ARCHIVES OF THE TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

TURKISH SOCIETY OF CARDIOLOGY

Düşük Ejeksiyon Fraksiyon Dışı Kalp Yetersizliği: Epidemiyoloji, Patofizyoloji, Fenotipler, Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Heart failure with non-reduced ejection fraction: Epidemiology, Pathophysiology, Phenotypes, Diagnosis and Treatment Approaches

UZMAN GÖRÜŞÜ
EXPERT OPINION

Yüksel Çavuşoğlu[1]
Ahmet Çelik[2]
Hakan Altay[3]
Sanem Nalbantgil[4]
Özge Özden[5]
Ahmet Temizhan[6]
Dilek Ural[7]
Serkan Ünlü[8]
Mehmet Birhan Yılmaz[9]
Mehdi Zoghi[4]

[1]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir;
[2]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Mersin;
[3]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[4]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir
[5]Memorial Bahçelievler Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul
[6]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
[7]Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
[8]Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara
[9]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Corresponding Author:
Yüksel Çavuşoğlu
✉ yukselc@ogu.edu.tr

DOI: 10.5543/tkda.2022.S1

Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution – NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

ÖZET

Kalp yetersizliği (KY), yeni yayınlanan KY kılavuzlarınca düşük ejeksiyon fraksiyonlu (DEF-KY), hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu (HEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF-KY) olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, iyileşmiş ejeksiyon fraksiyonlu KY, DEF-KY'nin bir alt grubu olarak tanımlanmıştır. DEF-KY'de, çok iyi bilinen tanısal süreç ve kanıta dayalı farmakolojik ve cihaz tedavileri bulunmaktadır. Oysa KY hasta popülasyonunun neredeyse yarısını oluşturan KEF-KY'de patofizyoloji, klinik fenotipler, tanı ve tedavide önemli belirsizlikler vardır. KEF-KY kriterleri yıllar içinde birkaç kez değiştirilmiş ve halen tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Komorbiditeler, enflamasyon, endotel işlev bozukluğunun patofizyolojideki rolüne ilişkin yeni görüşler ortaya konmaktadır. Karmaşık ve multifaktöriyal bir sendrom olarak KEF-KY değişik klinik ve hemodinamik fenotipler içermektedir. DEF-KY'nin aksine KEF-KY'de etkili tedavilerin eksikliği nedeniyle son birkaç dekatta klinik sonlanımlarda belirgin düzelme sağlanamamıştır. DEF-KY ve KEF-KY farklı klinik spektrumlar ve nispeten farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip olsalar da, HEF-KY için çok kesinleşmiş bir sendrom tanımı yoktur. HEF-KY klinik özellikleri ve risk faktörleri DEF-KY veya KEF-KY ile örtüşebilmektedir. HEF-KY, EF'nin zaman içinde dinamik değişime uğradığı bir geçiş zonu olarak da nitelendirilmektedir. Bu nedenlerle, KEF-KY ve HEF-KY, her ikisi birlikte düşük ejeksiyon fraksiyon dışı KY (DED-KY) olarak, KY yönetiminde bazı zorluklara sahiptir. Bu belgenin amacı; DED-KY'nin epidemiyoloji, patofizyoloji, klinik özellikler ile fenotiplerini ayrıntılı irdelemek ve mevcut verilere dayalı olarak klinisyene tanı ve tedavi yaklaşımları hakkında rehberlik etmektir.

Anahtar Kelimeler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, tanı, tedavi

ABSTRACT

Heart failure (HF) has been classified as reduced ejection fraction (HFrEF), mildly reduced ejection fraction (HFmrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF) by the recent HF guidelines. In addition, HF with improved ejection fraction has been defined as a subgroup of HFrEF. In HFrEF, diagnostic workup and evidence-based pharmacological and device-based therapies have been well established. However, HFpEF, which comprises almost half of the HF population, represents significant uncertainties regarding its pathophysiology, clinical phenotypes, diagnosis and treatment. Diagnostic criteria of HFpEF have been changed a few times over the years and still remained a matter of debate. New paradigms including a prominent role of co-morbidities, inflammation, endothelial dysfunction have been proposed in its pathophysiology. As a complex, multifactorial syndrome HFpEF consists of many overlapping clinical and hemodynamic phenotypes. In contrast to HFrEF, clinical outcomes of HFpEF have not improved over the last decades due to lack of proven effective therapies. Although HFrEF and HFpEF have different clinical spectrums and proposed pathophysiological mechanisms, there is no clear defining syndrome postulated for HFmrEF. Clinical characteristics and risk factors of HFmrEF overlap with HFrEF and HFpEF. HFmrEF is also referred as a transitional zone for dynamic temporal changes in EF. So, HFpEF and HFmrEF, both namely HF with non-reduced ejection fraction (HF-NEF), have some challenges in the management of HF. The purpose of this paper is to provide a comprehensive review including epidemiology, pathophysiology, clinical presentation and phenotypes of HF-NEF and to guide clinicians for the diagnosis and therapeutic approaches based on the available data in the literature.

Keywords: Heart failure with preserved ejection fraction, diagnosis, therapy

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin yapısal ve/veya işlevsel anormalliğine bağlı kalp içi basınçlarda yükselme ve/veya kalp debisinde azalma ile nörohormonal aktivasyon sonucu ortaya çıkan semptom ve bulgularla karakterize bir klinik sendromdur. KY, önceleri ACCF/AHA kılavuzu tarafından Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (DEF-KY; EF ≤%40) ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (KEF-KY; EF ≥%50) olarak sınıflandırılmış, EF %41-49 arasında olan grup KEF-KY'nin alt grubu olarak tanımlanmıştır.[1] 2016 yılında yayınlanan ESC KY kılavuzunda[2] EF %41-49 arasında olan grup Sınırda Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (SEF-KY) adı altında ayrı bir grup olarak tanımlanmış, böylece KY üç sınıfa ayrılmıştır. 2021 yılında yayınlanan Evrensel KY Tanım ve Sınıflama raporunda,[3] ESC'nin KY sınıflaması korunmuş ancak başlangıçta EF'si ≤%40 olup zaman içinde %10 artışla >%40'ın üzerine çıkan grup İyileşmiş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (İEF-KY) şeklinde tanımlanarak ayrı bir grup sınıflamaya eklenmiş, böylece KY dört sınıfa ayrılmıştır. 2021 ESC KY kılavuzunda[4] ise EF %41-49 arasında olan SEF-KY'nin adı Evrensel Tanım ve Sınıflama ile uyumlu olacak şekilde Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HEF-KY) olarak yenilenmiştir. Böylece 2021 ESC-KY kılavuzu KY'yi basitçe DEF-KY, HEF-KY ve KEF-KY olarak 3 gruba ayırmıştır. 2022 AHA/ACC/HFSA KY kılavuzu da KY'yi DEF-KY, HEF-KY ve KEF-KY olarak 3 gruba ayırmış ve İEF-KY'yi DEF-KY'nin alt grubu olarak tanımlamıştır.[5] DEF-KY'de, tanı ve kanıta dayalı tedavi yaklaşımları çok açıktır. Ancak DEF-KY dışındaki KY tiplerinde tanı ve tedavide karşılanmamış ihtiyaçlar halen devam etmektedir. Dolayısıyla Düşük Ejeksiyon Fraksiyon Dışı Kalp Yetersizliği (DED-KY; HEF-KY, KEF-KY ve İEF-KY'yi kapsayan grup) (Tablo 1) yönetiminin DEF-KY ile örtüşen ve ayrışan özelliklerini iyi anlamak gerekir.

Tablo 1. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetersizliği sınıfları ve tanısal özellikleri

DEF-KY	DED-KY		
	İEF-KY	HEF-KY	KEF-KY
Semptom ± Bulgular	Semptom ± Bulgular	Semptom ± Bulgular	Semptom ± Bulgular
EF ≤%40	EF ≤%40 iken, %10 artarak >%40'a çıkan grup	EF %41-49	EF ≥%50 Kalpte yapısal/ işlevsel anormallik ± artmış NP

DED-KY, düşük ejeksiyon fraksiyon dışı kalp yetersizliği; DEF-KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; HEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; İEF-KY, iyileşmiş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY'den HEF-KY veya KEF-KY'ye evrilen grup); KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; NP, natriüretik peptit.

Bugüne kadar DEF-KY ile ilgili yapılan çalışmaların hemen tümünde, EF %40 ve altındaki değerler kriter alınarak oluşturulan gruplarda DEF-KY popülasyonuna ilişkin klinik özellikler ve tedavi kanıtları değerlendirilmiştir. KEF-KY çalışmalarında ise EF kriteri konusunda kesin bir sınır kullanılmamış, bazı çalışmalarda EF ≥%50, bazı çalışmalarda EF ≥%45, bazılarında ise EF >%40 üzerinde olan olgular çalışmalara dahil edilmiştir. Tek başına HEF-KY olgu grubunun (EF %41-49) dahil edildiği büyük randomize kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. HEF-KY popülasyonuna ilişkin veriler daha çok EF >%40 veya EF >%45 olguların dahil edildiği KEF-KY çalışmalarının alt grup analizlerinden gelmektedir. Bu nedenle HEF-KY grubunda yapılacak kapsamlı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Günlük klinik uygulamada, KY semptom ve bulguları ile gelen ve EF ≤%40 ölçülen olgularda DEF-KY tanısı kolaylıkla konabilmektedir. Ancak KEF-KY tanı kriterleri konusunda halen tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. Kılavuzlar tarafından birkaç yılda bir her seferinde değişen KEF-KY tanı kriterleri sunulmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, klinik uygulamada KEF-KY tanı konma oranları beklenenin çok altında kalmaktadır. Benzer durum HEF-KY için de geçerlidir. 2016 ESC KY kılavuzunda[2] HEF-KY tanısı için natriüretik peptit (NP) yüksekliğiyle birlikte yapısal ve/veya diyastolik işlevlerde anormallik kriterleri koşulu ortaya konmuşken, 2021 ESC KY kılavuzunda[4] bu koşul kaldırılmış, semptom ve bulgularla beraber EF'nin %41-49 olması tanı için yeterli kabul edilmiştir.

DEF-KY tedavisinde, bugüne kadar yapılan büyük randomize kontrollü klinik çalışmalarda mortalite ve morbidite yararı sağladığı kanıtlanan anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü (ARNI), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, mineralokortikoit reseptör antagonistleri (MRA) ile sodyum glikoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri, kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ve otomatik implante edilebilir defibrilatör (ICD) uygulaması kılavuzlar tarafından önerilmekte ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır.[4,5] KEF-KY tedavisinde ise, sonuçları yeni açıklanan SGLT2 inhibitörü empagliflozin dışında morbidite ve mortaliteye etkili güçlü kanıtı olan bir tedavi bulunmamakta, zayıf endikasyon düzeyinde önerilen diğer ilaçların kanıtları mevcut çalışmaların alt grup analizlerine dayanmaktadır.[4,5] HEF-KY tedavisinde de SGLT2 inhibitörleri dışında güçlü kanıtı olan bir tedavi bulunmasa da, daha önce yapılmış KY çalışmalarının alt grup analizlerinde klinik yarar yönünde bulguları gösterilen ARNI, ADEİ, ARB, beta bloker ve MRA kullanılması önerilmektedir.[4] Dolayısıyla DED-KY'de tanı ve tedavide gri alanlar bulunmaktadır. Bu belgede DED-KY'nin tanı, yönetim, hasta özellikleri ve tedavisindeki yaklaşımlar mevcut kılavuzlar ve literatürdeki kanıtlara dayanarak, uzman görüşü şeklinde ele alınmaktadır.

2. EPİDEMİYOLOJİ

Erişkin toplumda KY prevalansı %1-3 olarak bildirilmektedir. Birleşik Devletlerde bugün için %2,4 olan KY prevalansının 2030 yılında %3'e çıkacağı tahmin edilmektedir.[6] HAPPY çalışmasının sonuçları ülkemizde KY prevalansının >35 yaş grubu toplumda %2,9 olduğunu göstermektedir.[7] KY prevalansı yaşla birlikte artmakta, 55-64 yaş grubunda %0,9 iken >85 yaş grubunda %17,4'e çıkmaktadır.[8] Rotterdam çalışmasının verilerinde >55 yaş popülasyonu için KY insidansı 1000 hasta yılı için 14,4 olarak bildirilmiş, erkeklerdeki KY insidansının (17,6/1000 hasta yılı) kadınlardan (12,5/1000 hasta yılı) daha fazla olduğu belirtilmiştir.[8] Birleşik Devletler verilerinde KY insidansı >45 yaş için 6,0-7,9/1000 hasta yılı ve >65 yaş için 21/1000 hasta yılı olarak, yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş KY insidansı ise 2,19/1000 hasta yılı olarak verilmektedir.[6] Avrupa ülkelerini kapsayan ATLAS çalışmasının sonuçları, ülkeden ülkeye değişmekle birlikte ortanca KY prevalansının %1,72, ortanca KY insidansının yıllık 3,2/1000 hasta yılı olduğunu ortaya koymuştur.[9] Birleşik Devletler kaynaklı verilerde 45 yaş sonrası yaşam boyu KY gelişme riski %20-45 olarak verilmiştir.[6] Avrupa kaynaklı verilerde 55 yaş sonrası yaşam boyu KY gelişme riski erkekler için %33, kadınlar için %28 olarak

hesaplanmıştır.[8] Birinci basamak sağlık merkezine efor dispnesi nedeniyle başvuran her 6 hastadan 1'inde, başta KEF-KY olmak üzere, tanı almamış KY olduğunu bildiren çalışmalar vardır.[10]

KY hastalarında KEF-KY oranı; farklı çalışmalardaki tanı kriterleri, çalışma popülasyonunun yaşı, cinsiyet dağılımı, çalışmanın yapıldığı merkezlerin niteliği, çalışmanın yapıldığı yıl gibi etmenlere bağlı olarak değişmekte ve %22-73 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilmektedir.[4] Amerikan Kalp Birliğinin (American Heart Association, AHA) 2022 yılı kalp hastalıkları istatistiği raporunda, KEF-KY prevalansı %46, HEF-KY prevalansı %8 ve DEF-KY prevalansı %46 olarak raporlanmış, son iki dekatta DEF-KY insidansının giderek azaldığı buna karşılık KEF-KY insidansının artış gösterdiği kaydedilmiştir.[6] Aynı raporda KY insidansının KEF-KY için 2,69/1000 hasta yılı, DEF-KY için 3,49/1000 hasta yılı ve HEF-KY için 0,67/1000 hasta yılı olduğu bildirilmiştir. Yaklaşık 9.000 KY olgusunun dahil edildiği *ESC Heart Failure Long Term Registry* çalışmasında KEF-KY prevalansı %16, HEF-KY prevalansı %24,2 ve DEF KY prevalansı %59,8 olarak bulunmuştur.[11] Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen ve kardiyoloji merkezlerinde KY tanısıyla izlenen hasta profillerini belirlemeyi amaçlayan SELFIE-TR çalışması, ülkemizde tanı almış KY popülasyonunda KEF-KY oranının %7,3, HEF-KY oranının %16,7 ve DEF-KY oranının %76 olduğunu ortaya koymuştur.[12] Evrensel KY Tanım raporunda HEF-KY oranının yaklaşık %10-20 arasında olduğu vurgulanmıştır.[3]

Epidemiyolojik verilerin açıklandığı çalışmaların hemen tamamı toplum temelli çalışmalardan ziyade sağlık merkezine başvuran KY olgularıyla gerçekleştirilmiş araştırmalardır; bu nedenle gerçek havuzdaki KEF-KY, HEF-KY ve DEF-KY prevalansını vermek oldukça güçtür. Nitekim ülkemizde hastaneye başvuran KY hastaları arasında KEF-KY tanısı oranı %7,3 iken, Avrupa'da %16 ve Birleşik Devletler'de %46 olarak bildirilmektedir. Ülkemizdeki düşük KEF-KY tanı oranları klinik uygulamada önemli bir KEF-KY hasta grubuna tanı konulamadığına işaret etmektedir. Benzer bir durum HEF-KY için de geçerli olup, her ne kadar HEF-KY kılavuzlarda ve klinisyenler arasında çok iyi bilinen bir KY sınıfı olsa da, klinik pratikte tanımlaması yeterince kullanılmamaktadır.

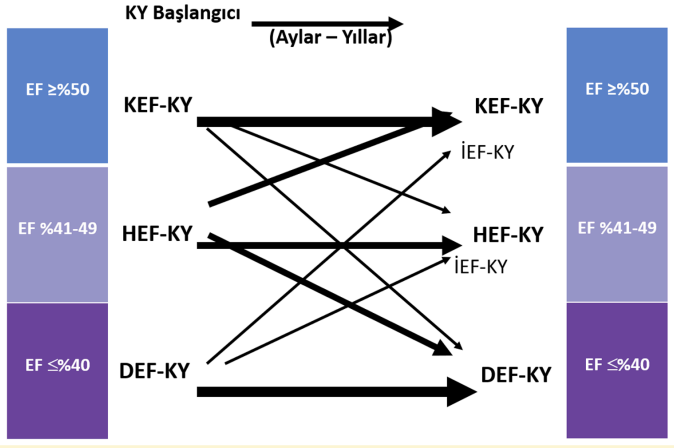
DEF-KY olguları ile karşılaştırıldığında KEF-KY olgularının daha yaşlı, kadın oranı yüksek, daha çok hipertansiyon (HT), diyabet (DM) ve atriyal fibrilasyona (AF) sahip olgular olduğu söylenebilir[5-10] (Tablo 2). Buna karşılık KEF-KY olgularında miyokart enfarktüsü (ME) ve koroner arter hastalığı (KAH) daha az sıklıkta bulunmakta, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ise tabloya daha fazla eşlik etmektedir. HEF-KY olguları hem KEF-KY hem de DEF-KY klinik özelliklerini taşıyan ara bir grup olarak nitelendirilmektedir.[4] Ancak KY sınıfları arasında geçişler söz konusudur (Şekil 1).[13] En fazla geçiş HEF-KY'den KEF-KY veya DEF-KY sınıflarına olmaktadır.[13] CHART-2- çalışmasında, HEF-KY tanısı konan olguların bir yıl sonra %44'ü KEF-KY grubuna, %16'sı DEF-KY grubuna değişim göstermiştir.[14]

Klinik gidiş KY sınıfları arasında farklılıklar göstermektedir. DEF-KY ile karşılaştırıldığında KEF-KY'de tüm nedenli ölüm daha düşüktür. Buna karşılık, KEF-KY'de kardiyovasküler (KV) nedenlere bağlı olmayan hastane yatışları daha sıktır. HEF-KY'de mortalite, DEF-KY'den daha iyi ve KEF-KY'ye yakın bulunmuştur. Ancak HEF-KY'den DEF-KY'ye ilerleyen olgularda mortalite artmaktadır.[14]

Tablo 2. Düşük, hafif azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin klinik özellikleri[11]

Klinik Özellik	DEF-KY	HEF-KY	KEF-KY	P
Yaş, yıl	64.0 ± 12.6	64.2 ± 14.2	68.6 ± 13.7	<0.001
Yaş ≥75, %	21.9	26.4	38.9	<0.001
Kadın, %	21.6	31.5	47.9	<0.001
Sistolik KB, mmHg	121.6±20.0	126.5±21.1	130.98±21.4	<0.001
HT, %	55.6	60.1	67.0	<0.001
Diyabet, %	32.3	30.5	29.3	0.058
AF, %	18.3	22.3	32.2	<0.001
NYHA III/IV, %	30.6	18.4	20.3	<0.001
KAH, %	48.6	41.8	23.7	<0.001
İnme/GİA, %	9.4	8.3	9.8	0.249
LBBB, %	24.2	15.4	8.7	<0.001
SVH, %	25.9	34.6	48.2	<0.001

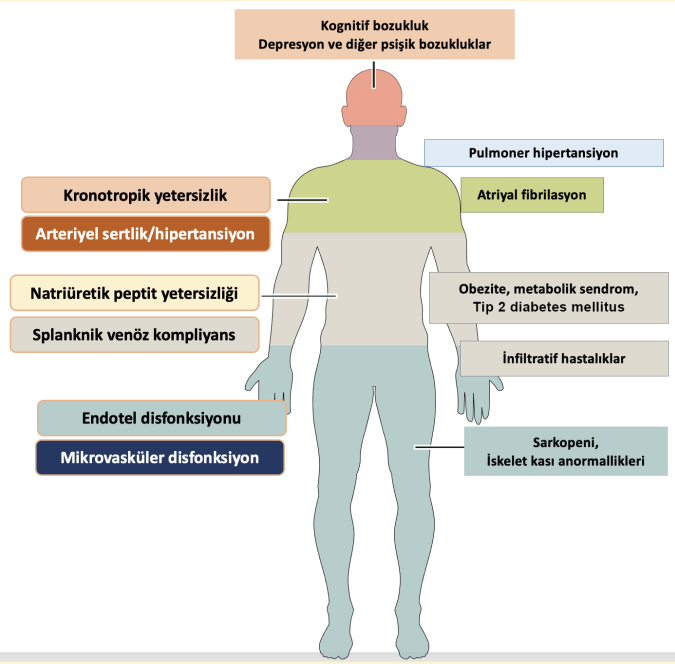
AF, atriyal fibrilasyon; DEF-KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; DM, diyabet; GİA, geçici iskemik atak; HEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KB, kan basıncı; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; LBBB, sol dal bloğu; SVH, sol ventrikül hipertrofisi.



Şekil 1. Kalp yetersizliği seyrinde sınıflar arası geçişler*
*13 nolu kaynaktan modifiye edilerek düzenlenmiştir.

3. ETYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Kalp yetersizliği, dokuların perfüzyon ve oksijen ihtiyacını karşılayacak miktarda yeterli ileri doğru debinin fizyolojik limitlerde sağlanamadığı durum olarak tarif edilir. DEF-KY, kontraktil işlevin bozulduğu temel fenotipi oluştururken, KEF-KY spektrumun diğer ucunda yer alan fenotip olarak temelde anormal kardiyak gevşeme, kalp dokusu katılığı ve anormal doluşun yer aldığı hastalıktır. Her ne kadar, DEF-KY patofizyolojisi, ileri doğru debi yetersizliği ve arteriyel doluş azalmasına bağlı humoral aktivasyonla açıklansa da, DEF-KY olmayan durumların, yani, DED-KY'nin fizyopatolojisi net ve yeknesak değildir (Şekil 2). Bu makalede DED-KY, HEF-KY ve KEF-KY'den oluşan bir fenotipin genel adı olarak tanımlanmıştır ve klinik özellikleri kanıta dayalı tıp açısından zayıftır. DED-KY alt bileşenlerinden HEF-KY'nin tanısının daha çok



Şekil 2. DED-KY Patofizyolojisi

DEF-KY gibi olacağının ön görüldüğü 2021 ESC KY kılavuzunun aksine, anlık fenotipik görünümlerin tek başına bir şey ifade etmeyebileceği, HEF-KY fenotipinin bir kısmının DEF-KY'nin iyileşmiş versiyonu (İEF-KY) olabileceği gibi normal bir ventrikülün hafif hasarı (akut ME örneğindeki gibi) veya KEF-KY'nin erken DEF-KY fazı olabileceği de hatırlanmalıdır. Dolayısıyla, HEF-KY, daha ziyade bir geçiş fenotipi olmaya adaydır ve klinik seyrine takipte karar verilmelidir.

