflozin kullanımı ile kalp yetmezliği hospitalizasyonu ve kardiyovasküler mortalitede azalma göstermiştir (88). Bununla birlikte disgliseminin agresif kontrolü zararlı olabilir.

Miyokardiyal iskemi semptomlara, morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Revaskülarizasyonun semptomları ve sonlanımı düzelttiğine dair sadece bir anektodal

kanıt vardır. Anjinası olan hastalar HFrEF'li hastalar ile aynı şekilde değerlendirilmelidir (89).

Kombine dayanıklılık ve direnç egzersizleri HFpEF ve HFmrEF hastalarında güvenli gözükmekte ve egzersiz kapasitesi, fiziksel fonksiyon skoru ve diyastolik fonksiyonda düzelme sağlamaktadır (90).

### **2.1.8. Akut Kalp Yetmezliği**

Akut kalp yetmezliği de novo olarak ilk kez ortaya çıkabilir ama daha çok kronik kalp yetmezliğinin akut dekompanzasyonu sonucu ortaya çıkar. Primer kardiyak disfonksiyon veya ekstrinsik faktörler ile presipite olur (6).

Akut koroner sendrom, hipertansif aciller, hızlı aritmiler veya ciddi bradikardi , iletim bozuklukları, akut mekanik nedenler veya akut pulmoner ödem acilen düzeltilmesi gereken tetikleyicilerdir. Yoğun bakıma alınma kriterleri; entübasyon ihtiyacı, hipoperfüzyon semptom ve bulguları, oksijen verilmesine rağmen SpO<sub>2</sub>< %90 olması, solunuma yardımcı kasların kullanılması ve solunum hızı> 25 vuru/dk olması, kalp hızının <40 veya >130vuru/dk olması ve SBP< 90 mmHg olmasıdır (91).

### **Tedavi**

**Oksijen tedavisi ve/veya ventilatör desteği:** Akut KY'de oksijen rutin olarak hipoksemik olmayan hastalarda kullanılmamalıdır. Çünkü vazokonstriksiyona yol açarak kardiyak outputta düşmeye neden olur. Non invaziv pozitif basınçlı ventilasyon respiratuar stresi düşürür, entübasyon ve mortaliteyi azaltabilir (92).

**Diüretikler:** Konjesyonda kan basıncı imkan verdiğinde başlangıç tedavi yaklaşımı IV diüretik içerir. Başlangıç IV doz evde kullanılan oral doz ile en azından denk olmalıdır (6).

**Vazodilatörler:** AKY'de semptomatik rahatlama için kullanılır, yararlı etkilerini onaylayan kanıt yoktur. Özellikle hipertansif AKY'de kullanılır. SBP<90 mmHg ise vazodilatörlerden kaçınılmalıdır (6).

**Vazopressörler:** Periferel arteryel vazokonstriktör etkisi olan ilaçlar norepinefrin veya yüksek dozda dopamin ( $>5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) ciddi hipotansiyonu olan hastalara verilir (6).

**Tromboembolizm profilaksisi:** Kontraendikasyon veya zaten oral antikoagölan kullanımı yoksa heparin veya başka antikoagölan ile tromboembolizm profilaksisi önerilir (6).

**Digoksin:** AF ve hızlı ventriküler yanıt ( $>110$  vuru/dk) olan hastalarda en sık digoksin kullanılır ve daha önceden kullanılmıyorsa 0,25-0,5 mg IV bolus olarak verilir (6).

**Vazopressin antagonistleri:** Tolvaptan renal tübüllerindeki V2 reseptörlerindeki arjinin vazopressin (AVP) aktivasyonunu bloklayarak su atılımını sağlar (6).

**Opiyatlar:** Opiyatlar dispne ve anksiyeteyi rahatlatır. Akut kalp yetmezliğinde ciddi dispne ve pulmoner ödem durumlarında kullanılabilir (6).

**Anksiyolitik ve sedatifler:** Ajitasyon veya deliryum durumunda ihtiyaç olabilir. Benzodiazepin (diazepam veya lorazepam) kullanımı güvenli yaklaşım olabilir (6).

**Cihaz tedavisi:** AKY hastalarında loop diüretiklerinin yerine renal replasman tedavisi ile ultrafiltrasyonun ilk basamak tedavi olarak tercih edilmesini önerecek bir kanıt yoktur (93). Ultrafiltrasyon diüretik bazlı stratejilere cevapta başarısız olan hastalarda kullanılır. Dirençli volümü olan hastalarda renal replasman tedavisi için kriterler; sıvı replasmanına yanıtız oligüri, ciddi hiperkalemi ( $\text{K}^+ >6,5\text{mmol}/\text{L}$ ), ciddi asidemi ( $\text{pH}<7,2$ ), serum üre seviyesi  $>25\text{mmol}/\text{L}$  ( $150\text{mg}/\text{dl}$ ) ve serum kreatinini  $>300\mu\text{mol}$  ( $>3\text{mg}/\text{dL}$ ) kullanılabilir (6).

**Mekanik Destek Cihazları:** İntra-aortik balon pompası spesifik akut mekanik problemler için cerrahi düzeltme öncesi sirkulasyonu desteklemek amaçlı kullanılır. Ventriküler destek cihazı kararı köprüleme için veya bazı seçilmiş hastalarda uzun dönem için kullanılır (6).

**Diğer müdahaleler:** AKY ve plevral efüzyonda dispneyi rahatlatma amaçlı plörosentez kullanılabilir. Asitli hastalarda asit parasentezi semptomları rahatlatma amaçlı uygulanabilir. Bu prosedür intra-abdominal basıncı azaltarak transrenal basınç gradiyentini normalize eder ve renal filtrasyonu düzeltir (94).

### **Kardiyojenik şok**

Yeterli dolum durumuna rağmen hipoperfüzyon bulguları olması ve hipotansiyon (SBP<90 mmHg) olarak tanımlanır. Akut koroner sendrom ile komplike olan kardiyojenik şoklu hastalarda hızlı koroner anjiyografi önerilir (6). Farmakolojik tedavinin amacı kardiyak output ve kan basıncını arttırarak organ perfüzyonunu düzeltmektir. Ortalama arteryel basıncı arttırmak için farmakolojik desteğe ihtiyaç olduğunda vazopressör olarak norepinefrin tercih edilir. Dobutamin en sık tercih edilen adrenerjik inotropdur. Levosimendan vazopressör kombinasyonunda kullanılabilir (94). PDE3 inhibitörleri özellikle non-iskemik hastalarda diğer tedavi seçenekleridir (95). Çoklu inotrop kombinasyonuna rağmen yetersiz cevap olduğunda cihaz tedavisi düşünülmelidir. Hastalık düzenleyici oral KY tedavileri hemodinamik instabilite, hiperkalemi veya renal fonksiyonda ciddi bozulma yoksa devam edilmelidir (6).

### **2.1.9.Ko-Morbiditeler**

Kalp yetmezlikli hastalarda sık görülen komorbiditeler kalp yetmezliğine neden olan ya da katkıda bulunan kardiyovasküler hastalığa bağlı olabilir. Kalp yetmezliği komplikasyonu (aritmiler gibi) veya kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların yan etkisi (gut gibi) olarak ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliğinde izlenen diyabet , depresyon, uyku apnesi, renal disfonksiyon ve anemi gibi diğer komorbiditelerin gerçek nedenleri karmaşıktır ve belli değildir. Bazı komorbiditeler prognozda ve kullanılacak tedavi ajanlarının uygunluğu açısından önemlidir (41).

**Atriyal fibrilasyon:** Tirotoksikoz ve mitral kapak hastalığı, özellikle mitral darlık mutlaka ekarte edilmelidir. Alkol suistimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Ventrikül hızını azaltmak için  $\beta$ -blokörler ve digoksin verilir. Kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda warfarin ile venöz tromboembolizm profilaksisi yapmak için güçlü endikasyon vardır (41).

**Astım ve reversible hava yolu obstruksiyonu:** Astım  $\beta$ -blokör kullanımı için kontraendikasyon oluşturur fakat kronik obstruktif akciğer hastalarının çoğu  $\beta$ -blokörleri tolere edebilir. Pulmoner konjesyon kronik obstruktif akciğer hastalığını taklit edebilir. Reversible hava yolu obstruksiyonunu tedavi etmek için sistemik olarak verilen kortikosteroidler sodyum ve sıvı retansiyonuna neden olarak kalp yetmezliğini alevlendirebilirken inhalasyon tedavisi daha iyi tolere edilebilir (41).

**Diabetes Mellitus:** Disglisemi ve diyabet KY'de sık görülür ve diyabet kötü fonksiyonel durum ve kötü prognoz ile ilişkilidir (6). ACE inhibitörleri ve ARB'ler tip 2 diyabet gelişme riskini azaltır. Diyabetli ve kalp yetmezlikli hastalarda  $\beta$ -blokör tedavisi kontraendike değildir ve yararlıdır. Tiazolidinedionlar sodyum ve sıvı retansiyonuna neden olur ve dekompanzasyona yol açabilir ve önerilmezler (41). Metformin daha önce inanılanın aksine KY hastalarında güvenlidir ve tercih edilmelidir (96) ama ciddi renal veya hepatik yetmezlikli hastalarda laktik asidoz riski nedeni ile kontraendikedir. İnsülin güçlü bir sodyum tutucu hormondur ve glukozüride azalma ile kombine olursa su tutulumunda artış yaratabilir. Sulfonilüre deriveleri KY'nin kötüleşmesi riskinin artışı ile ilişkilidir ve dikkatli kullanılmalıdır. DPP4; gliptinler inkretin sekresyonunu arttırarak insülin salınımını stimüle eder. Uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri inkretin mimetik olarak çalışarak glisemik indeksi düzeltir fakat KY kötüleşme ve kardiyovasküler olay riskini azaltmaz ve arttırabilir (97). Empagliflozin (SGLT2 inhibitörü) son dönemde kalp yetmezlikli, yüksek kardiyovasküler riskli diyabet hastalarında KY hospitalizasyonunu azalttığı, fakat miyokardiyal infarkt ve inmeyi azaltmadığı görülmüştür (88).

**Kaşeksi ve sarkopeni:** Kaşeksi daha ciddi semptomlar, azalmış fonksiyonel kapasite, daha sık hospitalizasyon ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Kaşeksi son 6-12 ay içinde bağımsız non-ödematöz kilo kaybının total kilonun  $\geq$  %6 olması olarak

tanımlanır. Potansiyel tedaviler iştah açıcılar, egzersiz, anabolik ajanlar (testesteron gibi) ve beslenme supplementlerinin verilmesidir. Bunların yararı kanıtli değildir ve güvenlikleri bilinmemektedir (98).

**Kanser:** Antikanser ilaçlarının birçoğu özellikle antrasiklinler, siklofosamid ve transtuzumab (herceptin)'in yanı sıra mediastene uygulanacak radyoterapi miyokard hasarına ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Daha önceden uygulanmış olan radyoterapi sonucunda perikard konstriksiyonuna, malign perikard tutulumları efüzyona ve tamponada neden olabilir (41).

**Depresyon:** Kalp yetmezlikli hastalarda depresyona sık rastlanır. Hem psikososyal önlemler hem de farmakolojik tedaviler yardımcı olabilir. Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin en iyi tolere edilebilen farmakolojik ajanlar olduğuna inanılmaktadır. Trisiklik antidepressanlar, antikolinergik etkileri ve aritmi oluşturma potansiyelleri nedeniyle kalp yetmezlikli hastalarda kullanılmamalıdır (41).

**Anormal Tiroid Fonksiyonu:** Hem tirotoksikoz hem de hipotiroidizm kalp yetmezliğine neden olabilir. Amiodaraone hem hipotiroidizm hem de hipertiroidizmi uyarabilir ki ikincisine tanı koymak özellikle zor olabilir. Antiaritmik ilaç olan dronedrone ile ilişkili tiroid disfonksiyonu daha az olabilir fakat dronedarone şiddetli kalp yetmezliğinde mortaliteyi arttırır (41).

**Eretil disfonksiyon:** KY tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (tiyazid,spironolakton, $\beta$ -blokörler) eretil disfonksiyonu arttırır (99).

