



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA MİYOKARDİYAL
FİBRÖZ İLE SERUM ALBÜMİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ORHAN CEM DENİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gültekin Karakuş

İSTANBUL- 2024



ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP
YETMEZLİĞİ HASTALARINDA MİYOKARDİYAL
FİBRÖZ İLE SERUM ALBÜMİN DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

ORHAN CEM DENİZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gültekin Karakuş

İSTANBUL- 2024



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Orhan Cem Deniz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık sürecimin sonuna gelirken, beni bu süreçte destekleyen herkese teşekkür etmek isterim. Öncelikle, hekim olma yolumda her adımda destek olan başta anneannem Gülsüm Hande Sengir ve teyzem Neslihan Sengir'e, hekim olma yolumda bana her zaman en iyi örneği teşkil eden rahmetli dedem Prof. Dr. Orhan Sengir'e, annem Huriye Çiğdem Deniz'e, babam Fehmi Deniz'e, kardeşim Emre Deniz'e teşekkürlerimi sunarım.

Öncelikle iyi bir insan ve iyi bir hekim olan, etik değerleri öğrencilerine her zaman aktaran, yeri geldiğinde bir anne gibi koruyucu ve şefkatli davranan değerli hocam Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sevgi Şahin'e eğitim ve öğrenim hayatıma katkılarından dolayı sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bana sürekli gelişmenin önemini öğreten, hocalarımızın da hocası olan ve hekimliğin bir sanat olduğunu gösteren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nurdan Tözün'e sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları hekimi olma sürecimde bana çok değerli katkıları olan, hekim olma sanatını öğreten, kendi zamanlarından ayırarak gelişimime vakit ayırmış olan saygıdeğer hocalarıma, başta Prof. Dr. Yıldız Okuturlar, Prof. Dr. İnan Anaforoğlu, Dr. Öğr. Görevlisi Ant Uzay, Prof. Dr. Gültekin Karakuş, Doç. Dr. Müjdat Kara, Prof. Dr. İftihar Köksal, Prof. Dr. Arzu Tiftikçi, Dr. Öğr. Görevlisi Mustafa Ertuğrul Mercan, Prof. Dr. Fatih Oğuz Önder, Prof. Dr. Gürhan Şişman, Prof. Dr. Aleks Değirmencioğlu, Prof. Dr. Serap Genç, Prof. Dr. Leyla Özer, Dr. Öğr. Görevlisi Mehmet Karaarslan, Prof. Dr. İlhan Cem Sungur, Prof. Dr. Murat Saruç, Prof. Dr. Hakan Ümit Ünal, Prof. Dr. Ayşe Sesin Kocagöz, Prof. Dr. Bahar Artım Esen, Prof. Dr. Özlem Er, Prof. Dr. Gökhan Demir, Prof. Dr. Ender Arıkan, Prof. Dr. Gül Başaran, Prof. Dr. Ülkem Çakır, Doç. Dr. Çağlar Borçak Ruhi ve Dr. Arif Şahin olmak üzere teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin geliştirilmesi sürecinde değerli vakitlerini ayırıp geri bildirimlerini eksik etmeyen, desteklerini esirgemeyen sevgili hocalarım Prof. Dr. Sevgi Şahin ve Prof. Dr. Gültekin Karakuş'a katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Bilime verdiği önem ve mezun olduğum Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakóltesi'nin gelişmesine katkıda bulunan Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi dekanı değerli hocam Prof. Dr. Nadi Bakırcı'ya ve değerli rektör hocam Prof. Dr. Ahmet Şahin'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık sürecimde her zaman manevi desteği olan başta Yasemin ve Muharrem olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi'nin kurulmasındaki katkılarından dolayı mütevelli heyeti başkanı Sayın Mehmet Ali Aydınlar'a ülkemizde yetkin hekimlerin yetişebilmesi için sağladığı koşullardan dolayı teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Kalp Yetmezliği.....	2
2.1.1 Tanım.....	2
2.1.2 Evreleme ve Sınıflandırma.....	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	4
2.1.4 Etiyoloji.....	5
2.1.5 Kalp yetmezliği bulguları.....	7
2.1.6 Tanı.....	8
2.2 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği.....	10
2.2.1 Tanım.....	10
2.2.2 Epidemiyoloji.....	11
2.2.2.1 İnsidans ve Prevalans.....	11
2.2.2.2 Mortalite.....	14
2.2.2.3 Maliyet.....	16
2.2.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	18

2.2.4	Patofizyoloji.....	20
2.2.4.1	KEFKY ve DEFKY arasındaki patofizyolojik farklılıklar.....	21
2.2.5	Tanı.....	23
2.3	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi.....	25
2.3.1	Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemede Haritalanma.....	26
2.4	Albümin.....	28
2.4.1	KY ile Albümin ilişkisi.....	29
3	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1	İstatistiksel Analiz.....	32
4	BULGULAR.....	34
5	TARTIŞMA.....	42
6	ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	48
7	SONUÇ.....	49
8	KAYNAKLAR.....	50

KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC	Amerikan Kardiyoloji Topluluğu
AHA	Amerikan Kalp Derneği
BNP	Beyin natriüretik peptid
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-Reaktif protein
DEFKY	Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
DM	Diyabetes mellitus
eGFR	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ECV	Ekstraselüler hacim
EF	Ejeksiyon fraksiyon
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FLASH	Hızlı Düşük Açılı Çekim
GDF-15	Growth Differentiation Factor-15
GLS	Global longitudinal strain
HAPPY	Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey
HbA1c	Glikozile hemoglobin
HEFKY	Hafif derecede azalmış düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
HFA-PEFF	Heart Failure Association Pre-test Assessment, Echocardiography & Functional, and Final Etiology-based diagnosis
HFSA	Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti
KAH	Koroner arter hastalığı
KBH	Kronik böbrek hastalığı

KEFKY	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği
KY	Kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LGE	Geç gadolinyum tutulumu
LV	Sol ventrikül
LVEF	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NT-proBNP	N-terminal prohormon beyin natriüretik peptid
NP	Natriüretik peptit
NYHA	New York Kalp Derneği
IL-6	İnterlökin-6
PET	Pozitron emisyon tomografi
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SPSS	Statistical Packages of Social Sciences
sST2	Soluble Suppression of Tumorigenicity-2
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TAKTİK	Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure
TNF	Tümör nekroz faktörü
TNF-RI	Tümör nekroz faktörü-reseptörü 1
TNF-RII	Tümör nekroz faktörü-reseptörü 2
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sekil 1. Farklı ejeksiyon fraksiyon değerleri gözetilerek yürütülen çalışmalardaki KEFKY prevalansı

Şekil 2. KEFKY patofizyolojisi

Şekil 3. Risk gruplarına göre VKİ ölçümleri

Şekil 4. Risk gruplarına göre albümin ölçümleri

Şekil 5. Risk gruplarında post-kontrast T1 süreleri dağılımı

Şekil 6. Risk gruplarında eGFR düzeyleri dağılımı

Şekil 7. Risk gruplarında NT-proBNP seviyeleri dağılımı

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kalp Yetmezliği Türleri

Tablo 2. NYHA Fonksiyonel Kapasite Sınıflandırması

Tablo 3. Kalp Yetmezliği Nedenleri ve Prezantasyon Örnekleri

Tablo 4. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları

Tablo 5. Kalp yetmezliği tanı algoritması

Tablo 6. Semptomatik KEFKY hastalarında görülen risk faktörleri ve bulguları

Tablo 7. Kardiyak MRG'nin klinik kullanımı

Tablo 8. MRG haritalama yöntemlerinin kullanımı

Tablo 9. Hipoalbüminin KY'deki patofizyolojisi

Tablo 10. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

Tablo 11. Risk grupları ile tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

Tablo 12. Risk grupları ile ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 13. Risk gruplarının ortalama post-kontrast T1 süreleri, albümin, eGFR ve NT-proBNP değerleri

Tablo 14. Post-kontrast T1 süresi ile albümin, eGFR ve NT-proBNP ilişkisi

ÖZET

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Miyokardiyal Fibröz İle Serum Albümin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Giriş: Kalp yetmezliği (KY) hastalarının yaklaşık %50'sini oluşturan korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) hastalığının tanısal algoritmasında birçok değişken vardır ve bu nedenle klinikte tanısı güçtür. KEFKY tanısı için H2FPEF ve Heart Failure Association Pre-test Assessment, Echocardiography & Functional, and Final Etiology-based diagnosis (HFA-PEFF) gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir. KEFKY'nin patofizyolojisinde miyokardiyal fibröz oluşumu önemli yer tutmaktadır. Biz bu çalışmada KEFKY tanısı koymada ve prognozunu belirlemede yardımcı olabilecek ve poliklinik şartlarında ulaşılabilen parametrelerin ortaya konmasını amaçladık.

Yöntem: Viyana Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve KEFKY şüphesi olan toplam 97 hasta retrospektif çalışmamıza dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) gibi demografik ve klinik veriler analiz edilmiştir. Ayrıca, post-kontrast T1 süreleri, serum albümin düzeyleri, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve N-terminal pro-beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri kaydedilmiştir. KEFKY şüphesi olan hastalar H2FPEF skoru kullanılarak üç risk grubuna ayrılmış ve bu gruplar arasında istatistiksel analizler yapılmıştır. H2FPEF skoru 0-1 arasında olanlar düşük, 2-5 arası olanlar orta, ≥ 6 olanlar yüksek riskli hasta olarak kabul edilmektedir.

Bulgular: %40,2'si erkek, %59,8'i kadın olan olguların yaş aralığı 48-87 arasında ve ortalaması $70,7 \pm 7,66$ idi. Olguların VKİ değerleri 19,48 ile 44,96 arasında olup, ortalaması $29,75 \pm 5,13$ idi. Olguların %18,6'sı normal kilolu, %30,9'u fazla kilolu ve %50,5'i ise obezdi. H2FPEF skorlarının %22,7'sinde 0-1, %60,8'inde 2-5 arasında ve %16,5'inde ≥ 6 olduğu görüldü. H2FPEF skoru 0-1 olan hastaların %45,5'i erkek, %54,5'i kadındı ve bu hastaların yaş ortalaması 70 ± 6 , ortalama VKİ değeri $26,4 \pm 2,81$ idi. H2FPEF skoru 2-5 arasındaki hastaların %35,6'sı erkek, %64,4'ü kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması 70 ± 9 , ortalama VKİ değeri $30,28 \pm 5,08$ idi. H2FPEF skoru ≥ 6 olan hastaların %50'si erkek, %50'si kadındı. Bu hastaların yaş ortalaması 71 ± 5 , ortalama VKİ değeri $32,4 \pm 5,73$ idi.

H2FPEF skoru 0-1, 2-5 ve ≥ 6 olan hastaların ortalama albümin değerleri sırasıyla $43,1 \pm 2,7$ g/L, $41,40 \pm 2,60$ g/L ve $40,2 \pm 2,5$ g/L idi. H2FPEF skoru 0-1, 2-5 ve ≥ 6 olan hastaların ortalama post-kontrast T1 zamanı sırasıyla $413,51 \pm 36,09$ ms, $396,54 \pm 57,02$ ms ve $370,73 \pm 55,5$ ms idi. H2FPEF skoru 0-1, 2-5 ve ≥ 6 olan hastaların ortalama eGFR değeri sırasıyla $69,5 \pm 12,4$ mL/dk/1,73 m², $62,6 \pm 15,3$ mL/dk/1,73 m² ve $52,3 \pm 16,4$ mL/dk/1,73 m² idi. H2FPEF skoru 0-1, 2-5 ve ≥ 6 olan hastaların ortalama NT-proBNP değeri sırasıyla $220,2 \pm 107,6$ pg/mL, $1395,2 \pm 2818$ pg/mL ve $1500,8 \pm 756,8$ pg/mL idi. H2FPEF skoru 2-5 olan orta risk grubunda bulunan hastaların post-kontrast T1 süreleri ile albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak aynı hastaların post-kontrast T1 süreleri ile eGFR düzeyleri arasında saptanan korelasyon ve post-kontrast T1 süreleri ile NT-proBNP düzeyleri arasında saptanan negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda H2FPEF skorlamasına göre risk gruplarına ayrılan olası KEFKY hastalarında post-kontrast T1 süresi ile albümin, eGFR ve NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişki ortaya konmuş olup, bu parametrelerin miyokardiyal fibröz ciddiyetinin tahmin edilmesinde ve KEFKY'nin tanı ve prognozunda potansiyel katkılar sağlayabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, Kardiyak MRG, Post-kontrast T1 süresi, Miyokardiyal fibröz, Albümin, H2FPEF skoru

Abstract

The Analysis of Between Myocardial Fibrosis And Serum Albumin Levels in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Introduction: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), which accounts for approximately 50% of heart failure (HF) patients, is a challenging diagnosis in clinical practice due to the multitude of variables involved in its diagnostic algorithm. Recently, scoring algorithms such as H2FPEF and the Heart Failure Association Pre-test Assessment, Echocardiography & Functional, and Final Etiology-based diagnosis (HFA-PEFF) have been developed for diagnosing HFpEF. Additionally, it is acknowledged that various pathophysiological processes, such as myocardial fibrosis, play a significant role in the development of HFpEF. In this regard, the aim of this study was to establish parameters that are easily accessible in outpatient settings and may assist in the diagnosis and prognosis of HFpEF.

Method: A total of 97 patients with suspected HFpEF who presented to the cardiology clinic at the University of Vienna Medical School were included in our retrospective study. Clinical and demographic data such as age, sex, and body mass index (BMI) were analyzed. Additionally, post-contrast T1 times, serum albumin levels, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels were recorded. Patients with suspected HFpEF were stratified into three risk groups using the H2FPEF score, and statistical analyses were performed among these groups.

Results: Out of the total patient cohort, 40.2% were male, 59.8% were female, and their ages ranged from 48 to 87 years, with a mean age of 70.70 ± 7.66 years. BMI measurements ranged from 19.48 to 44.96, with a mean BMI of 29.75 ± 5.13 . The patient cohort comprised 18.6% with normal weight, 30.9% who were overweight, and 50.5% classified as obese. H2FPEF scores were 0-1 in 22.7% of the patients, 2-5 in 60.8%, and ≥ 6 in 16.5%. Patients with a H2FPEF score of 0-1 had a mean age of 70 ± 6 years, and a mean BMI of 26.40 ± 2.81 . Among these patients, 45.5% were male and 54.5% were female. Patients with an H2FPEF score of 2-5 had a mean age of 70 ± 9 years, and a mean BMI of 30.28 ± 5.08 . Among these patients, 35.6% were male and 64.4% were female. Patients with an H2FPEF score ≥ 6 had a mean age of 71 ± 5 years,

and a mean BMI of 32.40 ± 5.73 . Among these patients, 50% were male and 50% were female. The mean albumin level for patients with a H2FPEF score of 0-1 was 43.10 ± 2.70 g/L, mean post-contrast T1 time was 413.51 ± 36.09 ms, mean eGFR was 69.50 ± 12.40 mL/min/1.73 m², and mean NT-proBNP level was 220.20 ± 107.60 pg/mL. For patients with a H2FPEF score of 2-5, the mean albumin level was 41.40 ± 2.60 g/L, mean post-contrast T1 time was 396.54 ± 57.02 ms, mean eGFR was 62.60 ± 15.30 mL/min/1.73 m², and mean NT-proBNP level was 1395.20 ± 2818.00 pg/mL. For patients with a H2FPEF score ≥ 6 , the mean albumin level was 40.20 ± 2.50 g/L, mean post-contrast T1 time was 370.73 ± 55.50 ms, mean eGFR was 52.30 ± 16.40 mL/min/1.73 m², and mean NT-proBNP level was 1500.80 ± 756.80 pg/mL. When examining the relationship between post-contrast T1 time and parameters such as albumin, eGFR, and NT-proBNP in all three groups, no significant relationship was found between post-contrast T1 time and albumin levels in patients with a H2FPEF score of 2-5, classified as the intermediate risk group. However, a significant correlation was found between post-contrast T1 time and eGFR levels, as well as a significant negative correlation between post-contrast T1 time and NT-proBNP levels in these patients.

Conclusion: Our study demonstrated the relationship between post-contrast T1 time which is used to detect myocardial fibrosis, and parameters such as albumin, eGFR, and NT-proBNP in patients with suspected HFpEF stratified into risk groups based on the H2FPEF score. These findings suggest that these easily accessible parameters may provide potential contributions to the diagnosis and prognosis of HFpEF.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction, Cardiac MRI, Post-contrast T1 time, Myocardial fibrosis, Albumin, H2FPEF score

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliği (KY), hastaneye yatış ve mortalite oranlarının yüksekliği nedeniyle sağlık sistemine olumsuz etkileri olan önemli bir hastalıktır. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEFKY), hafif derecede azalmış düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (HEFKY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEFKY) olarak 3 ana gruptan oluşan KY'nin yaklaşık yarısını KEFKY oluşturmaktadır(1). Güncel verilere göre KEFKY prevalansı artmaktadır. KEFKY'nin yıllık mortalitesi yaklaşık %15'tir(2).

KEFKY tek bir objektif parametreyle tanısı konamayan bir hastalıktır. Klinik belirti ve bulguların yanı sıra birçok parametreye ve ek tetkike tanısal süreçte ihtiyaç duyulmaktadır. Ekokardiyografi ve kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) faydalanan yöntemlerdendir. Kardiyak MRG kalp dokusunun mahiyetini belirlemede ve miyokardiyal fibrözün gösterilmesinde faydalı bir tetkiktir(3). Serum albümin düzeyi, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve N-terminal prohormon beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyi gibi parametreler kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilidir. KY hastalarında tanı ve prognoza dair fikir vermektedir(4,5).

Bu retrospektif araştırmada, olası KEFKY tanısı olan hastaların dosyaları taranarak, demografik ve klinik verileri, post-kontrast T1 süreleri, serum albümin, eGFR ve NT-proBNP düzeyleri analiz edilmiştir. Bu analizler ışığında, klinisyenlere KEFKY tanı ve takibinde faydalı olabilecek parametrelerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp Yetmezliği

2.1.1 Tanım

KY ilk olarak 1933 yılında Thomas Lewis tarafından kalbin içindekilerin yeterince boşaltılamadığı bir durum olarak tanımlanmıştır (6). Kalp yetmezliği, nefes darlığı, ayak bileği şişmesi ve yorgunluk gibi başlıca semptomlardan oluşan bir klinik tablodur. Bu semptomlara, artmış juguler venöz basınç, akciğerde ral ve periferik ödem gibi başka bulgular eşlik edebilir. Kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormallüğinden kaynaklanır ve bu durum istirahat halinde ve/veya egzersiz sırasında artmış intrakardiyak basınçlar ve/veya yetersiz kardiyak debi ile sonuçlanır(1).

2.1.2 Evreleme ve sınıflandırma

KY için birçok sınıflandırma sistemi bulunmaktadır. Amerikan Kardiyoloji Topluluğu /Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) sınıflaması KY'nin gelişimi ve progresyonu üzerinde durur(7). İleri evre KY, düşük sağ kalım ile ilişkilidir(8). Bu sınıflamaya göre evre A, KY gelişme riskinin bulunduğu ama yapısal kalp hastalığı olmayan ve KY semptomları görülmeyen hastaları, evre B KY semptomu görülmeyen ama yapısal kalp hastalığı olan hastaları, evre C KY semptomları olup yapısal kalp hastalığı olanları, evre D ise tekrarlayan ve ileri düzeyde KY olup sık hastane yatışı gerektiren hastaları tanımlanmaktadır. Evre A'da risk faktörlerini belirleyip mümkünse tedavi edilmesi, evre B'de KY'yi önlemek için yapısal kalp hastalığını tedavi etmeyi, evre C ve D'de ise semptomların, morbidite ve mortalitenin azaltılması amaçlanmaktadır(9).

KY semptomların görülme süresine göre akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Kronik KY aniden veya kademeli olarak kötüleşirse, bu dönem dekompanse KY olarak tanımlanır(1).

KY, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) ölçümüne dayalı olarak farklı fenotiplere ayrılmaktadır. LVEF<%40 olan hastalar DEFKY, LVEF %40-49 arasında olanlar HEFKY, LVEF>50 olanlar KEFKY olarak tanımlanmaktadır. KEFKY tanısı için semptomlara eşlik eden artmış natirüretik peptid (NP) düzeyleri de dahil

olacak şekilde sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyon bozukluğu veya yükselmiş LV dolum basınçlarının varlığı ile tutarlı kardiyak fonksiyonel ve yapısal değişikliklerinin bulunması gerekmektedir (Tablo 1) (1).

