



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL KOŞUYOLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT DEKOMPANSE KRONİK KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN HASTANE YATIŞI VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Elmin IMANOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, KARTAL KOŞUYOLU SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

AKUT DEKOMPANSE KRONİK KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA SİSTEMİK İMMUN İNFLAMASYON İNDEKSİNİN HASTANE YATIŞI VE EKOKARDİYOGRAFİK PARAMETRELER İLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Elmin IMANOV

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Anıl AVCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi ve tecrübesinden faydalandığım başta tez danışmanım **Doç. Dr. Anıl AVCI** olmak üzere, çok değerli hocalarım **Prof. Dr. Ramazan KARGIN**, **Prof. Dr. Cihangir KAYMAZ**, **Prof. Dr. Cevat KIRMA, Prof, Dr. Gökhan ALICI, Prof. Dr. Nihal ÖZDEMİR, Prof. Dr. Birol ÖZKAN, Prof. Dr. Selçuk PALA, Prof. Dr. Muhsin TÜRKMEN**'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez sürecinde desteklerini esirgemeyen grup üyelerimiz **Doç.Emrah BAYAM, Uzm. Dr. Selahattin AKYOL**'a**;**

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve beraber çalışmaktan keyif aldığım değerli abilerim **Doç. Dr. Elnur ALİZADE**, **Uzm. Dr. Özgür Yaşar AKBAL, Doç. Dr. Lütfi Öcal'a**;

Hayatımın her döneminde en büyük destekçilerim olan anne ve babam **Melahat** ve **Yengibar İMANOV**'a;

Yaşamıma ayrı bir anlam katan, destekçim, meslektaşım ve eşim **Aysel İMANOVA**'ya;

Biricik kızım, ilham kaynağım **Elay İMANOVA**'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İçindekiler

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR LİSTESİ iii
TABLO LİSTESİ v
ÖZET vi
ABSTRACT viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ 2
2.1.1. Tanım 2
2.1.2. Terminoloji 2
2.1.3. Epidemiyoloji 4
2.1.4. Etiyoloji 4
2.1.5. Sınıflandırma 6
2.1.6. Tanısal Değerlendirme 8
2.1.7. Kalp yetersizliğinde tedavi 16
2.1.8. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği 22
2.2. SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ 27
3. GEREÇ VE YÖNTEM 28
3.1 İstatistiksel analiz 29
4. BULGULAR 30
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 37
5.1. SINIRLAMALAR 41
6. KAYNAKLAR 42

KISALTMALAR LİSTESİ

A : Geç diyastolik zirve akım hızı
ACEİ : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF : Atrial fibrillasyon
ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri
ARNİ : Anjiotensin reseptör neprilisin inhibitörü
BB : Beta blokerler
BNP : B-tipi natriüretik peptid
CRP : C reaktif protein
DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DT : Deselerasyon zamanı
E : Erken diyastolik zirve akım hızı
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
GLS : Global longitudinal strain
IVRT : İzovolümetrik relaksasyon zamanı
İVS : İnterventriküler septum
KAH : Koroner arter hastalığı
KMR : Kardiyak manyetik rezonans
KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KY : Kalp yetersizliği
MRA : Mineralokartikoid reseptör antagonisti
NYHA : New York Kalp Cemiyeti
NT-proBNP : N terminal pro B-tipi natriüretik peptid
ODEF-KY : Orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
PABS : Pulmoner arter sistolik basıncı
RAAS : Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RWT : Rölatif duvar kalınlığı
SağV : Sağ ventrikül
SA : Sol atrium
SAV : Sol atrial volüm
SAVİ : Sol atrial volüm indeksi
SGLT-2 : Sodyum-glukoz ortak taşıyıcı 2
SII : Sistemik immun inflamasyon indeksi
SKK : Sağ kalp kataterizasyonu
SV : Sol ventrikül
SVH : Sol ventrikül hipertrofisi

SVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TAPSE : Triküspit anüler plan sistolik yer değişme
TRV : Pik triküspit yetersizlik hızı
TTE : Transtorasik ekokardiyografi
WBC : Beyaz kan hücresi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin tanımı

Tablo 2: NYHA Sınıflaması

Tablo 3: ACC/AHA KY Sınıflaması

Tablo 4. Killip sınıflaması

Tablo 5. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları

Tablo 6. KEF-KY tanısı

Tablo 7. KEF-KY ayırıcı tanısı

Tablo 8. KEF-KY tedavisi

Tablo 9. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 10. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 11. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 12. SII'nin parametrelerle olan korelasyonu

Tablo 13. Regresyon analizi sonuçları

Tablo 14. ROC analizi sonucu

ÖZET

Amaç: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) etiyolojisinin ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birinin inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Sistemik immun-inflamasyon indeksinin (SII) sistemik inflamasyon seviyesini gösteren genel bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. Bazı sistemik hastalıklarda SII'nin hastalık mortalite ve morbiditesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda ise özellikle aterosklerotik koroner arter hastalığı ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) alanında çalışmalar bulunmaktadır. Ancak KEF-KY hastalarında bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda KEF-KY hastalarında SII' nin hastaneye yatışı öngördürücü değeri ve ekokardiyografik parametreler ile olan ilişkisi incelendi.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Mayıs 2022 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında akut dekompansasyon sebebi ile hastane acil servis baş vurusu olan 40 hasta ve kontrol için poliklinik başvurusu olan KEF-KY tanısı alan 40 hasta, toplam 80 hasta dahil edildi. 18 yaş altı olanlar, gebeler, diyalizan hastalar, orta- ileri derece aort kapak darlığı, orta-ileri derece mitral kapak darlığı, beyaz küre (WBC) sayılarını değiştirebilecek koşullara sahip hastalar (hematopoetik bozukluklar, aktif malignensi, kronik inflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, aktif enfeksiyon, akut kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, yakın zamanda kemoterapi, radyoterapi veya kortikosteroid kullanımı öyküsü olanlar) çalışma dışı bırakıldı. Başvuru sırasında hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikasyonu ile ilgili bilgiler toplandı. Standart 12 derivasyonlu EKG'ler kaydedildi. Kan alımı yatan hastalardan ilk gün, ayaktan hastalardan ise başvuru anında gerçekleştirildi. Kapsamlı ekokardiyografi, ticari olarak temin edilebilen bir sistem (EPIQ 7C, X5-1 dönüştürücü, Philips Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirildi

Bulgular: Her iki grupta yaş, cinsiyet, hipertansiyon, serebrovaskuler hastalık öyküsü, girişimsel işlem öyküsü, kronik böbrek yetersizliği öyküsü benzerdi. KOAH ve atrial fibrillasyonlu (AF) hasta sayısı birinci grupta ikinci gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Yatan hasta grubunda SII ($p<0,01$), C reaktif protein (CRP) ($p<0,01$), WBC ($p<0,01$), kreatinin ($p<0,01$) ve N-terminal proB-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ($p<0,01$) değerleri ayaktan hasta grubuna göre anlamlı derece yüksek izlenirken, hemoglobin ($p<0,01$) ve lenfosit ($p<0,01$) değerleri anlamlı derece düşük izlendi. Yatan hasta grubunda interventriküler septum (İVS) ($p=0,03$), sol atrium (LA)

(<0,01), sol atrial volüm (LAV) (p=0,03), sol atrial volüm indeksi (LAVİ) (p=0,01), erken diyastolik zirve akım hızı (E) (p<0,01), mitral kapak E/e' oranı (p=0,03), pulmoner arter sistolik basıncı (PABS) (p<0,01) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu. Korelasyon analizi sonucu SII indeksi ile LA (r=0,228 p=0,042), E (r=0,262 p=0,019) ve E/e' oranı (r=0,244 p=0,029) arasında zayıf derece, CRP (r=0,574 p<0,01), NT-proBNP (r=0,559 p<0,01) arasında orta derece, SolV EDÇ (r=-0,344 p=0,02) arasında ise orta derece negatif korelasyon saptandı. Hastane yatışını bağımsız predikte eden parametrelerin tespiti için yapılan regresyon analizi sonucu Hemoglobin (p=0,006) ve SII (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sİİ' nin KEF-KY hastalarında %82,5 duyarlılık ve %82,5 özgüllük ile hastane yatışını predikte ettiği tespit edilmiştir

Sonuç: SII ucuz, kolay elde edilen, kullanışlı ve noninvaziv bir hematolojik biyobelirteç olması nedeniyle KEF-KY'li hastaların klinik değerlendirilmesinde, takibinde ve hastane yatışı öngören risk belirlenmesinde potansiyel bir biyomarker olabilir. KEF-KY hastalarının tedavi süreçlerinde, tedavi etkinliğini izlemede ve farklı patofizyolojik yollara yönelik tedavi geliştirilmesinde değerli bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, Sistemik immun inflamasyon indeksi, Biomarker.

ABSTRACT

Purpose: Inflammation is thought to be one of the most important causes of the etiology of preserved ejection fraction heart failure (HFpEF) and its associated morbidity and mortality. The systemic immune-inflammation index (SII) is considered a general indicator of systemic inflammation. It has been shown to be associated with disease mortality and morbidity in some systemic diseases There are studies on cardiovascular diseases, especially atherosclerotic coronary artery disease and heart failure with low ejection fraction (HFrEF). However, no sufficient studies have been conducted on this subject in HFpEF patients. In our study, we aimed to investigate the predictive value of SII for hospitalization and its relationship with echocardiographic parameters in HFpEF patients.

Materials and Methods: Our study included a total of 80 patients, 40 patients who presented to the emergency department with acute decompensation and 40 patients diagnosed with HFpEF who applied to the outpatient clinic for control between May, 2022, and May, 2023. Those under 18 years of age, pregnants, patients on dialysis, moderate-severe aortic valve stenosis, moderate-severe mitral valve stenosis, patients with conditions that could alter white blood cell (WBC) counts (hematopoietic disorders, active malignancy, chronic inflammatory diseases, autoimmune diseases, active infections, acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation, recent history of chemotherapy, radiotherapy, or corticosteroid use) were excluded from the study. Information about the patients' demographic characteristics, comorbidities, and medications was collected at the time of admission. Standard 12-lead EKGs were recorded. Blood tests was performed on the first day for inpatients and at the time of admission for outpatients. Comprehensive echocardiography was performed using a commercially available system (EPIQ 7C, X5-1 transducer, Philips Medical Systems).

Results: Age, gender, hypertension, cerebrovascular disease history, interventional procedure history, and chronic renal failure history were similar in both groups. The number of patients with COPD and atrial fibrillation (AF) was significantly higher in the first group compared to the second group ($p<0.01$). SII ($p<0.01$), C reactive protein (CRP) ($p<0.01$), WBC ($p<0.01$), creatinine ($p<0.01$) and N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ($p<0.01$) values in the inpatient group were significantly higher than in the outpatient group, while hemoglobin ($p<0.01$) and lymphocyte ($p<0.01$) values were significantly lower. In the inpatient group, the

interventricular septum (IVS) (p=0.03), left atrium (LA) (<0.01), left atrial volume (LAV) (p=0.03), left atrial volume index (LAVI) (p=0.01), mitral early-diastolic inflow peak velocity (E) (p<0.01), mitral valve E/e' ratio (p=0.03), and pulmonary artery systolic pressure (PASP) (p<0.01) values were found to be statistically significantly higher. Correlation analysis resulted in a weak correlation between the SII index with LA (r=0.228 p=0.042), E (r=0.262 p=0.019), and E/e' ratio (r=0.244 p=0.029), a moderate correlation with CRP (r=0.574 p<0.01) and NT-proBNP (r=0.559 p<0.01), and a moderate negative correlation between left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) (r=-0.344 p=0.02). As a result of the regression analysis performed to determine the parameters that independently predict hospitalization, hemoglobin (p=0.006) and SII (p=0.001) were found to be statistically significant. It was determined that SII predicted hospitalization in HFpEF patients with 82.5% sensitivity and 82.5% specificity.

Conclusion: Since SII is a cheap, easily obtained, useful and non-invasive hematological biomarker, it may be a potential biomarker in the clinical evaluation, follow-up and prediction of hospitalization risk in HFpEF patients. It can be a valuable biomarker in the treatment processes of HFpEF patients, monitoring treatment efficacy, and developing treatment strategies for different pathophysiological pathways.

Keywords: Preserved ejection fraction heart failure, Systemic immune-inflammation index, Biomarker.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY) gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen, toplum sağlığı ve maliyet açısından önemli boyutlara ulaşan bir hastalıktır. KY tekrar hastaneye yatış ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle, dünya çapında önemli klinik ve halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. KY herhangi bir yapısal veya fonksiyonel hastalık sonucu ejeksiyon yeteneğinin ya da ventrikül dolumunun bozulduğu karmaşık bir klinik sendromdur. KY'nin önemli bir bölümünü korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) oluşturmaktadır. KEF-KY prevalansı, nüfusun yaşlanması ve ilişkili hastalıkların yükselen insidansı nedeniyle giderek artmaktadır. KEF-KY etiyolojisinin ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birinin inflamasyon olduğu düşünülmektedir.

Sistemik immun-inflamasyon indeksi (SII) yakın zamanda yapılan birçok araştırmada çalışılmıştır. SII (nötrofil x lenfosit/platelet) sistemik inflamasyonun genel bir belirteci olarak öngörülmektedir. Bazı sistemik hastalıklarda SII'nin hastalık mortalite ve morbiditesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarda ise özellikle koroner arter hastalığı ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği alanında çalışılmış olup hastalık prognozu ve bazı spesifik parametreler ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir. Ancak KEF-KY hastalarında bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda KEF-KY hastalarında SII' nin hastaların hastaneye yatışını öngördürücü değeri ve ekokardiyografik parametreleri ile olan ilişkisine bakılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

2.1.1. Tanım

Kalp yetersizliği tek bir patolojik tanı değildir, tipik semptomlardan (ayak bileğinde şişlik, nefes darlığı ve yorgunluk) ve eşlik edebilen bulgulardan (örn. juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem) oluşan klinik bir sendromdur. Bu klinik belirti ve bulgular istirahatte ve/veya egzersiz sırasında yetersiz kalp debisine ve kalp içi basınçların yükselmesine neden olan yapısal ve/veya işlevsel bir kalp anormalliğinden kaynaklanmaktadır (1).

Altta yatan patolojiler sonraki tedaviyi belirleyebileceğinden, KY tanısında kardiyak disfonksiyonun etiyolojisinin tanımlanması zorunludur. Bunlar çoğunlukla sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyonla sonuçlanan miyokardiyal hastalıklardır. Bununla birlikte kapaklar, perikard, endokard, ritm ve ileti sistemindeki anormallikler de KY'nin önemli nedenlerindendir. Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda tedavinin erken başlanması mortaliteyi azaltabilir (2).

2.1.2. Terminoloji

Kalp yetersizliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) öçlümü temel alınarak farklı fenotiplere bölünmüştür. Bunlar normal EF'li (EF ≥ %50, KEF-KY), düşük EF'li (EF<%40, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY)) ve orta düzey EF'li (%40 ≤ EF> %50, orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (ODEF-KY)) olarak tanımlanmaktadır (Tablo-1) (1). EF'e göre KY hastaların sınıflandırılması altta yatan farklı etiyolojiler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedavi yanıtı nedeniyle önemlidir. (3)

Tablo 1: Kalp yetersizliğinin tanımı

Kalp yetmezliği tipi		DEF-KY	ODEF-KY	KEF-KY
Kriterler	1	Belirti ve/veya bulgular[a]	Belirti ve/veya bulgular[a]	Belirti ve/veya bulgular[a]
	2	SVEF <%40	SVEF %40-49[b]	SVEF ≥%50
	3			1.Artmış natriüretik peptidler 2. SV diyastolik disfonksiyonu/yükselmiş SV dolum basınçlarının varlığı 3.Kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormallikler[c]

DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğ; ODEF-KY: Orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY; Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SVH: Sol ventrikül hipertrofisi, SV: Sol ventrikül.

[a]Bulgular kalp yetersizliğinin erken döneminde(özellikle KEF-KY'de) ve optimal tedavi alan hastalarda bulunmayabilir.

[b]ODEF-KY tanısı için, diğer yapısal kalp hastalığı kanıtlarının varlığı (örn. artmış sol atriyum boyutu, SVH veya bozulmuş SV dolumunun ekokardiyografik ölçümleri) tanıyı daha olası hale getirir.

[c]KEF-KY tanısı için, mevcut anormalliklerin sayısı ne kadar fazlaysa, KEF-KY olasılığı da o kadar yüksektir.

