T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN, HFpEF SKORLARI (H_2FPEF, HFA-PEFF) VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON PARAMETRELERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

DR. YUNUS EMRE YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN, HFpEF SKORLARI (H_2FPEF, HFA-PEFF) VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON PARAMETRELERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

DR. YUNUS EMRE YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. AHMET SOYLU

KONYA, 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet SOYLU'ya

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, mesleki yeteneklerimizin gelişmesi için örnek olan, deneyimlerini bizimle paylaşan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Akif DÜZENLİ, Prof.Dr. Hakan AKILLI, Prof. Dr. Alpay ARIBAŞ, Doç. Dr. Abdullah İÇLİ, Doç. Dr. Ahmet Seyfettin GÜRBÜZ, Doç. Dr. Yakup ALSANCAK, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Lütfü SERTDEMİR'e

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan; koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, kardiyoloji efor-holter bölümü, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve koroner anjiografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, her zaman ilgi, sevgi ve desteklerini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime,

Asistanlığım süresince nöbetlerime ve iş yoğunluğuma rağmen sonsuz fedakarlık ve sabır gösteren, her zaman yanımda olan ve beni destekleyen biricik eşim ve canım kızıma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

AĞUSTOS 2021 DR. YUNUS EMRE YAVUZ

ÖZET

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA SİSTEMİK VE PULMONER ARTERİYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN, HFpEF SKORLARI (H_2FPEF, HFA-PEFF) VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON PARAMETRELERİYLE OLAN İLİŞKİSİ

Dr. Yunus Emre YAVUZ, Uzmanlık Tezi, KONYA, 2021

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız HFpEF hastalarının rutin kontrolleri esnasında non-invaziv şekilde ekokardiyografik olarak ölçülebilen pulmoner pulse wave transit time (pPTT), pulmoner arteryel sertlik (PAS) ve tansiyon holter cihazıyla bakılabilen aortik sertliğe yönelik parametrelerin; HFpEF skorlamaları (H_2FPEF, HFA-PEFF), bu skorlamalar kılavuzluğunda tanı konan HFpEF hastaları ve diyastolik disfonksiyon ile olan ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Çalışmamıza merkezimiz kardiyoloji kliniğinde takipli klinik, laboratuvar ve ekokardiyografik olarak tanı konmuş 52 HFpEF hastası ve Kardiyoloji polikliniğine muayene olup kalp yetmezliği olmayan 49 adet kontrol grubu hasta olmak üzere toplam 101 vaka alındı. Ekokardiyografi ile değerlendirme konvansiyonel ekokardiyografi, doku doppler görüntüleme, strain görüntüleme yöntemleriyle yapıldı. HFpEF tanısını destekleyen diyastolik parametreler ve pulmoner arteryel sertliğe yönelik ekokardiyografik parametreler hesaplandı. Aort sertliğine yönelik değerlendirme PWA monitörle yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, laboratuar bulguları, pulmoner arteryel parametreleri de içeren ekokardiyografi bulguları ve aort sertliğine yönelik sonuçları kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve sigara öyküsünü içeren temel özellikler HFpEF ve kontrol grubu arasında benzerdi. PAS, HFpEF grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek (18.4(15.7-21.8) / 14.2(13-16.3),

p<0.001), çalışma grubunda skorlamalar ile anlamlı ve pozitif korelasyon gösterdi (r:0.35, p<0.001 (H_2FPEF) / r:0.55, p<0.001 (HFA-PEFF)). Yine pPTT'nin, HFpEF grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu (0.184(0.16-0.21) / 0.13(0.12-0.15), p<0.001), çalışma grubunda skorlamalar ile anlamlı ve pozitif korele olduğu görüldü (r:0.35, p<0.001 (H_2FPEF) / r:0.66, p<0.001 (HFA-PEFF)). Aort sertliğine yönelik bakılan PWA monitör kayıtlarında ise PWV'nin HFpEF grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu (9.5±1.9 / 7.7±2.4, p<0.001), yine çalışma grubunda skorlamalar ile anlamlı ve pozitif korele olduğu bulundu (r:0.35, p<0.001 (H_2FPEF) / r:0.37, p<0.001 (HFA-PEFF)).

Sonuç: HFpEF hastalarında non-invaziv yöntemlerle ölçülebilen pulmoner arteriel sertlik, pulmoner pulse wave transit time, aortik sertliği parametreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda; H_2FPEF ve HFA-PEFF skorlamalarındaki birçok değer ile anlamlı ve korele seyrettiği gösterilen bu parametrelerin, HFpEF tanısında tamamlayıcı rol alması ve tanı sürecinde öngördürücü bir değer olarak kullanılabilmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF), H_2FPEF, HFA-PEFF, pulmoner pulse wave transit time, pulmoner arteryel sertlik, aortik sertlik

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to determine the parameters of pulmonary pulse wave transit time (pPTT), pulmonary arterial stiffness (PAS), and aortic stiffness that can be measured with a blood pressure holter device, which can be measured non-invasively echocardiographically during routine controls of HFpEF patients; HFpEF scores (H2FPEF, HFA-PEFF) are to reveal the relationship between HFpEF patients diagnosed under the guidance of these scores and diastolic dysfunction.

Method: A total of 101 cases, 52 HFpEF patients followed up in the cardiology clinic of our center, diagnosed clinically, laboratory and echocardiographically, and 49 control group patients who were examined in the cardiology outpatient clinic and did not have heart failure, were included in our study. Evaluation with echocardiography was performed with conventional echocardiography, tissue Doppler imaging, and strain imaging methods. Diastolic parameters supporting the diagnosis of HFpEF and echocardiographic parameters for pulmonary arterial stiffness were calculated. Evaluation of aortic stiffness was made with a PWA monitor. Demographic characteristics, laboratory findings, echocardiographic findings including pulmonary arterial parameters and results of aortic stiffness were compared with the control group.

Results: Baseline features including age, gender, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, coronary artery disease, and smoking history were similar between HFpEF and control group. PAS was higher in the HFpEF group compared to the control group (18.4(15.7-21.8) / 14.2(13-16.3), $p<0.001$), significantly and positively correlated with the scores in the study group (r:0.35, $p<0.001$ (H2FPEF) / r:0.55, $p<0.001$ (HFA-PEFF)). pPTT was found to be higher in the HFpEF group compared to the control group (0.184(0.16-0.21) / 0.13(0.12-0.15), $p<0.001$), and it was significantly and positively correlated with the scores in the study group (r:0.35, $p< 0.001$ (H2FPEF) / r:0.66, $p<0.001$ (HFA-PEFF)). In the PWA monitor recordings for aortic stiffness, it was found that PWV was significantly higher in the HFpEF group than in the control group (9.5±1.9 / 7.7±2.4, $p<0.001$), and it was significantly and positively correlated with the scores in the study group (r:0.35, p. <0.001 (H2FPEF) / r:0.37, $p<0.001$ (HFA-PEFF)).

Conclusion: Pulmonary arterial stiffness, pulmonary pulse wave transit time and aortic stiffness parameters, which can be measured by non-invasive methods, were found to be statistically significantly higher in HFpEF patients. In our study; These parameters, which have been shown to be significant and correlated with many values in H2FPEF and HFA-PEFF scoring, are important in that they play a complementary role in the diagnosis of HFpEF and can be used as a predictive value in the diagnosis process.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), H_2FPEF, HFA-PEFF, pulmonary pulse wave transit time, pulmonary stiffness, aortic stiffness

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
ÖZET iv
ABSTRACT vi
İÇİNDEKİLER viii
TABLOLAR ix
ŞEKİLLER x
KISALTMALAR xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1.KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ (HFpEF) 2
2.1.1. Genel Bakış 2
2.1.2. Tanım 4
2.1.3. Epidemiyoloji 5
2.1.4. Etiyoloji Ve Patogenez 7
2.1.5. Tanı 11
2.1.6. Belirti ve Semptomlar 13
2.1.7. Temel Başlangıç Testleri 14
2.1.7. Anahtar Testler 15
2.1.8. Ayırıcı Tanı 17
2.1.9. Tedaviye Genel Bakış 19
2.1.10. Farmakolojik Tedavi 22
2.1.11. Prognoz 25
2.2. HFpEF SKORLAMALARI 25
2.2.1. H_2FPEF skoru 26
2.2.2. HFA-PEFF skoru 27
2.3. HFpEF ve PULMONER HİPERTANSİYON 29
2.4. HFpEF VE VASKÜLER DİSFONKSİYON 32
3.GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1 Hasta Verileri 33
3.2 Ekokardiyografik Değerlendirme 36

3.3. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi 43
3.4 İstatistiksel Analiz 43
4. BULGULAR 44
4.1. Çalışma Grubunun Temel Klinik, Demografik ve Laboratuar Özellikleri 44
4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri 45
4.3. NT-proBNP, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nın Parametrelere Göre Korelasyon Analizi 47
4.4. H_2FPEF VE HFA-PEFF Skorlamalarının Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi 52
4.5. Pulmoner Arter Sertliğine (PAS) Yönelik Lineer Regresyon Analizi 55
4.6. Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı'na (pPTT) Yönelik Lineer Regresyon Analizi 55
5. TARTIŞMA 56
KISITLILIKLAR 61
6. SONUÇ 61
KAYNAKLAR 63

TABLOLAR

sayfa

Tablo 1: LVEF'ye Göre Sınıflama 3
Tablo 2: New York Kalp Derneği"nin Kalp Yetmezliği Semptom Sınıflaması 4
Tablo 3: Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi) 4
Tablo 4: HFpEF Tanı Yaklaşımı (86) 12
Tablo 5: Kalp Yetmezliğinde Semptom ve Bulgular 13
Tablo 6: Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterler 14
Tablo 7: Komorbid Durumlar 18
Tablo 8: HFpEF'nin Ayırıcı Tanısı 18
Tablo 9: Evre C Kalp Yetmezliği ve HFpEF Olan Hastaların Tedavisi için ACC/AHA/HFSA Kılavuzları Önerisi 22
Tablo 10: H_2FPEF SKORU (16) 26
Tablo 11: HFA-PEFF Tanı Algoritması (122) 28
Tablo 12: HFA-PEFF Skoru (122) 28
Tablo 13: Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflama 31
Tablo 14: Pre-Post Kapiller Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması 31
Tablo 15: Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri 35

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri.....44
Tablo 17: Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografik Ölçümleri.....46
Tablo 18: NT-proBNP, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nın Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi.....48
Tablo 19: H_2FPEF VE HFA-PEFF Skorlamalarının Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi.....52
Tablo 20: Pulmoner Arter Sertliğinde (PAS) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi.....55
Tablo 21: Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı (pPTT) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi.....55

ŞEKİLLER

sayfa

Şekil 1: Hasta Akış Şeması.....35
Şekil 2: Parasternal Uzun Aks ve M-Mode Ekokardiyografi ile Duvar Çaplarının Değerlendirilmesi.38
Şekil 3: Apikal 4B Pencereden Modifiye Simpson Yöntemi ile EF Ölçümü, LVEDV ve LVEDVİ Hesaplama.....38
Şekil 4: Global Longitudinal Strain (GLS) ve LVEF hesaplama (LV AP2, AP3, AP4).....39
Şekil 5: Apikal 4B Görüntülerde Mitral Kapak Üzerinden E ve A Dalgaları.....39
Şekil 6: Apikal 4B Görüntülerden RV Sm, E', A' Hesaplanması.....40
Şekil 7: Sol Ventrikül (LV) Erken Diyastolik Gevşeme Hızlarının Doku Doppler ile Ölçümü.....40
Şekil 8: Sol Atrium Volüm İndexi (LAVİ) Hesaplamak İçin Gerekli Ölçümleri İçeren Eko Görüntüleri (LA A1 (AP4B), LA A2 (AP2B), LA-L).....41
Şekil 9: AP4B'de Pulmoner Vene Yerleştiren PW Doppler Kaydı (PVS2).....41
Şekil 10: Pulmoner Pulse Wave Transit Time (PPTT) Hesaplanması.....42
Şekil 11: Pulmoner Arter Sertliği (PAS), Pulmoner Akımın Maksimum Frekans Kaymasının (MFS), Pulmoner Hızlanma Süresine (PAT) Oranından Hesaplandı.....42
Şekil 12: NT-proBNP'yle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) ve Global longitudinal strain (GLS) negatif korelasyon gösterirken; vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Nabız dalga hızı (PWV), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) ve Pulmoner arter sertliği (PAS) ile pozitif korelasyon göstermektedir.....49
Şekil 13: Pulmoner arter sertliğiyle (PAS) vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT), sistolik pulmoner arter basıncı

(sPAB) pozitif korelasyon gösterirken; Global longitudinal strain (GLS) ise negatif korelasyon göstermektedir. 50
Şekil 14: Pulmoner nabız dalga geçiş zamanıyla (pPTT) vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Nabız dalga hızı (PWV), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) pozitif korelasyon gösterirken; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve Global longitudinal strain (GLS) ile negatif korelasyon göstermektedir. 51
Şekil 15: H_2FPEF Skoruyla Vücut Yüzey Alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), Nabız dalga hızı (PWV), N-terminal brain natriüretik peptid (NT-proBNP), Pulmoner arter sertliği (PAS), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) pozitif korelasyon gösterirken; Global longitudinal strain (GLS) ile negatif korelasyon göstermektedir. 53
Şekil 16: HFA-PEFF skoruyla Nabız dalga hızı (PWV), Pulmoner arter sertliği (PAS), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) pozitif korelasyon gösterirken; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile negatif korelasyon göstermektedir. 54

KISALTMALAR

ACC/AHA	American College of Cardiology /American Heart Association
ACEI	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AIx	Augmentasyon İndeksi
AP2B	Apikal 2boşluk
AP2B	Apikal 2 Boşluk
AP4B	Apikal 4boşluk
AP4B	Apikal 4 Boşluk
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerleri
BB	Beta Bloker
BMİ	Vücut Kitle İndeksi (Body Mass İndex)
BNP	Brain Natriüretik Peptid
BSA	Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area)
CO	Kardiyak Output
CpcPH	Pre-And-Post Capillary Pulmoner Hipertansiyon
CW	Sürekli Dalga
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DKKY	Dekompanse Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
DPG	Diyastolik Pulmoner Gradient
EDV	End-Diyastolik Volüm
EF	Ejeksiyon Fraksiyon
eGFR	Tahmini Glomerül Filrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESV	End-Sistolik Volüm
ET	Ejeksiyon Zamanı
GLS	Global longitudinal strain
H_2FPEF	Korunmuş Ef'li Kalp Yetmezliği Skoru
HFA–PEFF	Korunmuş Ef'li Kalp Yetmezliği Algoritması
HFmrEF	Orta Dereceli Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HFSA	Heart Failure Society of America
HL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
HVYAF	Hızlı Ventrikül Yanıtlı Atriyal Fibrilasyon
ICD	İmplantable Kardioverter Defibrilator
Ipc-PH	İzole Post Kapiller Pulmoner Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KKY	Kronik Kalp Yetersizliği
KMR	Kardiyak magnetik rezonans

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KVS	Kardiyovasküler Sistem
KY	Kalp Yetmezliği
LAVİ	Sol atrium volüm indeksi
LHD	Sol Kalp Hastalığı
LV	Sol Ventrikül
LVAD	Sol Ventrikül Destek Cihazı
LVEDVİ	Sol ventrikül end-diyastolik volüm indeksi
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVMİ	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
LVOT	Sol Ventrikül Çıkış Yolu
LVOT VTİ	Sol Ventrikül Çıkış Yolu Hız Zaman İntergral
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
mPAB	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NB	Nabız Basıncı
NT-proBNP	N-Terminal Pro- Brain Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Birliği
OKB	Ortalama Kan Basıncı
PAH	Pulmoner Arterial Hipertansiyon
PAS	Pulmoner Arterial Stiffness
PE	Pulmoner Emboli
pPTT	Pulmoner Pulse Wave Transit Time
PVR	Pulmoner Vasküler Direnç
PVs2	Geç Sistolik Pulmoner Ven Akımı
PW	Nabızlı Dalga
PWV	Nabız Dalga Akım Hızı
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RWT	Bağıl duvar kalınlığı
SGLT-2	sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörleri
SKB	Sistolik Kan Basıncı
sPAB	Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SVO	Serebrovasküler Olay
SVR	Sistemik Vasküker Rezistans
TAPSE	Triküspid Annüler Plan Sistolik Yer Değiştirme
TÖE	Transfözofageal Ekokardiyografi
TTE	Transtorasik Ekokardiyografi
TY vel.	Triküspit kapak velositesi
VT	Ventriküler Taşikardi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %50 ve üzerinde olan, kardiyak fonksiyon bozukluğu ve kalp yetmezliği kliniği olan hastalarda görülen bir sendromdur (1-5). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (HFpEF) ile kalp yetmezliği (KY), tüm KY başvurularının yarısından fazlasını oluşturur ve dünya çapında önemli sağlık yükü teşkil etmektedir (6-11). HFpEF'li hastaların oranı ve hastaneye yatış durumu, HFrEF olanlara kıyasla istikrarlı bir şekilde yükselmektedir (12-14).

Doğru tanı, klinik araştırmalar için zorlu bir süreç olmaya devam etmektedir ve bu sendromun heterojenliği nedeniyle potansiyel hedefe yönelik tedavi zordur. HFpEF teşhisi için kanıta dayalı kriterler mevcut değildir. HFpEF'nin mevcut olma olasılığını tahmin etmek ve daha ileri testlere rehberlik etmek için kullanılabilecek invaziv olmayan tanı kriterleri ve skorlamalar (H_2FPEF VE HFA-PEFF) geliştirilmiştir (15, 16). Bu skorlamalar, HFpEF olasılığını kardiyak olmayan semptomlara veya hastalıklara karşı tahmin etmek ve doğru tanı için önem arzetmektedir.

HFpEF'li hastaların yaklaşık yüzde 70 ila 80'inde pulmoner hipertansiyon (PH) vardır (17, 18). HFpEF'nin daha ileri evrelerinde, pulmoner vasküler yapısında ve işlevinde pulmoner vasküler direncin yükseldiği bir "prekapiller" bileşene yol açan farklılıklar olabilir. Artmış pulmoner vasküler direnç (PVR) sonucu gelişen pulmoner hipertansiyon (PH) prevalansının altında yatan kesin mekanizmalar maalesef tam anlamıyla netleşmemiştir.

HFpEF'si olan kişilerde genelde azalmış merkezi aortik kompliyans ve artmış arteriyel sertlik görülmektedir (19). Arteriyel sertleşmesi yüksek olan hastalar, egzersiz sırasında ve sonrasında normal popülasyona göre LV dolum basınçlarında daha fazla yükselme ve daha fazla kardiyak debi rezervi göstermektedir (5).

Bu çalışmada non-invaziv ve pratik şekilde bakılabilen temel ekokardiyografik parametreler, pulmoner arteryel sisteme yönelik bakılan pulmoner pulse wave transit time (pPTT) ve pulmoner arter stiffness (PAS), tansiyon holter cihazıyla bakılabilen sistemik arteryel sistemin dolaylı bir göstergesi olan aort sertliğine yönelik veriler toplandı. Daha sonra bu parametrelerin, güncel skorlamalar ile tanı konan HFpEF hastaları ile olan ilişkisini inceledik. Kalp yetmezliği kliniği olmayan kontrol grubu ile karşılaştırdık. Bu hastalarda

etkili yönetim sağlamak için geliştirilebilecek yeni non-invaziv parametreler, skorlamalar ile birlikte tamamlayıcı bir rol alıp tanı ve ayırıcı tanı konusunda yardımcı olabilir, prognostik önem arzedebilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ (HFpEF)

2.1.1. Genel Bakış

Kalp yetmezliği olan hastalar genel olarak düşük ejeksiyon fraksiyonlu (HFrEF) kalp yetmezliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) kalp yetmezliği olanlar olarak ikiye ayrılabilir. Sol ventrikül EF'si %40-49 arasında olan 'ılımlı kalp yetmezliği' hastalar, HFmrEF olarak tanımlanır (Tablo 1). KY hastaları, EF durumundan bağımsız olarak, klinik olarak kalp yetmezliği sendromuna (KY) sahiptir. Ek olarak yüksek LV diyastol sonu basıncı (LVEDP), LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, nörohormonal aktivasyon, bozulmuş egzersiz toleransı, morbidite ve mortalite dahil olmak üzere birçok özellik EF spektrumunda benzerdir (20-23).

HFpEF klinik sendromu olan hastalarda LV diyastolik fonksiyonunda, sistolik fonksiyonunda ve vasküler sistemde anormallikler olduğu için, diyastoldeki anormallikleri tanımlamak için kullanılan "diyastolik kalp yetmezliği" terimi artık daha az kullanılmaktadır (24).

Kalp yetmezliği (KY), korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu (EF) hastalardan düşük EF'li hastalara dek geniş bir hasta kitlesini barındırır. Kalp yetmezliği ile başvuran tüm hastaların yarısından fazlasının normal (>%50) bir LV ejeksiyon fraksiyonuna sahip olduğu artık iyi bilinmektedir (7, 25-31). Örneğin, kalp yetmezliği olan hastaların %52'si HFpEF olarak sınıflandırılırken, %33'ünde HFrEF (<%40) ve %16'sı ılımlı KY'ne (HFmrEF) sahipti (15, 32, 33). Daha yakın tarihli bir araştırma, bu sonuçları doğrular nitelikte 65 yaş üstü tüm kalp yetmezliği hastalarının neredeyse dörtte üçünün HFpEF'ye sahip olduğunu gösterdi (34). %50'lik bir LV ejeksiyon fraksiyonuna dayalı bu iki kalp yetmezliği türü arasındaki ayrım net gösterge değildir, ancak ejeksiyon fraksiyonu ekokardiyografi ile kolayca ölçülebildiğinden; risk faktörleri, sorumlu mekanizmalar, HFrEF ve HFpEF'in tedavisi ve sonuçları bu tanıma göre oluşturulmuştur (7, 29).

EF'si azalmış KY hastalarıyla karşılaştırıldığında, korunmuş EF'si olanlar hastalar daha yaşlıdır ve kadın olma olasılığı daha yüksektir ayrıca HFpEF hem erkeklerde hem de kadınlarda yaşamın 5 ila 9. dekatları arasında ortaya çıkar (35). Hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, atriyal fibrilasyon, sedanter yaşam tarzı ve genel kondisyon bozukluğu dahil olmak üzere HFpEF'nin yakından ilişkili olduğu durumların prevalansı, nüfus yaşlandıkça artmaya devam etmektedir ve korunmuş EF'li kalp yetmezliğindeki orantısız artışı açıklar (36, 37).

HFpEF ve HFrEF arasındaki kardiyovasküler yapı ve fonksiyonel farklılıklar da iyi bilinmektedir. EFpEF'li hastalarda normal end-diyastolik volüm, normal (veya normale yakın) EF ve atım hacmi (istirahatte) bulunur. Ayrıca LV ve kardiyomiyositler konsantrik remodeling sergiler (3, 38-43). HFpEF'li hastalarda HFrEF ile karşılaştırıldığında farmakolojik tedavinin etkilerinde de farklılıklar mevcuttur. HFrEF'de etkili olduğu gösterilen standart KY tedavisinin son güncel çalışmalarda öne çıkan birkaç ilaç dışında, HFpEF'de morbidite veya mortaliteyi azalttığı bulunmamıştır.

KY ayrıca anatomik (sağ-sol), atım hacmi (yüksek debi-düşük debi), klinik süre (akut-kronik), terminolojik (akut-kronik) gibi farklı sınıflandırmalara da ayrılır. Fonksiyonel olarak ise New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması (Tablo 2) ve progresyonu değerlendirmek için The American College of Cardiology /American Heart Association (ACC/AHA) (Tablo 3) evreleme yöntemi sık kullanılmaktadır.

Tablo 1: LVEF'ye Göre Sınıflama

KY TİPİ		**DEF-KY**	**ORTA DERECEDE-KY**	**KEF-KY**
KRİTERLER	1	Belirti veya Bulgular	Belirti veya Bulgular	Belirti veya Bulgular
	2	SoVEF<%40	SoVEF %40-49	SoVEF>%50
	3	-	1)Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme 2)En az bir ek kriter: • İlişkili yapısal kalp hastalığı • Diyastolik işlev bozukluğu	1)Natriüretik peptid düzeylerinde yükselme 2)En az bir ek kriter: • İlişkili yapısal kalp hastalığı • Diyastolik işlev bozukluğu

Tablo 2: New York Kalp Derneği"nin Kalp Yetmezliği Semptom Sınıflaması

NYHA 1	Fiziksel harekette kısıtlanma yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açmaz.
NYHA 2	Hafif harekette kısıtlanma var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
NYHA 3	Belirgin hareket kısıtlanması var. Dinlenme halinde rahat ancak olağan düzeyin altında fiziksel etkinlik halsizlik, çarpıntı ya da dispneye yol açar.
NYHA 4	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında semptomlar vardır.

Tablo 3: Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

EVRE A	Kalp yetersizliğinin gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar bu grup hastalardır. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve hiç olmamıştır.
EVRE B	Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar bu grup içinde yer alırlar.
EVRE C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalardır.
EVRE D	Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır.