Tablo 1. Kalp Yetmezliği Türleri

Kalp Yetmezliği Türü	Kriterler		
	1	2	3
DEFKY	• Belirti ± Bulgular	LVEF ≤ %40	
HEFKY	Belirti ± Bulgular	LVEF ≤ %41-%49	
KEFKY	Belirti ± Bulgular	LVEF ≥ %50	LV diyastolik disfonksiyonu veya ↑LV dolum basıncı (Yapısal ve/veya fonksiyonel anormallik) ± (↑BNP)

DEFKY: düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, HEFKY: Hafif derecede azalmış düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, KEFKY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

2022 AHA/ACC/HFSA (Amerikan Kalp Yetmezliği Cemiyeti) Kılavuzu, öncesinde DEFKY olup sonraki değerlendirmelerde yeniden LVEF>%40 olarak saptanan hastaları iyileşmiş EF'li KY hastaları olarak tanımlamıştır (9).

KY ciddiyetini belirlemek için ise New York Kalp Derneği'nin (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasından faydalanılmaktadır (Tablo 2). Bu sınıflandırma yalnızca semptomlara dayanmaktadır(10).

Tablo	2.	NYHA	Fonksiyonel	Kapasite	Sınıflandırması
		NYHA SINIF 1	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yoktur. Günlük ve sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya aşırı nefes darlığına yol açmaz		
		NYHA SINIF 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma vardır. Dinlenirken rahattır, fakat sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığına yol açar.		
		NYHA SINIF 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Dinlenirken rahattır, fakat sıradan fiziksel aktivitenin daha azı yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığına yol açar.		
		NYHA SINIF 4	Herhangi fiziksel aktivite rahatsızlık duyulmadan sürdürülemez. Dinlenirken semptomlar görülebilir. Herhangi fiziksel aktivite yapıldığında rahatsızlık belirginleşir ve artar.		

NYHA: New York Kalp Derneği

2.1.3 Epidemiyoloji

KY, yaşam süresinin uzaması ile gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler açısından önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde yaşa göre düzeltilmiş KY insidansı düşme eğilimi göstermesine rağmen yaşlanmaya bağlı olarak genel insidans artmaktadır(11–13).

Akut KY, gelişmiş ülkelerdeki 65 yaş üstü bireylerde hastaneye başvurunun en sık nedenlerinden biridir. Her yıl yaklaşık üç milyon kişi KY tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır. Akut KY yılda yedi milyondan fazla hastane yatışı gününe tekabül etmektedir (14).

Akut KY mortalitesi, akut miyokard enfarktüsüne göre daha yüksek görülmektedir ve %2 ile %20 arasında değişmektedir (15).

Avrupa'da KY insidansı tüm yaş grupları değerlendirildiğinde yaklaşık 3/1000 kişi-yıl veya yetişkinlerde yaklaşık 5/1000 kişi-yıldır (16,17). KY prevalansı yetişkinlerde %1-2 civarındadır. 70 yaş üzerindeki bireylerde ise prevalans %10'un üzerindedir (1).

Hastaneye yatışı gerçekleşen KY hastalarının %50'si DEFKY, %50'si ise KEFKY ve HEFKY'dir(1,18). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin araştırmasında

ayakta tedavi alan hastaların %60'ında DEFKY, %24'ünde HEFKY ve %16'sında KEFKY saptanmıştır (19). KY hastalarının %50'den fazlası kadındır (20).

Türkiye'de yapılan Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey (HAPPY) çalışması sonucunda erişkin bireylerdeki KY prevalansı %2.9 olarak tespit edilmiştir. Semptomatik olmayan LV disfonksiyonunun prevalansı ise %4.8'dir. Bu durumda ülkemizde yaklaşık 2 milyon erişkinde KY olduğu düşünülmektedir (21).

Türkiye'de yürütülen ve akut KY ile hastane yatışı olan hastalarda yapılan Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure (TAKTİK) çalışmasının sonuçlarına göre hastane içi mortalite %3,4'tür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki bir çalışmada hastane içi mortalite %3,8 olarak belirtilmiştir, bu oran Avrupa'da %6,7, Kanada'da %8,7, Japonya'da %6,3 ile daha yüksektir (22).

KY hastalarının tanı aldıktan sonra ortalama yılda bir kez hastane yatışı gerekmektedir ve bu yatışların %63' ü kardiyak nedenli olmayan sebeplere bağlı olduğu görülmektedir. Atriyal fibrilasyon, yüksek glikozile hemoglobin (HbA1c), yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve eGFR gibi parametreler KY ile ilgili hastaneye yatışlarda prognozu etkileyen önde gelen belirleyicilerdendir (1).

Son yıllarda güncel tedavi yöntemleri sayesinde KY hastalarının prognozunda anlamlı bir düzelme görülmektedir. KY'deki bu prognostik iyileşme genel itibariyle DEFKY hastalarıyla sınırlı kalmaktadır (1). 407 hasta ile yürütülen ve KEFKY'nin morbidite ve mortalitesini inceleyen bir çalışmada, DEFKY'nin düzeltilmiş mortalite riskinin, KEFKY' e göre yüksek olduğu saptanmıştır (23).

2.1.4 Etiyoloji

KY'ye iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı daha yaygın neden olmaktadır. Diğer nedenler arasında ailesel veya genetik kardiyomiyopatiler, amiloidoz, kanser veya kemoterapi kaynaklı kardiyotoksisite, alkol, kokain veya metamfetamin gibi madde bağımlılığı, taşikardi, sağ ventriküler pacing veya strese bağlı kardiyomiyopatiler; peripartum kardiyomiyopati, miyokardit, otoimmün nedenler, sarkoidoz, hemokromatoz, tiroid hastalığı gibi endokrin nedenler ve beslenme ile ilişkili nedenler bulunmaktadır (Tablo 3)(9).

KY'nin etiyolojisi coğrafyaya göre değişiklik gösterir. Gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı (KAH) ve hipertansiyon ana faktörlerdendir (24). HEFKY ve DEFKY’de benzer oranda iskemik etiyoloji görülmektedir ve KEFKY’e kıyasla altta yatan KAH daha sık görülmektedir(25–27).

Tablo 3. Kalp Yetmezliği Nedenleri ve Prezantasyon Örnekleri

Nedenleri	Örnekleri
Koroner arter hastalığı	Miyokard enfarktüsü Anjina Aritmi
Hipertansiyon	Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği Malign hipertansiyon Pulmoner ödem
Kapak Hastalığı	Primer kapak hastalığı Sekoner kapak hastalığı Konjenital kapak hastalığı
Aritmiler	Atriyal taşiaritmiler Ventriküler taşiaritmiler
Kardiyomiyopatiler	Dilate Hipertrofik Restriktif Aritmojenik Sağ Ventriküler Kardiyomiyopati Peripartum Takotsubo Zehirler: alkol, kokain, demir, bakır
Enfeksiyon	Viral miyokardit Chagas Hastalığı HIV Lyme hastalığı
Konjenital Kalp Hastalıkları	Büyük arterlerin konjenital transpozisyonu Şant lezyonları Tamir edilmiş Fallot tetralojileri Ebstein anomalisi

İlaç kaynaklı	Antrasiklin Transtuzumab VEGF inhibitörleri İmmune checkpoint inhibitörleri Proteozom inhibitörleri RAF/MEK inhibitörleri
İnfiltratif	Amiloid Sarkoidoz Neoplastik
Depo hastalıkları	Hemokromatoz Fabry hastalığı Glikojen depo hastalıkları
Endomiyokardiyal hastalık	Radyoterapi Endomiyokardiyal fibröz/eoziofili Karsinoid
Perikardiyal hastalık	Kalsifikasyon İnfiltratif
Metabolik	Endokrin hastalık Otoimmün Nutrisyon ilişkili tiamin, B1 vitamin, selenyum eksiklikleri
Nöromusküler hastalık	Fredreich ataksisi Musküler distrofi

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

2.1.5 Kalp yetmezliği belirti ve bulguları

KY'nin belirti ve bulguları Tablo 4'te gösterilmiştir. Belirti ve bulgular tanı için gerekli ancak tek başına yeterli değildir (28,29). Çok sayıda hasta KY tanısı almadan önce haftalarca veya aylarca nefes darlığı ve çabuk yorulma gibi semptomlarla yaşar ve bu hastalar sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmesi, atipik pnömoni veya KY ile ilgisiz diğer durumlar için tedavi edilir. Kardiyak fonksiyon bozukluğunun belirti ve semptomlarının duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması KY tanı sürecinde laboratuvar tetkikleri ve görüntülemeler önemli bir yer tutar (30).

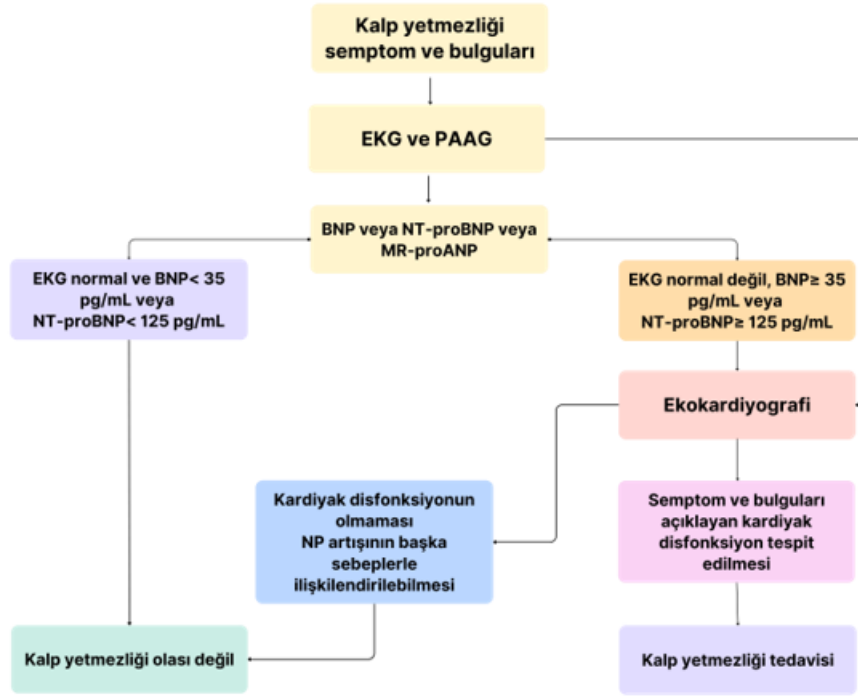
Tablo 4. Kalp yetmezliği belirti ve bulguları

Semptomlar	Bulgular
Nefes darlığı	Yükselmiş juguler venöz basınç
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksizmal nokturnal dispne	Üçüncü kalp sesi (galo ritmi)
Azalmış egzersiz toleransı	Yana doğru yer değiştirmiş apikal vuru
Yorgunluk, bitkinlik, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kilo alımı (>2 kg/hafta)
Ayak bileği şişmesi	Kilo kaybı (ileri evre kalp yetmezliğinde)
Gece öksürüğü	Doku kaybı (kaşeksi)
Hırıltılı solunum	Kalp üfürümü
Şişkinlik hissi	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
İştahsızlık	Pulmoner krepitasyonlar
Konfüzyon	Plevral efüzyon
Depresyon	Taşikardi
Çarpıntı	Düzensiz nabız
Baş dönmesi	Taşipne
Senkop	Cheyne-Stokes solunumu
Bendopne	Hepatomegali
	Asit
	Soğuk ekstremiteler
	Oligüri
	Daralmış nabız basıncı

2.1.6 Tanı

KY tanısı klinik bulgular, tetkik ve testlerle konmaktadır (Tablo 5). Volüm ve basınç yüklenmesinin yarattığı miyokard gevşeme kusuruna sekonder olarak miyositlerden salgılanan beyin natriüretik peptid (BNP) > 35 pg/mL ya da NT-proBNP >125 pg/mL saptanması KY tanısını destekleyen hassas bir testtir. Yüksek negatif prediktif değerine sahip olması nedeniyle NT-proBNP, tanı koymada temel dayanak noktası oluşturur (31). Ekokardiyografi KY tanısı koymada ana görüntüleme yöntemidir. Ekokardiyografi ile kalbin işlevselliği ve anatomisi hakkında objektif veri edilmektedir. EF ve gradient akımlara dair elde edilen veriler ile KY tanısı desteklenmektedir (32).

Tablo 5. Kalp yetmezliği tanı algoritması



BNP: Beyin natriüretik peptid, EKG: Elektrokardiyografi, NP: Natriüretik peptid, NT-proBNP: N-terminal prohormon beyin natriüretik peptid, PAAG: Posteroanterior akciğer grafisi

Tanıyı destekleyen diğer tetkiklerden kardiyopulmoner egzersiz testi ve 6 dakikalık yürüme mesafesi testi egzersiz toleransını ölçer. Bu tetkikler KY hastalarında prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır. Bazı durumlarda ekokardiyografi ile kalbin yapısı ve/veya fonksiyonu yeterli şekilde değerlendirilemez. Bu durumlarda kardiyak MRG, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), radyonüklid ventrikülografi, pozitron emisyon tomografi (PET), bilgisayarlı tomografi (BT) ya da invazif koroner anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri ek bilgi sağlayabilir (33). Kalbi görüntülemede daha az faydalanılan tetkiklerden olan kardiyak MRG, özellikle inflamatuvar ve infiltratif durumlarda ekokardiyografiye göre daha iyi doku karakterizasyonu sağlamaktadır. SPECT ve PET miyokardiyal iskemiye değerlendirmede faydalıdır. SPECT, ventriküler hacimlerin ölçülmesine olanak sağlamaktadır (1).

2.2 Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

2.2.1 Tanım

ESC'nin 2007'deki konsensus raporunda, terminolojideki “normal” kelimesi “korunmuş” ile değiştirildi ve normal EF'li KY yerine KEFKY tabiri kullanılmaya başlanmıştır (34).

Kılavuzlar, KEFKY'yi KY semptom ve bulgularının varlığı, KEFKY taklit eden durumlar dışlandıktan sonra LVEF $\geq$ %50 olması ve yüksek LV dolum basıncı veya invazif olmayan korelasyon bulgularının (yüksek mitral giriş diyastolik akımının erken dolum hızı (E dalgası) ile mitral annulusun erken diyastolik hareket hızının (E' dalgası) oranı, artmış sol atriyal hacim, yüksek NP) birlikte görülmesi olarak tanımlamaktadır (35).

KEFKY'yi tanımlamak için en uygun LVEF eşiği tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda KEFKY görülme oranlarını arttırmak ve böylece daha güçlü istatistiksel sonuca ulaşmak amacıyla %40 ve %45 gibi daha düşük LVEF eşik değerleri kullanılmıştır. HEFKY'li hastalar, DEFKY'li hastalarla benzer patofizyolojiye ve tedavi yanıtına sahip gibi görünmektedir (36). Bu durum istirahatteki ölçümler sırasında anlamlıyken, KEFKY'li birçok hastada LV dolum basınçları sadece egzersizle artar. Bu nedenle dispnesi olmayan veya istirahatte LV dolum basıncında artış görülmeyen hastalarda, anormal diyastolik rezervin açığa çıkarılması için ‘egzersiz ekokardiyografi’ veya ‘invazif egzersiz hemodinamikleri’ gibi ileri testlere ihtiyaç duyulur. Egzersiz altında elde edilen görüntülemelerin verileri, hastanın vücut yapısına ve görüntülemeyi yapan kişinin deneyimine bağlı olduğu için tamamen objektif olmayabilir (37). NP seviyeleri VKİ ile ilişkilidir. Obezite KEFKY'de çok yaygın olduğu için bu durum NP seviyelerine etki eder (38). LV işlev bozukluğu olmayan normal popülasyonlarda BNP düzeyleri yaşla birlikte artar (39). Ayrıca tek başına kadın olmak yaşlı yetişkin popülasyonda BNP düzeylerinin bağımsız bir belirleyicisidir (40). Tanıda faydalanan NP seviyeleri, muhtemelen daha düşük diyastolik duvar stresi ve daha yüksek obezite prevalansı görülmesi nedeniyle, KEFKY'li hastalarda DEFKY'lilere kıyasla daha düşük olma eğilimindedir. Bu nedenlerle NP düzeyleri her zaman tanıya rehberlik etmeyebilir (37).

Özellikle yaşlı yetişkinlerde KY tanısı koymanın belirli zorlukları vardır. Yanlış pozitif tanılar sıktır (41). KEFKY’de en sık görülen semptomlarından biri efor dispnesidir. Bununla birlikte, egzersiz toleransının azalmasına ilişkin semptomlar yaşlı yetişkinlerde yaygındır ve efor dispnesinin yaşlanmaya bağlı normal fizyolojik değişiklikleri yansıttığı veya kalp dışı etiyolojilerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca yaşlı hastalarda KY tanı koymak, KY belirtilerini taklit edebilen ve KY tanısını daha da karıştırabilen komorbiditelerin varlığı nedeniyle zor olabilir. Ek olarak, KEFKY’li yaşlı hastalar klasik KY semptomları göstermeyebilir ve bunun yerine çok belirsiz klinik belirtilerle ortaya çıkabilir. Ayakta tedavi gören KEFKY hastalarının üçte birinde BNP seviyesi tipik tanısal eşiklerin altında olabilir (42). Bazı durumlarda BNP seviyesinin kullanılması KY tanısının atlanmasını neden olabilmektedir. Ek olarak, ekokardiyografik değişkenlerin diyastolik disfonksiyonun tanısına yönelik sınırlı öngörü yetenekleri, klinik tabloyu ve tanı koymayı daha da karmaşık hale getirebilmektedir. Bütün bu faktörler sebebiyle KEFKY’yi tanımlamak ve tanısını net bir şekilde koymak her zaman mümkün olmamaktadır.

2.2.2 Epidemiyoloji

2.2.2.1 İnsidans ve prevalans

Dünya çapında 64 milyondan fazla kişide KY olduğu tahmin edilmektedir(43). ABD’de yürütülen bir çalışmaya göre, 45 yaş üstü kişilerde yaşam boyu KY riski %20 ile %45 arasında değişmektedir (44). Güncel veriler ABD’de KY yılda yaklaşık bir milyon hastada görüldüğünü belirtmektedir (45). ABD’de yürütülen bir diğer çalışmada 2030’da 33 kişiden birinde KY saptanacağı ve yaklaşık 8 milyon insanın KY tanısı alacağı öngörülmüştür. Buna göre, 2012 ve 2030 yıllarındaki prevalans kıyaslandığında %2,42’ den %2,97’ye artış olacağı öngörülmüştür (46).

KY hastalarının yaklaşık %50’sini KEFKY oluşturmaktadır (47). KEFKY insidansı, 1000 kişi/yılda yaklaşık 1 ila 4 vaka arasında değişmektedir (11,48,49). KY nedeniyle hastaneye yatırılan kişiler arasında KEFKY prevalansı, 1987’de yaklaşık %38 iken 2001’de yaklaşık %54’e çıkmıştır (47,50,51). KEFKY prevalansı özellikle 65 yaş üstü bireylerde artan yaşla beraber artış göstermektedir. 65 yaş altı hasta grubunda ise toplam vakaların %40’ını oluşturmaktadır (12,52).

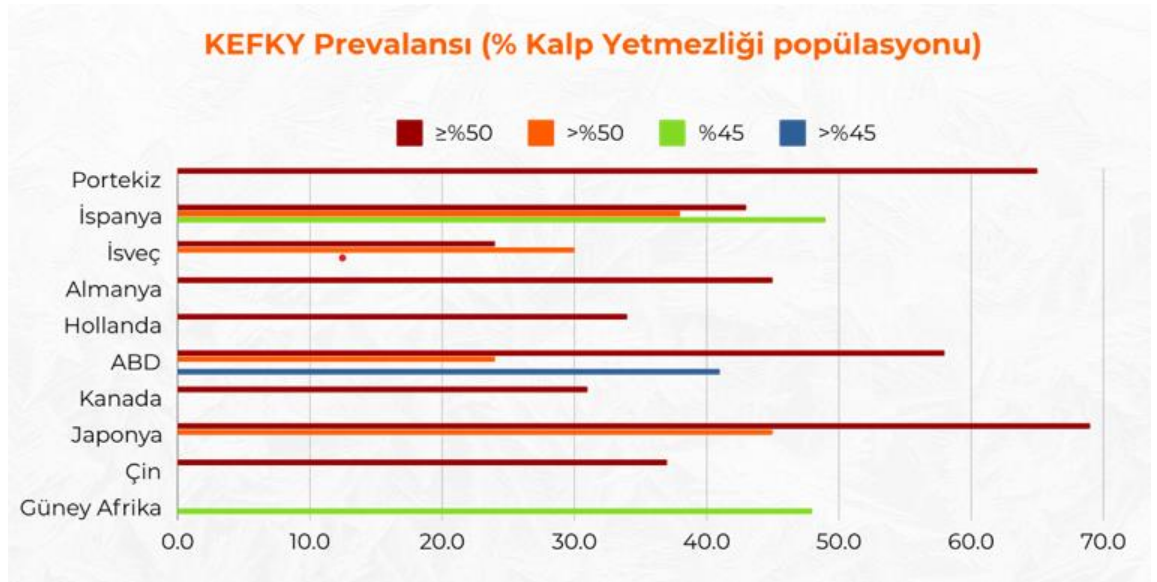
Yaş ve diğer risk faktörlere göre uyarlanmış KEFKY insidansı, çeşitli çalışmalarda kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek saptanmıştır. KEFKY'li hastaların %55 ila %65'inin kadın olduğu tespit edilmiştir (12,49).