Kalp yetersizliği genellikle Kronik ve Akut olarak iki şekile ayrılmaktadır. Kronik kalp yetersizliği bir süredir KY tanısı almış veya daha kademeli semptomları olan kişileri tanımlar. Kronik KY medikal tedavi almasına rağmen aniden veya yavaşça kötüleşebilir ve hastane yatışı gerektirebilir. Bu durum dekompanse KY olarak tanımlanır. Yeni (de novo) KY ise ani olarak akut miyokard enfarktüsü sonrası gelişebilir. Kalp yetersizliğine neden olan bazı hastalıklar tamamen iyileşebilir (örn. viral miyokardit, takotsubo sendromu, peripartum kardiyomiyopati (PPCM) veya taşikardiyomiyopati). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan bu hastalar ilaç ve cihaz destek tedavisi aldıktan sonra önemli ve hatta tam iyileşme gösterebilir. Bununla birlikte iskemik hasara bağlı veya sebebi bilinmeyen dilate kardiyomiyopatilerde (DCM) olduğu gibi irreversible sebepler de görülebilmektedir.

Kardiyovasküler dışı hastalığı olan hastalar, örn. anemi, pulmoner, renal, tiroid veya karaciğer hastalığı, KY'dekilere çok benzer semptom ve bulgulara sahip olabilir, ancak kardiyak disfonksiyonun yokluğunda, bunlar KY kriterlerini karşılamazlar. Bu patolojiler KY ile bir arada bulunabilir ve KY sendromunu şiddetlendirebilir.

2.1.3. Epidemiyoloji

Kalp Yetersizliği gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülen, toplum sağlığı ve maliyet açısından önemli boyutlara ulaşan bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde yaşlanmaya bağlı olarak KY insidansı artmaktadır (4). Günümüzde avrupada KY insidansı tüm yaş gruplarında yaklaşık 3/1000, yetişkinlerde yaklaşık 5/1000 olarak izlenmektedir (5).

Semptomatik KY prevalansı yetişkinlerde %1-2 oranında görünmektedir (4). Çalışmalar genellikle tanısı kesinleşmiş KY vakalarını içerdiğinden, gerçek prevalansın daha yüksek olması muhtemeldir (6). KY'nin genel prevalansının, kısmen kalp hastalıkları (örneğin aritmiler, miyokardiyal enfarktüsü, kapak hastalığı, vb.) için mevcut tedavilerin hastaların daha uzun süre hayatta kalmalarını sağladığı için artmakta olduğu düşünülmektedir. KY prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Yaş aralıkları baz alındığında 55 yaşından küçüklerde ortalama %1 iken, 70 yaş ve üstü kişilerde %10'un üzerindedir (7, 8). Genel olarak KY'li kişilerin yaklaşık %50'nin DEF-KY ve %50'nin de KEF-KY/ OEF-KY oluşturduğu gözlemlenmiştir. Bu esasen hastanede yatan hastalarda yapılan çalışmalara dayalıdır (9). Avrupa kardiyoloji derneği ayaktan tedavi alan KY hastalarının %60'nın DEF-KY, %24'nün ODEF-KY, %16'nın ise KEF-KY hastası olduğunu bildirmektedir (10). Kadınlar daha uzun yaşam beklentileri nedeni ile KY vakalarının en az yarısını oluşturmaktadır (4).

Türkiye'de yapılan "HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey)" çalışmasının sonuçlarına göre erişkin popülasyonda KY prevalansı %2,9 olarak saptanmıştır. Genel toplumda KY prevalansı her iki cinsiyet arasında benzer olmakla beraber EF<%50 olan hastalarda erkekler, EF≥%50 olanlarda ise kadınlar üstünlük sağlamaktadır. Türkiyede erişkin KY prevalansı daha genç bir nüfus barındırmasına karşın batılı ülkelerden daha yüksektir (11)

2.1.4. Etiyoloji

Kalp yetersizliği nedenlerinin tek bir sınıflandırma sistemi yoktur. KY'ye neden olabilecek kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan farklı patolojiler mevcuttur. Kalp yetersizliği etiyolojisi coğrafi olarak değişiklik göstermektedir. Buna örnek olarak gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon daha baskın faktörlerdir (12). DEF-KY hastalarında miyokardiyal iskeminin KEF-KY hastalarına göre daha fazla olduğu bilinmektedir (13). Buna karşılık yapılan çalışmalarda KEF-KY hastalarında ileri yaş, obezite, kadın cinsiyet, atrial fibrillasyon (AF) ve hipertansiyonun daha ön planda olduğu gözlemlenmiştir (14). KY etiyolojileri:

- Miyokard hastalıkları

  1-İskemik kalp hastalığı

  - Miyokardiyal stunning/hibernasyon
  - Miyokardiyal skar
  - Epikardiyal koroner arter hastalığı
  - Endoteliyal disfonksiyon
  - Anormal koroner mikrosirkülasyon

  2-Toksik hasar

  - Madde kullanımı: alkol, amfetamin, kokain
  - Ağır metal: demir, kobalt, bakır
  - İlaçlar: antidepresanlar, antrasiklinler, trastuzumab, NSAİD
  - Radyasyon

  3-İmmunolojik ve inflamatuar hasar

  - Enfeksiyöz: bakteri, virüs, mantar, parazit (chagas),
  - Nonenfeksiyöz: lenfosittik miyokardit, otoimmün hastalıklar, hipersensitivite ve eozinofilik miyokardit

  4-İnfiltrasyon

  - Malignansi: direkt infiltrasyon ya da metastaz
  - Malignansi dışı: amiloidoz, hemokromatozis, sarkoidozis, Fabry hastalığı, Pompe hastalığı
  - Genetik nedenler: ARVD, HCM, sol ventrikül non compaction, restriktif kardiyomiyopati
  - Metabolik nedenler

  ✓ Hormonal: Diyabetes mellitus, tiroid, paratiroid hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği, Addison hastalığı,

  ✓ Nutrisyonel: Tiamin, karnitin, demir, selenyum eksikliği

- Anormal dolum durumları

  1-Hipertansiyon

  2-Kapak ve yapısal defektler

  - Kazanılmış: mitral, aort, triküspit, pulmoner kapak hastalıkları

- Genetik: konjenital kapak hastalıkları, Atrial septal defekt, Ventriküler septal defekt, Ebstein anomalisi, Büyük arter transpozisyonu,

3-Perikardiyal ve endokardiyal patolojiler: perikardiyal efüzyon, konstruktif perikardit, endokardiyal fibroelastoz

4-Yüksek debili durumlar: anemi, gebelik, tirotoksikoz, sepsis, arteriovenöz fistül

5-Volüm yüklenmesi: böbrek yetmezliği

- Aritmiler

1-Taşiaritmiler: atrial ventriküler aritmi

2-Bradiaritmiler: sinüs nod disfonksiyonu, ileti anormallikleri

2.1.5. Sınıflandırma

Kalp yetersizliği sınıflaması hastalığın prognozu açısından büyük öneme sahiptir. Günümüzde kullanılan farklı sınıflama tipleri mevcuttur. Bunlardan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması sıklıkla kullanılmaktadır. NYHA sınıflaması fonksiyonel sınıflama olup hastalığın gelişimi ve ilerlemesi hakkında bilgi vermemektedir (15). NYHA fonksiyonel sınıflaması tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: NYHA Sınıflaması

	Semptomlar
Sınıf 1	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olmaz.
Sınıf 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma mevcut. Dinlenirken rahat, ancak sıradan fiziksel aktivite beklenenden fazla nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntıya neden olur.
Sınıf 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcut. Dinlenirken rahat, ancak normalden daha az aktivite nefes darlığı, yorgunluk ve çarpıntılara neden olur.
Sınıf 4	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan sürdürememe. İstirahat halinde semptomatik olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

New York Kalp Cemiyeti fonksiyonel sınıflaması bir doktor tarafından yapılan subjektif bir değerlendirmeyi yansıtır ve kullanılan tedaviler sınıflar arasında önemli ölçüde farklılık göstermez. Bu nedenle hastaları hastalıklarının seyrinde güvenilir ve nesnel bir şekilde tanımlayacak ve hastalıklarının her aşamasında benzersiz şekilde uygun olan tedavilerle bağlantılı olacak bir evreleme sistemine ihtiyaç vardır. Amerikan Kalp Cemiyeti/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA)'nin kalp yetersizliğini evreleme yaklaşımı hastalığın gelişim ve ilerlemesinin önemini vurgulamaya yönelik olduğundan NYHA sınıflaması ile birlikte kullanılmasının daha faydalı olduğu düşünülmektedir (16). ACC/AHA KY sınıflaması Tablo 3-te sunulmuştur.

Tablo 3: ACC/AHA KY Sınıflaması

EVRE A	Kalp yetersizliği gelişimi ile güçlü bir ilişkili durumların varlığı nedeniyle KY gelişme riski yüksek olan hastalar. Bu hastalarda perikard, miyokard ve kalp kapaklarında tanımlanmış yapısal veya fonksiyonel anormallikler yoktur ve hiçbir zaman KY belirtileri ve semptomları göstermemişlerdir. Örneğin; diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kardiyotoksik ilaç tedavi öyküsü, alkol kötüye kullanımı öyküsü, romatizmal ateş öyküsü, ailede kardiyomiyopati öyküsü
EVRE B	Kalp yetersizliği gelişimi ile güçlü bir şekilde ilişkili olan fakat hiçbir zaman KY belirtileri veya semptomları göstermeyen yapısal kalp hastalığı gelişmiş hastalar. Örneğin; sol ventrikül hipertrofisi veya fibrozisi, sol ventrikül dilatasyonu, asemptomatik kalp kapak hastalıkları, geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü
EVRE C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili hali hazırda ya da önceden KY semptomları olan hastalar
EVRE D	İlerlemiş yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal tıbbi tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları olan ve özel müdahaleler gerektiren hastalar. Örneğin; devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp nakli bekleyen, semptomların giderilmesi için evde sürekli intravenöz tedavi alan veya mekanik dolaşım destek cihazı uygulanan hastalar

Akut koroner sendrom sonrası gelişen dekompanse KY bulgularının derecelendirilmesi Killip sınıflaması ile yapılmakta olup 30 günlük mortalitenin önemli bir göstergesidir (17). Killip sınıflaması Tablo 4-te sunulmuştur.

Tablo 4. Killip sınıflaması

	Kilinik özellikler
Sınıf 1	Kalp yetersizliği klinik bulguları yok
Sınıf 2	Kalp yetersizliği. Klinik bulgular arasında akciğerde raller, üçüncü kalp sesi ve artmış juguler venöz basınç bulunur.
Sınıf 3	Akut pulmoner ödem.
Sınıf 4	Kardiyojenik şok. Belirtiler arasında hipotansiyon (sistolik basınç 90 mmHg veya daha az), oligüri, siyanoz ve terleme gibi periferik vazokonstriksiyon bulguları yer alır.

2.1.6. Tanısal Değerlendirme

2.1.6.1 Belirti ve bulgular

Kalp Yetersizliği tanısı, özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Semptomlar genellikle spesifik değildir ve bu nedenle KY ile diğer hastalıklar arasında ayrım yapılmasına yardımcı olmaz (Tablo 5). KY tanısı konulabilmesi için nefes darlığı, egzersiz intoleransı veya periferik ödem gibi belirti ve bulgular ile kardiyak disfonksiyon kanıtının birlikte gösterilmesi önemlidir (18)

Tablo 5. Kalp yetersizliği belirti ve bulguları

Belirtiler	**Bulgular**
Tipik	Daha özgül
Nefes darlığı Paroksismal nokturnal dispne Ortopne Egzersiz toleransında azalma Ayak bileği ödemi Halsizlik, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması, yorgunluk	Juguler venöz dolgunluk artışı Hepatojuguler reflü Apikal vurunun sola kayması Üçüncü kalp sesi (S3 gallop ritmi)
Daha az tipik	Daha az özgül
Gece gelen öksürük Hışıltı (wheezing) İştahsızlık Şişkinlik hissi Depresyon Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) Çarpıntı Senkop Baş dönmesi Bendopne (öne eğilmekle nefes darlığı olması) (19)	Kilo artışı (>2kg/hafta) Kilo kaybı (ileri evrede) Kardiyak üfürüm Kaşeksi Periferik ödem Taşikardi Düzensiz nabız Daralmış nabız basıncı Akciğer krepitasyonu Plevral efüzyon Takipne Cheyne stokes solunumu Hepatomegali Asit Oligüri Soğuk ekstremite

2.1.6.2 Laboratuvar tetkikleri

Kalp yetersizliği şüphesi olan hastalarda serum üre nitrojen (BUN), serum kreatinin, elektrolitler, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, açlık lipit profili, transferrin satürasyonu, tam kan sayımı KY'yi diğer hastalıklardan ayırt etmek ve tedaviyi yönlendirmek açısından önemlidir. Seçilmiş hastalarda amiloidoz, hemakromatozis, feokromositoma, romatolojik hastalıkları gibi hastalaıklardan şüphe edildiği durumlarda bunlara yönelik tanısal testler yapılmalıdır (20)

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları KY'yi düşündüren semptomları olan hastalarda, özellikle akut olmayan durumlarda ilk tanı testi olarak

kullanılabilir. Normal plazma natriüretik peptid (NP) konsantrasyonları olan hastalarda KY olası değildir. Yükselmiş NP'ler KY tanısını destekler, hastalığın prognozu için yararlı olabilir ve ileri kardiyak incelemeye rehberlik edebilir. Bununla birlikte yüksek NP konsantrasyonu oluşturabilecek hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan nedenlerin olması göz önünde bulundurulmalıdır (21,22). Ayrıca AF, ileri yaş, akut veya kronik böbrek yetersizliği gibi durumlar da NP'yi yükselten faktörlerdir (23). Diğer taraftan obez hastalarda NP konsantrasyonları orantısız şekilde düşük olabilmektedir. (24). Akut olmayan durumda normalin üst sınırları B tipi natriüretik peptid (BNP) için 35 pg/mL, N-terminal pro B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) için 125 pg/mL, mid-regional atrial natriüretik peptid (MRproANP) için 40 pg/mL'dir (25,26,27). Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL, BNP için 100 pg/mL ve MRproANP için 120 pg/mL'dir (28).

2.1.6.3. Elektrokardiyografi (EKG)

Elektrokardiyografi KY şüphesi olan hastada bakılması gereken en önemli tetkiklerden birisidir. Elektrokardiyografinin (EKG) normal olması KY tanısını dışlamamaktadır (18). KY şüphesi olan hastalarda EKG nonspesifik bulgular içerebilir (29,30). Bu bulgular KY etiyolojisi hakkında bilgi vermesinin yanı sıra tedavi için de yol gösterici olabilir (AF'de antikoagülasyon, QRS genişliğine göre CRT, bradikardi için pacemaker gibi). İntraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi ve QT süresi prognozla ilişkili EKG bulgularıdır.

2.1.6.4. Göğüs radyogramı

Kalp yetersizliği tanı ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde göğüs radyogramı önemli yer tutmaktadır. Göğüs radyogramı pulmoner konjesyon, kardiyomegali gibi KY'nin destekleyici bulgularını saptamasının yanı sıra diğer nefes darlığı oluşturabilecek akciğer hastalıklarının belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Kardiyomegali önemli bir bulgu olmasına rağmen ciddi sol ventrikül disfonksiyonunda her zaman görülmez (30)

2.1.6.5. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)

Kardiyak manyetik rezonans hem sağ hem de sol ventriküllerin kütle, hacim ve fonksiyonlarının ölçümlerinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca non-diagnostik ekokardiyografik çalışmalarda ve konjenital kalp hastalıklarınnda iyi bir alternatif yöntemdir (31,32). Bunların yanı sıra kardiyak manyetik rezonans (KMR) infiltratif kardiyak hastalıklar, Fabry hastalığı, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis,

nonkompakt kardiyomiyopati gibi durumlarda miyokard dokusunun değerlendirilmesi için önerilmektedir. KMR, miyokard fibrozunu T1 haritalaması ile birlikte geç gadolinyum artışı (LGE) kullanarak değerlendirmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir ve KY etiyolojisinin belirlenmesi için yararlı olabilir (31,33).

2.1.6.6. Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği ekokardiyografi laboratuvarında karşılaştığımız en yaygın başvuru nedenlerinden biridir. Ekokardiyografi kardiyak anatomi (örn. hacim, kütle) ve işlevler (örn. duvar hareketleri, sol ventrikül (SV) işlevleri, sağ ventrikül (SağV) işlevleri, perikard, pulmoner arter basıncı,) ile ilgili bilgiler sağlamaktadır. Standart yetişkin ekokardiyografi muayenesi Mmode, 2D ve Doppler görüntüleme kombinasyonundan oluşur (20).