2.1.2. Tanım

Korunmuş EF'li KY (HFpEF), normal bir LVEF, normal LV diyastol sonu hacmi ve anormal diyastol fonksiyonu ile karakterizedir. Son güncel kılavuzlar şu anda HFpEF'yi LVEF ≥ yüzde 50 olarak tanımlamaktadır (15, 33).

Korunmuş bir ejeksiyon fraksiyonuyla (EF≥%50), kalp yetmezliği kliniğine sahip hastaları tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmıştır. Bunlardan bazıları HFpEF, normal EF'li kalp yetmezliği, normal sistolik fonksiyona sahip kalp yetmezliği, diyastolik kalp yetmezliği ve diyastolik disfonksiyonlu kalp yetmezliği gibi tanımlamalar olmuştur. Son yayınlar ve kılavuzlar, aşağıda belirteceğimiz başlıca sebeplerden dolayı artık HFpEF terimini kullanır.

EF'si %50'nin altında olan hastalarda sistolik fonksiyonda belirgin anormallikler olmasına rağmen, son çalışmalar EF'si %50'nin üzerinde olan hastalarda dahi istirahatte lejyoner sistolik fonksiyon bozukluğu ve egzersiz sırasında global sistolik fonksiyon bozukluğu olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle "normal sistolik işlevli kalp yetmezliği" terimi, kalp yetmezliği ve EF'si %50'nin üzerinde olan hastalar için bile doğru bir tanımlama değildir. HFpEF klinik sendromu olan hastalarda LV diyastolik fonksiyonunda, sistolik fonksiyonunda ve vasküler özelliklerde anormallikler olduğu için, diyastoldeki anormallikleri belirleyen "diyastolik kalp yetmezliği" ve "diyastolik fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliği" terimleri artık daha az sıklıkta kullanılmaktadır. Diyastolik fonksiyondaki değişiklikler, klinik bir KY kliniğinden bağımsız olarak, normal veya anormal sistolik fonksiyon ile ortaya çıkabilir. Daha net açıklayacak olursak diyastolik disfonksiyon anormal LV fonksiyonunu tanımlarken, HFpEF klinik bir kalp yetmezliği sendromunu tanımlar (24). Bununla birlikte, diyastolik disfonksiyonun varlığı, HFpEF gelişimi için açık bir risk faktörüdür (44, 45).

Bazı çalışmalar, hem HFrEF hem de HFpEF özelliklerini gösteren ılımlı LVEF'li (HFmrEF; yüzde 41 ila 49) üçüncü bir hasta grubu olduğunu göstermiştir. Bu kohortta çok az prospektif çalışma verisi olmasına rağmen, bazı veriler bu hastaların HFrEF'lilere benzer özelliklere sahip olduğunu düşündürmektedir (46, 47). Bazı kardiyoloji hekimleri bu hastaları HFrEF gibi tedavi ederken, bazıları bu hastaları sınırda HFpEF olarak tedavi etmektedir (48).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya çapında KY olan tüm hastaların yaklaşık yarısında LVEF ≥ %50 (HFpEF olanlar dahil), diğer yarısında LVEF ≤ %40 (HFrEF) ve kalan yüzde 10 ile 24'lük kısmında ılımlı ejeksiyon fraksiyonlu (HFmrEF) KY vardır (6-8, 10).

HFpEF'si olan hasta sayısı zaman geçtikçe artıyor gibi görünmektedir ve yaşlı erişkinlerde daha yüksektir (3, 4, 49, 50). Bir Mayo Clinic çalışmasında, 1987'den 2001'e kadar dekompanse KY ile hastaneye yatırılan tüm ardışık hastaların incelenmesi sonrası HFpEF teşhisi konan hastaların oranı zamanla artmıştır (13). Framingham Kalp Çalışması ve Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasından elde edilen veriler de, son yirmi yılda HFrEF

insidansında azalma, HFpEF insidansında ise yüzde 45 oranında artmış olduğu bulunmuş ve diğer çalışmalarla benzer bulgular göstermiştir (51).

Toplum temelli çalışmalar, yaş ve diğer risk faktörleri ayarlandıktan sonra HFpEF prevalansının erkek ve kadınlarda benzer olduğunu göstermiştir (34, 52, 53). Yaşa göre ayarlanmış benzer prevalans olmasına rağmen, korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan kadınların sayısı toplumda HFpEF'li erkeklerden fazladır. Bunun başlıca sebebi HFpEF bir yaşlanma hastalığıdır ve kadınlar ortalama olarak erkeklerden daha uzun yaşar ve HFpEF geliştirmek için daha fazla maruz kalma süresi sağlar; ve kadın cinsiyet, erkek cinsiyete kıyasla HFpEF tanısının ardından daha düşük ölüm riski ile ilişkilidir (54). Buna karşılık, kalp yetmezliği olan hastalarda, erkekler arasındaki koroner hastalık yükünün daha fazla olması nedeniyle, erkeklerin sayısı kadınlardan çok daha fazladır.

Epidemiyolojik çalışmalarda, kalp yetmezliği olan tüm hastalarda EF'den bağımsız olarak 5 yıllık sağ kalım oranı %50'den azdır. HFrEF'de sağ kalım zamanla iyileşmiş, ancak HFpEF'de pek değişmemiştir. HFpEF'li hastalarda ölümlerin çoğu (%50 ila %70) doğası gereği kardiyovasküler olup %20'si kalp yetmezliğinden ve %35'i ani ölümden kaynaklanır. Kardiyovasküler olmayan ölümlerin insidansı HFpEF için (%30 ila %40), HFrEF'den (%15) önemli ölçüde daha yüksektir. Bu HFpEF'li hastalarda komorbid durumların fazla olması ve daha yüksek yaşla ilişkiyi yansıtır (55).

Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, korunmuş EF'li kalp yetmezliği gelişme riskini artırabilir. Bu fark, 45 yaş ve üzeri 2042 deneği değerlendiren toplum temelli bir anketle gösterilmiştir (56). Bu çalışmada klinik KY'nin genel prevalansı %2.2 idi; bunların neredeyse yarısında HFpEF vardı. Kalp yetmezliği olmayan deneklerin yüzde 28,1'inde Doppler ekokardiyografik kriterler kullanılarak belirli bir dereceye kadar diyastolik disfonksiyon tespit edildi. Diyastolik disfonksiyonun prevalansı ve şiddeti yaşla birlikte artış göstermektedir. Diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkması veya ilerlemesi, KY gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir (44, 45).

2.1.4. Etiyoloji Ve Patogenez

HFpEF gelişimine neden olan patofizyolojik mekanizmalar genel itibariyle LV gevşeme ve dolmasındaki değişiklikler, LV ve LA'nın yapısal yeniden şekillenmesi ve değişen geometrisi, iskelet kası ve endotelyal disfonksiyon, sistemik ve pulmoner vasküler uyumdaki değişiklikler, proinflamatuar süreç ve profibrotik sinyalleşmedir.

2.1.4.1. Yapısal Anormallikler

- **Boşluk(oda) Yeniden Şekillenmesi**

HFpEF'de sıklıkla meydana gelen yapısal yeniden şekillenme, düşük EF'li (HFrEF) kalp yetmezliğinden önemli ölçüde farklıdır. HFpEF'li hastalar sıklıkla konsantrik bir LV yeniden şekillenmesi modeli ve aşağıdaki özelliklerle karakterize edilen bir hipertrofik süreç sergilerler. (38, 39, 43, 57, 58).

- ✓ Normal veya normale yakın diyastol sonu hacim
- ✓ Artan duvar kalınlığı ve/veya LV kütlesi
- ✓ Miyokardiyal kütlenin kavite hacmine oranının artması
- ✓ Artan bağıl duvar kalınlığı (RWT).

RWT, 2 X (arka duvar kalınlığı)/(SV diyastolik çapı) veya (septal duvar kalınlığı + arka duvar kalınlığı)/(SV diyastolik çapı) olarak tanımlanır.

Bununla birlikte, HFpEF'li bazı hastalarda yeniden şekillenme olmaksızın normal odacık yapısı gösterebilir, bu nedenle eş zamanlı yeniden şekillenmenin olmaması HFpEF'yi dışlamaz.

- **Kardiyomiyosit Ve Hücre Dışı Matris Remodeling**

HFpEF'de bugüne kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki kardiyomiyositler; LV hacminde değişiklik olmadan LV duvar kalınlığındaki artışa karşılık gelen artmış bir çap sergilemektedir.

HFpEF'de, hücre dışı matriksin fibriler bileşenlerinin genişliğine ve sürekliliğine karşılık gelen bir artışla birlikte bazen kolajen miktarında bir artış olur (39, 59-61). HFpEF'de sağlıklı kontrollere göre tipik olarak daha fazla interstisyel fibrozis olsa da, farklılıklar her zaman çarpıcı değildir ve birçok hasta belirgin fibrozis kanıtı göstermeyebilir (62). Buna karşılık HFrEF, en azından gelişiminin erken döneminde, fibriler kollajenin bozulması ile ilişkilendirilmiştir (39, 59). HFrEF'de, yer değiştiren fibrozis ve bölgesel iskemik skarlaşma, hücre dışı matris içinde fibriler kollajende genel bir artışa neden olabilir.

2.1.4.2. HFpEF'de Diyastolik Disfonksiyon

HFpEF'de, diyastolik fonksiyondaki anormallikler klinik KY sendromunun gelişimi için önemli bir patofizyolojik temel oluşturur (38, 40-43, 59, 60, 63, 64).

LV diyastolik fonksiyonundaki başlıca anormallikler şunlardır:

- ✓ Yavaşlamış, gecikmiş ve yetersiz miyokardiyal gevşeme
- ✓ LV dolumunun bozulmuş hız ve genleşmesi
- ✓ Erken diyastolden geç diyastole dolum kayması
- ✓ Azalmış erken diyastolik emme/geri tepme
- ✓ Diyastolik LV, LA, istirahatte ve/veya egzersiz sırasında artmış pulmoner venöz basınç

Bu parametrelerden bir veya daha fazlasındaki bozulma durumunda hastanın kalbinde, LV esneyebilirliğinin azalmasına ve herhangi bir LV hacminde diyastolik basınçta artışa neden olacaktır.

Diyastolik işlevdeki anormalliklerin egzersiz sırasında tetiklenmesi iyi bilinmektedir (65). Egzersiz sırasında artan kalp hızları ve kalp debisi daha hızlı LV dolumu gerektirir. Normalde bu, LV diyastolik basınçlarını düşüren ve LA-LV basınç gradyanını artıran hızlandırılmış LV gevşemesi ile gerçekleştirilir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar, LV diyastolik basıncını düşürmek ve daha hızlı erken diyastolik doluş sağlamak için gerektiği gibi LV gevşeme oranını artıramazlar (47). Bunun yerine, erken diyastolik dolum, SA

basıncının yükselmesiyle artar. SA basıncındaki artış, korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin bir diğer özelliği olan egzersizle pulmoner konjesyon artışına yol açabilir (66).

2.1.4.3. Dekompanse HFpEF

Hastalarda dekompanse HFpEF geliştiğinde diyastolik fonksiyonda daha fazla değişiklik meydana gelir (67-69). Dekompanse kalp yetmezliği, diyastolik gevşeme ve dolum paternlerinde LV genişleyebilirliğini azaltan daha ileri değişikliklerle ilişkilidir. Pulmoner konjesyon ve egzersiz intoleransının ortaya çıkması, LV diyastolik basınç hacim ilişkisinin yukarı kaymasıyla ilişkilidir.

Çalışmalar, LV diyastolik dolum basınçlarında yavaş ve ilerleyici artışların sıklıkla KY belirtilerindeki herhangi bir değişiklikten çok daha önce (günler ila haftalar) meydana geldiğini göstermiştir (58, 69). Bu nedenle, kompanse HFpEF'den dekompanse korunmuş EF'li kalp yetmezliğine geçiş sırasında, diyastolik basınçtaki patofizyolojik değişiklikler sıklıkla klinik semptomların gelişmesinden önce meydana gelir. Dekompanse KY'nin klinik belirtileri bu geçiş sürecinde geç ortaya çıktığından ve semptomların belirgin şekilde hızlı başlamasıyla birlikte, "akut" terimi genellikle "dekompanse KY" terimine eklenir. Bununla birlikte, dekompansasyon semptomları akut olarak ortaya çıkarken, kompanse KY'den dekompanse KY'ye geçişin altında yatan patofizyolojik süreçler her zaman akut olarak ortaya çıkmayabilir.

Dekompanse korunmuş EF'li kalp yetmezliği için potansiyel tetikleyiciler şunları içerir (13, 57, 70, 71):

- ✓ Kontrolsüz hipertansiyon ve/veya antihipertansif tedavilere uyumsuzluk
- ✓ Kötüleşen böbrek fonksiyonu
- ✓ Taşiaritmiler, özellikle yeni başlayan atriyal fibrilasyon
- ✓ iskemi
- ✓ Artan tuz ve su alımı ve/veya diüretik kullanımına uyumsuzluk
- ✓ Anemi
- ✓ Kronik akciğer hastalığı
- ✓ Enfeksiyon vs.

Dekompanse korunmuş EF'li kalp yetmezliği bazı hastalar belirgin hipervolemi kliniği ile başvurur ve günlerce agresif diürez gerektirir. Buna karşılık, bazı hastalarda normale yakın sıvı hacmi vardır ve basitçe vazodilatörlerle venöz ve arteriyel vasküler tonusun daha optimal kontrolünü gerektirir (67).

2.1.4.4. HFpEF'de diyastolik olmayan mekanizmalar

HFpEF'li hastalarda sistolik fonksiyonda aynı yaştaki sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında bozukluk olduğu gösterilmiştir (72). Bozulmuş sistolik fonksiyonun bu bulgusu, doku doppler ve strain görüntüleme tekniklerini kullanan çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır (39, 73-76). Sol ventrikül sistolik özelliklerindeki anormal değişiklikler, korunmuş EF'li kalp yetmezlikli hastalarda olumsuz sonuçlarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (72, 77).

Ayrıca pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, endotelyal ve vasküler disfonksiyon, kronotropik yetersizlik, iskelet kası ve çevresindeki anormallikler, atriyal fibrilasyon ve sol atrial fonksiyon, korunmuş EF'li kalp yetmezliğine sebep olan ve doğrudan diyastolik işlev bozukluğu ile ilişkisi olmayan diğer mekanizmalara örnektir.

2.1.4.5. Diğer Hastalıkların HFpEF'e Neden Olduğu Mekanizmalar

Şu anda, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (HFpEF) klinik kalp yetmezliği sendromuna neden olan kardiyak, vasküler ve periferik sınırlamalara hangi süreçlerin yol açtığı belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalardan, HFpEF için önde gelen risk faktörlerinin ileri yaş, sistemik hipertansiyon, obezite ve hareketsiz yaşam tarzı ve miyokard iskemisi olduğu aşikardır.

Normal yaşlanma, diyastolik disfonksiyon, sistolik ve diyastolik rezerv kaybı, vasküler sertleşme ve kronotropik yetersizlik dahil olmak üzere bu sebepler, korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında gelişen anormalliklerin çoğuyla ilişkilidir. HFpEF'li kişilerde, kardiyak yaşlanma süreci hızlanmış olabilir (65) .Çalışmalar, bu hızlanmanın kadınlarda ve kilo alımıyla arttığını öne sürmektedir (44, 78).

Komorbiditelerin (hipertansiyon, aşırı kilo/obezite, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sedanter yaşam tarzı ve demir eksikliği gibi) korunmuş EF'li kalp yetmezliğine yol açan koroner mikrovasküler endotelyal disfonksiyona neden olan sistemik bir inflamatuar durum yarattığı bilinmektedir (30).

Koroner arter hastalığı, HFpEF hastalarında çok yaygındır (64, 79). Korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde koroner hastalığın varlığı, olumsuz sonuç ve zamanla sol ventrikül fonksiyonunda daha fazla bozulma ile ilişkilidir. Anjina varlığı veya yokluğu ve KY semptomlarının şiddeti, koroner hastalığı olan veya olmayan KY hastalarında farklılık göstermez (79). Çalışmalar, epikardiyal koroner arter stenoz olmasa bile, HFpEF'de iskemiye neden olan koroner mikrovasküler fonksiyonda anormallikler olabileceğini göstermiştir (80-84). Bu, oksijen kullanımını bozabilir ve egzersiz sırasında gelişen diyastolik ve sistolik rezerv sınırlamalarına katkıda bulunabilir (85).

2.1.5. Tanı

HFpEF teşhisi, klinik bulguların ve laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi ile netleşir (Tablo 4). İlk olarak korunmuş EF'li kalp yetmezliği tanısı, HF'nin semptom ve bulgularının varlığını gerektirir. Bu klinik değerlendirme, egzersiz intoleransının ve artmış pulmoner ekstravasküler sıvının objektif ölçümleri ile desteklenebilir (Tablo 4-A). İkinci olarak, %50'den büyük bir EF ve normal bir LVEDVİ (BSA'ya index edilmiş LVEDV) mevcut olmalıdır (Tablo 4-B). Üçüncüsü, beklenen öncül veya komorbid durumlar mevcut olmalı ve tüm kardiyak olmayan semptom ve bulgular nedenleri dışlanmalıdır (Tablo 4-C). Bu bulguların varlığı HFpEF tanısını koymak için yeterlidir. Ancak bunlar belirsiz, sınırda veya uyumsuz bulgulara yol açarsa, dördüncü bir algoritma ile ile daha fazla tanısal açıklama elde edilebilir (Tablo 4-D,E). Kardiyak disfonksiyonun bu objektif noninvaziv ve invaziv kanıtı, korunmuş EF'li kalp yetmezliği tanısını daha fazla desteklemek, netleştirmek ve özgüllük sağlamak için kullanılmalıdır (33).

HFpEF ve HFrEF'yi güvenilir bir şekilde ayırt etmek için hiçbir klinik özellik (semptomlar, belirtiler veya göğüs radyografisi bulguları) tek başına yardımcı

olmamaktadır. Bu nedenle, KY için değerlendirilen hastalarda ekokardiyografi ile EF ve LV diyastol sonu hacminin belirlenmesi gereklidir.

HFpEF'de yaygın olan semptom ve bulguların korunmuş EF'li kalp yetmezliği ile ilgili olmayan başka nedenleri de olabilir. Örneğin egzersiz intoleransı ve dispne; obezite, anemi, akciğer hastalığından kaynaklanabilir. Ödem, obezite veya venöz yetmezlikten kaynaklanabilir. Bu nedenlerle, KY tanısını doğrulamak için kardiyovasküler işlev bozukluğunun veya yeniden remodelingin objektif olarak gösterilmesi gereklidir.

Tablo 4: HFpEF Tanı Yaklaşımı (86)

A

Kalp yetmezliği klinik kanıtları	**Destekleyici laboratuvar değerlendirmesi**
• Kalp yetmezliği semptom ve işaretleri • Framingam kriterleri ya da boston kriterleri	• Plazma bnp, NT-proBNP yüksekliği • PA akciğer grafisinde veya BT'de ödem • Anormal kardiyopulmoner egzersiz testi veya 6 dk yürüme testi

B

LVEF "korunmuş" %50, LV EDVİ normal <97 mL/m^2

C

Öncül/Komorbid hastalıkları:
Hipertansiyon, diyabet, ileri yaş, atrial fibrilasyom, KBY
İstisna:
Non-kardiyak olan semptom ve belirtiler

D

Ek Destekleyen Non-İnvaziv Kanıtlar				
	Fonksiyonel	**Morfolojik**	**Biyomarker (sinüs ritminde)**	**Biyomarker (AF)**
Majör	E" < 9 cm/s E/e' ≥ 15	LAVI ≥ 34 mL/m^2 LVMI ≥149/122(m/w) g/m^2	NT-proBNP > 220 pg/mL BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP > 900 pg/mL BNP > 300 pg/mL
Minör	E/e' ≥ 15 TR Vel > 2.8 m/s GLS < 16	LAVI ≥ 29-33 mL/m^2 LVMI ≥115/95(m/w) g/m^2 LVWT >12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/mL BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP < 900 pg/mL BNP < 300 pg/mL

E	Ek Destekleyen İnvaziv Kanıtlar	
	İstirahat	**Egzersiz**
	PCWP > 15 mmHg LVEDP > 16 mmHg	Artmış PCWP, sPAB, CO < %20

2.1.6. Belirti ve Semptomlar

EF'den bağımsız olarak KY'nin klinik belirtileri benzerdir. Bunlar arasında azalmış egzersiz toleransı, eforla dispne, ortopne, paroksismal nokturnal dispne, periferik ödem ve göğüs radyografileri veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında görülen pulmoner konjesyon yer alır (Tablo 5). Dispne (eforda dispne, paroksismal nokturnal dispne ve ortopne dahil) ve yorgunluk korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin belirgin en yaygın semptomlarıdır. Belirti ve semptomları içeren, KY klinik tanısı için geliştirilen framingham (Tablo 6) (87) ve boston kriterleri HFpEF içinde kullanılmaktadır.

HFpEF'li hastalar, artmış LV diyastolik basıncına neden olan belirli hemodinamik stres türlerini tolere etmekte özellikle güçlük çekerler. Korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastaların karşılaştığı en yaygın stresler egzersiz, AF, hipertansiyon, arteriyel sertleşme, intravenöz sıvı yükü ve iskemidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda kalp yetmezliğinin fiziksel belirtileri olabilir veya olmayabilir (yüksek juguler ven basıncı, pulmoner raller ve alt ekstremite ödemi gibi). Korunmuş EF'li kalp yetmezliği birçok hasta eforla göğüs ağrısı ile başvurur, bu nedenle eforla göğüs ağrısı olan hastalarda, özellikle önemli epikardiyal koroner hastalık tanımlanmadığında, HFpEF tanısı akılda tutulmalıdır (30, 81, 88).

Tablo 5: Kalp Yetmezliğinde Semptom ve Bulgular

Tipik semptomlar	**Spesifik bulgular**
Nefes darlığı	Artmış boyun venöz dolgunluğu
Ortopne	Hepatojügüler reflü
PND	S3 gallop ritmi

Egzersiz intoleransı	Apikal vurunun laterale yer değiştirmesi
Bacaklarda şişlik	
Halsizlik	
Yorgunluk	

Tablo 6: Kalp Yetersizliği için Framingham Kriterleri

Major Kriterler	Minör Kriterler
Paroksismal noktürnal dispne ya da ortopne	Egzersiz dispnesi
Boyun venöz dolgunluk	Gece öksürüğü
Pulmoner ral	Pretibial ödem
Kardiyomegali	Hepatomegali
Akut pulmoner ödem öyküsü	Plevral effüzyon
S3 gallop (üçlü ritim)	Taşikardi (atım hızı > 120/dakika)
Kalp yetersizliği tedavisine yanıt olarak kilo kaybı > 4,5 kg	
Hepatojuguler reflü	

*KY tanısı 2 majör kriter veya 1 majör ve 2 minör kriter gerektirir.

2.1.7. Temel Başlangıç Testleri

Kalp yetmezliği olan hastaların ilk değerlendirmesi genellikle bir AC grafisi ve elektrokardiyogramı (EKG) içerir. Ekokardiyogram, aşağıda bahsedileceği gibi önemli bir başlangıç testidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner ödem belirtilerini değerlendirmek ve dispnenin diğer nedenlerini belirlemek için genellikle bir göğüs radyografisi çekilir. PAAC kardiyomegali ve/veya pulmoner ödem bulgularını gösterebilir. HFpEF'li hastaların çoğunda normal bir akciğer grafisi beklenir, bu nedenle bu daha ileri değerlendirmeyi engellememelidir (16).

Bulgular genellikle spesifik olmamasına rağmen, kalp yetmezliği olan hastalarda rutin olarak bir EKG çekilir. Miyokardiyal iskemi veya önceki enfarktüs bulguları izlenebilir. AF, herhangi bir zamanda hastaların yaklaşık %40 ile %50'sinde gözlenir ve yaşam boyu risk %67'dir (89). Normal LVEF ve nefes darlığı olan bir hastada EKG'de AF'nin varlığı, HFpEF'nin mevcut olma olasılığını 20 kattan fazla artırır (90).

HFrEF'de olduğu gibi korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında da geri döndürülebilen/tedavi edilebilen nedenleri ve KY ile etkileşen, komorbid hastalıkları saptamak için rutin olarak laboratuar değerlendirmesinde tam kan sayımı, Na, K, üre, kreatin, eGFR, karaciğer fonksiyon testleri, glukoz, HbA1c, lipit profili, TSH, ferritin, transferrin saturasyonu gibi başlıca testlere bakılmalıdır.

2.1.7. Anahtar Testler

- ✓ **Ekokardiyografi**

Doppler ekokardiyografi, kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastaların tanı ve değerlendirilmesinde en önemli tetkiklerden biridir. Ekokardiyografi, HFpEF'den ne zaman şüphelenileceğini belirlemede yardımcı olur ve korunmuş EF'li kalp yetmezliği olasılığına ilişkin H_2FPEF ve HFA-PEFF skoru tahminlerine katkıda bulunur (16).