**Gut:**Hiperürisemi ve gut kalp yetmezliğinde sıktır ve belki de diüretik tedavisi ile meydana gelmekte veya agreve olmaktadır. Hiperürisemi HFrEF'de kötü prognoz ile ilişkilidir (100). Allopurinol gutu önleyebilir ve akut atakların tedavisinde NSAİİD yerine kolşisin, intrartiküler steroid tercih edilir (41). Sistemik steroidler sodyum ve tuz tutulumuna neden olabilir (6).

**Hiperlipidemi:** HFrEF hastalarında artmış LDL seviyesine sık rastlanmaz. Rosuvastatin geniş iki randomize kontrollü çalışmalarda mortalite ve morbidite

sonlanım noktasında riski azaltmadığı , fakat riski arttırmadığı ve hospitalizasyonu azaltabileceği gözlenmiştir (101).

**Hipertansiyon:** Kan basıncı kontrolü KY hastalarının takibinde önemlidir. Negatif inotropik özellikleri KKB (diltizem ve verapamil) HFrEF'li hipertansif hastalarda kullanılmamalıdır fakat HFpEF'de güvenli olduğuna inanılır (102). Kan basıncı bir ACEi (veya ARB), bir  $\beta$ -blokör, bir MRA ve bir diüretik ile kontrol altında değil ise hidralazin ve amlodipin (felodipin) kullanılabilen ek ajanlardır. Akut KY hastalarında IV nitrat (veya sodyum nitroprusside) kan basıncını düşürmede önerilir (6).

**Anemi:** Kalp yetmezliğinde kısmen artmış renal disfonksiyon prevalansı nedeniyle, normokrom normositer bir anemi sık izlenir. Malnütrisyon ve kan kayıpları da anemiye katkıda bulunur. İntravenöz demir tedavisi (200 mg ferik karboksimaltoz ile) sınıf 2 ve 3 kalp yetmezlikli ve demir eksikliği olan hastalarda yan etkiye yol açmadan yaşam kalitesini artırır ve semptomlarını azaltır (103).

**Renal disfonksiyon:** KY ve kronik böbrek hastalığı (KBH) sıklıkla birlikte ve birçok risk faktörleri ortaktır (DM, HT ve hiperlipidemi) ve kötü prognoz ile ilişkilidir (104). KBH eGFR<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> ve/veya albuminüri varlığı (30-300 veya >300 mg albumin /1g idrar kreatinini) olarak tanımlanır. Ciddi renal disfonksiyonlu hastalar (eGFR<30ml/min/1,73m<sup>2</sup>) randomize kontrollü çalışmalarda dışlandığı için bu hastalarda kanıt bazlı tedavi eksikliği mevcuttur. Renal fonksiyonda daha ileri bir bozulma, fonksiyonda kötüleşme terimi serum kreatininde yükselme genellikle > 26,5  $\mu$ mol/L (0,3mg/dL) ve/veya %25 artış veya GFR de %20 düşüş olarak tanımlanır (6).

AKY hospitalizasyonu sırasında kreatinin artışı dekonjesyon, diürez ve hemokonsantrasyon varlığında her zaman klinik olarak anlamlı değildir (105). Serum kreatininde büyük yükselmeler AKİ (akut böbrek hasarı) olarak adlandırılır. Büyük ihtimalle diüretik tedavisi ile diğer potansiyel nefrotoksik ajanların [antibiyotik(gentamisin ve trimetoprim gibi), kontrast ajanı, ACEi, ARB, NSAAl gibi) kombinasyonu ile ilişkilidir. KY'de renal fonksiyonda kötüleşme görece siktir, özellikle

de RAAS inhibitörü tedavisinin başlanması ve doz arttırılması sırasında bu düşüş genellikle küçüktür ve tedavinin kesilmesine neden olmaz (106).

Diüretikler özellikle tiazidler düşük GFR'li hastalarda daha az etkilidir ve kullanılıyorsa uygun dozlanmalıdır. Renal atımlı ilaçlar (digoksin, insülin, düşük moleküler ağırlıklı heparin) renal bozukluğu olan hastalarda birikebilir ve doz ayarlanmasına ihtiyaç duyar. KY, koroner veya periferel vasküler hastalığı olanlar kontrast madde kullanılan anjiyografi uygulandığında akut renal disfonksiyon açısından yüksek risk altındadır (6).

**Prostat Obstruksiyonu:** Prostat hipertrofilerinde hipotansiyon ve su ve tuz retansiyonuna yol açabilecek bir alfa adrenerjik antagonist yerine 5-alfa redüktaz inhibitörü tercih edilebilir. Renal fonksiyonları bozulan erkek hastalarda prostat obstruksiyonu olasılığı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (41).

**Obezite:** Obezite KY için risk faktörüdür (107) ve dispne, egzersiz intoleransı, ayak bileği ödeme ve düşük kaliteli EKO görüntülemesine yol açtığı için KY tanısı koymayı zorlaştırır. Obez kişilerde Np seviyeleri düşer (48). Obezite KY gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen KY tanısı konulduğunda, obezitenin vücut kitle indeksi(BMI) az olan kişilerle karşılaştırıldığında daha düşük mortalite ilişkili olduğu görülmüş (98). İlimli obezitesi (BMI <35kg/m<sup>2</sup>) olan KY hastalarında kilo kaybı önerilmez. Daha ileri obezite (BMI 35-45 kg/m<sup>2</sup>) de kilo kaybı semptomları ve egzersiz kapasitesini düzenlemek için düşünülebilir.

**Uyku bozuklukları ve uyku bozukluğu solunumu:** Uyku bozukluğu solunumu KY hastalarının üçte birinden fazlasında mevcuttur. En sık rastlanan tipler, santral uyku apnesi (CSA), obstruktif uyku apnesi (OSA) ve ikisinin paterninin karışımıdır. CSA ve OSA KY kötü prognoz ile ilişkilidir. OSA erkeklerde KY insidansında artmış risk ile ilişkilidir (108).



### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız retrospektif dosya taraması olarak, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun 18-2/28 karar numarası ile 20.02.2018 tarihinde etik kurul onayı alınarak yapıldı.

#### 3.1.Hastaların Seçilmesi ve Çalışma Tasarımı

Ege Üniversitesi dahiliye yoğun bakım ünitesine 2010 yılından itibaren yatırılan LVEF> %50 olan, NTproBNP >125 pg/mL olan, hipervolemi bulguları olan ve hastane arşivinden dosya ve laboratuvar verilerine ulaşılabilen HFpEF tanılı hastalar seçildi. Bu hastalardan dosya bilgileri ve laboratuvar bilgileri eksik olan, yatış süresi 3 günden kısa olan, malignite öyküsü olan, yatış ekg'sinde aritmisi olan ve konvansiyonel EKO'da kapak patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların olgu numarası, hastane protokolü, cinsiyet, ad, soyad, tanı, yatış süresi, renal fonksiyonları, eşlik eden komorbiditeleri, aldığı tedaviler, hangi bilim dalı ile ilişkili yatış yapıldığı, nötrofil lenfosit sayısı ve oranı, plasma Na , NT-proBNP , serum kreatinin, LDH değerleri gibi laboratuvar verileri, exitus durumu, yoğun bakımdan çıkış yeri gibi parametreler kaydedildi.

Çalışmamızda mortalite belirteçleri açısından faydalı olacağını düşündüğümüz laboratuvar verileri; NT-proBNP , plasma Na, serum kreatinini, nötrofil, lenfosit, nötrofil lenfosit oranı, MPV, serum albumini ve KTO oranları ulaşılabilen hastalar için hem yatış anında hem de sonlanım anında kaydedilmiştir.

#### 3.2.İstatiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatiksel analizler SPSS bilgisayar paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken frekans tabloları kullanıldı. İstatiksel analizlerde ki kare testi veya fisher exact testi kullanıldı. Bağımsız ortalamaların

karşılaştırılması için student T test veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  alındı.

## 4.BULGULAR

Ege Üniversitesi dahiliye yoğun bakım ünitesine 2010 yılından itibaren yatırılan 3493 hastaya ait dosya incelendi ve bunlardan 105 hastanın kriterlere uygun olduğu için verileri kaydedildi. 105 hastanın 38'i (%36,2) erkek, 67'si (%63,8) kadın hastalardı.

105 hastanın ortalama yaşı  $62,019\pm 16,88$  (yaş aralığı 17-93) idi. Bunların 13'ü (%12,38) 40 yaş altında, 31'i (%29,52) 40-59 yaş aralığında , 41'i (%39,04) 60-79 yaş aralığında, 20'si (%19,05) 80 yaş ve üstündeydi.

**Tablo 6.** Hasta Özellikleri

Hasta Özellikleri	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	<b>105 (100)</b>
Kadın	67 (63,8)
Erkek	38 (36,2)
<b>Yaş</b>	<b>105 (100)</b>
<40y	13(12,38)
40-59y	31 (29,52)
60-79y	41 (39,04)
>80y	20 (19,05)
<b>Hipertansiyon olma durumu</b>	<b>105(100)</b>
Evet	62 (59)
Hayır	43 (41)
<b>Diyabet olma durumu</b>	<b>105(100)</b>
Evet	52 (49,5)
Hayır	53 (51,5)
<b>KBY varlığı</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	45 (42,9)
Hayır	60 (57,1)
<b>Kardiyovasküler hastalık varlığı</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	60 (57,1)
Hayır	45 (42,9)

<b>OAD kullanımı</b>	<b>100 (100)</b>
Evet	12 (12)
Hayır	88 (88)
<b>İnsülin kullanımı</b>	<b>104 (100)</b>
Evet	41 (39,4)
Hayır	63 (60,6)
<b>İnotrop kullanımı</b>	<b>100 (100)</b>
Evet	18 (18)
Hayır	82 (82)
<b>Akut böbrek hasarı</b>	<b>105 (100)</b>
Yok	46 (43,8)
Serum kreatininde 1,5-2 kat artış	24 (22,9)
Serum kreatininde 2-3 kat artış	10 (9,5)
Serum kreatininde >3 kat artış veya hemodiyaliz olma	25 (23,8)
<b>Geliş yeri</b>	<b>105 (100)</b>
Acil servis	80 (76,19)
Hastane servis	16 (15,23)
Poliklinik	9 (8,57)
<b>Çıkış yeri</b>	<b>105 (100)</b>
Taburcu	73 (69,52)
Hastane servis	22 (20,9)
Exitus	11 (10,47)
<b>HD olma durumu</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	42 (40)
Hayır	63 (60)
<b>İmmünyüpresif kullanma durumu</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	31 (29,5)
Hayır	74 (70,5)
<b>Kemoterapi alma durumu</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	4 (3,8)
Hayır	101 (96,2)
<b>IVIG alma durumu</b>	<b>105 (100)</b>
Evet	30 (28,6)
Hayır	75 (71,4)

105 hastanın 62'sinin (%59) hipertansiyon, 52'sinin (%49,5) diyabet, 45'inin (%42,9) KBY, 60'ının (%57) kardiyovasküler hastalık tanısı vardı.

Oral antidiyabetik kullanımı açısından 100 hastanın verisi mevcuttu ve bu hastalar içinde 12'si (%12) OAD kullanmaktaydı. İnsülin kullanımı açısından 104 hastanın verisi mevcuttu ve 41'i (%39,4) insülin kullanmaktaydı. Yatışı sırasında inotrop ajan

verilmesi bilgisine hastaların 100 tanesinde ulaşılabildi ve bunların içinde 18'i (%18) inotrop almıştı.