Kalp yetersizliğinde ekokardiyografi ile yapılan değerlendirmeler:

İki boyutlu ve "M-Mod" ekokardiyografi:

•Sol ventrikül volümleri, çapları ve ejeksiyon fraksiyonu

•Mitral E dalgasının interventriküler septumdan uzaklığı

•Sol ventrikül kitlesi

•Sol ventrikülün fonksiyonlarının değerlendirilmesi

•Duvar hareket skorlama sistemi

Doppler ekokardiyografi:

Kalp Atım hacmi ve kalp debisi

•Miyokard performans indeksi (MPİ, "Tei indeks")

•Dp/dt

•Renkli doku Doppler ekokardiyografi

"Strain" ve "strain hız" görüntüleme:

•Doku Doppler "strain" ve “strain hız” görüntüleme

•İki boyutlu "strain" görüntüleme:

•"Speckle Tracking" (noktasal takip) görüntüleme

•"Velocity Vector Imaging (VVI)" (Hız vektör görüntüleme)

Sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde SVEF, kapak işlevlerine hacimlere, ön yüke, ard yüke ve kalp hızına bağlı olduğu için bir kasılma göstergesi değildir ve atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Bu yüzden EF klinik bağlamda yorumlanmalıdır.

Ejeksiyon fraksiyonunu birkaç yöntem ile değerlendirmek mümkündür. Bunlardan ilk olanı görsel (eye balling) değerlendirmedir. Görsel değerlendirme sübjektiv olduğu için operatörün deneyimine bağlıdır. Teicholz ve Quinones yöntemleri EF'yi doğrusal boyutlardan hesaplamaktadır. Bu yüzden bölgesel SV işlev bozukluklarında hatalı sonuçlar doğurabilmekteler. EF değerlendirmede bir diğer yöntem modifiye biplan Simpson yöntemidir. Bu yöntem SV diyastol sonu hacmini, sistol sonu hacmini ve EF'yi ölçmede kullanılan önemli 2D yöntemdir ve SV'nin doğrusal boyutlarından etkilenmez. Ancek, bu yöntem görüntü kalitesinin yetersiz olduğu durumlarda yanlış sonuçlar verebilmektedir. Bu durumlarda kontrast madde kullanımı fayda sağlamaktadır (34)

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluğun SV diyastolik işlev bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden KEF-KY'nin tanısında SV diyastolik işlev bozukluğunun ve buna bağlı artmış SV doluş basınçlarının teşhisi esastır (35)

Birçok hastada SV ve sol atrium (SA) yapısal değişiklikleri normal veya anormal diyastolik fonksiyon arasında ayrım yapmaya yardımcı olabilir. (örn: Kronik AF yokluğunda var olan SA genişleme, uzun süredir SA basıncın yüksek olduğunu göstermektedir. Patolojik SV hipertrofisi artmış SV sertliği ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olabilmektedir).

Diyastolik disfonksiyonu belirlemek için dört parametre ve bunların cut off değerleri önerilmektedir. Doku doppler vasıtasıyla mitral anülüsten ölçülen erken diyastolik miyokardiyal hızlar (e'). Septal e' <7cm/sn, lateral e' <10 cm/sn, ortalama E/e' oranı >14, sol atrial volum indeksi (SAVI)>34 mL/m2 ve pik triküspit yetersizlik hızı (TRV) >2,8 m/sn. Mevcut parametrelerin yarısından fazlası cut off değerlerini karşılıyorsa, SV diyastolik disfonksiyonu mevcuttur.

Diyastolik disfonksiyonun 4 evresi tanımlanmıştır. Evre 1 diyastolik disfonksiyonda anormal relaksasyon olup dinlenme esnasında minimal semptom veya semptomsuz hastalardır. E (erken diyastolik zirve akım hızı) /A (geç diyastolik zirve akım hızı) oranı ≤0,8 ve E ≤50 cm/sn'dir. Bu hastalarda SA basıncı ya normaldir ya da düşüktür. SV relaksasyonu azaldığı için izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve mitral E dalga deselerasyon zamanı (DT) artmaktadır. Bu evrede pulmoner ven akımı değişmemektedir. Evre 2 (psödo normalizasyon) diyastolik disfonksiyonda (E/A>0,8 ve <2) mitral akım velositelerinde yalancı normalizasyon örneği ve dinlenme esnasında artmış dolum basınçları vardır. E/A ≤0,8, acak E >50 cm/sn veya E/A >0,8 ve <2 ise,

diyastolik disfonksiyon tanımı için artmış dolum basınçlarını gösteren parametrelerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bunlar TRV, E/e' oranı ve SAVI'den oluşmaktadır. Parametrelerin yarısından fazlası veya tümü cut off değerlerini karşılıyorsa, solA basıncı yüksektir ve evre 2 diyastolik disfonksiyon mevcuttur. Mevcut üç parametreden yalnızca biri cut off değerini karşılıyorsa, solA basınç normaldir. Evre 2'de DT normal aralıkta izlenir. Bununla birlikte pulmoner venöz akımlarda diyastolik dalganın velositesi sistolik dalgadan daha yüksekte görülmektedir. E/A oranı ≥ 2 ise evre 3 diyastolik disfonksiyon mevcuttur. Evre 3'te diyastolik disfonksiyon restriktif geri dönüşümlü dolum örneği tanımlayıp dinlenme esnasında ciddi artmış dolum basınçları saptanır. Bu evrede DT azalmıştır ve pulmoner venöz akımlarda sistolik jet giderek azalır, atriyal kontraksiyon sırasında belirginleşen ters akım gözükmektedir Valsalva manevrası restriktif tip dolumun geri dönüşümlü olup olmaması arasında ayırım yapılmasında fayda sağlamaktadır. Ayrıca normal ve psödonormal tip SV dolumu arasındada ayırım yapılmasında fayda sağlamaktadır. Evre 4 restriktif tip geri dönüşümsüz diyastolik disfonksiyonda yoğun diüreze rağmen ciddi kompliyans bozukluğu olabilir ve ciddi restriktif bulgular saptanabilir. Bu durum ciddi klinik ve hemodinamik tabloya sebep olur (36,37)

Kalp yetersizliği hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer transtorasik ekokardiyografi (TTE) yöntemi "strain" görüntüleme teknikleridir. Bu yöntem bölgesel kalp fonksiyonlarının yanı sıra subklinik ventrikül disfonksiyonunun değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Standart ekokardiyografi ile KY'nin henüz saptanamadığı dönemde bu yöntem tedavi başarısı açısından çok büyük öneme sahiptir (38).

Egzersiz veya farmakolojik stres ekokardiyografi koroner revaskülarizasyon uygun olduğu düşünülen kişilerde indüklenebilir iskeminin değerlendirilmesi için kullanılabilir. Kapak hastalığı, miyokard canlılığı veya açıklanamayan dispnesi olan hastalarda stres ekokardiyografi tanıyı netleştirmeye yardımcı olabilir (39).

2.1.6.7. Nükleer görüntüleme

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi [single-photon emission computed tomography (SPECT)], miyokardiyal iskemi, canlılık, miyokardiyal inflamasyon ve infiltrasyonu değerlendirmek için kullanılabilir ve tanısal olduğu kadar prognostik bilgi de sağlar (40). Teknesyum (Tc) işaretli bisfosfonatlı sintigrafi kardiyak amiloidozu görüntüleme için yüksek hassasiyet ve özgüllük göstermiştir (41). Pozitron emisyon tomografi (PET) iskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir (42).

2.1.6.8. Kardiyopulmoner egzersiz testi

Egzersiz intoleransının kantifikasyonu zordur. Açıklanamayan dispne ve egzersiz intoleransının nedenini belirlemek için kardiyopulmoner egzersiz testi düşünülebilir. Ayrıca kalp nakli ve mekanik dolaşım desteği öncesi rutin değerlendirmenin standart bir parçasıdır (43). Zirve oksijen ihtiyacı 12 ml/kg/dak altı ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altı kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (44).

2.1.6.9. Girişimsel tanı yöntemleri

2.1.6.9.1. Koroner anjiyografi

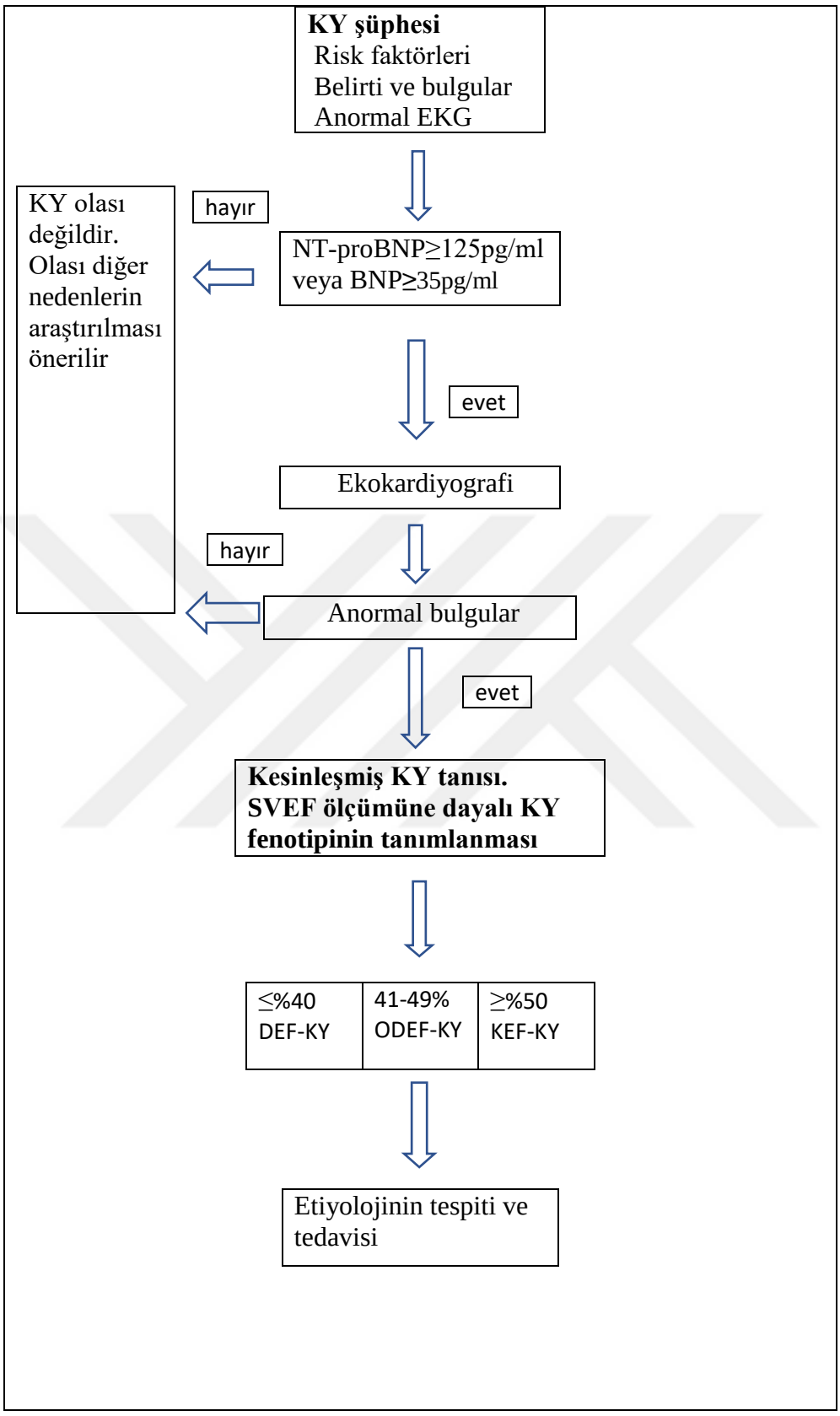
Medikal tedaviye rağmen angina pektoris veya semptomatik ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda koroner anjiyografi düşünülmelidir. KAH olma ihtimali orta-yüksek olan, invaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokard iskemisinin kanıtları olan özellikle DEF-KY hastalarında anjiyografi düşünülmelidir (45).

2.1.6.9.2. Endomiyokardiyal biyopsi

Miyokard biyopsisi, standart tedaviye rağmen hızlı ilerleyen KY hastalarında kendine özgü prognozu olan bir hastalıktan şüpheleniliyorsa ve tanı konvansiyonel yöntemlerle yapılamıyorsa kullanılabilir. Miyokardit ve infiltratif hastalık şüphesi olan hastalarda endomiyokardiyal biyopsi tanıyı doğrulamak için gerekebilir (46).

2.1.6.9.3. Sağ kalp kateterizasyonu

Katater ve görüntüleme teknolojilerindeki gelişmeler ile günümüzde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) işlemi kolay, tanısal değeri ise daha güçlü hale gelmiştir. SKK hemodinami ve dolum basınçlarının kesin olarak değerlendirilmesini sağlar. Bu nedenle, KY'nin konstruktif / restriktif kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı ve yüksek debili durumlara bağlı olduğu düşünülen hastalarda ve tedaviye karar aşamasında kesin ölçümlerin gerekli olduğu durumlarda (kalp transplantasyonu ve mekanik dolaşım desteği için hasta seçimi gibi) kataterizasyon önemli yarar sağlamaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu ayrıca, sistemik hipoperfüzyon, klinik olarak anlamlı hipotansiyon, inotrop tedaviye bağımlılık, önerilen tedavilerin ayarlanmasına rağmen sürekli şiddetli semptomlarla komplike olan KY hastalarında da değerlidir (47)



Şekil 1: Kalp yetersizliğinin tanısal algoritması (47). BNP; B-tipi natriüretik peptid, DEF-KY; Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, ODEF-KY; Orta düzey ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY; Korunmuş ekejsiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KY; Kalp yetersizliği, NT-proBNP: N-terminal proB-tipi natriüretik peptid.

2.1.7. Kalp yetersizliğinde tedavi

Kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda tedavi hedefleri, belirti ve bulguları iyileştirmek, hastane başvuru sayısını düşürmek ve sağkalımı arttırmaktır. KY ilişkili hastane yatışlarının önlenmesinin hastalar ve sağlık sistemi için önemli olduğu bilinmektedir (48). Ölüm oranı ve hastane bavuru sayısındaki azalmanın sebebi olarak etkili tedavilerin KY'nin giderek ilerlemesini önleme başarısı gösterilmektedir. Bu durum, genellikle SV'de dolaşan natriüretik peptit miktarında azalma ve tersine yeniden şekillenme ile koreledir (49,50)

2.1.7.1. İlaç dışı tedaviler

Kalp yetersizliği tedavisindeki ilaç dışı yaklaşım ilkeleri halen önemini korumaktadır. Bunlardan başlıca olanlar hasta ve ailenin eğitimi, diyet, kilo izlemi ve egzersizdir. İlaç dışı yaklaşımlar hasta uyumunun düşük olacağı düşüncesiyle bazen gözardı edilebilmektedir. Ancak bu yaklaşımlara uyumu düşük olan hastaların ilaç tedavisine de uyumları ve sağlayacakları faydanın da düşük olacağı unutulmamalıdır.

Kalp yetersizliğinin tedavisinde ilaç dışı yaklaşımlar (20):

- Hipertansiyon, diyabet ve hiperlipideminin kontrolü
- Sigaranın bırakılması
- Alkolün azaltılması ve bırakılması
- Fazla kiloların verilmesi
- Günlük tuz alımının 2-3 gramı geçmemesi (orta-ileri KY'de<2 gr)
- Fiziksel kondüsyonun korunması ve düzeltilmesi
- Enfeksiyonlara karşı aşılanmak (pnömokok, influenza)
- Günlük sıvı alımının ileri evre KY hastalarında 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılması
- Kortikosteroidler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, non-dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem), sınıf I antiaritmikler, trisiklik antidepresanlar, lityum benzeri ilaçlardan kaçınılması

2.1.7.2. Farmakolojik tedavi

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), beta blokorler (BB), minerolokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), anjiyotensin reseptör neprilisin inhbitörü (ARNI) sakubitiril/valsartan, sodyum glukoz ortak taşıyıcı (SGLT) 2 inhibitörleri (dapaglifozin, empaglifozin), ivabradin, diüretikler, digoksin ve hidralazin-isosorbid dinitrat (H-İSDN) kombinasyonu KY tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış

ilaçlardır. Bunlar arasında mortalite ve morbidite yararı kanıtlanan ACEİ, BB, MRA, ARNI, SGLT2 inhibitörleri sınıf I endikasyon düzeyinde önerilmektedir (47)

2.1.7.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerin, DEF-KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmanın yanı sıra semptomları iyileştirdiği de gösterilmiştir. Semptomatik hastalarda kontrendike olmadıkça ve tolere edildiği sürece maksimum doza kadar titre edilmesi önerilmektedir. Ayrıca asemptomatik SV sistolik disfonksiyonu olan hastalarda da KY gelişimini azalttığı için önerilmektedir.