Yaş ve diğer risk faktörlerine göre uyarlanmış KEFKY prevalansının erkek ve kadınlarda benzer oranda olduğu gösterilmiştir (12,53). Yaşa göre uyarlanmış benzer prevalans oranlarına rağmen, toplumda KEFKY'li kadın hasta oranı, erkeklere kıyasla daha fazladır. Bunun nedeni olarak kadınların ömrünün erkeklere oranla uzun olması ve kadınların KEFKY geliştirme süresinin ve buna katkı sağlayan kronik hastalık geliştirme süresinin daha uzun olması ile gösterilmektedir (54).

KEFKY epidemiyolojisine ilişkin veriler değişkenlik göstermektedir. KEFKY'in çalışmalarda farklı şekilde tanımlanması, çalışmalardaki popülasyon seçiminde farklı yaş aralıklarının kullanılması, KEFKY tanısının gözden kaçabilmesi ve coğrafi farklılıklar, prevalans ile insidans hesaplamaları üzerinde değişikliğe sebep olarak verilerin güvenilirliğini ve genellenebilirliğini zorlaştırmaktadır (55).

KEFKY tanımlamasında farklı LVEF eşik değerleri kullanan ülkeler arasında prevalansın değişkenliği Şekil 1'de gösterilmektedir (56).

Şekil 1. Farklı ejeksiyon fraksiyon değerleri gözetilerek yürütülen çalışmalardaki KEFKY prevalansı



Son yıllarda değişen KEFKY'in farklı tanımlamaları, hastalığın epidemiyolojik verilerinde değişikliklere etki etmektedir. ESC'nin KY'nin 2016 yılındaki kılavuzu ile 2021 kılavuzu gözetilerek seçilen aynı hasta popülasyonları karşılaştırıldığında, KY prevalansı %4,31'den %4,83'e artmıştır, ancak KEFKY prevalansının %2,46'dan %2,19'a düştüğü görülmektedir (57).

1990 ve 2009 yılları arasından seçilen hasta popülasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, standardize KY insidansının yaklaşık olarak aynı kaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte KEFKY hastalarının EF'sinin %50'den büyük olarak kabul edilerek tanımlandığı bir çalışmada, KEFKY insidansı aynı dönemde önemli ölçüde artmıştır (4,7 [4,2–5,2]/1.000 kişiden 6,8 [6,1–7,5]/1.000 kişiye). Bu dönemde KEFKY insidansındaki artış her iki cinsiyette de görülmüş (11). Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen veriler, son yirmi yılda KEFKY insidansında azalma olduğunu, ancak KEFKY insidansında %45 oranında bir artış yaşandığını göstermiştir (11).

KY insidansının araştırıldığı 2020 yılında yayınlanan geniş kapsamlı bir çalışmada, bilinen KY'si olmayan ≥ 65 yaşındaki bireyler ortalama $3,4 \pm 1,7$ yıl takip edilmiş ve 1000 kişi-yıl başına düşen KY insidansı 20,9 olarak hesaplanmıştır. KEFKY ve KEFKY'li hastalar EF'nin %45 düşük veya yüksek olmasına göre ayrılmıştır. Bu iki grup için insidans 1000 kişi-yıl başına sırasıyla 6,1 ve 2 olarak hesaplanmıştır. KEFKY insidansının yaşla birlikte önemli ölçüde arttığı gösterilmiş ve 65-69 yaş arasındaki hasta grubunda kişi-yıl başına 3,1 vaka görülür iken >80 yaş grubunda kişi-yıl başına 14,5 vaka saptanmıştır (58).

Hollanda'da 60 yaş ve üzeri hastaların verileriyle yürütülen çalışmalarda daha önce fark edilmemiş olan LV diyastolik fonksiyon bozukluğu veya KEFKY prevalansı %64,2 idi. Bu oran kadınlarda (%72,2) erkeklere oranla daha yüksekti (%55,6). Asemptomatik LV diyastolik fonksiyon bozukluğu ile semptomatik KY'nin ortak bir grupta kullanılması, KEFKY'li hastaların oranının net şekilde belirlenmesine izin vermemiştir (59).

Japonya'da 2016'da yapılan bir çalışmada, KEFKY prevalansının Japonya (%34-68) ile batı ülkeleri (%34-51) ile arasında benzer olduğu gösterilmiştir (60).

KEFKY hipertansiyon, diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve atriyal fibrilasyon gibi kronik hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir ve bu hastalıkların global insidansında artış olması da KEFKY insidansındaki artışın sebeplerinden bir tanesidir (61).

KEFKY tanısı koymak, birden fazla etiyolojiye sahip olması ve tek bir tanısal testin bulunmaması nedeniyle zorlayıcı olabilir. Kesin tanıyı koymadaki zorluklar ve farklı coğrafyalarda farklı EF değerleri gözetilerek yapılan epidemiyolojik araştırmalar ile insidans ve prevalansın tahminini zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, tanımlamanın ve tanı kriterlerinin güncellenmesi, KEFKY ile ilişkilendirilen kronik hastalıkların insidansındaki değişiklikler, obezitedeki artış ve beklenen ortalama yaşam süresindeki artış gibi nedenlerden dolayı KEFKY'nin global insidans ve prevalans artış görülmektedir (47).

2.2.2.2 Mortalite

KEFKY için yıllık mortalite yaklaşık %15'tir ve artan yaşla beraber ölüm oranları artmaktadır (2). KEFKY tanılı hastaların, DEFKY tanılı hastalara göre mortalitesinin daha düşük olduğu bilinmektedir (62). Hollanda'da yürütülen bir çalışmada DEFKY'li hastalarda KEFKY'li hastalara kıyasla 5 yıllık tüm nedenlere bağlı mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16). İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, KEFKY'li hastaların düzeltilmiş mortalitesinin DEFKY'li hastalardakine göre daha düşük olduğunu gösterilmiştir. DEFKY en yüksek kardiyak nedenli ölüm oranlarına sahipken, kardiyak nedenli olmayan ölüm oranları karşılaştırmasında KEFKY ile arasında benzer oranlar saptanmıştır (63). DEFKY'li hastalarda yatan hasta mortalitesi %3,4 iken, KEFKY'li hastaların mortalitesi %2.2'dir ve DEFKY'li hastaların mortalitesinin daha yüksek olduğu görülmüştür (64).

Owan ve arkadaşlarının çalışmasına göre, KEFKY'li hastalar ile DEFKY'liler kıyaslandığında, 1 yıllık takiplerde sağ kalımın %71'e oranla %68, 5 yıllık takiplerde sağ kalımın ise %35'e oranla %32 olduğu gösterilmiş ve KEFKY'li hastaların sağ kalımının DEFKY'li hastalara göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada DEFKY'li hastaların sağ kalımının 1987 ve 2001 yılları arasında arttığı gözlenmiş, KEFKY'li hastaların sağ kalımında ise zaman içinde anlamlı değişiklik

görülmemiştir. Bu durum geçmiş dönemdeki DEFKY'li hastaların aldığı tedavilerin günümüzle kıyaslandığında çok daha kısıtlı olması ile ilişkilendirilmektedir(50). Zamanla DEFKY'de sağ kalım iyileşmiş, ancak KEFKY'de belirgin bir düzelme görülmemiştir (65).

Ortalama yaşı 65 olan, DEFKY (%46), HEFKY (%8) ve KEFKY (%46) olarak ayrılan ve KY nedeniyle hastaneye yatırılmış yaklaşık 40000 hastanın takip edilmesi ile yürütülen bir çalışmada, 5 yıllık mortalite %75 olarak hesaplanmıştır. DEFKY'li hastalarda kardiyovasküler ölüm görülme riski (%65), KEFKY'li hastalarda kardiyovasküler ölüm görülme olasılığına kıyasla (%52) daha yüksek bulunmuştur(66). Kardiyovasküler olmayan ölümlerin insidansı KEFKY için %30 ve %40 arasında iken, DEFKY'de %15'tir. Bu durum KEFKY'li hastalarda eşlik eden kronik hastalıkların daha sık saptanmasından ve KEFKY'nin daha yüksek yaşta görülmesinden kaynaklanmaktadır (65).

KEFKY nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastalarda 5 yıl içinde yeniden hastaneye yatırılma oranı yaklaşık %80'dir (12).

ESC tarafından KY üzerine gerçekleştirilen bir analizde, DEFKY'li hastalarda (%8,8) KEFKY'lilere (%6,4) kıyasla 1 yıllık mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (19). 2000'li yıllarda ESC tarafından 24 ülkede gerçekleştirilen bir çalışmada, KY nedeniyle hastaneye yatış sonrası takiben 90 günlük mortalite DEFKY'li hastalarda %12 ve KEFKY'li hastalarda %10 olarak saptanmıştır (67). KEFKY hastalarının hastane içi mortalitesi Tayland'da %4,6 ve Singapur'da %2,2 olarak saptanmıştır(68). Hastanede yatan KY hastalarını inceleyen Çin'de yayınlanan çok merkezli bir çalışmada mortalite %4,1 idi. Mortalite DEFKY'li hastalarda KEFKY'lilere kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (sırasıyla %4,0 ve %2,4)(69).

Asya genelini gözetken KY üzerine yürütülen bir çalışmada 1 yıllık tüm nedenlere bağlı ölüm oranı %9,6'dır. DEFKY'li hastaların 1 yıllık mortalitesi KEFKY'li hastalara göre daha yüksektir (%10,6'ya %5,4). Kardiyovasküler nedenli ölümler DEFKY'de (%54,0) KEFKY'e (%53,3) göre daha yüksektir. Kardiyovasküler olmayan ölümler ise KEFKY'de (%23,3) DEFKY'ye (%12,0) göre daha yüksektir (70).

Hindistan'daki bir çalışmada hastane içi ve 90 günlük mortalite oranları, DEFKY (%7,7 ve %12,3) hastalarında, HEFKY (%5,2 ve %9,9) ve KEFKY (%5,6 ve %10,6) hastalarına kıyasla daha yüksektir (71).

Her ne kadar KEFKY'nin kardiyak nedenli olmayan mortalitesi DEFKY'ninkinden daha yüksek olsa da KEFKY hastalarının mortalitesinin DEFKY'ye kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Bu durum zaman içerisinde kullanılan KY tedavilerinin DEFKY hastalarında daha etkili olması ve KEFKY'ye çok sayıda komorbitenin eşlik etmesiyle açıklanmaktadır.

2.2.2.3 Maliyet

KY, 2018 yılında ABD'de tüm hastaneye başvuruların %3,2'sini oluşturan ikinci en yaygın taburculuk tanısıdır (72).KY, 65 yaş üstü hastalar arasında en sık hastaneye yatış nedenidir (73). Batılı ülkelerdeki tüm hastaneye yatışların %1-2'sini oluşturur (43). KEFKY, tüm KY nedeniyle hastaneye başvuruların yarısından fazlasını oluşturmaktadır (74).

Olmsted County kohortunda yapılan bir çalışma, KY hastalarında hastane yatışlarının görülme oranı kişi-yıl başına 1,34 olduğu ve yatışların çoğunlukla kardiyovasküler olmayan nedenlere (%63) bağlı olduğunu gösterilmiştir. KEFKY hastaları arasında kardiyovasküler olmayan nedenlerle hastaneye yatışların daha yüksek olduğu gözlenirken, DEFKY hastaları arasında ise hastaneye yatışların nedeninin daha çok kardiyovasküler nedenler oluşturmaktadır (48).

İsveç'te yürütülen çalışmalarda, KEFKY'li hastalarda tüm nedenlere bağlı yeniden yatışlar daha yüksekken, DEFKY'li hastalarda dekompanse KY'ye bağlı yeniden yatışlar daha yüksektir. 2004 ile 2011 yılları arasında, KEFKY hastalarında taburculuk sonrası takip eden 6 ay ve 1 yıl içinde dekompanse KY'ye bağlı yeniden hastaneye yatış oranlarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, KEFKY'li hastaların kardiyovasküler hastalıklara veya diğer tüm nedenlere bağlı yeniden yatış oranında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. DEFKY'li hastalarda ise tekrar yatışlarda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (75)(76).

KY bakımının maliyeti, hastaneye yatış maliyeti ve kronik tedavilerin maliyetinin yüksek olması nedeniyle yüksektir. KY olan bir hastanın yıllık bakım

maliyeti ABD’de yaklaşık 30000 ABD dolarıdır (77). 2012 yılında AHA, KY bakımına atfedilebilen maliyetin hasta başına yıllık 3600 ABD doları ve dolaylı maliyetin 1700 ABD doları olduğunu tahmin etmektedir. 2030 yılına gelindiğinde ABD’de KY maliyetlerinin yılda en az 70 milyar dolar olması ve KY olan hastaların toplam bakım maliyetininin 160 milyar dolara ulaşması beklenmektedir (46).

Çalışmalar KEFKY’si olan hastanın yıllık maliyetinin Güney Kore’de 868 ABD doları gibi düşük bir seviyede iken, Almanya’da ise 25532 ABD doları kadar yüksek bir seviyede olduğunu ve KEFKY hastasının yıllık maliyetinin genelde bu değerler aralığında olduğunu göstermektedir. KEFKY için ömür boyu sağlık bakım maliyetlerinin hasta başına ortalamasının 126819 ABD doları olduğu tahmin edilmektedir (78).

2005-2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde KY nedeniyle hastaneye yatışlar artmış ve bu durum büyük ölçüde KEFKY nedenli artan başvurulardan kaynaklanmaktadır (79).

KY bağlı en büyük ekonomik yük, hastaneye yatışlar ve yeniden hastaneye yatışlardan kaynaklanmaktadır. KY’nin maliyetinin %75-80’i hastanede yatışlara bağlı olduğu gösterilmiştir. 2016’daki hastaları inceleyen bir çalışmada, birincil tanısı KY olan ve bu nedenle hastaneye yatırılan hastaların sayısı 809000 iken başka nedenlerle hastaneye yatırılıp ikincil tanısı KY olan hastaların sayısı iki- üç milyonu bulmaktadır (45).

KEFKY hastalarının yalnızca hastane içi maliyetlerini araştıran 2001 ile 2020 yılları arasında yayınlanmış çalışmaları içeren bir sistematik incelemede, KY nedeniyle hastaneye yatış maliyeti başvuru başına 8340 ABD doları ile 11366 ABD doları arasında değişmekte iken, komorbiditelerin artmasıyla birlikte başvuru başına 31493 ABD dolarına kadar yükselmektedir (80).

ABD’de KY nedeniyle hastaneye yatış başına maliyeti değerlendiren 2014 ile 2019 yılları arasındaki çalışmaları bir incelemede, bir hastanın KY nedeniyle hastaneye yatış başına ortalama maliyet 10737-17830 ABD doları aralığında tespit edilmiştir. DEFKY veya KEFKY hastaları için ortalama maliyet aralığı sırasıyla 11600-17779 ABD doları ve 7860-10551 ABD dolarıdır (81).

ESC'nin bir çalışmasında hastaların 1 yıllık hastaneye yatışları incelenmiştir. KEFKY hastalarının hem tüm nedenlere bağlı (%23,5'e karşılık %31,9) hem de sadece KY'ye bağlı hastaneye yatış oranlarının (%9,7 karşılık %14.6) DEFKY'ye kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilmiştir (82).

Türkiye'den yapılan başka bir çalışmada KY hastaları için toplam doğrudan yıllık maliyet 887 ABD doları olmuştur. DEFKY ve KEFKY hastaları için sırasıyla ortalama yılda 1147 ABD doları ve 649 ABD doları harcanmıştır. DEFKY'li hastaların tedavisi, HEFKY veya KEFKY'li hastaların tedavisine kıyasla daha yüksek doğrudan maliyetle ilişkilendirilmiştir (83).

Maliyetlere ilişkin veriler sınırlıdır ve maliyet analizleri çalışmaların yapıldığı ülkelere özgüdür. Pek çok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede, ilaçlar gelişmiş ülkelere göre çok daha düşük maliyetlerle tedarik edilmektedir. Benzer şekilde, az gelişmiş ülkelerde hastaneye yatış maliyeti de kişi başına düşen gelirin düşük olduğu gibi önemli ölçüde düşüktür. ABD'nin maliyet verileri, ABD'deki sağlık harcamalarının görece yüksek olması sebebiyle dünya genelini yansıtmamaktadır (84).

KY başlı başına maliyetli bir hastalıktır. Daha sık şekilde akut dekompanse KY'ne bağlı hastane yatışı gerektiren DEFKY'li hastaların sağlık sistemine maliyetinin KEFKY'li hastalara kıyasla genelde daha yüksek olduğu görülmektedir. KEFKY'ye daha fazla sayıda komorbiditenin eşlik etmesi ve bu komorbiditelerin ek maliyet oluşturması ile uzayan insan ömrüyle birlikte KEFKY'nin ileri yaşlarda daha sık görülen bir KY türü olması sağlık sistemi içerisinde önemli bir yük teşkil etmektedir.

2.2.3 Etiyoloji ve risk faktörleri

KEFKY hastalarında çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. KEFKY'nin ana risk faktörleri arasında ileri yaş, hipertansiyon, obezite, DM, metabolik sendrom, anemi, böbrek fonksiyon bozukluğu ve iskemik kalp hastalığı yer almaktadır (5,85–90). Uyku apnesi, gut ve kanser gibi komorbiditeler de eşlik edebilir (4). Semptomatik KEFKY hastalarında görülen risk faktörleri ve bulguları Tablo 6'da gösterilmiştir (37).

Tablo 6. Semptomatik KEFKY hastalarında görülen risk faktörleri ve bulguları

- Yaş ≥ 70
- Obezite
- Metabolik sendrom/ diyabetes mellitus
- Fiziksel aktivitede kısıtlılık
- Hipertansiyon
- Atriyal fibrilasyon
- EKG'nin normal olmaması
- Artmış natriüretik peptid (BNP ≥ 35 pg/mL veya NT-proBNP ≥ 125 pg/mL)

BNP: Beyin natriüretik peptid, EKG: Elektrokardiyografi, NT-proBNP: N-terminal beyin natriüretik peptid

DEFKY ile kıyaslandığında, KEFKY hastalarının kapak hastalığı, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi durumlara sahip olma olasılığı daha yüksektir. Diğer yandan, DEFKY hastalarının miyokard enfarktüsü ve sol dal bloğu geçirme olasılığı daha yüksektir (91).

Çeşitli kohort çalışmalarında DEFKY'li hastalarla karşılaştırıldığında KEFKY'li olanların daha yaşlı olduğu ve KEFKY insidansı ve prevalansı son yıllarda yaşla birlikte giderek arttığı gösterilmiştir (12).

KEFKY'nin kadınlarda daha sık (%50–%84) görülme ihtimali olmakla beraber, yaş ve diğer risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında erkekler ve kadınlar KEFKY gelişme açısından aynı risk altındadır (12).

KY hastalarının LVEF arttıkça daha sıklıkla kadınlardan oluştuğu, bu hastalarda daha sık hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon görüldüğü, daha az sıklıkla iskemik kalp hastalığına sahip oldukları ve daha düşük NP düzeylerine sahip oldukları tespit edilmiştir (92).

KEFKY genellikle kendisiyle ilişkili olduğu bilinen risk faktörlerine ve komorbiditelere bağlı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca KOAH, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyona sekonder sağ taraflı KY ve böbrek yetersizliği gibi KEFKY'yi semptom ve bulgular yönünden taklit eden hastalıklarla aynı anda görülebilmektedir (37).

Anemi, DEFKY veya KEFKY'den bağımsız olarak KY olan hastalarda sıklıkla yaygındır (93).

KY ve KBH sıklıkla bir arada bulunur ve bu birliktelik aynı zamanda DM, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi birçok risk faktörünü birlikte barındırır. KBH, KY hastalarında prognozu kötüleştirir (94).