Öte yandan, KEF-KY, genel bir patofizyolojik yolak üzerinden işleyen bir fenotipe sahip gözükmektedir. Gerek ESC 2021 KY kılavuzu[4] gerekse Evrensel KY tanımı,[3] KEF-KY tanısında, EF'nin korunmuş olmasını (>%50), semptom ve bulgularla birlikte yüksek doluş basınçlarına ilişkin kanıtların bulunmasını (NP yüksekliği veya diğer yapısal/diyastolik anormallikleri) istemektedir.

Sistolik ve diyastolik işlev bozukluğunu iki ayrı süreç olarak görmek uygun gibi dursa da, aslında her iki fenotipteki süreçlerin birbiri içine geçmiş olduğunu unutmamak gerekir. Dolayısıyla, her ne kadar başlatan olaylar veya primer süreçlerde farklılık olsa da, bütün bir patofizyolojik sürecin devamı niteliğinde olduğu, EF bazlı ayrımın daha iyisi bulunduğunda terk edilebileceği anımsanmalıdır.

KEF-KY, merkezinde kalbin diyastolik işlev bozukluğunun baskın olduğu, sol atriyum (SA), pulmoner vasküler yatak, sağ ventrikül (SğV), arterler, iskelet kas anormalliklerinin tabloya dahil olduğu heterojen bir grup KY fenotipinden meydana gelmektedir. Odacık genişlemesi, öncelikli sistolik işlev bozukluğu, eksantrik ventriküler yeniden şekillenmenin eşlik ettiği ileri doğru akım yetersizliği ve arteriyel eksik doluş kökenli humoral aktivasyonla karakterize DEF-KY'nin aksine, geriye doğru akım yetersizliği ve konsantrik ventriküler yeniden şekillenme ile karakterizedir.

Epidemiyolojik açıdan, morfolojik açıdan, kardiyomiyosit ve ekstraselüler matriks değişimi açısından iki ana fenotip birbirinden oldukça farklıdır. Öte yandan, KEF-KY'den DEF-KY'ye dönüşüm sık değildir ve çoğunlukla bir ikincil uyaranla (örneğin akut ME, miyokardit vs) ilişkilidir ve geçiş süreci içinde HEF-KY bir ara durak olabilir.

Sol ventrikül (SV) normal şartlar altında diyastol esnasında kavitenin düşük basınçla doluşunu sağlayabilecek özelliklere sahiptir. Bu sayede pulmoner arter uç basıncı (PAUB), istirahatte sırtüstü yatış pozisyonunda 5-13 mmHg arasında tutulabilir. Egzersiz esnasında sağlıklı bir kalbin viskoelastik kapasitesi artar ve ön yük artışına ve taşikardiye PAUB'yi arttırmadan cevap verebilir. Normal yaşlanmada bazı değişiklikler olsa da, egzersizle PAUB'nin normal yaşlılık sürecinde 25 mmHg'yı geçmediği düşünülmektedir. Bu nedenle sırtüstü yatış pozisyonunda istirahatte ≥15 mmHg, egzersizle ≥25 mmHg PAUB eşik değerleri KEF-KY tanısında hemodinamik belirleyici olarak kullanılmaktadır. Ancak istirahatte PAUB'nin ≥15 mmHg olması hemodinamik KY tanısında %56 duyarlılığa sahiptir, çünkü birçok hastada PAUB sadece egzersizde artmaktadır.[15] Dolayısıyla özellikle istirahat PAUB'si normal ya da sınırda olan bireylerde, KEF-KY'yi güvenle dışlayabilmek için, PAUB'yi egzersiz esnasında değerlendirmek gereklidir.

Santral ven basıncı (SVB) PAUB ilişkisi hem SğV disfonksiyonu hem de perikardiyal baskıyı yorumlamakta kullanılmaktadır. Bazı hastalarda perikardiyal baskı artışı ve ventriküler bağımlılık (*ventricular interdependence*) nedeniyle SVB uygunsuz biçimde yükselmiş olabilir. SVB perikardiyal basıncı da kapsadığı için, SV üzerindeki eksternal basıyı da bir şekilde yansıtmaktadır. Bu durum, obezlerde ve egzersizle tetiklenen pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan hastalardaki PAUB yüksekliğini açıklayabilir (SV'de içten gerilme yerine dıştan baskı daha belirgindir).[16] Bazı hastalarda, SV transmural duvar gerilimi (PAUB-SVB), yüksek PAUB'ye rağmen düşük olabilir ve bu durum da SV'nin daha az dolmasına ve daha düşük debi oluşturmasına sebep olabilir. Bazı ciddi sağ KY hastalarındaki SVB ve PAUB yüksekliği, sol kalp patolojisi olmadan, ventriküler bağımlılık yüzünden 15 mmHg'yı aşabilir.[17] Bu durumda, hemodinami öyle dursa da, sol taraflı KY'den bahsetmek doğru olmayabilir.

İstirahat anında total kan volümünün %60-75'inin venöz dolaşımda olduğu bilinmektedir. İstirahat anında, venöz kanın büyük bir kısmı, özellikle splanknik bölgede, venöz kapasitans damar yataklarında neredeyse sıfır basınçla göllenmiş durumdadır (*unstressed volume*). Egzersiz başlangıcındaki veya ani kan kaybındaki sempatik sistem aktivasyonunun hızlı venokonstriksiyon ile (*stressed blood volume*) santral dolaşıma kanı süratle aktarabildiği bilinmektedir. Bu durum vücut homeostazı için vazgeçilmezdir. Venöz kompliyansın KY'de, özellikle KEF-KY'de daha ciddi bozulduğu bilinmektedir. KEF-KY'de sempatik aracılı splanknik vazokonstriksiyon aşırı volüm redistribüsyonu, yüksek doluş basınçlarına ve egzersiz kapasitesi bozulmasına katkıda bulunmaktadır. İnsanlarda, splanknik sinir uyarılmasının, KB, kalp hızı ve kalp debisini hızla artırdığı gösterilmiştir.[18] Son yıllarda KY hastalarında splanknik yataktaki sempatik sinirlerin ablasyonu yoluyla splanknik sinir modülasyonunun klinik sonuçlarını araştıran ve olumlu sonuçlanan pilot çalışmaların venöz kompliyans düzenlemesi fizyolojisini hedeflediği unutulmamalıdır.[19]

Miyokart işlev bozukluğu ve sıvı retansiyonu KY'li hastalarda PAUB artmasına, interstisyel ve alveolar bölgede sıvı birikimine yol açar. Sıvı artışında rol oynayan sistemlerden biri de bugüne kadar üzerinde nispeten daha az çalışılmış olan lenfatik dolaşımdır. Lenfatik dolaşım, uzun süreli stres maruziyetinde kapasitesini 20-30 kata

kadar artırıp konjesyonu azaltsa da, akut ME, akut mitral yetersizliği (MY) gibi ani gelişen durumlarda yetersiz kalır. SVB artışı da lenfatik akımı yavaşlatır.[20] Belirgin SVB yüksekliği olan hastalarda plevral efüzyonun ön planda olduğu, buna karşılık akciğer parankimindeki konjesyonun kapiller basınç artışı sebebiyle daha az olduğu bilinmektedir. PHT'de oluşan izole sağ KY, geleneksel olarak 'kuru akciğer' göstergesi olarak kabul edilse de, her iki ventrikülün yüklenmesi sonucu SVB ve PAUB'nin birlikte yükseldiği durumlar, özellikle KEF-KY'de akciğer ödeminin en önemli sebebidir.[21]

3.1. Atriyal Fibrilasyon / Atriyal Yetersizlik

AF ve KY ilişkisi tavuk yumurta ilişkisinden farksızdır. Atriyal işlevlerin diyastolik doluşa katkısı bilinmektedir. KEF-KY temelde diyastolik zaman dilimine ait bir hastalıktır ve diyastolik doluş anormalliklerinin evresinden bağımsız olarak atriyumlarda basınç ve/veya volüm yükü oluşturur. Kronik atriyal duvar gerilimi, atriyal fibrozis ve AF gelişmesiyle sonuçlanabilir. AF, diyastolik işlev bozukluğu varlığında diyastolik doluş sorununu artırarak hastalık sürecini olumsuz etkiler.

SA basınç ve/veya volüm yükünün veya atriyal yapısal problemlerin oluşturduğu atriyal yeniden şekillenmenin parasternal uzun veya kısa aks görüntülerinde atlanabileceği, özellikle bazı fenotiplerde öncelikle uzun aksta uzama olabileceği, dolayısıyla atriyal boyuttan ziyade SA geometriye, daha spesifik olarak da SA volüm indeksine dikkat edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KEF-KY hastalarının, DEF-KY hastalarına oranla herhangi bir zamanda AF geliştirme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%62 vs %55).[22] Özellikle, AF'nin yeni başlangıçlı KEF-KY için bir ön gördürücü olduğu düşünülmektedir. SA sertliğin daha belirgin olduğu KEF-KY'de, bu durumun daha fazla AF gelişmesine yol açmış olması muhtemeldir. Zaten diyastolik işlev bozukluğunun atriyumlar üzerinde oluşturduğu yük, özellikle egzersizle artacak şekilde başlı başına bir AF uyarıcısıdır.[23] Bu yükün AF gelişimine, bunun da KEF-KY'nin klinik açıdan daha erken fark edilmesine yol açtığı düşünülmektedir. Öte yandan AF, beklendiği üzere, egzersiz kapasitesi azalmasına, sağ KY ve mortalite artışına yol açmaktadır. AF olmadan bile, atriyal işlev bozukluğunun PHT gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. KEF-KY veya HEF-KY'de de ritm kontrolünü hız kontrolü ile karşılaştıran büyük bir çalışmanın eksikliği hissedilmektedir. Buradaki sorunun AF mi, yoksa SA yetersizlik mi olduğu da farklı görüşlerle irdelenmektedir.[24]

3.2. Natriüretik Peptit Yetersizliği

NP ailesi, natriürez ve vazodilatasyon yapan endokrin hormonlardan oluşmaktadır. Atriyal NP (ANP) ve B-tipi natriüretik peptidin (BNP) atriyal ve ventrikül duvar gerilimine ikincil olarak salındığı ve kalbin üzerindeki yükü hafiflettiği bilinmektedir. Son yıllarda, bazı KEF-KY fenotiplerinde (örneğin obezlerde), yükü hafifletecek düzeyde NP bulunmadığı fark edilmiştir. Bu göreceli azlığın, kardiyak yüklenmeyi karşılayamadığı ve prognozun kötüleşmesine yol açtığı yakın zaman önce gösterilmiştir.[25]

İnfiltratif hastalıklar, genel olarak DED-KY patogenezinde özel bir konuma sahiptir. Her ne kadar, restriktif kardiyomiyopati (KMP) fenotipi sık olsa da, bazı infiltratif hastalıklar, hastalık süreçlerinin farklı dönemlerinde KEF-KY ya da HEF-KY fenotipiyle karşımıza çıkabilir. Örneğin, kardiyak amiloid spesifik bir fenotipe sahiptir, orantısız yüksek NP değerleri ile kendini gösterebilir ve bu klinik özelliklere sahip hastalarda ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

3.3. Sistemik Enflamasyon Hipotezi

DED-KY'deki fenotipik görünüm, DEF-KY'den farklı olarak, eşlik eden hastalıkların birlikte oluşturduğu bir klinik tablo olabilir. Obezite, metabolik sendrom, tip 2 DM, HT ve PHT varlığının TNF alfa, bazı interlökinler (İL-6, İL-1beta) vb. moleküllerin sistemik dolaşımdaki düzeylerinin artığı, sonuçta sistemik bir proenflamatuvar bir tablo oluşturduğu öne sürülmektedir.[26] Proenflamatuvar yolakların sistemik düzeyde göreceli vazodilatör eksikliği, vazokonstriktör fazlalığı meydana getirdiği ve fibrozisi uyardığı düşünülmektedir.[24]

KEF-KY'de, hücre dışı kompartmandaki kolajen ve benzeri fibrotik yapıların miktar ve organizasyonunda değişiklikler oluşmaktadır. Kardiyomiyositlerin çaplarının arttığı ancak uzunluklarında bir değişiklik olmadığı bilinmektedir.[27] Bu durum, DEF-KY'de tam tersidir.

3.4. Obezite ve/veya Metabolik Sendrom ve/veya Tip 2 DM

Obezite-metabolik sendrom-diyabet, KEF-KY hastalarında başlıca klinik risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Obezite/metabolik sendromlu KEF-KY fenotipinde, moleküler yolak sistemik enflamatuvar moleküllerin aktivasyonu üzerinden gelişen endotel disfonksiyonudur. Özellikle obezitede, yağ birikiminin olduğu bölgenin dahi belirleyici olabileceği düşünülmektedir.[28] Bu fenotipte volüm yüklenmesi daha belirgin, sağ KY ve yeniden şekillenme daha sık, egzersiz kapasitesi daha kötü ve venöz kapasitans sorunu daha ön plandadır.[29]

DM ve KEF-KY ilişkisi üzerinde durulmayı hak eden bir durumdur. DM, aterosklerotik vasküler hastalık üzerinden dolaylı olarak DEF-KY'ye neden olsa da, 'diyabetik KMP' olarak adlandırılan ve DED-KY fenotipinde seyreden bir klinik tablo mevcuttur. Diyabetik hastalar; miyosit seviyesinde insülin direnci, enflamatuvar mediatörler, fibrinojen ve diğer fibrotik moleküllerde artma, anjiyogenezde bozulma ve/veya ileri glikolizasyon ürünlerinin birikimi ile karakterize bir DED-KY fenotipi meydana getirebilmektedir.[30]

3.5. Hafif Sistolik İşlev Bozukluğu - Minör Miyokart Hasarı

KEF-KY'de, tanım gereği EF %50'nin üzerindedir. Ancak EF, kontraktil işlevin özgül olmayan bir göstergesidir. Doppler ve strain görüntüleme çalışmalarında, KEF-KY hastalarında özellikle longitudinal sistolik işlevin de bozulduğu bilinmektedir.[31] Bu hafif ancak çok bariz olmayan sistolik işlev bozukluğunun, diyastolik rezervi de bozacağı ve bulguların istirahatte değil, egzersizde daha belirgin hale geleceği unutulmamalıdır. Dahası, farklı EF gruplarının incelendiği faz araştırmaları; EF'nin normal değerinin daha üst sınırda olması gerektiğini, EF %40-55 aralığındaki hastaların, DEF-KY ilaçlarından, az da olsa fayda görebileceğini işaret etmektedir.[32]

Kemoterapi ile ilişkili kardiyak hasar açısından bakıldığında, kemoterapinin (özellikle trastuzumab ve/veya doksorubisin) birinci yılında hastaların %60'ında, ikinci yılda %70'inde, üçüncü yılda %80'inde diyastolik işlev bozukluğu geliştiği, buna karşılık sistolik işlev bozukluğu oranının daha az olduğu, ancak kalıcı diyastolik işlev bozukluğunun sistolik işlev bozukluğu için bir ön gördürücü olduğu bildirilmiştir.[33]

3.6. Pulmoner Hipertansiyon ve/veya Sağ Ventrikül Yetersizliği

Eşik değere bağlı olmak üzere KEF-KY hastalarının dörtte üçünde PHT gözlenmektedir. SV diyastolik işlev bozukluğunun geriye doğru yansıması olan SA ve pulmoner venöz basınç yükselmesi, *post-kapiller* olarak başlasa da, hatırı sayılır bir hasta grubunda kombine *prekapiller* ve *post-kapiller* PHT oluşturmaktadır. PHT varlığı, KY'de mortalite ve hastaneye yatış riskinde artış anlamına gelmektedir.[34]

Bu durumun, eşlik eden SğV sistolik ve/veya diyastolik işlev bozukluğuyla da ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hemodinamik monitorizasyonla sol taraf basınçlarının düşürülmesinin, KEF-KY ile ilişkili hastaneye yatışlarını azaltabileceği gösterilmiştir.[35]

3.7. Kronotropik Yetersizlik

Kalp debisi, formüle göre atım hacmi ile kalp hızının çarpımından oluşmaktadır. Efora yeterli kalp hızı yanıtı verilememesinin kalp debisini etkilemesi kaçınılmazdır. Ventriküler diyastolik işlev bozukluğu ile karakterize DED-KY'de konu daha da önem kazanır. KEF-KY'de en ciddi ve en sık tespit edilen iki sorundan birisi kronotropik yetersizlik, diğeri de egzersizle anormal PAUB artışı yanıtıdır.[36] Kronotropik yetersizliğin, DED-KY'deki sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir.[37]

Beta blokerlerin kronotropik yanıtı küntleştirdiği bilinmektedir. Buna rağmen, klinik uygulamada DEF-KY hastaları gibi, KEF-KY hastalarına da beta blokerler sıklıkla reçetelenmektedir. Yakın zaman önce yayımlanan bir çalışmada, beta bloker tedavisinin kesilmesinin KEF-KY hastalarında egzersiz kapasitesini iyileştirdiği gösterilmiştir.[38]

3.8. Koroner Mikrovasküler İşlev Bozukluğu

Epikardiyal KAH olsun ya da olmasın, koroner mikrovasküler işlev bozukluğu KEF-KY'de oldukça sık rastlanan bir durumdur ve hastaların dörtte üçünde bildirilmektedir.[39,40] KEF-KY hastalarının özellikle egzersizle birlikte kardiyomiyosit hasarına yatkın olduğu, beraberinde NP yüksekliğinin izlendiği ve bu durumun da kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir.

3.9. Endotel İşlev Bozukluğu ve Arteriyel Sertlik

Patofizyolojisi karmaşık olan endotel işlev bozukluğu, lokal vazodilatör dengenin vazokonstriksiyona dönmesi ve buna enflamatuvar moleküllerin eklenmesi sonucu oluşmaktadır. Klinik görünümü genellikle obezite, metabolik sendrom, tip 2 DM şeklindedir. Periferik endotel işlev bozukluğunun, KY semptomlarını, egzersiz kapasitesini ve klinik gidişi kötüleştirdiği bilinmektedir.[41]

Uzun süreli endotel işlev bozukluğunun olası bir sonucu olarak, KEF-KY hastalarında arteriyel sertlik artmakta, aortik kompliyans azalmaktadır. Bu hastalarda, kan basıncının yönetimi son derece zordur ve gün içinde aşırı dalgalanmalar görülebilir. Bu durumun, volüm yükü değişikliklerine ya da vazodilatör tedaviye duyarlılığı artırması beklenen bir yan etkidir. Arteriyel sertlik arttıkça, egzersiz sırasında doluş basınçlarındaki yükselme ve kalp debisini artırmadaki yetersizlik daha belirgin hale gelmektedir.[42]

Endotel işlev bozukluğu ve arteriyel sertlik patofizyolojisinde, nebivololün, hem nitrik oksit (NO) aracılı vazodilatasyon etkisi hem de SENIORS çalışmasından konuyla ilgili gelen veriler üzerinden DED-KY hastalarında ikinci jenerasyon beta blokerlerden ayrıştığını söylemek mümkündür.

3.10. İskelet Kası ve Perifer Anormallikleri

KEF-KY hastalarında, kalp kasının yanı sıra, iskelet kaslarında mikrovasküler yatak yoğunluğu, yağ miktarı ve dağılımı açısından da bazı sorunların olduğu bildirilmektedir.[43] Özelikle kardiyak rehabilitasyon temelinde iskelet kasındaki iyileşmelerin hastaların prognozuna olumlu yönde yansıdığı düşünülmektedir.[43]

3.11. Kognitif Bozukluklar ve Depresyon

Kognitif bozukluklara KEF-KY hastalarında sık rastlanmaktadır.[44] Kognitif bozukluğa, beyin hacminde küçülmenin eşlik ettiği bildirilmiştir. Yaşlı KEF-KY hastalarında depresyonun, DEF-KY'ye kıyasla, daha sık olduğu, kognitif bozukluğun ise her iki ana fenotipte de yaklaşık aynı sıklıkta görüldüğü raporlanmıştır.[45] Kognitif bozukluk ve depresyonun kötü prognozla olan ilişkisi hastalık yaygınlığı veya öz bakım eksikliğinden kaynaklanıyor olabilir.

3.12. Tetikleyici Olay

Tüm patofizyolojik süreçler bir veya birden fazla tetikleyici veya başlatıcı ile klinikte görünür (aşikâr) hale gelirler. Ancak, HEF-KY ve KEF-KY'deki başlatıcı olay farklı olabilir. HEF-KY'de birincil tetikleyici veya başlatıcı unsur, minör miyokart hasarı ile giden bir akut ME veya kemoterapiye bağlı hasar olabilirken, KEF-KY'de başlatıcı olay genellikle kalp dışı, yani KV olmayan nedenlerden kaynaklanan ve kalbin üzerindeki yükü kaldıramadığı patolojilerdir. Olasılıkla bu nedenle, KEF-KY hastalarında KV olmayan olaylar ve ölüm sıklığı her daim yüksektir.

3.13. Akut Dekompanzasyonlar

KEF-KY'deki nispeten hızlı gelişen akut kötüleşmelerin hem KV, hem de KV dışı sebeplerle oluşabileceği akılda tutulmalıdır. KEF-KY; genel klinik görünümde, belli başlı komorbiditelerin bir arada bulunduğu ve zaman zaman belli hastalıkların akut kötüleşmeyi tetikleyebildiği bir hastalık kümesi olup, patofizyolojik olarak çoğu olguda tekil bir hastalık değildir (Şekil 2). Kontrolsüz HT veya AF gibi taşikardiler atriyumlarda ani basınç yükü oluşturup klinik tabloyu değiştirebilirler. Enfeksiyon, eşlik eden iskemi, böbrek işlev bozukluğu, anemi gibi durumlar da tek başına veya birlikte klinik kötüleşme nedeni olabilirler. Bu kompleks patofizyolojinin şu ana dek tek bir ilaçla sağaltımına yönelik yaklaşımlar hep başarısız olmuştur. Ancak, 'akıllı diüretikler' olarak adlandırılan ve patofizyolojik yolağın birkaç noktasında etkili olabilen SGLT-2 inhibitörleri bu durumu değiştirmiştir.

4. KLİNİK PREZENTASYON VE FENOTİPLER

Bir klinik sendrom olan KY'nin klinik evrelemesinde KV risk faktörlerinin varlığı ilk evre olarak kabul edilir (Evre A: KY için riskli dönem). Araya miyokardit, peripartum KMP gibi ani gelişen bir durum girmediyse, KY gelişiminin büyük çoğunluğundan bu risk faktörleri (HT, DM, obezite, KV hastalık, kardiyotoksik ajan vb.) sorumludur. KY'nin hemen öncesindeki dönemi tasvir eden Evre B'den (*gizli KY*), klinik KY olan Evre C'ye geçişteki anahtar ayırım ise semptom ve bulguların tabloya eşlik etmesidir. SV EF değerinden bağımsız olarak KY tanısı için tüm hastalarda semptom ve bulguların olması mutlak şarttır.

EF değerini esas alan güncel DEF-KY, HEF-KY ve KEF-KY sınıflaması aslında tedavi yaklaşımı ve klinik seyir hakkındaki kararlarımızı, öngörülerimizi kolaylaştırmaya yönelik fenotipik (kategorik) bir tanımlamadır. Hasta, bu sınıflardan hangisine dâhil olursa olsun, Evre C veya Evre D klinik bulgularıyla karşımıza çıkabilir. EF değerine göre yapılan fenotipik sınıflamada hiçbir EF değerinin hastayı daha önemli veya önemsiz kılmayacağı bilinmelidir.