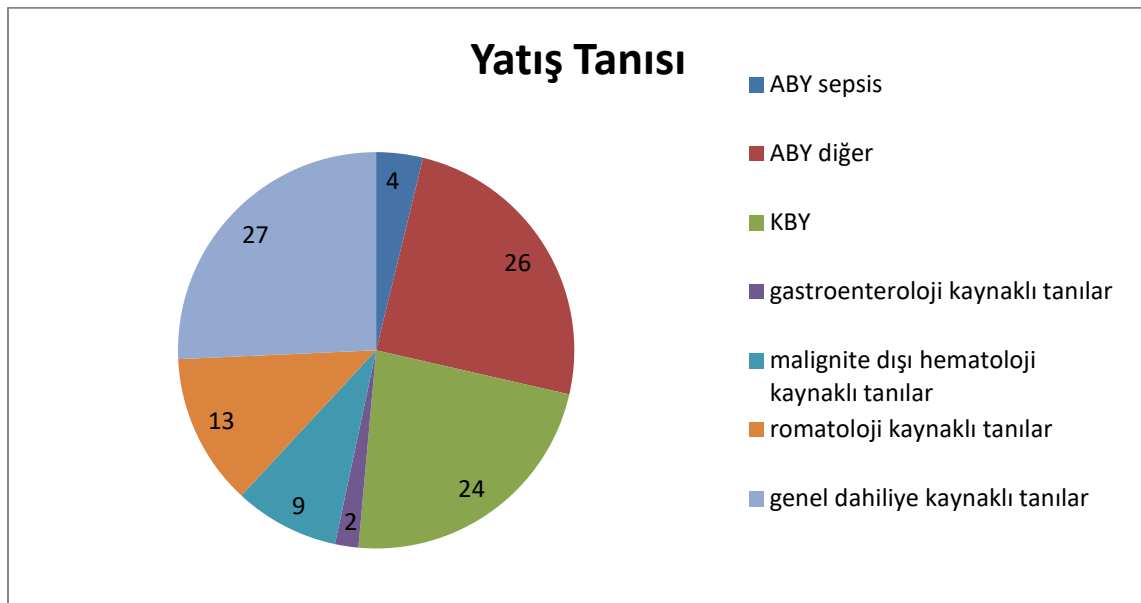
Hastaları akut böbrek hasarı olması durumuna göre dört gruba ayırdık. 105 hastanın içinde ilk grupta 46'sında (%43,8) akut böbrek hasarı yoktu. Serum kreatinin artışı 1,5-2 kat arasında olan hastalar ikinci grubu oluşturmaktaydı ve 24 kişi (%22,9) idi. Serum kreatinin artışı 2-3 kat arasında olan üçüncü hasta grubunda 10 kişi (9,5) mevcuttu. Son grup ise serum kreatinin artışı 3 kattan fazla olan veya hemodiyalize alınan hastalardı. Bu grupta da 25 kişi (%23,8) mevcuttu.

Hastaları yoğun bakıma geliş yeri açısından acil servis, hastanedeki herhangi bir servis, poliklinik olarak üç gruba ayırdık. Acil servisten alınanların sayısı 80 (%76,19) idi. Hastane servisinden alınanların sayısı 16 (%15,23) idi. Poliklinikten alınanların sayısı 9 (%8,57) idi.

Hastaları yoğun bakımdan çıkışı açısından taburculuk, hastanedeki herhangi bir servis, exitus olarak üç gruba ayırdık. 105 hastanın 73'ü (% 69,52) taburcu edilmişti. 22'si (%20,9) hastane servislerine devredilmişti. 11'i (%10,47) eksitus olmuştu.

105 hastanın 42'si (%40) yatışı sırasında hemodiyalize alınmıştı. 11'i (%10,5) yatışı sırasında plazmafereze alınmıştı. 31'i (%29,5) yatışı sırasında immunsupresif tedavi almıştı. 4'ü (%3,8) yatışı sırasında kemoterapotik ilaç almıştı. 30'u (%28) yatışı sırasında IVIG almıştı.

**Grafik 1.** Hastaların yatış tanısı



105 hastayı yatış tanılarına göre kolaylık olması açısından 6 gruba ayırdık. 105 hastanın içinde malignitesi olan hastalar yoktu çünkü HFpEF tanısı koyulmasını zorlaştırdığı için hasta popülasyonumuza dahil edilmemişti.

105 hastanın 27 'si (%25,71) genel dahiliye kaynaklı bir tanı nedeniyle yatırılmıştı. 26'sı (%24,76) sepsis dışı nedeni ABY tablosunda idi. 24'ü (%22,85) KBY nedeni yatırılmıştı. 13'ü (%12,38) romatoloji kaynaklı tanılar almıştı. 9'u (%8,57) malignite dışı hematoloji kaynaklı tanılar almıştı.

Çalışmamızda mortalite belirteçlerini belirlemeyi amaçladık. Hastalarımızda genel mortalite oranı %9,5 bulundu. Daha sonra spesifik verilerle mortalite analizi yapıldı.

**Tablo 7.** Cinsiyet durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>Erkek n(%100)</b>	33(%86)	5(13,2)	38(%100)
<b>Kadın n(%100)</b>	62(%92,5)	5(%7,5)	67(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	95(%90,5)	10(9,5)	105(%100)

Fisher exact test p değeri:0,49

Hastalarımızın cinsiyet durumuna göre mortalite analizi yapıldığında kadın cinsiyette 67 kişi içerisinde ölen sayısı 5 (%7,5 ) iken, erkeklerde 38 kişi içinde ölen sayısı 5 (%13,2) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 8.** Diyabet durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>DM olan n(%100)</b>	48(%92,5)	4(%7,7)	52(%100)
<b>DM olmayan n(%100)</b>	47(%88)	6(%11,3)	53(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	95(%90,5)	10(%9,5)	105(%100)

p değeri fisher exact test:0,741 ki-kare:0,527

Hastalarımızın diyabet durumuna göre mortalite analizi yapıldığında diyabet tanısı olan 52 kişi içerisinde ölen sayısı 4 (%7,7 ) iken, diyabet tanısı olmayan 53 kişi içinde ölen sayısı 6(%11,3) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 9.** Hipertansiyon durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>HT olan n(%100)</b>	58(%93,5)	4(%6,5)	62(%100)
<b>HT olmayan n(%100)</b>	37(%86)	6(%14)	43(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	95(%90,5)	10(%9,5)	105(%100)

p değeri fisher exact test:0,311 ki-kare:0,198

Hastalarımızın hipertansiyon durumuna göre mortalite analizi yapıldığında HT tanısı olan 62 kişi içerisinde ölen sayısı 4 (%6,5) iken, HT tanısı olmayan 43 kişi içinde ölen sayısı 6 (%14) bulundu. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 10.** KBY durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>KBY olan n(%100)</b>	39(%86,7)	6(%13,3)	45(%100)
<b>KBY olmayan n(%100)</b>	56(%93,3)	4(%6,7)	60(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	95(%90,5)	10(%9,5)	105(%100)

p değeri fisher exact test:0,320 ki-kare:0,249

Hastalarımızın KBY durumuna göre mortalite analizi yapıldığında KBY tanısı olan 45 kişi içerisinde ölen sayısı 6 (%13,3 ) iken, KBY tanısı olmayan 60 kişi içinde ölen sayısı 4 (%6,7) bulundu. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 11.** HD durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>HD alan n(%100)</b>	34(%81)	8(%19)	42(%100)
<b>HD almayan n(%100)</b>	61(%96)	2(%3,2)	63(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	95(%90,5)	10(%9,5)	105(%100)

p değeri fisher exact test:0,013 ki-kare 0,007

Hastalarımızın hemodiyalize alınma durumuna göre mortalite analizi yapıldığında HD'e alınan 42 kişi içerisinde ölen sayısı 8 (%19 ) iken, HD'e alınmayan 63 kişi içinde ölen sayısı 2 (%3,2) bulundu. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptandı. Hastaların yatış sırasındaki akut böbrek hasarı açısından mortalite analizi yapıldığında anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo 12.**İnotrop alma durumuna göre mortalite oranları

	Yaşayan	Ölen	Toplam
<b>İnotrop alan n(%100)</b>	13(%72,2)	5(%27,8)	18(%100)
<b>İnotrop almayan n(%100)</b>	78(%95)	4(%4,9)	82(%100)
<b>Toplam n(%100)</b>	91(%91)	9(%9)	100(%100)

p değeri fisher exact test:0,009 ki-kare:0,002

Hastalarımızın inotrop alma durumuna göre mortalite analizi yapıldığında; inotrop alan 18 kişi içerisinde ölen sayısı 5 (%27,8 ) iken, inotrop almayan 82 kişi içinde ölen sayısı 4 (%4,9) bulundu. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptandı.

**Tablo 13.** Hastaların yatışında alınan çeşitli değişkenlerle mortalite ilişkisi

N(kişi sayısı)	Yaşayan	Ölen	p
<b>KTO-1(87)</b>	0,61 ±0,06	0,66 ±0,07	0,107
<b>nT-proBNP-1(104)</b>	15598 ±16769	23955 ±22750	0,285
<b>Yatış süresi(104)</b>	10,46 ±7,05	11,10 ±10,2	0,852
<b>Yaş (105)</b>	61,72 ±17,3	64,8 ±11,6	0,46
<b>Albumin-1(105)</b>	3,63 ±2,9	3,1 ±0,6	0,134
<b>İdrar Na (55)</b>	52 ±37	27 ±21	0,88
<b>Plasma Na-1(105)</b>	134 ±6,49	131 ±4,88	0,036
<b>LDH-1(95)</b>	357 ±205	1572 ±2780	0,226
<b>Kreatinin-1(105)</b>	3,72 ±2,59	2,93 ±1,84	0,241
<b>Nötrofil-1(105)</b>	10170 ±6422	13471 ±8986	0,284
<b>Lenfosit-1(105)</b>	1417 ±2738	1064 ±487	0,273
<b>NLR-1(105)</b>	13,86 ±18,18	13,28 ±7,25	0,847
<b>Nabız basıncı-1(54)</b>	61,6 ±22,6	51,6 ±8,3	0,041

Hastalarımızın yatışı sırasında çeşitli verileri kaydedildi. Bunlardan bazıları mortalite analizine alındığında yaşın, başlangıç KTO oranlarının, başlangıç NT-proBNP değerlerinin, başlangıç albumini değerlerinin, başlangıç kreatinin değerlerinin, başlangıç nötrofil sayısının, başlangıç lenfosit sayısının ve başlangıç nötrofil lenfosit oranlarının yapılan analizlerde mortalite ile bağlantısı bulunamadı.

Hastaların başlangıç nabız basıncı ve başlangıç plasma Na değerinin mortalite ile bağlantısı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Başlangıç nabız basıncı daha düşük olan grupta daha yüksek mortalite mevcuttu. Başlangıç plasma Na değeri daha düşük olan grupta daha yüksek mortalite mevcuttu.