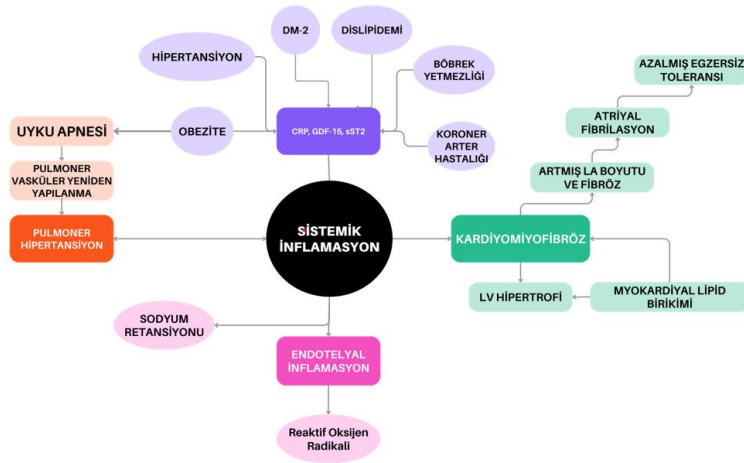
2.2.4 Patofizyoloji

KEFKY'nin patofizyolojisi, çoklu etiyolojileri nedeniyle oldukça karmaşıktır. KEFKY mekanizması ilk tanımlandığında öncelikle diyastolik disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmekteyken zamanla birçok başka mekanizmanın da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bunlardan bazıları endotel disfonksiyonu, ventriküllerdeki koroner damarların perfüzyonunun yetersizliği, egzersize bağlı anormal vazodilatasyon, kronotropik yetersizlik, oksidatif stres ve pulmoner hipertansiyondur (55).

Patofizyolojik süreçler arasında artmış sistemik vasküler direnç, ana damarların sertliği, ventriküllerin yetersiz beslenmesi, yavaşlamış erken diyastolik gevşeme, azalmış LV kompliyansı ile artan diyastol sonu sertliği, azalmış sol atriyum rezervuarı ve kontraktıl fonksiyonu, bozulmuş sağ ventrikül işlevi ve kronotropik yetersizlik yer alır (95–100). Ayrıca hastalarda sıklıkla atım hacmi, kalp hızı ve kalp debisi azalmıştır (101).

KEFKY, Şekil 2'de gösterildiği gibi birçok etiyolojiye sahip bir sendromdur. Obezite, KAH, hipertansiyon, DM, dislipidemi, ateroskleroz ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörleri, C-Reaktif protein (CRP), Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST2) gibi biyobelirteçleri arttırmaktadır ve bu durum sistemik inflamasyona sebep olmaktadır. Obezite, moleküler düzeyde direkt olarak sistemik inflamasyonu arttırmakla beraber aynı zamanda uyku apnesine ve uyku apnesi aracılığıyla diyastolik disfonksiyona neden olabilmektedir. Sistemik inflamasyon miyokardda kolajen ve matriks protein birikimine katkıda bulunmaktadır ve bu durum LV hipertrofisine ve miyokardda fibröze yol açar (102)(103)(104). Artmış fibröz atriyum ve ventrikülde yeniden yapılanmaya neden olur ve bu durum atriyal fibrilasyon gibi aritmilere sebebiyet verir. Bu patofizyolojik değişiklikler egzersiz toleransının azalmasına yol açmaktadır (105).

Şekil 2. KEFKY patofizyolojisi



CRP: C-Reaktif protein, GDF-15: Growth Differentiation Factor-15, sST2: Soluble Suppression of Tumorigenicity-2

KEFKY'li hastaların sistolik fonksiyonları sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonlarının bozuk olduğu görülmektedir (106,107).

2.2.4.1 KEFKY ve DEFKY arasındaki patofizyolojik farklılıklar

Tedavi sürecini ve hedeflerini etkileyeceğinden, DEFKY ve KEFKY oluşumuna neden olan patofizyolojik durumların ve farklılıkların anlaşılması ihtiyacı doğmuştur. DEFKY ve KEFKY arasındaki ana patofizyolojik farklılıklar arasında sistemik ve kardiyak inflamasyon, endotel fonksiyonundaki değişiklikler, kardiyomiyosit hipertrofisi ve miyokardiyal sertlik gösterilmektedir. KEFKY, LV'nin gevşeyememesine yol açan kardiyomiyosit hipertrofisi, hücreler arası fibröz ve inflamasyon gibi yapısal ve hücresel değişiklikler ile karakterizedir. KEFKY sıklıkla arteriyel hipertansiyon, DM, obezite, böbrek yetersizliği, akciğer hastalığı, karaciğer hastalığı, uyku apnesi, gut ve kanser gibi eşlik eden hastalıklarla bağlantılıdır. KEFKY'deki inflamatuvar süreç sıklıkla bu komorbiditelerle ve eş zamanlı inflamasyonun aktivasyonuna neden olan DM ile bağlantılıdır. Kardiyak endotel hücreleri, kardiyomiyosit olmayan hücrelerin yaklaşık %60'ını oluşturur ve kardiyovasküler hastalığın erken döneminde görülen endotel disfonksiyonu, KEFKY'de DEFKY'den daha sık görülür. Endotel disfonksiyonu; nörohumoral aktivasyon, vazokonstriksiyon, artan oksidatif stres, nitrik oksit dengesizliği veya enerji biyoyararlılığı gibi azalmış kalp debisini takiben çeşitli adaptif mekanizmaların sonucu görülmektedir (108). Komorbiditeler aracılığıyla başlayan endotel

disfonksiyon, KEFKY'de kardiyak disfonksiyon için erken bir uyarıcı olmaktadır (4). KEFKY hastalarında LV'de meydana gelen miyokardiyal sertleşme; azalmış kalsiyum sinyal iletimi, kardiyomiyositte bulunan titinin modifikasyonuna ve artmış perivasküler ve interstisyel fibröze bağlı gelişmektedir(108).

DEFKY, sistolik fonksiyon bozukluğunun gelişmesiyle sonuçlanan, akut veya kronik olarak önemli miktarda kardiyomiyosit kaybıyla karakterizedir ve buna bağlı olarak LV'nin kontraksiyonunda azalma görülmektedir. Bu durum aşırı fibrotik doku oluşumuyla birlikte yeniden yapılanmaya neden olmaktadır. LV dilatasyonu ve duvar kalınlığında incelme görülmektedir. KEFKY'de ise konsantrik kardiyomiyosit hipertrofisi baskındır. LV duvarı kalınlaşır. Ek olarak, KEFKY ile kıyaslandığında, DEFKY'de kardiyomiyositler daha ince ve uzundur, daha düşük miyofibril yoğunluğuna ve daha az sertliğe sahiptir. HEFKY ise DEFKY veya KEFKY'ye dönüşebilir (109).

KEFKY gelişiminde eşlik eden kalp dışı mekanizmaların ve hastalıkların etkin olduğu belirlenmiştir. KOAH, uyku apnesi ve akciğer parankimal hastalığı; pulmoner hipertansiyona ve sonrasında sağ ventrikül yetmezliğine yol açabilmektedir (110). Anemi, egzersiz intoleransına ve mortalitenin artmasına katkıda bulunan yaygın bir komorbiditedir. Periferik vasküler disfonksiyon sık görülmektedir ve bozulmuş oksijen perfüzyonu nedeniyle iskelet kası disfonksiyonunda rol oynadığı varsayılmaktadır (111). Hastaların %50'sinde KBH mevcuttur. KEFKY'li hastalarda bozulmuş sıvı homeostazisi böbrek fonksiyon bozukluğundan da etkilenmektedir. Ayrıca obezite KEFKY gelişimi sırasında yaygın görülen bir komorbiditedir. Yağ birikimindeki bölgesel farklılıklar farklı KEFKY risk profilleriyle ilişkilidir. Daha yüksek epikardiyal ve viseral yağ, KEFKY ile güçlü ilişkiye sahiptir. Plazma hacminin genişlemesi, KEFKY'li obez hastalarda sıvı homeostazisini daha da bozmaktadır (92). LVEF arttıkça DEFKY'de gözlenen mekanizmalardan uzaklaşma ve kardiyovasküler nedeni hastaneye yatış ve ölüm oranında azalma görülmektedir (112). Yine de ani kardiyak ölüm, KEFKY'de mortalitenin %25-35'inden sorumludur (65,113).

KEFKY klinik özelliklerin ve biyobelirteçlerin varlığını gözetilerek fenogruplara ayrılabilir. LVEF artışıyla birlikte KY hastalarının çoğunun kadın olduğu, daha sık olarak hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona, daha az sıklıkla iskemik

kalp hastalığına ve daha düşük NP düzeylerine sahip olduğu görülmektedir (110). Farklı KEFKY fenotipleri altta yatan farklı patofizyolojiyi yansıtabilir. Örneğin, kardiyomiyosit kalsiyum homeostazisi, DM'li ve hipertansiyonlu KEFKY hastalarında normal değildir. Bununla birlikte iskemik KEFKY'de bu homeostazis bozukluğu söz konusu değildir. KEFKY'li obez hastalar, obez olmayan KEFKY'li hastalarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde farklı klinik, hemodinamik ve moleküler özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, mevcut fenogruplar birbirini dışlamaz ve bir hasta farklı fenogruplarla iç içe geçmiş olabilir (114).

KEFKY ile DEFKY arasında patofizyolojik farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklar hastalıkların karşımıza farklı klinik tablolarla gelmesinde, hastaların farklı kriterlere göre tanı almasına ve tedavi tercihlerinin değiştirilmesinde etkili olmaktadır.

2.2.5 Tanı

KEFKY tanısının konması için KY belirtileri ve bulguları, LVEF %50'den büyük olması, LV diyastolik disfonksiyonunun varlığıyla uyumlu kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı ya da artan NP'ler de dahil olmak üzere artan LV dolum basınçları görülmesi gerekmektedir (1).

ESC tarafından geliştirilen Heart Failure Association Pre-test Assessment, Echocardiography & Functional, and Final Etiology-based diagnosis (HFA-PEFF) skoru ve H2FPEF skoru, KEFKY'yi kardiyak neden dışı dispneden ayırmak ve KEFKY tanısı olasılığını tahmin etmek amacıyla klinik özellikler ve tanısal parametreler kullanarak oluşturulmuştur (37)(115).

ESC tarafından HFA-PEFF skoru ve ona bağlı bir tanı koyma algoritması oluşturulmuştur. Algoritma oluşturulurken birkaç madde üzerinde durulmuştur. İlk adım ambulatuvar ortamda gerçekleştirilmektedir. KY semptom ve bulgularının, obezite, hipertansiyon, DM, yaş, atriyal fibrilasyon gibi klinik demografik özelliklerin, tanısal laboratuvar testlerinin, elektrokardiyogramın ve ekokardiyografinin değerlendirilmesi yapılmaktadır. Nefes darlığının belirgin kardiyak nedenli olmayan sebebi yoksa, LVEF normalse, önemli kalp kapak hastalığı veya iskemik kalp hastalığı yoksa ve en az bir tipik risk faktörü varsa, KEFKY'den şüphelenilmektedir. Yüksek NP tanıyı destekler, ancak normal seviyeler KEFKY teşhisini dışlamamaktadır. İkinci

adımında kapsamlı ekokardiyografi incelemesi yapılmaktadır. Ölçümlerde E/e' kullanılarak tahmin edilen LV dolum basıncına, sol atriyal hacim indeksine, LV kitle indeksine, LV duvar kalınlığına, triküspit regürjitasyon basınç gradyanına ve serum NP düzeylerine bakılmaktadır. Bu ölçümlerin sonucuyla birlikte belirlenen majör (2 puan) ve minör (1 puan) kriterler üzerinden skorlama yapılmaktadır. 5 puan üzeri bir skor kesin KEFKY tanısı anlamına gelmektedir. 1 puan altı bir skor ise KEFKY olasılığını azaltmaktadır. Orta puan (2-4 puan) tanısız belirsizliği ifade etmektedir ve bu durumda ekokardiyografik veya invazif hemodinamik egzersiz stres testleri önerilmektedir (37).

H2FPEF skoru klinik özelliklere ve ekokardiyografiye dayanmaktadır. KEFKY olasılığını tahmin etmek amacıyla kullanılmaktadır. Açıklanamayan nefes darlığı olan ve invazif hemodinamik egzersiz testi yapılan hastaların retrospektif incelenmesi sonucu geliştirilmiştir. H2FPEF Skorlamasında 0 ila 9 arasında puanlama yapılmaktadır. 0-1 puan olanların düşük KEFKY olasılığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Düşük riskli KEFKY olarak gözetilen grupta semptomların büyük olasılıkla kardiyak olmayan bir nedene bağlı olduğunu düşünülmektedir. Kardiyak olmayan nedenler için yapılan değerlendirmeden sonra hala KEFKY düşünülüyorsa, kardiyoloji konsültasyonu ve hemodinamik egzersiz testi gerekmektedir. H2FPEF puanı 2-5 arasında olanlar orta olasılık olarak kabul edilmektedir. Orta olasılık risk grubundaki bu hastalara kardiyoloji konsültasyonu ve hemodinamik egzersiz testi önerilmektedir. H2FPEF skoru 6 ila 9 arası olanlar yüksek KEFKY olasılığı ile ilişkilendirilmektedir. Bu yüksek riskli hasta grubunun KEFKY tanısı aldığı kabul edilmektedir.

H2FPEF skoru, klinik olarak doğrulanan bir skorlama sistemidir. Toplam skor, klinik değişkenlere göre belirlenen puanlar aracılığıyla olmaktadır. Puan aralığı 0 ila 9 arası olarak belirlenmiştir. VKİ >30 kg/m² olanlar 2 puan, hipertansiyon tanısı olup iki veya daha fazla antihipertansif ilaçla tedavi edilenler 1 puan, paroksizmal veya dirençli atriyal fibrilasyonu olanlar 3 puan, pulmoner arter sistolik basıncı >35 mmHg olanlar 1 puan, 60 yaş üstündekiler 1 puan, doppler ekokardiyografik incelemede dolum basıncı ölçümünde E /e' >9 olanlar 1 puan almaktadır. KEFKY tanısı olasılığının, her bir birimlik H2FPEF skoru artışı için iki katına çıktığı gözlenmektedir (115).

Her iki skor da KEFKY şüphesi olan bireyleri çoğunlukla orta olasılıklı olarak değerlendirmektedir. Bu sebeple genellikle ek tetkikler gerekli olmaktadır. Hangi skorlama sisteminin kullanıldığına bağlı olarak hastalar ek tetkiklere yönlendirilmektedir veya KEFKY olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra hekimlerin algoritmalar tarafından önerilen tüm özellikli tetkiklere erişimi olmamaktadır. Bu durumlar skorlamaların geniş klinik uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır ve KEFKY’de tanı belirsizliğinin devam etmesini sağlayabilmektedir (1).

H2FPEF ve HFA-PEFF skorları, KEFKY tanısını koymada ve tanısının dışlanması klinik uygulamada benzer özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir (116). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada H2FPEF skorunun, KEFKY tanısı koymada HFA-PEFF skorundan daha iyi bir tanı aracı olduğu gösterilmiştir. H2FPEF skorlamasının, açıklanamayan nefes darlığı olan hastalarda daha az parametre gerektirmesine rağmen, doğruluk açısından HFA-PEFF skorundan üstün olduğu ve daha üstün ayırt edici olduğu gösterilmiştir (117). Bu bulgular, H2FPEF skorunun, açıklanamayan nefes darlığı olan hastaların KEFKY tanısında değerlendirilmesinde klinisyenler için daha yararlı bir araç olabileceğini düşündürmektedir, ancak birinin diğerine üstünlüğünü kanıtlamak için hala daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

2.3 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Miyokardiyal fibröz, kalbin kronik hasarında oluşan patolojik bir durumdur. Miyokard enfarktüsü bunun en yaygın örneğidir. Fibrözün boyutu, hasar şiddetinin en doğru göstergesidir. Endomiyokardiyal biyopsi, doku anormalliklerini değerlendirmek için kullanılabilir, ancak girişimsel bir işlem olması ve düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle çoğu klinikte kullanımı kısıtlı olmaktadır. KY’de fibrözü belirlemek için deneysel düzeyde incelenen biyobelirteçler mevcuttur ancak bu biyobelirteçlerin özgüllüğü düşüktür. KY olan hastalarda miyokardiyal fibrözün varlığını ve boyutunu tespit etmeye yönelik kullanılan kardiyak MRG önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlamaktadır (3).

Kardiyak MRG, kardiyolojik hastalarda pek çok patolojinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir tanı seçeneğidir. Ayrıca kardiyak MRG, kalp fonksiyonunun ve canlılığının girişim gerektirmeden değerlendirilmesinde altın

standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Kardiyak MRG, bölgesel ve global kalp fonksiyonunu, kalbin kütesini ve volümünü, miyokard perfüzyonunu ve doku karakterizasyonunu değerlendirilmede kullanılmaktadır. Kardiyak MRG, geç gadolinyum tutulumu (LGE), T1 haritalaması ve T2 haritalamasını içeren çeşitli yaklaşımlar yoluyla kalbin değerlendirilmesini sağlar. LGE replasman fibrözünü saptamada kullanılırken, T1 haritalama daha çok interstisyel fibröze yöneliktir (118). Strain görüntüleme, EF'nin ötesinde miyokard fonksiyonunu değerlendirmek için prognostik bir görüntüleme belirteci olarak kullanılabilen bir tanısal yöntemdir. Global longitudinal strain (GLS), kalbin uzun eksen boyunca, tepe noktasından tabanına doğru kalp deformasyonunu ölçen strain görüntülemenin bir türüdür (119).

Kardiyak MRG, kalp fonksiyonunun, makro ve mikro yapısının invazif olmayan bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan kapsamlı bir görüntüleme yöntemidir. Difüzyon görüntüleme, miyokardiyal doku karakterizasyonu, anjiyografi ve kan akışı ölçümü, kardiyak MRG'de kapsamlı değerlendirme için kullanılan görüntüleme sekanslarından bazılarıdır. Miyokardiyal T1 haritalaması, kardiyak amiloidoz gibi yaygın hastalıkların yanı sıra fokal anormalliklere de duyarlı niceliksel değerlendirme sağlar. Gadolinyum kontrast maddesiyle kontrast öncesi ve sonrası geliştirilmiş görüntülemede T1 haritalaması kullanıldığında, ekstraselüler hacim (ECV) hesaplanabilir ve ölçülebilir. Buna ek olarak, miyokardiyal T2 haritalaması inflamasyonun ve ödemin niceliksel değerlendirmesini sağlar (120).

Kardiyak MRG, yalnızca kardiyovasküler hastalıkları teşhis etmekle kalmaz. Aynı zamanda ayrıntılı doku karakterizasyonuna olanak sağlayarak kardiyak hastalıkların tedavisinin takibinde kullanılabilen önemli bir görüntüleme yöntemidir. Miyokard ve damar hasarını kesin olarak belirleyebilir (120).

Kardiyak MRG görüntülemenin yapay zeka ile kullanımı kardiyolojik açıdan yeni gelişmelere yol açması beklenmektedir (121).

2.3.1 Kardiyak manyetik rezonans görüntülemede haritalama

Kardiyak MRG, miyokardiyal doku karakterizasyonu için birincil görüntüleme yöntemidir. Kardiyak MRG'nin tanı ve takip amacıyla klinikte kullanıldığı durumlar Tablo 7'de gösterilmiştir (122).

Tablo 7. Kardiyak MRG'nin klinik kullanımı

Kanıtlanmış Klinik Fayda	Potansiyel Klinik Fayda
Demir birikimi	Kardiyomiyopati
Amiloid hastalığı	Kalp yetmezliği
Anderson-Fabry hastalığı	Doğumsal kalp hastalığı
Miyokardit	Akut/kronik miyokard enfarktüsü
	Miyokard iskemisi
	Şüpheli nakil reddi
	Atlet kalbi
	(Para-)kardiyak kitleler

Kardiyak MRG haritalama ile T1, T2 ve ECV değerleri incelenerek miyokarddaki kantitatif değişiklikler belirlenir. Kardiyak MRG haritalandırılması ile Anderson-Fabry hastalığındaki glikosfingolipid birikimi veya aşırı demir birikimi gibi kardiyomiyositteki hücre içi bozukluklarla ilişkili hastalıkların veya amiloid proteinlerinin birikmesinden kaynaklanan kardiyak amiloidozun, miyokardiyal fibröz gibi miyokardiyal interstisyumdaki bozuklukların anlaşılması mümkün hale gelmiştir. Miyokardda gelişen hastalığın fokal veya yaygın olup olmadığına bakılmaksızın, kardiyak MRG haritalama ile hastalıkların hem tespit edilmesi hem de derecesinin belirlenmesi mümkündür (122).