HFpEF'den şüphelenilen hastaları belirlemede ekokardiyografi, LVEF'nin korunduğunu (≥ yüzde 50) ve LV hacminin normal olduğunu göstermede yardımcı olur. H_2FPEF skorunun iki parametresi (tahmini PASP ve E/e') ve HFA-PEFF skorunun iki alanı (fonksiyonel ve morfolojik) Doppler ekokardiyografiden yoluyla türetilmiştir.

PASP >35 mmHg, hem H_2FPEF hem de HFA-PEFF skorlarında bir kriterdir. Ekokardiyografi ile tahmin edilen PASP'deki yükselme korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında çok yaygındır ve dispnesi olan yaşlı bir hastada yüksek PASP'nin saptanması, HFpEF tanısının düşünülmesini tetiklemelidir (17). Diyastolik disfonksiyonu düşündüren fonksiyonel parametreler H_2FPEF puanına (örnek, E/e') ve HFA-PEFF puanına (E/e' ve diğer parametreler) dahil edilir. Sol atriyal hacim, LV kütlesi ve LV duvar kalınlığı için morfolojik parametreler HFA-PEFF skoruna dahil edilir.

Ayırıcı tanıda önemli bir yeri olan ekokardiyografi, HFpEF dışında LVEF ≥ %50 olan diğer KY nedenlerini belirleme açısından da ek bilgi sağlar.

- ✓ **Diğer kardiyak görüntüleme**

Ekokardiyografi, genellikle kardiyak yapı ve işlevi değerlendirmek için tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte, LV kütlesi, LV duvar kalınlığı, sol atriyal hacim ekokardiyografi ile yeterince iyi değerlendirilemezse, görüntüleme teknikleri arasında ölçümlerde minimal farklılıklar bildirilmiş olmasına rağmen kardiyak MR veya BT önerilir (15).

- ✓ **Natriüretik peptid seviyesi**

Natriüretik peptit olan BNP veya NT-proBNP serum seviyeleri korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında prognostik değere sahiptir ve seçilmiş hastalarda HFpEF tanısında yardımcı olabilir. Bununla birlikte, natriüretik peptit seviyeleri, sonuçların sınırlı duyarlılığı ve özgüllüğü göz önüne alındığında dikkatle yorumlanmalıdır ve normal seviyeleri hastalığı dışladığı düşünülmemelidir (91).

Natriüretik peptit düzeylerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü sınırlayan faktörler arasında böbrek yetmezliği (BNP düzeylerinin yükselmesine ve hatta NT-proBNP düzeylerinin daha da yükselmesine neden olur), obezite (BNP ve NT-proBNP düzeylerini düşürmeye eğilimlidir)(92) ve sağ kalp yetmezliği yer alır.

NT-proBNP >450 pikogram/mL'nin üzerinde olması HFpEF için yüzde 85 spesifik olduğu gösterilmiştir (90). BNP >100 pikogram/mL ve NT-proBNP >300 pikogram/mL, HFpEF'li hastalarda advers kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücüleridir (93).

- ✓ **Hemodinamik egzersiz testi**

Korunmuş EF'li kalp yetmezliğinden şüphelenilen tüm hastalarda tanısal değerlendirme için hemodinamik egzersiz testi (istirahatte ve egzersizle değerlendirilen PCWP ile sağ kalp kateterizasyonu) gerekli değildir. Ancak şüpheli korunmuş EF'li kalp yetmezliği düşünülen

ve seçilmiş hastalarda, dinlenme ve egzersiz kalp dolum basınçlarının değerlendirilmesinde veya HFpEF ekartasyonunda sağ kalp kateterizasyonun altın standart olarak yeri vardır (3, 91, 92).

Sağ kalp kateterizasyonunda PCWP'nin istirahatte ≥15 mmHg veya egzersiz sırasında ≥25 mmHg olması HFpEF için tanısaldır. Basınçlar, ekspirasyon sonunda ölçülür.

- ✓ **Koroner arter hastalığı testleri**

KAH, korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde yaygındır. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında hastaların yaklaşık üçte ikisinde görülmüştür (62, 79). KAH'ı olan HFpEF hastalarında mortalite, olmayanlara göre daha yüksektir. Miyokard iskemisinin olası varlığını düşündüren bulgular varsa KAH için gerekli testler yapılır. Koroner anjiyografi, noninvaziv değerlendirmeler sonrasında iskeminin KY'ye katkıda bulunabileceği veya koroner anjiyografi için diğer endikasyonların mevcut olduğu durumlarda önerilir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin olası taklitlerini dışlamak önemlidir. Bunlar, KY olmayan koşulları ve HFpEF olmayan LVEF ≥ yüzde 50 olan KY nedenlerini içerir.

LVEF'si yüzde 50'nin üzerinde olan ve KY'yi düşündüren semptom veya bulguları (nefes darlığı, ayak bileği ödemi veya paroksismal nokturnal dispne gibi) olan hastalardan bazılarında KY yoktur ancak bir veya daha fazla başka klinik durum vardır. Obezite, kapak hastalıkları, ileri yaş, venöz yetmezlik, akciğer hastalığı veya miyokard iskemisi bunlara örnektir (94). Bununla birlikte, bu koşulların çoğu aynı zamanda korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin eşlik etme riskini de arttırır.

Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik kanıtı korunmuş EF'li kalp yetmezliğinin temel bir özelliği olsa da, asemptomatik diyastolik disfonksiyonu HFpEF'den ayırt etmek önemlidir. Diyastolik disfonksiyonun varlığı ve LVEF ≥ yüzde 50 olması, yukarıda tarif edildiği gibi semptomatik KY'nin klinik sendromu mevcut olmadıkça, HFpEF'yi göstermez.

HFpEF ile nadir kalp yetmezliği nedenleri arasındaki ayrım önemlidir, çünkü bazıları altta yatan hastalığa yönelik spesifik tedavilere yanıt verir. Hipertrofik kardiyomiyopati, amiloidoz, kapak hastalığı ve konstriktif perikardit, infiltratif kardiyomiyopati gibi durumlar nadir görülsede korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında her zaman düşünülmelidir (tablo 7)(63).

Bununla birlikte, korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan birçok hasta, önemli ölçüde eşzamanlı RV disfonksiyonu, triküspit yetmezliği ve sağ KY sergilemektedir (95-97). Sağ KY gelişimi daha kötü sonuçlarla ilişkilidir. HFpEF'li hastaların çoğunda (>%80) ayrıca sol kalp basınçlarındaki uzun süreli yükselmeye sekonder pulmoner hipertansiyon görülür (17) ve PH ile ilişkili RV disfonksiyonu da sık görülür (95). HFpEF'nin sebeb olduğu PH'yi diğer alt tiplerden ayırt etmek önem arzetmektedir.

Tablo 7: Komorbid Durumlar

HFpEF İle Birlikte Sık Görülen Komorbid Hastalıklar
İleri Yaş
Cinsiyet
Hipertansiyon
Koroner Arter Hastalığı
Atriyal Fibrilasyon Ve Diğer Ritim Bozuklukları
Obezite
Diyabet
Kronik Böbrek Hastalığı
Obstrüktif Uyku Apnesi
Pulmoner Hipertansiyon

Tablo 8: HFpEF'nin Ayırıcı Tanısı

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu (HFpEF) İle Kalp Yetmezliği
HFpEF (katkıda bulunan faktörler arasında hipertansiyon, yaşlanma, koroner kalp hastalığı, diyabetes mellitus, uykuda solunum bozukluğu, kronik böbrek hastalığı ve obezite bulunur)
Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Kardiyomiyopatiler
Restriktif Kardiyomiyopati
▪ Ailesel nedenler arasında sarkomerik gen mutasyonları, ailesel amiloidoz (transtiretin [TTR] veya apolipoprotein mutasyonu), bilinmeyen gen mutasyonu, aşırı demir yüklenmesinin ailesel nedenleri

(kalıtsal hemokromatoz, kalıtsal anemiler), Fabry hastalığı, glikojen depo hastalığı, desminopati ve psödoksantoma elastikum bulunur. ▪ Ailesel olmayan nedenler arasında amiloid, sistemik skleroz, endomiyokardiyal fibroz (idiopatik, hipereozinofilik sendromun neden olduğu veya bir ilaca reaksiyon), karsinoid kalp hastalığı, metastatik kanser, radyasyon, ailesel olmayan aşırı demir yüklenmesi (edinilmiş demir yüklü anemi, yüksek diyet alımı) ve ilaç toksisitesi (antrasiklin).
Hipertrofik Kardiyomiyopati
▪ Sarcomer gen mutasyonlarına ek olarak ailesel nedenler arasında bilinmeyen mutasyonlar, glikojen depo hastalığı, lizozomal depo hastalığı (Fabry hastalığı dahil), sendromik hipertrofik kardiyomiyopati (örn. Noonan sendromu, LEOPARD sendromu, Friedreich ataksi) ve ailesel amiloidoz (TTR veya apolipoprotein mutasyonu) bulunur. ▪ Ailesel olmayan nedenler arasında ailesel olmayan amiloidoz (AL veya ATTR) bulunur.
Nonkompaksiyon Kardiyomiyopati
Kalp Kapak Hastalığı
Kapak darlığı Kapak yetmezliği
Sağ Kalp Yetmezliği
Pulmoner Hipertansiyon Sağ Ventrikül Enfarktüsü Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati
Perikardiyal Hastalık
Kardiyak Tamponad Konstriktif Perikardit
Kalpte veya Büyük Damarlarda Obstrüktif Lezyon
Atrial Miksoma Pulmoner Ven Darlığı
Yüksek Output'lu Kalp Yetmezliği
Geçici Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

2.1.9. Tedaviye Genel Bakış

Korunmuş EF'li kalp yetmezliği için farmakolojik tedavinin randomize veya non-randomize klinik çalışmaları büyük ölçüde nötr sonuçlar vermiştir. Bu nedenle, korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastaların yönetimi çoğunlukla komorbid hastalıkların (örn. HT, AF) ve semptomların (ödem vs.) tedavisine yöneliktir (33, 48). Kanıta dayalı medikal tedavi, HFrEF'li hastalarda birçok prospektif randomize kontrollü çalışma ile ilerleme kaydetmiştir.

Buna karşılık, HFpEF'li hastalar için bu tür kanıtlar eksikliğini sürdürmektedir. 2017'de ACC/AHA, HFpEF odaklı bir güncelleme yayınladı. Bu güncelleme kılavuzda bazı önemli yeni tavsiyede bulundu (TABLO 9) (98) .

Bu hastalıkların patofizyolojisindeki temel farklılıklar göz önüne alındığında, HFpEF'nin yönetimi, HFrEF'li kalp yetmezliğinden farklıdır (99, 100). Buna göre, HFrEF'deki klinik çalışmaların sonuçları, beta blokerlerin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin, anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler), neprilisin inhibitörlerinin, sodyum-glukoz kotransporter-2 inhibitörlerinin (SGLT-2), defibrilatörlerin ve kardiyak resenkronizasyonun etkinliğini göstermiştir. Bu tedaviler korunmuş EF'li kalp yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi kesin olarak azaltmaz. Bununla birlikte, özellikle spesifik popülasyonlarda, HFpEF'de mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ve sakubitril-valsartan için fayda sinyalleri vardır (101, 102).

Korunmuş EF'li kalp yetmezlikli bir hastayı tedavi etmenin önemli bir bileşeni, sıklıkla mevcut olan ve klinik seyri önemli ölçüde etkileyen katkıda bulunan faktörleri ve komorbiditeleri tedavi etmektir. En yaygın olanları hipertansiyon, akciğer hastalığı, koroner arter hastalığı, AF, obezite, anemi, diyabetes mellitus, böbrek hastalığı ve uykuda solunum bozukluğudur (37). Bu komorbiditelerin klinik seyir üzerinde önemli bir etkisi vardır ve HFpEF'li hastalarda sonraki hastaneye yatışların çoğu KY'ye bağlı değildir.

- ✓ **Hipertansiyon**

Sistemik kan basıncının düşürülmesi, birkaç büyük randomize hipertansiyon tedavisi çalışmasında sonradan KY gelişme oranını azaltmıştır (103, 104). Spesifik antihipertansif ajanın seçimi, diabetes mellitus veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi eşlik eden hastalıkların varlığında bireyselleştirilmelidir.

- ✓ **Atriyal fibrilasyon**

AF, korunmuş EF'li kalp yetmezliği sık görülür. AF ayrıca artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (105). HFpEF'li hastalarda AF, semptomatik KY'ni iyileştirmek için yayınlanmış klinik uygulama kılavuzlarına göre yönetilir (48).

HFpEF'de sol ventrikül dolumu çoğunlukla geç diyastolde meydana gelir. Bu nedenle normal kalp yapısına göre atriyal kasılmaya daha fazla önem arzeder. Taşikardi, diyastol süresini kısaltması sebebi ile zararlıdır. Bu nedenlerle, korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında AF oluştuğunda ritim kontrolü ve sinüs ritminde devamı tercih edilir. Eğer AF önlenemez ise hız kontrolü önem kazanır. Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri birinci basamak tedavi rejimidir. Digoksin ise sıklıkla HFrEF'li hastalarda kullanılır.

- ✓ **Miyokard iskemisi**

HFpEF'de iskemi kanıtı olan hasta grubu KAH'a benzer şekilde, standart anti-iskemik ilaçlarlar ile tedavi edilir. Nitratlar sıklıkla kullanılır, ne yazık ki ön yükteki azalma bazı hastalarda hipotansiyona yol açabilir (99). İlaca dirençli iskemik HFpEF'li ve KAH'ı olan hastalarda perkütan koroner anjiyografi ile girişim veya koroner arter bypass cerrahisi yoluyla koroner revaskülarizasyon gerekebilir (48).

- ✓ **Hiperlipidemi**

Kardiyovasküler hastalığın birincil ve ikincil önlenmesi için lipidlerin tedavisi önerilir. İki büyük randomize çalışma, statinlerin KY'si olan hastalarda yararlı bir etkisinin olmadığını bulmuştur (106). Bununla birlikte, gözlemsel veriler, HFpEF'li hastalarda statinlerin yararlı olabileceğini düşündürmektedir (107). Şu aşamada sadece hiperlipidemi için statin tedavisi endike olduğunda, HFpEF'li hastalarda statin kullanımı önerilir.

- ✓ **Diğer**

Egzersiz eğitimi, HFpEF'de yaşam kalitesini ve egzersiz performansını iyileştirir (108, 109). Egzersiz yapabilen hastaların, dinamik egzersiz eğitimini içeren bir kardiyak rehabilitasyon programına sevk edilmesi yararlıdır. Obezite ve HFpEF'si olan kişiler için kilo kaybı yardımcı olabilir.

Korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastaları periyodik olarak kontrollerde değerlendirilmelidir. Her visitte, kilo durumu ve ağırlığı, sedanter yaşam, düzensiz ilaç kullanımı, alkol, sigara, uyuşturucu ve alternatif tedavilerin yanı sıra diyet ve tuz alımını açısından değerlendirilmelidirler.

Tablo 9: Evre C Kalp Yetmezliği ve HFpEF Olan Hastaların Tedavisi için ACC/AHA/HFSA Kılavuzları Önerisi

Sınıf	Endikasyon	Kanıt Düzeyi
I	Morbiditeyi önlemek için sistolik ve diyastolik kan basıncı yayınlanmış klinik uygulama kılavuzlarına göre kontrol edilmelidir.	B
	Hacim yüklenmesine bağlı semptomların giderilmesi için diüretikler kullanılmalıdır.	C
IIa	Semptomların (anjina) veya gösterilebilir miyokard iskemisinin semptomatik kalp yetmezliği üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğuna karar verilen koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner revaskülarizasyon mantıklıdır.	C
	Atriyal fibrilasyonun yayınlanmış klinik uygulama kılavuzlarına göre yönetimi, semptomatik kalp yetmezliğini iyileştirmek için mantıklıdır.	C
	Hipertansiyonlu hastalarda beta bloker ajanların, ACE inhibitörlerinin ve ARB'lerin kullanımı kan basıncını kontrol etmek için mantıklıdır.	C
IIb	Uygun şekilde seçilmiş HFpEF hastalarında (EF ≥%45, yüksek BNP seviyeleri veya 1 yıl içinde kalp yetmezliği başvurusu, tahmini glomerüler filtrasyon hızı >30 mL/dk, kreatinin <2.5 mg/dL, potasyum <5.0 mEq/L), hastaneye yatışları azalttığı için aldosteron reseptör antagonistlerinin başlanması düşünülebilir.	B
IIb	ARB'lerin kullanımı hastaneye yatışları azaltmak için düşünülebilir.	B
III	HFpEF'li hastalarda aktiviteyi veya yaşam kalitesini artırmak için nitratların veya fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin rutin kullanımı etkisizdir.	B
III	Besin takviyelerinin rutin kullanımı önerilmez.	C

2.1.10. Farmakolojik Tedavi

- ✓ **Mineralokortikoid reseptör antagonistleri**

HFpEF tanısı alan ve natriüretik peptit seviyeleri yüksek olan (BNP ≥100 pg/mL veya proBNP ≥360 pg/mL) serum potasyum ve böbrek fonksiyonundaki değişiklikler açısından dikkatle izlenebilen hastalarda, MRA ile tedavi önerilir. Elektrolitler (özellikle serum

potasyumunu izlemek için) ve serum kreatinin düzeyleri, ilaca başlandıktan veya yukarı doğru titrasyondan bir ila üç hafta sonra (böbrek fonksiyon bozukluğu veya sınırda hiperkalemi için bir ila iki hafta içinde) ölçülmeli ve hasta o sırada advers etki açısından değerlendirilmelidir (101).

- ✓ **Anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörü**

Genellikle sakubitril-valsartan kullanımı, spironolakton alan ve kan basıncı kontrolü için ek ilaca gereksinim duyan hastalarda faydası olabilir. Özellikle LVEF'si yüzde 55'in altında olan hastalarda Sakubitril-valsartan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltabilir. Ancak şu aşamada yan etkileri (hipotansiyon vs.) ve diğer antihipertansif ajanlarla karşılaştırıldığında yüksek maliyeti, potansiyel küçük faydalarından daha ağır basmaktadır (110).

- ✓ **ACE inhibitörleri ve ARB'ler**

ACE inhibitörü tedavisinin HFpEF'li hastalarda morbidite veya mortaliteyi doğrudan iyi yönde etkilediğine dair kanıt şu ana kadar mevcut çalışmalarda gösterilememiştir. HFpEF'li hastalarda sıklıkla böbrek yetmezliği gibi komorbiditeler olduğundan, BFT bozukluğu ve hipotansiyon riskinden kaçınmak için ACE inhibitörleri kullanımına dikkat edilmelidir.

Bu endişelere rağmen, ACE inhibitörleri HFpEF gelişimine katkıda bulunan hastalık süreçlerinin, yani hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, diyabet ve kronik böbrek hastalığının tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. ACE inhibitörleri hipertansif kalp hastalığında faydalıdır. Sistemik basınçtaki azalma teorik olarak LVH'nin gerilemesine ve diyastolik fonksiyonda kademeli bir iyileşmeye yol açabilir (111).

Randomize klinik çalışmalardan, ARB tedavisinin HFpEF'li hastalarda genel morbidite veya mortaliteyi doğrudan iyileştirdiğine dair kanıt yoktur. Asemptomatik LV diyastolik disfonksiyonu veya belirgin HFpEF'si olan hastalarda ARB tedavisinin diğer tedavilere kıyasla diyastolik fonksiyonu iyileştirdiğine dair bir kanıt yoktur (112).

- ✓ **Diüretikler**

Diüretik tedavisi, HFpEF'li hastalarda aşırı hacim yüklenmesini tedavi etmek için kullanılır. Aşırı ön yük azalması ve hipotansiyondan kaçınmak için diüretik tedavisi dikkatle uygulanmalıdır.

- ✓ **Kalsiyum kanal blokerleri**

Kalsiyum kanal blokerleri, kanıtlar çok sınırlı olmakla birlikte, korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarında hipertansiyon tedavisinde de faydalı olabilir (113). Bu ilaç sınıfı, şiddetli hipertansiyonu olan HFpEF hastalarında genellikle üçüncü veya dördüncü sıra antihipertansif olarak kullanılır. Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda verapamil , LV diyastolik fonksiyonunun semptomlarını ve ölçümlerini iyileştirebilir.

- ✓ **Beta blokerler**

Anjina gibi alternatif bir endikasyon yoksa korunmuş EF'li kalp yetmezliği için beta bloker kullanması önerilmez. HFpEF'li hastalarda beta bloker tedavisinin etkinliğine dair kanıt yoktur. Kalp yetersizliği olan hastalarda beta blokerlerle yapılan 11 randomize kontrollü çalışmanın hasta düzeyindeki bireysel bir meta-analizi, sinüs ritmindeki LVEF ≥ yüzde 50 olan küçük hasta alt grubunda hiçbir yarar kanıtı bulmadı (114).

- ✓ **Diğer medikal tedaviler**

HFpEF'li hastaları tedavi etmek için organik nitratlar, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri veya digoksin (AF'de ventriküler hız kontrolü hariç) kullanılması önerilmez.

- ✓ **İmplante edilebilir hemodinamik izleme**

Kablosuz CardioMEMS pulmoner arter izleme cihazı, önceki yıl hastanede yatan NYHA sınıf III KY hastalarında pulmoner arter basıncını ve kalp hızını izlemek için ABD FDA tarafından onaylanmıştır (2015 yılında). Bu cihazın etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.1.11. Prognoz

KY olmaksızın normal sistolik fonksiyona sahip diyastolik disfonksiyon (klinik öncesi diyastolik disfonksiyon olarak da bilinir) yaşlı erişkinlerde yaygın bir bulgudur ve mortalitenin bir göstergesidir (115).

KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranları daha yüksektir ancak HFpEF ve HFrEF'de prognozun farklı olup olmadığı konusunda veriler çelişkilidir.

Farklı çalışmalarda HFpEF'li hastalarda bağımsız mortalite öngördürücüleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, New York Heart Association (NYHA) sınıfı, düşük LVEF, koroner arter hastalığının yaygınlığı, periferik arter hastalığı, diyabet, bozulmuş böbrek fonksiyonu, Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildiği üzere diyastolik disfonksiyon, yüksek plazma natriüretik peptit seviyeleri, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu yer alır (116-119).

Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olan hastalar arasında kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan ölümlerin oranları, araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalar arasında değişiklik göstermiş olup, popülasyona dayalı çalışmalarda kardiyovasküler olmayan ölüm oranları daha yüksektir (120).

HFrEF ve HFpEF'deki morbidite sonuçları benzerdir (70, 71, 121).

2.2. HFpEF SKORLAMALARI

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (HFpEF) ile kalp yetmezliği teşhisi, dispnesi olan övolemik hastalarda zordur ve kanıta dayalı kriterler mevcut değildir. Açıklanamayan dispnesi olan hastalarda HFpEF'nin mevcut olma olasılığını tahmin etmek için kullanılabilecek invaziv olmayan tanı kriterlerini geliştirme ve ardından daha ileri testlere rehberlik etme ihtiyacından doğan skorlamalar geliştirilmiştir.

HFpEF şüphelenilen hastalarda; öykü, semptom ve bulguların ilk klinik değerlendirmesinden sonra güncel HFpEF skorlamaları ile puanlama yapılması HFpEF

olasılığını tahmin etmek için oldukça faydalıdır. Bu skorlar H_2FPEF ve HFA-PEFF olmak üzere 2 kısımdır.

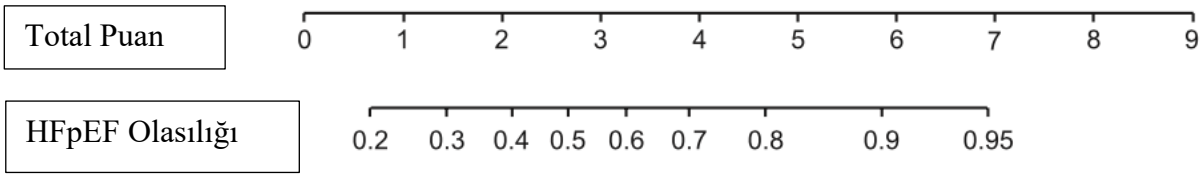
2.2.1. H_2FPEF skoru

Basit klinik özelliklere ve ekokardiyografiye dayanan H_2FPEF skoru , HFpEF sahip olması muhtemel hastaları tanımlamak için kanıta dayalı bir yol sunar (16). HFpEF'nin kardiyak olmayan dispne nedenlerinden ayırt edilmesini sağlar ve açıklanamayan egzersiz dispnesi olan hastaların değerlendirilmesinde daha ileri tanısal test ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olabilir.

Açıklanamayan nefes darlığı olan ve invaziv hemodinamik egzersiz testi için sevk edilen ardışık hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesiyle yapılan çalışma sonucu geliştirilmiştir. HFpEF (olgu) veya kardiyak olmayan dispne (kontrol) tanısı, invaziv hemodinamik egzersiz testi ile doğrulanmıştır. Klinik bulguların vakaları kontrollerden ayırt etme yeteneğini değerlendirmek için lojistik regresyon yapılmıştır. Bir puanlama sistemi geliştirilmiş ve ardından ayrı bir test kohortunda doğrulanmıştır (16). Korunmuş EF'li kalp yetmezliği olasılığının, her 1 birimlik H_2FPEF skoru artışı için iki katına çıktığı izlenmiştir. H_2FPEF skorlamasında yer alan veriler ve puanlamaları tablo 10 da gösterilmiştir.