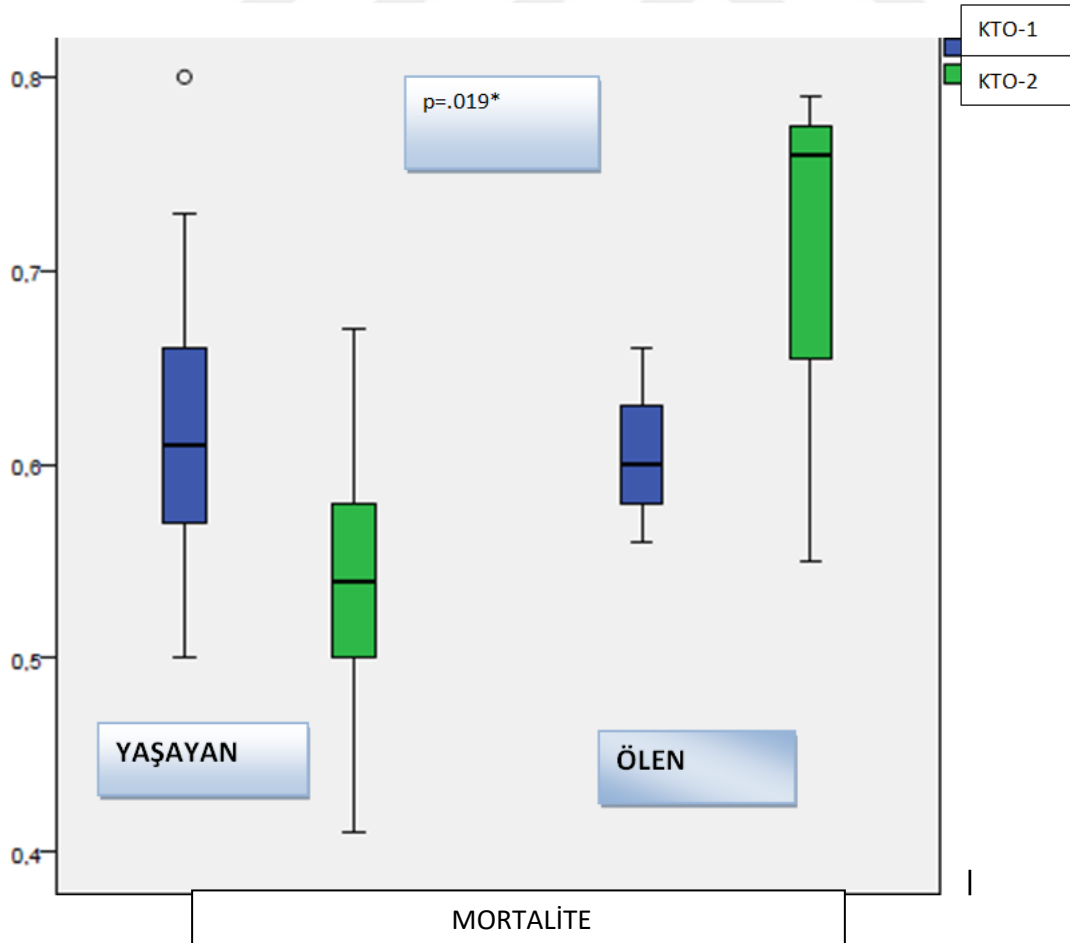


**Tablo 14.** Hasta verilerinin başlangıç ve sonlanım farklarının mortalite analizi

n(kişi sayısı)	Yaşayan	Ölen	p
$\Delta$ KTO (52)	-0,8 $\pm$ 0,051	0,09 $\pm$ 0,14	0,019
$\Delta$ NT-proBNP (68)	-6654,97 $\pm$ 14783	12387 $\pm$ 24451	0,076
$\Delta$ Albumin (105)	-0,2813 $\pm$ 2,92	-0,23 $\pm$ 0,54	0,125
$\Delta$ Lenfosit (105)	962 $\pm$ 2559	-182 $\pm$ 433	0,001
$\Delta$ NLR (105)	-7,57 $\pm$ 17,9	3,98 $\pm$ 17,7	0,099
$\Delta$ MPV (98)	-0,228 $\pm$ 1,65	0,11 $\pm$ 1,54	0,103

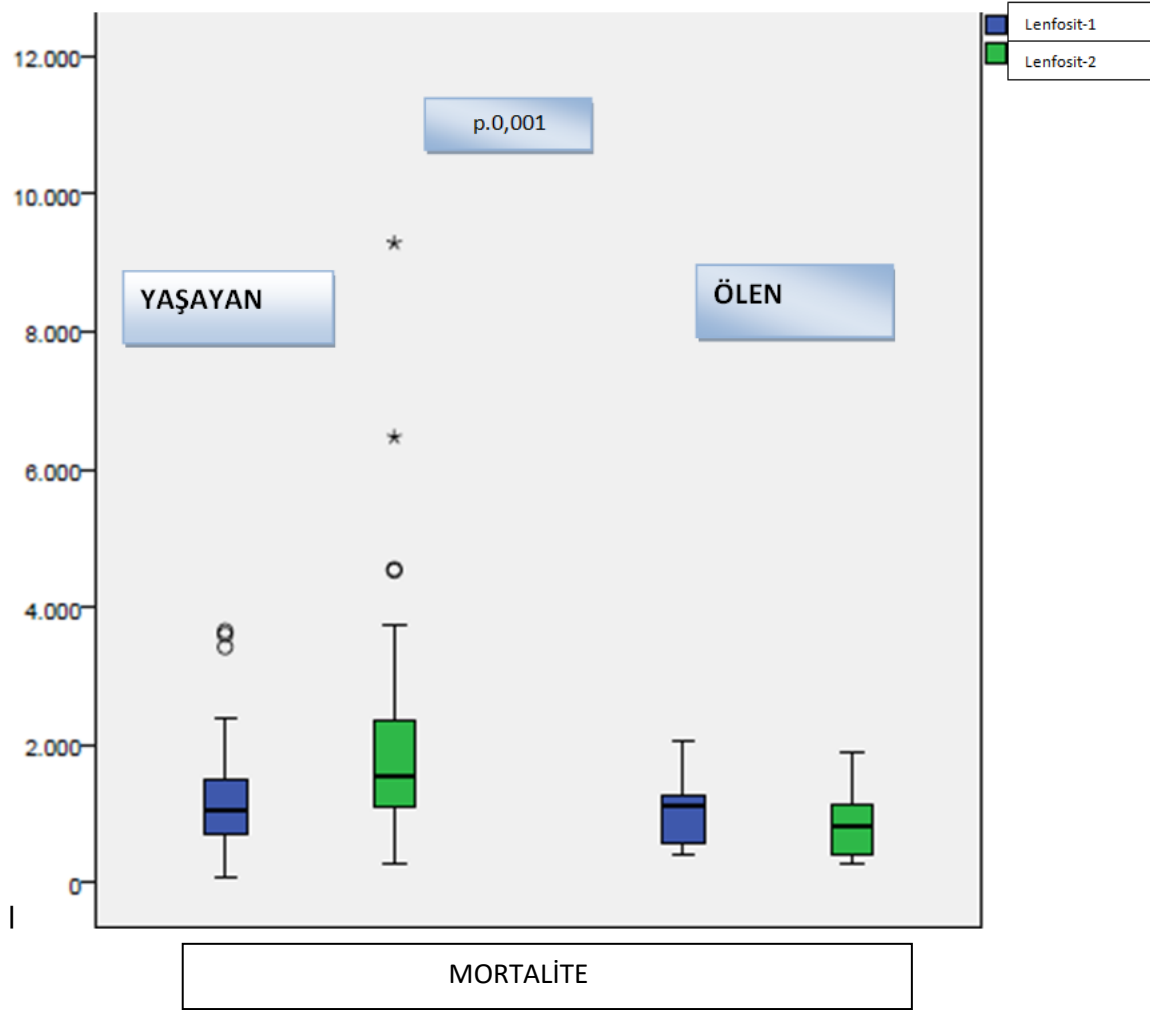
Hastalarımızın başlangıç KTO, NT-proBNP, albumin, lenfosit, NLR, MPV ve albumin, lenfosit, NLR, MPV değerleri ölçüldü. Bu değerlerin sonlanım-başlangıç olacak şekilde farkları alındı ve mortalite analizi yapıldı.

**Grafik 2.**Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım KTO oranları arasındaki farka göre analizi



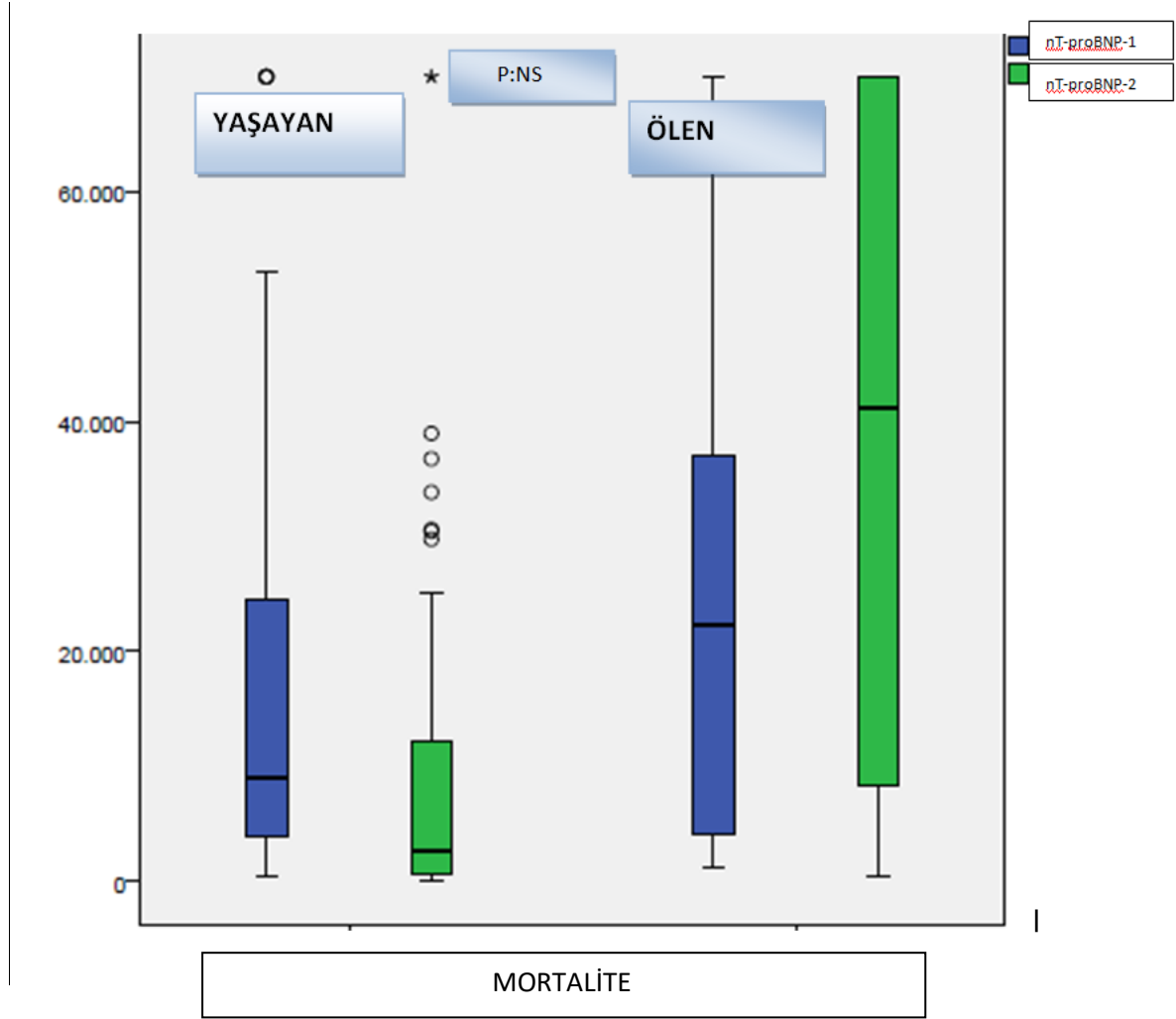
Hem yatış sırasında hem de sonlanım noktasında KTO oranına ulaşabildiğimiz hastaların sayısı 52 idi. Başlangıç ve sonlanım KTO aralarındaki fark hesaplanıp mortalite analizi yapıldığında yaşayan grupta KTO oranlarının azaldığı, ölen grupta ise KTO oranlarının arttığı gözlenmektedir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Grafik 3.**Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım lenfosit sayıları arasındaki farka göre analizi