T1 haritalaması, konvansiyonel ekstraselüler T1 kısaltıcı ajanların intravenöz enjeksiyonunu takiben T1 sürelerinde meydana gelen değişikliğe dayalı olarak, infiltrasyon gibi başka olası etmenlerin yokluğunda, fibrözün belirteci olan miyokardiyal ECV'yi tahmin etmede kullanılır (123,124). ECV'yi tahmin edebilmek için başlangıçtaki nativ T1 ve kontrast sonrasındaki dağılımdaki post-kontrast T1 haritalamasına bakılır. Kararlı durum koşullarına yaklaşmak için genellikle kontrast sonrası >10 dakika ölçüm yapılır. Dokudaki ve kanlanmanın olduğu bölgedeki $1/T1$ 'in değişimi, kontrast madde konsantrasyonu ile belirlenir. Bu oran, kanlanan bölgedeki eritrosit yoğunluğu için yapılan düzeltmenin ardından ECV tahminini verir(125). Artmış ECV'nin artmış miyokardiyal fibrözü gösterdiği bilinmektedir. ECV'nin hesaplanması için hematokrit değerinin, nativ T1 zamanı ve post-kontrast T1 sürelerinin bilinmesine ihtiyaç vardır (126).

T2 ağırlıklı kardiyak MRG, miyokardiyal inflamasyonu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yine de T2 ağırlıklı sekansların (Short Tau Inversion Recovery [STIR] gibi) suboptimal görüntü kalitesi ve subjektif olarak değerlendirilmesi, T2 kullanımının klinik olarak benimsenmesinde sınırlayıcı faktörlerden olmuştur. Lokal miyokardiyal inflamasyonu ve ödemi doğrudan ölçen bölgesel miyokardiyal T2 haritalaması ile bu zorlukların üstünden gelinmeye çalışılmaktadır (127). Nativ T1, ECV ve T2 MRG haritalama yöntemlerinin klinikteki kullanımları Tablo 8’de gösterilmiştir (122).

Tablo 8. MRG haritalama yöntemlerinin kullanımı

	T1 (native)	ECV	T2
İnfiltrasyon			
Demir	+	?	+
Amiloid	++	++	?
Anderson-Fabry	++	-	+
Akut miyokardiyal hasar			
Ödem	++	+	++
Nekroz	++	++	++
Hemoraji	+	?	+
Fibröz			
Diffüz/genel	+	++	?
Fokal/bölgesel	+	++	-

(++: özgüllüğü daha yüksek, +: özgüllüğü yüksek, -: özgül değil, ?: belirsiz)

2.4 Albümin

Albümin, kanın ozmotik basıncını koruyan, plazmadaki çeşitli maddeleri taşıyan ve ilaçlara bağlanan önemli bir proteindir (128). Ciddi hastalık süreçleri sırasında inflamatuvar mediyatörler, diğer akut faz reaktanlarının sentezine öncelik vermek için albümin sentezini azaltır. Ek olarak, bu mediyatörler damar geçirgenliğini arttırarak albüminin damar dışı boşluğa kaçmasına izin verir ve bu da düşük serum albümin düzeylerine yol açabilir (129). Düşük serum albümin konsantrasyonu, albüminin negatif bir akut faz reaktanı olmasından dolayı inflamatuvar süreçlerden, karaciğer bozukluklarından veya böbrek yoluyla atılımın artmasından kaynaklanabilir (130). Ciddi miyokard enfarktüsü, inme, kalça kırığı, malignite ve böbrek hastalığı

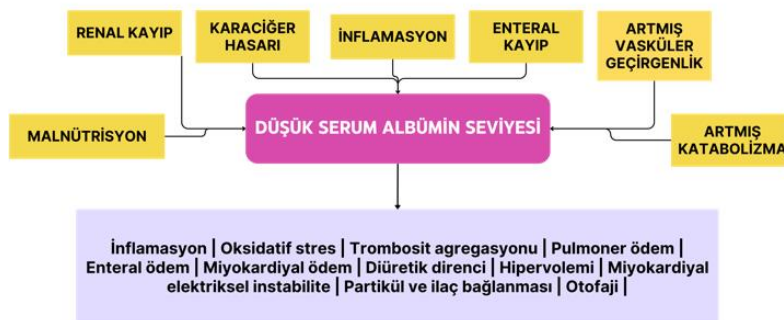
olan hastalarda serum albümin düzeylerinde azalma tespit edilmiştir (131,132). Hipoalbüminemi hastanede yatan hastalarda morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (131). Mikroalbüminüri olarak bilinen idrardan anormal düzeyde albümin atılımı, glomerüler filtrasyonun aşırı yüklenmesinin bir göstergesidir ve genelde nefropatiler ile ilişkilidir (133).

Albümin, klinikte karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için de kullanılan bir biyobelirteçtir (134). Beslenme durumları, onkotik basınç ve hormonal faktörler de dahil olmak üzere çok sayıda faktör albümin sentezini etkiler (135). Düşük albümin düzeyleri beslenmesi bozulmuş, ciddi hastalıkları olan hastalarda da görülür (129). DM görülen hastalarda serum albümin düzeyleri daha düşüktür (136).

2.4.1 Kalp yetmezliği ile albümin ilişkisi

Hipoalbüminemi KY hastalarında yaygındır. Bu durum yaş ve hastalık ilerledikçe daha da yaygınlaşır. Hipoalbümineminin esas olarak yetersiz beslenme, inflamasyon ve kaşeksiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Diğer faktörler arasında hemodilüsyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu, protein kaybettiren enteropati, artmış transkapiller kaçış ve nefrotik sendrom yer alır. Hipoalbüminemiye bağlı düşük plazma onkotik basınç, intravasküler boşluktan interstisyel boşluğa sıvı geçişine neden olmaktadır. Hipoalbüminemi kardiyojenik pulmoner ödemin başlamasını kolaylaştırmaktadır. Hipoalbümineminin, son dönem böbrek yetersizliği ve yaşlı hastalarda KY gelişmesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir. Hipoalbümineminin KY'deki patofizyolojisi Tablo 9'de gösterilmiştir. Aynı zamanda hipoalbümineminin, klinik tabloda bağımsız olarak KY olan hastalarda diğer klinik ve biyokimyasal değişkenlere ek olarak prognostik bilgiler sağlamaktadır (137).

Tablo 9. Hipoalbüminin KY'deki patofizyolojisi



Yetersiz beslenme ve inflamasyon gibi faktörlerden bağımsız olarak, hipoalbüminemi KAH, KY, atriyal fibrilasyon, inme ve venöz tromboembolizm gibi kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla korelasyon göstermektedir (138).

Hipoalbümineminin kardiyovasküler hastalık fizyopatolojisindeki rolü öncelikle serum albüminin antiinflamatuvar, antioksidan, antikoagülan ve antiagregan kapasitesinden kaynaklanmaktadır. Albümin, in vitroda antioksidan ve antiplatelet aktivitelere sahip bir akut faz reaktif proteindir (139).

Hipoalbüminemi, EF'den bağımsız olarak bütün KY hastalarında ve hem akut KY hem de kronik KY hastalarında görülmektedir (140). Hipoalbüminemi, KY'de malnütrisyon ve kaşeksi takibinde kullanılabilen bir biyobelirteçtir (141). Hipoalbüminemi pulmoner konjesyona, miyokardiyal ödeme, miyokard fonksiyonu bozukluğuna, diüretik direncine ve sıvı retansiyonuna katkıda bulunarak KY progresyonuna neden olabilir (137,142–144).

Hipoalbümineminin KY hastalarının en az %25'inde meydana geldiği ve özellikle DEFKY'de kötü prognozun güçlü bir göstergesi olduğu bilinmektedir. KY ortaya çıktığında, düşük albümin düzeylerinin bağımsız olarak KY'de artan ölüm riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Düşük albüminin, kardiyovasküler hastalığı olmayan 65 yaşından büyük yetişkin hastalarda KY açısından prediktör olduğu da gösterilmiştir (145).

KEFKY'de albümin seviyesinin bağımsız prognostik değeri gösterilmiştir. Düşük serum albümin düzeylerinin, İnterlökin-6 (IL-6), Tümör nekroz faktörü (TNF), Tümör nekroz faktörü-reseptörü 1 (TNFRI), Tümör nekroz faktörü-reseptörü 2 (TNFRII) gibi çeşitli inflamatuvar belirteçlerin artan seviyeleri ile ilişkili olduğu ve bunun da KEFKY ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (146). Sistemik inflamasyon, KEFKY patofizyolojisinde ana etkenlerden biridir (5). Hipoalbüminemi de sistemik inflamasyonun, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve ciddi diyastolik disfonksiyonun ve arteriyel sertliğin bir belirtecidir (146).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunun 19.10.2023 tarihli 2023/16 sayılı ve 2023-16/545 karar numaralı onayı alındıktan sonra Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında retrospektif olarak Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar yönergesine uygun olarak yürütülmüştür.

Araştırmada Viyana Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kardiyoloji kliniğine Eylül 2010 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında başvuran hastaların verileri kullanılmıştır. Yüz hasta verisi incelenmiştir. Tüm hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır. KEFKY şüphesi bulunan 18 yaşından büyük olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KEFKY varlığından, hastalarda KY semptomu ve/veya bulgularının, LVEF>%50 olmasının ve LV relaksasyon kusurunun veya diyastolik disfonksiyonunun gösterildiği durumlarda şüphelenilmiştir.

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak hastaların kardiyak MRG'ye engel olabilecek kalp pili olması, bölgesel duvar hareket kusuru olması, ciddi KAH, kapak hastalığı veya doğuştan kalp hastalığı bulunması, eGFR <15 mL/dakika olması belirlenmiştir. Post-kontrast inceleme ile tüm katılımcılarda amiloidoz ve sarkoidoz dışlanmıştır. Dışlanma kriterleri uygulandıktan ve yetersiz veri nedeni ile analiz edilemeyen hastalar dışlandıktan sonra 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Başvuru sırasında demografik özellikler, komorbiditeler ve hastanın medikasyonu ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Hasta kayıtlarından geriye dönük olarak; yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, eGFR, NT-proBNP, EF, albümin değerleri ve kardiyak MRG'deki post-kontrast T1 süreleri kaydedilmiştir.

H2FPEF skorlaması, olası KEFKY tanısı koymak için Mayo Clinic tarafından geliştirilen bir skorumadır. Toplam skor, klinik değişkenlere göre belirlenen puanlar ile belirlenmektedir. Puan aralığı 0 ila 9 arasında olmaktadır. KEFKY şüphesi olan hastalar H2FPEF skorlaması kullanılarak düşük (0-1 puan), orta (2-5 puan) ve yüksek (6 puan ve üzeri) risk gruplarına ayrılmıştır.

VKİ vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²) formülü ile hesaplanmıştır. VKİ değeri 24,9 kg/m²'nin altında olanlar normal, VKİ değeri 25-

29,9 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu, VKİ değeri ≥ 30 olanlar obez olarak gruplandırılmıştır.

Tüm transtorasik ekokardiyografi çalışmaları, GE Vivid 5 ve Vivid 7 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI) cihazları kullanılarak Board kurulu sertifikalı doktorlar tarafından gerçekleştirilmiştir. LVEF standart tekniklere göre değerlendirilmiştir. Ekokardiyografi ile E ve e' dalgaları ölçülmüştür. Araştırma grubunda standart 12 derivasyonlu EKG kullanılmıştır. Elektrokardiyografi incelemesinde EKG'deki ritim türü incelenmiştir.

Tüm kardiyak MRG 1.5-Tesla Avanto, Siemens Medical Solutions (Erlangen, Almanya) cihazından elde edilmiştir. Görüntüler, standart protokollere uygun şekilde oluşturulmuştur. Post-kontrast T1 haritalaması, kontrast maddenin (0.1 mmol/kg gadolinyum-DTPA) intravenöz enjeksiyon ile bolus olarak verilmesinden 15 dakika sonra yapılmıştır. "ECG triggered segmented inversion recovery spoiled gradient echo" sekansı, kısa aks 8 kesit görüntü için kullanılmıştır. İnceleme süresince "inversiyon zamanı" 115 ms'den 900 ms'ye kadar tedrici olarak arttırılmıştır. T1 zamanı ölçümü için görüntüler iş istasyonundaki bir bilgisayara aktarılmıştır (cmr42; Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Kanada). Farklı inversiyon zamanlarında sinyal yoğunluk artışlarının tespit edilmesiyle ortalama post-kontrast T1 zamanı belirlenmiştir. LGE ile fibröz alanları tanımlanmış ve bu alanlar post-kontrast T1 ölçümlerine dahil edilmemiştir. Kardiyak MRG çalışmaları, verilere kör olan bağımsız iki araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir.

3.1 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için Statistical Packages of Social Sciences (SPSS) 26.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metotlar ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanılmıştır.

Normal dağılım gösteren niceliksel üç grup ve üzerindeki karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni test kullanılmıştır.

Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test test kullanılmıştır.

Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirmelerinde normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Spearman's korelasyon analizi kullanılmıştır.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

r değeri 0 ile 0.19 arası çok zayıf, 0.2- 0.39 arası zayıf, 0.4 ile 0.59 orta, 0.6 ile 0.79 arası güçlü ve 0.8 ile 1 arası çok güçlü pozitif korelasyon olarak değerlendirilmiştir.

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

4 BULGULAR

Bu araştırmada Eylöl 2010 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Viyana Üniversitesi Tıp Faköltesi kardiyoloji kliniğine başvuran %40,2'si (n=39) erkek, %59,8'i (n=58) kadın olmak üzere toplam 97 olgunun dosyası incelenmiştir (şekil 1). Olguların yaş aralığı 48-87 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $70,7 \pm 7,66$ olarak hesaplanmıştır.

Olguların VKİ ölçümleri 19,48 ile 44,96 arasında değişmekte olup; ortalama VKİ $29,75 \pm 5,13$ olarak hesaplanmıştır. Olguların %18,6'sının (n=18) normal kilolu, %30,9'unun (n=30) fazla kilolu ve %50,5'inin (n=49) ise obez oldukları görölmüştür.

Araştırmaya dahil edilen olguların boyları 149 ile 191 arasında değişmekte olup; ortalaması $168,37 \pm 8,91$ 'dir. Olguların kiloları 53 ile 120 arasında değişmekte olup; ortalaması $83,83 \pm 14,43$ 'dir.

Araştırmaya katılan olguların H2FPEF skorları 1 ile 8 arasında değişmekte olup ortalama $3,6 \pm 1,92$ olarak hesaplanmıştır. Olguların %22,7'sinin (n=22) H2FPEF skorları 0-1 arası saptanmış olup düşük riskli, %60,8'inin (n=59) H2FPEF skorları 2-5 arası saptanmış olup orta riskli ve %16,5'inin (n=16) H2FPEF skorları ≥ 6 saptanmış olup yüksek riskli grupta oldukları görölmüştür (Tablo 10).

Tablo 10. Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	39 (40,2)
	Kadın	58 (59,8)
Yaş (yıl)	<i>Ort±Ss</i>	70,7±7,66
	<i>Med (Min-Maks)</i>	70 (48-87)
VKİ (kg/m ²)	<i>Ort±Ss</i>	29,75±5,13
	<i>Med (Min-Maks)</i>	30 (19,48-44,96)
	Normal	18 (18,6)
	Fazla kilolu	30 (30,9)
	Obez	49 (50,5)
Boy (cm)	<i>Ort±Ss</i>	168,37±8,91
	<i>Med (Min-Maks)</i>	170(149-191)
Kilo (kg)	<i>Ort±Ss</i>	83,83±14,43
	<i>Med (Min-Maks)</i>	85 (53-120)
Grup (H2FPEF skoru)	<i>Ort±Ss</i>	3,6±1,92
	<i>Med (Min-Maks)</i>	4 (1-8)
	Düşük risk	22 (22,7)
	Orta risk	59 (60,8)
	Yüksek risk	16 (16,5)

H2FPEF skoru düşük riskli saptanan hastaların %45,5'i(n=10) erkek, %54,5'i (n=12) kadındı. Düşük riskli hastaların yaş ortalaması 70±6 olup, ortalama VKİ değeri 26,4±2,81 olarak hesaplanmıştır.

H2FPEF skoru orta riskli saptanan hastaların %35,6'sı (n=21) erkek, %64,4'ü (n=38) kadındı. Orta riskli hastaların yaş ortalaması 70±9 olup, ortalama VKİ değeri 30,28±5,08 olarak hesaplanmıştır ve birinci derecede obez oldukları görülmüştür.

H2FPEF skoru yüksek riskli saptanan hastaların %50'si (n=8) erkek, %50'si (n=8) kadındı. Yüksek riskli hastaların yaş ortalaması 71±5 olup, ortalama VKİ değeri 32,40±5,73 olarak hesaplanmıştır.

Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde H2FPEF skoru düşük, orta ya da yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ortalama yaş açısından incelendiğinde H2FPEF skoru düşük, orta ya da yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Risk grupları ile tanımlayıcı özelliklerin karşılaştırılması

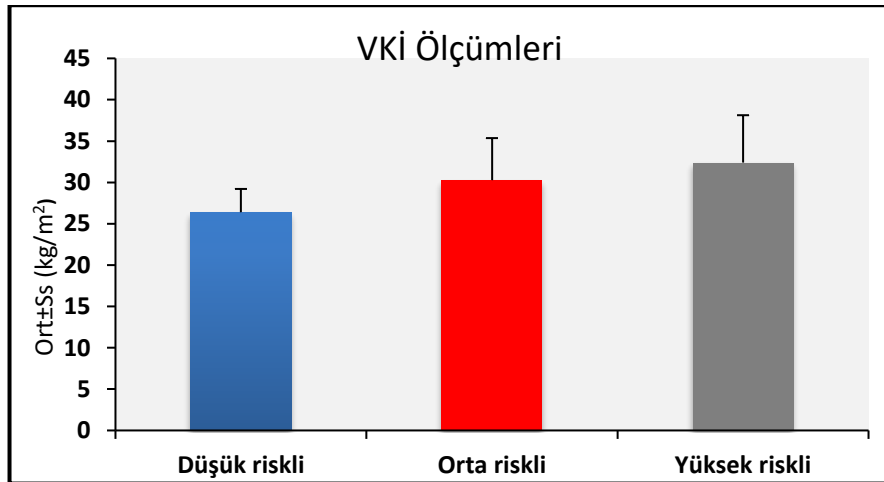
		H2FPEF Skoru			p
		Düşük risk (0-1) (n=22)	Orta risk (2-5) (n=59)	Yüksek risk (≥ 6) (n=16)	
Cinsiyet	Erkek	10 (45,5)	21 (35,6)	8 (50)	^a 0,512
	Kadın	12 (54,5)	38 (64,4)	8 (50)	
Yaş (yıl)	Ort±Ss	70±6	70±9	71±5	^b 0,888
	Med(Min-Maks)	70 (50-84)	70 (48-87)	71 (60-80)	
VKİ (kg/m ²)	Ort±Ss	26,4±2,81	30,28±5,08	32,40±5,73	^b 0,001
	Med(Min-Maks)	26,36 (21,45-34,89)	30,75 (20,67-39,63)	31,48 (19,48-44,96)	

^aPearson Chi-Square Test

^bOne Way ANOVA & Bonferroni Test

VKİ değerlerine göre incelendiğinde H2FPEF skoru düşük, orta ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,05$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde, düşük risk grubundaki olguların VKİ ölçümleri, orta ve yüksek riskli gruptakilerden daha düşük olduğu görülmüştür ($p=0,001$; $p=0,003$; $p<0,05$) (Şekil 3).

Şekil 3. Risk gruplarına göre VKİ ölçümleri



H2FPEF skoru düşük riskli hasta grubunda ortalama albümin değeri 43,10±2,7 g/L, ortalama post-kontrast T1 zamanı 413,51±36,09 ms, ortalama eGFR değeri 69,5±12,4 mL/dk/1,73 m² ve ortalama NT-proBNP değeri ortalaması ise 220,2±107,6 pg/mL olarak hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Risk grupları ile ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

		H2FPEF Skoru			p
		Düşük risk (n=22)	Orta risk (n=59)	Yüksek risk (n=16)	
Albümin(g/L)	<i>Ort±Ss</i>	43,1±2,7	41,4±2,6	40,2±2,5	^a 0,006
	<i>Med(Min-Maks)</i>	42,3 (38,3-48,2)	41,5 (36,7-48,6)	39,4(36,9-46,7)	
Post-kontrast T1 zamanı (ms)	<i>Ort±Ss</i>	413,51±36,09	396,54±57,02	370,73±55,5	^a 0,048
	<i>Med(Min-Maks)</i>	419,08(341,04-472,41)	395,35(237,94-543,44)	361,84(270,76-455,52)	
eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	<i>Ort±Ss</i>	69,5±12,4	62,6±15,3	52,3±16,4	^a 0,003
	<i>Med(Min-Maks)</i>	68,6 (43-95,8)	63,3 (22,3-93,3)	48,1 (34,7-90,9)	
NT-proBNP (pg/mL)	<i>Ort±Ss</i>	220,2±107,6	1395,2±2818	1500,8±756,8	^b 0,001
	<i>Med(Min-Maks)</i>	174,9 (126-516)	647 (48,1-20175)	1484(298,1-2895)	

^aOne Way ANOVA & Bonferroni Test

^bKruskal-Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

H2FPEF skoru orta riskli hasta grubunda ortalama albümin değeri 41,4±2,6 g/L, ortalama post-kontrast T1 zamanı 396,54±57,02 ms, ortalama eGFR değeri 62,60±15,3 mL/dk/1,73 m² ve ortalama NT-proBNP değeri ortalaması ise 1395,2±2818 pg/mL olarak hesaplanmıştır.