KY'nin seyrindeki değişimi yakalamak için iki ana yöntem vardır ve her ikisi de birbirini tamamlayıcıdır. Bunlardan biri kalbin yapısal özeliklerinde ve işlevlerindeki bozulma, diğeri semptom ve bulgulardaki ilerlemedir. KY'nin EF anlamında seyri; iyileşme, bozulma veya değişmeme (*remisyon*) şeklinde olabilir (Şekil 1). Klinik seyir her zaman EF değişikliğiyle paralel gitmeyebilir. Klinik durum, hastaneye yatış ve mortalite riski hakkında en az EF değişimi kadar ön gördürücüdür.[3] KY hastasına bakış açısı, sadece hastasının görüldüğü, durumunun tespit edildiği ana göre değil, klinik izlemde hangi yöne gidebileceği hususunda da geliştirilmelidir.

İdeal bir fenotipleme için; kalbin yapısal/işlevsel parametreleri ve klinik bulgular kadar biyobelirteçlerin, ileri KV görüntüleme yöntemlerinin, çevresel karakteristiklerin, genomik ve epigenetik özelliklerin de dâhil edildiği fenomik haritalamaların yapılması ve fenotipe göre farklı prognozlar ile uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi gerekmektedir.[46,47] Yapay zekâ ile büyük verilerin algoritmik analizi sayesinde yakın gelecekte yeni fenotipik karakterlerin tespiti mümkün olabilecektir.[48] Henüz klinik araştırmalarla desteklenmemiş olsa da, bugün için etiyoloji/patofizyoloji ve klinik prezentasyonu temel alan anektodal fenotiplemeler klinik perspektif kazandırmak maksadıyla kullanılmaktadır.

4.1. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Fenotipler

Bu bölümde ciddi kapak hastalıkları, konstriktif perikardit, izole SğV yetersizliği ve yüksek debili durumlar (anemi, tiroid hastalıkları) gibi sekonder KY'ler hariç tutularak fenotipler tanımlanacaktır.

Etyoloji/patofizyolojiye göre fenotipler (Şekil 3):

1-Yaygın görülen metabolik fenotip; kilolu veya obez, tip 2 DM, HT, hiperlipidemi bulunan hastalardır.
2-KAH ile birlikte olan fenotip; iskemik etiyolojinin baskın ve/veya rezidüel iskeminin olduğu fenotiptir.
3-PHT ve SğV yetersizliği olan fenotip.
4-AF fenotipi; KY'nin gelişmesinde ve klinik durumun bozulmasında AF'nin ön planda olduğu hastalar.
5-SVH ile birlikte olan hipertansif kalp hastalığı fenotipi.
6-Spesifik KMP fenotipi

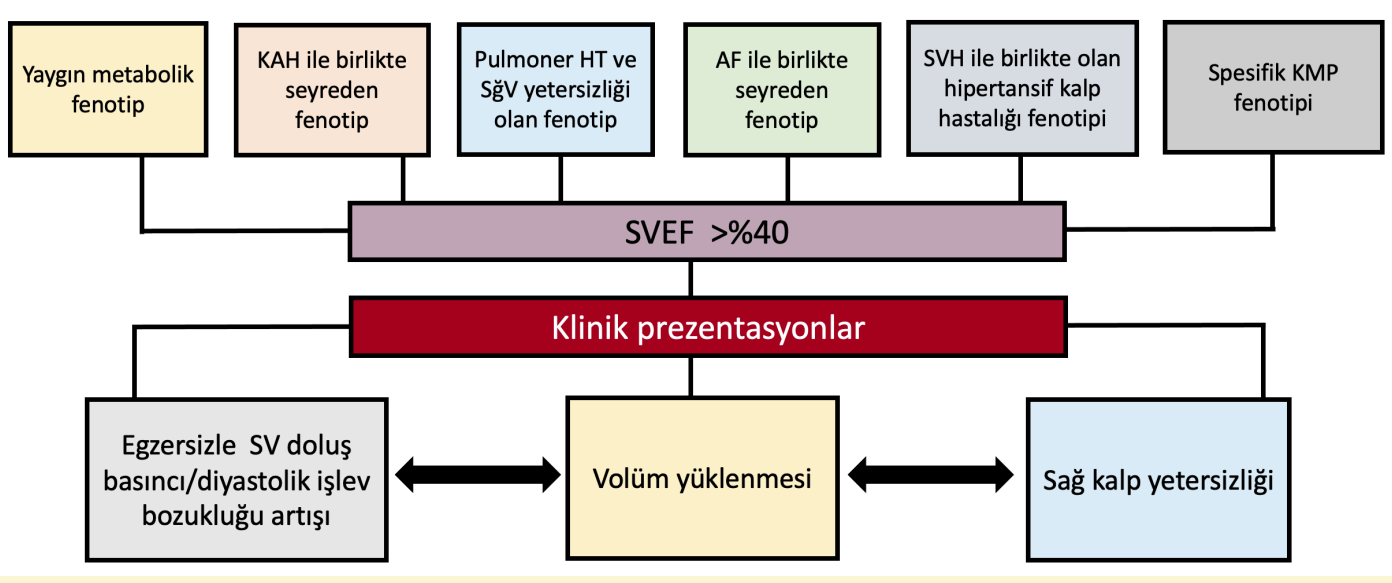
KEF-KY oldukça heterojen bir grubu temsil ettiği için, hastaları etiyolojik açıdan tek bir fenotipe konumlandırmak mümkün değildir. Bazı hastalarda farklı fenotiplerin karakteristik özellikleri bir arada görülebilir. Yine de etiyoloji/patofizyolojiye göre yapılan fenotip ayrımı tedavi yaklaşımlarının önceliği açısından yol gösterici olabilmektedir (Şekil 3).

Klinik prezentasyona göre fenotipler:

1-Egzersizle SV doluş basıncının/diyastolik işlev bozukluğunun arttığı fenotip: Diyastolik işlevlerdeki bozulma egzersiz sırasında[49,50] geliştiği için bu fenotipi tespit etmek kolay değildir. Bu hastalarda sistemik konjesyon bulgularından ziyade egzersizle gelişen nefes darlığı ön plandadır ve nadiren hastaneye yatma ihtiyaçları olur. Klinik tanı için; SVH, SA dilatasyonu, egzersizle SV doluş basıncındaki artış/diyastolik işlev bozukluğunu invazif[49,50] veya non-invazif (diyastolik stres ekokardiyografi) testlerle[51,52] değerlendirmek gerekir. NP düzeyinin yükselmesi tanıda yardımcı olabilir ancak normal çıkması tanıyı dışlamaz. Bu fenotipteki KEF-KY hastalarının N-terminal pro-beyin natriüretik peptit (NT-proBNP) düzeyleri genellikle normal veya hafif yüksektir, mortalite veya morbidite riskleri düşüktür.[49,53,54]

2-Volüm yüklenmesi ile seyreden fenotip: Egzersiz entoleransı ve dispnenin yanı sıra volüm yüklenmesini gösteren klinik bulgular (pretibiyal ödem, boyun ven dolgunluğu, sıklıkla pulmoner raller) tabloya eşlik eder. Çoğunlukla hastaneye yatışları vardır. NP düzeyleri genellikle yüksektir.[55] Tanısı kolay gibi görünmekle birlikte kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve/veya obezitesi olan hastalarda tanının gecikme ihtimali vardır.

3-Sağ KY bulguları ve/veya PHT'nin eşlik ettiği fenotip: KEF-KY hastalarında PHT'nin (grup 2 PHT) varlığı ve bunun grup 1 PHT'den ayrımının yapılması önemlidir. İki durumda da, hem SV EF normal sınırlarda hem de diyastolik işlev bozukluğu olabilmektedir.[56] PHT'nin eşlik ettiği KEF-KY fenotipi diyebilmek için KY semptom ve bulguları, SV EF ≥%50, PAUB >15 mm Hg olması ve pulmoner damar direncinin >2.5 wood ve/veya transpulmoner gradyanın >12 mm Hg olması beklenir.[57,58] Bazı hastalarda, SV doluş basıncındaki artışa (PAUB artışı) pulmoner arteriyel vazokonstriksiyon ve/veya pulmoner vasküler yeniden şekillenmenin de eklendiği, yani pulmoner venöz hipertansiyona pulmoner arteriyel hipertansiyonun eşlik ettiği (*pre-* ve *post kapiller*) gözlenmiştir.[59] PHT olanlar sağ KY'ye eğilimlidir ve SğV hipertrofisi/



Şekil 3. Etiyoloji/patofizyoloji/komorbiditeye göre DED-KY fenotipleri
AF, atriyal fibrilasyon; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KMP, kardiyomiyopati; SV, sol ventrikül; SVH, sol ventrikül hipertrofisi; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

disfonksiyonu gelişenlerde prognoz daha kötüdür.[48,60] KEF-KY hastalarının bazılarında klinik prezentasyonlar arasında zaman içinde birbirine geçişlerin olabileceği unutulmamalıdır (Şekil 3).

4.2. Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Fenotipler

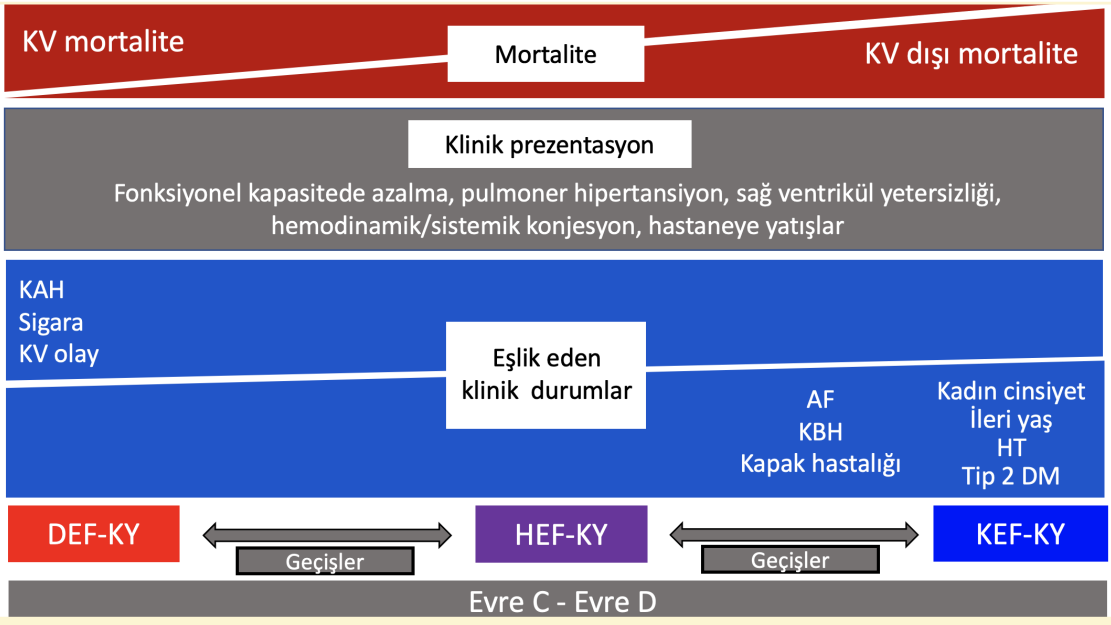
HEF-KY, heterojen, farklı klinik seyir gösterebilen ve tedavi algoritması henüz netleşmemiş bir fenotipdir. Arafta kalan ya da ortanca diye de adlandırılan HEF-KY'nin karakteristik klinik özellikleri konusunda bilgiler sınırlıdır. Bu fenotipin sadece kategorik bir ayrım mı olduğu veya iki yönlü geçişler gösterebilen bir ara tip mi olduğu zamanla daha iyi aydınlanacaktır (Şekil 4).

Etiyoloji/patofizyolojiye göre baktığımızda HEF-KY hastalarında iskemik kalp hastalığı prevalansı DEF-KY ile benzer, KEF-KY hastalarından yüksektir.[61-63] İskemik kalp hastalığı olan HEF-KY hastalarının çoğu iki yöne de geçişler gösterebilmektedir (Şekil 1). Miyokart iskemisinin giderildiği durumlarda KEF-KY'ye, yeni miyokardiyal iskemik atak geçirildiğinde ise daha çok DEF-KY'ye evrilmektedir.[64] Bu durum HEF-KY hastalarında rezidüel iskeminin daha sık olduğunu düşündürmektedir. Kapak hastalığı HEF-KY'de KEF-KY'ye göre daha az, DEF-KY ile benzer orandadır.[65] AF, DM ve HT prevalansı DEF-KY ile KEF-KY arasında bir oranda görülmektedir[65-69] (Tablo 2).

HEF-KY hastaları KEF-KY hastalarından daha genç ve kadın cinsiyet oranı daha düşüktür. DEF-KY hastalarına göre ise daha yaşlı ve kadın hasta oranı daha yüksektir.[61,70,71] SV EF değeri yükseldikçe kadın cinsiyet oranı da artmakta ancak kadın cinsiyete özgü karakteristiklerin sıklığı (obezite, HT ve kronik böbrek hastalığı daha çok, DM ve KAH daha az) değişmemektedir.[72,73] Kadınlar cinsiyetlerine özgü olarak erkeklerden farklı hemodinamik ve kardiyak yeniden şekillenme karakteristikleri göstermektedir.[3] Kadınlarda vasküler yatak HT'ye daha belirgin tepki vermekte, arteriyel sertleşme daha sık gelişmektedir.[46,74] Kadınların SV kavitesi daha küçüktür ve istirahatte ventrikül sertliği daha fazla, doluş basıncı daha yüksek ve atım volümleri daha azdır.[73,75] Ventriküler yeniden şekillenme kadınlarda ve erkeklerde farklı seyreder. Kadınlarda konsantrik hipertrofi ön planda iken erkeklerde daha çok eksantrik hipertrofi gelişir.[73,75,76] KY'den bağımsız olarak kadınların SV için normal EF değerleri erkeklerden daha yüksektir.[4] Bununla birlikte doku Doppler ölçümlerinde sistolik fonksiyonları daha kötü çıkmaktadır.[48,74] Kadınlarda KY semptom ve bulguları daha belirgin olmakta ve yaşam kalitesi daha çok bozulmaktadır.[73] Bunda kadınların egzersiz halinde kardiyak rezervlerinin daha düşük ve periferik oksijen ekstraksiyonunun daha az olmasının katkısı vardır.[75] Kadınlarda egzersiz pik VO_2 değeri erkeklerden yaklaşık %20-30 daha düşüktür.[77] Tüm bu bulgular KY sendromu içerisinde, EF'den bağımsız olarak, kadın cinsiyetin ayrı bir fenotip olarak tanımlanabileceğini akla getirmektedir.

HEF-KY hastalarında NP düzeyleri DEF-KY'den daha düşük KEF-KY ile benzerdir.[65] DED-KY hastalarında NP'lerin seyri özel anlam taşır. EF'ye göre karşılaştırıldığında her üç fenotip içerisinde mortalite riski DEF-KY hastalarında daha yüksek çıkarken, NT-proBNP düzeyi analize eklendiğinde, EF'den bağımsız olarak, hem KEF-KY hem de HEF-KY hastalarında NT-proBNP düzeyi yükseldikçe mortalitenin de arttığı belirlenmiştir.[78,79] EF ile yapılan ayrım NT-proBNP düzeyi yüksekse önemini kaybetmektedir. Diğer iki fenotipe de geçiş gösterebilen HEF-KY hastalarında EF değerindeki değişimden çok NP düzeyinin artması veya azalması daha geçerli bir risk göstergesi olarak görünmektedir.[79] Ayrıca, NT-proBNP kılavuzluğunda yapılan tedavi yaklaşımlarından DEF-KY hastalarına benzer şekilde HEF-KY hastalarının da fayda gördüğü, KEF-KY hastalarında ise NP yüksekliği risk göstergesi olmasına rağmen NT-proBNP kılavuzluğundaki tedavi yaklaşımlarının başarılı sonuç vermediği raporlanmıştır.[80]

Günlük klinik uygulamada basit bir anlatımla HEF-KY'nin etiyolojik/patofizyolojik olarak DEF-KY fenotipine daha yakın olduğu söylenebilir.[81] Klinik prezantasyon olarak ise, HEF-KY'yi diğer iki fenotipten net sınırlarla ayırmak mümkün değildir ve spesifik bir klinik karakteristiği yoktur. Klinik prezantasyonları KEF-KY'ye



Şekil 4. Kalp yetersizliğinde fenotipler
AF, atriyal fibrilasyon; DEF-KY, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; DM, diabetes mellitus; HEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; HT, hipertansiyon; KAH, koroner arter hastalığı; KBH, kronik böbrek hastalığı; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KV, kardiyovasküler.

daha benzer olmakla birlikte, HEF-KY hastaları KEF-KY ve DEF-KY hastalarına göre daha az semptomatik, daha az diüretik ihtiyacı ve daha az komorbiteye sahiptirler[11,82] (Şekil 4).

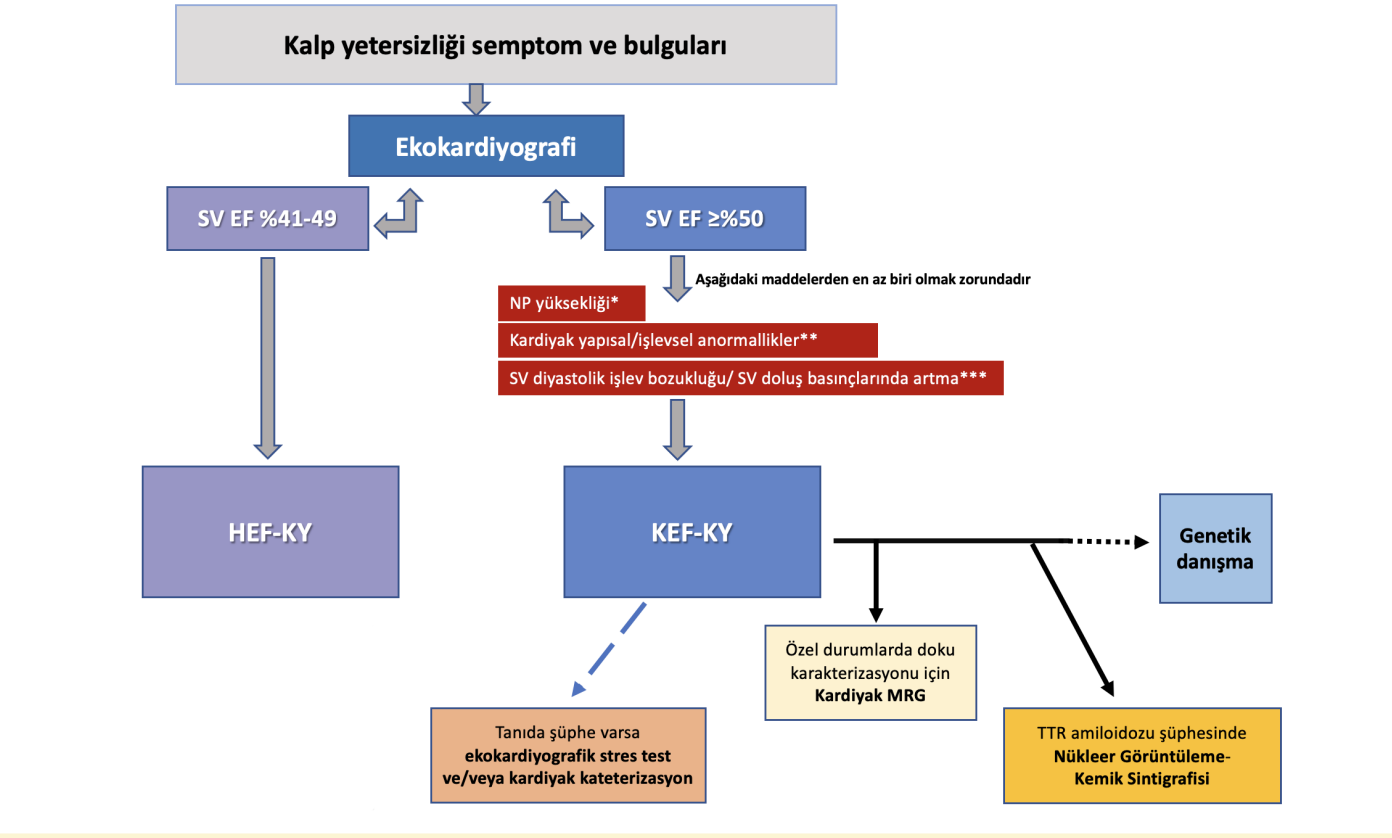
5. TANI

5.1. Genel Tanısal Yaklaşım

KEF-KY hastaları üzerinde yapılan birçok çalışmada 'korunmuş EF' tanımlaması yıllar içinde değişkenlik göstermiş, bir kısmında >%40,[83,84] bir kısmında ≥% 45,[85-87] bazılarında ise ≥%50 KEF-KY kriteri olarak alınmıştır.[88] İlk olarak 2013 ACC/AHA KY kılavuzunda EF %41-49 arasında olan hastalar SEF-KY ve EF ≥%50 olan hastalar KEF-KY olarak tanımlanmış, 2016 ESC KY kılavuzunda aynı sınıflama korunmuş, 2021 yılında yayınlanan Evrensel KY Tanımlamasında EF %41-49 arasında olan hastalar HEF-KY olarak sınıflanmıştır (Tablo 1).[1-3] Kılavuzların, özellikle EF'si %41-49 aralığındaki hasta grubuna yeni tanımlama yapmasının ana nedeni, bu hasta grubunun karakteristik özelliklerinin, patofizyolojilerinin ve tedavi yanıtlarının belirlenmesini sağlamaktır.

KY semptom ve bulguları olan hastalarda ekokardiyografide SV EF'sinin %41-49 arasında bulunması HEF-KY tanısı konması için yeterlidir.[4] Bu hastaların fenotipi daha çok DEF-KY hastalarıyla benzeştiği için çoğu zaman ek araştırmaya ihtiyaç kalmaz. KEF-KY tanısında ise durum biraz daha farklıdır. KY semptom ve bulguları olan hastalarda ekokardiyografide SV EF'sinin ≥%50 olması tanı için yeterli değildir. KEF-KY tanısı için; semptom/bulgu ve EF ≥%50 kriterlerine ek olarak NP yüksekliği, SV diyastolik işlev bozukluğu ve SV doluş basıncı artışıyla uyumlu kardiyak yapısal/işlevsel anormalliklerin objektif kanıtlarının bulunması gereklidir (Şekil 5).[4] NP ölçümü ve diyastolik işlev bozukluğu/SV doluş basınçlarında artış parametrelerini içeren ayrıntılı ekokardiyografi ile tanının tam kesinleştirilemediği olgularda invazif olarak SV doluş basınçlarının değerlendirilmesi gerekebilir.

KEF-KY hastalarda fenotipler oldukça heterojen olduğu için strain görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve nükleer görüntüleme gibi alternatif tanı yöntemlerinin kullanılması gerekebilir. Etiyoloji bilinmiyorsa doku karakterizasyonu için kardiyak MR görüntüleme çok önemli bilgiler sağlar. Kalın miyokarda sahip KEF-KY hastalarında transtiretin (TTR) amiloidozundan şüpheleniyor ve TTR amiloidozunun 'kırmızı bayrak' bulgularından en az biri varsa, bu hastalarda serum ve idrar immunofiksasyon ve serum hafif zincirlerine bakılmalı, AL dozu dışlandıktan sonra nükleer görüntüleme ile kemik sintigrafisi yapılmalıdır. SPECT ile Tc-99m işaretli pirofosfat (PYP), Tc-99m işaretli 3,3-difosfono-1,2-propanokarboksilik asit (DPD) veya Tc-99m işaretli hidroksimetilen difosfonat (HDMP) sintigrafisinde grade II-III kardiyak tutulum olan olgularda TTR amiloidozu düşünülmeli ve genetik analiz yapılmalıdır.[4] DED-KY hastalarında genel tanısal yaklaşım algoritması Şekil 5'de özetlenmiştir.