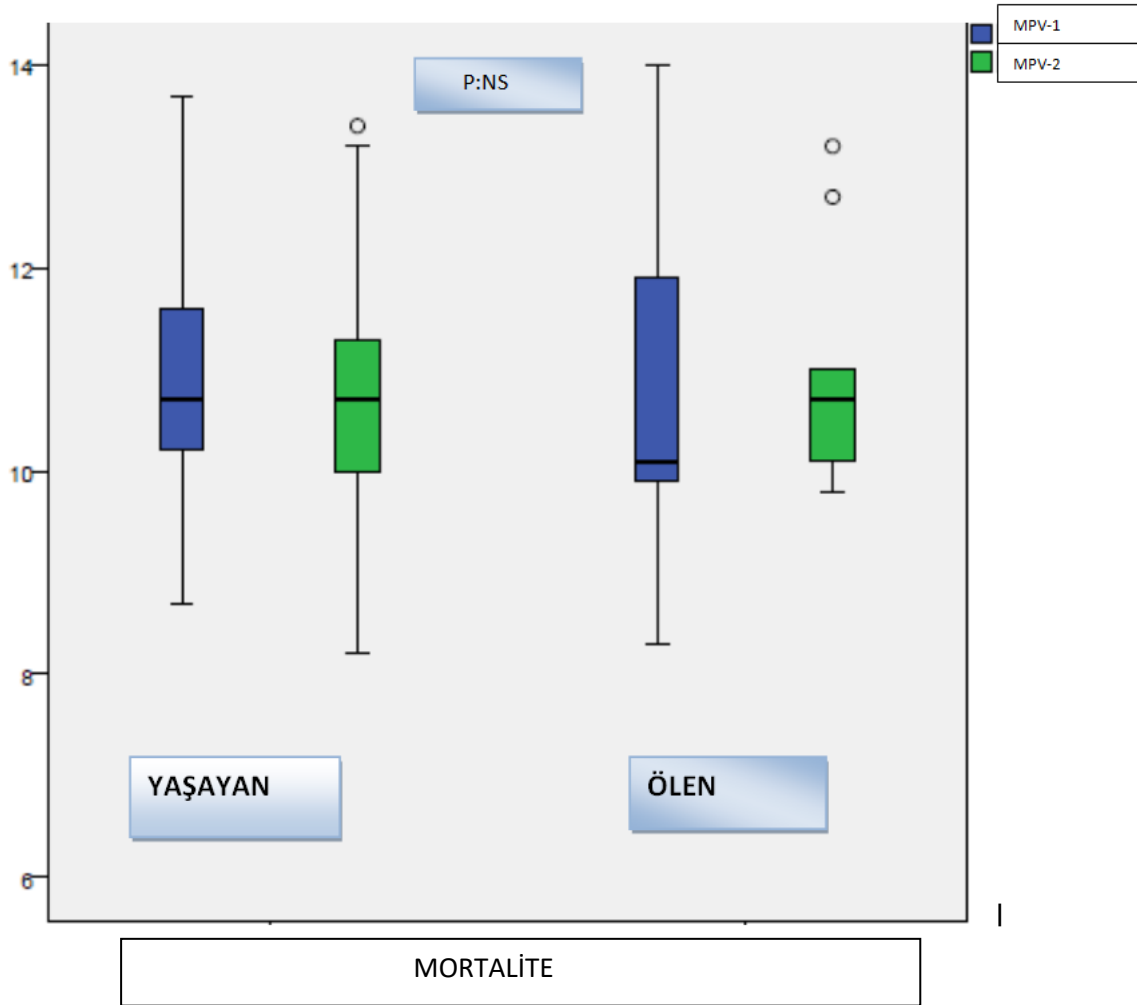
Hem yatış sırasında hem de sonlanım noktasında lenfosit sayısına ulaşabildiğimiz hastaların sayısı 105 idi. Başlangıç ve sonlanım lenfosit sayıları aralarındaki fark hesaplanıp mortalite analizi yapıldığında yaşayan grupta lenfosit sayılarının arttığı, ölen grupta ise lenfosit sayılarının azaldığı gözlenmektedir. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Grafik 4.** Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım NT-proBNP değerleri arasındaki farka göre analizi



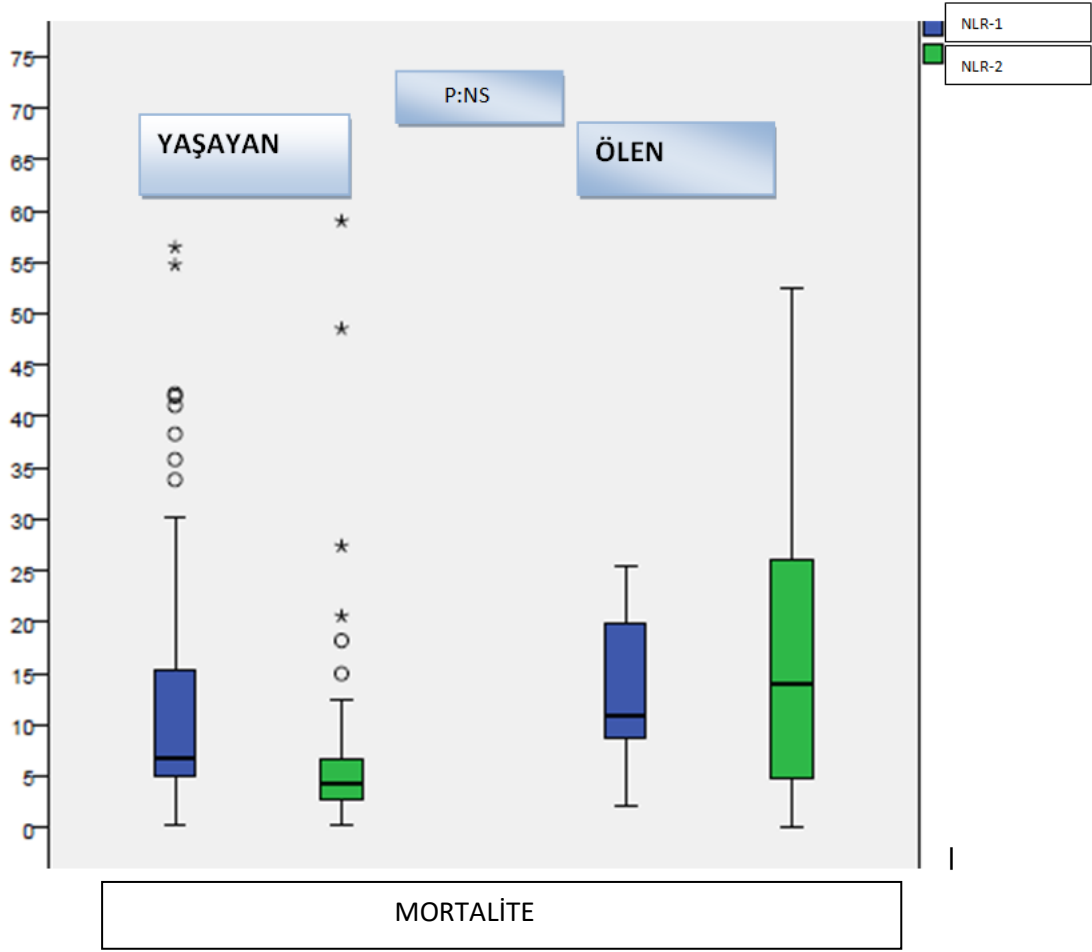
Hem yatış anında hem de sonlanım noktasında NT-proBNP değerine ulaşabildiğimiz hastaların sayısı 68 idi. Başlangıç ve sonlanım NT-proBNP değerleri aralarındaki fark hesaplanıp mortalite analizi yapıldığında yaşayan grupta NT-proBNP değerlerinin azaldığı, ölen grupta ise NT-proBNP değerlerinin arttığı gözlenmektedir. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Grafik 5.** Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım MPV değerleri arasındaki farka göre analizi



Hem yatış anında hem de sonlanım noktasında MPV değerine ulaşabildiğimiz hastaların sayısı 98 idi. Başlangıç ve sonlanım MPV değerleri aralarındaki fark hesaplanıp mortalite analizi yapıldığında yaşayan grup ile ölen grup arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Grafik 6.**Hastaların mortalitesinin başlangıç ve sonlanım NLR değerleri arasındaki farka göre analizi



Hem yatış anında hem de sonlanım noktasında NLR değerine ulaşabildiğimiz hastaların sayısı 105 idi. Başlangıç ve sonlanım NLR değerleri aralarındaki fark hesaplanıp mortalite analizi yapıldığında yaşayan grupta NLR değerinde azalma, ölen grupta ise NLR değerinde artma gözlenmektedir. Fakat bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

## 5.TARTIŞMA

Kalp yetmezlikli hastaların bir kısmının ejeksiyon fraksiyonu normal veya neredeyse normale yakındır. Bu durum diyastolik kalp yetmezliği veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olarak adlandırılır. HFpEF prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (3).

HFpEF tanısı koymanın güçlüğü devam etmektedir. Bu hasta grubunda etkili farmakolojik tedavi ajanı yetersizdir (6). Biz de çalışmamızda 2010 yılından itibaren Ege Üniversitesi dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılan HFpEF'li hastaların demografik özelliklerini, renal fonksiyonlarını, eşlik eden komorbiditelerini, kliniğini, tedavisini ve mortalite belirteçlerini retrospektif dosya taraması olarak incelemeyi hedefledik.

HFpEF'nin sonraki on yılda dünya çapında kalp yetmezliğinin dominant sebebi olması bekleniyor. Buna bağlı da bu hastalığın prognozunu iyileştirecek bir tedavi gösterilemediği için önemli bir sağlık sorunu oluşacaktır (109). Bu alanda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle bu çalışmanın tek merkezli yapılan çalışmalar içinde hasta sayısı bakımından literatüre katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Ancak çalışmanın retrospektif olması, tek merkezli olması, randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle tedavilerin birebir karşılaştırılamamış olması, sadece yatan hastaların çalışmaya alınmış olması ve yatış sonrası takiplerinin olmaması dezavantajlarıdır.

Bu çalışmamızda kriterlere uyan 105 hasta inceledik. 38'i (%36,2) erkek, 67'si (%63,8) kadın hastalardı. 105 hastanın ortalama yaşı  $62,019 \pm 16,88$  (yaş aralığı 17-93) idi. Bunların 13'ü (%12,38) 40 yaş altında, 31'i (%29,52) 40-59 yaş aralığında, 41'i (%39,04) 60-79 yaş aralığında, 20'si (19,047) 80 yaş ve üstündeydi.

Yancy ve arkadaşlarının ADHERE veri tabanını kullanarak çok merkezli, 26322 HFpEF'li hastada yaptıkları retrospektif çalışmada ortalama yaş  $73,9 \pm 13,2$  bulunmuştur . Hastaların %62'sinin kadın olduğu görülmüştür (59). I-PRESERVE çalışmasında yapılan subgrup analizlerinde cinsiyet ve ırkın HFpEF'nin fenotipinin heterojenitesine önemli katkı sağladığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da %60 kadın ve ortalama yaş  $72 \pm 7$  bulunmuştur.(110) DIG-PEF çalışmasında hastalarda ortalama yaş 67 ve %41 kadın cinsiyette bulunmuştur.(69) Bir diğer HFpEF hastaları ile yapılan büyük çalışma olan CHARM-PRESERVE'de ortalama yaş 67 iken kadın cinsiyet %40 bulunmuştur.(67) Bu dört büyük çalışma ile çalışmamızı kıyasladığımızda %63,8 gibi bir kadın oranı ile literatüre benzer bir sonuca ulaştık. CHARM-PRESERVE ve DIG-PEF grubunda önce tüm kalp yetmezlik hastalarının alınıp daha sonra HFpEF grubunun seçilmesi nedeniyle kadın yüzdesi az olabilir. Bizim çalışmamızdaki yaş ortalaması literatür ile uyumlu gözükmektedir.

Geniş kapsamlı dünya çapında yapılan klinik çalışmalar genellikle batı ülkeleri kaynaklıdır. Bu çalışmalardaki HFpEF hastalarının ileri yaş ve kadın cinsiyet ana özellikleridir. Bu hastalarda obezite, fazla kilo (111), HT, Tip 2 DM ve renal yetmezlik gibi multipl komorbiditeler vardır. Japonyada son dönemde HFpEF hastalarında JASPER adlı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma grubunda daha düşük BMI, Amerika ile kıyaslandığında 3 kat fazla AF insidansı olduğu görülmüştür (112). Bizim çalışmamızda hastaların BMI indekslerine ulaşamadı.

Bizim çalışmamızda 105 hastanın 62'sinin (%59) hipertansiyon, 52'sinin (%49,5) diyabet, 45'inin(%42,9) KBY, 60'ının (%57) kardiyovasküler hastalık tanısı vardı.

Literatüre baktığımızda HFpEF için yapılmış en büyük çalışmalardan biri olan ADHERE çalışmasında hastaların %77'sinde HT, %45'inde diyabet, %50'sinde koroner arter hastalığı, %26'sında KBY, %63'ünde kalp yetmezliği öyküsü, %31'inde KOAH veya astım mevcut bulunmuştur. HT, KAH veya diyabetten birinin bulunması %91 hastada mevcut bulunmuştur (59). Diğer önemli HFpEF çalışmasının bazal karakteristikleri tabloda gösterilmiştir.