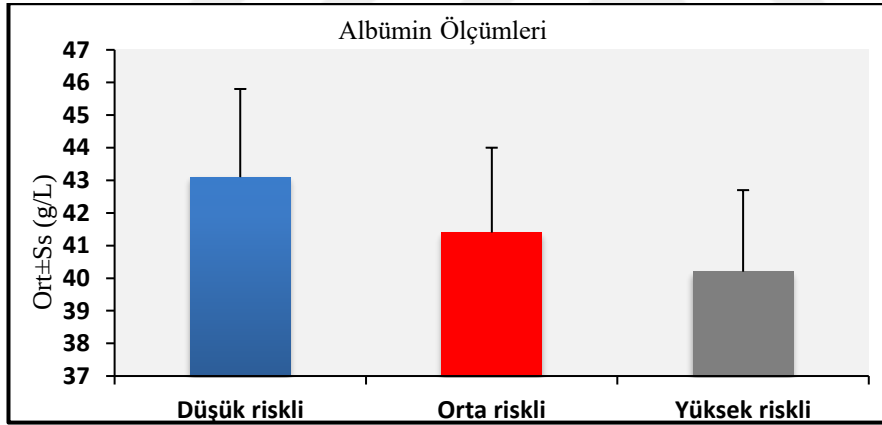
H2FPEF skoru yüksek riskli hasta grubunda ortalama albümin değeri 40,2±2,5 g/L, ortalama post-kontrast T1 zamanı 370,73±55,5 ms, ortalama eGFR değeri 52,3±16,4 mL/dk/1,73 m² ve ortalama NT-proBNP değeri ortalaması ise 1500,8±756,8 pg/mL olarak hesaplanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Risk gruplarının ortalama post-kontrast T1 süreleri, albümin, eGFR ve NT-proBNP değerleri

	Post-Kontrast T1 süresi (ms)	Albümin (g/mL)	eGFR (mL/dk/1,73 m ²)	NT-proBNP (pg/mL)
Düşük risk	413,51±36,09	43,10±2,7	69,5±12,4	220,2±107,6
Orta risk	396,54±57,02	41,4±2,6	62,60±15,3	1395,2±2818
Yüksek risk	370,73±55,5	40,2±2,5	52,3±16,4	1500,8±756,8

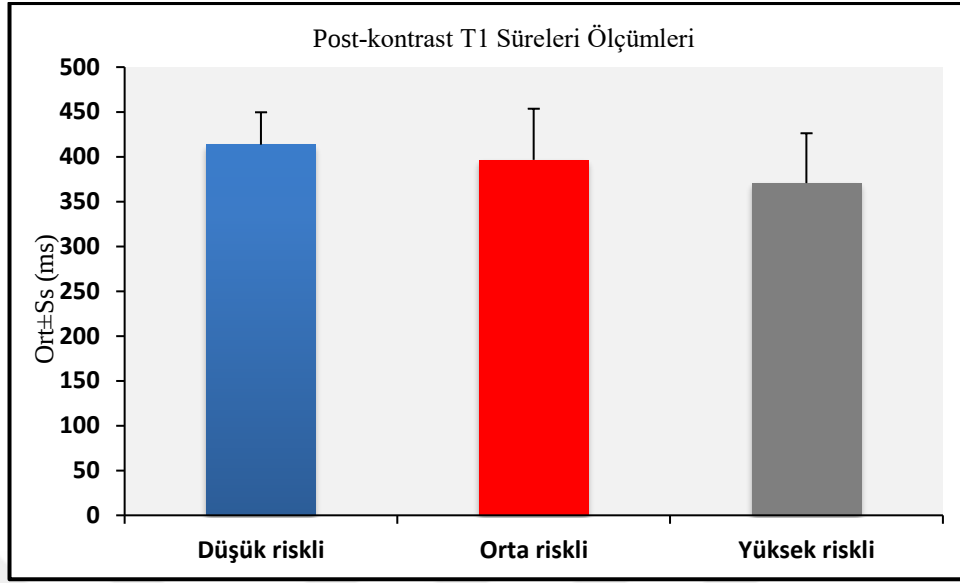
Albümin değerlerine göre incelendiğinde H2FPEF skoru düşük, orta ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,05$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; düşük risk grubundaki olguların albümin değerleri, orta ve yüksek riskli gruptakilerden daha yüksektir ($p=0,040$; $p=0,008$; $p<0,05$) (Şekil 4).

Şekil 4. Risk gruplarına göre albümin ölçümleri



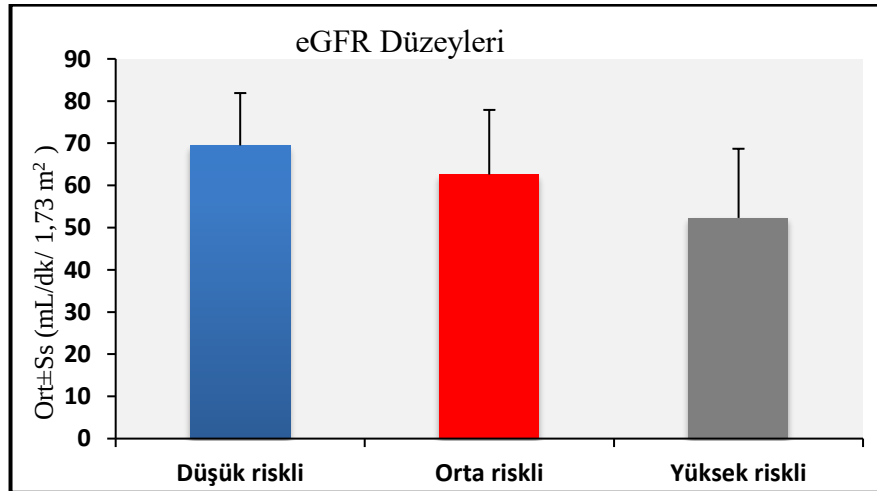
Post-kontrast T1 süreleri, H2FPEF skoru düşük, orta ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,048$; $p<0,05$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; düşük risk grubundaki olguların post-kontrast T1 süreleri, yüksek riskli grubundakilerden daha uzundur ($p=0,047$; $p<0,05$) (Şekil 5).

Şekil 5. Risk gruplarında post-kontrast T1 süreleri dağılımı



eGFR değerleri, H2FPEF skoru düşük, orta ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,003$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; yüksek risk grubundaki olguların eGFR değerleri, düşük ve orta riskli gruptakilerden daha azdır ($p=0,002$; $p=0,049$; $p<0,05$) (Şekil 6).

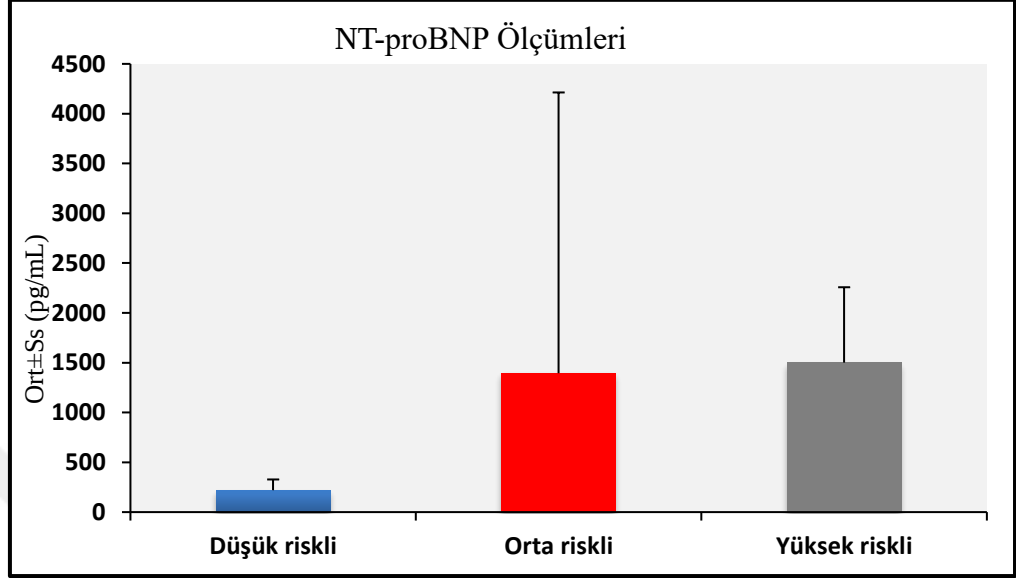
Şekil 6. Risk gruplarında eGFR düzeyleri dağılımı



NT-proBNP değerleri, H2FPEF skoru düşük, orta ve yüksek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; düşük risk

grubundaki olguların NT-proBNP ölçümleri, orta ve yüksek riskli gruptakilerden daha azdır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,05$) (Şekil 7).

Şekil 7. Risk gruplarında NT-proBNP seviyeleri dağılımı



H2FPEF skorlamasına göre düşük risk grubunda bulunan hastaların post-kontrast T1 süreleri ile albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0,246$; $p>0,05$). Aynı hasta grubunda post-kontrast T1 süreleri ile eGFR düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0,078$; $p>0,05$). Post-kontrast T1 süreleri ile NT-proBNP arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=0,371$; $p>0,05$).

H2FPEF skorlamasına göre orta risk grubunda bulunan hastaların post-kontrast T1 süreleri ile albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($r=0,252$; $p>0,05$). Post-kontrast T1 süreleri ile eGFR düzeyleri arasında saptanan pozitif yöndeki korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,262$; $p=0,047$; $p<0,05$). Post-kontrast T1 süreleri ile NT-proBNP arasında saptanan ilişki, negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($r=0,393$; $p<0,05$). Post-kontrast T1 süresi uzadıkça NT-proBNP düşmektedir.

H2FPEF skorlamasına göre yüksek risk grubunda bulunan hastaların post-kontrast T1 süreleri ile albümin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=0,128$; $p>0,05$). Post-kontrast T1 süreleri ile eGFR düzeyleri arasında da görülen zayıf ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=0,278$;

$p>0,05$). Post-kontrast T1 süreleri ile NT-proBNP arasında saptanan ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($r=-0,309$; $p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Post-kontrast T1 süresi ile albümin, eGFR ve NT-proBNP ilişkisi

H2FPEF Skoru		Post-Kontrast T1 süresi	
		r	p
Düşük risk (n=22)	Albümin	0,246	0,269
	eGFR	0,078	0,730
	‡NT-proBNP	0,371	0,089
Orta risk (n=59)	Albümin	0,252	0,072
	eGFR	0,262	0,047
	‡NT-proBNP	-0,393	0,002
Yüksek risk (n=16)	Albümin	-0,128	0,676
	eGFR	0,278	0,297
	‡NT-proBNP	-0,309	0,244

r : Pearson korelasyon katsayısı $p<0,05$

‡: Spearman's korelasyon katsayısı

Gruplar içinde albümin ve post-kontrast T1 süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen gruplar arasında KEFKY şiddeti arttıkça albümin seviyesi ile post-kontrast T1 süreleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.

5 TARTIŞMA

Nefes darlığı ve yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomların toplumda genel olarak görülmesinden dolayı, KEFKY tanısı koymak ve bunu pulmoner hipertansiyon, kronik akciğer hastalıkları, anemi ve böbrek yetersizliği gibi hastalıklardan ayırt etmek zordur. KEFKY, DEFKY'den farklı olarak, normal EF'ye sahiptir ve bu durum KY tanısının ilk planda akla gelmemesine neden olabilir. Ayrıca hipertansiyon, DM ve obezite gibi KEFKY'ye sıklıkla eşlik eden durumların kardiyovasküler etkileri nedeniyle spesifik tanı konması daha da zorlaşmaktadır (5). KEFKY tanısı için KY semptomlarının, korunmuş EF'nin, diyastolik fonksiyon bozukluğunun ve/veya yapısal kalp hastalığının varlığı gibi spesifik kriterlerin birlikte karşılanması gerekmektedir. Bu durumların tespiti için ekokardiyografi, kardiyak MRG ve/veya invazif hemodinamik ölçümler gibi gelişmiş tanı araçları gerekebilmektedir. BNP veya NT-proBNP gibi biyolojik belirteçler yararlı olsa da KEFKY'li hastalarda, özellikle obez olanlarda NP'ler her zaman yükselmez (42). Semptomların diğer durumlarla örtüşmesi, özel tanı araçlarına ve kriterlere duyulan ihtiyacı arttırmaktadır. Tanısal süreçte genellikle klinik değerlendirme, görüntüleme, biyobelirteçler ve nadiren de invazif testleri içeren kapsamlı bir yaklaşım gerekir (1,115). Bu çalışmanın amacı, KEFKY hastalarında post-kontrast T1 süreleri ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Kardiyak MRG'de miyokardiyal fibröz göstergesi olarak kabul edilen post-kontrast T1 süreleri ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişki, farklı H2FPEF risk skoru gruplarında gösterilmiştir. Serum albümin düzeylerinin tek başına miyokardiyal fibrözün göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağının gösterilmesi amaçlanmıştır. Poliklinik şartlarında serum albümini gibi kolay ölçülebilen bir belirtecin KEFKY hastalarındaki miyokardiyal fibrözün şiddetini göstermede fayda veya katkı sağlayıp sağlayamayacağı gösterilmek istenmiştir.

Demografik veriler incelendiğinde H2FPEF skorlamasına göre düşük riskli grupta kadın (%54,5) sayısının erkeklerden (%45,5) daha fazla olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde, orta riskli olan grupta da kadın (%64,4) sayısının erkeklerden (%36,6) daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Yüksek riskli grupta ise kadın ve erkek sayısı eşit saptanmış olup, bu durum yüksek riskli gruptaki hasta sayısının diğer gruplara kıyasla daha az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

kadınlar, KEFKY hastalarının yaklaşık %60,7'sini oluşturmaktadır (147). Bizim çalışmamızda orta riskli grupta kadın (%60,7) hastalar daha sık saptanmıştır, ancak bizim çalışmamızdan farklı olacak şekilde yüksek riskli grupta ise kadın (%63,4) hastalar daha sık saptanmıştır. KEFKY'nin kadınlarda daha sık saptanması nedeni olarak ileri yaş, obezite, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyon gibi KEFKY risk faktörlerine kadınlarda daha sık rastlanması gösterilmektedir (87–90,147).

Olgularımızın yaş ortalaması 70,7±7,66 yıl olup, yaşları 48 ile 87 arasında değişmektedir. Risk grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. KEFKY prevalansının 60-75 yaşları arasındaki hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmektedir (12,55). İn vivo çalışmalarda, yaşlanma ile ventrikül relaksasyonunun ve koroner dolaşımın bozulduğu gösterilmiş ve bu durum diyastolik KY ile ilintili bulunmuştur (148). Ortalama insan ömrünün uzaması ile KEFKY'nin sağlık sistemi üzerindeki yükünün artacağı öngörülmektedir.

VKİ ölçümlerine göre hastaların %18,6'sı (n=18) normal kilolu, %30,9'u (n=30) fazla kilolu ve %50,5'i (n=49) obezdir. Çalışmamızda, VKİ değerlerinin H2FPEF skoru gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Daha yüksek H2FPEF skoru olan hastaların daha yüksek VKİ değerlerine sahip olduğunu görülmektedir. KEFKY şüphesi olan hastalarda daha sık obezite görülmesi olağandır çünkü obezite, KEFKY'ye gelişimine yol açabilecek LV hipertrofisi, kalp odacıklarının sertleşmesi, uzamış miyokardiyal relaksasyon, azalmış miyokardiyal ATP kullanımı ve hafif sistolik ventriküler disfonksiyon gibi patofizyolojik değişimlerle ilişkilidir (149–161). Obezite KEFKY gelişiminde önemli rol oynamaktadır (159). Bu nedenle H2FPEF skorlaması hesaplanırken VKİ kullanılmaktadır ve VKİ'nin skorlamaya katkısı yüksektir (115).

Çalışmamızda, H2FPEF risk skoru arttıkça albümin düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiştir. ABD'de 3254 hastanın incelendiği geniş kapsamlı bir çalışmada, hipoalbüminemi, başka etkenlerden bağımsız olarak artmış LV kütlesiyle, düşük GLS, sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu gibi KEFKY oluşumunda tespit edilen durumlarla ilişkilendirilmiştir (146). ABD'deki çalışmanın sonuçlarından yola çıkarak, bizim çalışmamızda da albümin düzeyi daha düşük olan hastalarda artmış LV kütlesi, düşük GLS sağ ventrikül sistolik disfonksiyonu gibi patofizyolojik süreçlerin

KEFKY oluşumuna zemin hazırladığı sonucuna varılabilir. Bu durum, hastalık şiddetinin arttıkça albümin düzeylerinin düşme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Güncel veriler ışığında, çalışmamız H2FPEF skoru ile serum albümin düzeyleri arasındaki ilişkiyi analiz eden en kapsamlı çalışmadır.

Çalışmamızda, H2FPEF skoru arttıkça post-kontrast T1 sürelerinin kısaldığını gösterilmektedir. Kardiyak MRG’de azalan post-kontrast T1 süresinin, miyokardiyal fibröz ile ilişkili olduğu endomiyokardiyal biyopsi ile gösterilmiştir (162). KEFKY hastalarında yapılan endomiyokardiyal biyopsi ile miyokardiyal fibröz ve ekstrasellüler matriksin genişlemesi hücresel düzeyde gösterilmektedir (163). Dolayısıyla yüksek riskli hasta grubunda miyokarddaki fibrözün daha fazla olduğu düşünülmektedir. Post-kontrast T1 sürelerinin H2FPEF skoru gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Su M ve arkadaşlarına göre, KEFKY hastalarında, KY olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha kısa post-kontrast miyokardiyal T1 süreleri ölçülmüştür. KEFKY hastalarında post-kontrast T1 sürelerinde kısalma gösterilmiştir (164). Kısalan post-kontrast T1 sürelerinin KEFKY hastalarında yüksek riskli H2FPEF skoru ile ilişkilendirilmesi, post-kontrast T1 sürelerinin KEFKY ciddiyetinin belirlemede kullanılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, eGFR değerlerinin H2FPEF skoru gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği ve risk grubu yükseldikçe eGFR’nin azaldığı saptanmıştır. Bulgularımız, H2FPEF risk skoru arttıkça böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesiyle uyumludur. H2FPEF risk skoruna göre incelenen ve hastaların H2FPEF risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek olarak gruplara ayrıldığı 1054 kişiden oluşan bir çalışmada, hastalarda H2FPEF risk skoru arttıkça eGFR’nin düştüğü saptanmıştır (165). Kalp yetmezliği hastalarında kardiyak debinin azalmasına bağlı renal kan akımının azalması nedeniyle eGFR’de azalma beklenmektedir. Antihipertansif ilacın cinsi, malnütrisyon ve böbrek hastalıkları gibi birçok faktör eGFR’yi etkilemektedir. KEFKY’in de vücuttaki kan dolaşımını etkileyen sistemik bir hastalık olması eGFR üzerinde etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (1,4). H2FPEF risk skoru ve eGFR’nin arasında negatif korelasyon bulunması, eGFR’nin KEFKY’ye tanı koymada ve hastaların klinik takibinde kullanımını mümkün kılabilir.

Çalışmamızda, NT-proBNP değerlerinin H2FPEF risk skoru gruplarına göre anlamlı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Selveraj ve arkadaşlarının çalışmasında, hastalar H2FPEF skorlaması üzerinden düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrıldığında, NT-proBNP seviyelerinin risk skoru arttıkça arttığı görülmüştür (166). Bu çalışmada da H2FPEF skoru arttıkça NT-proBNP düzeylerinin de arttığını gösterilmiştir. Hastalardaki H2FPEF risk skoru ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki pozitif korelasyon, H2FPEF skorlama algoritmasına NT-proBNP'nin de eklenebileceğini düşündürmüştür. NT-proBNP ölçümlerinin atriyal fibrilasyon, böbrek fonksiyon bozukluğu ve obezite gibi KEFKY hastalarındaki sık eşlik eden komorbiditelerden etkilendiğini unutulmamalıdır (167). Bu nedenle NT-proBNP düzeylerinden faydalanmak için eşik değerinin belirlenmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genelde NT-proBNP düzeyleri, KEFKY hastalarında DEFKY hastalarına göre daha düşük saptanmaktadır ve bazı KEFKY hastalarında normal NT-proBNP düzeyleri görülmektedir. Bu da NT-proBNP kullanarak hastalardaki KEFKY riskinin nasıl değerlendirileceği konusunda belirsizlik yaratır (168). Çalışmamızda özellikle orta riskli gruptaki hastaların NT-proBNP'lerinde aykırı değerlerin olması, NT-proBNP'yi etkileyen farklı komorbiditelerin varlığında, tek başına NT-proBNP kullanımının KEFKY tanısı koyma amacıyla kullanımında anlamlı olmayabileceğini göstermektedir.