İleri evre KY'de ACEİ'lerinin klinik yararını yansıtan CONSENSUS çalışmasına ciddi KY bulunan NYHA IV olgular dahil edilmiş ve ilk 6 ayda mutlak mortalite azalması %14,6 olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra anlamlı semptomatik düzelme sağlanmıştır (51).

2.1.7.2.2. Beta bloker tedavi

Beta blokerlerin, DEF-KY hastalarında ACEİ ve diüretik tedaviye ek olarak mortalite ve morbiditeyi azalttığı ve semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (52,53). BB ve ACEİ'lerin semptomatik DEF-KY teşhisi yapıldığı anda birlikte başlanabileceği konusunda görüş birliği vardır fakat ACEİ başlamadan beta bloker ile tedavinin başlatılmasını destekleyen veya aksini iddia eden bir kanıt yoktur (54). BB, klinik olarak stabil hastalarda düşük dozda başlatılmalı ve kademeli olarak tolere edilen maksimum doza kadar yükseltilmelidir. BB, Akut KY hastalarında, hasta hemodinamik olarak stabil hale geldikten sonra hastane şartlarında dikkatli bir şekilde başlanmalıdır. DEF-KY hastalarında yapılan tüm önemli BB çalışmalarında AF'li DEF-KY'li hasta alt grubunda morbidite ve mortalite üzerinde hiçbir fayda göstermemiştir fakat bu hastalarda BB'in riski artırmaması nedeniyle kalp ritmine göre ayrı bir öneride bulunulmaması kararı alınmıştır (55). BB, asemptomatik SV sistolik disfonksiyon ve miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalarda ölüm riskini azalttığı için önerilmektedir.

2.1.7.2.3. Minerolokortikoid reseptör antagonistleri

Minerolokortikoid reseptör antagonistleri (spironolakton ve eplerenon), DEF-KY tanılı hastalarda ACEİ ve BB tedaviye ek olarak mortalite ve morbiditeyi azaltması aynı zamanda semptomları iyileştirmesi nedeni ile önerilmektedir (56,57). MRA'lar aldosteron bağlayan reseptörleri ve farklı afinite dereceleri ile diğer steroid hormon (örn. kortikosteroid ve androjen) reseptörlerini bloke ederler. Eplerenon, aldosteron blokajına daha spesifiktir ve bu nedenle daha az jinekomastiye neden olmaktadır. Böbrek

fonksiyon bozukluğu olan ve serum potasyum konsantrasyonu >5,0 mmol/L olan hastalarda MRA'ların kullanımında dikkatli olunmalıdır (47).

İleri evre KY hastalarında MRA'nın klinik yararına ilişkin en etkili çalışma RALES çalışmasıdır. RALES çalışmasına EF ≤%35 olan ve ACEİ, digoksin, diüretik kullanan 1663 olgu dahil edilmiştir (56). Günlük 50 mg doza kadar yükseltilen spironolakton ile tüm nedenli mortalitede %11,4 mutlak risk azalması tespit edilmiştir. KY'de kötüleşmeye bağlı hospitalizasyonda %35 azalma gösterilmiştir. "Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study" (EPHESUS) çalışmasında akut miyokard infarktüsü sonrası LVEF %40'ın altında olan veya diyabetik hastalarda eplerenon tedavisi başlanması sonrası takiplerinde mortalitede azalma saptanmıştır (57).

2.1.7.2.4. Anjiyotensin reseptör neprilizin inhibitörü

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi ve nötral endopeptidaz sistemine etkili valsartan ve sakubitril kombinasyonundan oluşmaktadır. Valsartan, anjiyotensin reseptörünü (AT1) bloke ederek, anjiyotensin 2'nin AT1 reseptörüne bağlanmasını engellerken, sakubitril de neprilizin enzimi inhibe ederek, natriüretik peptitlerin yıkılmasını önlemektedir (58,59). PARADIGM HF çalışmasında EF≤%40 (çalışma sırasında ≤%35 olarak değiştirilmiş) DEF-KY hastalarında ARNI, ACEİ tedavisine göre kardiyovasküler mortaliteyi, KY'ye bağlı hospitalizasyonu ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi daha fazla azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca düşük dozlarda (hedef dozun %50'si) bile ACEİ'ye göre daha fazla klinik yarar sağladığı rapor edilmiştir (60). Ek olarak sakubitril/valsartan kullanımı loop diüretik gereksiniminde azalmaya olanak sağlamaktadır (61). Sakubitril/valsartan tedavisine başlanılan hastaların yeterli kan basıncı ve GFR≥30 mL/dak/1,73 m2 olmalıdır. Anjiyoödem riskini minimalize etmek için ACEİ tedavisinden sonra en az 36 saatlik arınma süresi gerekmektedir (47).

2.1.7.2.5. Anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri, temel olarak ACE inhibitörünü ve ARNI'i tolere edemeyen semptomatik KY hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için alternatif tedavi olarak önerilmektedir (62). Ancak EF≤%40 olan, ACEİ ve BB ile optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden KY hastalarında anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ilk tercih değildir. Yapılan EMPHASIS-HF çalışmasında, eplerenonun ARB 'üzerine ekleme' tedavilerine göre mortalite ve morbiditede daha büyük bir azalma sağlamasıdır (63).

2.1.7.2.6. Sodyum glukoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri

Son yıllarda KY hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda SGLT2 inhibitörlerinin tedaviye eklenmesinin mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. DAPA-HF çalışması ayakta tedavi gören DEF-KY hastalarında optimal medikal tedavi üzerine eklenen SGLT2 inhibitörü olan dapagliflozin ile plasebo arasında mortalite ve morbidite üzerine uzun dönem etkilerini araştırdı. Çalışmaya optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%40 ve NYHA sınıf II-IV olan hastalar dahil edilmiş. Hastalarda ayrıca yüksek plazma NT-proBNP ve eGFR'nin≥30 mL/dak/1,73 m2 olmasına dikkat edilmiş. Dapagliflozin ile tedavi alan hastalarda birincil sonlanım KY nedeniyle hastane yatışlarda ve kardiyovasküler ölümde %26 azalmayla sonuçlandı (64). Ayrıca dapagliflozinin, semptomatik DEF-KY li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azalttığı, KY semptomlarını hafiflettiği, fiziksel fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği tespit edildi (65). Diyabetli ve diyabetsiz DEF-KY'li hastalarda sağkalım yararları aynı ölçüde görüldü ve HbA1c değerlerinden bağımsızdı (64).

Yapilan EMPEROR-Reduced çalışmasında empagliflozinin aynı hasta grupları üzerinde kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışı %25 azalttığı görüldü (66). Bu nedenle dapagliflozin veya empagliflozin diyabetik durumdan bağımsız olarak DEF-KY'li hastalarda ACE-I/ARNI, BB ve MRA üzerine sınıf 1 endikasyon olarak eklenmesi önerilmektedir. SGLT2 inhibitörlerinin diüretik/natriüretik özellikleri konjesyon belirtilerinin azaltılmasında ek faydalar sağlayabilir ve loop diüretik gereksiniminin azaltılmasına olanak sağlayabilir (67). SGLT2 inhibitörleriyle tedaviye başlama sonrası eGFR'de küçük bir azalma beklenir, ancak bu durum geri dönüşümlüdür ve ilacın zamanından önce kesilmesi önerilmemektedir

2.1.7.2.7. İvabradin

İvabradin sinüs düğümündeki If kanallarını inhibe ederek kalp hızını yavaşlatan bir ilaçtır. Bu nedenle tek bilinen farmakolojik etkisi sinüs ritmindeki hastalara etki etmesidir. Daha önce yapılan çalışmalardan çıkan sonuçlar, ACEİ, BB, MRA tedavisine rağmen halen semptomatik, EF <%35, sinüs ritminde ve kalp hızı >70/dk ileri evre KY olgularda ivabradin tedavisini önermekteydi (68). Ancak Avrupa İlaç Ajansı (EMA) EF <%35 olan ve kalp hızı ≥75/dk olan DEF-KY hastalarında kullanım için ivabradin tedavisini onayladı. Çünkü bu grupta ivabradin, retrospektif bir alt grup analizine dayanarak hayatta kalma avantajı sağladı (69). İvabradin düşünülmeden önce beta bloker tedavisinin başlatılması ve tolere edilebilir en yüksek doza kadar çıkılması önerilmektedir.

2.1.7.2.8.Diüretikler

Kalp yetersizliği olan hastalarda, ACE inhibitörleri, BB, MRA ve SGLT2 inhibitörlerin'den (ve diğer tedavilerden) farklı olarak, diüretiklerin mortalite ve morbiditeye etkileri randomize kontrollü çalışmalarla ispatlanmamıştır. Ancak, diüretikler nefes darlığı ve ödemi rahatlatır ve bu nedenle konjesyon belirti ve bulguları olan hastalarda, EF den bağımsız olarak önerilmektedir. Cochrane metaanalizi, DEF-KY hastalarda, loop ve tiyazid diüretiklerinin, plaseboya kıyasla ölüm riskini ve KY'yi kötüleşmesini azalttığı, egzersiz kapasitesini artırdığı göstermiştir (70). Kıvrım (loop) diüretikleri, tiazidlere nazaran daha yoğun ve kısa süreli diürez üretmektedirler. Bu nedenle kıvrım diüretikleri DEF-KY hastalarında tiazidlere göre daha fazla tercih edilmektedirler. Sinerjistik etkilerinden dolayı bu ilaçların kombinasyonu dirençli ödemin tedavisinde kullanılabilir (1). Ancak bu durumda olumsuz etkilerinin görülme olasılığı daha yüksektir. ARNI, MRA'lar ve SGLT2 inhibitörlerinin de diüretik özelliklere sahip olabildikleri bilinmektedir (71,72). Diüretik tedavisinin amacı en düşük diüretik dozu ile övolemiyi sağlamak ve sürdürmektir. Bazı övovolemik/hipovolemik hastalarda diüretik ilacın kullanımı azaltılabilir veya kesilebilir. Hastalar, konjesyon belirtilerinin izlenmesine ve günlük kilo ölçümlerine dayanarak diüretik dozlarını kendilerinin ayarlamaları konusunda eğitilmelidir (73).

2.1.7.2.9.Digoksin

Kalp glikozitleri AF'li KY hastalarında ventrikül hızını yavaşlatmak için kullanılabilir. Sinüs ritmindeki DEF-KY'li hastalarda, hospitalizasyon riskini azaltmak için digoksin düşünülebilir, ancak rutin olarak beta-blokerlerle tedavi edilenler üzerindeki etkisi test edilmemiştir (74). Son yıllarda DIG çalışmasında yer alan yüksek riskli KY olgularında yapılan alt grup analizleri, digoksinin NYHA III-IV olgularda, EF <%25 olanlarda ve kardiyotorasik oranı>%55 olan olgu gruplarında KY hospitalizasyon ve KY'ye bağlı mortaliteyi anlamlı azalttığını gösterdi (75). Söz konusu subgrup analiz sonuçları standart tedaviye yanıt alınamayan ileri evre KY olgularında digoksinin tedaviye eklenmesinin klinik yarar sağlayabileceğini desteklemektedir. Digoksin yaşlılarda, zayıf, hipokalemik ve yetersiz beslenen kişilerde kullanılırken dikkatli olunmalıdır (76).

2.1.7.2.10. Hidralazin-İsosorbid dinitrat

Yapılan bazı klinik çalışmalar, H-İSDN kombinasyonunun mortaliteyi ve KY yatışlarını azalttığı, semptom ve egzersiz kapasitesini ve ventriküler fonksiyonu düzelttiğini desteklemektedir. Siyah ırktan olan hastalar üzerinde yürütülen çalışmada,

H-İSDN kombinasyonunun standart tedaviye eklenmesinin, DEF-KY'li NYHA sınıf III-IV hastalarda mortaliteyi ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azalttığını gösterdi. Bu sonuçlar, standart tedaviye yanıt alınamayan veya standart ilaçlara intoleransı olan ileri evre KY olgularında H-İSDN'nin klinik yararlar sağladığını desteklemektedir (77).

2.1.7.3. Kalp yetersizliğinde kardiyak ritim yönetimi

2.1.7.3.1. İmplante edilen defibrilatörler (ICD)

Kalp yetersizliğinde ani ölümün önlenmesi önemli hedeflerden biridir. ICD implantasyonu kardiyak arrest geçirmiş veya semptomatik ventriküler aritmi öyküsü olan hastalarda mortaliteyi azaltır. Bu kişilerden yaşam beklentisi >1 yıl ve fonksiyonel kapasitesi iyi olan hastalara sekonder koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilir (78,79). Yaşam beklentisi >1 yıl ve fonksiyonel kapasitesi iyi olan, en az 3 ay optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%35 olan NYHA Sınıf II ya da III hastalarda ani ölümü ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi azaltmak için primer koruma amaçlı ICD implantasyonu önerilir (İskemik kalp hastaları için sınıf I, kanıt düzeyi A; iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalar için sınıf II, kanıt düzeyi A önerisiyle) (80,81,82,83)

2.1.7.3.2. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT)

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT), sol ventrikülün geç aktive olan bölümlerinin daha erken uyarılmasını ve atriyoventriküler ileti zamanlamasının optimizasyonu ile kalbin sistolik fonksiyonlarını arttırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir (84). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2021 yılında yayınlanan kılavuzlarına sinüs ritminde, optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%35, QRS süresi≥150 ms üzerinde ve LBBB olan semptomatik hastalarda CRT endikasyonu semptomları iyileştirmek, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için sınıf I/kanıt düzeyi A olarak kabul edilmiştir (85,86). QRS süresi 130-149 ms arasında olan aynı özellikli hastalarda sınıf IIa/kanıt düzeyi B olarak belirlenmiştir (87,88). Ayrıca morbiditeyi azaltmak amacıyla yüksek derecede atrioventriküler blok için ventriküler pacemaker endikasyonu olan DEF-KY hastalarında, NYHA sınıfı ve QRS süresine bakılmaksızın CRT endikasyonu sınıf I/kanıt düzeyi A olarak önerilmektedir. Buna AF'li hastalar da dahildir (89,90). Optimal medikal tedaviye rağmen EF≤%35, QRS süresi≥150 ms üzerinde olan ancak tipik LBBB bulunmayan hastalarda CRT sınıf IIa/kanıt düzeyi B olarak endikasyonla yer almaktadır (85,86). Bu hastalara benzer ancak QRS süresi 130–149 ms arası olan hastalarda CRT endikasyonu sınıf IIb kanıt düzeyi B olarak sınıflandırılmıştır (91,92). Dar QRS'li hastalarda CRT'nin endikasyonu bulunmamaktadır (93,94).

2.1.8. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

2.1.8.1 Tanımı

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, EF≥ %50 olmasına rağmen yüksek SV dolum basıncının sonucu olarak hastalarda KY belirti ve bulgularının olduğu klinik bir sendromdur (95). Tanı kriterleri tablo 6.da gösterilmiştir.

Tablo 6. KEF-KY tanısı

Kalp yetersizliği belirti ve bulgularının olması
SVEF≥ %50 olması
Natriüretik peptid değerlerinde yükseklik (BNP> 35 pg/mL ya da NT-proBNP>125 pg/mL)
SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun ekokardiyografi ya da kardiyak kateterizasyon yöntemiyle ölçülmesi

BNP: B-tipi natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal proB-tipi natriüretik peptid, SV: Sol ventrikül, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon Fraksiyonu,

Ekokardiyografide diyastolik disfonksiyon kanıtları olan fakat KY belirti ve bulguları olmayan hastalar KEF-KY kriterlerini karşılamamaktadır (96). Tablo 7'de KEF-KY ayırıcı tanılardan bahsedilmiştir.