**Figür 2.** Diğer önemli HFpEF çalışmalarının bazal özellikleri

Characteristic	DIG-REF (18) (n = 6,800)	DIG-PEF (17) (n = 988)	CHARM-REF (20,21) (n = 4,576)	CHARM-Preserved (19) (n = 3,023)	I-PRESERVE (23) (n = 4,133)
Mean age (yrs)	64	67	65	67	72
Age ≥75 yrs (%)	15	23	20	27	34
Women (%)	23	41	26	40	60
Mean LVEF (%)	29	55	29	54	59
HF etiology (%)					
Ischemic	71	56	65	57	25
Hypertensive	8.6	23	6.5	23	64
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27	29	29	28	30
BMI categories (%)					
Underweight	2	2	—	—	0.5
Normal	34	26	32	23	16
Overweight	40	38	41	39	42
Obese	24	34	27	38	41
SBP (mm Hg)	126	138	127	136	136
Comorbidity (%)					
Hypertension	45	60	49	64	88
Angina (current)	27	30	51 (21)	53 (28)	40
Myocardial Infarction	65	50	58	44	24
PCI/CABG	—	—	15/25	19/22	13
Atrial fibrillation	NA	NA	26	29	29
Diabetes	28	29	29	28	27
Stroke	—	—	9	9	10

Bizim çalışmamızdaki HT oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Diyabet tanısının literatüre bakıldığında daha sık olduğu görüldü. KBY oranının ise daha yüksek olduğu görüldü. Bunun sebebi belki de yatırılan HFpEF hastalarının renal problemi olanlarının kardiyoloji kliniğinden daha çok dahiliye yoğun bakıma alınması olabilir. Bununla birlikte literatürde bazı çalışmalarda da KBY oranının bizim çalışmamıza benzer olduğu görülmüştür. Kronik böbrek hastalığının HFpEF hastalarındaki anormal kardiyak mekanizmalar ve olumsuz sonuçlarla bağlantısını incelemek amacıyla yapılan 299 HFpEF tanılı hastanın incelendiği bir çalışmada %48 KBY hastası olduğu izlenmiştir (113).

Çalışmamızda mortalite belirteçlerini belirlemeyi amaçladık. Hastalarımızda genel mortalite oranı %9,5 bulundu. Mortalite yatış sırasındaki JASPER (112) çalışmasında %1,3 iken, OPTİMİZE-HF (114) çalışmasında %2,9, ADHERE (59) çalışmasında %2,8 ve GWTG-HF (115) çalışmasında %2,5 bulunmuştur. Çalışmamızda mortalite oranının literatürdeki diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Bunun sebebi dahiliye yoğun bakıma yatırılan HFpEF hastalarının dekompanse kalp yetmezliğinin



yanında ABY, immun aktivasyon durumları (vaskülit, hemofagositoz, otoimmün bağ dokusu hastalıkları, trombotik trombositopenik purpura, hemolitik üremik sendrom, otoimmün hemolitik anemi), sepsis gibi çok ciddi tanılarının eşlik etmesi olabilir. Ayrıca renal yetmezlik KY hastalarında artmış mortaliteye katkı sağlar (59). Bizim çalışmamızda %57 oranında KBY hastası olması ve akut böbrek hasarı olan hasta sayısının fazla olması mortalitenin yüksek çıkması ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda hastaları akut böbrek hasarı olması durumuna göre dört gruba ayırdık. 105 hastanın içinde ilk grupta 46'sında (%43,8) akut böbrek hasarı yoktu. Serum kreatinin artışı 1,5-2 kat arasında olan hastalar ikinci grubu oluşturmaktaydı ve 24 kişi (%22,9) idi. Serum kreatinin artışı 2-3 kat arasında olan üçüncü hasta grubunda 10 kişi (9,5) mevcuttu. Son grup ise serum kreatinin artışı 3 kattan fazla olan veya hemodiyalize alınan hastalardı. Bu grupta da 25 kişi (%23,8) mevcuttu.

Bizim çalışmamızda yatış uzunluğu 9 gün (3-40) bulundu. ADHERE çalışmasına baktığımızda hastane yatış uzunluğu 4,9 gün (3,1-7,6) bulunmuştur (59).

Hastalarımızın cinsiyet durumuna göre mortalite analizi yapıldığında kadın cinsiyette 67 kişi içerisinde ölen sayısı 5 (%7,5) iken, erkeklerde 38 kişi içinde ölen sayısı 5 (%13,2) idi.

Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

DIG-PEF (69) çalışmasının 3 yıllık takipte mortalite analiz sonuçlarına bakıldığında cinsiyetin mortalite ile bağlantısında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde JASPER (112) ve kore çalışmasında (116) da anlamlı farklılık bulunmamıştır. Avusturalya kaynaklı cinsiyet ve HFpEF ilişkisini inceleyen bir çalışmada tüm sebepli mortalitede anlamlı farklılık izlenmezken, nonkardiyak ölümlerde kadın cinsiyetin istatistiksel anlamlılık sağlayacak çoğunlukta olduğu, kardiyak ölümlerde ise erkek cinsiyetin istatistiksel anlamlılık sağlayacak çoğunlukta olduğu görülmüştür (117).

Hastalarımızın diyabet durumuna göre mortalite analizi yapıldığında diyabet tanısı olan 52 kişi içerisinde ölen sayısı 4 (%7,7) iken, diyabet tanısı olmayan 53 kişi içinde

ölen sayısı 6 (%11,3) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Diyabet durumuna göre HFpEF'li hastalarda klinik özelliklerin ve klinik sonuçların incelendiği I-PRESERVE çalışmasında tüm sebepli ölümler diyabet olmayanlarda %19 iken, diyabet olanlarda %28 bulunmuştur (110). Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. CHARM çalışmasında EF %40 sınır alınarak azalmış EF'li kalp yetmezliği ve normal EF'li kalp yetmezliği olarak hastalar ikiye ayrılmıştır. Daha sonra her 2 grupta ayrı olarak diyabet durumuna göre klinik özellikler ve klinik sonuçlar incelenmiştir. HFpEF grubunda tüm sebepli ölümlerin diyabet olan kişilerde daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (67). Bizim çalışmamızda bu açıdan farklı sonuçlar almamızın sebebi daha önce de bahsettiğimiz hastaların yatışı sırasındaki eşlik eden farklı tanıları ve genel mortalitemizin literatüre göre daha yüksek olması olabilir.

Hastalarımızın hipertansiyon durumuna göre mortalite analizi yapıldığında HT tanısı olan 62 kişi içerisinde ölen sayısı 4 (%6,5) iken, HT tanısı olmayan 43 kişi içinde ölen sayısı 6 (%14) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. JASPER çalışmasında da HT mortalite bağlantısı anlamlı bulunmamıştır (112). Zaten HFpEF grubundaki hastalarının %60 ve daha yüksek oranlarda HT tanısı olması nedeniyle mortalite analizlerinde birçok çalışmada değerlendirilmemiştir.

Hastalarımızın KBY durumuna göre mortalite analizi yapıldığında KBY tanısı olan 45 kişi içerisinde ölen sayısı 6 (%13,3 ) iken, KBY tanısı olmayan 60 kişi içinde ölen sayısı 4 (%6,7) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Renal yetmezlik KY hastalarında artmış mortaliteye katkı sağlar. ADHERE çalışmasında HFpEF ve sistolik disfonksiyon gruplarında hastane içi mortalite oranları (%2,8 ve %3,9) iken, daha da artmış serum kreatinininde (serum kreatinin > 2,0 mg/dl) daha yüksek mortalite oranları (%4,8 ve % 8,4) bulunmuştur. Renal yetmezlik LVEF'den bağımsız hastane içi mortalitede net bir risk faktörü olarak bulunmuştur (59). DIG-PEF mortalite analizinde GFR azaldıkça mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (69). Bizim

çalışmamızda her ne kadar KBY mortalite bağlantısı bulunamasa da hastalarımızın hemodiyalize alınma durumuna göre mortalite analizi yapıldığında HD'e alınan 42 kişi içerisinde ölen sayısı 8 (%19 ) iken, HD'e alınmayan 63 kişi içinde ölen sayısı 2 (%3,2) idi. Bu fark literatürle uyumlu olarak, istatistiksel olarak da anlamlı saptandı. Yoğun bakım üniteleri'nde yatan hastalarda acil hemodiyaliz gerekliliğinin mortalite göstergesi olması literatürde gösterilmiştir.(118) Bu benzerlik, bizim hastalarımızda da, akut böbrek hasarlanması ve buna bağlı artmış hemodiyaliz ihtiyacının, daha kötü bir klinik tabloya işaret ediyor olması ile açıklanabilir. Hastaların yatış sırasındaki akut böbrek hasarı açısından mortalite analizi yapıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu da büyük ihtimalle hasta sayımızın az olması ve sepsis, immunaktivasyon tanılı hastaların da analizimizde yer almasından kaynaklanmaktadır.

Hastalarımızın inotrop alma durumuna göre mortalite analizi yapıldığında inotrop alan 18 kişi içerisinde ölen sayısı 5 (%27,8 ) iken, inotrop almayan 82 kişi içinde ölen sayısı 4 (%4,9) idi. Her iki grup arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Literatürdeki çalışmalarda HFrEF gruna kıyasla HFpEF grubunda daha az inotrop kullanımı olduğu görülmüştür. Kore'de yapılan HFpEF ve HFrEF hasta gruplarında mortalite belirteci tanımlama çalışmasının multivariate analizinde HFpEF grubunda inotrop kullanımı artmış kalp yetmezliği olumsuz sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (116).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın yatışı sırasında çeşitli verileri kaydedildi. Bunlardan bazıları mortalite analizine alındığında yaşın, başlangıç KTO oranlarının, başlangıç NT-proBNP değerlerinin, başlangıç albumin değerlerinin, başlangıç kreatinin değerlerinin, başlangıç nötrofil değerlerinin, başlangıç lenfosit değerlerinin ve başlangıç nötrofil lenfosit oranlarının yapılan analizlerde mortalite ilişkisi açısından anlamlı farklılık olmadığı görüldü.

Hastaların başlangıç nabız basıncı ve başlangıç plasma Na değerinin mortalite bakımından istatistiksel anlamlı farklılığı olduğu görüldü. Başlangıç nabız basıncı daha düşük olan grupta daha yüksek mortalite mevcuttu. HFpEF'nin çalışıldığı geniş

çalışmalarda hastanın sistolik basıncı ve diyastolik basıncı kaydedilip mortalite analizine alınırken nabız basıncı bu analizlere dahil edilmemiştir. JASPER çalışmasında yatış sırasındaki sistolik basıncın daha dūřuk olması ile mortalite bağlantılı bulunmuştur (112). Bu da bizim çalışmamızdaki dūřuk nabız basıncı yūksək mortalite ilişkisi ile uyumludur.

Çalıřmamızda bařlangıç plazma Na'u daha dūřuk olan grupta daha yūksək mortalite mevcuttu. Hiponatremi serum Na < 135 mmol/L olması olarak tanımlanır ve KY hastalarında en sık rastlanan elektrolit bozukluęudur. Bizim çalıřmamızdaki plazma Na-1 deęeri 134,5 ±6,44 mmol/L bulundu. Bazı klinik çalıřmalarda hiponatreminin KY'de mortalite ve tekrar yatıřın gūçlü bir öngördürücüsü olduęu gösterilmiřtir (119,120). HFpEF'li hastalarda dūřuk serum Na deęeri ile mortalite arasında iliřkiyi inceleyen bir çalıřmada serum Na deęeri 139,8±3 mmol/L, LVEF 62,8 ±6.3 saptanmıřtır. Dūřuk Na grubunda KY iliřkili olay, kardiyovasküler ölüm, KY baęlı yatıř yūksək bulunmuřtur (121). ADHERE çalıřmasında serum Na < 132 olması mortalite belirteci olarak gösterilmiřtir (59). Bu açıdan bizim çalıřmamız literatür ile uyumludur.

Bařka bir çalışmada HFpEF'li hastalarda 5 yıllık mortalite belirteci ileri yař, inme, kadın, DM, kanser, başvuru sırasında hiponatremi (<135mmol/L) ve başvuru sırasında dūřuk GFR olarak rapor edilmiştir (122). Bizim çalışmamızda yaşın mortalite ile bağlantısı bulunmamıştır. Bunun nedeni akut kalp yetmezliği ile yatırılan immun aktivasyon sendromu nedeniyle antiinflamatuvar tedavi verdiğimiz genç hasta sayımızın fazla olması olabilir.