Tablo 10: H_2FPEF SKORU (16)

	Klinik Değişken	**Değer**	**Puanlar**
H2	Ağırlık (**H**eavy)	BMA > 30 kg/m^2	2
	Hipertansiyon	2 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanımı	1
F	Atrial **F**ibrilasyon	Paroksismal veya persistant	3
P	**P**ulmoner Hipertansiyon	Doppler EKO ile tahmini sPAP > 35mmHg	1
E	Yaş (**E**lder)	Yaş > 60	1
F	**F**illing Pressure	Doppler EKO'da E/e' > 9	1
H_2FPEF SKORU			0-9



Basit klinik özelliklere ve ekokardiyografiye dayanan H_2FPEF skoru, HFpEF'nin dispnenin kalp dışı nedenlerinden ayırt edilmesini sağlar ve açıklanamayan efor dispnesi olan hastaların değerlendirilmesinde daha ileri tanısal test ihtiyacının belirlenmesine yardımcı olabilir. H_2FPEF skorunun prognostik değeri çalışmalarda doğrulanmıştır.

2.2.2. HFA-PEFF skoru

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği, tüm kalp yetmezliği (KY) hastane başvurularının yarısından fazlasını oluşturmaktadır (1). Etkili yönetimin sağlanması ve net bir teşhisin olması, karşılanmamış büyük bir klinik ihtiyaçtır. Bu sebeple yapılan son çalışmalarla birlikte ESC 2019'da yayınladığı fikir birliği önerisinde HFpEF teşhisi için HFA-PEFF skorlama algoritmasının kullanılmasını önermiştir (122).

Bu skorlama algoritması üç alandaki (fonksiyonel, morfolojik ve biyobelirteç) kriterlerin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Bu kriterler ve algoritma (Tablo 11-12) de belirtilmiştir. 5 puan ve üstü kesin korunmuş EF'li kalp yetmezliği anlamına gelir; ≤1 puan HFpEF'i olası kılmaz. Bir ara puan (2-4 puan) tanısal belirsizliği ifade eder, bu durumda 3.adım olan ekokardiyografik veya invaziv hemodinamik egzersiz stres testleri önerilir. 4. adım etyoloji araştırılmasıdır ve HFpEF 'nin olası bir özel nedenini veya alternatif açıklamaları belirlemek için önerilir.

Bu skorlamanın kalp yetmezliği klinik sendromunun tüm nedenlerini normal bir ejeksiyon fraksiyonu ile 'HFpEF' terimi altında toplamayı amaçlamadığı belirtilmiştir (122). Bunun yerine HFpEF'nin klinik tanısı konulursa her zaman altta yatan spesifik etiyolojileri göz önünde bulundurmanın önemi vurgulanmak istenmiştir. Konstriktif perikardit, primer kalp kapak hastalığı veya yüksek debili yetmezlik gibi HFpEF'i taklit edebilen miyokardiyal olmayan etiyolojilerin (Tablo 8) HFpEF sendromunun bir parçası olarak kabul edilmemesi gerektiğini anlamak da önemlidir.

Tablo 11: HFA-PEFF Tanı Algoritması (122)

HFpEF Tanısı İçin HFA-PEFF Algoritması		
P	Başlangıç çalışmaları Step 1: **P**re-test değerlendirme	-KY semptom ve belirtileri -komorbid hastalıklar ve risk faktörleri -ekg -eko -natriüretic peptidler -6 dk yürüme testi, kardiyopulmoner egzersiz testleri
E	Diagnostic çalışmalar Step 2: **E**kokardiyografi ve natriüretik peptidleri içeren skor	-ileri ekokardiyografi -NT pro-bnp
F1	İleri değerlendirme Step 3: Belirsiz vakalarda **F**onksiyonel testler	-diyastolik stres testleri: egzersiz stres ekokardiyografisi -invaziv hemodinamik ölçümler
F2	Etyoloji çalışması Step 4: **F**inal etyoloji	-kardiyovasküler MR -kardiyak veya non-kardiyak biyopsiler -miyokard sintigrafisi, BT, PET -genetik testler -spesifik laboratuar testleri

Tablo 12: HFA-PEFF Skoru (122)

	Fonksiyonel	**Morfolojik**	**Biyomarker(SR)**	**Biyomarker(AF)**
Majör	Septal e' < 7 cm/s ya da lateral e' < 10 cm/s ya da ortalama E/e' ≥15 ya da TR velocity > 2.8 m/s (SPAP>35MMHG)	LAVİ > 34 ml/m^2 ya da LVMİ ≥ 149/122 g/m^2 (m/w) ve RWT > 0,42	NT-proBNP > 220 pg/ml ya da BNP > 80 pg/ml	NT-proBNP > 660 pg/ml ya da BNP > 240 pg/ml
Minör		LAVİ 29-34 ml/m^2 ya da LVMİ > 115/95 g/m^2 (m/w) ve RWT > 0,42 ya da LV duvar kalınlığı ≥ 12 mm	NT-proBNP 125-220 pg/ml ya da BNP 35-80 pg/ml	NT-proBNP 365-660 pg/ml ya da BNP 105-240 pg/ml
Major kriter: 2 puan	**≥ 5 puan: HFpEF**			
Minör kriter: 1 puan	**2-4 puan: diyastolik strest testleri veya invaziv hemodinamik ölçümler**			

2.3. HFpEF ve PULMONER HİPERTANSİYON

Korunmuş EF'li kalp yetmezliği bulunan hastaların çoğunda en az bir dereceye kadar pulmoner hipertansiyon vardır ve pulmoner arter sistolik basınçları 40 mm Hg'nin üzerindedir (17). Bunun nedeni kısmen yüksek LV dolum basınçlarıdır ve bunun neticesinde pulmoner venöz basınç yükselir (123). Dahası, pulmoner vasküler direnç reaktif pulmoner arteriyel vazokonstriksiyonla artabilir. Bazı hastalarda kronik pulmoner venöz hipertansiyon, pulmoner vasküler yeniden şekillenmeye (konjestif pulmoner vaskülopati) neden olarak geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyona neden olur. Artan pulmoner arter basınçları yüksek morbidite ve mortalite oranları ile yakından ilişkilidir ve prognostik sonuçlara sahiptir.

PHT ortalama pulmoner arter basıncının sağ kalp kateterizasyonu ile 20 mmHg üzerinde olması olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü, hastalığın altında yatan etiyolojiye göre PH'yi klinik olarak beş gruba ayırmıştır (Tablo 13) (124). Pulmoner arteriyel hipertansiyon terimi, grup 1'e giren hastalar için kullanılır. Grup 2, sol kalp hastalığının sebep olduğu PH hastalardan oluşmaktadır. Sol taraflı dolum basıncının pulmoner dolaşıma pasif iletiminden dolayı mPAP yükselir. HFpEF'nin daha ileri evrelerinde pulmoner vasküler yapı ve işlevde pulmoner vasküler direncin arttığı bir "prekapiller" bölgedeki değişikliklere yol açar (Şekil 1- Tablo 14). Bunun sonucunda izole post kapiller PH (Ipc-PH) ve kombine pre and post capillary PH (CpcPH) olmak üzere 2 farklı hemodinamik tanımlama oluşur (125).

İzole post-kapiller PH'ye (Ipc-PH) yol açan birincil hemodinamik hasar, sol atriyal veya ventriküler dolum basınçlarında bir yükselmedir. Artan sol kalp dolum basınçları, "sert" pulmoner damar sistemini teşvik eden pulmoner arter kompliyansını da azaltabilir. Bu, sistol sırasında artan pulsatil dalga yansımalarına ve sağ ventrikülde (RV) artmış pulsatil yüke yol açabilir (126).

Korunmuş EF'li kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık yüzde 70 ila 80'inde pulmoner hipertansiyon (PH) olduğu tahmin edilmektedir (17, 18). HFpEF'de PH varlığı, artan mortalite ve KY hastaneye yatış oranları dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Diüretik kullanımı yoluyla pulmoner arter basınçlarını azaltmak (LV ve sol atriyal basınçları azaltır), HFpEF'de KY ile hastaneye yatışları azaltır (127, 128).

Kapsamlı bir transtorasik ekokardiyogram (TTE), PHT'li tüm hastaların değerlendirilmesinde anahtar bir bileşendir. PH olasılığını değerlendirmek için tepe triküspit yetersizliği jet hızı, tahmini PASP ve diğer ekokardiyografik parametrelerin bir kombinasyonunu kullanır. HFpEF düşünülen hastalarda ekokardiyografik olarak ölçülen PASP 35 mmHg'yi aştığında PHT'dan kuşkulanılmalıdır. Ekokardiyografi ile tahmin edilen PASP ≤35 mmHg ise ve Cpc-PH için klinik şüphe düşükse, genellikle daha fazla değerlendirmeye gerek yoktur.

Pulmoner hemodinamik ve vasküler değişiklikleri saptamada ekokardiyografi ile non-invaziv olarak ölçülen yeni parametreler de bulunmuştur. Bunlar pulmoner pulse transit time (pPTT) ve pulmoner arteryel stiffness (PAS)'dır. PAH'lı hastalarda pPTT'nin pulmoner hipertansiyon alt gruplarına göre değişiklik gösterdiği bilinmektedir(129, 130) . PAS ise sağ kalbi etkileyen çeşitli hastalıklarda normal sağlıklı popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur (131-134).

Daha önce pPTT ile ilgili yapılan bir çalışmada prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan pulmoner arterial hipertansiyonda pPTT'nin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalıklarda invaziv ölçümlerle alınan pulmoner vasküler direnç (PVR), diyastolik pulmoner gradient (DPG), mean pulmoner arterial basınç (mPAB), transpulmoner gradient (TPG) gibi parametrelerin non-invaziv olarak ölçülen pPTT ile ters korele olduğu gösterilmiştir (135). Kliniğimizde yapılan yakın tarihli başka bir çalışmada ise post kapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan ciddi mitral darlığı hastalarında pPTT'nin uzadığı gösterilmiştir (130).

Pulmoner arterial stiffness (PAS) ile ilgili yapılan iki farklı çalışmada ise pulmoner vasküler direncin arttığı astım hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış. Yine pulmoner vasküler yatağın etkilendiği lupus hastalarında PAS bakılmış ve subklinik sağ ventrikül disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (132, 136).

Böylece pPTT ve PAS'ın, PAH'lı hastalarda hem pulmoner vasküler durumun hem de RV'nin yanıtının non-invaziv olarak belirlenmesinde ve hastalığın ilerlemesini göstermede prediktif bir değer olduğu görülmüştür.

Tablo 13: Pulmoner Hipertansiyon Klinik Sınıflama

Grup 1	**PAH**	İdiyopatik PAH Kalıtsal PAH İlaç ve toksin kaynaklı Diğer
Grup 2	**Sol Kalp Hastalığına Bağlı PH**	**Korunmuş LVEF ile kalp yetmezliğine bağlı PH** Düşük LVEF ile kalp yetmezliğine bağlı PH Kalp kapak hastalığı Kılcal damar sonrası PH'a yol açan konjenital/edinilmiş kardiyovasküler durumlar
Grup 3	**Akciğer Hastalığı ve/veya Hipoksiye Bağlı PH**	Obstrüktif akciğer hastalığı Kısıtlayıcı akciğer hastalığı Ac hastalığı olmayan hipoksi Diğer
Grup 4	**Pulmoner arter obstruksiyonlarına bağlı PH**	Kronik tromboembolik PH Diğer pulmoner arter tıkanıklıkları
Grup 5	**Belirsiz ve/veya çok faktörlü mekanizmalara bağlı PH**	Hematolojik bozukluklar Sistemik ve metabolik bozuluklar Diğer

Tablo 14: Pre-Post Kapiller Pulmoner Hipertansiyon Hemodinamik Sınıflaması

Tanımlar	**Özellikleri***	**Klinik Gruplar**
Pre kapiler PH	mPAP >20 mmHg PCWP ≤15 mmHg PVR ≥3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post kapiller PH (IpcPH)	mPAP >20 mmHg PCWP >15 mmHg PVR <3 WU	**2** ve 5
Kombine kapiller öncesi ve sonrası PH (Cpc PH)	mPAP >20 mmHg PCWP >15 mmHg PVR ≥3 WU	**2** ve 5

*PH: pulmoner hipertansiyon; mPAP: ortalama pulmoner arter basıncı; PCWP: pulmoner arter kama basıncı; PVR: pulmoner vasküler direnç

2.4. HFpEF VE VASKÜLER DİSFONKSİYON

Obezite, insülin direnci, hipertansiyon ve yaşlanma, HFpEF'ni patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığına inanılan ve sıklıkla gözlenen komorbiditelerdir. Bu komorbid durumları birbirine bağlayan ve HFpEF'deki bulguların çoğunu açıklayabilen ortak bir konu, endotel disfonksiyonudur (30, 137).

HFpEF'li kişiler sıklıkla arteriyel sertlikte artış ve merkezi aort kompliyansında azalma gösterir (19). Bu, sıvı hacmindeki veya vazodilatör ilaç kullanımındaki değişikliklerle birlikte HFpEF'deki kan basıncı dalgalanmalarının kararsızlığını artırır (138). Arteriyel sertleşmesi daha fazla olan hastalar, egzersiz sırasında LV dolum basınçlarında daha fazla yükselme ve daha düşük kalp debisi rezervi gösterir (5). Bu nedenle, hastalar günden güne kontrolsüz şiddetli hipertansiyon ve hipotansiyon arasında değişen kan basıncının yönetimi çok zor olabilir.

Egzersiz sırasında egzersiz yapan kas gruplarına kan akışının artmasını sağlamak için vazodilatasyon ve ortalama vasküler dirençte azalma meydana gelir. Önceki çalışmalar, egzersize verilen bu vazodilatör yanıtın, kontrol popülasyonlarına kıyasla HFpEF'de de bozulduğunu göstermiştir (139, 140).

Aort sertliği, damar duvarındaki ileri düzey yapısal ve işlevsel değişikliklerin en erken tespit edilebilen göstergesi ve artan oranda kardiyovasküler sonlanım noktalarından biri olarak kabul edilmektedir. Günümüzde aort sertliğinin değerlendirilmesinde nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi gibi çeşitli girişimsel olmayan yöntemler kullanılmaktadır. Nabız dalga hızı, nabız dalgasının katettiği mesafenin bu sırada geçen zamana bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Artmış aort sertliği, atar damarda artmış nabız dalga hızına neden olur. Kolay uygulanabilirlik, tekrar edilebilirlik ve kötü sonlanım noktaları için güçlü öngördürücü özellikleri vardır.

Artmış aort sertliği ve dalga yansımaları HFpEF'li hastaların çoğunda mevcuttur. Non-invaziv olarak ölçülen pulsatil arteriyel ölçümler (çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü, nabız dalga hızı (PWV) vs.) HFpEF tanısı için doku doppler ekokardiyografiyi destekleyici olarak kullanılabilir (19).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulunun 03.04.2020 tarihli ve 2020/2397 numaralı onayı alındıktan sonra Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında prospektif olarak Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütüldü.

3.1 Hasta Verileri

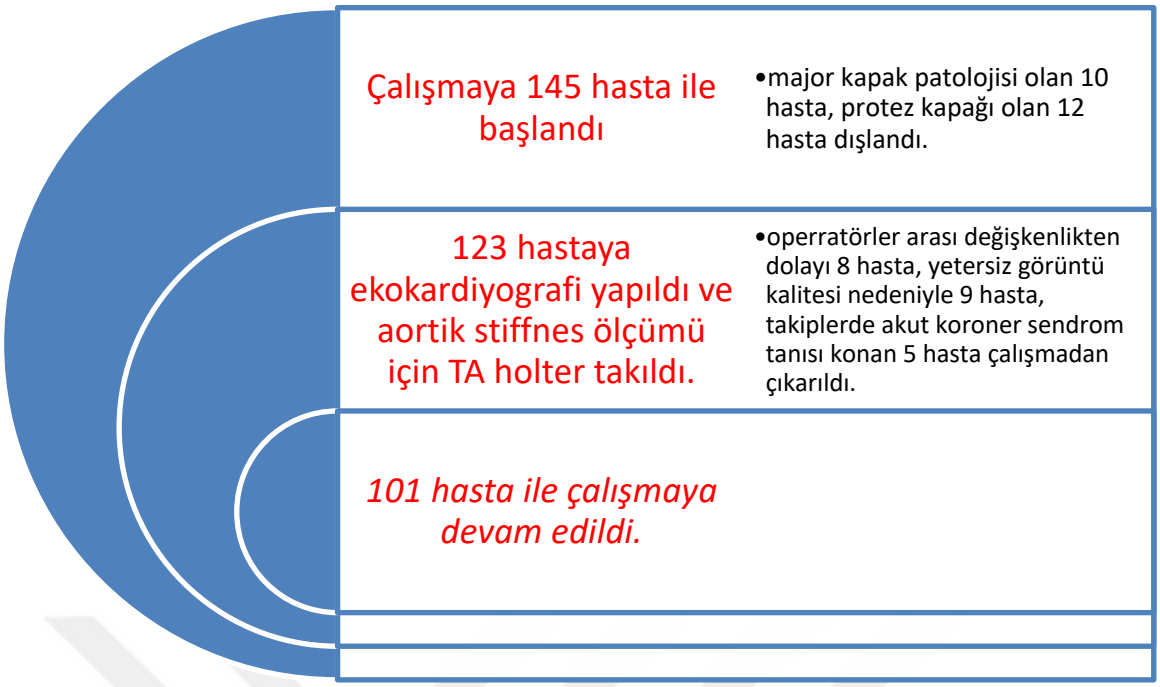
Çalışmamıza 23.05.2020 ve 25.05.2021 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde takipli klinik (KY bulgu ve semptomları), laboratuvar ve ekokardiyografik (HFpEF'ye yönelik spesifik ölçümler ve güncel skorlamalar) olarak tanı konmuş 87 HFpEF hastası ve kardiyoloji polikliniğine muayene olup kalp yetmezliği olmayan 58 adet kontrol grubu olmak üzere toplam 145 vaka alındı. Bu hastaların merkezimize başvurusunun ilk 24 saati içinde ekokardiyografik ve laboratuar ölçümleri (hemogram, üre, kreatin, sodyum, potasyum, ProBNP) alındı.

Çalışmaya alınan hastalardan 44 tanesi çalışmaya alım kriterlerini karşılamaması ve/veya dışlanma kriterlerine sahip olması (10 hastada major kalp kapağı patolojisi mevcut, 12 hastada protez kapak hastalığı mevcut, 8 hastada ekokardiyografik olarak ölçülen doku doppler parametrelerinde operatörler arası değişkenlik >%5, 9 hastanın ekokardiyografik görüntü kalitesi yetersiz, 5 hastaya takiplerde akut kardiyak sendrom tanısı konması) nedeniyle çalışma dışı bırakıldı ve 101 hasta ile devam edildi (Şekil 2).

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik özellikleri kaydedildi. Vücut kitle indeksi (BMI), vücut yüzey alanı (BSA), sistolik ve diyastolik kan basınçları hesaplandı. Kronik hastalıkları; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon(HT), hiperlipidemi(HL), koroner arter hastalığı(KAH), astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı(KOAH), sigara kullanıp kullanmamaları sorgulandı. Kullandığı ilaçlar arasında antiagregan, antikoagülan, a-bloker, inhaler tedavi, oral antidiyabetikler, insülin, acei/arb, kalsiyum kanal blokeri, statin, B-bloker vb olup olmadığı sorgulandı. Tam kan, temel biyokimyasal tetkikler (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, eGFR), lipid paneli ve pro-BNP düzeyleri değerlendirildi.

Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastol sonu çap (EDÇ), sistol sonu çap (ESÇ), sol atrium çapı ve alanları, triküspid anüler plan sistolik yer değiştirme (TAPSE), interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı, sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), triküspit yetmezliği velositesi (TRvel), Simpson yöntemiyle ejeksiyon fraksiyonu, mitral E hızı, mitral A hızı, E/A oranı, sol ventrikül septal E' ve A', lateral E' ve A', pulmoner pulse wave transit time (pPTT: Basınç dalgasının sağ ventrikül çıkış yolundan (RVOT) pulmoner venlere ulaşana kadar geçen süre), pulmoner stiffness değerlendirildi. Sol ventrikül end-diyastolik volüm indeksi (LVEDVİ), mitral E/septal e', bağıl duvar kalınlığı (RWT), sol atrium volüm indexi (LAVİ), sol ventrikül kitle indeksi (LVMİ), global longitudinal strain (GLS) hesaplandı. Tansiyon holter cihazıyla (24/h PWA monitör) sistolik ve diyastolik kan basınçları, ortalama arter basıcı, nabız, nabız basıncı, zSistol, zDiyastol, augmentesyon indeksi (AIx@75), çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü, nabız dalga hızı (PWV) değerlendirildi.

Ciddi kapak darlığı, ciddi kapak yetersizliği, görüntü kalitesinin yetersizliği, operatörler arası ölçüm değişkenliğinin >%5 olması, protez kalp kapağı olması, primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalar, son 6 ay içinde geçirilmiş akut koroner sendrom, by-pass veya diğer büyük kardiyovasküler cerrahi öyküsü anamnezinin bulunması dışlanma kriterleri arasında yer aldı (Tablo 15).,



Şekil 1: Hasta Akış Şeması

Tablo 15: Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	**Dışlanma Kriterleri**
18 yaş ve üzeri olmak	DEF-KY (EF<%50 olan hastalar)
Çalışma için onamı olmak	Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
Ef >%50 olmak	Primer pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
NTpro-BNP bakılmış olmak	İntravenöz tedavi gerektiren mevcut akut dekompanse kalp yetmezliği
	Nefes darlığı için alternatif neden: önemli akciğer hastalığı veya ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hemoglobin (Hb) <10 g / dL veya BMI> 40 kg / m2
	Şiddetli sol taraflı kapak kalp hastalığı

	Hipotansiyon (sistolik kan basıncı <100 mm Hg)
	Şiddetli karaciğer yetmezliği
	Diyalize giren hastalar
	Son 6 ay içinde geçirilmiş akut koroner sendrom, by-pass veya diğer büyük kardiyovasküler cerrahi öyküsü
	EKO'da yetersiz görüntü kalitesi

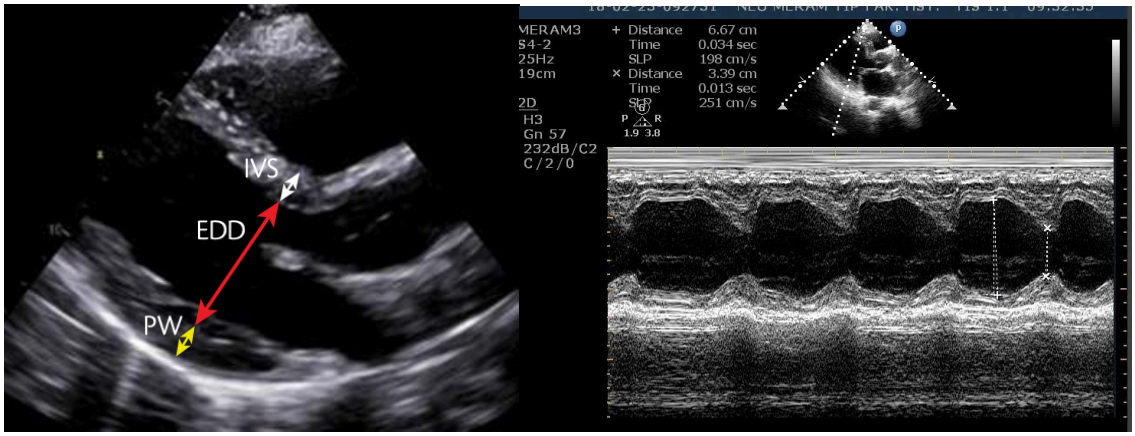
3.2 Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken Epiq 7 ultrason sistemi (Philips Medical Systems; Andover, MA) ve 5-1 MHz transdüser kullanılarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler hastaların klinik ve demografik özelliklerini bilmeyen uzman ve deneyimi yüksek 2 farklı kardiyolog tarafından alındı. Ekokardiyografik olarak ölçülen pPTT ve PAS değerlerinde operatörler arası değişkenlik >%5 ise hasta çalışmaya alınmadı. Ölçümlerde farklılık <%5 ise iki değerin ortalaması alındı. Ölçümler esnasında Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin kılavuzunda yer alan kurallara uyuldu. Parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal 2 boşluk (2B), apikal 4 boşluk (4B) ve apikal 5 boşluk görüntüleri elde edildi. Parasternal uzun aks görüntülerden M-mode yöntemiyle diyastol ve sistol sonu çaplar hesaplandı (Şekil 3). Apikal 4B görüntülerden modifiye Simpson yöntemi ile sol ventrikül EDV, ESV, EF, LVEDVİ hesaplandı (Şekil 4). Apikal 4 boşluk strain, 3 boşluk strain, 2 boşluk strain ve global longitudinal strain (GLS) değerine bakıldı (Şekil 5). Apikal 4B görüntülerde pulsed wave dopplerle (PW) mitral kapak uçlarının 1 cm distalinden olacak şekilde diyastolik erken dalga (E), diyastolik geç dalga (A) yaklaşık 5-10 kardiyak siklusta ölçülerek aritmik ortalamaları alındı (Şekil 6). Yine apikal 4B görüntülerde doku dopplerle örnek hacim triküspid anülüs lateral kısmına yerleştirilerek sağ ventrikül Sm, E' ve A' yaklaşık 5-10 kardiyak siklusta ölçülüp aritmik ortalamaları alındı (Şekil 7). TAPSE ölçümleri apikal 4B görüntülerden M-mode yöntemiyle yapıldı. Apikal 4B görüntülerden doku doppler yöntemiyle sol ventrikül septal ve lateral anülüsten E' ve A' dalgaları kaydedildi (Şekil 8).