Şekil 5. DED-KY tanısal algoritma

HEF-KY, hafif düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; SV, sol ventrikül; SV EF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu.

* NT-proBNP >125 pg/mL (sinus ritminde) veya >365 pg/mL (atriyal fibrilasyon) veya BNP >35 pg/mL (sinus ritminde) veya >105 pg/mL (atriyal fibrilasyon)

** Sol atriyal volüm endeksi >34 mL/m^2 (sinus ritminde) >40 mL/m^2 (atriyal fibrilasyon), Sol ventrikül kütle endeksi erkekte >115 g/m^2, kadında >95 g/m^2, rölatif duvar kalınlığı >0.42

***İstirahat E/e' >9, pulmoner arter pik basıncı >35 mmHg, istirahatte TY hızı >2.8m/sn

5.2. Multimodal Görüntüleme

5.2.1. Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

HEF-KY hastalarında tanı KEF-KY'ye göre daha basit, genel olarak DEF-KY hastalarındaki gibidir. En önemli görüntüleme yöntemi transtorasik ekokardiyografidir. KY semptom ve bulguları olan hastalarda ekokardiyografide SV EF'sinin %41-49 arasında ölçülmesi tanı için yeterlidir. Altta yatan etiyolojiyi araştırmak için yapılması gereken ek görüntüleme yöntemleri tüm KY fenotiplerinde olduğu gibidir (Tablo 3).

5.2.2. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

Genelde HT, DM ve obezitesi olan yaşlı hastalarda daha sık görülen KEF-KY, SVH ile yakından ilişkilidir. KEF-KY'nin temel patofizyolojisi; hemen tüm KY tiplerinde kötü prognozla ilişkili olan diyastolik işlevlerin bozulmasıdır. Diyastolik işlevlerin değerlendirmesi kolay olmamakla birlikte, birçok belirleyicisi vardır. SV diyastolik işlev bozukluğunun belirlenmesi ve derecelendirilmesi, SV dolum paterni ve miyokardiyal deformasyon görüntülemesi yöntemlerine dayanır.[89-91]

Tablo 3. Kalp yetersizliği etiyolojisine göre yapılması önerilen görüntüleme yöntemleri

Kalp yetersizliği nedeni	Özgün görüntüleme yöntemi
Koroner arter hastalığı	Koroner anjiyografi, koroner BT anjiyografi Stres görüntüleme testleri (EKO, nükleer görüntüleme, kardiyak MR)
Hipertansiyon	Renal arter görüntülemesi
Kapak hastalığı	Ekokardiyografi (tanstorasik, transözofageal, 3-boyutlu, stres ekokardiyografi)
Aritmiler	Holter EKG, elektrofizyolojik çalışma
Kardiyomiyopatiler	Kardiyak MR (tüm KMP'lere)
Restriktif KM	Sağ-sol kateterizasyon
Takotsubo KM	Kardiyak MR - koroner anjiyografi
Doğumsal kalp hastalıkları	
Konjenital düzeltilmiş/ onarılmış BAT	Kardiyak MR
Şant lezyonları	
Onarılmış Fallot tetralojisi	
Ebstein anomalisi	
Enfeksiyonlar	
Viral miyokardit	Kardiyak MR, EMB
İnfiltratif	
Amiloidoz	Kardiyak MR, kemik sintigrafisi, PET-BT, EMB
Sarkoidoz	Kardiyak MR, toraks BT, FDG-PET,EMB
Neoplastik hastalıklar	Kardiyak MR, EMB
Depo hastalıkları	
Hemokromatozis	Kardiyak MR (T2 görüntüleme)
Fabry hastalığı	Kardiyak MRG (T1 haritalama)
Endomiyokardiyal hastalık	
Radyoterapi	Kardiyak MR
Perikardiyal hastalık	
Kalsifikasyon	Toraks BT, kardiyak MR, sağ-sol kateterizasyon
İnfiltratif	

Diyastolik işlevlerin doğru değerlendirilmesi için; öykü, fizik muayene, EKG, akciğer grafisi, laboratuvar bulguları ve multimodal görüntüleme birlikte kullanılmalıdır. Ekokardiyografi, kardiyak MR, nükleer görüntüleme, bilgisayarlı tomografiyi içeren multimodalite görüntüleme yaklaşımı, tanıda oldukça faydalı olmasına rağmen, ekokardiyografi diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde ilk, en kolay ulaşılabilir ve pratik olan görüntüleme yöntemidir. İnvazif yöntemlerle SV diyastolik özellikleri ve basınçlarının değerlendirilmesi pratik bir uygulama değildir.[4]

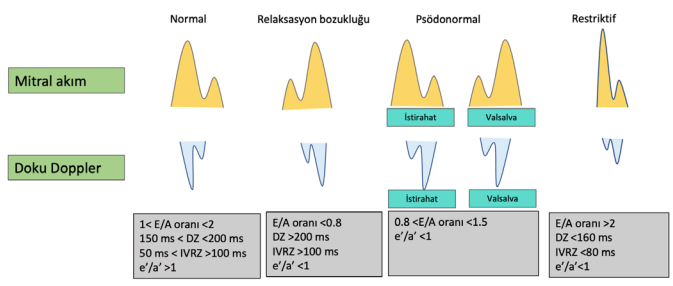
5.2.2.1. KEF-KY'de ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), invazif olmayan, kolay ulaşılabilen, düşük maliyetli bir görüntüleme yöntemi olması ve KY'de kötü prognozu öngördürebilecek birçok güçlü belirteci sunabilmesi nedeniyle KEF-KY tanısında tercih edilmesi gereken ilk görüntüleme yöntemidir.[92,93] SV ve SA boyutları, sağ ve sol ventrikül kontraktilitesi, mitral ve triküspit kapağın spektral Doppler özellikleri, pulmoner ven akımı, tahmini pulmoner arter basıncı, mitral kapak anülüsünün doku Doppler görüntüleme özellikleri dahil olmak üzere diyastolik özellikleri değerlendirmek için kapsamlı bir iki boyutlu (2D) ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.[93,94]

Sol ventrikül doluşunun değerlendirilmesi

SV gevşemesi, SV ve SA kompliyansı, mitral kapak, viskoelastisite, SV-SğV etkileşimi, atriyal kasılma, elektrik sistemi ve perikardiyal kısıtlama ile değerlendirilir. SV dolumu temel olarak hem sürekli dalga (CW) hem de PW Doppler teknikleri ile değerlendirilebilir. SV dolumunu değerlendirmede yaygın olarak kullanılan Doppler parametreleri; SV izovolümik gevşeme zamanı (IVRT), diyastolde (E dalgası) ve atriyal kontraksiyonda (A dalgası) erken pik mitral akım hızı, mitral deselerasyon zamanı (mitral DT) ve mitral A dalga hızının süresidir.[95]

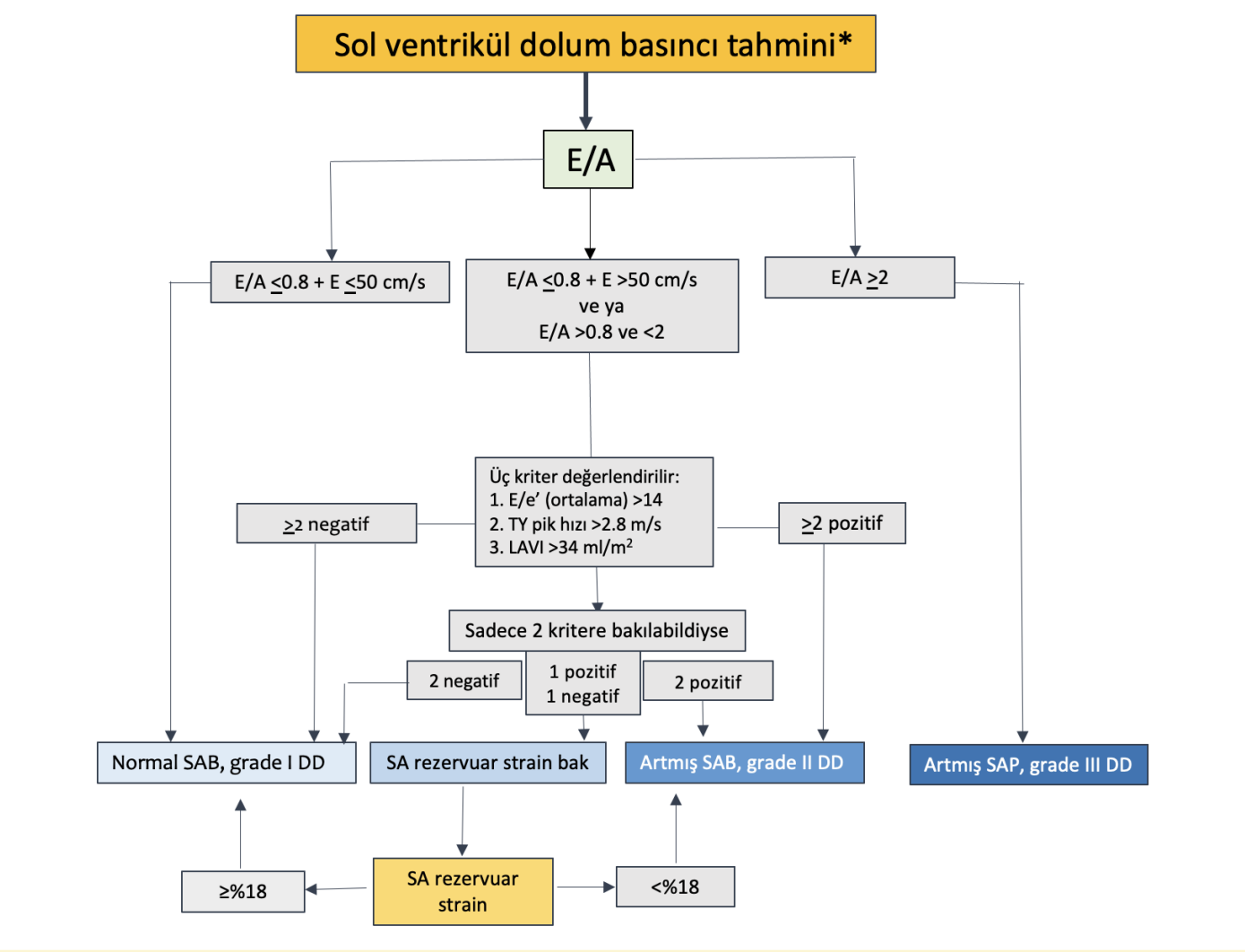
SV gevşeme hızı ve SV kompliyansı, SV dolumu ve SV diyastolik işlevlerini gösteren basınçları değerlendirmede önemlidir. SV'nin erken diyastolik dolumu sırasında, gevşeme hızlıdır ve bu da emme etkisine yol açar. Tüm kardiyak patolojilerde SV gevşeme hızının azalması ilk bulgu olarak öne çıkar. Normal SV EF'sine rağmen, SV izovolümik kasılma ve ejeksiyon süreleri uzar. Ayrıca, bozulmuş SV gevşemesi, aort kapağının kapanmasından sonra SV basıncında daha yavaş bir düşüşe neden olarak mitral kapağın açılmasında gecikmeye ve erken diyastolik dolum hızının azalmasına neden olur. Diyastaz periyodu sıklıkla kaybolur ve optimal diyastol sonu hacmine ulaşmak için atriyal kontraksiyonda daha fazla hacim gerekir. Fizyolojideki tüm bozulmalar, diyastolik dolum için ayrılan zamanın azalmasına ve SV dolum paterninin değişmesine neden olur. Bu bozulmuş gevşeme dolum paternine sahip hastaların çoğu genellikle normal dolum basınçlarına sahiptir ve asemptomatiktir.[94-96] Diyastolik işlev bozukluğunun ilerlemesiyle birlikte, atriyal kasılma fazı sırasında SV kompliyansı azalır ve SV gevşemesi bozulur. Azalan kompliyans, ortalama SA basıncını ve boyutlarını arttırır. Artan SA basıncı, daha yavaş SV gevşeme hızına rağmen mitral kapağın erken açılmasına ve daha yüksek verici akış hızına neden olur, bu nedenle SV dolum paterni normal olarak izlenebilir. Bu 'psödonormal' SV dolumuna sahip



Şekil 6. Mitral anülüsün mitral akım ve Doku Doppler örnekleri
DZ, Deselerasyon zaman; IVRZ, İzovolumik relaksasyon zamanı

hastalar, KY semptomları ve azalmış egzersiz kapasitesi yaşayabilir.[94,96,97] SV kompliyansında ciddi bozulma ile birlikte SV basıncında belirgin yükselme atriyal dilatasyona ve KY'ye neden olur. Erken diyastolik dolum belirgin ve anlamlı hale gelir. Geç diyastolik doluş azalır ve süresi kısalır (restriktif dolum paterni). Kısıtlayıcı dolum paternleri olan hastalarda SV kompliyansında ciddi azalma vardır ve SA basıncında belirgin yükselme ani, hızlı ancak erken sona eren erken diyastolik doluma (kısa mitral DT) yol açar. Kısıtlayıcı dolumu olan hastalar genellikle KY semptomları nedeniyle kötü prognoza ve azalmış fonksiyonel kapasiteye sahiptir. Kısaca transmitral akım Doppler değerlendirmesi normal, bozulmuş gevşeme, psödonormal ve restriktif dolum olarak derecelendirilir (Şekil 6). Transmitral Doppler bulguları, SV dolum basıncı ile U şeklinde bir karşılıklı ilişkiye sahiptir. Bu nedenle normal ve psödo-normal paternleri ayırt etmek ek ekokardiyografik parametrelerin değerlendirilmesini gerektirir.[90] SA doluşunu tahmin etmede kullanılan ekokardiyografik parametreler Şekil 7'de gösterilmiştir.

Mitral anülüsün Doku Doppler görüntülemesinin değerlendirilmesi
Mitral anülüsün doku Doppler değerlendirmesi, normal ve bozulmuş SV dolumunu ayırt etmeyi kolaylaştırır. Pik mitral E dalga hızının mitral anülüs hızına oranı en çok kullanılan parametredir (E/e´). Ayrıca mitral anülüs e'/a' oranı da değerlendirilebilir ve relaksasyon bozukluğu olan hastaların çoğunda bu oran >1'dir. Öte yandan 'psödonormal' dolum paternli hastalarda e'/a' oranı <1 olacaktır. E/e' oranının kardiyak sonlanım noktaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[93,98,99]



Şekil 7. Sol atriyum basınçlarını tahmin etmede kullanılan ekokardiyografik parametreler
* Bu algoritma AF, KRT, SğV pacing, LBBB, ciddi MY-mitral darlığı, mitral protez/tamiri, hipertrofik; KMP, SV destek cihazı, yüksek debili KY'de kullanılamaz.
DD, diyastolik, işlev bozukluğu; LAVI, sol atriyum volüm indeksi; SAB, sol atriyum basıncı; TY, triküspit yetersizliği.

Pulmoner venöz akımın değerlendirilmesi

Pulmoner venöz akım hızı değerlendirmesi, PW Doppler örneğinin, apikal-dört boşluk görüntüde sağ üst pulmoner vene yerleştirilmesiyle yapılır. Pulmoner venöz akım değerlendirmesi, SA'nın dolum dinamiklerini yansıtmak için kullanılabilir. Pulmoner ven akımının Doppler değerlendirmesinin kullanımı, hastaların yaklaşık %85'inde yüksek kalitede PW Doppler transtorasik kayıtların alınabildiği belirtilmesine rağmen, tekrarlanabilirliği ve görüntü kalitesi nedeniyle günlük pratikte oldukça zor bir uygulamaya sahiptir.[100-104]

Sol atriyal fonksiyon ve remodeling'in değerlendirmesi

Ekokardiyografi, SA boyutunu, alanını ve hacmini belirlemede çok faydalıdır. SA boyutu artışı, genellikle yüksek SA basıncı ve anormal dolum paternleri ile ilişkilidir. Günümüzde, maksimum SA hacminin olumsuz kardiyak olaylarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir ve ölçümü kılavuzlar tarafından önerilmektedir. Normal SA boyutlarının saptanması, normal SA ortalama basıncını gösterir. SA'nın minimum hacminin PAUB ile bağıntılı olduğu da gösterilmiştir.[93,105-107]

Atriyal hacim ve kompliyans, SA yeniden şekillenmesine ve işlev bozukluğuna neden olacak olan SV diyastolik işlevleriyle doğrudan ilişkilidir. SA hacmi artışı, kronik SV diyastol sonu basınç yükselmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. SA hacmi, apikal 4- ve 2-boşluk görüntülerden hesaplanmalı ve vücut yüzey alanına endekslenmelidir. Maksimum SA hacmi daha sık kullanılsa da, minimum SA hacmi de önemli prognostik ve tanısal bilgiler sağlayabilir. 2D ekokardiyografi ile SA volüm indeksi için üst normal sınır 34 mL/m^2 olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı popülasyonun %10'unda SA hacmi >34 mL/m^2 saptanabilir. SA hacminde genişleme, KEF-KY'li hastalarda yaygın olarak gözlenir ve KV risk artışıyla ilişkilidir. Bu nedenle, kesin veya şüpheli KEF-KY olan tüm hastalarda SA volüm indeksi ölçülmelidir. KEF-KY hastalarının tanı ve prognozunda SA strain de önemli bir rol oynar. Mevcut öneri, KEF-KY hastalarında tanı ve prognoz için SA volüm indeksini SA rezervuar strain'iyle birlikte kullanarak SA işlevlerini değerlendirmektir. Görüntü kalitesi kötü olan ve AF ritmindeki hastalarda SA rezervuar strain kullanılmamalıdır.[93,106,108–112]

Triküspit kapak akımı ve pulmoner arter basıncının değerlendirilmesi

Pulmoner arter (PA) sistolik ve diyastolik basınçlarının ekokardiyografi ile tahmin edilmesi, SV diyastolik işlev bozukluğunun belirlenmesinde çok yardımcıdır. Diyastol sonu pulmoner yetersizlik oranı PA diyastolik basıncını tahmin etmek için, triküspit kapak yetersizliği jetinin maksimum hızı PA sistolik basıncını tahmin etmek için kullanılır. Tahmini hesaplamada SVB'yi değerlendirmek ve eklemek oldukça önemlidir. SVB değerlendirmesi, SğA basınç tahminiyle yapılır. SğA basıncını değerlendirmek için vena kava inferiyor boyutu ve solunumla kollapsının derecesi, hepatik venöz Doppler paterni kullanılır. Pulmoner arter diyastolik basıncı, pulmoner vasküler hastalık yokluğunda ortalama SA basıncını yansıtabilir. Ciddi diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda yüksek SA basıncı ile ilişkili artmış sistolik PA basınçları olacaktır.[4,89,93,113,114]

Sol ventrikül boyutlarının ve sistolik işlevlerin değerlendirilmesi

SV diyastolik işlev bozukluğu olan hastalarda konsantrik veya ekzantrik hipertrofi yaygındır. Normal aralıkta olan SV kütlesi ve rölatif duvar kalınlığı , normal bir SV geometrisini gösterir. Yüksek SV kütlesi ve rölatif duvar kalınlığı, konsantrik hipertrofiyi düşündürür. Normal SV kütlesine sahip ancak rölatif duvar kalınlığının artmış olması durumu, konsantrik remodeling olarak tanımlanır. Hem konsantrik yeniden şekillenme hem de hipertrofi, KV morbidite ve mortalite artışıyla ilişkilidir ve ekzantrik hipertrofi ile birlikte KEF-KY hastalarında yaygın olarak gözlenir. Genel olarak, SVH'nın en sık nedeni HT'dir, ancak diğer hipertrofi nedenleri de akılda tutulmalıdır. SVH'nin etiyolojisi belirsiz olduğunda ve özellikle ekokardiyografik görüntüler altta yatan patolojiyi sonuçlandırmak için yetersiz olduğunda, kardiyak MR, SV yapısının daha doğru değerlendirilmesi ve daha kesin tanı için çok faydalıdır.[4,90,93,113,115,116]

Strain görüntüleme

Deformasyon görüntüleme; KEF-KY hastalarında ek ve daha iyi prognostik bilgi veren, tekrarlanabilir ve değerli bir araç olarak geliştirilmiştir. KEF-KY hastalarının yarısından fazlasında global longitudinal strain'in (GLS) azaldığı, SVH olan hastalarda, sistolik işlevi korumak için bir telafi mekanizması olarak sirkumferansiyal strain ve apikal rotasyonun arttığı gösterilmiştir. GLS için sınır değer -%16'dır. Ayrıca, speckle tracking strain görüntüleme, erken ve diyastolik strain oranlarını değerlendirerek diyastolik işlev analizi yapma için fikir verebilecek, faydalı bir yöntemdir. Diyastolik işlevlerle çok yakından ilişkili olan miyokardiyal *elongasyon* ve *untwisting* oranını yansıtır. Bu yöntem stres ekokardiyografi ile birleştirilebilir ve böylece ek prognostik bilgi sağlar. SV deformasyon paterninin analizi de ayırıcı tanıda çok faydalı olabilir. Kardiyak amiloidozlu hastalarda apikal korunma yaygın olarak gözlenirken, septumun longitudinal işlev bozukluğu asimetrik septal hipertrofik KMP için tanısal olabilir.[117-119]

Ekokardiyografi ile diyastolik stres testi

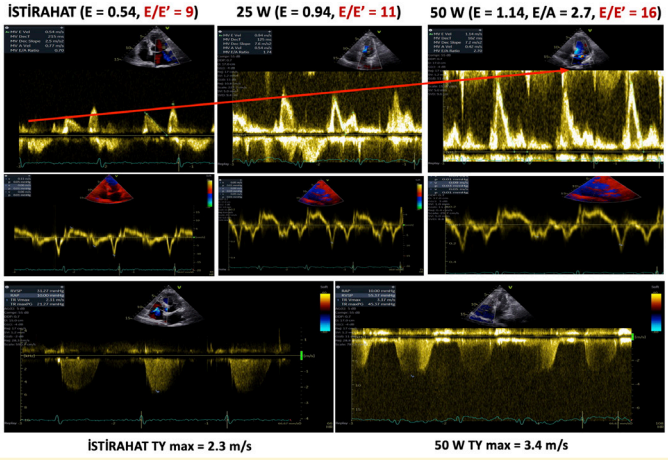
KEF-KY hastalarında, SV dolum basıncı bulgularını göstermede istirahat ekokardiyografisi yetersiz kalabilir ve egzersizle diyastolik hemodinamiklerin değişmesi daha duyarlı bir değerlendirme sağlayabilir.[120] Diyastolik stres ekokardiyografi sırtüstü bisiklet veya koşu bandı egzersiz protokolü kullanılarak yapılabilse de, egzersiz testi boyunca sürekli Doppler kayıtlarına izin verdiği için "sırtüstü bisiklet egzersiz" diyastolik stres eko için esas önerilen yöntemdir. Normal stres testi 25 W iş yükü ile başlar ve her 3 dakikada bir 25 W artar. Mitral akım, triküspit yetersizliği jet hızları ve mitral annüler hızlar, testin başlangıcında, egzersiz sırasında ve toparlanma evresinde kaydedilir ve değerlendirilir.