Düşük ve orta risk grubundaki hastaların post-kontrast T1 süreleri ile albümin arasında korelasyon saptanmıştır. Prenner ve arkadaşlarının çalışmasında düşük serum albümin düzeyleri, daha yüksek miyokardiyal ECV ile ilişkilendirilmiştir (126). Kardiyak MRG'deki düşük post-kontrast T1 süresi; artmış ECV, artmış miyokardiyal fibröz ve kötüleşmiş kalp fonksiyonu ile ilişkilidir (169). Bu gruplarda azalmış albümin düzeylerinin artmış miyokardiyal fibröz miktarıyla ilişkili olduğu göstermektedir. Özellikle orta risk grubundaki korelasyon, albümin düzeylerinin kesin KEFKY tanısı konmamış hastalarda miyokardiyal fibrözü değerlendirmede ve tanı koymada katkı sağlayan bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. H2FPEF skoru bakılan hastalarda skor puanı arttıkça albüminin azalması bu hastalardaki miyokardiyal fibröz miktarının daha fazla olduğunu ve albümin ile tanı ve prognoz takibi yapılabileceğini düşündürmektedir. İstatistiksel anlamlılık olmaması yeterli hasta sayısı olmaması ile açıklanabilir. Yüksek risk grubundaki hastalarda, post-kontrast T1

süresi ile albümin arasında negatif ve anlamsız korelasyon bulunmuştur. Bu durum yüksek risk grubundaki hastaların daha ilerlemiş bir hastalık profiline sahip olmalarından, eşlik eden diğer komorbiditelerin bu ilişkiyi etkilemesinden ve hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanıyor olabilir. KEFKY şüpheli hastalarda miyokardiyal fibröz takibinde ekokardiyografi, MRG ve kolajen biyobelirteçleri yerine albümin gibi daha ucuz bir tetkikten klinik fayda sağlanabilir. KEFKY hastalarında albümin düzeylerinin tespit ederek MRG kullanmadan hastalığın ciddiyetini belirlenebilir.

En çok sayıda hastayı içeren orta risk grubunda, post-kontrast T1 süresi ile eGFR arasında ise pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Düşük ve yüksek risk grubu hastalarda görülen pozitif korelasyon ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. Özellikle orta risk grubundaki KEFKY hastalarında post-kontrast T1 süreleri ile eGFR arasında gösterilen korelasyon, böbrek fonksiyonları ve miyokardiyal fibröz ile bağlantılı olabileceği göstermektedir. Daha kötü böbrek fonksiyonlarına sahip hastalarda daha ileri miyokardiyal fibröz tespit edilmiştir. Orta risk grubu gibi tanı koyma aşamasında kararsız kalınan hastalarda eGFR bize hem tanı koymada hem de hastalığın takibinde yardımcı olabilir. Diğer risk gruplarında yetersiz sayıda hasta olması sebebiyle ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Orta riskli hasta grubunda, post-kontrast T1 süresi ile NT-proBNP arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Cunningham ve arkadaşları, NT-proBNP seviyesinin KEFKY hastalarında prognoz ile ilişkili olduğunu ve artmış seviyelerin daha yüksek oranda hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm ile ilişkili olduğunu göstermiştir (170). Bizim çalışmamızda da özellikle orta riskli grupta miyokard fibrözü göstermekte faydalandığımız post-kontrast T1 ile NT-proBNP arasında anlamlı bir negatif korelasyon görülmesi, NT-proBNP'nin orta riskli gruptaki hastalarda prognoz takibinde önemli bir tetkik aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yüksek risk grubundaki hastalarda da post-kontrast T1 süresi ile NT-proBNP arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Orta risk grubundaki anlamlı ilişki, NT-proBNP'nin KEFKY tanısı koymada ve miyokardiyal fibrözü değerlendirmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Düşük ve yüksek risk gruplarında

anlamalı bir ilişkinini bulunmama nedeni olarak bu gruplarda daha az hasta yer alması ile açıklanabilir.



6 ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Hastaların retrospektif incelemeye tabi tutulmasından dolayı hasta kayıtlarının işlenmesinde hata payı olabilir.

Çalışmamızda, eGFR <15 mL/dk/1,73 m² olanlar dışlanarak ileri evre KBY hastaları ekarte edilmesine rağmen, çoğu hastada böbrek fonksiyon testlerinin normal düzeylerde olmaması ve albümin düzeylerinin böbrek fonksiyonlarında etkilenmesi sebebiyle albüminin tek başına KY ve miyokardiyal fibröz ile ilişkili olduğunu belirtmek yanıltıcı olabilir.

Kullanılan antihipertansif ilaçların sayısı bilinse de ilaçların alt grupları tam olarak bilinmemektedir. Bu ilaçların bir kısmının proteinüri üzerine etkileri indirekt olarak serum albümin düzeyini etkileyebileceğinden çalışmada kısıtlılık olarak kabul edilmiştir.

7 SONUÇ

Dünyada yaklaşık 64 milyon kişide KY görülmektedir. KY'li hastaların yaklaşık %50'sini KEFKY tanılı hastalar oluşturmaktadır (43,47). Yıllar içinde artan prevalansa ek olarak KEFKY beraberinde saptanan komorbiditelerle sağlık sistemi üzerinde ciddi yük oluşturmaktadır (72). DEFKY'ye göre KEFKY tanı kriterleri daha komplike olduğundan tanısal süreci optimize etmek için çeşitli risk skorlamaları geliştirilmiştir. Kardiyak MRG gibi daha maliyeti ve zor erişilebilen tetkiklerden de faydalanılmaktadır (37). KEFKY'nin tanısında ve takibinde poliklinik şartlarında daha erişilebilir parametrelere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda Eylül 2010 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Viyana Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji kliniğine başvuran olası KEFKY tanılı hastalarda miyokardiyal fibröz gösteren post-kontrast T1 süreleri ile serum albümin düzeyleri, eGFR ve NT-proBNP seviyeleri arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik ve klinik verileri de değerlendirilmiştir. H2FPEF skorlamasına göre risk gruplarına ayrılan hastalarda özellikle orta risk grubunda miyokardiyal fibröz göstermek için albümin, eGFR ve NT-proBNP düzeylerinden faydalanabileceği düşünülmektedir. Miyokardiyal fibröz göstergesi olan post-kontrast T1 süresi ile albümin düzeylerinin azalması arasında saptanan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da bu durumun hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

H2FPEF skorlaması ile değerlendirilen olası KEFKY tanılı hastalarda albümin, eGFR ve NT-proBNP düzeylerinin ölçümü ile miyokardiyal fibröz ve hastalık ciddiyeti değerlendirilmesi yapılabilir. Eşik değerlerin belirlenmesi ve klinisyenlere daha objektif veriler sunulabilmesi için gelecekte daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

8 KAYNAKLAR

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J [Internet]. 21 Eylül 2021 [a.yer 14 Mart 2024];42(36):3599-726. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34447992/>
2. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail [Internet]. 01 Kasım 2019 [a.yer 11 Haziran 2024];21(11):1306-25. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1594>
3. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, vd. Evaluation of Diffuse Myocardial Fibrosis in Heart Failure With Cardiac Magnetic Resonance Contrast-Enhanced T1 Mapping. J Am Coll Cardiol. 04 Kasım 2008;52(19):1574-80.
4. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther [Internet]. 01 Şubat 2021 [a.yer 11 Mart 2024];11(1):263. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC7944197/](https://pmc/articles/PMC7944197/)
5. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol [Internet]. 23 Temmuz 2013 [a.yer 25 Mart 2024];62(4):263-71. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23684677/>
6. Davis RC, Hobbs FDR, Lip GYH. ABC of heart failure: History and epidemiology. BMJ : British Medical Journal [Internet]. 01 Ocak 2000 [a.yer 14 Mart 2024];320(7226):39. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC1117316/](https://pmc/articles/PMC1117316/)
7. Guidelines I of M (US) C on S for DTCP, Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Clinical Practice Guidelines We Can Trust [Internet]. 16 Haziran 2011 [a.yer 14 Mart 2024]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>
8. Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG, Creager MA, Fonarow GC, Gibbons RJ, vd. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and Task Force on Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 03 Haziran 2014 [a.yer 14 Mart 2024];129(22):2329-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24677315/>
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, vd. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 03 Mayıs 2022 [a.yer 14 Mart 2024];145(18):E895-1032. Erişim adresi: www.ahajournals.org/journal/circ
10. Caraballo C, Desai NR, Mulder H, Alhanti B, Wilson FP, Fiuzat M, vd. Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. Journal of the

American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease [Internet]. 12 Aralık 2019 [a.yer 14 Mart 2024];8(23). Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC6912957/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/)

11. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, vd. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 05 Mart 2024];6(8):678-85. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/>
12. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology* 2017 14:10 [Internet]. 11 Mayıs 2017 [a.yer 11 Mart 2024];14(10):591-602. Erişim adresi: <https://www.nature.com/articles/nrcardio.2017.65>
13. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* [Internet]. 2017 [a.yer 12 Kasım 2023];3(1):7. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5494150/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007560/)
14. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, vd. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 26 Ocak 2016 [a.yer 18 Mart 2024];133(4):e38-48. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673558/>
15. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray JJV, Granger CB, vd. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 18 Mart 2024];116(13):1482-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17724259/>
16. Brouwers FP, De Boer RA, Van Der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, vd. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* [Internet]. 21 Mayıs 2013 [a.yer 06 Mart 2024];34(19):1424-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23470495/>
17. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, vd. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 01 Nisan 2015 [a.yer 14 Mart 2024];104(4):342-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25398254/>
18. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, vd. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Ağustos 2002 [a.yer 18 Mart 2024];4(4):531-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167394/>
19. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, vd. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 18 Mart 2024];19(12):1574-85. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386917/>

20. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* [Internet]. 2009 [a.yer 18 Mart 2024];5(5):517-27. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19702451/>
21. Değertekin M, Erol , Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2012 [a.yer 14 Mart 2024];40(4):298-308. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22951845/>
22. Eren M, Zoghi M, Tuncer M, avuşoğlu Y, Demirbağ R, şahin M, vd. Turkish registry for diagnosis and treatment of acute heart failure: TAKTIK study. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 01 Aralık 2016;44(8):637-46.
23. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, vd. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* [Internet]. 21 Mayıs 2013 [a.yer 18 Mart 2024];34(19):1404-13. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23095984/>
24. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, vd. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 10 Kasım 2018 [a.yer 14 Mart 2024];392(10159):1789-858. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/>
25. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, vd. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 18 Mart 2024];19(12):1624-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948683/>
26. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, vd. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 01 Haziran 2017 [a.yer 18 Mart 2024];10(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615366/>
27. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, vd. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 18 Mart 2024];4(6):464-72. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27256749/>
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, vd. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 15 Ekim 2013 [a.yer 18 Mart 2024];128(16):1810-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23741057/>
29. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, vd. 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 J Heart Fail [Internet]. 01 Ağustos 2016 [a.yer 18 Mart 2024];18(8):891-975. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207191/>
30. Kelkar AA, Spertus J, Pang P, Pierson RF, Cody RJ, Pina IL, vd. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure. JACC Heart Fail [Internet]. 01 Mart 2016 [a.yer 18 Mart 2024];4(3):165-75. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874386/>
 31. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, vd. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail [Internet]. Ağustos 2012 [a.yer 20 Mart 2024];14(8):803-69. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22828712/>
 32. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. Eur Heart J [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 20 Mart 2024];37(21):1642-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26417058/>
 33. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P, Dehmer GJ, vd. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Soci. J Am Coll Cardiol [Internet]. 05 Şubat 2019 [a.yer 02 Temmuz 2024];73(4):488-516. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30630640/>
 34. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, vd. 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 [Internet]. Ekim 2007 [a.yer 13 Mart 2024];28(20):2539-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17428822/>
 35. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, vd. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. Heart [Internet]. 01 Eylül 2022 [a.yer 11 Mart 2024];108(17):1342-50. Erişim adresi: <https://heart.bmj.com/content/108/17/1342>
 36. Cleland JGF, Bunting K V., Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, vd. 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* [Internet]. 01 Ocak 2018 [a.yer 11 Mart 2024];39(1):26-35. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx564>
37. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, vd. 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* [Internet]. 21 Ekim 2019 [a.yer 11 Mart 2024];40(40):3297-317. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
 38. Stavrakis S, Pakala A, Thomas J, Chaudhry MA, Thadani U. Obesity, brain natriuretic peptide levels and mortality in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Med Sci* [Internet]. Mart 2013 [a.yer 11 Mart 2024];345(3):211-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23422653/>
 39. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal? *Coron Artery Dis* [Internet]. 1999 [a.yer 11 Mart 2024];10(7):537-40. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562924/>
 40. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, vd. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: Results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* [Internet]. 2004 [a.yer 11 Mart 2024];147(6):1078-84. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15199359/>
 41. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, vd. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J* [Internet]. 01 Kasım 2014 [a.yer 11 Mart 2024];168(5):721-730.e3. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25440801/>
 42. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, vd. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* [Internet]. 15 Eylül 2012 [a.yer 11 Mart 2024];110(6):870-6. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22681864/>
 43. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* [Internet]. 18 Ocak 2023 [a.yer 10 Haziran 2024];118(17):3272-87. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvac013>
 44. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, vd. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23 Şubat 2021;143(8):E254-743.
 45. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, vd. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart

- Association. Circulation [Internet]. 2020 [a.yer 08 Mart 2024];141(9):E139-596. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992061/>
46. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, vd. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail [Internet]. Mayıs 2013 [a.yer 08 Mart 2024];6(3):606-19. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23616602/>
 47. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. Circ Res [Internet]. 14 Mayıs 2021 [a.yer 10 Haziran 2024];128(10):1421-34. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.121.318172>
 48. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, vd. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA Intern Med [Internet]. 01 Haziran 2015 [a.yer 11 Mart 2024];175(6):996-1004. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25895156/>
 49. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, vd. Predicting Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Infotypes. Circ Heart Fail [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 13 Kasım 2023];9(6). Erişim adresi: <http://circheartfailure.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116/-/DC1>.
 50. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med [Internet]. 20 Temmuz 2006 [a.yer 05 Mart 2024];355(3):251-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16855265/>
 51. Aurigemma GP. Diastolic Heart Failure — A Common and Lethal Condition by Any Name. New England Journal of Medicine [Internet]. 20 Temmuz 2006 [a.yer 10 Haziran 2024];355(3):308-10. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMe068128>
 52. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord [Internet]. 21 Kasım 2016 [a.yer 11 Haziran 2024];16(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871223/>
 53. Scantlebury DC, Borlaug BA. Why are women more likely than men to develop heart failure with preserved ejection fraction? Curr Opin Cardiol [Internet]. Kasım 2011 [a.yer 11 Haziran 2024];26(6):562-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21993357/>
 54. Dewan P, Rørth R, Raparelli V, Campbell RT, Shen L, Jhund PS, vd. Sex-Related Differences in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail [Internet]. 01 Aralık 2019 [a.yer 11 Haziran 2024];12(12). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31813280/>

55. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med* [Internet]. 01 Aralık 2020 [a.yer 11 Mart 2024];21(4):531-40. Erişim adresi: <https://www.imrpress.com/journal/RCM/21/4/10.31083/j.rcm.2020.04.154/htm>
56. Kapelios CJ, Shahim B, Lund LH, Savarese G. Epidemiology, Clinical Characteristics and Cause-specific Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2023;9.
57. Wenzel JP, Nikorowitsch J, bei der Kellen R, Magnussen C, Bonin-Schnabel R, Westermann D, vd. Heart failure in the general population and impact of the 2021 European Society of Cardiology Heart Failure Guidelines. *ESC Heart Fail* [Internet]. 01 Ağustos 2022 [a.yer 05 Mart 2024];9(4):2157. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC9288760/>
58. Lee MP, Glynn RJ, Schneeweiss S, Lin KJ, Patorno E, Barberio J, vd. Risk Factors for Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction Among Medicare Beneficiaries: Application of Competing Risks Analysis and Gradient Boosted Model. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2020 [a.yer 05 Mart 2024];12:607-16. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32606986/>
59. Gohar A, Kievit RF, Valstar GB, Hoes AW, Van Riet EE, van Mourik Y, vd. Opportunistic screening models for high-risk men and women to detect diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in the community. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 01 Nisan 2019 [a.yer 05 Mart 2024];26(6):613. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC6431757/>
60. Konishi M, Ishida J, Springer J, von Haehling S, Akashi YJ, Shimokawa H, vd. Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. *ESC Heart Fail.* 01 Eylül 2016;3(3):145-51.
61. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, vd. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* [Internet]. 13 Ağustos 2019 [a.yer 10 Haziran 2024];140(7):E294-324. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000691>
62. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 01 Ekim 2018 [a.yer 11 Haziran 2024];7(20). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30371285/>
63. Vergaro G, Ghionzoli N, Innocenti L, Taddei C, Giannoni A, Valleggi A, vd. Noncardiac Versus Cardiac Mortality in Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 15 Ekim 2019 [a.yer 06 Mart 2024];8(20). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587602/>

64. Kapłon-Cieślicka A, Benson L, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, Anker SD, vd. A comprehensive characterization of acute heart failure with preserved versus mildly reduced versus reduced ejection fraction - insights from the ESC-HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Şubat 2022 [a.yer 06 Mart 2024];24(2):335-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34962044/>
65. Zile MR, Gaasch WH, Patel K, Aban IB, Ahmed A. Adverse left ventricular remodeling in community-dwelling older adults predicts incident heart failure and mortality. *JACC Heart Fail* [Internet]. 01 Ekim 2014 [a.yer 18 Mart 2024];2(5):512-22. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194295/>
66. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, vd. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 14 Kasım 2017 [a.yer 05 Mart 2024];70(20):2476-86. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141781/>
67. Lenzen MJ, Scholte Op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, vd. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* [Internet]. Temmuz 2004 [a.yer 06 Mart 2024];25(14):1214-20. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15246639/>
68. Guo Y, Lip GY, Banerjee A. Heart failure in East Asia. *Curr Cardiol Rev* [Internet]. 17 Mayıs 2013 [a.yer 06 Mart 2024];9(2):112-22. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23597295/>
69. Zhang Y, Zhang J, Butler J, Yang X, Xie P, Guo D, vd. Contemporary Epidemiology, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Heart Failure in China: Results From the China Heart Failure (China-HF) Registry. *J Card Fail* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 06 Mart 2024];23(12):868-75. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029965/>
70. MacDonald MR, Tay WT, Teng THK, Anand I, Ling LH, Yap J, vd. Regional Variation of Mortality in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction Across Asia: Outcomes in the ASIAN-HF Registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 07 Ocak 2020 [a.yer 06 Mart 2024];9(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31852421/>
71. Joseph S, Panniyammakal J, Abdullakutty J, Sujithkumar S, Vaikathuseril LJ, Joseph J, vd. The Cardiology Society of India-Kerala Acute Heart Failure Registry: poor adherence to guideline-directed medical therapy. *Eur Heart J* [Internet]. 01 Mart 2021 [a.yer 06 Mart 2024];43(9):908-15. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34931232/>
72. Salah HM, Minhas AMK, Khan MS, Pandey A, Michos ED, Mentz RJ, vd. Causes of hospitalization in the USA between 2005 and 2018. *European heart journal open* [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 06 Mart 2024];1(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35919090/>