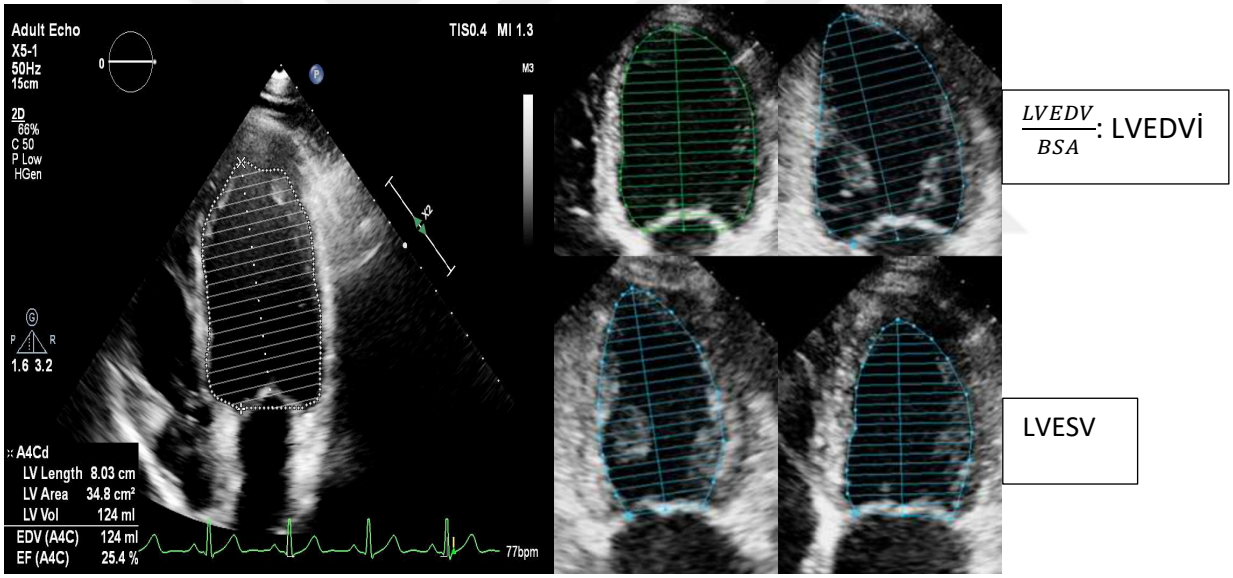
HFpEF tanısı koymada önem arzeden, ekokardiyografik parametrelerden belirli hesaplamalardan yola çıkılarak; mitrak E/septal e', sol ventrikül end-diyastolik volüm indeksi (LVEDVİ) (Şekil 4), mitral E/septal e', bağıl duvar kalınlığı (RWT), sol atrium volüm indexi (LAVİ) (şekil 9), sol ventrikül volüm indeksi (LVMİ), global longitudinal strain (GLS) ölçüldü.

Bütün doppler kayıtları 75 mm/s'lik elektrokardiyogram tarama hızıyla yapıldı. Pulmoner pulse wave transit time (pPTT) basınç dalgasının sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT)'ndan pulmoner venlere ulaşana kadar geçen süre olarak tanımlanmıştı. RVOT akımı parasternal kısa aks görüntülerde ana pulmoner arterin distalinden, pulmoner kapağın yaklaşık 10 mm üzerinden ve pulmoner ven akımı ise apikal dört boşluk görüntülerde sağ inferior pulmoner venden pulsed-wave (PW) doppler kayıtlarıyla elde edildi. Elektrokardiyogramda R dalgasının başlangıcıyla doppler kayıtlarında RVOT'deki nabız dalga hızına denk gelen aralık R-RVOT zamanı olarak tanımlandı (Şekil 10-11). EKG'de R dalgasının başlangıcıyla buna karşılık gelen sistolik pulmoner ven (S2) akımı arasındaki süre R-PVs2 olarak tanımlandı (Şekil 10-11). Elektrokardiyogramda ard arda gelen R dalgaları arasındaki zaman mesafesi kardiyak döngü süresi olarak tanımlandı (Şekil 11). Ölçümlerin her biri üç kardiyak döngüde hesaplanarak ortalaması alındı. R-PVs2 süresinden R-RVOT süresi çıkartıldı. Ardından toplam kardiyak siklus süresine bölünerek pPTT hesaplandı. Pulmoner arter sertliği (PAS) ölçümü için parasternal kısa aks görüntülerinde pulmoner kapağın 10 mm distalinden pulmoner akım kayıtları PW doppler ile 100 mm/sn hızında kaydedilip pulmoner artere ait akselarasyon zamanı (PAT), maksimum akım velositesi (MFV) bulundu (Şekil 12). Ölçümlerdeki kalp döngüsü ve solunum değişkenliklerinin minumuma indirilmesi için en az 3 ölçüm sonrası elde edilen kayıtların ortalaması alındı. Pulmoner arter sertliği (PAS) formüldeki gibi maksimum akım velositesinin (MFV) pulmoner akselarasyon zamanına (PAS) bölünmesiyle bulundu.

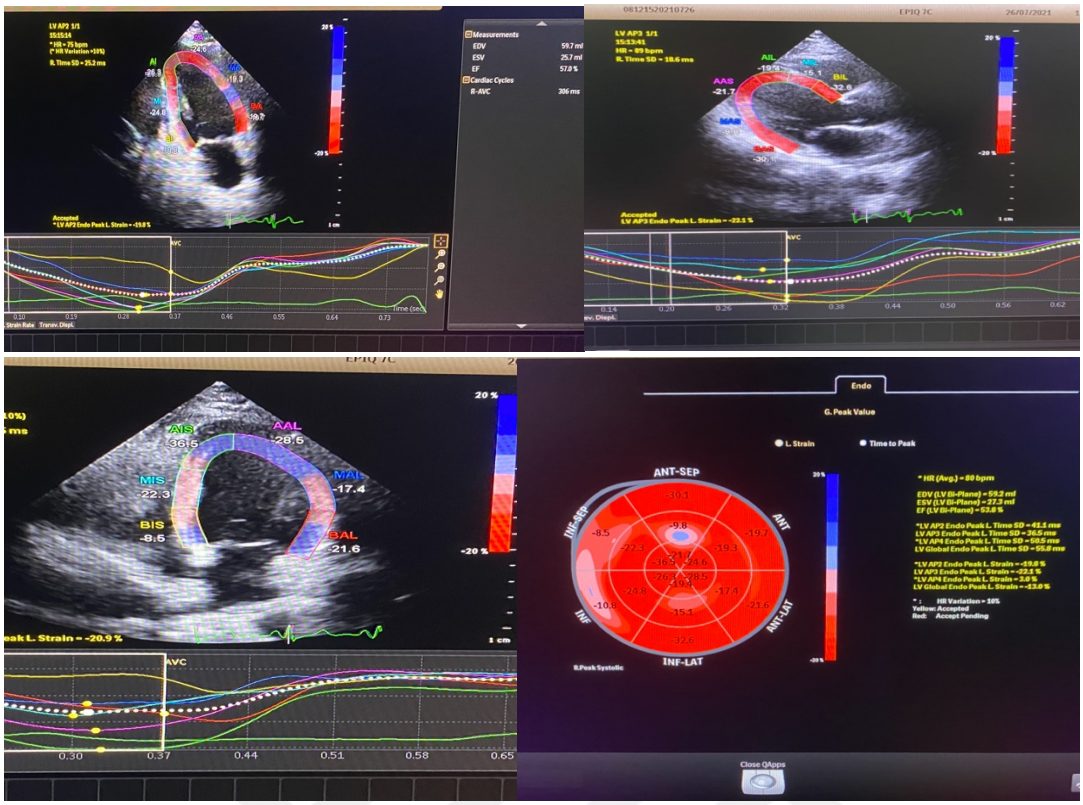
PAS (kHz/sec) = MFV/AcT



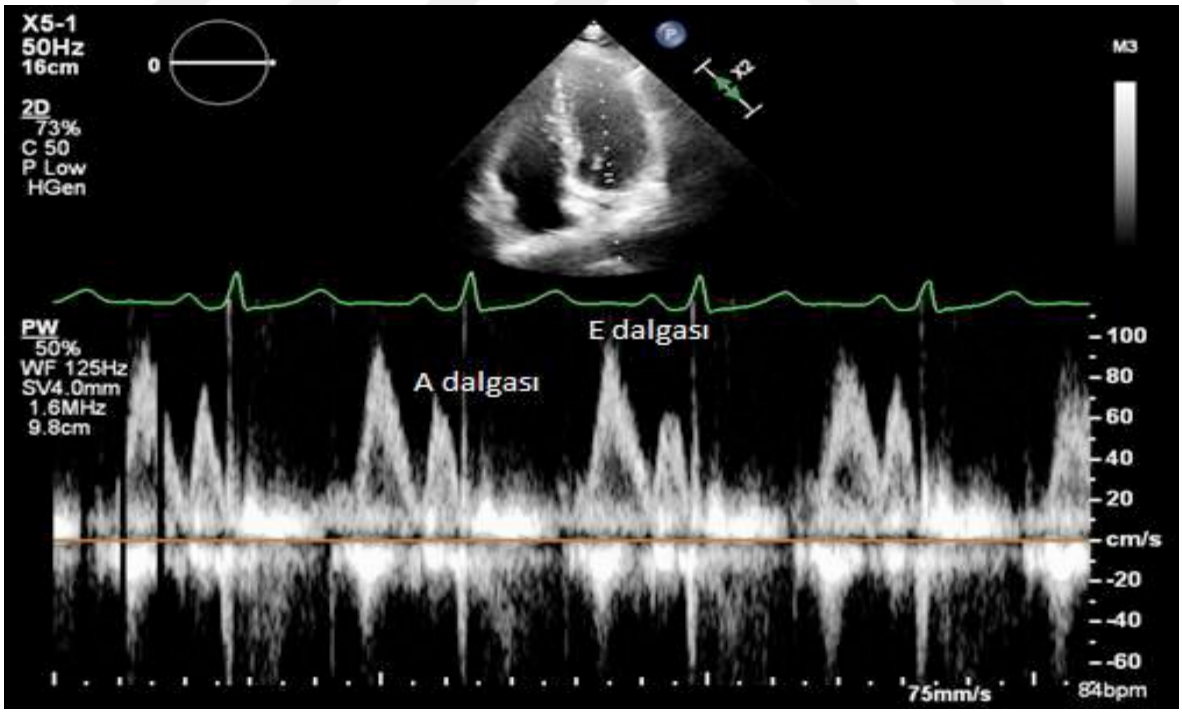
Şekil 2: Parasternal Uzun Aks ve M-Mode Ekokardiyografi ile Duvar Çaplarının Değerlendirilmesi



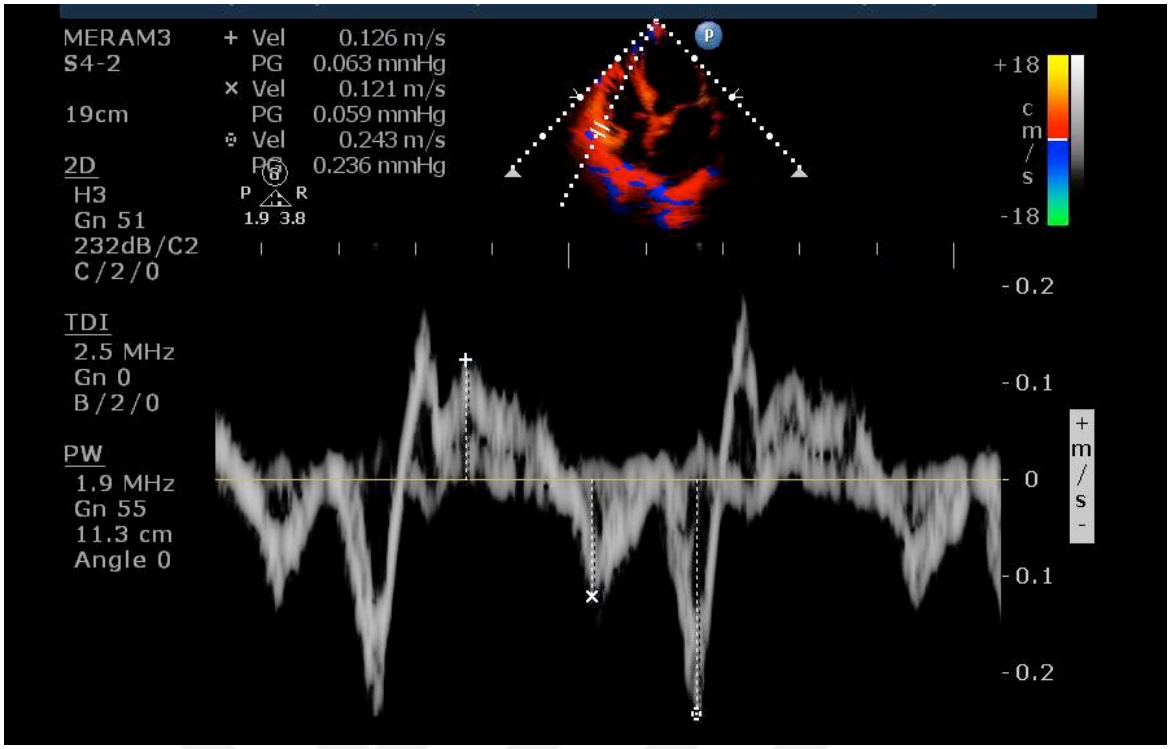
Şekil 3: Apikal 4B Pencereden Modifiye Simpson Yöntemi ile EF Ölçümü, LVEDV ve LVEDVİ Hesaplama



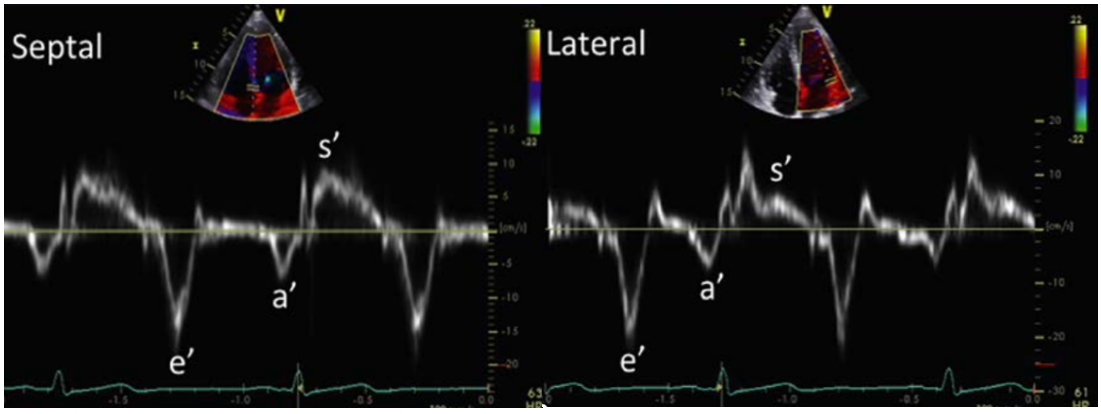
Şekil 4: Global Longitudinal Strain (GLS) ve LVEF hesaplama (LV AP2, AP3, AP4)



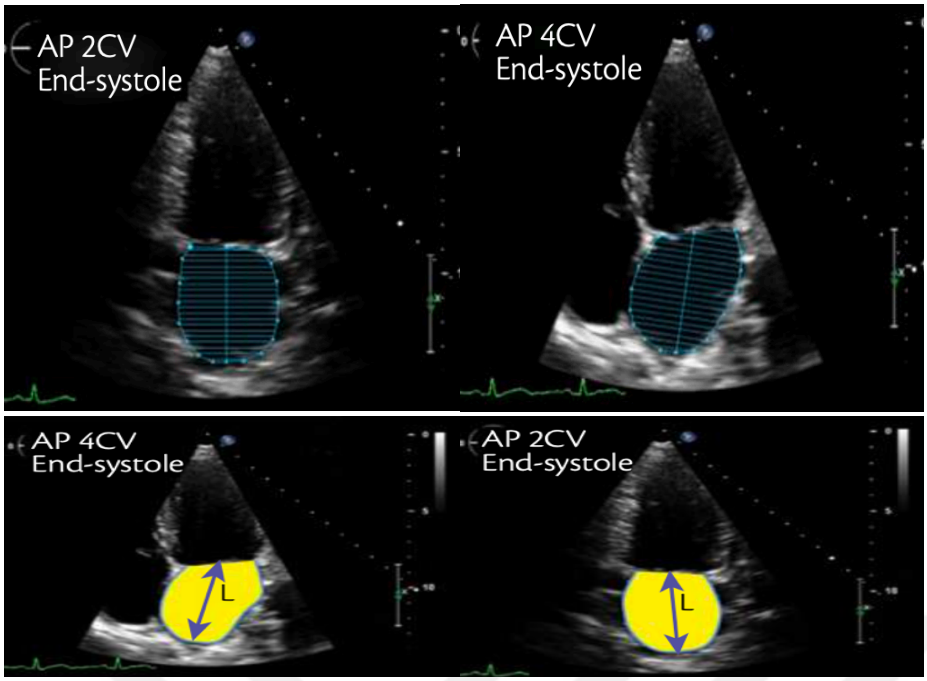
Şekil 5: Apikal 4B Görüntülerde Mitral Kapak Üzerinden E ve A Dalgaları



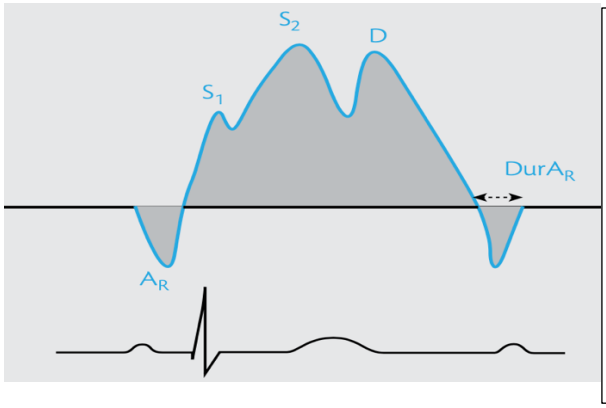
Şekil 6: Apikal 4B Görüntülerden RV Sm, E', A' Hesaplanması



Şekil 7: Sol Ventrikül (LV) Erken Diyastolik Gevşeme Hızlarının Doku Doppler ile Ölçümü



Şekil 8: Sol Atrium Volüm İndexi (LAVİ) Hesaplamak İçin Gerekli Ölçümleri İçeren Eko Görüntüleri (LA A1 (AP4B), LA A2 (AP2B), LA-L)



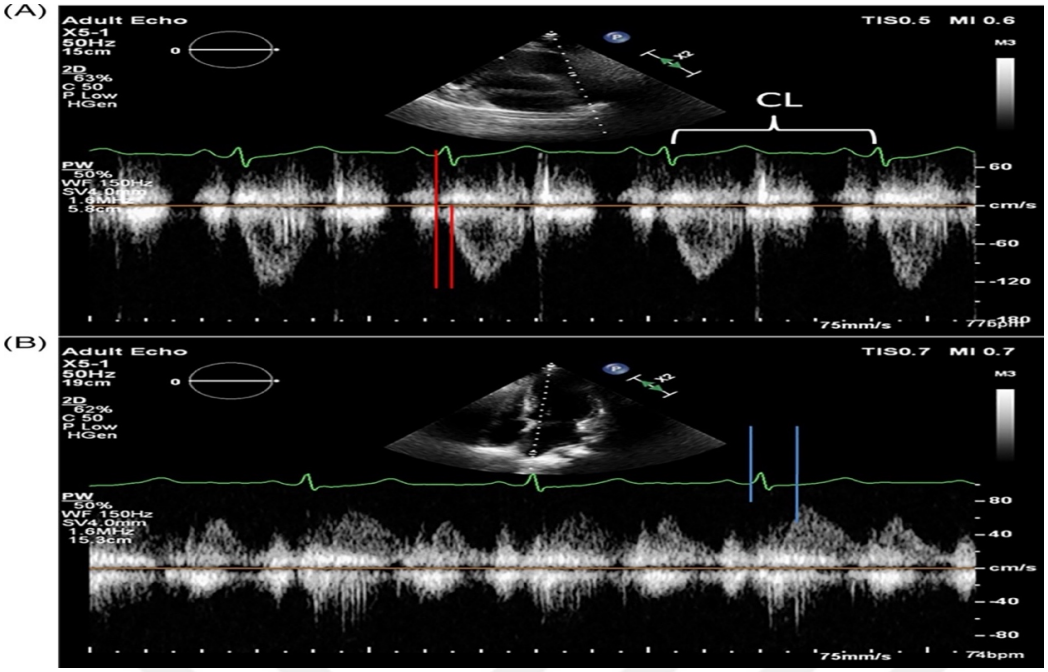
S1—ilk sistolik ileri akış: sol atriyal gevşeme ile ilgili

S2—ikinci sistolik ileri akış: mitral ringin apikal sistolik yer değiştirmesiyle ilgili

D—diyastolik ileri akış: ventriküler gevşemeye karşılık gelir

A_R—atriyal reverse akım: atriyal kasılmaya karşılık gelir

Şekil 9: AP4B'de Pulmoner Vene Yerleştiren PW Doppler Kaydı (PVS2)

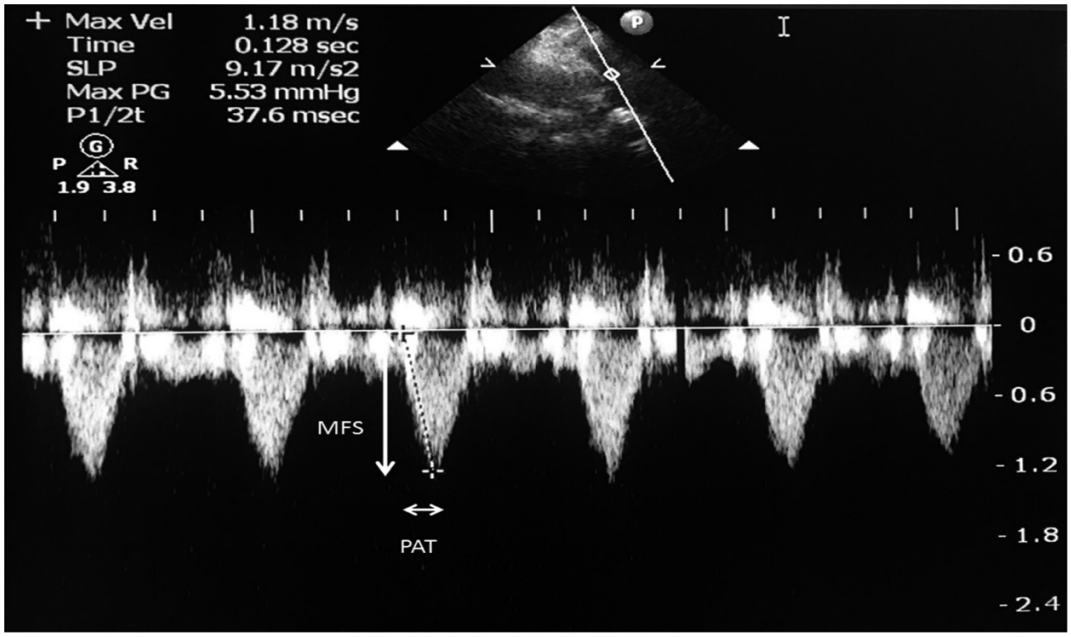


Şekil 10: Pulmoner Pulse Wave Transit Time (PPTT) Hesaplanması

A- İki kırmızı çizgi aralığındaki zaman R-RVOT (sağ ventirkül çıkış yolu) zamanı

B- İki mavi çizgi aralığındaki zaman R-PVs2 zaman aralığı

CL: Kardiyak siklüs zamanı



Şekil 11: Pulmoner Arter Sertliği (PAS), Pulmoner Akımın Maksimum Frekans Kaymasının (MFS), Pulmoner Hızlanma Süresine (PAT) Oranından Hesaplandı

3.3. Aort Sertliğinin (aortik stiffness) Değerlendirilmesi

Aort sertliğinin dolaylı bir göstergesi olan Pulse Wave Velosite (PWV) ölçümü için merkezimizde yer alan Mobil-O-Grapf PWA monitör (Stolberg/Germany) cihazı kullanıldı. Hastalar 5 dk dinlendikten sonra uygun pozisyon verilip kişiye uygun tansiyon manşonu bağlandı. 2'şer dk ara ile ard arda 3 kere kan basıncı ölçümü yapıldı. Cihaz kayıtlarından sistol ve diyastol sonu kan basınçları, nabız, zSistol, zDiyastol, augmentesyon indeksi(AIx@75), çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü, nabız dalga hızı (PWV)'nın 3 ölçümdeki ortalamaları alındı.