E/A oranındaki azalma veya E dalgasının deselerasyon süresinde uzama, hafif diyastolik işlev bozukluğu veya miyokart gevşemesinde bozulma için tipiktir. Egzersiz sırasında diyastolün kısalması yeterli kalp debisi sağlamak için miyokart gevşeme hızının ve SV dolumunun artmasına neden olur. Egzersiz sırasında ölçülen triküspit yetersizlik maksimum hızı ve E/e' değerlerinin diyastolik işlev bozukluğu için yüksek duyarlılığa sahip olduğu ve invazif ölçümlerle bağıntılı olduğu gösterilmiştir. Stres ekokardiyografi, sınırda GLS'li hastalarda da son derece yararlıdır. Sağlıklı kişilerde hem mitral akımdaki hem de anüler hızlardaki orantılı artışlar nedeniyle, E/e' oranı egzersizle önemli ölçüde değişmez. Buna karşılık, patolojik durumlarda egzersizle E/e' oranı ve/veya sistolik pulmoner arter basıncı artışının, SV diyastolik basınçlarındaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dinlenme ve egzersiz sırasında septal E/e' <10 ve pik triküspit yetersizliği hızı <2.8 m/s normal bulgulardır. Septal E/e' oranı 15'in üzerinde, ortalama E/e' 14'ün üzerinde ve pik triküspit yetersizlik hızının egzersizle 2,8 m/s'nin

üzerinde olması diyastolik işlevlerde bozulma olduğunu gösterir (Şekil 8). Diyastolik stres testi, SV dolum basınçlarındaki artışı değerlendirmede faydalı olmasına rağmen, egzersiz sırasında ekokardiyografik görüntüleri yeterli kalitede kaydetmek çok zordur. Bu durum kalp hızı artışıyla daha da zorlaşır, ancak diyastolik işlev bozukluğu olan hastaların çoğu orta dereceli kalp hızı artışında bile tanısal bulgular sunabilir. Ani taşikardi dönemlerinde mitral akım ve anüler hızların değerlendirilmesi optimal değilse, iyileşme döneminde bahsedilen parametrelerin tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Stres ekokardiyografi, açıklanamayan nefes darlığı ve subklinik SV diyastolik işlev bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde kılavuzların önerdiği başlıca yöntemlerden biridir.[109,120-122]

5.2.2.2. KEF-KY'de kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak MR'ın KEF-KY'deki rolünün önemi ve klinik kullanımı giderek artmaktadır. Kardiyak MR, KEF-KY'li hastaların değerlendirmesinde oldukça önemli parametreler olan atriyal ve ventriküler hacim değerlendirmesi ve EF ölçümü için altın standart tanı yöntemidir. Özellikle, ekokardiyografik görüntü kalitesi suboptimal olan hastalarda; sadece morfolojik ve işlevsel değerlendirme yapmakla kalmayıp perfüzyon, canlılık ve doku karakterizasyonu



Şekil 8. Sol ventrikül hipertrofisi ve efor dispnesi olan hipertansif bir hastada artan E/E' değerleri ve TR maksimum hızını gösteren pozitif diyastolik stres testi bulguları
(Dr.Konstantinos Papadopoulos'un arşivinden izinli olarak alınmıştır)

Tablo 4. Kardiyak MR ve ekokardiyografinin kalbin yapı ve işlevlerini değerlendirmedeki rolü

	Kardiyak MR	Ekokardiyografi
Kalp yetersizliği etiyolojisi	+++	+
Sol ventrikül volüm ve işlevleri	+++	++
Sağ ventrikül volüm ve işlevleri	+++	+
Kapakların değerlendirmesi	+++	++
Doluş basınçlarının değerlendirmesi	+	++
Diyastolik işlev bozukluğunun sınıflaması	+	++
Pulmoner hipertansiyon	+	++
Kalp dışı bulgular	++	+

hakkında bilgi vermesi kardiyak MR'yi KEF-KY'de oldukça değerli bir görüntüleme yöntemi haline getirmektedir. Kardiyak MR; SA genişleme ve SVH'yı kolayca gösterebilirken, geç gadolinyum tutulumu (LGE) ve T1 haritalama ile replasman fibrozisi ve dinamik interstisyel fibrozisin değerlendirilmesine de olanak tanır. Nati T1 ve T2 haritalama ile doku karakterizasyonu sağlayarak; miyokardit, Fabry hastalığı, sarkoidoz, hemokromatoz, AL ve TTR amiloidozu, hipertrofik KMP ayırıcı tanısında en iyi görüntüleme yöntemi olarak gösterilmiştir.[123-125]

Kardiyak MR; yüksek tekrarlanabilirlik oranı ile birlikte, iyi uzaysal ve zamansal çözünürlüğe sahip bir görüntüleme metodudur. Geometrik varsayımları en aza indirmektedir ve diğer KV görüntüleme yöntemlerine göre operatöre daha az bağımlıdır. Radyasyon içermemesi nedeniyle oldukça güvenlidir. Kardiyak MR, obezite ve akciğer hastalıkları gibi durumlarda ve görüntü kalitesinin yetersizliğine bağlı olarak ekokardiyografinin tanısal değerinin azaldığı hastalarda çok önemli rol oynar.[123] Öte yandan Kardiyak MR görüntüleri, klinik bağlamda tarama ve yorumlama konusunda uzmanlık gerektirir. Taşınabilirlik konusunda ekokardiyografi kadar pratik değildir. Klostrofobi, tekniğin hastayla ilgili en büyük kısıtlılıklarından biridir. Ne yazık ki, supraventriküler ve ventriküler aritmisi olan hastalarda yüksek çözünürlüklü kardiyak MR CINE görüntülerine ulaşmak hala klinik bir zorluk teşkil etmektedir. Gadolinyum bazlı kontrast ajanlar genellikle glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <30 mL/dk/1.73 m^2 olan kişilerde kontrendikedir. Kalbin yapısal ve fonksiyonel değerlendirmesinde ekokardiyografi ile kardiyak MR karşılaştırması Tablo 4'de gösterilmiştir.

Sol Ventrikül Sistolik İşlevinin Değerlendirmesi

KEF-KY'de SV EF korunmuş olsa da, SV sistolik işlevleri her zaman normal değildir. İstirahatte SV sistolik performansındaki bozulmalar ekokardiyografiyle tespit edilebilir. KEF-KY hasta grubunda korunmuş SV EF'ye rağmen GLS değerlerinin kötü olması bu hasta grubunda daha kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.

Miyokardiyal strain ve torsiyon, hem ekokardiyografi hem de kardiyak MR ile değerlendirilebilir. Kardiyak MR'nin, özellikle kötü görüntü kalitesi nedeniyle tanısal olmayan ekokardiyografik çalışmaları olan hastalarda biventriküler morfoloji ve sistolik işlevi değerlendirmek için altın standart teknik olduğu bilinmektedir. Kullanıcıya daha az bağımlı olan üstün görüntü kalitesi ve yüksek tekrarlanabilirliği sayesinde KY hastalarında hacim ve EF tahmini için tercih edilen görüntüleme aracıdır.[113,126-129] Biventriküler hacimler ve miyokart kitlesi, kısa eksen CINE görüntülerden alınan ardışık kesitlerden ölçülür. Biventriküler fonksiyon, global ve bölgesel SV fonksiyonu için de altın standart görüntüleme yöntemi kardiyak MR'dır.[4,90]

Sol ventrikül sistolik işlevinin değerlendirmesi

Diyastolik işlev bozukluğunun teşhisi temel olarak yüksek dolum basınçlarının gösterilmesini gerektirir. SV diyastolik işlevlerinin değerlendirilmesi için invazif olmayan tekniklerin kullanılması daha uygundur. SV gevşemesi ve kompliyansı genel olarak transmitral akım ve pulmoner venöz akım değerlerine bakılarak, ekokardiyografik yöntemle analiz edilir. Kardiyak MR da, diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirmesinde önemli olan SA boyutu ve işlevi, SVH ve SV kütlesi, strain metodu ile miyokardiyal deformasyon görüntülemesi konularında detaylı bilgi verir.[124,130,131]

Sol atriyal değerlendirme

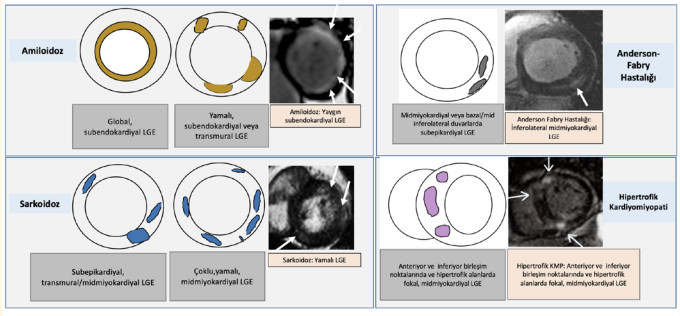
Atriyal hacim ve işlevler, ventrikül diyastolik performansının iki önemli ölçüsüdür ve yükleme koşullarından bağımsız olarak diyastolik işlev bozukluğunun süresi ve şiddetinin güvenilir göstergeleridir. SA zayıf bir kompliyansa sahiptir, bu nedenle SA dilatasyonu, diyastolik fazda SV dolum basıncının yükselmesiyle birlikte diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak gelişir. SV sistolik fazının sonunda mitral kapak açılmadan önce SA hacmi ölçülmelidir. SA hacmi, 2 yöntemle ölçülebilir. İlki, pulmoner venlerin dışlandığı ve SA appendiksinin dahil edildiği 2 ve 4 boşluk görüntülerde endokardiyal konturların manuel olarak çizildiği iki düzlemli alan uzunluk yöntemidir, ancak SA appendiksinin değişik yapıları vardır ve her zaman gösterilemez. İkincisi, tüm SA'yı kapsayan kısa eksen kesitlerinin birleştirilerek hesaplanan Simpson yöntemidir. Maksimal SA volümü kullanımını destekleyen büyük bir data olmasının yanında, minimal SA volümünün prognostik anlamını da gösteren bazı çalışmalar mevcuttur.[102,132,133]

Mitral inflow paterninin değerlendirilmesi

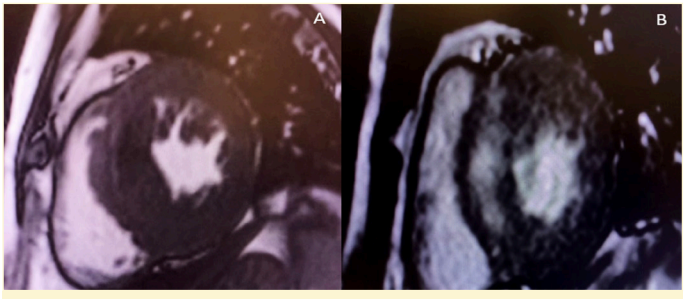
Faz kontrastlı kardiyak MR görüntüleme ile kantitatif akım ölçümü son 40 yıldır kullanılan bir yöntemdir. Ekokardiyografik PW Doppler'e bir alternatiftir ve hem mitral akımın değerlendirilmesi hem de hız ölçümü için kullanılabilir. CINE faz-kontrast EKG-aracılı kardiyak MR sekansı gerçekleştirildikten sonra, yapılan analizlerden E-dalgası tepe noktası, A-dalgası tepe noktası, DT ve E/A oranı hesaplanabilir.[130,134-136]

Pulmoner venöz akımın değerlendirilmesi

Pulmoner venöz akımın dalga formu analizi, SV diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirmesi için yararlı bir yoldur. Pulmoner ven hız kodlu MR, atriyal dolum paternini araştırmak için PW Doppler'e alternatif bir tekniktir.[124] Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında, dalga formunun doğruluğunu belirleyen zamansal çözünürlük hız kodlu MR için daha düşüktür. Pulmoner venöz akımın SV diyastolik işlev bozukluğunu değerlendirmede kullanımının sınırlı olduğu durumlar; sinüs taşikardisi, AF ve birinci derece atriyoventriküler bloktur. Tüm sınırlamalara rağmen, hız kodlu MR pulmoner venöz akım değerlendirmesi için PW Doppler'e yararlı bir alternatif sunar ve birçok çalışma Doppler ekokardiyografi ile karşılaştırıldığında iyi korelasyonlar göstermiştir.[124,137]



Şekil 9. DED-KY farklı etyolojilerinde kardiyak MR LGE tutulumları
DED-KY etiyolojisinde karşımıza çıkan amiloidoz, sarkoidoz, Fabry hastalığı ve hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında kardiyak MR'da geç gadolinyum tutulumları (late gadolinium enhancement, LGE) resmedilmiştir.



Şekil 10. Hipertrofik kardiyomiyopati CINE short axis (A) ve PSIR görüntülerde mid-miyokardiyal LGE (B)

Doku karakterizasyonunun değerlendirilmesi

Benzer klinik belirti ve bulgulara sahip birçok hastalık, KEF-KY ile aynı klinik fenotipe sahip olabilir ve bu nedenle tanı sürecini bulandıran "fenokopiler" olarak kabul edilebilir. KEF-KY ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer alternatif kalp hastalıklarının tanınması son derece önemlidir. Bu hastalıklar temel olarak restriktif KMP, konstriktif perikardit ve şiddetli triküspit yetersizliğidir.

Restriktif KMP'nin tipik kardiyak MR bulguları, biatriyal dilatasyon ve SV duvar kalınlığı artışıdır. Bazen hafif perikart efüzyonu da görülebilir. Diyastolik işlev parametreleri de tipik olarak bozulur. LGE'ye özgü bulgular; subendokardiyal SV, SğV serbest duvarı ve septum hiperensansasyonunu içerir. Amiloidoz, kardiyak sarkoidoz, hemokromatozis günlük pratikte karşılaşılabilen başlıca restriktif kardiyomiyopatilerdir. Kardiyak amiloidoz, ilerleyici diyastolik işlev bozukluğu ve ardından sistolik işlev bozukluğu ve aritmilerle karakterizedir. Klinik uygulamada kardiyak amiloidoz genellikle hastalığın geç evrelerinde teşhis edilmektedir.[4,90,138]

Konstriktif perikardit, KEF-KY olarak yanlış teşhis edilebilecek başka bir klinik senaryodur. Konstriktif perikardit kardiyak MR'da; aktif enflamasyonu olan hastalarda perikardiyal kalınlaşma, septal *bounce* ve perikartda LGE bulguları ile karakterizedir.

Doku karakterizasyonu, KEF-KY'nin ayırıcı tanısında yer alan KMP'lerin çoğunda, spesifik fibrozis paternlerinin ve skar oluşumunun tanımlanmasında önemli bir rol oynar (Şekil 9). KEF-KY'de "fenokopilerin" tanımlanması, senil amiloidozda bazı önemli ilaçların ve hipertrofik KMP grubunda beta blokerlerin ve/veya kalsiyum kanal antagonistlerinin kullanımı gibi moleküler hedeflere ve fonksiyonel anormalliklere; hastaya özel bir yaklaşım sağlayabilir.[127,128,139] Bir KEF-KY hastasına etiyolojiye yönelik yapılan kardiyak MR'da hipertrofik KMP tanısını destekleyen kısa aks kardiyak MR görüntüleri Şekil 10'da gösterilmiştir.

5.2.2.3. KEF-KY'de kardiyak bilgisayarlı tomografinin yeri

Kardiyak BT'nin diyastolik işlev bozukluğu hakkında bilgi veriyor olması birçoğumuza şaşırtıcı gelmektedir. Bunun nedeni kardiyak BT'nin daha ziyade KAH tanısında kullanılan morfolojik bir tanı yöntemi olarak algılanmasıdır. Yüksek ve izotropik rezolüsyon kardiyak BT görüntülemede çok önemli olsa da; temporal rezolüsyonun, fonksiyonel değerlendirme için daha önemli olduğu bilinmektedir. Transmitral akım hızı, diyastolik işlevlerle ilişkili olduğu net olarak gösterilmiş olan ekokardiyografik bir parametredir.[140] Boogers ve arkadaşları,[141] SV volüm değişimlerini ve mitral orifis alanlarını ölçerek, cm/sn cinsinden dolaylı olarak transmitral akım hızını belirlemişlerdir. Yazarlar aynı çalışmada, SV kısalmasının pik hızını hesaplamış ve bunu ekokardiyografideki pik mitral doku hızıyla korele etmişlerdir.

Kardiyak BT, kapak değerlendirmesinde de kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir. Aort kapak konusunda oldukça fazla

bilgi verirken, mitral kapakta kullanımı daha zordur; pulmoner ve triküspit kapak konusunda ise çok az bilgi vermektedir.[142-145]

SV EF de kardiyak BT ile ölçülebilir. Ancak, bu değerlendirmelerin tümü kardiyak fonksiyonel değerlendirmelerdir ve kardiyak fonksiyonların BT ile değerlendirmesi radyasyon maruziyetini arttırmaktadır.[146]

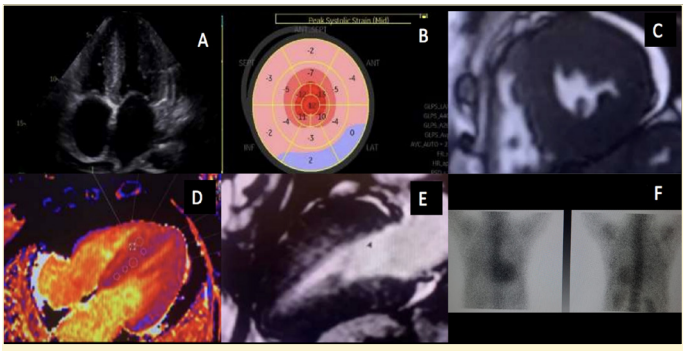
KEF-KY fenokopilerinden olan konstriktif perikardit tanısında perikardın kalınlaşması ve eğer varsa kalsifikasyonunu göstermede kardiyak BT'nin önemli bir rolü vardır.[147] Kardiyak BT perikardın vasküler ve diğer önemli torasik yapılarla ilişkisini göstererek, konstriktif perikardit operasyon planlanmasında da yardımcı olabilir.[148]

5.2.2.4. KEF-KY'de nükleer görüntülemenin yeri

SV sistolik ve diyastolik işlevlerinin radyonüklit değerlendirmesi, belirli kardiyak fazlarda hacimleri elde etmek için kalp döngüsü sırasında bir aktivite-zaman grafiği oluşturularak gerçekleştirilebilir. Çünkü zaman-aktivite grafiği zaman içindeki hacim değişiklikleri (EDV/s) olarak ifade edilebilir. Pik dolum hızı, diyastolik işlevin önemli belirteçlerindendir ve bunun 2.5'in altında olması anormal kabul edilir. Pik dolum hızına kadar geçen süre ise, diyastolik işlevin daha güçlü bir göstergesidir. Pik dolum hızına kadar geçen süre normalde <180 milisaniye olmalıdır. Diğer bir parametre ise hızlı dolum periyodu sırasında biriken hacmin yüzdesidir ve bunun için sınır %69 olarak gösterilmiştir; %69'dan düşük herhangi bir değer diyastolik işlev bozukluğunu düşündürür.

Transmitral akım dalgaları nükleer görüntüleme ile elde edilebilir. A/E oranının <¼ olmasının normal olduğu gösterilmiştir. Diyastolik işlev bozukluğunu düşündüren en önemli radyonüklid görüntüleme kriterleri; pik dolum hızı, pik dolum hızına kadar geçen süre ve transmitral akım dalga oranı olarak sıralanabilir.[149-153]

TTR kardiyak amiloidozu, KEF-KY hastalarında altta yatan nedenlerden biridir. Şüpheli hastalar kardiyak MR ve devamında kemik sintigrafisi ile değerlendirilmelidir. Nükleer görüntüleme yüksek duyarlılık ve özgüllük ile TTR tipi kardiyak amiloidoz tanısında büyük önem taşımaktadır.[154-157] Şekil 11'de PYP ile yapılan kemik sintigrafisinde grade III kardiyak tutulum saptanan bir hastanın ekokardiyografi, kardiyak MR ve sintigrafi görüntüleri paylaşılmıştır. Sarkoidoz da KEF-KY'ye yol açabilen sistemik hastalıklardan biridir ve günümüzde ^{67}Ga, ^{201}Tl, ^{99m}Tc sestamibi, ve somatostatin reseptör sintigrafi (SRS), ^{18}F-FDG-PET/CT gibi yöntemlerle teşhis edilip ve evrelemesi yapılabilmektedir.[158]



Şekil 11. Kardiyak amiloidozda multimodal görüntüleme
(A) Transtorasik ekokardiyografi 2D apikal 4-boşluk görüntüsünde kalınlaşmış sol ventrikül duvarı ve interatriyal septum; perikart sıvısı, bi-atriyal dilatasyon. (B) Speckle tracking bull's eye görüntülemede tipik apikal korunma görüntüsü. (C) Kardiyak MR kısa eksen CINE görüntüsünde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi. (D) Kardiyak MR'de parametrik T1 değerlerinde artış. (E) Kardiyak MR 2 boşluk PSIR imajlarında anteriyor duvarda yaygın subendokardiyal LGE görüntüsü. (F) 99mTc-PYP sintigrafisinde grade III miyokardiyal radiotracer tutulumu.

5.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri

EF doğru ölçüldüğü takdirde HEF-KY tanısında yardımcı tanı yöntemlerine gerek yoktur ama tanıyı desteklemek amacıyla diğer tanı yöntemleri kullanılabilir. Buna karşılık, KEF-KY'de KY belirti ve/veya bulgularıyla birlikte EF'nin ≥%50 olması kesin tanı için yeterli değildir ve yardımcı tanı yöntemlerine gerek duyulur. Yardımcı tanı yöntemlerinin başında biyogöstergeler ve özellikle NP'ler (BNP ve NT-proBNP) gelmektedir. Yeni evrensel KY tanımlaması raporunda tanıyı desteklemek için artmış NP'lerin varlığına vurgu yapılmaktadır.[3] NP'ler, KY tanı konması veya dışlanmasında önemli yer tutmalarına rağmen KY evrensel tanımlamasında olmazsa olmaz kriter değildir. Bunun en önemli nedenlerinden biri bu biyogöstergelerin her yerde bakılamıyor olması, diğer nedeni de bazı KY durumlarında normal ölçülebilmeleridir.