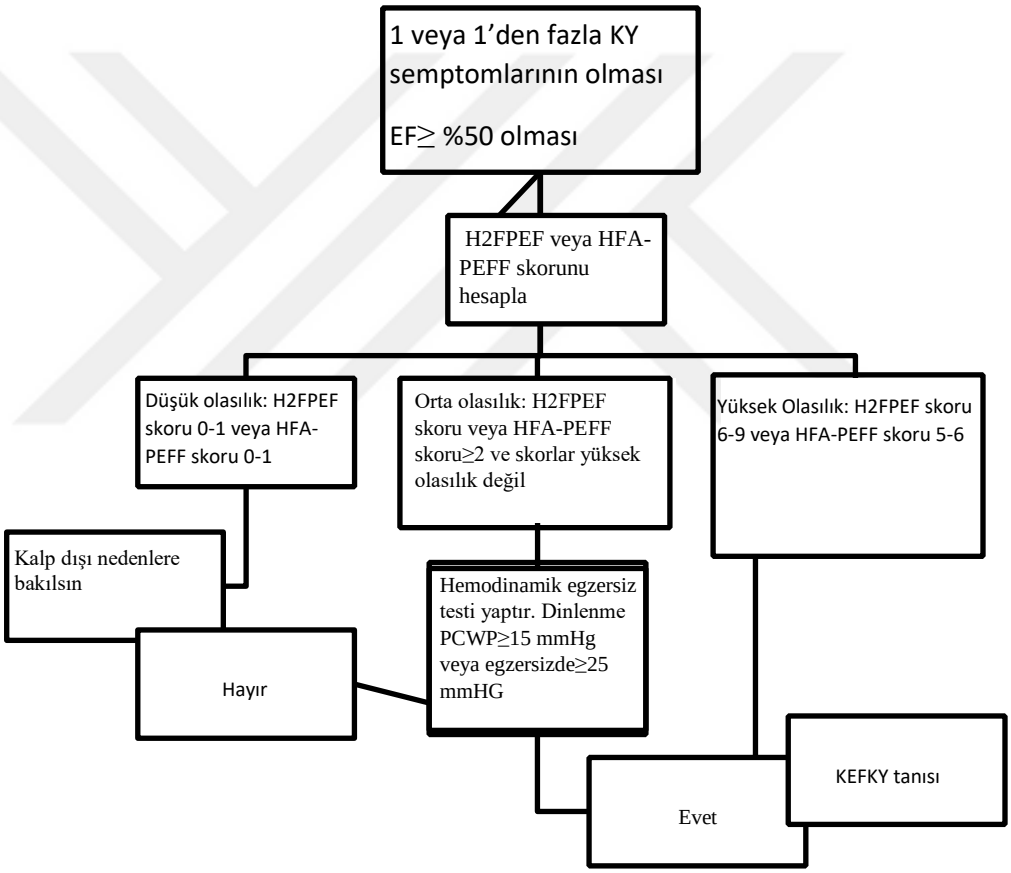
Tablo 7. KEF-KY ayırıcı tanısı (97)

Restriktif kardiyomiyopatiler
Hipertrofik kardiyomiyopati
Nonkompaksiyon kardiyomiyopati
Valvüler nedenler
Sağ kalp yetersizliği
Perikardiyal hastalıklar
Kalpte veya büyük damarlarda obstrüktif sebepler
Yüksek outputlu KY
Reversible SV sistolik kasılma kusuru

2.1.8.2. Tanı algoritması ve skorlamaları

Hastanın öyküsünün, belirti ve bulgularının ilk klinik değerlendirmesinden sonra KEFKY tanısı için aşağıdaki yaklaşım önerilmektedir. KEF-KY tanısının belirlenmesinde 2 adet skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlar H2FPEF ve HFA-PEFF skorlama sistemleridir. H_2FPEF skorlama sisteminde 0 ila 9 arasında puanlama

yapılırken HFA- PEFF skorlama sisteminde 0 ila 6 arasında puanlama yapılmaktadır. H2FPEF ve HFA-PEFF puanı 0 veya 1 olan hastalarda düşük KEF-KY olasılığı düşünülmektedir. Düşük puan alan hastalarda, semptomların genellikle kalp dışı bir nedene bağlı olduğu düşünülmektdir. Ancak, kalp dışı nedenler için yapılan detaylı değerlendirmeden sonra semptomların nedeni bulunmazsa, KEF-KY olup olmadığını belirlemek için hemodinamik egzersiz testi önerilmektedir. H2FPEF ve/veya HFA-PEFF puanı ≥2 olan hastalar KEF-KY açısından orta olasılık olarak kabul edilmekte olup**,** bu hastalarda direkt kardiyoloji konsültasyonu ve hemodinamik egzersiz testi yapılması önerilmektedir. H2FPEF skoru 6-9 arası ve HFA-PEFF skoru 5 veya 6 olanlar yüksek KEF-KY olasılığı ile ilişkilendirilmiştir ve tanısal olarak kabul görmektedir.



Şekil 2: KEFKY tanı algoritması (98).

H2FPEF skoru, daha çok klinik değişkenlere göre belirlenen puanların toplamından oluşmaktadır. Puan aralığı 0 ila 9 arası olarak belirlenmiştir (99). Vücut kitle indeksi >30 kg/m2 olan kişiler 2 puan, Hipertansiyon tanısı olup iki veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanan kişiler 1 puan, paroksismal veya dirençli AF'si olan kişiler 3 puan, doppler ekokardiyografide pulmoner arter sistolik basıncı (PABS) >35 mmHg olan kişiler 1 puan, 60 yaş üstü olan kişiler 1 puan, doppler ekokardiyografide dolum

basıncı ölçümünde E /e'>9 olan kişiler 1 puan almaktadırlar. HFA-PEFF skoru ise, hastaların fonksiyonel, morfolojik ve biyobelirteç kriterlerinin değerlendirilmesine dayalıdır (100). Her belirteçten en fazla 2 puan alarak toplam puan aralığı 0 ila 6 arasında olmaktadır.

Fonksiyonel parametreler doppler ekokardiyografi ile ölçülmektedir. Majör kriterlerden 1 ve daha fazlası varsa 2 puan almaktatadır. Majör kriterler bu şekildedir; septal e'<7 cm/sn, lateral e'<10 cm/sn, E/e' oranı≥15, TRV >2,8 m/s (PABS >35 mmHg). Minör kriterlerden ise 1 ve daha fazlası varsa 1 puan almaktadır. Minör kriterler bu şekildedir; E/e' oranı 9-14, global longitudinal strain (GLS) <%16.

Morfolojik parametreler ekokardiyografi ile yeterli kalitede ölçüm sağlanamazsa KMR ile ölçülmektedir. Majör kriterlerden 1 ve daha fazlası varsa 2 puan almaktadır. Majör kriterler bu şekildedir; Sol atriyal volüm indeksi (SAVI) >34 mL/m2, Sol ventrikül kitle indeksi (SVMI) ≥149 g/m2 (erkekler) veya ≥122 g/m2 (kadınlar) ve rölatif duvar kalınlığı (RWT) >0,42. Minör kriterlerden ise 1 ve daha fazlası varsa 1 puan almakta olup minör kriterler bu şekildedir; SAVİ 29 ila 34 mL/m2 arası, SVMI >115 g/m2 (erkekler) veya >95 g/m2 (kadınlar), RWT >0,42, SV duvar kalınlığı ≥12 mm olmasıdır.

Biyobelirteçler hastanın kalp ritminin sinüs ritminde veya AF'de olduğuna bağlı olarak farklı serum NP seviyeleri kullanılmaktadır. Majör kriterlerden 1'i varsa 2 puan almaktadır. Major kriterler bu şekildedir; Sinüs ritminde NT-proBNP >220 pikogram/mL veya BNP >80 pikogram/mL, AF'de ise NT-proBNP >660 pikogram/mL veya BNP >240 pikogram/mL. Minör kriterlerden 1'i varsa 1 puan almaktadır. Minör kriterler bu şekildedir; Sinüs ritminde: NT-proBNP'nin 125-220 pikogram/mL aralığında veya BNP'nin 35-80 pikogram/mL aralığında, AF'de ise: NT-proBNP'nin 365-660 pikogram/mL arasında veya BNP'nin 105-240 pikogram/mL aralığında olmasıdır.

2.1.8.3. Patofizyolojisi

Diyastol evresi; izovolümetrik relaksasyon, hızlı dolum, diyastaz ve atriyal kontraksiyon fazlarından meydana gelmektedir. Normalde, hızlı dolum fazı, SV hacminin ¾'ünün doluşunu sağlamaktadır. Hızlı dolum fazı, sol kalbin atriyumu ile ventrikül basınçları arasındaki gradiyent farkı nedeniyle oluşmaktadır. Bu gradiyent farkı, SV kompansasyonu, SV diyastolik sonu basıncı, SA basıncı, pulmoner ven basınçları, miyokardiyal relaksasyon ve valvüler mitral alandan etkilenmektedir.

Diyastaz, diyastolün orta kısmında meydana gelmekte olup, bu fazda SV ve atriyal basınçlar eşitlenmektedir. Diyastazın SV volümüne etkisi %5'in altındadır. Atriyal kasılma fazı en son meydana gelmekle beraber dolumun %15-25'ni sağlamaktadır. SV relaksasyon fazı enerji tüketimi ile oluşan fizyolojik durum olup ventrikül dolumunu birbaşa etkiler (101,102). Bu fazda SV basıncı giderek azalır ve diyastol başında atriyum ile ventrikül arasında basınç gradiyenti oluşup kanın SV'e akışı meydana gelmektedir (103). Sağlıklı kişilerde kalbin diyastol evresinde, sempatik aktivite veya dinlenme esnasında SV'ye kan akışı sol atriyumda yüksek basınç olmadan sağlanabilmektedir. KEF-KY varlığında ise sempatik aktivite sırasında SV basınçları azaltılamaz ve dinlenme sırasında da relaksasyon oluşturulamaz (102,104). Bundan dolayı doluş SA basınç artışı ile meydana gelmektedir. Hızlı dolum fazının sonunda SA basıncı düşer ve diyastazda basınçlar neredeyse aynı olur. Diyastol sonunda SA kasılması sonucu yeniden basınç artışı meydana gelir ve kan SV'e dolmaktadır. Atriyal kontraksiyonun ardından relaksasyon meydana gelir ve atriumda olan gradiyentin SV gradiyentinin altına düşmesi sonucu mitral kapaklar kapanır ve diyastol biter. KEF-KY hasta popülasyonunda ventrikül relaksasyon fonksiyonu bozulmuş olup buna bağlı SV diyastol sonu basıncı artmaktadır (105). Basınç artışı sonucu SV üzerinde ve hücrelerde gerçekleşen konsantrik remodelling ve hipertrofinin SV sertliğinin oluşmasında yeri fazladır. Yapıan çalışmalarda, KEF-KY hastalarında SV esneme özelliğinin sağlıklı kişiler ya da SVH olup fakat KY oluşmayan hastalara göre azaldığı görülmüştür (106,107). SV'de relaksasyonun oluşması için kas hücresi düzeyinde aktinin miyozinden ayrışması çok önemlidir. Bunun için diyastolde sarkoplazmik retikulum ATPaz (SERCA) enzimi yardımı ile sitozol içindeki kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma geri alınmaktadır. Beta sempatik reseptörler vasıtasıyla protein kinaz A aracılığıyla fosfolambanın fosforilasyonu oluşturulur ve bu sayede fosfolambanın SERCA üzerindeki inhibisyonu ortadan kalkmış olur. SERCA'nın işlevinin başlaması için temel enzim olan adenozin trifosfat (ATP) gereklidir. KEF-KY hastalarında sempatik sistem ve dolayısıyla ATP'nin hücre içinde azalmasından dolayı SERCA'nın işlevi zayıflar ve SV relaksasyonu azalır (108).

Hücre dışında fazla sayıda fibriler yapı mevcuttur. KEF-KY'de volüm stres yükü sebebinden dolayı kollajen sayısı artar ve fibrozis meydana gelir (109,110). Bu da SV gevşeme bozukluğu oluşturur. Özetle SV relaksasyon azalmasına sebep olan nedenler KEF-KY oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

2.1.8.4. Tedavisi

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği tedavi yaklaşımı tablo 9'da verilmiştir

Tablo 8. KEF-KY tedavisi (111)

Sıvı birikiminin önlenmesi için diüretik tedavisi (sınıf I endikasyon)	Dafaglifozin/emfaglifozin (sınıf I endikasyon)	Etiyolojiye yönelik tedavi (sınıf I endikasyon)

Kalp yetersizliği tedavisinde EF'den bağımsız olarak konjesyona bağlı semptomatik tedavide diüretikler sınıf I endikasyon olarak önerilmektedir. Ancak, diüretiklerin mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi ispatlanamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucu SGLT 2 inhibitörlerinin KEF-KY tedavisinde sınıf I endikasyonla önerilmekte olunup mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkileri bulunmuştur. Ayrıca bu etkilerin hastaların diyabetik durumlarından bağımsız olduğu gözlemlenmiştir (112,113). Etiyolojiye yönelik komorbid durumların tedavisi KY gelişimini önlemekte olup sınıf I endikasyonla önerilmektedir. Tip 2 diyabet ve kronik böbrek yetersizliğinin tedavisi bu kapsamda önem arz etmektedir. SGLT 2 inhibitörlerininTip 2 diyabet ve kronik böbrek yetersizliği hastalarında KY'e bağlı hastane yatışlarını ve kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gözlemlenmiştir (114,115,116). Ayrıca bu hasta gruplarında selektif non-steroid MRA olan Finerenon KY'e bağlı hastane yatışını azalttığı için sınıf I endikasyonla olarak önerilmektedir (117,118,119,120)

2.2. SİSTEMİK İMMUN-İNFLAMASYON İNDEKSİ

Yüksek tekrarlama oranı veya mortalite riski altındaki hastaları belirlemek için çeşitli inflamasyon ve immün temelli prognostik skorlar geliştirilmiştir. Ancak bu skorlar, bireyin inflamatuvar durumunu ve immün sistemini kapsamlı bir şekilde yansıtamamıştır. Bu nedenle, lenfosit, nötrofil ve trombosit sayılarına dayalı, SII olarak tanımlanan yeni bir indeks geliştirildi. SII lokal bağışıklık cevabının ve sistemik inflamasyonun mükemmel bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (121)

Sistemik immün inflamasyon indeksi P x N/L oranı (SII=PxN/L) ile hesaplanmaktadır. Burada P ve N/L, sırasıyla periferik trombosit sayısı ve nötrofil-lenfosit oranıdır. Nötrofiller, trombositler ve bunların ürettikleri sitokinler esas olarak non-spesifik bağışıklık sistemi ile ilişkiliyken, lenfositlerin esas olarak spesifik bağışıklık sistemi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tek bağışıklık hücrelerinin mutlak sayısıyla karşılaştırıldığında SII vücudun iltihaplanma durumunu yansıtmada daha iyi bir temsile sahiptir. İlk olarak SII ile bazı kanser gruplarının prognozu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (122,123). İnflamasyon ile kalp-damar hastalıkları arasında yakın bir ilişki varlığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar inflamatuar faktörlerin aterosklerozun oluşumunda ve gelişiminde rol oynadığını (124), kalp yetersizliği ve kalbin yeniden şekillenmesiyle belirli bir ilişkisi olduğunu göstermiştir (125,126). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar sonucu SII'nin inme ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesi ve prognozu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (127,128).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 5 Nisan 2022 tarihli 2022/7/579 karar numaralı Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı ile başlatıldı. Çalışmaya SBÜ Koşuyolu YİEA hastanesine 01,05,2022-01,05,2023 tarihleri arasında akut dekompansasyon sebebi ile hastane acil servis başvurusu olan 40 hasta ve kontrol için poliklinik başvurusu olan KEF-KY tanısı alan 40 hasta, toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmamızda KEF-KY tanısı 2021 ESC Kalp Yetersizliği klavuzu (47) önerileri doğrultusunda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının eşlik ettiği ve SVEF≥ %50 olan hastalarda; natriüretik peptid düzeyinde yükselmeye eşlik eden sol ventrikül hipertrofisi ve /veya sol atrial dilatasyon ve /veya diyastolik disfonksiyondan birinin bulunması olarak konulmuştur. 18 yaş altı olanlar, gebeler, diyalizan hastalar, orta ileri aort kapak darlığı, orta ileri mitral kapak darlığı, beyaz küre (WBC) sayılarını değiştirebilecek koşullara sahip hastalar (hematopoetik bozukluklar, aktif malignensi, kronik inflamatuar hastalıklar, otoimmün hastalıklar, aktif enfeksiyon, akut kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, yakın zamanda kemoterapi, radyoterapi veya kortikosteroid kullanımı öyküsü olanlar) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı Başvuru sırasında hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve medikasyonu ile ilgili bilgiler toplandı. Standart 12 derivasyonlu EKG'ler kaydedildi. Elektrokardiyografi incelemesinde bazal kalp hızı, EKG'deki ritim türü, QRS süresi ve voltajı, ileti sistemi defekti varlığı incelendi. Kan alımı yatan hastalardan ilk gün, ayaktan hastalardan ise başvuru anında gerçekleştirildi. Hastaların laboratuvar bulgularından aşağıdaki parametrelere bakıldı.