3.4 İstatistiksel Analiz

Araştırma non randomize prospektif deneysel tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Çalışmaya alınan hastalara SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 22.0 programıyla istatiksel analiz yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden, kategorik değişkenler arasındaki farkın ve risk oranlarının saptanmasında ise Ki-kare testinden yararlanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik (Kolmogorof-Smirnov) olarak değerlendirildi ve normal dağılım kuramına uymayan bağımsız değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Mann Whitney U, normal dagılım gösteren parametrelerde Student –T testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkinin tespitinde ise Spearman veya Pearson Korelasyon testlerinden uygun olan kullanıldı. Ayrıca bağımsız öngördürücüleri belirlemede regresyon analizlerine başvuruldu. Hasta ve kontrol grupları klinik, demografik, laboratuar ve ekokardiyografik özelliklerine göre kendi içinde iki gruba ayrılıp parametrik ve non-parametrik testler uygulandı. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunun Temel Klinik, Demografik ve Laboratuar Özellikleri

Çalışmamıza 23.05.2020 ve 25.05.2021 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde takipli, çalışmaya dahil olma ve dışlanma kriterlerini sağlayan, klinik (KY bulgu ve semptomları), laboratuvar ve ekokardiyografik (HFpEF'ye yönelik spesifik ölçümler) olarak tanı konmuş 52 HFpEF hastası ve kardiyoloji polikliniğine muayene olup kalp yetmezliği olmayan 49 adet kontrol grubu hasta alındı. Çalışmaya alınanlar içinde 42(%41.6) erkek ve 59(%58.4) kadın hasta mevcuttu. Hasta grubun yaş ortalaması 69±11, kontrol grubununki ise 68±7 (p değeri=0.74) olarak ölçüldü. Çalışmaya alınan 52 HFpEF ve 49 kontrol grubu temel klinik ve demografik özellikleri ve laboratuar parametreleri açısından kıyaslanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve Kontrol Grubunun Temel Demografik, Klinik ve Laboratuar Özellikleri

	HFpEF Grubu n:52	**Kontrol** n:49	**p değeri**
Demografik Özellikler			
Yaş (yıl)	69±11	68±7	0.74
Cinsiyet (erkek/%)	21(%40.4)	21(%42.9)	0.80
BMİ (kg/m^2)	30.6(27-35.8)	28.9(26-31.2)	0.054
AF, n(%)	29 (%55.8)	14 (%28.6)	0.006
KAH, n(%)	16 (%30.8)	15 (%30.6)	0.98
Hipertansiyon, n(%)	36 (%69.2)	30 (%61.2)	0.39
DM, n(%)	24 (%46.2)	21 (%42.9)	0.73
Hiperlipidemi, n(%)	26 (%50)	25 (%51)	0.91
Sigara, n(%)	15 (%28.8)	12 (%24.5)	0.62
Kullanılan İlaçlar			
Anti-agregan n(%)	21 (%40.4)	27 (%55.1)	0.13
Anti-koagülan n(%)	20 (%38.5)	12 (%24.5)	0.13
Ace inh-ARB n(%)	16 (%30.8)	15 (%30.6)	0.98
B-bloker n(%)	29 (%55.8)	22 (%44.9)	0.27
Diüretik n(%)	29 (%55.8)	2 (%4.1)	<0.001

Digoksin n(%)	4 (%7.7)	3 (%6.1)	0.75
Statin n(%)	14 (%26.9)	15 (%30.6)	0.68
Nitrat n(%)	4 (%7.7)	6 (%12.2)	0.44
Laboratuar			
e-GFR (ml/min/1.73m^2)	54.3±22.3	75.5±19.8	<0.001
Üre (mg/dL)	57.2±31.5	42.4±36.5	0.03
Kreatinin (mg/dL)	1.3±0.62	0.9±0.2	<0.001
Sodyum (mmol/L)	138.5±3.2	139±2.6	0.16
Potasyum (mmol/L)	4.4±0.5	4.2±0.4	0.20
Beyaz Küre (10^3/µL)	8.5±2.7	7.6±2.2	0.065
Hemoglobin (g/dL)	12.4±1.7	13.2±1.6	0.018
Platelet (10^3/µL)	231±73	256±63.7	0.07
NT-proBNP (pg/ml)	2754(1084-4869)	153(85-387)	<0.001

BMI: Body mass index, KAH: Koroner arter hastalığı, AF: Atriyal fibrilasyon, DM: diyabetes mellitus, ACE inh.: Angiotensin-converting-Enzim inhibitörü, ARB: Angiotensin reseptör blokeri, NT-proBNP: N-terminal brain natriüretik peptid, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

Çalışmaya dahil edilen HFpEF Hastaları ve Kontrol grubunun bazal demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, diyabet-hipertansiyon varlığı, hiperlipidemi, sigara kullanma oranı açısından anlamlı farklılıkların olmadığı görüldü. Temel laboratuar paramatreleri olan hemoglobin, platelet, üre, sodyum, potasyum sonuçlarında da anlamlı farklılıklar izlenmedi. NT-proBNP ise beklenildiği üzere HFpEF grubunda anlamlı yüksek izlendi. HFpEF ve KBH arasındaki yakın ilişki iyi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kreatinin ($p<0.001$) değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek, e-GFR ($p<0.001$) değerleri ise anlamlı düşük saptandı (16).

4.2. Çalışma Grubunun Temel Ekokardiyografik ve Aort Sertliği Parametreleri

Çalışmaya alınan HFpEF ve kontrol grubu ekokardiyografik parametreler açısından karşılaştırıldığında, sol ventrikül diyastol sonu çapında (LV-EDÇ) her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0.1). Buna karşılık HFpEF hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak LV-ESÇ daha yüksek ($p<0.001$), LVEF daha düşük ($p<0.001$), PWT daha yüksek ($p<0.001$),IVS daha yüksek ($p<0.001$), LVEDV, LVEDVİ ve LVESV daha yüksek ($p<0.001$), GLS daha düşük ($p<0.001$), LAVİ daha yüksek ($p<0.001$), LV mass ve LVMİ daha yüksek ($p<0.001$), RWT daha yüksek ($p<0.001$), lateral e' ve septal e' daha

düşük (p<0.001), E/e' daha yüksek (p<0.001), RV Sm ve TAPSE daha düşük (p<0.001), sPAB ve mPAB daha yüksek (p<0.001), sKB daha yüksek, dKB daha düşük (p<0.001), pPTT daha yüksek (p<0.001), PAS daha yüksek (p<0.001) olarak anlamlı bulundu.

Aort sertliğine yönelik bakılan temel paramatreler de HFpEF hastalarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak nabız dalga hızı (PWV) (p<0.001) ve santral sistolik kan basıncı (sSKB) (p:0.04) anlamlı daha yüksek bulundu. 75/dk kalp hızına göre düzletilmiş augmentasyon indeksi (AIx-HR75,(%)), santral diyastolik kan basıncı (sDKB), çevresel direnç ve yansıtma büyüklüğünde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Çalışma grubunun temel ekokardiyografik ve aort sertliği parametreleri Tablo 17'de gösterilmektedir.

Tablo 17: Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografik Ölçümleri

	HFpEF Grubu n:52	**Kontrol** n:49	**p değeri**
Ekokardiyografik bulgular			
LV-EDÇ (mm)	47.9±4.7	46.4±4.1	0.1
LV-ESÇ (mm)	30.0±5	26.6±4	<0.001
LV-EF (%)	57.3±4.2	61.1±4.1	<0.001
PWT (mm)	10±1.4	9,6±0.9	<0.001
IVS (mm)	11.6±1.5	11.0±1.2	0.03
LVEDV (mL)	112.6±19.1	88.5±16.2	<0.001
LVEDVİ (mL/m^2)	59.9±10.9	36±7.1	<0.001
LVESV (mL)	47.1±9.3	36.5±8.1	<0.001
GLS (%)	15.6±2.2	18±1.9	<0.001
LAVİ (mL/m^2)	40.0±7.2	31.1±4.7	<0.001
LV Mass (g)	203.8±49.7	169.4±31.2	<0.001
LVMİ (g/ m^2)	108.5±27.2	92.8±16.7	<0.001
RWT	0.45±0.06	0.41±0.05	<0.001
Lateral e' (cm)	9.4±1.8	11.5±1.7	<0.001
Septal e' (cm)	6.4±0.6	7.9±1	<0.001
E/e' (cm)	15.5±2.9	9.2±2.6	<0.001
Tapse (cm)	2.2±0.4	2.4±0.2	0.04
RV-Sm (cm/s)	13.9±2.5	15.6±1.3	<0.001
sPAB (mm Hg)	38.5(33-44.7)	32(28-34)	<0.001
mPAB (mm Hg)	39.6±7.1	29.5±6.1	<0.001
SKB (mm Hg)	129.1±21.5	120.4±18.9	0.03
DKB (mm Hg)	80.3±14.5	81.6±11.1	0.61

pPTT	0.18±0.03	0.14±0.01	<0.001
PAS (kHz/s)	18,9±3.5	14.7±1.9	<0.001
H_2FPEF skoru	5(4-7)	3(2-4)	<0.001
HFA-PEFF skoru	6(4-7)	2(1-2)	<0.001
Aort sertliği parametreleri			
PWV (m/s)	9.5±1.9	7.7±2.4	<0.001
AIx-HR75,(%)	26.2±13.8	21.7±10.6	0.07
sSKB (mmHg)	121±21	113.4±16.4	0.04
sDKB (mmHg)	81.7±16.3	80.7±11.9	0.72
Çevresel direnç (mmHG/ml)	1.3±0.6	1.3±0.5	0.58
Yansıtma büyüklüğü (%)	60.7±8.5	60.9±8.1	0.91

LV-EDÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LV-ESÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, LV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWT: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, IVS: İnterventriküler septum kalınlığı, LVEDV: Sol ventrikül end-diyastolik volüm, LVESV: Sol ventrikül end-sistolik volüm indeksi, LVEDVİ: Sol ventrikül end-diyastolik volüm indeksi, GLS: Global longitudinal strain, LVMİ: Vücut Yüzey Alanına Endeksli LV Kütlesi (g/m2), RWT: Relative wall thickness, LAVİ: Vücut Yüzey Alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim, Lateral E(e'): doku doppler ile mitral lateral anüler hız, septal e(e'): Doku doppler ile mitral septal anüler hız, E/e': mitral e/septal e, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, mPAB: mean pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anüler plane sistolik excursion, RV-Sm: Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite, pPTT: Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, PWV: Nabız dalga hızı, AIx-HR75,(%): 75/dk kalp hızına göre düzletilmiş augmentasyon indeksi, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan basıncı

p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.

4.3. NT-proBNP, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nın Parametrelere Göre Korelasyon Analizi

Çalışma grubunda NT-proBNP, Pulmoner Arter Sertliği (PAS) ve Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı(pPTT) arasında değişkenlere göre korelasyon analizi yapılmış olup Tablo 18 ve şekillerde gösterilmiştir (şekil 13, 14, 15). Yapılan analizlere göre NT-proBNP'nin; yaş (r:0.19, p:0.04), LVMİ (r:0.29, p<0.003), LAVİ (r:0.47, p<0.001), E/e' (r:0.76, p<0.001), sPAB (r:0.55, p<0.001), TY vel. (r:0.48, p<0.001), PWV (r:0.34, p<0.001), PAS (r:0.49, p<0.001), pPTT (r:0.59, p<0.001), RWT (r:0.29, p:0.003), mPAB (r:0.49, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. LVEF (r:-0.34, p<0.001), GLS (r:-0.45, p<0.001), eGFR (r:-0.49, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Pulmoner arter sertliğinin (PAS) ise LAVİ (r:0.44, p<0.001), E/e' (r:0.48, p<0.001), sPAB (r:0.31, p<0.001), TY vel. (r:0.36, p<0.001), NT-proBNP (r:0.49, p<0.001), pPTT (r:0.47, p<0.001), RWT (r:0.34, p<0.001), mPAB (r:1, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği, GLS'yle (r:-0.31, p<0.001) ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı(pPTT)'na bakıldığında ise

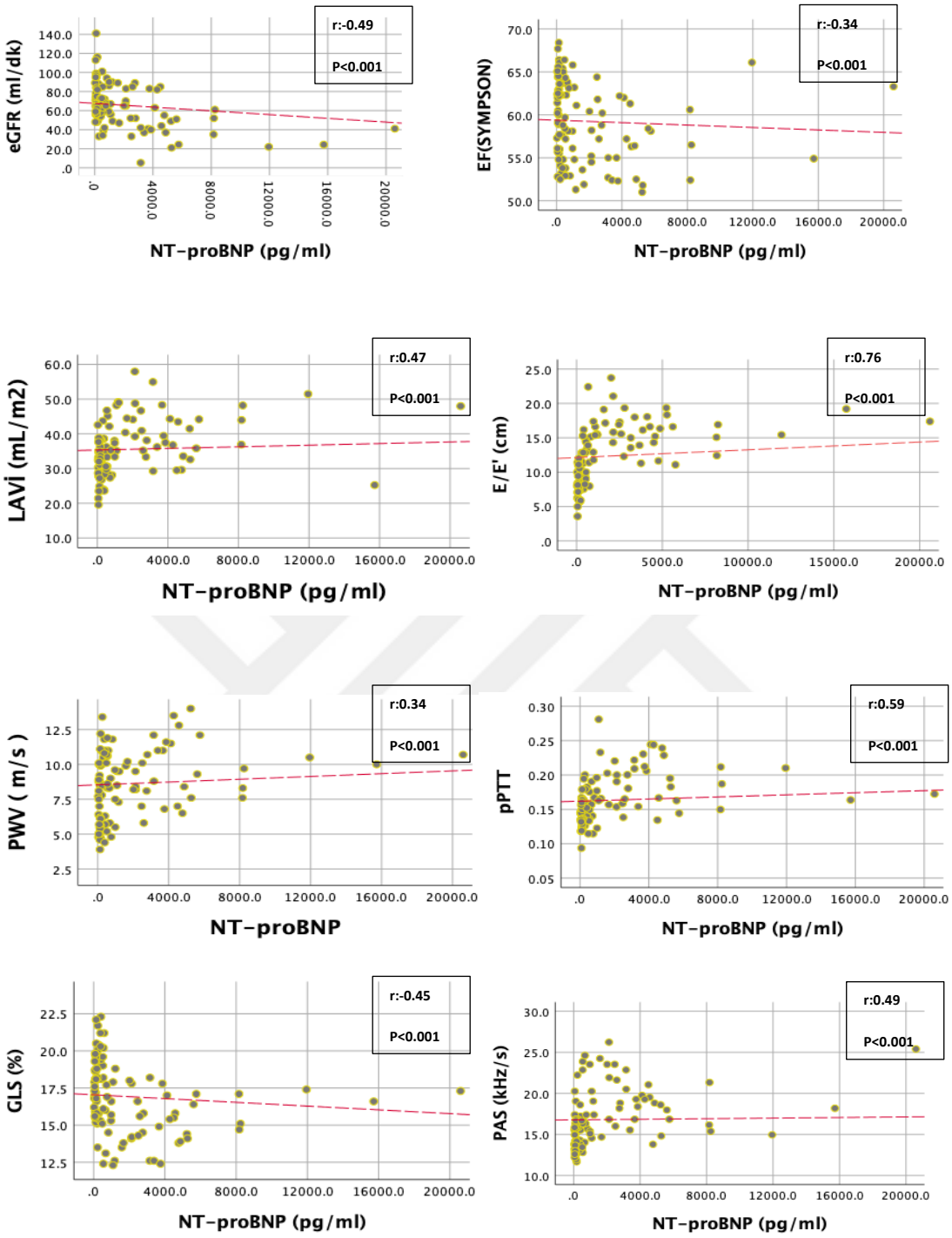
LVMİ (r:0.26, p:0.007), LAVİ (r:0.42, p<0.001), E/e' (r:0.62, p<0.001), sPAB (r:0.37, p<0.001), TY vel. (r:0.34, p<0.001), NT-proBNP (r:0.59, p<0.001), PWV (r:0.21, p<0.03), PAS (r:0.47, p<0.001), RWT (r:0.24, p:0.01), mPAB (r:0.47, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği, LVEF (r:-0.43, p<0.001), GLS (r:-0.42, p<0.001), eGFR'yle (r:-0.32, p:0.001) ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 18: NT-proBNP, Pulmoner arter sertliği (PAS) ve Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT)'nın Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi

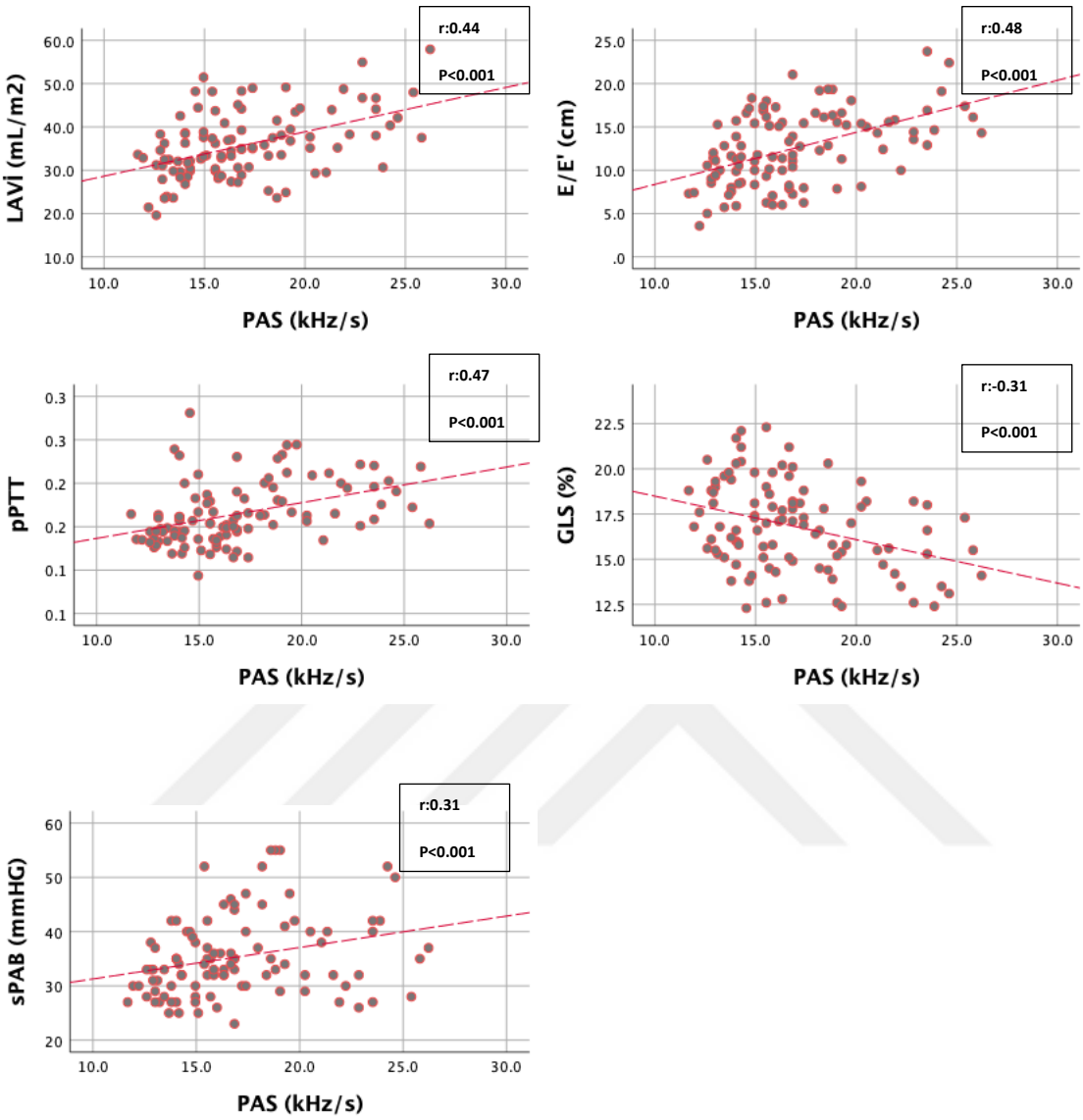
	NT-proBNP		**PAS**		**pPTT**	
Parametreler	r	P	r	P	r	P
Yaş	0.19	0.04	0.13	0.19	0.05	0.58
BMİ (kg/m^2)	0.10	0.32	0.02	0.81	0.07	0.45
eGFR (ml/min/1.73m^2)	-0.49	<0.001	-0.17	0.08	-0.32	0.001
LV-EF (sympson)	-0.34	<0.001	-0.18	0.06	-0.43	<0.001
LVMİ (g/m^2)	0.29	0.003	0.09	0.33	0.26	0.007
LAVİ (mL/m^2)	0.47	<0.001	0.44	<0.001	0.42	<0.001
E/e' (cm)	0.76	<0.001	0.48	<0.001	0.62	<0.001
sPAB (mmHG)	0.55	<0.001	0.31	0.001	0.37	<0.001
TY vel. (m/s)	0.48	<0.001	0.36	<0.001	0.34	<0.001
PWV (m/s)	0.34	<0.001	0.14	0.15	0.21	0.03
NT-proBNP (pg/ml)			0.49	<0.001	0.59	<0.001
PAS (kHz/s)	0.49	<0.001			0.47	<0.001
pPTT	0.59	<0.001	0.47	<0.001		
GLS (%)	-0.45	<0.001	-0.31	0.001	-0.42	<0.001
RWT	0.29	0.003	0.34	<0.001	0.24	0.01
mPAB (mmHG)	0.49	<0.001	1.00	<0.001	0.47	<0.001

BMI: Body mass index, LV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain, LVMİ: Vücut Yüzey Alanına Endeksli LV Kütlesi (g/m2), RWT: Relative wall thickness, LAVİ: Vücut Yüzey Alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim, Lateral E(e'): doku doppler ile mitral lateral anüler hız, septal e(e'): Doku doppler ile mitral septal anüler hız, E/e': mitral e/septal e, PAB: Pulmoner arter basıncı, TAPSE: Triküspid anüler plane sistolik excursion, RV-Sm: Sağ ventrikül sistolik miyokardiyal velosite, pPTT: Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, PWV: Nabız dalga hızı, AIx-HR75,(%): 75/dk kalp hızına göre düzletilmiş augmentasyon indeksi, sSKB: Santral sistolik kan basıncı, sDKB: Santral diyastolik kan basıncı, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, mPAB: mean pulmoner arter basıncı, TY vel: Triküspit jet velositesi

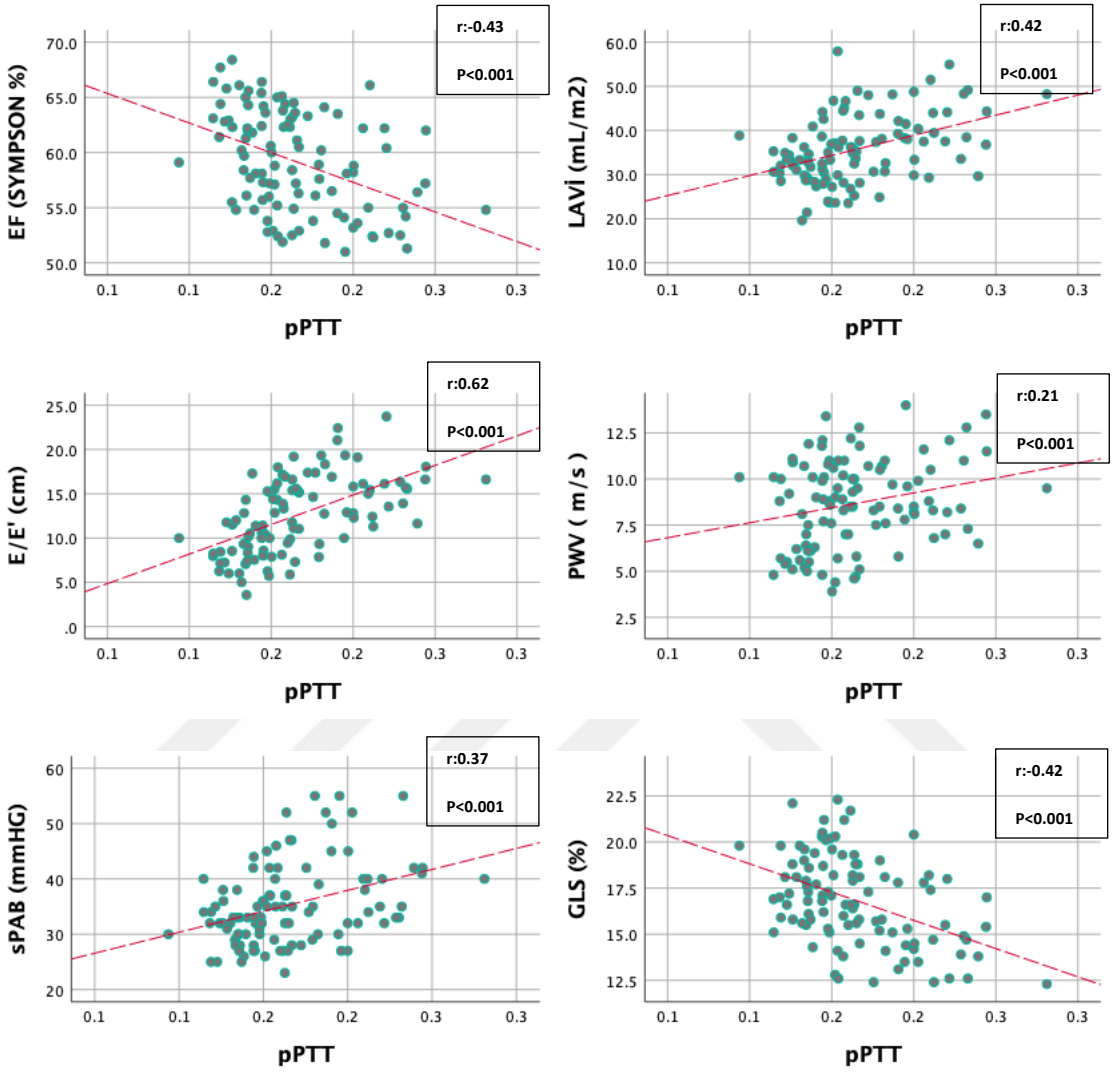
p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.