KEF-KY tanısında NP'ler, uzun zamandır önemli yer tutmaktadır. 2007 ESC HFA Diyastolik KY raporu tanı algoritmasında NP'lere özel yer vermiştir.[159] 2019 ESC HFA "HFA-PEFF" raporu KEF-KY tanı algoritmasında[89] NP'ler 1. basamakta (P: pre-test değerlendirme) KEF-KY risk faktörleri ve belirtileri olan hastalarda tanıyı desteklemek için önerilmiştir. Bu basamakta NT-proBNP için kesim değeri 125 pg/mL iken, BNP için 35 pg/mL'dir. AF varlığında tanı için NP kesim değerleri üç kat artmaktadır ki, bu NT-proBNP için 365 pg/mL ve BNP için 105 pg/mL olmaktadır. Birinci basamakta NT-proBNP bu kesim değerlerinden yüksekse KEF-KY tanısından şüphelenilerek ileri değerlendirmeler yapılır. Ancak NP'leri KY dışında yükseltebilecek diğer durumlar akılda tutulmalıdır. Kronik böbrek hastalığında (KBH) NP'lerin, KY teşhis etmedeki doğruluğu azalmaktadır. NP'ler özellikle SV diyastol sonu stresi artınca salınır. DEF-KY ve HEF-KY'de NP'lerin negatif prediktif değeri yüksektir, fakat KEF-KY gibi SVH bulunan ve diyastol sonu hacmi göreceli olarak azalmış durumlarda NP'lerin negatif prediktif değeri düşer. Bundan dolayı 2019 HFA-PEFF tanı algoritmasında altı önemle çizilen noktalardan biri, normal NP değerlerinin varlığında KEF-KY tanısının dışlanamayacağıdır. Nitekim, invazif olarak KEF-KY teşhisi konulan hastaların %20'sinde NP değerleri teşhis için gerekli kesim değerlerinin altında bulunmuştur.[160] Özellikle obez kişilerde bu değer daha düşük olabilmektedir. AF'de KEF-KY tanısı için daha yüksek kesim değerleri kabul edilmektedir. HFA-PEFF teşhis algoritmasında ikinci basamakta (E: tanısal tetkikler) ayrıntılı ekokardiyografiye ek olarak NP değerleri önemli yer tutar. Yüksek NP değerleri tanıyı desteklemesine rağmen, kesim değerlerinin altında olduklarında bile yine KEF-KY teşhisi konulabileceği bilinmelidir. HFA-PEFF skorlamasında NT-proBNP değeri >220 pg/mL ve BNP >80 pg/mL olması majör kriter olarak sayılıp 2 puan almaktadır. Eğer NT-proBNP ve BNP değerleri sırasıyla 125-220 pg/mL ve 35-80 pg/mL arasında ise minör kriter olarak sayılıp 1 puan verilmektedir. AF varlığında NP kesim değerleri 3 kat artmaktadır. Ekokardiyografi ve NP'ler birlikte kullanılarak yapılan skorlamada eğer skor ≥5 ise KEF-KY tanısı konmaktadır. Skor <2 ise KEF-KY dışlanmaktadır. Eğer skor 2-4 arasında ise üçüncü basamağa geçip diğer yardımcı tanı yöntemlerinden faydalanmak gerekmektedir.

KEF-KY tanı algoritmasında bakılması gereken laboratuvar testleri arasında; böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin, sodyum,

potasyum), karaciğer fonksiyon testleri, tiroit stimüle edici hormon (TSH), tam kan sayımı, demir parametreleri sayılabilir. Bu testler ile nefes darlığının diğer olası nedenleri yanında (anemi, hipertiroidi), KEF-KY'de prognozu kötüleştirebilecek komorbiditelerin (KBH vd.) de teşhisi konabilir. EKG mutlak yapılması gereken yardımcı tetkiklerden biridir. EKG'deki SVH veya SA dilatasyon bulguları yapısal kalp hastalığını destekler ancak tanıdaki değerleri düşüktür. Buna karşılık, EKG'de AF tespit edilmesi altta yatan KEF-KY'yi düşündürmesi açısından önem arz eder.

HFA-PEFF tanı algoritmasında üçüncü basamakta ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir (F: Fonksiyonel testler; egzersiz ekokardiyografi ve invazif hemodinamik çalışma). İkinci basamakta istirahatte yapılan ayrıntılı ekokardiyografide yapısal veya işlevsel değişikliklerin olmaması KEF-KY'yi dışlamaya yetmez. Eğer şüphe devam ediyorsa invazif hemodinamik çalışma yapılmalıdır. Bunun için ilk önce istirahatte sol ve sağ kalp katerizasyonu yapılır; istirahatte SV diyastol sonu basıncı (SVEDB) >16 mmHg veya PAUB >15 mmHg ise KEF-KY teşhisi kesin olarak konur. İstirahatte ölçülen SVEDB veya PAUB'nin normal çıkması KEF-KY tanısını dışlamaz. Özellikle ikinci basamakta ölçülen HFA-PEFF skoru 2-4 arasındaysa veya stres ekokardiyografi sonucu belirsiz kaldıysa KEF-KY teşhisini kesin olarak dışlamak için provokatif manevralar kullanılarak sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. Egzersiz ile yapılan sağ kalp kateterizasyonu, sırtüstü yatan hastanın bisiklet pedalı çevirmesi yöntemi ile gerçekleştirilir. Egzersiz sonrası ölçülen PAUB >25 mmHg ise KEF-KY tanısı konur, değilse KEF-KY dışlanır. Sağ kalp kateterizasyonu sırasında pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve kalp debisi de hesaplanır. Böylece KEF-KY'e eşlik eden PHT varlığının tespitine ek olarak pulmoner arteriyel hipertansiyon da dışlanmış olur. Sağ kalp kateterizasyonda istirahat ve egzersiz hemodinamik çalışmalarıyla sadece KEF-KY tanısı konmaz, aynı zamanda KEF-KY'nin farklı hemodinamik fenotipleri de belirlenebilir (Şekil 12). PAUB >15 mmHg (istirahat) veya ort. PAB >25 mmHg ve PVR istirahat ve egzersiz sırasında <3 wood/Ü ise saf KEF-KY teşhisi konulur. Eğer yüksek PAUB yanında istirahat PVR normal fakat egzersiz ile yüksek çıkarsa KEF-KY ile birlikte pulmoner vasküler hastalığın (PVH) erken evreleri, eğer PVR istirahatte de yüksek ise KEF-KY ile kombine pre-post kapiller PHT tanısı konabilir. İstirahat ve egzersizde PAUB normal, fakat PVR yüksek ise PHT tanısı konur. Egzersiz invazif hemodinamik testin, teknik zorluk ve deneyimli personel azlığı nedeni ile dünyada birçok merkezde yapılamaması ve sadece araştırma merkezlerinde yapılabilmesi bu değerli testin KEF-KY teşhisinde tanı yöntemi olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Sistemi strese sokmanın diğer bir yolu hızlı bir şekilde intravenöz sıvı yüklenmesidir (*fluid challenge*). İntravenöz olarak 5 dakika içinde 500 cc serum fizyolojik yüklendikten sonra ölçülen PAUB >18 mmHg olmasının KEF-KY tanısını destekleyebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur.[161]

HFA-PEFF tanı algoritmasındaki son basamakta KEF-KY'nin altta yatan özgül etiyolojisine yönelik tetkikler yer almaktadır (F2: Etiyolojik tetkikler). KEF-KY hastalarında sıklıkla KY ile ilişkili risk faktörlerine (HT, DM, obezite) ve komorbiditelere (AF, KBH) rastlanır, ancak bazı hastalarda altta yatan özellikli etiyolojilerin tanısı ve hedefe yönelik tedavilerinin geliştirilmesi açısından son basamak önem arz eder. Hangi hastalarda özellikli etiyolojilere yönelik tetkiklerin yapılması gerektiği Tablo 5'de ve potansiyel etiyolojiye göre hangi testin istenmesi gerektiği Tablo 6'da verilmiştir.

Etiyolojik araştırmaya yönelik en basit test stres efor testidir. Egzersizle ortaya çıkan nefes darlığı anjina eşdeğeri olabilir ve hastada KAH şüphesi varsa stres efor testi ile araştırılması gerekir. Stres testinde iskemi şüphesi varsa BT anjiyografi veya girişimsel anjiyografi ile KAH varlığı ve ciddiyeti değerlendirilmelidir. KEF-KY ile birlikte mikrovasküler hastalık bulunabileceği için stres testinin yanlış pozitif sonuç verebileceği akılda tutulmalıdır. Stres testinde iskemi dışında egzersiz kapasitesi, egzersize kan basıncı ve kalp hızı yanıtı da değerlendirilebilir. Stres efor testinde yaşa göre beklenen kalp hızının %75'inin altında kalması azalmış egzersiz kapasitesini gösterir. Yine stres efor testi sırasında kalp hızının yaşa göre beklenen maksimal kalp hızının %70-80'nine çıkamaması kronotropik yetersizliğe (inkompetans) işaret eder ki, bu durum KEF-KY'de oldukça sıktır. Egzersiz kapasitesinin azalmasına yol açan nedenler bu testlerle dışlanamazsa seçilmiş vakalarda spiro-ergometri ile kardiyopulmoner egzersiz testi yapılabilir. Bu

Tablo 5. KEF-KY'de özellikli etiyolojilerin araştırılmasını gerektiren bulgular

Genç yaşta KEF-KY tanısı
Ailede KMP öyküsü
KEF-KY ile ilişkili risk faktörü veya komorbidite olmaması
Açıklanamayan SVH (duvar kalınlığı ≥13 mm)
Bölgesel duvar hareket kusuru
Özgül ekokardiyografik strain özellikleri (ör. amiloidoz)
Ciddi ventriküler aritmiler
Ciddi sağ kalp dilatasyonu
Kardiyak MR'da ciddi skar dokusu

KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KMP, kardiyomiyopati; MR, manyetik rezonans görüntüleme; SVH, sol ventrikül hipertrofisi.

Tablo 6. Özellikli etiyolojiye yönelik tanısal testler

Kardiyak MR	Depo hastalıkları, miyokardit, KMP'ler, iskemik kalp hastalığı, sarkoidoz, hemokromatoz
Kardiyak veya kardiyak dışı biyopsi	Depo hastalıkları veya miyokardit
Genetik testler	hATTR amiloidozu, HKM, restriktif KMP'ler
Serum ve idrar immunfiksasyon	AL amiloidozu
^{99m}Tc-DPD, PYP, HMDP Sintigrafi	Transtiretin amiloidozu
Eozinofili, IL-2 reseptör, ADE	Sarkoidoz
Serum ferritin, genetik test	Hemokromatoz
Enzim aktivitesi	Fabry hastalığında alfa galaktosidaz bakılması
Eozinofili	Löffler endomiyokarditi
FDG/PET, PET/CT	Sarkoidoz, amiloidoz
BT	Konstriktif perikardit

ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; AL, amiloid hafif zincir; BT, bilgisayarlı tomografi; hATTR, herediter transtiretin amiloidozu; MRG, manyetik rezonans görüntüleme; HKM, hipertrofik kardiyomiyopati; IL-2, interlökin 2; FDG/PET, 18-F flurodeoksiglikoz ile pozitron emisyon tomografi.

testte pik oksijen tüketimi (VO2 maks) <20 mL/kg/dk ve ventilatuvar verimlilik (VE/VCO2 eğrisi) >30 ise azalmış egzersiz kapasitesinin objektif kanıtı ortaya konmuş olur. Fakat kardiyopulmoner egzersiz testinin kalple ilişkili veya kalp dışı nefes darlığı nedenlerini ayırmada yararı sınırlıdır.[162] Pik VO2 <20 mL/kg/dk olduğunda duyarlılığı fazla fakat özgüllüğü az iken pik VO2 <14 mL/kg/dk olduğunda özgüllük artmakta fakat KEF-KY tanısı için duyarlılığı azalmaktadır.

Son yıllarda, KEF-KY'nin yeterince tanı konamayan bir nedeni olan, buna karşılık özgül tedavileri bulunan amiloidozun önemi giderek artmıştır. Biyopsi yapılmaksızın taranan KEF-KY hastalarının %13'ünde vahşi tip TTR amiloidozu (*wild type transthyretin amyloidosis*: wtATTR) bulunduğu saptanmıştır.[163] Amiloidozun tanısı invazif olarak kardiyak veya kardiyak dışı biyopsilerle konabildiği gibi invazif olmayan yöntemler de tanıda yardımcı olabilir. Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler amiloidoz teşhisini kolaylaştırmıştır. Amiloidoz teşhisi için önerilen tetkiklerin en başında kemik sintigrafisi yer almaktadır. Özellikle açıklanamayan SVH ile birlikte amiloidozun 'kırmızı bayrak' bulgularından (makroglossi, karpal tünel sendromu, ortostatik hipotansiyon, sebat eden troponin yüksekliği, EKG'de düşük QRS voltajı) bir tanesi olduğunda serum ve idrar elektroforezi ile amiloid hafif zinciri ekarte edildikten sonra kemik sintigrafisinde Grade 2 veya 3 tutulum kuvvetle TTR amiloidozunu düşündürür.

6. TEDAVİ

6.1. Farmakolojik Tedavi

Toplumda sıklığı ve sosyoekonomik yükü giderek artmasına rağmen, DED-KY için güncel tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllarda, çeşitli faz II ve faz III klinik ilaç araştırmaları gerçekleştirilmişse de, bu çalışmaların çoğu ya başarısız olmuş veya sadece KY nedeniyle hastaneye yatış oranında azalma sağlamıştır (Tablo 7). DED-KY hastalarında gerçekleştirilmiş randomize kontrollü çalışmaların çoğu, EF kesim değerini ya %40 veya %45 olarak belirlemiş, pek azı %41-49 ile ≥%50 gruplarını ayrı ele almıştır. Dolayısıyla DED-KY tedavisindeki kanıtlar genellikle her iki hasta grubunu bir arada kapsamaktadır. HEF-KY hasta grubuna özgü klinik çalışma yoktur ve mevcut bilgiler farklı çalışmaların alt grup analizlerinden elde edilmiştir.

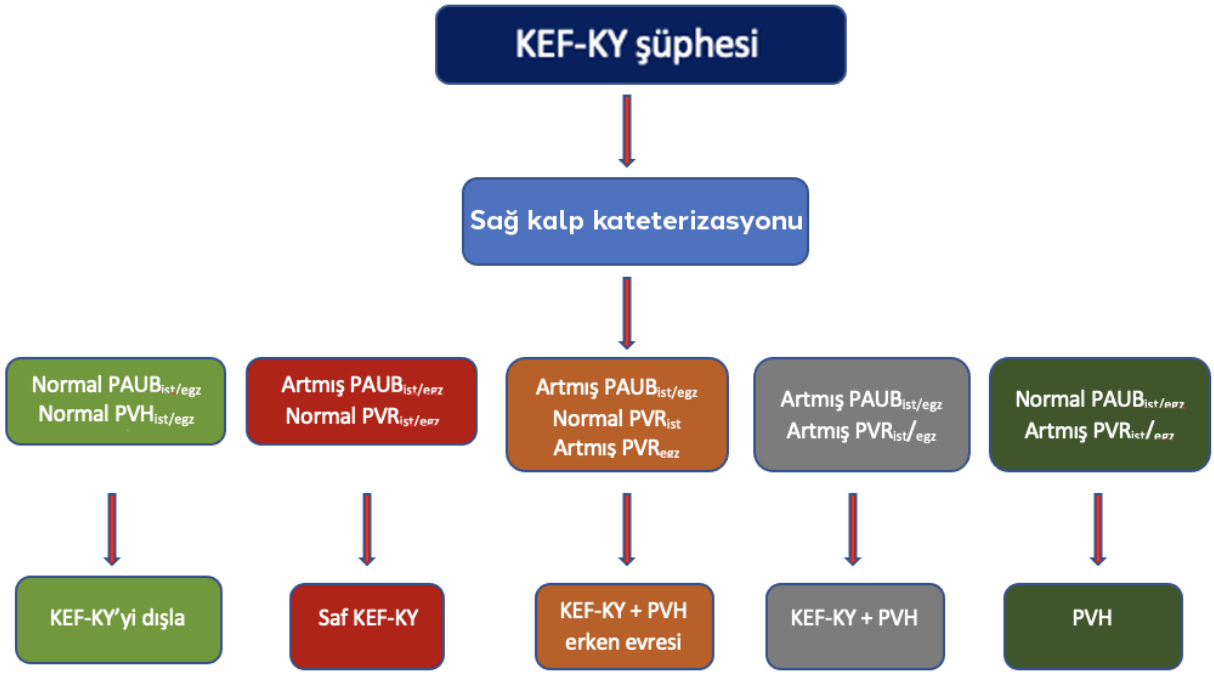
6.1.1. Konjesyonun tedavisi

DED-KY hastaları genellikle yaşlı, belirgin derecede semptomatik ve yaşam kaliteleri düşük olduğundan, bugün için tedavinin öncelikli amacı semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Bu hastalarda konjesyonun tedavisinde standart yaklaşım ilkeleri uygulanmalıdır. Kıvrım diüretikleri ilk tercih edilecek ajanlardır, ancak hipertansif hastalarda tiyazid diüretikleri de faydalı olabilir.

6.1.2. Beta blokerler

DED-KY olgu grubuna özgü bir beta bloker çalışması mevcut değildir. Sadece iki klinik çalışma, Kalp Yetersizliği Olan Yaşlılarda Nebivololün Klinik Sonuçlar ve Yeniden Hastaneye Yatış Üzerine Etkilerinin İncelenmesi (*Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure* [SENIORS])[164] ve Japon Diyastolik Kalp Yetersizliği Çalışması (*The Japanese Diastolic Heart Failure Study* [J-DHF]) çalışmaları,[165] tasarım olarak DED-KY hasta grubunu da kapsamıştır. Ancak iki çalışma da, beta blokerlerin etkilerini özel olarak DED-KY popülasyonunda incelemek için tasarlanmadığından, sonuçlarının yorumlanması güçtür.

Beta blokerlerin KY'de etkisini araştıran 'Kalp Yetersizliğinde Beta blokerler İşbirliği Grubunun (BB-meta-HF)' 11 büyük randomize çalışmadaki bireysel hasta verilerini birleştirdikleri meta-analizlerinde 575 HEF-KY, 244 KEF-KY hastası değerlendirilmiştir.[166]



Şekil 12. Sağ kalp kateterizasyonu ile KEF-KY'de tanı ve hemodinamik fenotiplere ayırma
egz, egzersiz; ist, istirahat; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; PAUB, pulmoner arter uç basıncı; PVH, Pulmoner vasküler hastalık.

Tablo 7. DED-KY'de yapılan farmakolojik tedavi çalışmaları

Çalışma	Hasta sayısı	Olgu alım kriterleri	Tedavi	İzlem süresi	Sonuç
ADEİ/ARB					
PEP-CHF	850	● ≥70 yaş ● KY nedeniyle son 6 ayda hastaneye yatmış ve diüretik altında ● EF ≥%40	● Perindopril 4 mg günde bir kez ● Plasebo	2,1 yıl	İlk yılda perindopril grubunda tüm nedenli ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış azaldı (HR 0.69; %95 GA: 0.47–1.01; P = 0.055).
I-PRESERVE	4128	● EF ≥%45 ● NYHA II–III	● İrbesartan 300 mg günde bir kez ● Plasebo	49,5 ay	İrbesartan grubunda tüm nedenli ölüm ve KV nedenli hastaneye yatış değişmedi (0.95; %95 GA: 0.86 - 1.05; P=0.35).
CHARM-PRESERVED	3023	● EF ≥%40 ● NYHA II–III	● Kandesartan 32 mg günde bir kez ● Plasebo	36,6 ay	Kandesartan grubunda birincil sonlanım (KV nedenli ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış) değişmedi (0·89; %95 GA: 0·77–1·03; P = 0·118) ama hastaneye yatış daha az gerçekleşti.
Beta-blokerler					
SENIORS	2128	● ≥70 yaş ● KY nedenli son 1 yılda hastaneye yatmış ● EF ≥%35	● Nebivolol 10 mg günde bir kez ● Plasebo	21 ay	Nebivolol grubunda tüm nedenli ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış azaldı (HR 0.86, %95 GA 0.74–0.99; P=0.039).
Mineralokortikoit reseptör antagonisti					
TOPCAT	3445	● EF ≥%45 ● NYHA II–IV	● Spironolakton 15-45 mg günde bir kez ● Plasebo	3,3 yıl	Spironolakton grubunda KY nedenli hastaneye yatış azaldı (HR 0.83; %95 GA: 0.69-0.99; P=0.04).
Sakubitril-valsartan					
PARAMOUNT	290	● EF ≥%45 ● NYHA II–III ● NT-proBNP > 400 pg/ml	● 97/103 mg günde iki kez ● Valsartan 160 mg günde iki kez	12 hafta	ARNI grubunda başlangıca göre NT-proBNP anlamlı azaldı: RR 0,77 (%95 GA: 0,64–0,92).
PARAGON-HF	4822	● EF ≥%45 ● NYHA II–IV ● Son 9 içinde KY nedenli yatış ve NT-proBNP >200 pg/ml veya NT-proBNP >900 pg/ ml	● 97/103 mg günde iki kez ● Valsartan 160 mg günde iki kez	35 ay	ARNI grubunda KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle yatış değişmedi: RR 0,87 (%95 GA: 0,75–1,01).
PARALLAX	4822	● EF >%40 ● NYHA II–IV ● Yapısal kalp hastalığı ve NT-proBNP >220 pg/ml veya AF'li hastalarda NT-proBNP >600 pg/ ml	● 97/103 mg günde iki kez ● Valsartan veya enalapril veya plasebo	24 hafta	ARNI grubunda NT-proBNP anlamlı olarak düştü, ancak fonksiyonel kapasite değişmedi.
Sodyum-glikoz ko-transporter 2 inhibitörleri					
DECLARE-TIMI 58 alt çalışması	1316	● Tip 2 diyabet ● EF ≥%45	● Emplagliflozin 10 mg günde bir kez ● Plasebo	4,2 yıl	Empagliflozin grubunda KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle yatış değişmedi: RR 0.88 (%95 GA: 0.66–1.17).
SOLOIST-WHF alt grup sonucu	256	● Tip 2 diyabet ● EF ≥%50 ve ● Yakın zamanda akut KY	● Sotagliflozin 200 mg günde bir kez ● Plasebo	9 ay	Sotagliflozin ile KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle yatış azaldı: RR 0.48 (%95 GA 0.27–0.86).
EMPEROR-Preserved	5988	● EF >%40 ● NYHA II–IV ● Son 12 ayda hastaneye yatış veya NT-proBNP >300 pg/ml ve yapısal kalp hastalığı	● Emplagliflozin 10 mg günde bir kez ● Plasebo	26 ay	Empagliflozin ile KV nedenli ölüm veya KY nedeniyle yatış azaldı: RR 0.79 (%95 GA 0.69–0.90).
Verisiguat					
VITALITY-HFpEF	789	● EF ≥%45 ● NYHA II–III ● Son 6 ay içinde KY nedenli yatış veya i.v. diüretik kullanımı ● NT-proBNP ≥600 pg/ml	● Verisiguat 10 mg/15 mg günde bir kez ● Plasebo	24 hafta	KCCQ PLS skorunda başlangıca göre değişim: 15 mg'a karşı plasebo 1,5 puan (%95 GA: 5,5 ila +2,5), 10 mg'a karşı plasebo 0,5 puan (%95 GA: 4,6 ila +3,5)

EF, ejeksiyon fraksiyonu; GA, güven aralığı; HR, *hazard ratio*; KCCQ, Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi; KV, kardiyovasküler; KY, kalp yetersizliği; RR, rölatif risk.

Çoğu (%90) iskemik kalp hastası olup ADEİ kullanan (%90) hastalar yaklaşık 1,3 yıl süreyle izlenmiş ve beta bloker kullanan sinus ritmindeki HEF-KY hastalarında kardiyovasküler nedenli ölümlerde %4,7'lik mutlak (yaklaşık %52 göreceli) risk azalması saptanmıştır. Bu analizde bir kardiyovasküler ölümü önlemek için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 21 olarak hesaplanmıştır. Risk azalması DEF-KY hastalarına benzer orandadır. Buna karşılık KEF-KY hastalarında sadece hastaneye yatışlarda istatistiksel olarak anlamsız bir olumlu etki görülmüştür. AF hastalarında ise anlamlı bir etki görülmemiştir. Bu meta-analizde SENIORS çalışması da katılmış olup, nebivolol tüm nedenli ölüm ile KV nedenli hastaneye yatıştan oluşan bileşik son noktayı anlamlı derecede azaltmıştır. Bununla birlikte SENIORS çalışmasında SV EF >%50 olanlar yalnızca %15 oranındadır ve bu olgu grubunda elde edilen yarar nötrdür.