JASPER çalıřmasında dūřuk serum albumini en önemli mortalite öngördürücüsü olarak bulunmuřtur (112). Hipoalbuminemi KY'de malnutrisyon, inflamasyon, hepatik konjesyon nedeniyle üretimde azalma, hemodilüsyon ve bozulmuř anabolik-katabolik denge gibi birçok sebepten kaynaklanmaktadır (98). Patofizyolojik olarak, ciddi hipoalbuminemi sıvı retansiyonunu arttırmaktadır. Plazma onkotik basıncında dūřūře baęlı ödem ve sonuç olarak diüretik direncinin eřlik ettięi kardiyak ve renal bozulma da artış ile sonuçlanabilmektedir (123). Özellikle HFpEF hastalarında dūřuk serum

albumini önemli bir mortalite belirtecidir (124,125). Bizim çalışmamızda serum albumin değerinin mortalite üzerine etkisi literatüre uygun olmayarak anlamsız bulunmuştur. Bunun nedeni de daha önce bahsettiğimiz akut tabloda yatırılan genç hasta sayımızın fazla olması olabilir.

NT-proBNP mortalite ilişkisine bakıldığında, 16 adet B tip natriüretik peptid ve 88 adet NT-proBNP çalışmasının olduğu sistemik bir derlemede kronik stabil KY hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabileceği görülmüştür. Bu kohort çalışmalar ya HFrEF ya da HFpEF hastalarında yapılmış ve iki grup ayrı ayrı değerlendirilmemiştir (126). Korede yapılan HFpEF ve HFrEF grupları mortalite belirteçleri çalışmasında HFpEF grubunda ortalama NT-proBNP değeri  $5280 \pm 6870$  saptanmıştır. Fakat mortalite belirteci olarak anlamsız bulunmuştur.(116) JASPER çalışmasında ise yatış sırasındaki BNP ile mortalite arasında ilişki bulunmamasına rağmen sonlanım sırasındaki BNP değeri ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur (112). Bizim çalışmamızda yatış sırasındaki NT-proBNP değeri ile mortalite arasında ilişki saptanmadı. Hastaların bir kısmının (68 kişi) sonlanım NT-proBNP değeri mevcuttu. Bu 68 kişiyle yapılan sonlanım-yatış NT-proBNP ( $\Delta$ NT-proBNP) değeri analizde mortalite ile ilişkili bulunmadı ( $p:0,076$ ). Fakat grafikte incelendiğinde yaşayan hastalarda NT-proBNP nin düşme eğiliminde olduğu ölen hastaların ise NT-proBNP değerlerinin yükselme eğiliminde olduğu görüldü. İstatistiksel anlamlılığa ulaşamamızın sebebinin her hastanın sonlanım NT-proBNP sinin ölçülmemesi ve hasta sayımızın azlığı olduğunu düşünmekteyiz.

DIG-PEF mortalite çalışmasında KTO oranında artış hem univariate hem de multivariate analizde 3 yıllık mortalite belirteci olarak bulunmuştur (69) .Bizim çalışmamızda KTO-1 (yatış sırasında hesaplanan KTO) ile mortalite ilişkisi bulunamadı. Hastaların bir kısmının (52 kişi) sonlanım KTO değeri mevcuttu. Bu 52 kişiyle yapılan sonlanım-yatış KTO ( $\Delta$ KTO)'nun mortalite analizinde istatistiksel anlamlılık mevcuttu ( $p:0,019$ ). KTO arttıkça mortalitede artış izlendi.

HFpEF'de kardiyak hipertrofi ve fibrozis nedeniyle diyastolik disfonksiyon, sistolik gerinmede bozulma, artmış dolum basınçları ve klasik KY semptom ve bulguları vardır. HFpEF hastalarında daha sık nonkardiyak komorbiditelere rastlanır. Yeni bir paradigma nonkardiyak komorbiditelerin proinflamatuvar durum yaratarak HFpEF'de interstisyel fibrozis, remodelling ve yüksek diyastolik sol ventrikül kalınlığına sebep olduğudur. Bu nedenle son dönemde HFpEF'de prognostik biomarkerlar ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (32).

NLR kolayca ölçülebilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir subklinik inflamasyon belirteçidir. Ek olarak NLR sistemik inflamasyon ilişkili bozulmuş hücrel immünitinin göstergesidir (127). Son dönemde nötrofil lenfosit oranının birçok kardiyovasküler hastalıkta kardiyak olay ve ölüme bağlantılı baskın sistemik inflamasyonun bir göstergesi olduğu bulunmuştur (128,129).

Perkütan koroner girişim yapılma amaçlı yatırılan 364 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada kardiyak komplikasyonların öngördürücüsü olarak NLR ve MPV çalışılmıştır. Bu çalışmada bu değerler maligniteden etkileneceği için malignite hastaları alınmamıştır. Bu çalışmada düşük NLR-düşük MPV grubunda yüksek NLR-yüksek MPV grubuna göre daha yüksek LVEF değerleri saptanmıştır (130).

WBC beyaz kan hücreleri ve onun bileşenleri kardiyovasküler hastalıkta inflamasyonun tipik belirteçleridir. Önceki çalışmalar WBC sayısındaki artışı KY nedenli yatış ve mortalitede artış ile ilişkili bulmuştur (131,132). Nötrofilinin AMI ile gelen akut dekompanse kalp yetmezliği hastalarında artmış insidans ile ilişkili olduğu görülmüştür (133). Relatif lenfositopeni KY bağımsız mortalite belirteci olarak bulunmuştur (134,135). Son dönemde NLR artmış düzeyleri akut koroner sendromda artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (129,136). Tek merkezli akut dekompanse KY hastalarında yapılan bir çalışmada NLR düzeyleri 3 gruba ayrılmış ve mortalite ile ilişkisi analiz edilmiş ve yüksek NLR değerinin mortalite ilişkili olduğu görülmüştür. HFpEF ve HFrEF hastaları için ayrı analiz yapıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (137). Lenfositopeni farklı sebeplere bağlı akut ve kronik KY'de hem HFrEF

hem de HFpEF hastalarında artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (134,135,138,139). Lenfositopenin KY hastalarında potansiyel mekanizmalarının lenfosit proliferasyon ve diferasyonlarındaki negatif düzenlenme, nörohumoral aktivasyon ve lenfosit apoptizi sebebi olduğu varsayılmaktadır (137).

Bizim çalışmamızda yatış sırasında bakılan NLR değeri, MPV değeri ve lenfosit sayılarının mortalite ile ilişkisi saptanmamıştır. Hastaların sonlanım-yatış NLR değeri ( $\Delta$ NLR) analizde mortalite ile ilişkili bulunmadı (p: 0,099). Fakat grafikte incelendiğinde yaşayan hastalarda NLR değerlerinin düşme eğiliminde olduğu ölen hastaların ise NLR değerlerinin yükselme eğiliminde olduğu görüldü. İstatistiksel anlamlılığa ulaşamamızın sebebinin hasta sayısında yetersizlik olabileceği düşünüldü. Hastaların sonlanım-yatış MPV değeri ( $\Delta$ MPV) analizde mortalite ile ilişkili bulunmadı (p:0,103). Ancak literatürle uyumlu olarak hastaların sonlanım-yatış lenfosit sayısı ( $\Delta$ lenfosit) analizde mortalite ile ilişkili bulundu (p:0,001). Lenfosit sayısının azalması ile daha yüksek mortalite oranları görüldü.

## 6.SONUÇ

Sonuç olarak HFpEF prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde kalp yetmezlikli hastaların yarısı veya yarıdan fazlası normal veya neredeyse normal bir LVEF'ye sahiptir. HFpEF tanısı koymanın güçlüğü devam etmektedir.

Morbidite ve mortaliteyi azaltıcı, uygun bir tedavi gösterilememiştir. Bu alanda çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir. Ayrıca HFpEF hastalarının yatışında mortalitesini öngörecekle belirteçlere ihtiyaç vardır.

Dahiliye yoğun bakım ünitesine HFpEF tanısı ile azımsanmayacak sayıda hasta yatışı olmaktadır. Kliniğimizde daha önce HFpEF hastaları ile çalışma yapılmamıştır. Bu

çalışma bu nedenle ve daha sonra yapılacak çalışmalar için referans olması bakımından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda dahiliye yoğun bakım ünitesine yatırılan HFpEF'li hastaların özellikleri incelenmiş ve literatürle kıyaslama yapılmıştır. Daha önce yapılan çok merkezli geniş hasta popülasyonlu çalışmalar ile cinsiyet oranları ve yaş ortalaması benzer saptandı. Çalışmamızda diyabet ve hipertansiyon oranları literatür ile benzerlik gösterirken KBY oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda tüm sebepli hastane içi mortaliteye bakıldığında geniş popülasyonlu yapılan çalışmalara göre daha yüksek olduğu görüldü. Yatış anındaki düşük plama Na, düşük LDH değerinin , yatış anındaki nabız basıncının düşük olmasının, yatış sırasında inotrop ajanların kullanılmasının ,yatış sırasında hemodiyaliz yapılmasının artmış mortalite ile ilişkili olduğu saptandı.  $\Delta$ lenfosit sayısının azalması ve  $\Delta$ KTO değerinin artması da artmış mortalite ile ilişkili bulundu.

Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, randomize kontrollü çalışma olmaması nedeniyle tedavilerin birebir karşılaştırılmamış olması, sadece yatan hastaların çalışmaya alınmış olması ve yatış sonrası takiplerinin olmaması çalışmamızın dezavantajlarındandır.



## 7.KAYNAKLAR

1. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, *et al.* Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Arch Turk Soc Cardiol 2012;40:298-308
2. Maggioni AP, Dahlström U, Flippatos G, *et al.* EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15:808-17
3. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011; 32:670.
4. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med 2017; 376:897.
5. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data metaanalysis. Eur Heart J 2012; 33: 1750 - 7. [PubMed][CrossRef]
6. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200 doi:10.1093/eurheartj/ehw128
7. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2012;59:998–1005.

- 8.** Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91–97.
- 9.** Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003;108:977–982.
- 10.** The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
- 11.** Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JGF, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghide M. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97–112.
- 12.** American College of Cardiology/ American Heart Association
- 13.** Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ V, Gavazzi A, Bergh C-H, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M. Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 9:684–694.
- 14.** Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA,

McBride PE, McMurray JJ V, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WHW, Tsai EJ, Wilkoff BL. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;128:1810–1852.

**15.** Harrison's principles of internal medicine 19th edition sayfa aralığı:1500-1506

**16.** [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction?search=preserved%20heart%20failure&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-heart-failure-with-preserved-ejection-fraction?search=preserved%20heart%20failure&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3)

**17.** Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4:490.

**18.** Cheng CP, Igarashi Y, Little WC. Mechanism of augmented rate of left ventricular filling during exercise. *Circ Res* 1992; 70:9.

**19.** Little WC, Cheng CP. Modulation of diastolic dysfunction in the intact heart. In: *Diastolic Relaxation of the Heart*, 2nd ed, Lorell BH, Grossman W (Eds), Kluwer Academic Publishers, Boston 1994. p.167.

**20.** Borbély A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111:774.

**21.** Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1966.

- 22.** Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation* 2015; 131:1247.
- 23.** Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:500.
- 24.** Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006; 113:2089.
- 25.** Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:588.
- 26.** Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:17.
- 27.** Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355:260.
- 28.** Katz AM, Zile MR. New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 2006; 113:1922.

- 29.** Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37:3293.
- 30.** Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1119.
- 31.** Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35:3452.
- 32.** Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:263.
- 33.** Weber T, Wassertheurer S, O'Rourke MF, et al. Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:1874.
- 34.** Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Cardiol Clin* 2011; 29:447.
- 35.** Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114: 2138 - 47. [PubMed][CrossRef]

- 36.** Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2013; 128: 1085 - 93.  
[PubMed][CrossRef]
- 37.** Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11:507.
- 38.** Obokata M, Reddy YN, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017.
- 39.** Mohammed SF, Majure DT, Redfield MM. Zooming in on the Microvasculature in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2016; 9.
- 40.** Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Older Women After Contemporary Radiotherapy for Breast Cancer. *Circulation* 2017; 135:1388.
- 41.** Cecil Essentials of Medicine bölüm 58 kalp yetersizliği: patofizyoloji ve tanı, bölüm 59 kalp yetmezliği: yönetim ve prognoz sayfa 295-318
- 42 .** Güncel Kalp Yetersizliği, Prof.Dr.İbrahim Keleş sayfa 6-10
- 43.** McMurray JJ,Adamopoulos S.Anker SD,Auricchio A,Böhm M,Dickstein K,et al.ESC guidelines diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847
- 44.** Davie AP,Francis CM,Caruana L, Sutherland GR,McMurray JJ.Assessing diagnosis in heart failure which features any use? *Q J Med* 1997;90:335-9

- 45.** Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, DiSomma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839.
- 46.** Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, Mant J. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
- 47.** Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: Mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611–617.
- 48.** Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, Calvin JE. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002;112:437–445.
- 49.** Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fiuzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1668–1682.
- 50.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac

chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16: 233–270.