Şekil 12: NT-proBNP'yle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR) ve Global longitudinal strain (GLS) negatif korelasyon gösterirken; vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Nabız dalga hızı (PWV), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) ve Pulmoner arter sertliği (PAS) ile pozitif korelasyon göstermektedir.



Şekil 13: Pulmoner arter sertliğiyle (PAS) vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) pozitif korelasyon gösterirken; Global longitudinal strain (GLS) ise negatif korelasyon göstermektedir.



Şekil 14: Pulmoner nabız dalga geçiş zamanıyla (pPTT) vücut yüzey alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), ortalama E/e', Nabız dalga hızı (PWV), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB) pozitif korelasyon gösterirken; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ve Global longitudinal strain (GLS) ile negatif korelasyon göstermektedir.

4.4. H_2FPEF VE HFA-PEFF Skorlamalarının Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi

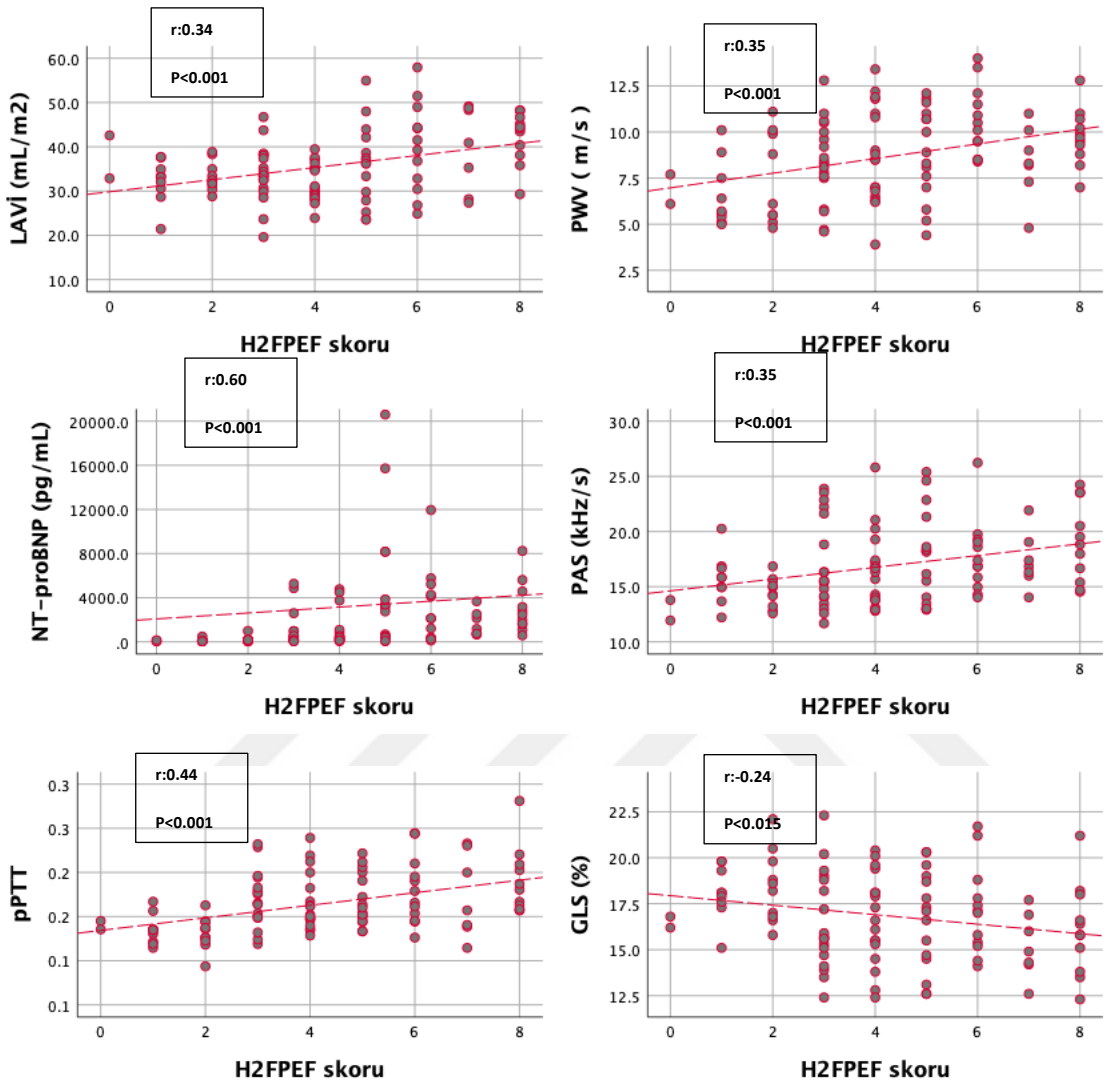
Çalışma grubunda; H_2FPEF ve HFA-PEFF skorlamaları arasında değişkenlere göre korelasyon analizi yapılmış olup Tablo 19 ve şekillerde gösterilmiştir (Şekil 16 ve 17). Yapılan analizlere göre H_2FPEF skorunun; ortalama E/e' (r:0.56, p<0.001), LAVİ (r:0.34, p<0.001), PWV (r:0.35, p<0.001), NT-proBNP (r:0.6, p<0.001), PAS (r:0.35, p<0.001), pPTT (r:0.44, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Yine LVEF (r:-0.21, p<0.02), GLS (r:-0.24, p<0.015)ve eGFR (r:-0.36, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. HFA-PEFF skorunun ortalama E/e' (r:0.82, p<0.001)ve NT-proBNP (r:0.78, p<0.001) ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve güçlü pozitif korelasyon gösterdiği; LAVİ (r:0.61, p<0.001), PWV (r:0.37, p<0.001), PAS (r:0.55, p<0.001), pPTT (r:0.66, p<0.001) ile güçlü olmayan pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca HFA-PEFF skoru LVEF (r:-0.34, p<0.001), GLS (r:-0.46, p<0.001) ve eGFR (r:-0.36, p<0.001) ile negatif korelasyon göstermiştir.

Tablo 19: H_2FPEF VE HFA-PEFF Skorlamalarının Bazı Anahtar Parametrelere Göre Korelasyon Analizi

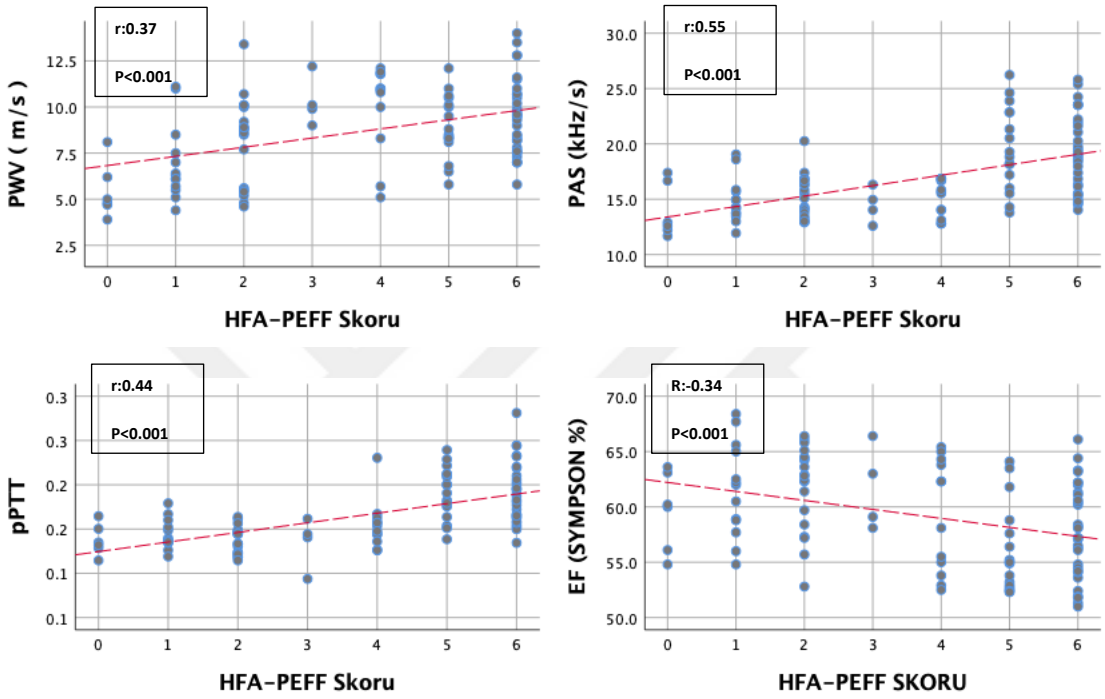
	H_2FPEF Skoru		**HFA-PEFF Skoru**	
Parametreler	r	P	r	P
E/e' (cm)	0.56	<0.001	0.82	<0.001
LAVİ (mL/m^2)	0.34	<0.001	0.61	<0.001
PWV (m/s)	0.35	<0.001	0.37	<0.001
NT-proBNP (pg/mL)	0.60	<0.001	0.78	<0.001
PAS (kHz/s)	0.35	<0.001	0.55	<0.001
pPTT	0.44	<0.001	0.66	<0.001
LV-EF (sympson)	-0.21	0.02	-0.34	<0.001
GLS (%)	-0.24	<0.015	-0.46	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m^2)	-0.36	<0.001	-0.38	<0.001

LV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, GLS: Global longitudinal strain, LAVİ: Vücut Yüzey Alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim, E/e': mitral e/septal e, pPTT: Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı, PAS: pulmoner arter sertliği, PWV: Nabız dalga hızı, NT-proBNP: N-terminal brain natriüretik peptid

p değeri< 0.05 olması istatistiksel anlamlılığa işaret etmektedir.



Şekil 15: H_2FPEF Skoruyla Vücut Yüzey Alanına (BSA) endeksli sol atriyal hacim (LAVİ), Nabız dalga hızı (PWV), N-terminal brain natriüretik peptid (NT-proBNP), Pulmoner arter sertliği (PAS), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) pozitif korelasyon gösterirken; Global longitudinal strain (GLS) ile negatif korelasyon göstermektedir.



Şekil 16: HFA-PEFF skoruyla Nabız dalga hızı (PWV), Pulmoner arter sertliği (PAS), Pulmoner nabız dalga geçiş zamanı (pPTT) pozitif korelasyon gösterirken; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ile negatif korelasyon göstermektedir.

4.5. Pulmoner Arter Sertliğine (PAS) Yönelik Lineer Regresyon Analizi

Çalışma grubumuzda; korelasyon analizinde pulmoner arter sertliğiyle ilişkili bulunan AF, eGFR, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF), nabız dalga akım hızı (PWV), E/e'ne yönelik Lineer Regresyon analizi yapılmış olup Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20: Pulmoner Arter Sertliğinde (PAS) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi

	Beta Standardize edilmiş katsayılar	**% 95 GA**	**p değeri**
Atrial Fibrilasyon	0.149	-0.283; 2.409	0.120
eGFR (ml/min/1.73m2)	0.076	-0.018;0.041	0.440
LV-EF (%)	-0.046	-0.179;0.108	0.623
E/e'	0.471	0.223;0.561	**<0.001**
PWV (m/s)	-0.026	-0.316;0.239	0.783

GA: **Güven aralığı,** LV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWV: Nabız dalga hızı

4.6. Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı'na (pPTT) Yönelik Lineer Regresyon Analizi

Çalışma grubumuzda; korelasyon analizinde pulmoner nabız dalga geçiş zamanıyla ilişkisi bulunan AF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LV-EF), nabız dalga akım hızı (PWV), E/e'ne yönelik Lineer Regresyon analizi yapılmış olup Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21: Pulmoner Nabız Dalga Geçiş Zamanı (pPTT) Bağımsız Prediktörleri Belirlemek İçin Lineer Regresyon Analizi

	Beta Standardize edilmiş katsayılar	**% 95 GA**	**p değeri**
Atrial Fibrilasyon	0.137	-0.002; 0.022	0.116
LV-EF (%)	-0.265	-0.003;-0.001	**0.002**
E/e'	0.413	0.002;-0.005	**<0.001**
PWV (m/s)	0.047	-0.002;0.003	0.588

GA: **Güven aralığı,** LV-EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, PWV: Nabız dalga hızı

5. TARTIŞMA

Artık kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışların yarısından HFpEF sorumludur. Bu hastalığın sebep olduğu yüksek mortalite ve morbidite günden güne artmaktadır. Bu nedenle, tanısı zor olan HFpEF hastalarının hızlı biçimde en uygun testlerle tespit edilmesi ve tedavilerinin uygun şekilde düzenlenmesi, bu hastalarda sağlık giderlerinin düşürülebilmesi ve ölüm oranlarının azaltılması açısından önem arz etmektedir.

Hastanede yatan hastalarda konjesyon bulguları tipik olarak fizik muayene, göğüs radyografisi, ekokardiyografi ve natriüretik peptit testlerinden anlaşılır. Bununla birlikte istirahatte rahat olup efor dispnesi ile ayaktan başvuran hastalarda ise tanı zorlayıcı olabilir. Bu sebeple HFpEF tanısı için geliştirilen yeni skorlamalar ve algoritmalar eşliğinde ilerlemek, HFpEF ön tanısı ve klinik süreci yönetmede oldukça etkili ve pratik bir yöntemdir. Bizde çalışmamızda, bu güncel skorlamalar kılavuzluğunda H2FPEF skoru 3 ve üzerinde, HEFPEFF skoru ise 5 ve üzerinde olan hastaları alarak HFpEF hasta grubunu oluşturduk.

Bu güncel skorlamaların bile, hastalığın pulmoner ve sistemik vasküler sistem üzerindeki etkilerine dair bazı eksiklikler barındırdığı bilinmektedir ve risk faktörleri belirsizliğini korumaktadır (16, 122). HFpEF hastalarının pulmoner ve sistemik vasküler sistemdeki etkilerini görmek için invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulduğundan, hastalığın daha fazla mortalite ve morbidite yarattığı klinik sürece ilerlemeden erken aşamada HFpEF tanısını akla getirecek, yol gösterici non-invaziv ve kolay ulaşılabilir parametrelere de ihtiyaç olduğu anlaşılmıştır.

Ekokardiyografik ve invaziv hemodinamiyi yansıtan ölçümlerin karşılaştırıldığı ve sıklıkla kritik hastaların dahil edildiği çalışmalarda, ekokardiyografik ölçümlerin invaziv ölçümlerle ciddi farklılıklar göstermediği ayrıca kardiyak hemodinaminin değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (141, 142). Bu sonuçlar ışığında bazı kılavuzlar ekokardiyografinin, hemodinamik değerlendirilme için ilk tercih edilecek yöntem olarak kullanılmasını önermiştir (143).

Çalışmamızda güncel skorlamalar kılavuzluğunda tanı konan HFpEF hasta grubu ve kontrol grubu arasında temel demografik veriler, kullanılan ilaçlar, laboratuar ve ekokardiyografi parametreleri, non-invaziv olarak ölçülen pulmoner vasküler sistem ve aort sertliğine yönelik parametreler karşılaştırılmıştır. Bakılan pulmoner pulse wave transit time, pulmoner stiffness ve aort sertliği parametrelerinin, HFpEF hastaları ve kontrol grubuyla

farkları, güncel skorlar ile ilişkisi incelenmiş ve HFpEF grubunda istatistiksel olarak anlamlı artışlar saptanmış olup, bu parametrelerin öngördürücü değerinin olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza alınan 52 HFpEF hastası; H_2FPEF ve HFAPEFF skorlamalarındaki kriterleri karşıladığı ölçüde çalışmaya alındı. Yine çalışmaya alınan 49 kontrol hastası HFpEF grubu ile kıyaslandığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabet, ve hiperlipidemi açısından benzerdi. HFpEF grubunun yaş ortalaması 69±11, kontrol grubunun ise 68±7 olup literatürle uyumluydu. HFpEF hastalarında sık komorbid durumların eşlik ettiği diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı kontrol grubuyla benzer bulunması; bakılan pulmoner ve sistemik arteryel parametrelerimizde, bu hastalıkların yol açabileceği belirgin bir etkiyi dışlamak açısından önemliydi.

HFpEF hasta grubunun AF ve kronik böbrek hastalığı ile yakın ilişkisi vardır. Reddy ve ark (2018) H_2FPEF skorlamasını oluştururken karşılaştırdıkları hasta grupları arasında AF ve kronik böbrek hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da AF (p:0.006) ve kreatinin ($p<0.001$) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, eGFR ($p<0.001$) değeri anlamlı düşük bulunmuştur (16, 144). Buna ek olarak, diğer fonksiyonel sonuçların da eşlik eden AF'den etkilenmesi muhtemeldir. AF'nin tek başına HFpEF'in bağımsız bir göstergesi değildir, ancak AF ile HFpEF arasındaki yakın ilişkiyi bir kez daha bu çalışmada görmekteyiz.

Tam kan sayımı ve temel biyokimyasal parametreler açısından her iki grupta da literatürle uyumlu değerler izlendi. Platelet, üre, sodyum, potasyum sonuçlarında anlamlı farklılıklar izlenmedi. Literatür ile uyumlu olarak hemoglobin değeri HFpEF grubunda daha düşük olup iki grup arasında anlamlı fark bulundu (p:0.018) (144). Çalışmamıza NT-proBNP değerleri yüksek olan ve kalp yetmezliği kliniği bulunan hastalar alındığı için bu değerin istatistiksel olarak anlamlı çıkması beklenilen bir durumdu.

HFpEF'de diyastolik fonksiyondaki anormallikler, klinik KY sendromunun gelişimi için önemli bir patofizyolojik temel oluşturur. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, HFpEF grubunda kontrol grubuna göre kıyasla; sol ve sağ ventrikül diyastolik parametreleri olan LV Mass, LVMİ, LAVİ, lateral e', septal e' ve ortalama E/e', Tapse, RV Sm değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (40, 42, 59, 60, 145). HFpEF'li hastalarda LV ejeksiyon fraksiyonu ve kontraktil fonksiyon göstergelerinin çoğu normal veya normale yakındır ancak güncel çalışmalar ile birlikte sistolik fonksiyonda, aynı yaştaki sağlıklı kontroller ve asemptomatik hipertansiflerle karşılaştırıldığında azalmalar olduğu

gösterilmiştir. Bozulmuş sistolik fonksiyonun bu bulgusu, doku Doppler ve strain görüntüleme tekniklerini kullanan çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır (39, 72, 73, 76). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak HFpEF grubunda sistolik parametrelerin etkilendiği görülmüş, kontrol grubuna kıyasla LVEF ($p<0.001$) ve GLS ($p<0.001$) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Kısmen yüksek LV dolum basınçları ve bunun sonucunda pulmoner venöz basınç yükselmesi sebebi ile HFpEF hastalarının çoğunda en az bir dereceye kadar pulmoner hipertansiyon vardır (17). Artan pulmoner arter basınçlarının varlığı prognostik çıkarımlara sahiptir ve daha yüksek morbidite ve mortalite oranları ile ilişkilidir (123). Pulmoner pulse transit time (pPTT) pulmoner arter hemodinamiğini değerlendirmek için kullanılan yeni, non-invaziv bir ekokardiyografik ölçümdür. Yapılmış daha önceki çalışmalarda prekapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan pulmoner arterial hipertansiyonda pPTT nin kısalmış olduğu gösterilmiştir (135). Yine aynı çalışmada pulmoner arterial hipertansiyon ve pulmoner vasküler hastalıklarda invaziv ölçümlerle alınan mean pulmoner arterial basınç (mPAB), diastolik pulmoner gradient (DPG), transpulmoner gradinet (TPG), pulmoner vasküler direnç (PVR) gibi parametrelerin non-invaziv olarak ölçülen pPTT ile ters korele olduğu gösterilmiştir. Daha sonra yapılan farklı bir çalışmada pulmoner arteriyel sertliğin arttığı HFpEF'li hastalar için PVR'nin risk öngördürücülüğünün artmasına katkıda bulunduğu gösterilmiş (146). Gurbuz AS ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada ise postkapiller pulmoner hipertansiyon nedenlerinden olan ciddi mitral darlığı hastalarında pPTT nin uzadığı gösterilmiştir (130). HFpEF hasta grubu da mitral darlığında olduğu gibi pulmoner hipertansiyon sınıflamasında grup 2'de yer almaktadır. Bizim çalışmamızda da; HFpEF grubunda kontrol grubuna kıyasla pPTT'nin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür (HFpEF grubu 0.184(0.16-0.21), kontrol grubu 0.13(0.12-0.15), p: <0.001). Yapılan korelasyon analizlerinde pPTT'nin; ekokardiyografi ile ölçülen LV diyastolik fonksiyon parametreleri (LV Mass, LVMİ, LAVİ, ortalama E/e') ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korele olduğu, LV sistolik fonksiyon parametreleriyle (LVEF, GLS) ise istatistiksel olarak anlamlı ve negatif korele olduğu izlendi. Ayrıca pPTT, NT-proBNP ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Çalışma grubunda pPTT'ye yönelik yapılan lineer regresyon analizinde E'e (pozitif korele) ve LV-EF'nin (negatif korele) bağımsız öngördürücü, AF ve PWV ise bağımsız öngördürücü değildi.

Çalışmamız skorlamalar kılavuzluğunda tanı konan HFpEF hastalarında bu parametreler arasında anlamlı ilişkileri gösteren ilk çalışma olmasından dolayı önem

arzetmektedir. Bu sebeple HFpEF şüphesi olan hastalarda rutin kontrollerinde ekokardiyografi ile bakılabilecek basit ve non-invaziv bir parametre olan pPTT ölçümleri, semptomlar ilerlemeden tanı ve tedavisi zor olan bu hastalığı kontrol etmede fikir verebilmesi açısından önem arzetmektedir.

HFpEF hastalarında sol ventrikül end-diyastolik basıncının (LVEDP) arttığı ve bu artış sonrası, bir diyastolik disfonksiyon parametresi olan pulmoner venden PW doppler ile elde edilen atrial reverse akımın (PV AR) uzadığı bilinmektedir (147). Bizim çalışmamızda bakılan pPTT ise yine pulmoner venden PW doppler yöntemi ile elde edilen ve R-PVS2 ölçümünden yola çıkılarak hesaplandığından dolayı bu iki parametre (PV AR dur. - pPTT) arasında, HFpEF hasta gruplarında yapılacak olan güncel çalışmalar araştırılmayı bekleyen başka bir konudur ve neticesinde dikkat çekici sonuçlar çıkabilir.

Pulmoner arterial stiffness (PAS) pulmoner vasküler yatağın yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değerlendirmek için kullanılan yeni non-invaziv bir ekokardiyografik parametredir. Baysal SS ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada pulmoner vasküler direncin arttığı astım hastalarında PAS bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve subklinik sağ ventrikül disfonksiyonuyla ilişkili olduğu bulunmuştur (136). Yine başka bir çalışmada obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda PAS değerleri kötüleştiği ve hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiş (148). Bizim çalışmamızda da PAS'ın; HFpEF hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda ise ekokardiyografik olarak diyastolik disfonksiyon için önem arzeden LAVİ ve E/e' parametreleri ile anlamlı ve korele seyrettiği, LAVİ ve E/e' değerleri arttıkça PAS'ında yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca yine çalışma grubunda PAS, NT-proBNP ile de korele seyrettiği, proBNP değeri arttıkça PAS değerinin yüksekliği görülmüştür. Pulmoner arter sertliği (PAS)'ne yönelik yapılan lineer regresyon analizinde ise E/e' ve PAS arasında doğrudan pozitif korelasyon saptanmıştır. HFpEF şüphesi olan hastalarda non-invaziv ve kolay hesaplanabilir olması sebebi ile rutin ekokardiyografinin bir parçası haline gelebilir.