Beta blokerlerin DED-KY patofizyolojisinde; diyastol süresini uzatma, perfüzyon bozukluğu ve iskemiyi azaltarak fibrozisi ve relaksasyonu düzeltme, nitrik oksit üretimini artırarak endotel işlevlerini olumlu etkileme ve artyükü azaltma gibi çeşitli kuramsal olumlu etkileri olabilir. Ayrıca DED-KY'si olan birçok hastada KAH, eski Mİ veya AF'de kalp hızının kontrol edilmesi gibi başka bir beta bloker kullanım gereği mevcuttur. Bu nedenle DED-KY hastalarında, özellikle HEF-KY grubunda beta bloker kullanımı düşünülmelidir. Ancak, istirahat kalp hızı düşük (<65 dk) ve efor kapasitesinin kronotropik yetersizlik nedeniyle kısıtlanmış olduğu belirlenen hastalarda özel bir gereklilik yoksa beta-bloker kullanılmayabilir veya efor kapasitesini artırmak amacıyla beta-bloker tedavisi kesilebilir.[38]

6.1.3. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri

ADEİ ve ARB çalışmalarından hiçbiri KEF-KY'de hastaneye yatış veya mortaliteden oluşan birleşik son noktayı azaltmada yararlı olmamıştır. Kronik Kalp Yetersizliği Olan Yaşlı Kişilerde Perindopril (*Perindopril in elderly people with chronic heart failure* [PEP-CHF]), Kronik Kalp Yetersizliği ve Korunmuş Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu Olan Hastalarda Kandesartanın Etkileri (*Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction* [CHARM-Preserved]) ve Sistolik Fonksiyonu Korunmuş Kalp Yetersizliğinde İrbesartan (*Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function* [I-PRESERVE]) çalışmalarında plasebo ile tedavi grubu arasında hiçbir fark gözlenmemiştir. Buna karşılık HEF-KY hastalarında sonuçlar daha olumlu ve renin anjiyotensin sistem (RAS) blokeri kullanımını destekler niteliktedir. Örneğin CHARM-Preserved çalışmasında; kandesartan ile HEF-KY hastalarında kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan bileşik son nokta riski azalmış, ancak KEF-KY'li hastalarda değişmemiştir.[167] Bununla birlikte, KEF-KY grubunda, ilk olaya kadar geçen süreden ziyade tekrarlanan olaylar analiz edildiğinde, kandesartan kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatış riskini %22 oranında azaltmıştır [HR 0.78 (%95 GA 0.59–1.03; *P* = 0.08)]. Stabil KAH olan ve EF'si normal veya hafifçe azalmış (>%40) hastaları değerlendiren Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitör Tedavisi ile Olayların Önlenmesi (*Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy* [PEACE]) çalışmasının HEF-KY hastalarına yönelik (n = 2512) bir *post hoc* analizinde, medyan 4,7 yıllık izlemde ADEİ trandolapril, plaseboya kıyasla tüm nedenli ölüm, ölümcül olmayan Mİ ve inmeden oluşan bileşik son noktayı azaltmış (RR 0.79, %95 GA 0.63–0.98; P = 0.03), bu fark özellikle tüm nedenli ölümden kaynaklanmıştır (RR 0.85, %95 GA 0.73–0.99; *P* = 0.03).[168] Ancak, kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışlarda bir fark görülmemiştir.

DED-KY hastalarının büyük çoğunluğunda altta yatan HT ve/veya KAH olduğundan, birçoğu zaten ADEİ/ARB, beta blokerler veya MRA'lar ile tedavi edilmektedir. Mİ geçirmiş, kararlı KAH olan veya hipertansif hastalarda ADEİ önerilmektedir. Düzelmiş EF'li hastalarda da ilaç kesimi sonrası hastaneye yatış ve mortalite ile tanımlanan prognoz kötüleştiği için tedaviye devam edilmelidir. İskemik olmayan KY hastalarında ADEİ rolü daha az belirlenmiştir. Bununla birlikte kapak hastalarında, KMP'lerde prognostik değeri kesin bilinmese de tedaviye eklenmesi düşünülebilir.

6.1.4. Sakubitril/valsartan

Sakubitril/valsartanın KEF-KY hastalarındaki etkililiği ilk kez 2012 yılında Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinin Yönetiminde ARNI ve ARB'nin Prospektif Karşılaştırması (*Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectioN fracTion* [PARAMOUNT]) çalışması ile araştırılmıştır.[169] PARAMOUNT çalışmasında SV EF ≥%45, NT-proBNP >400 pg/mL, fonksiyonel kapasitesi NYHA II-III olan 290 hasta günde iki kez 200 mg sakubitril/valsartan ile günde iki kez 160 mg valsartana randomize edilmiş, 12 haftanın sonunda sakubitril/valsartan grubunda NT-proBNP değerlerinde daha belirgin bir düşüş sağlanmıştır [RR: 0.77 (95% CI: 0.64–0.92)].

DED-KY hastalarında ARNI kullanımının prognoza etkisine ilişkin randomize kontrollü tek araştırma sakubitril/valsartanın valsartan ile karşılaştırıldığı Anjiyotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörünün Anjiyotensin-Reseptör Blokeriyle Prospektif Karşılaştırması Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Küresel Sonuçlar (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor with Angiotensin-Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction* [PARAGON-HF]) çalışmasıdır.[87] SV EF ≥%45, fonksiyonel kapasitesi NYHA II–IV, NT-proBNP >900 pg/mL olan veya NT-proBNP >200 pg/mL ölçülen ve KY nedeniyle son 9 ay içerisinde hastaneye yatırılmış 4822 hasta, günde iki kez 200 mg sakubitril/valsartan veya günde iki kez 160 mg valsartan tedavisine randomize edilmiş, medyan 35 aylık izlem sonunda kardiyovasküler nedenlerden ölüm insidansı sakubitril/valsartan grubunda %8.5 ve valsartan grubunda %8.9 olarak gerçekleşmiştir (RR: 0.95, %95 GA: 0.79-1.16). Sakubitril/valsartan grubu, valsartan grubu ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler nedenlerden hastaneye yatış önemli ölçüde daha azdır (RR: 0.85, %95 GA: 0.72–1.00). Alt grup analizlerinde SL-VEF ≤%57 olan hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm riskinin daha düşük olduğu izlenmiştir (RR: 0.78, %95 GA: 0.64-0.95). SV EF >%57 olan hastalarda valsartana üstün bir etki gözlenmemiştir (RR: 1.00, %95 GA: 0.81–1.21).

DED-KY olgularında sakubitril/valsartanın plaseboya göre etkisi dolaylı bir yöntemle incelenmiştir. PARAGON ve PARADIGM-HF çalışma verileri birleştirilmiş, CHARM-Alternative/CHARM-Preserved çalışmalarından hesaplanan farazi bir plasebo ile klinik so-

nuçlar karşılaştırılmıştır.[170] PARAGON-HF'deki aktif ilaç grubu ile CHARM-Preserved (SVEF ≥%45) çalışmanın plasebo grubundaki klinik gidiş karşılaştırıldığında, sakubitril/valsartan ile varsayılan plaseboya karşı tahmini risk azalması %29'dur (%95 GA %7-46, P=0.013). ARNI'nin KY nedenli hastaneye yatış ve KV ölümden oluşan birleşik son noktaya olumlu etkisi EF %60 olan hastalara kadar devam etmiştir.

Sakubitril/valsartanın böbrek işlevlerine etkisi PARAGON çalışmasının bir alt grup analizinde değerlendirilmiştir. PARADIGM-HF çalışmasına göre daha yaşlı bir hasta grubunu içeren PARAGON çalışmasında böbrek işlevlerinde bozulma DEF-KY hastalarından görece daha belirgin olmuş, sakubitril/valsartan kullanımı böbrek işlevlerindeki bozulmayı hem diyabetik (yılda -2.2'e karşı -2.9 mL/dk/1.73 m^2, p = 0.001) hem de diyabetik olmayan (yılda -1.5'e karşı -2.0 mL/dk/1.73 m^2, p = 0.006) hastalarda sadece valsartan kullanımına göre anlamlı derecede azaltmıştır.[171] Neprilisin inhibisyonunun olumlu etkisinin olası nedenleri, siklik guanozin monofosfat seviyelerinin artmasıyla konstriktif tübüloglomerüler geri besleme üzerindeki olumlu etkisi ve aktif NP'lerin intraglomerüler kapiller basıncı artırıp tahmini GFH'yi (tGFH) yükseltmeleri ile açıklanmaktadır.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*Food and Drug Administration*, FDA), SV EF'si "normalden düşük" olanlarda sakubitril/valsartan ve spironolakton kullanımını onaylamıştır.[172] Sakubitril/valsartan için bu karar, SVEF'si <%57 olanlarda KY ile hastaneye yatışlarda azalma gösteren PARAGON-HF çalışmasından elde edilen alt grup analizine ve PARADIGM-HF ve PARAGON-HF'nin meta analizine dayanmaktadır. Bununla birlikte, PARAGON-HF çalışmasında; sistolik kan basıncının ≥110 mmHg olması, öyküde KMP, miyokardit, izole sağ KY, klinik olarak anlamlı kapak hastalığı veya GFH'nın <30 mL/dk/1.73 m^2 olmaması gibi birçok dışlama kriteri bulunduğu ve çalışma sonuçlarının DED-KY hastalarının hepsine uyarlanamayabileceği unutulmamalıdır. Nitekim, Karolinska-Rennes çalışmasında gerçek yaşam hastalarının sadece %34'ünün PARAGON-HF çalışması kriterlerine uygun olduğu ve diüretik gereksinimi, fonksiyonel kapasite, anemi, böbrek yetmezliği veya kanser gibi özelliklerin protokolle uyumsuzluk yarattığı belirlenmiştir.[173]

DED-KY hastalarının önemli bir kısmının ileri yaş hastalar olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu yaş grubunda sakubitril/valsartan kullanırken; (1) düşük bir dozla (ör. 24/26 mg) başlanıp, dozun 3-4 hafta gibi aralarla yavaşça artırılması, (2) hipotansiyon ve düşme riskine karşı dikkatli olunması, (3) tedavi başlangıcı ve doz artırımında böbrek işlevleri, elektrolitler ve kan basıncının yakından (örn. iki haftada bir) izlenmesi önerilmektedir.[174]

6.1.5. Mineralokortikoit reseptör antagonistleri

MRA'lar DEF-KY ve KEF-KY hastalarında araştırılmışsa da, HEF-KY hastalarına özel bir çalışma mevcut değildir. EF ≥%45 olan hastalarda gerçekleştirilmiş olan Korunmuş Kalp Fonksiyonu Kalp Yetersizliğinin Bir Aldosteron Antagonisti ile Tedavisi (*Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist* [TOPCAT]) çalışmasının bir alt grup analizinde, spironolaktonun etkisinin EF'si görece düşük olan hastalarda daha belirgin olduğu gözlenmiştir.[175] İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, HEF-KY hastalarında, KY nedeniyle hastaneye yatışlarda %24 (HR 0.76, %95 GA: 0.46-1.27), KV ölümde %31 (HR 0.69, %95 GA: 0.43-1.12) azalma hesaplanmıştır. Olumlu etki EF %60'a kadar devam etmiş, %60'ın üzerindeki hastalarda gözlenmemiştir. Bu verileri göz önünde bulunduran Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Aralık 2020'de oy çokluğuyla, HEF-KY ve KEF-KY hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatışların azaltılması için spironolakton kullanımını desteklemiş, yararın özellikle HEF-KY (EF %45-57) hastalarında beklenebileceğini belirtmiştir.[176]

DED-KY'nin farklı fenotiplerinden hangisinin spironolaktondan daha fazla yararlanabileceği TOPCAT çalışmasının alt grup analizlerinde araştırılmıştır. Obezite, DM, KBH, konsantrik SV hipertrofisi olan, renin ve tümör nekroz faktör-alfa gibi nöroenflamatuvar belirteç düzeyi daha yüksek hastalarda spironolaktonun, genç ve kardiyovasküler patolojisi ilerlememiş veya yaşlı, AF ritminde, SA genişlemesi ve vasküler kalsifikasyon gelişmiş hastalara göre daha iyi etki sağladığı gözlenmiştir.[177] Başka bir analizde yine hangi hastaların spironolaktondan daha fazla yararlanabileceğini belirlemek için TOPCAT skorlaması oluşturulmuş, bu skorlamada da en önemli iki belirleyicinin beden kitle indeksi ve kreatinin yüksekliği olduğu görülmüştür.[178]

SV EF ≥%40 olan hastaları içeren SPIRIT-HF[179] ve SPIRRIT[180] çalışmaları spironolaktonun, FINEARTS-HF[181] ise finerenonun tüm DED-KY spektrumunda potansiyel yararlarına ilişkin daha fazla kanıt sağlayacaktır.

6.1.6. SGLT2 inhibitörleri

SGLT2 inhibitörleri, böbreğin proksimal tübülünde sodyum ve glikozun yeniden emilimini engellerler.[182] Kan şekeri düzeyini düşürmenin yanı sıra, ozmotik diürezden kaynaklanan bir diüretik etkiye sahiptirler. Bu diüretik etki, sistolik kan basıncının düşmesine neden olur. Diürez ve natriürez dışında enflamasyon ve oksidatif stresi azaltarak da vasküler ve renal işlevlerin iyileşmesini sağlarlar. Ayrıca, dolaşımdaki keton seviyelerini ve kardiyak keton oksidasyon oranlarını artırarak kardiyak enerjiyi ve kardiyak verimliliği olumlu etkilerler.

DED-KY hastalarında SGLT2 inhibisyonunun fonksiyonel kapasiteye etkisi Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Empagliflozinin Egzersiz Yeteneği ve KY Semptomları Üzerine Etkisi (*Effect of EMPagliflozin on ExeRcise ability and HF symptoms In patients with chronic heArt faiLure* [EMPERIAL-Preserved]) çalışmasında EF >%40 olan küçük bir olgu grubunda (n = 315) değerlendirilmiştir.[183] Çalışmada 12 hafta sonunda empagliflozin ile 6 dakika yürüme zamanında bir değişim olmamış, Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi Toplam Semptom Skoru (KCCO-TSS) da değişmemiştir.

Dapagliflozinin Kardiyovasküler Olaylara Etkisi – Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* [DECLARE-TIMI 58]) çalışmasının bir alt grup analizinde, SV EF ≥%45 olan 1316 tip 2 DM hastasında günde bir kez 10 mg dapagliflozin ile plasebo karşılaştırılmış, 4,2 yıllık izlem sonunda dapagliflozin ile KY nedeniyle hastaneye yatış insidansı veya kardiyovasküler nedenli ölümlerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (RR: 0.88, %95 GA: 0.66–1.17).[184] Buna karşılık, Sotagliflozinin Tip 2 Diyabetli Hastalarda Kalp Yetersizliği Sonrası Kötüleşen Kardiyovasküler Olaylar Üzerine Etkisi (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure* [SOLOIST-WHF]) alt çalışmasında; tip 2

DM ve yakın zamanda dekompanse olmuş akut KY olan, SV EF ≥%50 ölçülen 256 hastada günde bir kez 200 mg sotagliflozin ile plasebo karşılaştırılmış, sotagliflozin alan KEF-KY hastalarında, 9 aylık izlem sonunda kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış veya ölüm insidansı önemli ölçüde azalmıştır (RR: 0.48, %95 GA: 0.27-0.86).[88]

Hem HEF-KY, hem de KEF-KY hastalarında gerçekleştirilen Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kronik Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Empagliflozin Sonuç Çalışması'nda (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction* [EMPEROR-Preserved]) SV EF >%40 olan, fonksiyonel kapasitesi NYHA II-IV, son 12 ayda KY nedeniyle hastaneye yatış veya yapısal kalp hastalığının yanı sıra NT-proBNP >300 pg/mL olan 5988 hasta günde bir kez 10 mg empagliflozin veya plasebo ile tedaviye randomize edilmiştir.[185] Yaklaşık 26 aylık izlem sonunda empagliflozin grubunda KY nedeniyle toplam hastaneye yatış daha az gerçekleşmiş (RR: 0.73, %95 GA: 0.61-0.88; p <0.001), kardiyovasküler nedenli ölümler daha az görülmüşse de istatistiksel anlamlılığa erişmemiştir (RR: 0.91, %95 GA: 0.76-1.09). Empagliflozin ile elde edilen olumlu etki diyabetik ve diyabet olmayan hastalarda benzerdir.

EMPEROR-Preserved'in önceden planlanmış alt grup çalışmalarından biri farklı EF değerlerinde empagliflozinin etkisidir. Olgular EF <%50, %50-59 ve ≥%60 olarak üç grupta incelendiğinde, tedaviden en çok HEF-KY grubunun yararlandığı (HR 0.71, %95 GA 0.57-0.88), EF %50-59 arası grupta yararın devam ettiği (HR 0.80, %95 GA 0.64-0.99), buna karşılık EF ≥%60 olan hastalarda empagliflozinin etkisinin anlamlı olmadığı (HR 0.87, %95 GA 0.69-1.10) görülmüştür.

EMPEROR-Preserved'ün açıklanmasından sonra yayınlanan bir meta-analize, DECLARE-TIMI-58, SOLOIST-WHF, SCORED, CANVAS ve VERTIS-CV çalışmalarının *post-hoc* analizleri de eklenmiş ve SGLT-2 inhibitörlerinin plasebo ile karşılaştırıldığında DED-KY hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatış riskini anlamlı olarak azalttığı (HR 0.71, %95 GA 0.61-0.82), buna karşılık kardiyovasküler ölüm ile tüm nedenli ölümde bir fark yaratmadığı sonucuna varılmıştır.[186] Bu çalışmalar sonucunda, 24 Şubat 2022'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi empagliflozin 10 mg'ın EF'den bağımsız olarak tüm KY hastalarında kardiyovasküler nedenli ölüm ve hastaneye yatış riskini azaltmak amacıyla kullanımını onaylamış, AHA/ACCF/HFSA Kalp Yetersizliği kılavuzunda ise SGLT2 inhibitörleri HEF-KY ve KEF-KY hastalarının tedavisinde KY nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölümleri azaltmada sınıf IIa endikasyonla önerilmiştir.[5]

6.1.7. İvabradin

DED-KY tedavisinde ivabradinin rolü EDIFY (*prEserveD left ventricular ejectIon fraction chronic heart Failure with ivabradine studY*) çalışmasında EF ≥%45, fonksiyonel kapasitesi NYHA II-III, NT-proBNP ≥220 pg/mL (BNP ≥80 pg/mL), sinus ritminde, kalp hızı ≥70/dk olan 179 hastada plasebo ile karşılaştırılmıştır.[187] Sekiz aylık izlem sonunda ekokardiyografi bulguları ve fonksiyonel kapasitede herhangi bir fark izlenmemiştir. Başlangıç kalp hızı ≥75/dk olan olgularda da yine bir yarar görülmemiştir.

6.1.8. Vericiguat

Çözünebilir bir guanilat siklaz (sGC) uyarıcısı olan vericiguat, hem doğrudan hem de sGC'yi nitrik oksite (NO) duyarlı hale getirerek sGC'nin siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretmesini sağlar. NO-sGC-cGMP yolunun uyarılması vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur ve böylece art yük azalır. Vericiguat miyokart ve böbrek kan akımı da artabileceği için kardiyorenal sendromun önlenmesinde yararlı olabilir. Bununla birlikte hipotansiyon ve anemi gibi yan etkileri nedeniyle, KY hastalarında plaseboya kıyasla daha yüksek tedavi bırakma oranına sahiptir. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Çözünür Guanilat Siklaz Uyarıcısı (*SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction* [SOCRATES-PRESERVED]) çalışmasında, EF ≥%45 olan hastalarda 12 hafta süreyle vericiguat tedavisi Kansas Şehri Kardiyomiyopati anketiyle ölçülen yaşam kalitesini olumlu etkilemişse de, NP seviyesini ve SA hacmini değiştirmemiştir. Nitrik oksit-cGMP yolunu hedefleyen NEAT-HFpEF (izosorbit mononitrat), INDIE-HFpEF (inhale inorganik nitrat), VITALITY-HFpEF (vericiguat), ve CAPACITY-HFpEF (praliciguat) gibi çalışmalar, KEF-KY'de egzersiz kapasitesini veya yaşam kalitesini iyileştirmede başarısız olmuştur.

6.1.9. Digoksin

Digitalis Araştırma Grubu (*Digitalis Investigation Group*, DIG) çalışmasının geriye dönük bir analizinde tümü sinüs ritminde olan HEF-KY (n = 1195) ve KEF-KY (n = 719) hastaları değerlendirilmiş, KY nedeniyle hastaneye yatış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadan HEF-KY grubunda %20 (HR 0.80; %95 GA 0.63–1.03), KEF-KY grubunda ise %15 (HR 0.85, %95 GA 0.62–1.17) azalmıştır.[188] Kardiyovasküler ölüm veya tüm nedenli ölümde herhangi bir etki bulunmamıştır. OPTIMIZE-HF Kayıt Çalışmasında, EF ≥%50 olan 1026 hastada digoksin tedavisine başlanmasının etkisi araştırılmış, ilk 30 günlük ve 6 yıllık izlemde KY nedeniyle hastaneye yatış ve tüm nedenli ölümlerde tedavi başlanmamasına göre fark saptanmamıştır.[189] Sonuç olarak, EF %40'ın üzerindeki sinüs ritmindeki hastalarda digoksinin etkililiği gösterilememiştir.

AF'li hastalarda digoksinin ölüm ve KY nedeniyle hastaneyi yatışları artırdığına dair gözlemsel çalışmalar söz konusudur.[190] OPTIMIZE-HF Kayıt Çalışmasının farklı bir analizinde AF'li KY hastalarında digoksin tedavisine başlanması değerlendirilmiş, ve EF >%45 olan hastalarda mortaliteye herhangi bir etkisi görülmemişse de, 30 günlük, iki ve dört yıllık izlemde tüm nedenli hastaneye yatışlarda azalma izlenmiştir.

6.1.10. Pirfenidon

Aşırı kolajen birikimine bağlı gelişen miyokardiyal fibrozis KEF-KY hastalarının önemli bir kısmında gösterilmiştir.[191] Miyokart fibrozisinin, miyokardın mekanik, elektriksel ve mikrovasküler işlevlerinde birçok olumsuz etkisi vardır. Pirfenidon, idiyopatik pulmoner fibrozda klinik etkinliği kanıtlanmış, oral kullanımlı, anti-fibrotik bir küçük moleküldür. Pirfenidonun, KEF-KY'de etkililik ve güvenilirliği PIROUETTE (*PIRfenidOne in patients with heart failUre and preserved lEfT venTricular Ejection fraction*) çalışmasında değerlendirilmiştir.[192] EF ≥%45, BNP ≥100 pg/mL veya NT-proBNP ≥300 pg/mL olan ve miyokart fibrozisi MR ile gösterilmiş 94 hasta, pirfenidon ve plasebo gruplarına randomize edilmiş, 52 haftalık izlem sonunda pirfenidon grubunda miyokart fibrozisi ve NT-proBNP düzeyi anlamlı olarak azalmıştır.