- BNP ya da NT-proBNP
- BUN
- KREATİNİN
- ALT
- AST
- CRP
- HEMOGRAM (hemoglobin, nötrofil, platelet, lenfosit)

Kapsamlı ekokardiyografi, ticari olarak temin edilebilen bir sistem (EPIQ 7C, X5-1 dönüştürücü, Philips Medical Systems) kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm ölçümler klavuzların (129,130) ölçüm önerilerine göre 2D EKO görüntülemesinden elde edildi. Aşağıdaki parametreler ölçüldü.

- Sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonu (SVEF),

- Sol ventrikül çap ve duvar kalınlıkları
- Erken (E) ve geç (A) diyastolik zirve akım hızları
- Deselerasyon zamanı (DT)
- Sol atrium çapı (SA)
- Sol atrial volüm (SAV)
- Sol atrium volum indeksi (SAVI)
- E/e' oranı (e'-mitral anulus erken diyastolik zirve hızı)
- Pulmoner arter sistolik basıncı (PABS)
- Izovolumik relaksasyon zamanı (İVRT)
- Pik triküspit yetersizlik hızı

Sol atrial volüm indeksi sol atrial volümün alan-uzunluk metodu ile hesapladıktan sonra (A1XA2X0,85/Lmin) vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edildi.

3.1 İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel inceleme için SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Hastalar dekompansasyon sebebi ile hastane acil servis başvurusu olan KEF-KY ve stabil KEF-KY hastaları olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm veriler mean±SD olarak verildi. Değişkenlerin grup ortalamalarının karşılaştırılması için Student T testi kullanıldı. Korelasyon değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi uygulandı. SII'nin hastane yatış tahmini için duyarlılık ve özgüllük değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrisi oluşturuldu ve eğrinin altındaki alan (AUC) hesaplandı. Tüm testler için p değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olup yatarak tedavi alan ve ayaktan gelen hastaların demografik özelliklerinin, laboratuvar ve ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.

Çalışmaya KEF-KY olan 80 hasta alındı. Bu hastaların yarısı (40 kişi) dekompansasyon nedeniyle yatarak tedavi alan hastalar olup ilk grubu oluşturmaktadır. İkinci grubu ise (40 kişi)ayaktan takip ve tedavi amaçlı polikliniğe baş vuran KEF-KY hastaları oluşturmaktadır. Çalışmaya katılanların 26(%32,5)' si erkek, 54(%67,5)'ü kadın olup, iki grup arasında erkek ve kadın dağılımında anlamlı fark saptanmadı(p=0,64). Birinci grupta ortalama yaş 75,05 ± 10,66 iken, ikinci grupta ortalama yaş 72,18 ± 10,26 olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,22). Hipertansiyon, svo öyküsü, girişimsel işlem öyküsü, kby öyküsü her iki grupta benzer olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. KOAH' ı olan hasta sayısı birinci grupta (n=18, %45) ikinci gruba kıyasla (n=3, %7,5) anlamlı olarak yüksekti (p<0,01). Kardiyak ritm açısından birinci grupta AF'li hasta sayısı ikinci gruba kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p<0,01). Hastaların demografik özellikleri tablo-10'de görülmektedir

Tablo 9. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Dermografik parametreler	Yatan hasta (Grup 1)	Ayaktan hasta (Grup 2)	P değeri
Erkek **Kadın**	12(%30) 28(%70)	14(%35) 26(%65)	0,64
Yaş	75,05±10,66	72,18±10,26	0,22
Hipertansiyon	34(%85)	35(%87,5)	0,75
Diyabet	16(%40)	9(%22,5)	0,09
Svo öyküsü	6(%15)	2(%5)	0,14
Girişimsel işlem öyküsü	10(%25)	9(%22,5)	0,87
Kby öyküsü	16(%40)	12(%30)	0,35
Koah öyküsü	18((%45)	3(%7,5)	<0,01
A, fibrillasyon	32(%80)	20(%50)	<0,01

Laboratuvar bulgularında ise yatan hasta grubunda SII (p<0,01), (Şekil 3), C reaktif protein (CRP) (p<0,01), beyaz hücre (WBC) (p<0,01), kreatinin (p<0,01) ve NT-proBNP (p<0,01) değerleri ayaktan hasta grubuna göre anlamlı derece yüksek izlenirken, hemoglobin (p<0,01) ve lenfosit (p<0,01) değerleri anlamlı derece düşük izlenmektedir. Trombosit, neutrofil, alt ve ast düzeyinde iki grup arasında anlamlı farlılık izlenmedi. Hastaların laboratuvar bulguları tablo-11'de görülmektedir

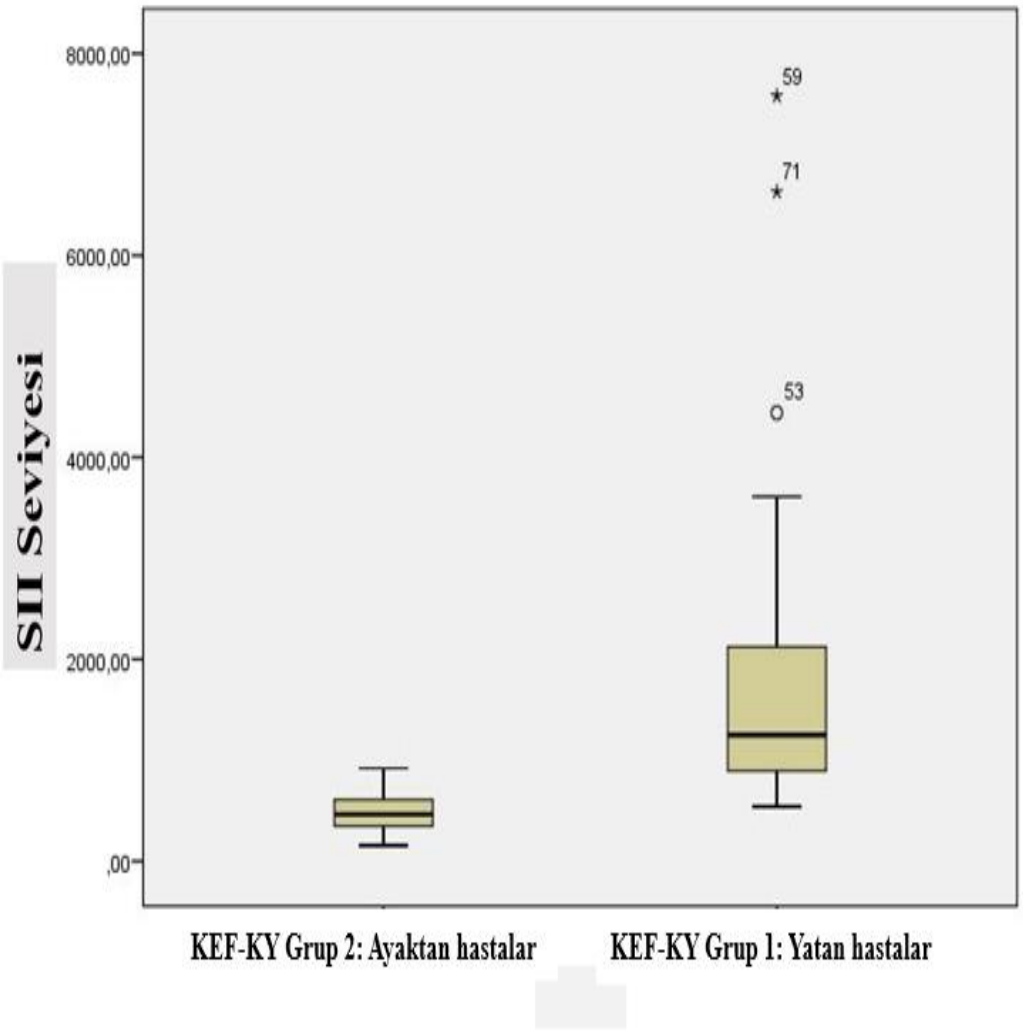
Tablo 10. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar parametreleri	**Yatan hasta (Grup 1)**	**Ayaktan hasta (Grup 2)**	**P değeri**
SII	1800,69±1540,12	491,61±202,99	<0,01
CRP	26,69±36,46	6,31±6,81	<0,01
WBC	8,79±2,99	7,08±1,55	<0,01
Hemoglobin	10,89±1,70	12,52±1,98	<0,01
Trombosit	273,45±117,69	234,32±70,83	0,07
Neutrofil	138,65±3,33	139,67±2,94	0,15
Lenfosit	1,29±0,62	2,07±0,71	<0,01
ALT	19,20±13,63	15,97±6,96	0,19
AST	24,12±12,86	20,94±10,27	0,23
Kreatinin	1,15±0,51	0,87±0,23	<0,01
NT-proBNP	4934,17±6001,42	801,34±725,67	<0,01

ALT; Alanin Aminotransferaz, AST; Aspartat Aminotransferaz, CRP; C-reaktif protein, N-terminal proB-tipi natriüretik peptid, SII; Sistemik immun-inflamasyon indeksi. WBC; Beyaz kan hücresi.

Yatan hasta grubunda interventriküler septum (İVS) (p=0,03), SA (<0,01), SAV (p=0,03), SAVİ (p=0,01), E (p<0,01), E/e' (p=0,03), PABS (p<0,01) değerleri istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek izlenirken, İVRT anlamlı derece düşük izlendi(p<0,01). Diğer ekokardiyografik parametreler düzeyinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p>0,05). Hastaların ekokardiyografi bulguları tablo-12'de görülmektedir.

Şekil 3: Gruplar arasında SII' nin karşılaştırılması. ($p<0.01$)



Tablo 11. KEF-KY nedeniyle hastane yatışı olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

Ekokardiyografik parametreler	Yatan hasta (Grup 1)	Ayaktan hasta (Grup 2)	P değeri
SVEF, cm	57,63±4,38	58,5±5,80	0,45
SVESÇ, cm	2,85±0,42	2,97±0,48	0,24
SVEDÇ, cm	4,60±0,38	4,76±0,41	0,08
İVS, cm	1,24±0,21	1,15±0,14	0,03
PW, cm	1,15±0,16	1,10±0,12	0,09
SA, mm	4,60±0,44	4,27±0,27	<0,01
SAV, ml	97,44±28,87	86,19±12,90	0,03
SAVİ, ml/m2	53,07±16,75	45,61±6,59	0,01
E, m/s	1,05±0,16	0,92±0,19	<0,01
e's, m/s	0,065±0,011	0,067±0,012	0,49
e'l, m/s	0,102±0,022	0,096±0,022	0,23
E/e'	12,90±2,90	11,60±2,88	0,04
RV Tapse, cm	2,20±0,45	2,29±0,34	0,30
DT, ms	151,20±34,32	155,77±34,40	0,55
İVRT, ms	74,73±15,76	92,83±12,57	<0,01
PABS, mmhg	45,75±11,41	38,75±11,42	<0,01

DT; Deselerasyon zamanı, E; Erken diyastolik zirve akım hızı, e'; Erken diyastolik miyokardiyal hız, İVRT; İzovolümetrik relaksasyon zamanı, İVS; İnterventriküler septum, PABS; Pulmoner arter sistolik basıncı, PW; Arka duvar, RV Tapse; Sağ ventrikül triküspit anüler plan sistolik yer değişme, SA; Sol atrium, SAV; Sol atrial volüm, SAVI; Sol atrial volüm indeksi, SVEDÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVESÇ; Sol ventrikül sistol sonu çap

4.2 Korelasyon analizi.

Korelasyon analizi sonucu SII ile SA (r=0,228 p=0,042), E (r=0,262 p=0,019) ve E/e' oranı (r=0,244 p=0,029) arasında zayıf derece, CRP (r=0,574 p<0,01), NT-proBNP (r=0,559 p<0,01) arasında orta derece, sol ventrikül diyastol sonu çap (SVEDÇ) (r=-0,344 p=0,02) arasında ise orta derece ters korelasyon saptanmıştır (Şekil 5). Korelasyon analizi sonuçları tablo 13'te görülmektedir.

Tablo 12. SII indeksinin parametrelerle olan korelasyonu

	r	**p**
CRP	0,574**	<0,01
NT-proBNP	0,559**	<0,01
SVEF, %	0,017	0,884
SA, mm	0,228*	0,042
SAV, ml	0,109	0,338
SAVİ, ml/m2	0,135	0,234
SVEDÇ, cm	-0,344**	0,002
SVESÇ, cm	0,209	0,062
İVS, cm	0,144	0,202
PW, cm	0,108	0,339
E, m/s	0,262*	0,019
e' septal, m/s	0,022	0,847
e' lateral, m/s	0,027	0,810
E/e'	0,244*	0,029
PABS, mmhg	0,198	0,078
RV Tapse, cm	0,083	0,465

CRP; C-reaktif protein, E; Erken diyastolik zirve akım hızı, e'; Erken diyastolik miyokardiyal hız, İVS; İnterventriküler septum, N-terminal proB-tipi natriüretik peptid, PABS; Pulmoner arter sistolik basıncı, PW; Arka duvar, RV Tapse; Sağ ventrikül triküspit anüler plan sistolik yer değişme, SA; Sol atrium, SAV; Sol atrial volüm, SAVİ; Sol atrial volüm indeksi, SVEDÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVEF; Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVESÇ; Sol ventrikül sistol sonu çap

4.3. Regresyon analizi

Hastane yatışını bağımsız predikte eden parametrelerin tespiti için gruplar arasında anlamlı farklılık izlenen CRP, SII, Hemoglobin, Kreatinin, NT-proBNP, WBC' değişkenlerine Binary lojistik regresyon analizi uygulandı. Bu parametrelerden Hemoglobin (p=0,006) ve SII (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Regresyon analizi sonuçları tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 13.Regresyon analizi sonuçları.

Değişkenler	**Exp(B)**	**%95CI**	**P değeri**
Hemoglobin	0,466	0,272-0,801	0,006
SII	1,008	1,003-1,013	0,001