HFpEF'si olan kişilerde sıklıkla artmış arteriyel sertlik ve azalmış merkezi aortik kompliyans görüldüğü daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (19). Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da PWA monitör aracılığıyla non-invaziv olarak brakiyal arter üzerinden ölçülen nabız dalga hızı (PWV) ve santral sistolik kan basıncının, HFpEF grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu izlenmiştir.

Ancak bu zamana kadar PWV'nin skorlamalar ile ilişkisini gösteren bir çalışma yoktur. Bu çalışmada yapılan korelasyon analizlerinde PWV'nin skorlamalar ile pozitif korele olduğu görülmüştür. Daha önceki çalışmalar LV diyastolik dolum basınçlarında yavaş ve ilerleyici artışların sıklıkla KY belirtilerindeki herhangi bir değişiklikten günler ila haftalar önce meydana geldiğini göstermiştir (83). Kontrolsüz hipertansiyon dekompanzasyon sürecini hızlandırıp HFpEF hastalarında semptomların ortaya çıkış süresini hızlandırır. Artmış arteryel sertliğin hipertansiyonu tetiklediği ve prognostik bir belirteç olduğu bilindiğinden, HFpEF hasta grubunda aort sertliği ölçümüne daha sık başvurulması gerektiği sonucu bir kez daha gösterilmiştir.

HFpEF tanısı için önem arzeden skorlamalardan HEF-PEFF tanı algoritmasında NT-proBNP ve LAVİ yer almaktayken, H_2FPEF skorlamasında bu parametrelerin yeri yoktur (16). Bizim çalışmamızda NT-proBNP ve LAVİ'nin, H_2FPEF skorlaması ile anlamlı ve pozitif korelasyonu bulunmuş olup, NT-proBNP ve LAVİ değeri arttıkça H_2FPEF skorunun arttığı görülmüştür.

H_2FPEF ve HFAPEFF skorlamalarındaki parametreler incelendiği zaman pulmoner sistem hemodinamiği hakkında bilgi veren sadece sistolik PAB ve TY velositesi olduğu görülmektedir. Sistemik arteryel bir parametre ise skorlamalarda yoktur. Bizim çalışmamızın önemi, kolay ve non-invaziv olarak ölçülen parametreler olan pPTT, PAS ve PWV'nin, HFpEF grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunun gösterilmesidir. Yine pPTT, PAS ve PWV yapılan korelasyon analizlerinde skorlamalar ile istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korele olduğu görülmüştür. Çalışmamız, bu parametrelerin HFpEF tanısını koymada yardımcı, skorlamaları tamamlayacı ve öngördürücü değeri olduğunu gösteren ilk çalışmadır. Sonuç olarak bu pulmoner ve sistemik arteryel parametrelere odaklanmak gelecekte yeni, etkili tanı ve tedavi paradigmalarının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

KISITLILIKLAR

Mevcut çalışmamızın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak tek merkezlidir ve hasta sayısı azdır. Çalışmamızda seçilmiş bir çalışma popülasyonu kullandık ve bu nedenle seçim yanlılığı mevcut olabilir. Bu nedenle, sonuçlarını doğrulamak için iyi tasarlanmış prospektif randomize çok merkezli bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol grubunun aort sertliğine yönelik pulse wave velosite ölçümü (PWV) holter monitörü yardımıyla brakiyal arterden non-invaziv şekilde yapılmış, hasta konforu ve etik kaygılar ön planda tutularak aort sertliğinin değerlendirilmesine yönelik altın standart yöntem olan invaziv aortik nabız dalga hızı ölçümü yapılamamıştır. Yine aynı gerekçelerle pulmoner arter sertliğine yönelik değerlendirme de ekokardiyografi aracılığıyla yapılmış, pulmoner vasküler direncin doğrudan saptanabildiği sağ kalp kateterizasyonu yapılamamıştır.

Son olarak, çalışmamız uzun vadeli sonuçların olmaması nedeniyle sınırlıdır; uzun takip verileri, bakılan parametrelerin prognostik faydasını belirlememize izin vererek çalışmamızı geliştirebilirdi.

6. SONUÇ

Çalışmamızda HFpEF tanısı konan hasta grubu, güncel algoritma ve skorlamalar kılavuzluğunda oluşturulduğundan önem arzetmektedir. Bu hasta grubunda basit, ulaşılabilir ve non-invaziv olarak ölçülebilen pulmoner arteriyel sertlik (PAS) ve pulmoner pulse wave transit time'ın (pPTT) anlamlı derecede artmış olduğu gösteren ilk çalışmadır. Aortik sertlik ise hasta grubunda kontrol grubuna göre, literatür ile uyumlu olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Sonuç olarak kolay ulaşılabilir ve non-invaziv olarak ekokardiyografi aracılığıyla ölçülebilen pPTT ve PAS gibi ölçümlerin ve aortik sertliğin; HFpEF güncel tanı skorları ve algoritmaları ile ilişkisi incelenmiş, bu parametrelerin bu skorlamalardaki parametrelerle uyumu ilk kez gösterilmiştir. Skorlamalardaki pulmoner artertel ve vasküler parametrelerin eksikliği göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamızdaki yeni bulgular; HFpEF tanı ve ayrıcı tanısında güncel skorlamaları tamamlayabilir.

Kalp yetmezliği tedavilerinin çoğu hastalığın seyrinde geç başlatıldığından ve HFpEF'li hastalar henüz yararlı bir tedavi seçeneğine sahip olmadığından, genel ayaktan hastalar için bu parametreler ile erken riskleri belirlemek HFpEF gelişimini önlemek için çok önemlidir. Bu nedenle, yüksek PAS ve aortik sertliği olan hastalar kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan komorbiditeler açısından taranmalıdır. Yüksek pPTT değerleri ise pulmoner hipertansiyondan şüphenilen bir hastanın PH alt grup sınıflandırmasındaki yerini tespit etmeye yönelik ayırcı tanıda yol gösterici yeni bir index olabilir.

KAYNAKLAR

1. Paulus, W.J., 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): p. 2539-50.

2. Sharma, K. and D.A. Kass, *Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies.* Circ Res, 2014. 115(1): p. 79-96.

3. Borlaug, B.A. and W.J. Paulus, *Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment.* Eur Heart J, 2011. 32(6): p. 670-9.

4. Andersen, M.J. and B.A. Borlaug, *Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges.* Curr Cardiol Rep, 2014. 16(7): p. 501.

5. Reddy, Y.N.V., et al., *Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.* J Am Coll Cardiol, 2017. 70(2): p. 136-148.

6. Borlaug, B.A. and M.M. Redfield, *Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum.* Circulation, 2011. 123(18): p. 2006-13; discussion 2014.

7. Redfield, M.M., *Heart failure with preserved ejection fraction.* New England Journal of Medicine, 2016. 375(19): p. 1868-1877.

8. Magaña-Serrano, J.A., et al., *Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study).* Am J Cardiol, 2011. 108(9): p. 1289-96.

9. Shiba, N., et al., *Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study.* Circ J, 2011. 75(4): p. 823-33.

10. Shiba, N., et al., *Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up.* Circ J, 2004. 68(5): p. 427-34.

11. Tromp, J., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction in Asia.* Eur J Heart Fail, 2019. 21(1): p. 23-36.

12. Gladden, J.D., W.A. Linke, and M.M. Redfield, *Heart failure with preserved ejection fraction.* Pflugers Arch, 2014. 466(6): p. 1037-53.

13. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction.* N Engl J Med, 2006. 355(3): p. 251-9.

14. Steinberg, B.A., et al., *Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes.* Circulation, 2012. 126(1): p. 65-75.

15. Pieske, B., 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): p. 3297-3317.

16. Reddy, Y.N.V., et al., *A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Circulation, 2018. 138(9): p. 861-870.

17. Lam, C.S., et al., *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study.* J Am Coll Cardiol, 2009. 53(13): p. 1119-26.

18. Gorter, T.M., et al., *Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis.* Eur J Heart Fail, 2016. 18(12): p. 1472-1487.

19. Weber, T., et al., *Pulsatile hemodynamics in patients with exertional dyspnea: potentially of value in the diagnostic evaluation of suspected heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2013. 61(18): p. 1874-83.

20. Zile, M.R. and W.H. Gaasch, *Abnormal calcium homeostasis: one mechanism in diastolic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2011. 58(2): p. 155-7.

21. Bilchick, K.C., et al., *Heart failure-associated alterations in troponin I phosphorylation impair ventricular relaxation-afterload and force-frequency responses and systolic function.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007. 292(1): p. H318-25.

22. Perrino, C., et al., *Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction.* J Clin Invest, 2006. 116(6): p. 1547-60.

23. Borlaug, B.A., et al., *Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction.* Circulation, 2006. 114(20): p. 2138-47.

24. Zile, M.R., C.F. Baicu, and D.D. Bonnema, *Diastolic heart failure: definitions and terminology.* Prog Cardiovasc Dis, 2005. 47(5): p. 307-13.

25. Reddy, Y.N. and B.A. Borlaug, *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Curr Probl Cardiol, 2016. 41(4): p. 145-88.

26. Borlaug, B.A., *Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction.* Nat Rev Cardiol, 2020. 17(9): p. 559-573.

27. Franssen, C., et al., *From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress.* Heart, 2016. 102(4): p. 320-30.

28. Upadhya, B., M.J. Haykowsky, and D.W. Kitzman, *Therapy for heart failure with preserved ejection fraction: current status, unique challenges, and future directions.* Heart Fail Rev, 2018. 23(5): p. 609-629.

29. Pfeffer, M.A., A.M. Shah, and B.A. Borlaug, *Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective.* Circ Res, 2019. 124(11): p. 1598-1617.

30. Paulus, W.J. and C. Tschöpe, *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation.* J Am Coll Cardiol, 2013. 62(4): p. 263-71.

31. Lam, C.S.P., et al., *Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies.* Eur Heart J, 2018. 39(30): p. 2780-2792.

32. Gurwitz, J.H., et al., *Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction.* Am J Med, 2013. 126(5): p. 393-400.

33. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.* Eur Heart J, 2016. 37(27): p. 2129-2200.

34. Dunlay, S.M., V.L. Roger, and M.M. Redfield, *Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction.* Nat Rev Cardiol, 2017. 14(10): p. 591-602.

35. Lam, C.S., et al., *Sex differences in clinical characteristics and outcomes in elderly patients with heart failure and preserved ejection fraction: the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial.* Circ Heart Fail, 2012. 5(5): p. 571-8.

36. Mohammed, S.F., et al., *Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study.* Circ Heart Fail, 2012. 5(6): p. 710-9.

37. Mentz, R.J., et al., *Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2014. 64(21): p. 2281-93.

38. Aurigemma, G.P. and W.H. Gaasch, *Clinical practice. Diastolic heart failure.* N Engl J Med, 2004. 351(11): p. 1097-105.

39. Aurigemma, G.P., M.R. Zile, and W.H. Gaasch, *Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function.* Circulation, 2006. 113(2): p. 296-304.

40. Zile, M.R., *Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure?* J Am Coll Cardiol, 2003. 41(9): p. 1519-22.

41. Zile, M.R., C.F. Baicu, and W.H. Gaasch, *Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle.* N Engl J Med, 2004. 350(19): p. 1953-9.

42. Zile, M.R., et al., *Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure?* Circulation, 2001. 104(7): p. 779-82.

43. Baicu, C.F., et al., *Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure.* Circulation, 2005. 111(18): p. 2306-12.

44. Borlaug, B.A., et al., *Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study.* Circ Heart Fail, 2013. 6(5): p. 944-52.

45. Kane, G.C., et al., *Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure.* Jama, 2011. 306(8): p. 856-63.

46. Solomon, S.D., et al., *Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2016. 37(5): p. 455-62.

47. Borlaug, B.A., *Defining HFpEF: where do we draw the line?* Eur Heart J, 2016. 37(5): p. 463-5.

48. Yancy, C.W., et al., *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* J Am Coll Cardiol, 2013. 62(16): p. e147-239.

49. Topol, E.J., T.A. Traill, and N.J. Fortuin, *Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly.* N Engl J Med, 1985. 312(5): p. 277-83.

50. Shah, A.M., et al., *Heart Failure Stages Among Older Adults in the Community: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.* Circulation, 2017. 135(3): p. 224-240.

51. Tsao, C.W., et al., *Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction.* JACC Heart Fail, 2018. 6(8): p. 678-685.

52. Masoudi, F.A., et al., *Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function.* J Am Coll Cardiol, 2003. 41(2): p. 217-23.

53. Scantlebury, D.C. and B.A. Borlaug, *Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction?* Curr Opin Cardiol, 2011. 26(6): p. 562-8.

54. Dewan, P., et al., *Sex-Related Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Circ Heart Fail, 2019. 12(12): p. e006539.

55. Zile, M.R., et al., *Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality.* JACC Heart Fail, 2014. 2(5): p. 512-22.

56. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic.* Jama, 2003. 289(2): p. 194-202.

57. Quiñones, M.A., et al., *Chronic heart failure: a report from the Dartmouth Diastole Discourses.* Congest Heart Fail, 2006. 12(3): p. 162-5.

58. Melenovsky, V., et al., *Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction.* J Am Coll Cardiol, 2007. 49(2): p. 198-207.

59. Borbély, A., et al., *Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure.* Circulation, 2005. 111(6): p. 774-81.

60. van Heerebeek, L., et al., *Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure.* Circulation, 2006. 113(16): p. 1966-73.

61. Zile, M.R., et al., *Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin.* Circulation, 2015. 131(14): p. 1247-59.

62. Mohammed, S.F., et al., *Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction.* Circulation, 2015. 131(6): p. 550-9.

63. Oh, J.K., et al., *Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(3): p. 500-6.

64. Ahmed, S.H., et al., *Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease.* Circulation, 2006. 113(17): p. 2089-96.

65. Borlaug, B.A., *The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction.* Nat Rev Cardiol, 2014. 11(9): p. 507-15.

66. Olson, T.P., B.D. Johnson, and B.A. Borlaug, *Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* JACC Heart Fail, 2016. 4(6): p. 490-8.

67. Gandhi, S.K., et al., *The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension.* N Engl J Med, 2001. 344(1): p. 17-22.

68. Vinch, C.S., et al., *Usefulness of clinical variables, echocardiography, and levels of brain natriuretic peptide and norepinephrine to distinguish systolic and diastolic causes of acute heart failure.* Am J Cardiol, 2003. 91(9): p. 1140-3.

69. Zile, M.R., et al., *Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures.* Circulation, 2008. 118(14): p. 1433-41.

70. Bhatia, R.S., et al., *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study.* N Engl J Med, 2006. 355(3): p. 260-9.

71. Yancy, C.W., et al., *Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database.* J Am Coll Cardiol, 2006. 47(1): p. 76-84.

72. Borlaug, B.A., et al., *Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2009. 54(5): p. 410-8.

73. Yu, C.M., et al., *Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction.* Circulation, 2002. 105(10): p. 1195-201.

74. Yip, G., et al., *Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition?* Heart, 2002. 87(2): p. 121-5.

75. Petrie, M.C., et al., *"Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction?* Heart, 2002. 87(1): p. 29-31.

76. Nikitin, N.P., et al., *Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function.* Am J Cardiol, 2002. 90(10): p. 1174-7.

77. Shah, A.M., et al., *Ideal Cardiovascular Health During Adult Life and Cardiovascular Structure and Function Among the Elderly.* Circulation, 2015. 132(21): p. 1979-89.

78. Wohlfahrt, P., et al., *Impact of general and central adiposity on ventricular-arterial aging in women and men.* JACC Heart Fail, 2014. 2(5): p. 489-99.

79. Hwang, S.J., V. Melenovsky, and B.A. Borlaug, *Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2014. 63(25 Pt A): p. 2817-27.

80. Shah, S.J., et al., *Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF.* Eur Heart J, 2018. 39(37): p. 3439-3450.

81. Kato, S., et al., *Impairment of Coronary Flow Reserve Evaluated by Phase Contrast Cine-Magnetic Resonance Imaging in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* J Am Heart Assoc, 2016. 5(2).

82. Obokata, M., et al., *Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction.* J Am Coll Cardiol, 2018. 72(1): p. 29-40.

83. Taqueti, V.R., et al., *Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2018. 39(10): p. 840-849.

84. Mohammed, S.F., D.T. Majure, and M.M. Redfield, *Zooming in on the Microvasculature in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Circ Heart Fail, 2016. 9(7).

85. van Empel, V.P., et al., *Impaired myocardial oxygen availability contributes to abnormal exercise hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Heart Assoc, 2014. 3(6): p. e001293.

86. By Peter Libby, M., PhD and Douglas P. Zipes, MD; Edited by Robert O. Bonow, MD, MS, Douglas L. Mann, MD, Gordon F. Tomaselli, MD and Deepak Bhatt, *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Eleventh Edition*, ed. 11. Vol. 26. 2019: 2019 by Elsevier Inc.

87. McKee, P.A., et al., *The natural history of congestive heart failure: the Framingham study.* N Engl J Med, 1971. 285(26): p. 1441-6.

88. Srivaratharajah, K., et al., *Reduced Myocardial Flow in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction.* Circ Heart Fail, 2016. 9(7).

89. Zakeri, R., et al., *Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study.* Circ Heart Fail, 2014. 7(1): p. 123-30.

90. Reddy, Y.N.V., et al., *High Prevalence of Occult Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Atrial Fibrillation and Dyspnea.* Circulation, 2018. 137(5): p. 534-535.

91. Borlaug, B.A., et al., *Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction.* Circ Heart Fail, 2010. 3(5): p. 588-95.

92. Obokata, M., et al., *Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* Circulation, 2017. 136(1): p. 6-19.

93. Grewal, J., et al., *Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic Peptide and brain natriuretic peptide to predict cardiovascular outcomes in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction.* Am J Cardiol, 2008. 102(6): p. 733-7.

94. Caruana, L., et al., *Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study.* Bmj, 2000. 321(7255): p. 215-8.

95. Melenovsky, V., et al., *Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2014. 35(48): p. 3452-62.

96. Mohammed, S.F., et al., *Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study.* Circulation, 2014. 130(25): p. 2310-20.

97. Obokata, M., et al., *Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2019. 40(8): p. 689-697.

98. Yancy, C.W., et al., *2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America.* Circulation, 2017. 136(6): p. e137-e161.

99. Schwartzenberg, S., et al., *Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy.* J Am Coll Cardiol, 2012. 59(5): p. 442-51.

100. Iwano, H. and W.C. Little, *Heart failure: what does ejection fraction have to do with it?* J Cardiol, 2013. 62(1): p. 1-3.

101. Pitt, B., et al., *Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction.* N Engl J Med, 2014. 370(15): p. 1383-92.

102. McMurray, J.J.V., et al., *Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF.* Circulation, 2020. 141(5): p. 338-351.

103. *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT).* Jama, 2002. 288(23): p. 2981-97.

104. Beckett, N.S., et al., *Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older.* N Engl J Med, 2008. 358(18): p. 1887-98.

105. Zakeri, R., et al., *Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study.* Circulation, 2013. 128(10): p. 1085-93.

106. Ohte, N. and W.C. Little, *Statins beneficial for heart failure with preserved ejection fraction but not heart failure with reduced ejection fraction?* Circ J, 2015. 79(3): p. 508-9.

107. Alehagen, U., et al., *Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ,â•50.* Circ Heart Fail, 2015. 8(5): p. 862-70.

108. Kitzman, D.W., *Exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: beyond proof-of-concept.* J Am Coll Cardiol, 2011. 58(17): p. 1792-4.

109. Pandey, A. and J. Butler, *Improving Exercise Tolerance & Quality of Life in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Time to Think Outside the Heart.* Eur J Heart Fail, 2021.

110. Solomon, S.D., et al., *Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.* N Engl J Med, 2019. 381(17): p. 1609-1620.

111. Klingbeil, A.U., et al., *A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension.* Am J Med, 2003. 115(1): p. 41-6.

112. Solomon, S.D., et al., *Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial.* Lancet, 2007. 369(9579): p. 2079-87.

113. Kitzman, D.W., et al., *Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial.* Jama, 2016. 315(1): p. 36-46.

114. Cleland, J.G.F., et al., *Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials.* Eur Heart J, 2018. 39(1): p. 26-35.

115. Wan, S.H., M.W. Vogel, and H.H. Chen, *Pre-clinical diastolic dysfunction.* J Am Coll Cardiol, 2014. 63(5): p. 407-16.

116. O'Connor, C.M., et al., *Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function.* Am J Cardiol, 2000. 86(8): p. 863-7.

117. Jones, R.C., G.S. Francis, and M.S. Lauer, *Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group trial.* J Am Coll Cardiol, 2004. 44(5): p. 1025-9.

118. Ahmed, A., W.S. Aronow, and J.L. Fleg, *Higher New York Heart Association classes and increased mortality and hospitalization in patients with heart failure and preserved left ventricular function.* Am Heart J, 2006. 151(2): p. 444-50.

119. Hillege, H.L., et al., *Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure.* Circulation, 2006. 113(5): p. 671-8.

120. Chan, M.M. and C.S. Lam, *How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die?* Eur J Heart Fail, 2013. 15(6): p. 604-13.

121. Owan, T.E. and M.M. Redfield, *Epidemiology of diastolic heart failure.* Prog Cardiovasc Dis, 2005. 47(5): p. 320-32.

122. Pieske, B., 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): p. 3297-3317.

123. Ohara, T., N. Ohte, and W.C. Little, *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: diagnosis and management.* Curr Opin Cardiol, 2012. 27(3): p. 281-7.

124. Simonneau, G., et al., *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension.* Eur Respir J, 2019. 53(1).

125. Vachiéry, J.L., et al., *Pulmonary hypertension due to left heart disease.* Eur Respir J, 2019. 53(1).

126. Tedford, R.J., et al., *Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading.* Circulation, 2012. 125(2): p. 289-97.

127. Abraham, W.T., et al., *Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial.* Lancet, 2011. 377(9766): p. 658-66.

128. Adamson, P.B., et al., *Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction.* Circ Heart Fail, 2014. 7(6): p. 935-44.

129. Wibmer, T., et al., *Pulmonary pulse transit time: a novel echocardiographic indicator of hemodynamic and vascular alterations in pulmonary hypertension and pulmonary fibrosis.* Echocardiography, 2015. 32(6): p. 904-11.

130. Gurbuz, A.S., et al., *Prolonged pulmonary pulse transit time is associated with symptoms in patients with significant mitral stenosis and sinus rhythm.* J Clin Ultrasound, 2020. 48(1): p. 38-44.

131. Görgülü, S., et al., *A new echocardiographic approach in assessing pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease: pulmonary artery stiffness.* Anadolu Kardiyol Derg, 2003. 3(2): p. 92-7.

132. Duman, D., et al., *[Increased pulmonary artery stiffness and its relation to right ventricular function in patients with systemic lupus erythematosus].* Turk Kardiyol Dern Ars, 2008. 36(2): p. 82-9.

133. Altıparmak, I.H., et al., *Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome.* Echocardiography, 2016. 33(3): p. 362-71.

134. Mahfouz, R.A., *Impact of pulmonary artery stiffness on right ventricular function and tricuspid regurgitation after successful percutaneous balloon mitral valvuloplasty: the importance of early intervention.* Echocardiography, 2012. 29(10): p. 1157-63.

135. Prins, K.W., et al., *Pulmonary pulse wave transit time is associated with right ventricular-pulmonary artery coupling in pulmonary arterial hypertension.* Pulm Circ, 2016. 6(4): p. 576-585.

136. Baysal, S.S. and M. Has, *Evaluation of pulmonary artery stiffness in newly diagnosed adult patients with asthma.* Echocardiography, 2019. 36(5): p. 870-876.

137. Shah, S.J., et al., *Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap.* Circulation, 2016. 134(1): p. 73-90.

138. Borlaug, B.A. and D.A. Kass, *Ventricular-vascular interaction in heart failure.* Cardiol Clin, 2011. 29(3): p. 447-59.

139. Borlaug, B.A., et al., *Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2016. 37(43): p. 3293-3302.

140. Borlaug, B.A., et al., *Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction.* J Am Coll Cardiol, 2010. 56(11): p. 845-54.

141. Mercado, P., et al., *Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient.* Crit Care, 2017. 21(1): p. 136.

142. Tchorz, K.M., et al., *Comparison of hemodynamic measurements from invasive and noninvasive monitoring during early resuscitation.* J Trauma Acute Care Surg, 2012. 72(4): p. 852-60.

143. Cecconi, M., et al., *Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine.* Intensive Care Med, 2014. 40(12): p. 1795-815.

144. Takagi, K., et al., *Clinical significance of arterial stiffness as a factor for hospitalization of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a retrospective matched case-control study.* J Cardiol, 2020. 76(2): p. 171-176.

145. Aurigemma, G.P., M.R. Zile, and W.H. Gaasch, *Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure.* Am Heart J, 2004. 148(3): p. E12.

146. Nakamura, T., et al., *Pulmonary Vascular Resistance Is Associated With Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity and Adverse Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.* J Card Fail, 2019. 25(9): p. 725-732.

147. Rossvoll, O. and L.K. Hatle, *Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures.* J Am Coll Cardiol, 1993. 21(7): p. 1687-96.

148. Liu, C.Y., et al., *Pulmonary artery stiffness in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and emphysema: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study.* J Magn Reson Imaging, 2018. 47(1): p. 262-271.