73. Azad N, Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. 2014 [a.yer 06 Mart 2024];11(4):329-37. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593582/>
74. Van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Mart 2016 [a.yer 13 Mart 2024];18(3):242-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26727047/>
75. Lindmark K, Boman K, Olofsson M, Törnblom M, Levine A, Castelo-Branco A, vd. Epidemiology of heart failure and trends in diagnostic work-up: a retrospective, population-based cohort study in Sweden. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2019 [a.yer 06 Mart 2024];11:231-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30962724/>
76. Cui X, Thunström E, Dahlström U, Zhou J, Ge J, Fu M. Trends in cause-specific readmissions in heart failure with preserved vs. reduced and mid-range ejection fraction. *ESC Heart Fail* [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 06 Mart 2024];7(5):2894-903. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32729678/>
77. Yoon J, Fonarow GC, Groeneveld PW, Teerlink JR, Whooley MA, Sahay A, vd. Patient and Facility Variation in Costs of VHA Heart Failure Patients. *JACC Heart Fail* [Internet]. 01 Temmuz 2016 [a.yer 08 Mart 2024];4(7):551. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC5507550/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/275507550/)
78. Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 02 Mayıs 2018 [a.yer 08 Mart 2024];18(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716540/>
79. Ody C, Msall L, Dafny LS, Grabowski DC, Cutler DM. Decreases In Readmissions Credited To Medicare's Program To Reduce Hospital Readmissions Have Been Overstated. *Health Aff (Millwood)* [Internet]. 01 Ocak 2019 [a.yer 08 Mart 2024];38(1):36-43. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615522/>
80. Clark H, Rana R, Gow J, Pearson M, van der Touw T, Smart N. Hospitalisation costs associated with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): a systematic review. *Heart Fail Rev* [Internet]. 01 Mart 2022 [a.yer 08 Mart 2024];27(2):559-72. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33765251/>
81. Osenenko KM, Kuti E, Deighton AM, Pimple P, Szabo SM. Burden of hospitalization for heart failure in the United States: a systematic literature review. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 01 Şubat 2022 [a.yer 08 Mart 2024];28(2):157-67. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098748/>
82. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, vd. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 07 Mart 2024];18(6):613-25. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27324686/>

83. Çavuşoğlu Y, Altay H, Aras D, Çelik A, Ertaş FS, Kılıçaslan B, vd. Cost-of-disease of Heart Failure in Turkey: A Delphi Panel-based Analysis of Direct and Indirect Costs. *Balkan Med J* [Internet]. 2022 [a.yer 08 Mart 2024];39(4):282-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35872647/>
84. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health Care Spending in the United States and Other High-Income Countries. *JAMA* [Internet]. 13 Mart 2018 [a.yer 08 Mart 2024];319(10):1024-39. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536101/>
85. Unger ED, Dubin RF, Deo R, Daruwalla V, Friedman JL, Medina C, vd. Association of chronic kidney disease with abnormal cardiac mechanics and adverse outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Ocak 2016 [a.yer 11 Haziran 2024];18(1):103-12. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26635076/>
86. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, vd. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* [Internet]. 21 Şubat 2017 [a.yer 11 Haziran 2024];135(8):724-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28052977/>
87. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, vd. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 12 Ağustos 2014 [a.yer 11 Haziran 2024];64(6):541-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25104521/>
88. Zafrir B, Lund LH, Laroche C, Ruschitzka F, Crespo-Leiro MG, Coats AJS, vd. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* [Internet]. 21 Aralık 2018 [a.yer 11 Haziran 2024];39(48):4277-84. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30325423/>
89. Mentz RJ, Kelly JP, Von Lueder TG, Voors AA, Lam CSP, Cowie MR, vd. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 02 Aralık 2014 [a.yer 11 Haziran 2024];64(21):2281-93. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25456761/>
90. Triposkiadis F, Butler J, Abboud FM, Armstrong PW, Adamopoulos S, Atherton JJ, vd. The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification. *Eur Heart J* [Internet]. 07 Temmuz 2019 [a.yer 11 Haziran 2024];40(26):2155-2163B. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30957868/>
91. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, vd. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* [Internet]. 23 Haziran 2009 [a.yer 11 Haziran 2024];119(24):3070-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506115/>

92. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Eylül 2020 [a.yer 11 Mart 2024];22(9):1540-50. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.1956>
93. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* [Internet]. 2018 [a.yer 12 Mart 2024];138(1):80-98. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967232/>
94. Damman K, Valente MAE, Voors AA, O'Connor CM, Van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* [Internet]. Şubat 2014 [a.yer 12 Mart 2024];35(7):455-69. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24164864/>
95. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* [Internet]. 14 Kasım 2016 [a.yer 13 Mart 2024];37(43):3294-302. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354047/>
96. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2014 [a.yer 13 Mart 2024];11(9):507-15. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24958077/>
97. Kasner M, Sinning D, Lober J, Post H, Fraser AG, Pieske B, vd. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* [Internet]. 01 Eylül 2015 [a.yer 13 Mart 2024];2(3):121-32. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27708854/>
98. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 01 Temmuz 2017 [a.yer 13 Mart 2024];10(7):735-43. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017389/>
99. Sanchis L, Andrea R, Falces C, Lopez-Sobrinho T, Montserrat S, Perez-Villa F, vd. Prognostic Value of Left Atrial Strain in Outpatients with De Novo Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 01 Kasım 2016 [a.yer 13 Mart 2024];29(11):1035-1042.e1. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27624593/>
100. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, Koepp KE, Kane GC, Melenovsky V, vd. Arterial Stiffening with Exercise in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 07 Temmuz 2017 [a.yer 13 Mart 2024];70(2):136. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28017389/>
101. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, Olson TP, Kass DA, Johnson BD, vd. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Temmuz 2013 [a.yer 13 Mart 2024];15(7):776-85. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426022/>

102. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. PLoS One [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 12 Mart 2024];13(8):e0201836. Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0201836>
103. Putko BN, Yogasundaram H, Oudit GY. The harbinger of mortality in heart failure with preserved ejection fraction: do GDF-15 levels reflect tandem, deterministic effects of fibrosis and inflammation? Can J Cardiol [Internet]. 01 Ocak 2014 [a.yer 12 Mart 2024];30(3):264-6. Erişim adresi: <https://europepmc.org/article/med/24565250>
104. Zach V, Bähr FL, Edelmann F. Suppression of Tumourigenicity 2 in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Card Fail Rev [Internet]. 2020 [a.yer 12 Mart 2024];6. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC7111301/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111301/)
105. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Kamiya T, Ohte N. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on left ventricular diastolic function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Vessels [Internet]. 15 Nisan 2019 [a.yer 12 Mart 2024];34(4):597-606. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-018-1279-1>
106. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? Heart [Internet]. 2002 [a.yer 20 Mart 2024];87(2):121-5. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11796546/>
107. Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol [Internet]. 28 Temmuz 2009 [a.yer 20 Mart 2024];54(5):410-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19628115/>
108. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. Cells 2020, Vol 9, Page 242 [Internet]. 18 Ocak 2020 [a.yer 11 Mart 2024];9(1):242. Erişim adresi: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/242/htm>
109. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, Bronzwaer JGF, Van Der Velden J, Stienen GJM, vd. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation [Internet]. Nisan 2006 [a.yer 11 Mart 2024];113(16):1966-73. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16618817/>
110. Gevaert AB, Tibebu S, Mamas MA, Ravindra NG, Lee SF, Ahmad T, vd. Clinical phenogroups are more effective than left ventricular ejection fraction categories in stratifying heart failure outcomes. ESC Heart Fail [Internet]. 01 Ağustos 2021 [a.yer 12 Mart 2024];8(4):2741-54. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ehf2.13344>
111. Gevaert AB, Boen JRA, Segers VF, Van Craenenbroeck EM. Heart failure with preserved ejection fraction: A review of cardiac and noncardiac pathophysiology.

Front Physiol [Internet]. 29 Mayıs 2019 [a.yer 12 Mart 2024];10(MAY):455344. Erişim adresi: www.frontiersin.org

112. Packer M, Zannad F, Anker SD. Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: A Side-by-Side Examination of the PARAGON-HF and EMPEROR-Preserved Trials. *Circulation* [Internet]. 12 Ekim 2021 [a.yer 12 Mart 2024];144(15):1193-5. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056657>
113. Adabag S, Langsetmo L. Sudden cardiac death risk prediction in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm*. 01 Mart 2020;17(3):358-64.
114. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, Van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, vd. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* [Internet]. 05 Temmuz 2016 [a.yer 12 Mart 2024];134(1):73-90. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884>
115. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* [Internet]. 28 Ağustos 2018 [a.yer 11 Mart 2024];138(9):861-70. Erişim adresi: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
116. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Sueta D, Yamamoto M, Ishii M, vd. H 2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. 2020 [a.yer 06 Mayıs 2024]; Erişim adresi: <http://www.>
117. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, Van De Bovenkamp AA, Tedford RJ, Keck C, vd. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol* [Internet]. 01 Eylül 2022 [a.yer 04 Haziran 2024];7(9):891-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35830183/>
118. Demirkiran A, Everaars H, Amier RP, Beijinck C, Bom MJ, Götte MJW, vd. Cardiovascular magnetic resonance techniques for tissue characterization after acute myocardial injury. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 01 Temmuz 2019 [a.yer 20 Mart 2024];20(7):723-34. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31131401/>
119. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur AC, vd. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 01 Haziran 2019 [a.yer 20 Mart 2024];20(6):605-19. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903139/>
120. Eck BL, Yim M, Hamilton JI, da Cruz GJL, Li X, Flamm SD, vd. Cardiac Magnetic Resonance Fingerprinting: Potential Clinical Applications. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 01 Mart 2023 [a.yer 20 Mart 2024];25(3):119-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36805913/>

121. Dey D, Slomka PJ, Leeson P, Comaniciu D, Shrestha S, Sengupta PP, vd. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol [Internet]. 26 Mart 2019 [a.yer 20 Mart 2024];73(11):1317-35. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30898208/>
122. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, vd. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson [Internet]. 09 Ekim 2017 [a.yer 20 Mart 2024];19(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992817/>
123. Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, vd. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal Look-Locker inversion recovery T1 mapping. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. Kasım 2011 [a.yer 20 Mart 2024];4(6):636-40. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21917782/>
124. Miller CA, Naish JH, Bishop P, Coutts G, Clark D, Zhao S, vd. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. Circ Cardiovasc Imaging [Internet]. Mayıs 2013 [a.yer 20 Mart 2024];6(3):373-83. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553570/>
125. Kellman P, Wilson JR, Xue H, Ugander M, Arai AE. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. J Cardiovasc Magn Reson [Internet]. 2012 [a.yer 20 Mart 2024];14(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22963517/>
126. Prenner SB, Pillutla R, Yenigalla S, Gaddam S, Lee J, Obeid MJ, vd. Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease [Internet]. 02 şubat 2020 [a.yer 05 Temmuz 2024];9(3). Erişim adresi: <https://pmc/articles/PMC7033884/>
127. Hosch W, Bock M, Libicher M, Ley S, Hegenbart U, Dengler TJ, vd. MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiac amyloidosis. Invest Radiol [Internet]. 2007 [a.yer 25 Mart 2024];42(9):636-42. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17700279/>
128. Rabbani G, Lee EJ, Ahmad K, Baig MH, Choi I. Binding of Tolperisone Hydrochloride with Human Serum Albumin: Effects on the Conformation, Thermodynamics, and Activity of HSA. Mol Pharm [Internet]. 02 Nisan 2018 [a.yer 25 Mart 2024];15(4):1445-56. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29432019/>
129. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]. 01 şubat 2019 [a.yer 25 Mart 2024];43(2):181-93. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288759/>

130. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med* [Internet]. 15 Temmuz 2016 [a.yer 25 Mart 2024];9:229-55. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486341/>
131. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med* [Internet]. 01 Aralık 2017 [a.yer 25 Mart 2024];130(12):1465.e11-1465.e19. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803138/>
132. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Basharat Z, vd. Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 [a.yer 25 Mart 2024];2017. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29147647/>
133. Liew A, Bavanandan S, Prasad N, Wong MG, Chang JM, Eiam-Ong S, vd. ASIAN PACIFIC SOCIETY OF NEPHROLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINE ON DIABETIC KIDNEY DISEASE. *Nephrology (Carlton)* [Internet]. 01 Ekim 2020 [a.yer 25 Mart 2024];25 Suppl 2:12-45. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33111477/>
134. Fanali G, Di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* [Internet]. 2012 [a.yer 25 Mart 2024];33(3):209-90. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22230555/>
135. Sakuma K, Ohyama T, Sogawa K, Fujii-Kuriyama Y, Matsumura Y. Low protein--high energy diet induces repressed transcription of albumin mRNA in rat liver. *J Nutr* [Internet]. 1987 [a.yer 25 Mart 2024];117(6):1141-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2439669/>
136. Chang DC, Xu X, Ferrante AW, Krakoff J. Reduced plasma albumin predicts type 2 diabetes and is associated with greater adipose tissue macrophage content and activation. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 07 Şubat 2019 [a.yer 25 Mart 2024];11(1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774722/>
137. Arques S, Ambrosi P. Human serum albumin in the clinical syndrome of heart failure. *J Card Fail* [Internet]. Haziran 2011 [a.yer 25 Mart 2024];17(6):451-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624732/>
138. Zoanni B, Brioschi M, Mallia A, Gianazza E, Eligini S, Carini M, vd. Novel insights about albumin in cardiovascular diseases: Focus on heart failure. *Mass Spectrom Rev* [Internet]. 01 Temmuz 2023 [a.yer 25 Mart 2024];42(4):1113-28. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mas.21743>
139. Sciacqua A, Andreozzi F, Succurro E, Pastori D, Cammisotto V, Armentaro G, vd. Impaired Clinical Efficacy of Aspirin in Hypoalbuminemic Patients With Diabetes Mellitus. *Front Pharmacol* [Internet]. 22 Haziran 2021 [a.yer 25 Mart 2024];12:695961. Erişim adresi: www.frontiersin.org
140. Arques S. Serum albumin and cardiovascular disease: State-of-the-art review. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 01 Ekim 2020;69(4):192-200.

141. Araújo JP, Lourenço P, Rocha-Gonçalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol* [Internet]. 03 Şubat 2011 [a.yer 08 Temmuz 2024];146(3):359-63. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703717/>
142. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* [Internet]. 11 Haziran 2008 [a.yer 08 Temmuz 2024];582(13):1783-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18474236/>
143. Elwell RJ, Spencer AP, Eisele G. Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother* [Internet]. 01 Mayıs 2003 [a.yer 08 Temmuz 2024];37(5):695-700. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12708949/>
144. Dongaonkar RM, Stewart RH, Geissler HJ, Laine GA. Myocardial microvascular permeability, interstitial oedema, and compromised cardiac function. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2010 [a.yer 08 Temmuz 2024];87(2):331-9. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20472566/>
145. Filippatos GS, Desai R V., Ahmed MI, Fonarow GC, Love TE, Aban IB, vd. Hypoalbuminaemia and incident heart failure in older adults. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Ekim 2011 [a.yer 25 Mart 2024];13(10):1078-86. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hfr088>
146. Prenner SB, Kumar A, Zhao L, Cvijic ME, Basso M, Spires T, vd. Effect of Serum Albumin Levels in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the TOPCAT Trial). *American Journal of Cardiology* [Internet]. 15 Şubat 2020 [a.yer 25 Mart 2024];125(4):575-82. Erişim adresi: <http://www.ajconline.org/article/S0002914919312986/fulltext>
147. Sun Y, Wang N, Li X, Zhang Y, Yang J, Tse G, vd. Predictive value of H2FPEF score in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* [Internet]. 01 Nisan 2021 [a.yer 03 Haziran 2024];8(2):1244. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC8006728/>
148. Hotta K, Chen B, Behnke BJ, Ghosh P, Stabley JN, Bramey JA, vd. Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores coronary microvascular function. *J Physiol* [Internet]. 06 Haziran 2017 [a.yer 08 Temmuz 2024];595(12):3703. Erişim adresi: </pmc/articles/PMC5471361/>
149. Rayner JJ, Peterzan MA, Watson WD, Clarke WT, Neubauer S, Rodgers CT, vd. Myocardial Energetics in Obesity: Enhanced ATP Delivery Through Creatine Kinase With Blunted Stress Response. *Circulation* [Internet]. 07 Nisan 2020 [a.yer 08 Temmuz 2024];141(14):1152-63. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32138541/>
150. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, Meyer T, Gropler RJ, Barzilai B, vd. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: Assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*

- [Internet]. 21 Nisan 2004 [a.yer 08 Temmuz 2024];43(8):1399-404. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093874/>
151. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* [Internet]. 09 Kasım 2004 [a.yer 08 Temmuz 2024];110(19):3081-7. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520317/>
 152. Fernandes-Silva MM, Shah AM, Claggett B, Cheng S, Tanaka H, Silvestre OM, vd. Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Ağustos 2018 [a.yer 08 Temmuz 2024];20(8):1191-201. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29663586/>
 153. Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim KYA, Peng J, Sha J, vd. Association of Central Adiposity With Adverse Cardiac Mechanics: Findings From the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 01 Haziran 2016 [a.yer 08 Temmuz 2024];9(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307550/>
 154. Bello NA, Cheng S, Claggett B, Shah AM, Ndumele CE, Roca GQ, vd. Association of Weight and Body Composition on Cardiac Structure and Function in the ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities). *Circ Heart Fail* [Internet]. 01 Ağustos 2016 [a.yer 08 Temmuz 2024];9(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512104/>
 155. Schwarzl M, Ojeda F, Zeller T, Seiffert M, Becher PM, Munzel T, vd. Risk factors for heart failure are associated with alterations of the LV end-diastolic pressure-volume relationship in non-heart failure individuals: data from a large-scale, population-based cohort. *Eur Heart J* [Internet]. 14 Haziran 2016 [a.yer 08 Temmuz 2024];37(23):1807-14. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27055814/>
 156. Russo C, Sera F, Jin Z, Palmieri V, Homma S, Rundek T, vd. Abdominal adiposity, general obesity, and subclinical systolic dysfunction in the elderly: A population-based cohort study. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 01 Mayıs 2016 [a.yer 08 Temmuz 2024];18(5):537-44. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109744/>
 157. Wohlfahrt P, Redfield MM, Lopez-Jimenez F, Melenovsky V, Kane GC, Rodeheffer RJ, vd. Impact of general and central adiposity on ventricular-arterial aging in women and men. *JACC Heart Fail* [Internet]. 01 Ekim 2014 [a.yer 08 Temmuz 2024];2(5):489-99. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194285/>
 158. Borlaug BA, Redfield MM, Melenovsky V, Kane GC, Karon BL, Jacobsen SJ, vd. Longitudinal changes in left ventricular stiffness: a community-based study. *Circ Heart Fail* [Internet]. Eylül 2013 [a.yer 08 Temmuz 2024];6(5):944-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23811963/>
 159. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, Lam CSP, Obokata M, Rider OJ. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological

- targets. Cardiovasc Res [Internet]. 01 Aralık 2022 [a.yer 08 Temmuz 2024];118(18):3434. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC10202444/
160. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MSV, Sacco RL, vd. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. J Am Coll Cardiol [Internet]. 22 Mart 2011 [a.yer 08 Temmuz 2024];57(12):1368-74. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21414533/>
161. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, Miller A, Zile MR, Massie BM, vd. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. Circ Heart Fail [Internet]. Mayıs 2011 [a.yer 08 Temmuz 2024];4(3):324-31. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21350053/>
162. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, vd. T1 Mapping in Cardiomyopathy at Cardiac MR: Comparison with Endomyocardial Biopsy. Radiology [Internet]. 2012 [a.yer 05 Temmuz 2024];265(3):724. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC3504318/
163. Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, vd. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. Circ Heart Fail [Internet]. Ocak 2011 [a.yer 05 Temmuz 2024];4(1):44-52. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075869/>
164. Su MYM, Lin LY, Tseng YHE, Chang CC, Wu CK, Lin JL, vd. CMR-Verified Diffuse Myocardial Fibrosis Is Associated With Diastolic Dysfunction in HFpEF. 2014;
165. Gioia G, Kresoja KP, Rosch S, Schöber A, Harnisch E, von Roeder M, vd. Clinical Trajectory and Risk Stratification for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Real-World Cohort of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. J Clin Med [Internet]. 01 Nisan 2024 [a.yer 05 Temmuz 2024];13(7):2092. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC11012700/
166. Selvaraj S, Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Matsushita K, Kitzman DW, vd. Application of Diagnostic Algorithms for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction to the Community: The ARIC Study. JACC Heart Fail [Internet]. 01 Ağustos 2020 [a.yer 05 Temmuz 2024];8(8):640. Erişim adresi: /pmc/articles/PMC8030634/
167. Kasahara S, Sakata Y, Nochioka K, Yamauchi T, Onose T, Tsuji K, vd. Comparable prognostic impact of BNP levels among HFpEF, Borderline HFpEF and HFrEF: a report from the CHART-2 Study. Heart Vessels [Internet]. 01 Eylül 2018 [a.yer 13 Kasım 2023];33(9):997-1007. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00380-018-1150-4>
168. Januzzi JL, Myhre PL. The Challenges of NT-proBNP Testing in HFpEF: Shooting Arrows in the Wind. JACC Heart Fail. 01 Mayıs 2020;8(5):382-5.
169. Salerno M. Seeing the Unseen Fibrosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 01 Ekim 2014;7(10):998-1000.

170. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Zile MR, Anand IS, Packer M, vd. Effects of Sacubitril/Valsartan on N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail [Internet]. 01 Mayıs 2020 [a.yer 01 Temmuz 2024];8(5):372-81. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241619/>