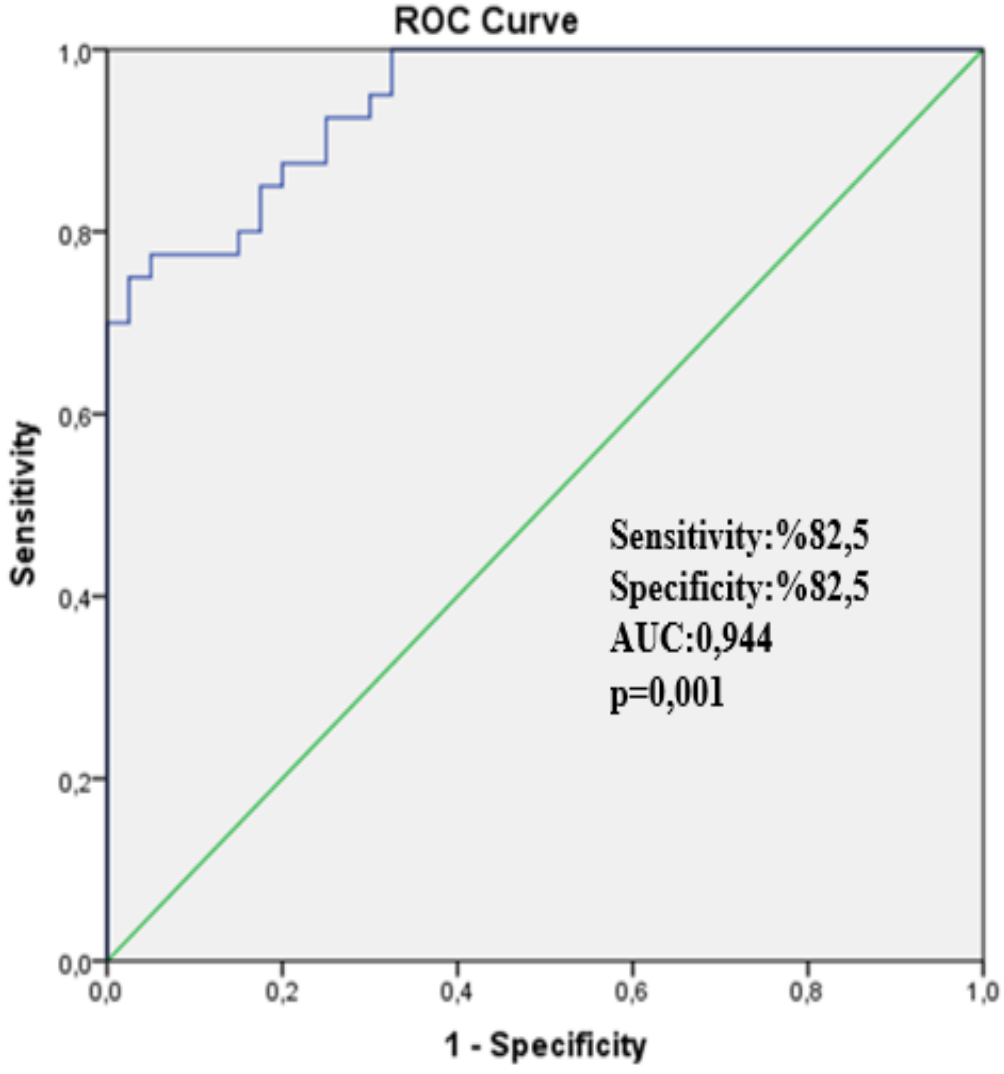
SII; Sistemik immun-inflamasyon indeksi

4.4. ROC analizi

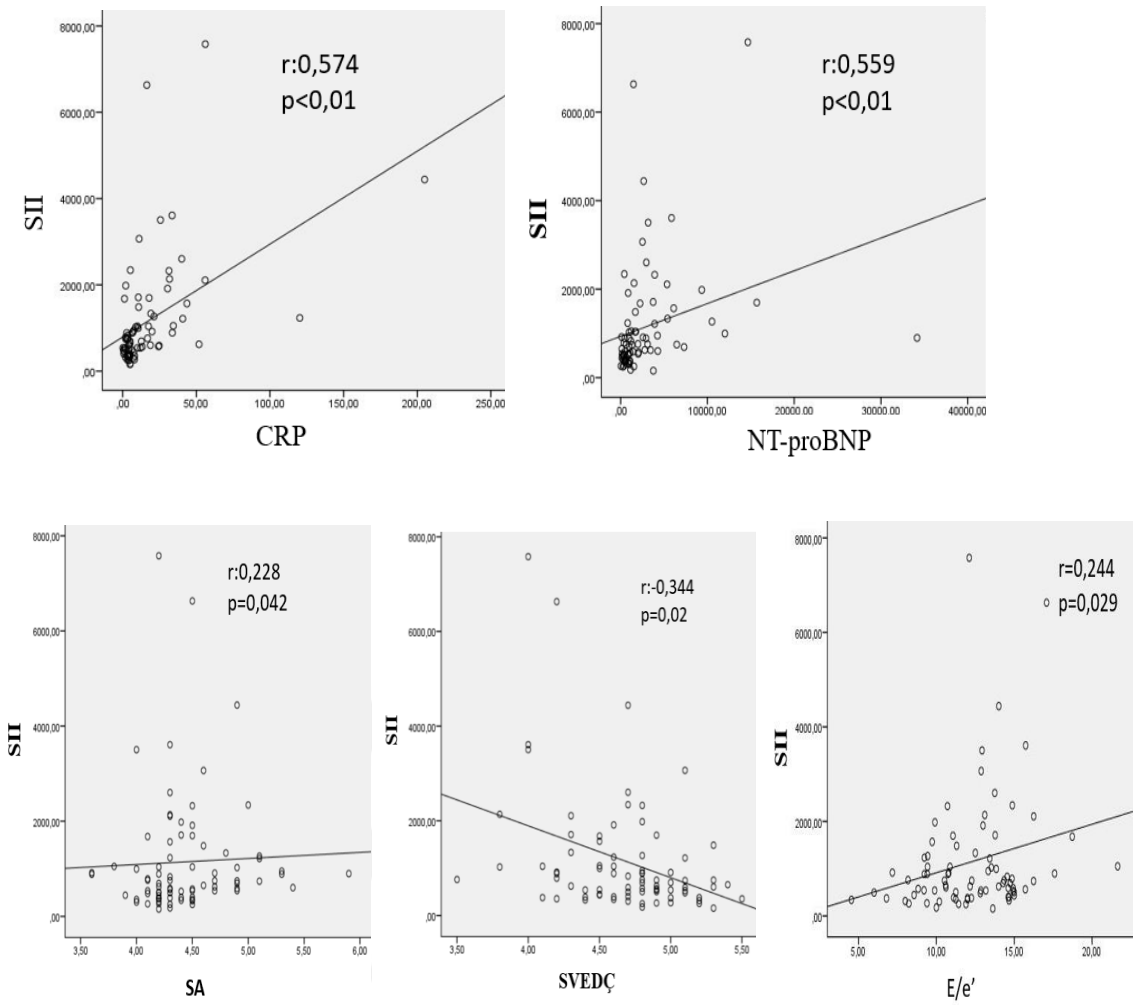
SII'nin hastane yatış tahmini için duyarlılık ve özgüllük değerlerinin belirlenmesinde ROC eğrisi oluşturuldu ve eğrinin altındaki alan (AUC) hesaplandı (Şekil 4). ROC analizi sonuçları tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 14. ROC analizi sonucu

SII'nin kestirim değeri	**Sensivite**	**Spesifite**	**Area**	**%95CI**
743,08	%82,5	%82,5	0,944	0,900-0,987



Şekil 4: Hasta grubunda SII için ROC eğrisi.
SII; Sistemik immuinflamasyon indeksi



Şekil 5: SII'nin CRP, NT-proBNP, SA, SVEDÇ, E/e' ile korelasyonu. CRP: C-reaktif protein, , E/e' (E; Erken diyastolik zirve akım hızı, e'-mitral anulus erken diyastolik zirve hızı). NT-proBNP; N-terminal proB-tipi natriüretik peptid, SA; Sol atrium çapı, SII; Sistemik immun-inflamasyon indeksi, SVEDÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çap.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetersizliği etiyolojisinin ve KY'e bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birinin inflamasyon olduğu düşünülmektedir. İnfalamasyonun EF'den bağımsız KY'nin tüm subgrupları üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir (131). İmmüno-inflamatuar aktivitenin yeni göstergelerinden biri olan SII ucuz, kolay elde edilen, kullanışlı ve noninvaziv bir belirteçdir. SII yalnızca malignitelerde ve otoinflamatuar hastalıklarda değil aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklıların ilerlemesi ve prognozu hakkında da bilgi vermektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda özellikle koroner arter hastalığı ve DEF-KY alanında çalışılmış olup hastalık prognozu ve bazı spesifik parametreler ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilmiştir (128,132,133). Ancak KEF-KY hastalarında bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda KEF-KY hastalarında SII' nin hastaların hastaneye yatışını öngördürücü değeri ve ekokardiyografik parametreleri ile olan ilişkisi ortaya konuldu.

Çalışmamızda demografik özellikler ele alındığında KOAH hastalığı yatan KEF-KY hasta grubunda yüksek bulundu. KOAH, kalp yetersizliği olan hastaların üçte birini etkilemektedir. Mortalite ve tüm nedenlere bağlı hastaneye yatış riskinde %40-60 artışla bu popülasyonda ölüm ve hastaneye yatışın bağımsız bir belirleyicisidir (134,135). Bunun yanı sıra KEF-KY hastalarında hastane yatış süresini, mortalite ve morbiditeyi arttırdığı da yapılan çalışmalar sonucu bilinmektedir (136).

Kardiyak ritm açısından yatan hasta grubunda AF'li hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu. KEF-KY ve AF prevalansı artan sıklıkla bir arada bulunan, ortak klinik özellikleri olan ve bu tanıları olmayan hastalarla karşılaştırıldığında artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olan yaygın durumlardır. Epidemiyolojik çalışmalar, KEF-KY ile AF arasındaki yakın ve karmaşık bağlantıları, paylaşılan risk faktörlerini, KEF-KY'nin doğal seyrinde yüksek AF oluşumunu ve her bir durumun kötü sonuçlara bağımsız katkısını vurgulamaktadır (137). Linssen GC ve ark'nın yaptıkları çalışma sonucu KEF-KY hastalarında AF'nin varlığı, yüksek NT-proBNP düzeyleri ve hastalarda ölüm veya KY nedeniyle hospitalizasyon riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (138).

Çalışmamızda laboratuvar verilerine bakıldığında inflamatuar parametrelerin yatan hasta grubunda yüksek bulunması inflamasyonun KEF-KY hastalığında klinik kötüleşmeyi arttırdığını göstermektedir. Yapılan birçok çalışma sonucu çalışmamıza benzer şekilde yüksek lökosit sayısı KEF-KY hastalarında hastane yatışı ve olumsuz klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (139,140). Lökositler KY patogenezinde önemli bir rol oynamanın yanı sıra inflamasyona, hücre dışı matriks yeniden yapılanmasına ve

onarıcı süreçlere katkılarıyla prognozun da bir göstergesidir (141). İnflamatuar yolun kesin mekanizması bilinmemekle birlikte lökositler TNF-alfa, interlökin-6 ve CRP gibi proinflamatuar sitokinleri salgılatırlar. Bu moleküller miyokard üzerinde doğrudan zararlı etkilere sahip olabilir ve ventrikül fonksiyonunda azalmaya neden olabilir (142). Çalışmamızla benzer şekilde Williams ve ark'nın yaptıkları çalışma sonucu yüksek CRP düzeyinin KEF-KY hastalarında hastane yatışı ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. CRP'nin bağımsız olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu ve yüksek dolum basınçları ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (143). Çalışmamızda yatan hasta grubunda lenfosit sayısı anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Lenfosit sayısı KY için risk sınıflandırılması amacı ile kullanılmaktadır ve lenfositopeni kötü prognoz ile ilişkili olduğundan dolayı büyük öneme sahiptir (144). KY hastalarında lenfositopeni nedeni olarak lenfosit proliferasyonu ve farklılaşmasının aşağı regülasyonu, nörohumoral aktivasyon ve lenfosit apoptozu önemli mekanizmalar olarak gösterilmiştir (145). Çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonucu SII ile CRP artışı arasında orta derecede korelasyon görülmüştür. Bu korelasyon SII' nin KEF-KY hastalarında inflamasyonun iyi bir göstergesi olduğuna işarettir. Ayrıca SII' nin oluşum parametreleri ele alındığında çalışmamızda yatan hasta grubunda lökosit değerlerinin yüksek olması ve lenfosit değerlerinin düşük olması SII indeksini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda yatan hasta grubunda kreatinin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Renal disfonksiyonun KEF-KY hastalarında egzersiz kapasitesini, hastane yatışını ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (146). Segar MW ve ark'nın yaptıkları çalışma sonucu kronik stabil KEF-KY hastalarında kontrol sırasında ayaktan ölçülen renal fonksiyon parametreleri ve serum elektrolitlerindeki yükselmelerin klinik kötüleşme ile orantılı olduğu tespit edilmiştir (147).

Bilindiği üzere natriüretik peptitler KY tanı ve prognozunda altın standart biyomarkerlerdir. Çalışmamızda yatan KEF-KY hasta grubunda NT-proBNP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Miyokardiyal gerilme ve nörohormonal aktivasyonun bir göstergesi olan NT-proBNP, şu anda KY kılavuzlarında yer alan ve KEF-KY hastalarında artan tanısal ve prognostik değeri olduğu gösterilen biyobelirteçtir. Daha da önemlisi, NT-proBNP, EF'den bağımsız olarak KY'de mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir ve belirli bir NT-proBNP seviyesi KY hastalarında ölüm riskinin habercisidir. Çalışmamıza benzer şekilde birçok çalışmada KY hastalarında akut dekompansasyonla artan natriüretik peptid düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlenmiştir (148). Kalp yetersizliğinde tanısal ve prognostik değeri yüksek

olmasına rağmen BNP/NT-proBNP pahalı ve bekleme süresi fazla olması nedeniyle günümüz çalışmalarda farklı biyomarker arayışları oldukça yaygındır. Ayrıca KY' den sorumlu tutulan farklı patofizyolojik yollarla ilişkili yeni biyomarkerların tespit edilmesi tanısal ve prognostik ilave katkılar sağlayabilir. SII indeksi rutin kan testlerinden bakıldığı için ucuz ve çok kullanışlıdır. Çalışmamızda yatan hasta grubunda SII'nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür ve yapılan korelasyon analizi sonucu NT-proBNP artışı ile orta derece korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon, SII indeksinin sadece immun sistemin derecesini değil aynı zamanda nörohumoral aktivasyonu ve akut dekompansasyonu yansıtabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle SII indeksi KEF-KY hastalarında KY şiddetini gösteren yararlı bir biomarker olabilir.

Çalışmamızda yatan hasta grubunda hemoglobin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hastane yatışını bağımsız öngördürücü parametrelerin tespiti için yaptığımız regresyon analizinde hemoglobin düzeyi anlamlı bulunmuştur. KEF-KY hastalarında hemoglobin düşüklüğü hemodilüsyona ya da eritrosit hücre hacminde azalmaya bağlı olabilir (149). KY hastalarında hemoglobin düşüklüğünün başka önemli nedenleri demir eksikliği, kronik inflamasyon, bozulmuş renal fonksiyonlar olabilir (150). Çalışmamıza benzer şekilde O'Meara ve ark'nın yaptıkları çalışma sonucu KEF-KY popülasyonunda anemili kişiler mortalite ve hastane yatışı bakımından yüksek riskli olarak bulunmuştur (151). Aneminin KEF-KY hastalarında kötü prognostik etkisinin farkli mekanizmaları vardır. Bunlardan biri miyokardın düşük oksijenizasyonudur (152). Gupta K ve ark'nın yaptıkları çalışmada anemili KEF-KY hastalarında ventriküler yeniden şekillenmenin diğer bireylere nazaran yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu olumsuz yeniden şekillenmenin mortalite ve hastane yatışını arttırabileceği vurgulanmıştır (153).

Çalışmamızda ekokardiyografik parametreler incelendiğinde SA, SAV, SAVİ, E, E/e' oranı yatan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bilindiği üzere SV diyastolik disfonksiyonu KEF-KY oluşumunda ve konjestif KY semptomlarının gelişiminde en önemli faktörlerden biridir. Ayrıca diyastolik disfonksiyonun kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Sol atrial volüm ve SAVI, kronik diyastolik disfonksiyonu yansıtabilir ve dolum basıncının uzun süreli yükselmesine karşı patofizyolojik bir adaptasyondur (154). SAVİ' deki artışın fonksiyonel kapasitenin bozulmasıyla ilişkili olduğu ve kronik KY hastalarında artan mortalitenin belirleyicilerinden biri olduğu iyi bilinmektedir (155). Rossi A ve akr'nın

yaptıkları çalışma sonucu SA'nın KY hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile bağımsız ilişkisi olduğu gösterilmiştir (156). E ve E/e' oranı artmış SV dolum basıncını göstermektedir. Playford D ve ark'nın yaptıkları bir çalışmada E, E/e' oranı, septal e' hızı ve SAVİ' ile kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (157). Çalışmamızda PABS yatan hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. KEF-KY hastalarında PABS'ın yüksek olması hastalarda fonksiyonel kapasitede bozulma, yeniden hastane yatışı ve ölüm riskini arttırmaktadır (158). Çalışmamızda İVS yatan hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. SolV hipertrofisinin KEF-KY hastalarında basınç artışından dolayı oluşan konsantrik remodelling sonucu gelişmesinin yanı sıra asemptomatik SVH'lı hastalar üzerinde yapılan çalışma sonucu SVH'ın KEF-KY riskini arttırdığı görülmüştür (159). Çalışmamızda yapılan korelasyon analizi sonucu SII ile SA, E, E/e'oranı arasında pozitif, EDÇ arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. Diyastolik disfonksiyonun gelişimi ve ilerlemesi açısından renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ve inflamatuar sürecin kompleks bir rolü vardır. Kısaca RAAS, farklı hücre tiplerinin aktivasyonu ve sitokin ve kemokinlerin salgılanması yoluyla miyokardiyal ve vasküler inflamasyona katkıda bulunur. İnflamasyon miyokardiyal fibrozise ve sertliğe yol açar ve bu da diyastolik fonksiyon bozukluğuna neden olur (160). Bu bilgilerin ışığında çalışmamızdaki bulgular SII' nın diyastolik parametrelerle uyumlu olduğunu göstermekte olup diyastolik disfonksiyonun derecesini yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastane yatışını bağımsız predikte eden parametrelerin tespiti için yapılan regresyon analizi sonucu SII anlamlı bulunmuştur. Sİİ' nin KEF-KY hastalarında %82,5 duyarlılık ve %82,5 özgüllük ile hastane yatışını predikte ettiği tespit edilmiştir.