**51.** Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1345–1361.

**52.** Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. *Curr Heart Fail Rep* 2015;12:276–283.

**53.** Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011;4:416–424.

**54.** Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update. *Circulation* 2014; 129: e28-e292

**55.** Seferovic PM, Stoerk S, Filippatos G, *et al.* Organization of heart failure management in European Society of Cardiology member countries: survey of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the Heart Failure National Societies/Working Groups. *Eur J Heart Fail* 2013;15:947-59

**56.** Çavuşoğlu Y, Kozan O, Temizhan A, Küçükoğlu S. Clinical characteristics of the Turkish population with heart failure and treatment modalities used in daily practice: Reality HF data. *Anatolian J Cardiol* 2014;14 (Suppl.1):20

**57.** Türkiye kardiyoloji derneği Türkiye’de kalp yetersizliği yol haritası [www.tkd.org.tr](http://www.tkd.org.tr)



- 58.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194.
- 59.** Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:76.
- 60.** The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
- 61.** Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
- 62.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001–2007.
- 63.** CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
- 64.** Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003838.

- 65.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
- 66.** Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
- 67.** Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
- 68.** Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, Dunkman WB, Jacobs W, Francis GS, Flohr KH, Goldman S, Cobb FR, Shah PM, Saunders R, Fletcher RD, Loeb HS, Hughes VC, Baker B. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 314:1547–1552.
- 69.** Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
- 70.** Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015;36:1831–1838.
- 71.** Lucas M, Kimmig M, Karalis G. Do omega-3 polyunsaturated fatty acids prevent cardiovascular disease? A review of the randomized clinical trials. *Lipid Insights* 2013;6:13–20.

**72.** Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson Å, Hradec J, Ja'nosí A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.

**73.** Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Anker SD, Lok DJ, Ponikowski P, Estol CJ, Lip GYH, Di Tullio MR, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, del Valle ML, Buchsbaum R, Shunichi H, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, Ammon SE, Graham S, Sacco RL, Mann DL, Mohr JP, Massie BM, Labovitz AJ, Lip GYH, Tullio MR, Di, Sanford AR, Mejia V, Gabriel AP, Valle ML, Buchsbaum R, Investigators W. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366:1859–1869.

**74.** Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991;83:52–60.

**75.** Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, Miller AB, Neuberg GW, Frid D, Wertheimer JH, Cropp AB, DeMets DL, Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335: 1107–1114.

- 76.** Cohn JN, Ziesche S, Smith R, Anand I, Dunkman WB, Loeb H, Cintron G, Boden W, Baruch L, Rochin P, Loss L. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856–863.
- 77.** Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237
- 78.** Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-1549.
- 79.** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
- 80.** Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
- 81.** Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, Van Gelder IC. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1171–1178.

- 82.** Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghide M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
- 83.** Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O’Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
- 84.** McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–771.
- 85.** Kirchof P, Benussi S et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210. Forthcoming.
- 86.** Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochioka K, Miura M, Takada T, Saga C, Shinozaki T, Sugi M, Nakagawa M, Sekiguchi N, Komaru T, Kato A, Fukuchi M, Nozaki E, Hiramoto T, Inoue K, Goto T, Ohe M, Tamaki K, Ibayashi S, Ishide N, Maruyama Y, Tsuji I, Shimokawa H. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin

receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–923.

**87.** Ryde'n L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes H-P, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen M-R, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerra EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Betteridge J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Scha'chinger V, Scheen A, Schirmer H, Stro'mberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013;34:3035–3087.

**88.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.

**89.** Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, Falk V, Filippatos G, Hamm C, Head SJ, Juni P, Kappetein AP, Kastrati A, Knuuti J, Landmesser U, Laufer G, Neumann F-J, Richter DJ, Schauerte P, Sousa Uva M, Stefanini GG, Taggart DP, Torracca L, Valgimigli M, Wijns W. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization:

the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541–2619.

**90.** Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78–85.

**91.** Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, DeFilippi C, Harjola V-P, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray J, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the HFA of the ESC, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–558.

**92.** Vital FMR, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD005351.

**93.** Mentz RJ, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors AA, Cleland JGF, Anker SD, Gheorghiade M, Fiuzat M, Rossignol P, Zannad F, Pitt B, O'Connor C, Felker GM. Decongestion in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014;16:471–482.

- 94.** Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH. Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2008;36:2257–2266.
- 95.** Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:997–1003.
- 96.** Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel J-P, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
- 97.** Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:689–697.
- 98.** Von Haehling S, Lainscak M, Springer J, Anker SD. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol Ther* 2009;121:227–252.
- 99.** Giagulli VA, Moghetti P, Kaufman JM, Guastamacchia E, Iacoviello M, Triggiani V. Managing erectile dysfunction in heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013;13:125–134.
- 100.** Anker SD. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003;107:1991–1997.



- 101.** Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JGF, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson Å, Hradec J, Ja'nosí A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJV, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248–2261.
- 102.** Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, Wiltse C, Wright TJ, MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* 2003;5:659–667.
- 103.** Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436–2448
- 104.** Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416–418.
- 105.** Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015;36: 1437–1444.
- 106.** Clark H, Krum H, Hopper I. Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:41–48.
- 107.** Kanchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.

**108.** Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2010;122:352–360.

**109.** Rigolli M<sup>1</sup>, Whalley GA<sup>2</sup> Heart failure with preserved ejection fraction . *J Geriatr Cardiol*. 2013 Dec;10(4):369-76. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.011.

**110.** Kristensen SL<sup>1</sup>, Mogensen UM<sup>1</sup>, Jhund PS<sup>1</sup>, Petrie MC<sup>1</sup>, Preiss D<sup>1</sup>, Win S<sup>1</sup>, Køber L<sup>1</sup>, McKelvie RS<sup>1</sup>, Zile MR<sup>1</sup>, Anand IS<sup>1</sup>, Komajda M<sup>1</sup>, Gottdiener JS<sup>1</sup>, Carson PE<sup>1</sup>, McMurray JJ<sup>2</sup>. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation*. 2017 Feb 21;135(8):724-735. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593. Epub 2017 Jan 4.

**111.** Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: Results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2011; **4**: 324 – 331.

**112.** Nagai T<sup>1,2,3</sup>, Yoshikawa T<sup>4</sup>, Saito Y<sup>5</sup>, Takeishi Y<sup>6</sup>, Yamamoto K<sup>7</sup>, Ogawa H<sup>1</sup>, Anzai T<sup>1,3</sup>; JASPER Investigators. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction -

A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J*. 2018 Mar 23. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0073.

**113.** Erin D. Unger, MD, Ruth F. Dubin, MD, Rajat Deo, MD, Vistasp Daruwalla, MD, Julie L. Friedman, MD, Crystal Medina, MD, Lauren Beussink, RDCS, MHS, Benjamin Freed, MD, and Sanjiv J. Shah, MD Association of Chronic Kidney Disease with Abnormal Cardiac Mechanics and Adverse Outcomes in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction *Eur J Heart Fail*. 2016 January ; 18(1): 103–112. doi:10.1002/ejhf.445.

**114.** Fonarow GC<sup>1</sup>, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghide M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77. Epub 2007 Aug 6

**115.** Ambardekar AV<sup>1</sup>, Fonarow GC, Hernandez AF, Pan W, Yancy CW, Krantz MJ; Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Am Heart J. Characteristics and in-hospital outcomes for nonadherent patients with heart failure: findings from Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). 2009 Oct;158(4):644-52. doi: 10.1016/j.ahj.2009.07.034.

**116.** Kang J<sup>1,2,3</sup>, Park JJ<sup>1</sup>, Cho YJ<sup>1</sup>, Oh IY<sup>1</sup>, Park HA<sup>4</sup>, Lee SE<sup>5</sup>, Kim MS<sup>5</sup>, Cho HJ<sup>2</sup>, Lee HY<sup>2</sup>, Choi JO<sup>6</sup>, Hwang KK<sup>7</sup>, Kim KH<sup>8</sup>, Yoo BS<sup>9</sup>, Kang SM<sup>10</sup>, Baek SH<sup>11</sup>, Jeon ES<sup>6</sup>, Kim JJ<sup>5</sup>, Cho MC<sup>7</sup>, Chae SC<sup>12</sup>, Oh BH<sup>5</sup>, Choi DJ<sup>13</sup>. Predictors and Prognostic Value of Worsening

Renal Function During Admission in HFpEF Versus HFrEF: Data From the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) Registry. . J Am Heart Assoc. 2018 Mar 13;7(6). pii: e007910. doi: 10.1161/JAHA.117.007910.

**117.** Bakhshaliyev AB<sup>1</sup>, Dadashova GM<sup>1</sup>, Bakhshaliyeva GI<sup>1</sup>. [Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure]. Ter Arkh. 2015;87(4):13-18. doi: 10.17116/terarkh20158713-18.

**118.** Bouchard J<sup>1</sup>, Acharya A<sup>2</sup>, Cerda J<sup>3</sup>, Maccariello ER<sup>4</sup>, Madarasu RC<sup>5</sup>, Tolwani AJ<sup>6</sup>, Liang X<sup>7</sup>, Fu P<sup>8</sup>, Liu ZH<sup>9</sup>, Mehta RL<sup>10</sup>. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Aug 7;10(8):1324-31. doi: 10.2215/CJN.04360514. Epub 2015 Jul 20.

**119.** Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved ejection fraction: An individual patient data meta-analysis: Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1139 – 1146.

**120.** Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure: An observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail* 2012; 18: 74 – 81.

- 121.** Kusaka H<sup>1</sup>, Sugiyama S, Yamamoto E, Akiyama E, Matsuzawa Y, Hirata Y, Fujisue K, Kurokawa H, Matsubara J, Sugamura K, Maeda H, Jinnouchi H, Matsui K, Ogawa H. Circ J. Low-Normal Serum Sodium and Heart Failure-Related Events in Patients With Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction 2016;80(2):411-7. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0878. Epub 2015 Dec 3.
- 122.** Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: A 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 339 – 347.
- 123.** Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 451 – 458.
- 124.** Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction: A report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258 – 1269.
- 125.** Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 39 – 44.
- 126.** Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, Santaguida PL, Hill S, Balion C, Booth R, Brown JA, Ali U, Bustamam A, Sohel N, Raina P (2014) BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev* 19:471–505

- 127.** McMillan, DC (2009) Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12 223–26 DOI: 10.1097/MCO.0b013e32832a7902 PMID: 19318937
- 128.** Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106(4):591-599.
- 129.** Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):653-657.
- 130.** Choi DH<sup>1</sup>, Kobayashi Y<sup>2</sup>, Nishi T<sup>2</sup>, Kim HK<sup>1</sup>, Ki YJ<sup>1</sup>, Kim SS<sup>1</sup>, Park KH<sup>1</sup>, Song H<sup>3</sup>, Fearon WF<sup>2</sup>. Combination of Mean Platelet Volume and Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Major Adverse Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology.* 2018 Jan 1:3319718768658. doi: 10.1177/0003319718768658.
- 131.** Engström G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:217– 222.
- 132.** Cooper HA, Exner DV, Waclawiw MA, Domanski MJ. White blood count and mortality in patients with ischemic and nonischemic left ventricular systolic dysfunction (an analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction [SOLVD]). *Am J Cardiol* 1999;84:525–527.

- 133.** Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction: a community-based study. *Circ Cardiovasc Qual Outcome* 2009; 2:656–662.
- 134.** Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med* 2006;24:451– 454.
- 135.** Acanfora D, Gheorghiade M, Trojano L, Furgi G, Pasini E, Picone C, Papa A, Iannuzzi GL, Bonow RO, Rengo F. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001;142:167–173.
- 136.** Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993–996.
- 137.** Uthamalingam S<sup>1</sup>, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, Capodilupo R. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011 Feb 1;107(3):433-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.039.
- 138.** Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, Crane BA, Wilkinson CW, Lawler RL, McDonald GB, Fishbein DP, Levy WC. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:1492–1495.

**139.** Ommen SR, Hammill SC, Gibbons RJ. The relative lymphocyte count predicts death in patients receiving implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:1424 –1428.