Sonuç olarak inflamasyonun kalp fonksiyon bozukluğunun ilerlemesine katkıda bulunduğu ve klinik durumun kötüleşmesinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. SII ucuz, kolay elde edilen, kullanışlı ve noninvaziv bir hematolojik biyobelirteç olması nedeniyle KEF-KY'li hastaların klinik değerlendirilmesinde, takibinde ve hastane yatışı öngören risk belirlenmesinde potansiyel bir biyomarker olabilir. KEF-KY hastalarının tedavi süreçlerinde, tedavi etkinliğini izlemede ve farklı patofizyolojik yollara yönelik tedavi geliştirilmesinde değerli bir biyobelirteç olabilir. Bu ilişkilerin ortaya konulabilmesi için çok sayıda klinik araştırmalara ihtiyaç vardır

5.1. SINIRLAMALAR

Çalışmamız tek merkezli bir çalışma olup hasta sayımız geniş öngörülere ulaşmak için kısıtlı miktardaydı. Hastaların dekompanse olmalarından dolayı ekokardiyografik incelemeleri acil servise başvuru esnasında değil akut klinik stabilizasyondan 1 gün sonra yapılmıştır. Bu durum diyastolik ölçüm parametrelerinin derecesini azaltmış olabilir ve çalışma istatistiğini zayıflatmış olabilir. Bu çalışmada SII' nin interlekin 6, TNF-alfa gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişkili ölçümleri ve korelasyonu yapılamamıştır. Çalışmamızdaki hipotezin ve sonuçların desteklenmesi için daha büyük, prospektif, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129–200.

2. Wang TJ. Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977–982.

3. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014;2:97–112.

4. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. Lancet 2018;391:572_580.

5. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker, SJ, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. Eur Heart J 2013;34:1424_1431.

6. van Riet EE, Hoes AW, Limburg A, Landman MA, van der Hoeven H, Rutten FH, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014;16:772-777.

7. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;18:242-252.

8. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, et al. Racial differences in incident heart failure among young adults. N Engl J Med 2009;360:1179-1190.

9. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531-539.

10. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP,et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, midrange and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail 2017;19:1574-1585.

11. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et.al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. Turk Kardiyol Dern Ars.2012 Jun;40(4):298-308.

12. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2018;392:1789-1858.

13. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. Circ Heart Fail 2017;10:e003875.

14. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355(3):251-9.

15. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, et al. Clinical implications of the New York Heart Association classification. J Am Heart Assoc 2019;8:e014240.

16. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Am Coll Cardiol 2009;53(15):e1-90.

17. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967;20:457–464.

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

19. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Martinez MV, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail 2014;2:24–31.

20. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11th edition Saunders, 2018.

21. Gupta DK, Wang TJ. Natriuretic peptides and cardiometabolic health. Circ J 2015;79:1647-1655.

22. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology and clinical relevance of natriuretic peptides. J Cardiol 2011;57:131-140.

23. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail 2019;21:715-731.

24. 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.

25. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-1353.

26. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail 2011;17:729-734.

27. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. Eur J Heart Fail 2019;21:1219-1227

28. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:2062–2076

29. Davie AP, Francis CM, Love MP, Caruana L, Starkey IR, Shaw TR, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ 1996;312:222

30. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. 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.

31. 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.
32. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010;31:794–805.
33. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson 2013;15:92.
34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233–270.
35. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 2011;32:670–679.
36. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Smiseth OA, Byrd BF, Dokainish H, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography 2016;29:277-314
37. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, Abudiab MM, Schutt RC, Kumar A, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. J Am Coll Cardiol. 18 Nisan 2017;69(15):1937-48.
38. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired Systolic Function by Strain Imaging in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction JACC Vol. 63, No. 5, 2014 February 11, 2014:447–56.
39. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009;30:278-289.
40. 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
41. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. JACC Heart Fail 2019;7:709_716.
42. Peix A, Mesquita CT, Paez D, Pereira CC, Felix R, Gutierrez C, et al. Nuclear medicine in the management of patients with heart failure: guidance from an expert panel of the International Atomic Energy Agency (IAEA). Nucl Med Commun 2014;35:818–823.
43. Pinsky DJ, Sciacca RR, Steinberg JS. QT dispersion as a marker of risk patients awaiting heart transplantation. J Am Coll Cardiol 1997;29: 1576
44. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. JACC Heart Fail. 2016;4(8):607–616.

45. Jolicoeur EM, Dunning A, Castelvecchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol 2015;66:2092–2100
46. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:3076–3093.
47. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2021) 42, 3599_3726
48. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail 2002;4:361–371.
49. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). J Am Coll Cardiol 2008;52:997– 1003
50. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang Y, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2002;40:970–975.
51. 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.
52. MERIT-HF Study Group. 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.
53. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9_13.
54. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al, CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005;112:2426_2435.
55. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet 2014;384:2235_2243.
56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999;341:709_717.
57. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11_21.
58. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med.2003;348:1309–1321.

59. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin inhibition in heart failure with reduced ejection fraction: a clinical review. Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther 2015;35:823–837.
60. Vardeny O, Claggett B, Packer M, Zile MR, Rouleau J, Swedberg K, et al. Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) Investigators. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2016;18:1228–1234.
61. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337_341.
62. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003;362:772_776.
63. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. Eur J Heart Fail 2012;14:803–869.
64. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA,et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995_2008.
65. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. Circulation 2020;141:90_99.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. EMPERORReduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med 2020;383:1413_1424.
67. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Belohlavek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. Circulation 2020;142:1040_1054.
68. Borer JS, Böhm M, Ford I, Robertson M, Komajda M, Tavazzi L, et al.; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study). Am J Cardiol 2014;113:497–503.
69. Bohm M, Borer J, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Komajda M, Lopez-Sendon J, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2013;102:11_22.
70. Faris RF, Flather M, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2012;2:CD003838. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149–158.

71. Vardeny O, Claggett B, Kachadourian J, Desai AS, Packer M, Rouleau J, et al. Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial. Eur J Heart Fail 2019;21:337_341.
72. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2019;21:137_155.
73. Rohde LE, Rover MM, Figueiredo Neto JA, Danzmann LC, Bertoldi EG, Simoes MV, et al. Short-term diuretic withdrawal in stable outpatients with mild heart failure and no fluid retention receiving optimal therapy: a double-blind, multicentre, randomized trial. Eur Heart J 2019;40:3605_3612.
74. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525_533.
75. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, Anker SD, van Veldhuisen DJ, Cleland JG, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail 2013;15:551–9.
76. Bavendiek U, Berliner D, Davila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, et al. DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Heart Fail 2019;21:676_684.
77. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. N Engl J Med 2004;351:2049_2057.
78. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. İnvestigators of the AVID, CASH and CIDS studies. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. Eur Heart J 2000;21:2071_2078.
79. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation 2000;102:748_754.
80. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med 2005;352:225_237.
81. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877_883.
82. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. DANISH Investigators. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. N Engl J Med 2016;375:1221_1230.
83. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart 2018;104:144150.
84. Nalbantgil S, Çavuşoğlu Y, Akdeniz B, Altay H, et al. Guide on advanced heart failure Updates Cardiol 2018;1(1):1-79.

85. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001;344:873_880.
86. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C. REVERSE (REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol 2008;52:1834_1843.
87. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J 2013;34:3547_3556.
88. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, et al. Individual patient data network metaanalysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart 2015;101:1800_1806.
89. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, Chung ES, Niazi I, Sherfesee L, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK AF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med 2013;368:1585_1593.
90. Leclercq C, Walker S, Linde C, Clementy J, Marshall AJ, Ritter P, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J 2002;23:1780_1787.
91. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J 2006;27:1928_1932.
92. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med 2009;361:1329_1338.
93. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. N Engl J Med 2013;369:1395_1405.
94. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, Canos DA, O'Callaghan KM, Carpenter JL, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med 2014;174:1340_1348.
95. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(20):2539-50.
96. Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies. Circ Res. 2014;115(1):79- 96.
97. 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(3):500-6.

98. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):559-73.
99. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70.
100. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317.
101. Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, Granzier H, LeWinter MM. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. Circ Res. 2000;87(3):235-40.
102. Cheng CP, Freeman GL, Santamore WP, Constantinescu MS, Little WC. Effect of loading conditions, contractile state, and heart rate on early diastolic left ventricular filling in conscious dogs. Circ Res. 1990;66(3):814-23.
103. Courtois M, Kovács SJ, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. Circulation. 1988;78(3):661-71.
104. Bell SP, Fabian J, Watkins MW, LeWinter MM. Decrease in forces responsible for diastolic suction during acute coronary occlusion. Circulation. 1997;96(7):2348-52.
105. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. Circulation. 2008;117(16):2051-60.
106. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med. 2004;350(19):1953-9.
107. Borbély A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. Circulation. 2005;111(6):774-81.
108. Cinzia Perrino, Sathyamangla V. Naga Prasad, Lan Mao, Takahisa Noma, Zhen Yan, et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. The Journal of Clinical Investigation. 2006,111(6)

109. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Boggs J, Lacy JM, et al. Pressure overload-induced alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in post-synthetic procollagen processing. Circulation. 2009;119(2):269-80.

110. Bradshaw AD, Baicu CF, Rentz TJ, Van Laer AO, Bonnema DD, Zile MR. Age-dependent alterations in fibrillar collagen content and myocardial diastolic function: role of SPARC in post-synthetic procollagen processing. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010;298(2):H614-622.

111. Theresa A. McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S. Gardner, Andreas Baumbach, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal (2023) 00, 1–13

112. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med 2022;387:1089–98.
113. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med 2021;385:1451–61.
114. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383:1436–46.
115. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2023;388:117–27.
116. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. Lancet 2022;400:1788–801.
117. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2020;383:2219–29.
118. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med 2021;385:2252–63.
119. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, Farmakis D, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. Eur J Heart Fail 2022;24: 996–1005.
120. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J 2022;43:474–84.
121. Wang BL, Tian L, Gao XH, Ma XL, Wu J, Zhang CY, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. Clin Chem Lab Med. (2016) 54:1963–9.
122. T. Biswas, K. Kang, R. Gawdi et al., "Using the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) as a mid-treatment marker for survival among patients with stage-III locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)," International Journal of Environmental Research and Public Health, vol. 17, no. 21, p. 7995, 2020
123. P. Marques, F. de Vries, O. M. Dekkers et al., "Pre-operative serum inflammation-based scores in patients with pituitary adenomas," Pituitary, vol. 24, no. 3, pp. 334–350, 2021.
124. K. W. Kim, S. Ivanov, and J. W. Williams, "Monocyte Recruitment, Specification, and Function in Atherosclerosis," Cells, vol. 2021, no. 10, p. 15, 2021.
125. A. Hanna and N. Frangogiannis, "Inflammatory cytokines and chemokines as therapeutic targets in heart failure," Cardiovascular Drugs and Therapy, vol. 34, no. 6, pp. 849–863, 2020.
126. A. Hanna and N. Frangogiannis, "The role of the TGF-β superfamily in myocardial infarction," Frontiers in cardiovascular medicine, vol. 6, p. 140, 2019.
127. D. Hou, C. Wang, Y. Luo et al., "Systemic immuneinflammation index (SII) but not platelet-albumin-bilirubin (PALBI) grade is associated with severity of acute ischemic stroke (AIS)," The International Journal of Neuroscience, vol. 131, pp. 1203–1208, 2021.

128. Y. L. Yang, C. H. Wu, P. F. Hsu et al., "Systemic immuneinflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease," European Journal of Clinical Investigation, vol. 50, no. 5, article e13230, 2020.
129. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1- 39.e14.
130. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, vd. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol. 1986;57(6):450-8.
131. Dick SA, Epelman S. Chronic Heart Failure and Inflammation: What Do We Really Know? Circ Res. 2016 Jun 24;119(1):159-76.
132. Tang Y, Zeng X, Feng Y, Chen Q, Liu Z, Luo H, et al. Association of Systemic Immune-Inflammation Index With Short-Term Mortality of Congestive Heart Failure: A Retrospective Cohort Study.Front Cardiovasc Med. 2021 Nov 12;8:753133.
133. Yuan M, Ren F, Gao D. The Value of SII in Predicting the Mortality of Patients with Heart Failure. Dis Markers. 2022 May 19;2022:3455372.
134. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. 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.
135. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, Weller W, Niefeld M, Herbert R, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:1226–1233.
136. Jain S, Obeid MJ, Yenigalla S, Paravathaneni M, Gadela NV, Singh G, et al. Impact of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Am J Cardiol. 2021 Jun 15;149:47-56
137. Vicious Twins, Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: J Am Coll Cardiol. 2016 Nov 15;68(20):2217-2228.
138. Linssen GC, Rienstra M, Jaarsma T, Voors AA, van Gelder IC, Hillege HL, et al. Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011; 13:1111–20.
139. Engstrom G, Melander O, Hedblad B. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. Circ Heart Fail. 2009;2(3):217–22
140. Bajaj NS, Kalra R, Gupta K, Aryal S, Rajapreyar I, Lloyd SG, et al. Leucocyte count predicts cardiovascular risk in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT Americas. ESC Heart Fail. 2020;7(4):1676–87
141. Shantsila E, Bialiuk N, Navitski D, Pyrochkin A, Gill PS, Pyrochkin V, et al. Blood leukocytes in heart failure with preserved ejection fraction: impact on prognosis. Int J Car-diol. 2012; 155: 337 – 8

142. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term out-comes in acute decompensated heart failure. Am J Cardiol. 2011; 107: 433 – 8
143. Williams ES, Shah SJ, Ali S, Na BY, Schiller NB, Whooley MA, et al. C-reactive protein, diastolic dysfunction, and risk of heart failure in patients with coronary disease: Heart and Soul Study. Eur J Heart Fail. 2008 January; 10(1): 63–69
144. 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 Jul;24(4):451-4.
145. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. Am J Cardiol 2011;107:433–8.
146. Patel RB, Mehta R, Redfield MM, BORLAUG BA, HERNANDEZ AF, SHAH SJ, et al. Renal dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. J Card Fail. 2020;26(3):233-242
147. Segar MW, Patel RB, Patel KV, Fudim M, DeVore AD, Martens P, et al. Association of Visit-to-Visit Variability in Kidney Function and Serum Electrolyte Indexes With Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA Cardiol. 2021 Jan 1;6(1):68-77
148. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. Biochim Biophys Acta. 2013 Dec;1832(12):2442-50.
149. Noumi B, Teruya S, Salomon S, Helmke S, Maurer MS. Blood volüme measurements in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: implications for diagnosing anemia. Congest Heart Fail 2011;17:14–18.
150. Kleijn L, Belonje AM, Voors AA, De Boer RA, Jaarsma T, Ghosh S, Kim J, Hillege HL, Van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Inflammation and anaemia in a broad spectrum of patients with heart failure. Heart 2012;98:1237–1241
151. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. Circulation 2006;113:986–994
152. Sack MN, Rader TA, Park S, Bastin J, McCune SA, Kelly DP, et al. Fatty acid oxidation enzyme gene expression is downregulated in the failing heart. Circulation 1996;94:2837–2842.
153. Gupta K, Kalra R, Rajapreyar I, Joly JM, Pate M, Cribbs MG, et al. Anemia, Mortality, and Hospitalizations in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial) Am J Cardiol. 2020 May 1;125(9):1347-1354.
154. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a mor-phophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation tocardiovascular risk burden.Am J Cardiol2002;90:1284 – 1289
155. Popescu BA, Popescu AC, Antonini-Canterin F, Rubin D, Cappelletti P, Piazza R, et al. Prognostic role of left atrial volume in elderly patients with symptomatic stable chronic heart failure: comparison

with left ventricular diastolic dys-function and B-type natriuretic peptide.Echocardiography. 2007; 24: 1035 – 43

156. Rossi A, Temporelli PL, Quintana M, Dini FL, Ghio S, Hillis GS et al.; on behalf of the MeRGE Heart Failure Collaborators. Independent relationship of left atrial size and mortality in patients with heart failure: an individual patient meta-analysis of longitudinal data (MeRGE Heart Failure). Eur J Heart Fail 2009;11: 929–36.

157. Playford D, Strange G, Celermajer DS, Evans G, Scalia GM, Stewart S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA). European Heart Journal Cardiovascular Imaging (2021) 22, 505-515

158. Juan F. Delgadoa. The Pulmonary Circulation in Heart Failure. Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

159. Ovchinnikov A, Belyavskiy E, Potekhina A, Ageev F. Asymptomatic Left Ventricular Hypertrophy Is a Potent Risk Factor for the Development of HFpEF but Not HFrEF: Results of a Retrospective Cohort Study. J. Clin. Med. 2022, 11, 3885.

160. Sciarretta S, Paneni F, Palano F, Chin D, Tocci G, Rubattu S, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and inflammatory processes in the development and progression of diastolic dysfunction. Clin Sci (Lond). 2009; 116 :467 – 77