6.1.11. Tafamidis

Tafamidis, transtiretinin tiroksin bağlama bölgelerine bağlanan ve amiloid fibrillerinin oluşumundan sorumlu monomerlere ay-

rışmasını yüksek afinite ve seçicilikle inhibe eden bir benzoksazol türevidir. Transtiretin Kardiyomiyopatili Hastalarda Tafamidis'in Güvenliliği ve Etkililiği (*Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy* [ATTR-ACT]) çalışmasında ATTR-KM'li 441 hasta tafamidis (n = 264) ve plasebo (n = 177) kollarına randomize edilmiş, tafamidis tüm nedenlere bağlı ölümlerde ve KV nedenli hastaneye yatışlarda anlamlı bir düşüş sağlamıştır. Günümüzde tafamidis kullanımı; farkındalık eksikliği, hasta tanısındaki güçlükler ve yüksek tedavi maliyeti nedeniyle sınırlıdır. Bununla birlikte, özellikle erken tanı konmuş hastalarda prognozu iyileştirebileceği için tedaviye hemen başlanmalıdır.

DED-KY hastalarında farmakolojik tedaviye ilişkin güncel kanıtlar, gerek HEF-KY gerekse KEF-KY hastalarında en olumlu etkiye sahip ilaç grubunun SGLT2 inhibitörleri olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, her iki grupta da SGLT2 inhibitörleri öncelikli olarak düşünülmelidir. HEF-KY hastalarının klinik açıdan tedaviden yararlanma özellikleri, KEF-KY'den ziyade DEF-KY hastalarına benzemektedir. Bu nedenle HEF-KY hastalarında ADEİ, ARB, beta bloker ve MRA kullanımı düşünülmelidir. HEF-KY'li hastaların bir kısmı, öncesinde DEF-KY'li olup tedavi sonrası iyileşen hastalardır. Bu hastalarda EF düzelse dahi, nörohormonal blokajın süresiz olarak devam ettirilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur.[193] İyileşmiş Dilate Kardiyomiyopatili Hastalarda Kalp Yetersizliği Farmakolojik Tedavisinin Geri Çekilmesi (*Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy* [TRED-HF]) çalışmasında, EF'si düzelen dilate KMP'li bir hasta grubunda tedavileri kesildikten yaklaşık 6 ay sonra, hastaların yaklaşık %40'ında EF'de >%10 ila <%50 arasında bir düşüş, SV diyastol sonu hacminde >%10'luk bir artış, NT-proBNP seviyesinin iki katına çıkarak >400 ng/l'ye ulaşması veya KY'nin klinik belirtilerinin ortaya çıkması şeklinde tanımlanan KY nüksü görülmüştür.[194] Bununla birlikte, hiç tedavi almadan iyileşmiş EF'li hastaların, EF zaten iyileştikten sonra bu tedaviye başlanması gerekip gerekmediği bilinmemektedir.[81] Kanıta dayalı tedavilerin KEF-KY hastalarındaki yararına ilişkin bilgiler daha kısıtlı ve HT, DM, KAH gibi özel endikasyonlarla sınırlıdır.

DED-KY hastalarında akut KY ile hastaneye yatış sürekli ilaç tedavisi başlanması için bir fırsat yaratmaktadır. Kyoto Konjestif Kalp Yetersizliği kayıt çalışmasında akut KY tanısı ile hastaneye yatırılan ve önceden RAS blokeri veya beta bloker kullanmayan HEF-KY ve KEF-KY hastalarına hastaneden çıkış sırasında nörohormonal antagonist başlanmasının etkisi araştırılmış, bir yılık izlem sonunda tüm nedenli ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış hem ADEİ hem de beta bloker başlanan grupta, ilaçların hiç başlanmadığı veya sadece birinin verildiği hastalara göre daha iyi seyretmiştir (HR: 0,46; %95 GA: 0,28-0,76; P=0,002).[195] Randomize kontrollü bir çalışma olmamasına ve hasta seçimindeki yanlılığa rağmen, kontrendikasyonu olmayan hastalarda nörohormonal blokajın önemini göstermesi açısından çalışma bulguları değerlidir. Hastaneye yatış dönemi, amiloidoz vb. özellikli DED-KY nedenlerini ve eşlik eden hastalıkları araştırmak açısından da bir fırsat yaratmaktadır. DED-KY nedenleri ve komorbiditeleri çok çeşitli olduğu için tedavi yaklaşımı da hastaya özgü planlanmalıdır (Tablo 8 ve Şekil 13).

Tablo 8. Düşük ejeksiyon fraksiyon dışı kalp yetersizliğinde farmakolojik tedavi endikasyonları[1]

	HEF-KY	KEF-KY
Diüretikler	KY semptom ve belirtilerini azaltma	KY semptom ve belirtilerini azaltma
SGLT2 inhibitörleri	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma
ARNI	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma
MRA	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma
ADEİ veya ARB'ler	Düzelmiş EF'li KY	Düzelmiş EF'li KY
	Ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışı azaltma	KY nedenli hastaneye yatışı azaltma
	Özel Endikasyonlarda	Özel Endikasyonlarda
	Miyokart enfarktüsü	Miyokart enfarktüsü
	Hipertansiyon	Hipertansiyon
	Diyabet	Diyabet
Beta blokerler	Düzelmiş EF'li KY	Düzelmiş EF'li KY
	Sinus ritminde hastalarda KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışı azaltma	
	Özel Endikasyonlarda	Özel Endikasyonlarda
	Miyokart enfarktüsü	Miyokart enfarktüsü
	Anjina pektoris	Anjina pektoris
	Atriyal fibrilasyon	Atriyal fibrilasyon
İvabradin	Önerilmez	Önerilmez
Digoksin	Önerilmez	Önerilmez
Verisiguat	Önerilmez	Önerilmez

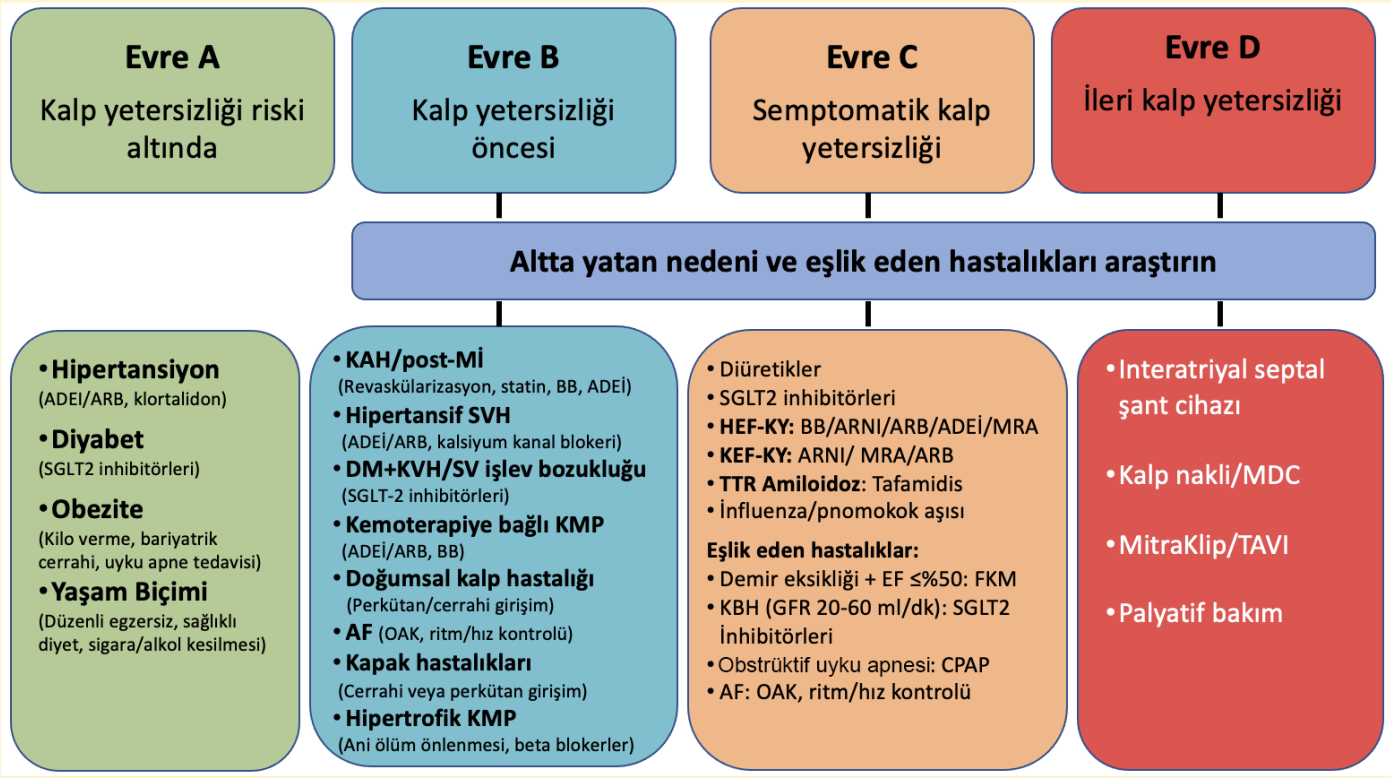
ADE, anjiyotensin dönüştürücü enzim; ARB, anjiyotensin reseptör blokeri; ARNI, anjiyotensin reseptör blokeri-neprilisin inhibitörü; EF, ejeksiyon fraksiyonu; HEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KY, kalp yetersizliği; KV, kardiyovasküler; MRA, mineralokortikoit reseptör antagonisti; SGLT2, sodyum glikoz kotransporter 2.
[1]Önerilen tedaviler yeşil, önerilebilir tedaviler sarı, düşünülebilir tedaviler turuncu ve önerilmeyen tedaviler kırmızı ile gösterilmiştir. [2]Hastaneye yatışları ve mortaliteyi azaltmak amacıyla önerilir. [3]Hastaneye yatışları azaltmak amacıyla önerilir.

6.2. Non-Farmakolojik Tedavi

KEF-KY'de ilaç dışı tedaviye yönelik başlıca iki uygulama kardiyak rehabilitasyon ve cihaz tedavilerdir. Egzersiz programları; KEF-KY'de en güçlü kanıtı olan, kılavuzlar tarafından sınıf IA endikasyon düzeyinde önerilen ve genellikle kardiyak rehabilitasyon programları kapsamında ele alınan bir tedavi biçimidir. Cihaz uygulamaları içinse bugünkü kılavuzlarda önerilen bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak, hali hazırda çalışmaları devam eden bazı cihaz ve girişimler umut vermektedir. Bunlar arasında en umut vaat edici olanı interatriyal şant cihazı gibi görünmektedir. Bu bölümde DED-KY tedavisinde cihaz tedavisi ve egzersize ilişkin güncel kanıtlar ele alınmıştır.

6.2.1. Cihaz tedavisi

KEF-KY hastalarının tedavisinde son zamanlara kadar klinik sonuçlar üzerine etkili özel bir ilaç tedavisi bulunamayınca dikkatler cihaz



Şekil 13. Kalp yetersizliği evresine göre DED-KY tedavi önerileri
ADEI, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; AF, atriyal fibrilasyon; ARB, anjiyotensin reseptör blokeri; ARNI, anjiyotensin reseptör blokeri-neprilisin inhibitörü; BB, beta bloker; DD, diyastolik işlev bozukluğu; CPAP, sürekli pozitif hava yolu basıncı; DM, diyabet; FKM, ferrik karboksi maltoz; HEF-KY, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KAH, koroner arter hastalığı; KBH, kronik böbrek hastalığı; KEF-KY, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KMP, kardiyomiyopati; KVH, kardiyovasküler hastalık; MDC, mekanik destek cihazı; Mİ, miyokart enfarktüsü; MRA, mineralokortikoit reseptör antagonisti; OAK, oral antikoagülan; SGLT, sodyum glikoz kotransporter; SV, sol ventrikül; TAVİ, transkateter aort kapak implantasyonu; TTR, transtiretin.

ve girişimsel tedavi yöntemlerine çevrilmiştir (Tablo 9). KY'de değişik mekanizmalara etkili cihaz ve girişimlerle ilgili birçok çalışmada söz konusu sistemlerin klinik etkileri değerlendirilmiş ancak büyük bir kısmı henüz kılavuz önerileri arasına girememiş, kılavuz önerilerine girenler de düşük endikasyon düzeyinde kalmıştır.

Tablo 9. KEF-KY'de klinik araştırmaları bulunan cihazlar
1. İnter-atriyal şant cihazları
2. Elektrostimülasyon ve nöromodülasyon cihazları
a. Barorefleks aktivasyon tedavisi
b. Kardiyak kontraktilite modulasyonu (CCM)
c. Sol ventrikül genişleticileri
d. Sol atriyal kalıcı pacemaker
e. Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT)
3. Mekanik dolaşım destek cihazları
4. Renal sempatik denervasyon
5. Ambulatuar hemodinamik monitörizasyon cihazları
6. Splenik sinir modülasyonu
7. Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) ve adaptif servo ventilasyon (ASV) cihazları

6.2.1.1. İnter-atriyal şant cihazları

Hem DEF-KY hem DED-KY'de klinik araştırma sonuçlarıyla gündemde olan cihaz tedavilerinin başında inter-atriyal şant cihazı (*interatrial shunt device* [IASD]) yer almaktadır. Yüksek SA ve PAB'ın (≥25 mmHg) egzersiz entoleransı, efor dispnesi, pulmoner konjesyon ve mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. KEF-KY hastalarında dispne ve konjesyonun başlıca mekanizması yüksek SA ve PAUB'dir. Pik VO_2 ile PAUB arasında ters bir ilişki vardır. Mitral darlığında SA ve PAB yüksek iken, atriyal septal defektin (ASD) eşlik ettiği mitral darlığında (Lutembacher sendromu) ASD sebebiyle solda sağa olan şant, SA basıncının azalmasını ve semptomların düzelmesini sağlar. Tersi durumda, yani KY'de ASD'nin kapatılmasıyla SV diyastolik işlev bozukluğu ve atriyal volüm artışına bağlı pulmoner konjesyon ortaya çıkabilir.[196-198] Dolayısıyla KEF-KY'de artmış PAB ve SA basınçlarını azaltmada IASD'nin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür.[199]

İlk kullanılan sistem Corvia Medical şirketi tarafından üretilen IASD cihazıdır. Femoral venden 16 F kılıf aracılığıyla yerleştirilen cihazın insanlar üzerindeki ilk çalışması 2014 yılına ait olup, 11 hastalık pilot bir çalışmadır.[200] DED-KY olarak tanımlanan (EF>%45) hastalarda 1. ayın sonunda NHYA'da iyileşme ve SV doluş basıncında anlamlı azalma saptanmıştır. Daha sonra aynı araştırmacılar, EF ≥%40 ve PAUB istirahatte ≥15 mmHg veya egzersiz sırasında ≥25 mmHg olan hastaların dahil edildiği Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Yüksek Sol Atriyal Basıncı Azaltma (*Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure* [REDUCE LAP-HF I]) çalışmasında IASD uygulamasını %97 işlem başarısı oranıyla gerçekleştirmiş, 6 aylık izlem sonunda PAUB değerlerinde anlamlı (34.1±7.6'den 31.6±8.0 mm Hg; p=0.025)

azalmayla birlikte hastaların egzersiz sürelerinde anlamlı artış (7.3 ± 3.1 dakikadan 8.2 ± 3.4 dakikaya, p=0.0275) saptamıştır.[201] Bu çalışmanın ardından cihaz "CE Mark" onayı almıştır.[201] Yeni yayınlanan IASD sistem II'nin kullanıldığı REDUCE LAP-HF II çalışmasında ise sham grubu ile karşılaştırıldığında cihazın klinik sonuçlarının anlamlı düzeltmediği, cihazın olumlu etkilerinin sadece erkeklerde, egzersizde PAB >70 mmHg ve SğA volüm indeksi ≥29.7 mL/m olanlarda gözlendiği raporlanmıştır.[202]

Bir diğer cihaz; kum saati şeklinde, tek yönlü (soldan sağa) şant imkanı sağlayan ve 14 F femoral kılıf ile takılabilen V-Wave cihazıdır. Atriyal basınç farkı 5 mmHg'nin üzerinde olduğu sürece soldan sağa şantı korumaktadır. SğA basınç 2 mmHg'yi aşarsa sağdan sola şantı önlemek için özel bir valf sistemine sahiptir. İnsan üzerindeki ilk çalışması 30 DEF-KY ve 8 KEF-KY hastasını kapsamaktadır. Üç ve 12 aylık takipte, NYHA, yaşam kalitesi (hastaların %73'ü) ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde (sırasıyla ortalama 41 ± 63 m ve 28 ± 83 m) artışlar (p <0.02) izlenmiştir. Ancak birinci yılın sonunda cihaz oklüzyonu %14 ve cihaz kapağında stenoz %36 oranında raporlanmıştır.[203]

Occlutech AFR (atriyal akım düzenleyicisi) kendiliğinden genişleyen nitinol kaplı ve çift diskli sirküler bir cihazdır. Dört farklı şant çapı (4, 6, 8 ve 10 mm) ve üç ayrı bel uzunluğuna (2, 5, 10 mm) sahiptir.[204] FDA tarafından onaylanmış cihazın semptomatik DEF-KY (n=24) ve KEF-KY (n=29) hastalarındaki güvenlilik ve etkililik çalışması Kalp Yetersizliği Hastalarında Yeni Bir Atriyal Akım Düzenleyicisinin Güvenliliğini ve Etkililiğini Değerlendirmek İçin Pilot Çalışma (*Pilot Study to Assess Safety and Efficacy of a Novel Atrial Flow Regulator in Heart Failure Patients* [AFR-PRELIEVE]) başlığını taşımaktadır.[205] Türkiye'nin de katıldığı uluslararası çalışmaya 2017 yılında başlanmıştır. KEF-KY hastalarında işlem başarısı %100 ve bir yıl sonunda şant açıklığı %90 olarak bildirilmiştir. Birinci yılın sonunda NYHA'da belirgin düzelme (p <0.0001) ve PAUB'de azalma (p=0.0004) saptanırken, üç hastada KY'nin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatış raporlanmıştır.

Sonuç olarak, inter-atriyal şant cihazlarının seçilmiş hasta grubunda güvenli ve morbidite açısından yararlı olabileceği söylenebilir. Ancak halen SV yetersizliği, triküspit yetersizliği ve/veya paradoks emboli gibi uzun dönem olası sonuçları ve mortaliteyi azaltma konusundaki verileri yeterli değildir.

6.2.1.2. Elektrostimülasyon ve nöromodülasyon cihazları

Bu grup cihazlar içinde; düşük baroreseptör duyarlığını hedef alan barorefleks aktivasyon tedavisi (BAT), diyastolik işlev bozukluğuna yönelik kardiyak kasılma modülasyonu (*cardiac contractility modulation* [CCM]), sol ventrikül genişleticileri, sol atriyal kalıcı pacemaker ve resenkronizasyon tedavisi yer almaktadır.

a. Barorefleks Aktivasyon Tedavisi: Glomus karotikusa yakın bir noktaya yerleştirilen elektrotlarla karotis sinüsü elektriksel olarak uyarılır. Rheos ve BAROSTIM NEO olmak üzere iki sistemin klinik araştırma verileri bulunmaktadır. FDA tarafından 16 Ağustos 2019'da onaylanan BAROSTIM NEO Sistemi, implante edilebilir bir puls jeneratörü (*implantable pulse generator*, IPG), bir karotis sinüs lead kiti ve bir programlayıcı içerir. Dirençli HT tedavisinde de kendinden söz ettiren bu sistemler; KY'deki sempatik aktivite artışı ve parasempatik aktivite azalmasını dengelemek, SVH'yı geriletmek, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin inhibisyonu ve böbrek işlevlerinin korunması amaçlarıyla gündeme gelmişlerdir. Bu sistemlerin DEF-KY'deki olumlu sonuçlarının ardından KEF-KY hastalarındaki etkinliğine yönelik çalışmalar devam etmektedir.[199,206]

b. Kardiyak Kontraktilite Modülasyonu (CCM): Bu cihaz implante edilen bir jeneratörle SğA ve SğV septumuna yerleştirilen endokardiyal leadler aracılığıyla ventriküle belirli aralıklarla elektriksel uyarı vermeye programlanmıştır. Aksiyon potansiyelinin mutlak refrakter periyodunu hedefleyen bu sistem aksiyon potansiyeli oluşturmaksızın ve kalp ritmini etkilemeden sadece elektriksel uyarılar ile uyarının verildiği yerdeki miyokartta biyokimyasal değişiklikler meydana getirmektedir. FIX-HF-5 (*Evaluation of the Safety and Effectiveness of the OPTIMIZER System in Subjects With Heart Failure*) çalışmasında CCM'nin etkinliğinin EF'si %35-45 olanlarda <%25 olanlara göre daha fazla olduğu görülünce EF ≥%50 hastalarında da test edilmeye başlanmıştır.[199,207]

c. Sol Ventrikül Genişleticileri: Tipik olarak KEF-KY'de azalan dolum performansını artırmak için, SV'ye dışa doğru kuvvetler uygulayan, yay benzeri cihazlardır. Kalbin kasılması sırasında elastik enerjiyi depolayarak ve SV duvarına diyastolik fazda aktararak SV'nin erken diyastolik geri çekilmesine (*recoil*) destek sağlarlar. Bu cihazların iki üyesi olan ImCardia ve CORolla TAA ile ilgili çalışmalar halihazırda devam etmektedir.[199]

d. Sol Atriyal Kalıcı Pacemaker: KEF-KY hastalarının bazılarında interatriyal ileti gecikmesi, kısa sol atriyoventriküler intervali, atriyal sertlik ve işlev bozukluğu ile karakterize atriyal elektriksel senkronizasyon bozukluğu (*dyssynchrony*) gözlenmektedir. Atriyal dissenkroni sendromu, KEF-KY'nin patofizyolojisindeki önemli yeri sebebiyle tedavi hedefleri arasında değerlendirilmiştir.[208] İnteratriyal ileti gecikmesi (II. derivasyonda P dalga süresi >120 ms), elektrofizyolojik çalışma sırasında kısa sol atriyoventriküler aralığı (<70 ms), restriktif dolum paternine (E/e' 15) sahip ve kalp pili için standart endikasyonu olmayan ileri KEF-KY'li 6 hastanın (5 kadın, yaş ortalaması 78 yıl) değerlendirildiği bir çalışmada 3 aylık aktif uyarı verme (*pacing*) sonrası, hastaların 6 dakikalık yürüme sürelerinde %21 oranında artış (190 ± 15 m'den 240 ± 25 m, P <0.05) ve diyastolik parametrelerde (E/e' oranı 22.6 ± 4.6'den 15.3 ± 4.3'e, P = 0.006) belirgin iyileşme izlenmiştir.[209] Hiçbir hastada NHYA >II semptom söz konusu değilken bir haftalık inaktivasyon sonrasında 6 dakikalık ortalama yürüme mesafesinde belirgin azalma izlenmiştir. Kuşkusuz bu pilot çalışmadaki olumlu sonuçların daha büyük randomize klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

e. Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi (KRT): Resenkronizasyon tedavisinin DEF-KY'deki olumlu klinik araştırma sonuçlarının yanı sıra KEF-KY hastalarında da dikkat çekmesinin sebebi KRT'ye Yanıtın Öngördürücüleri (*Predictors of Response to CRT* [PROSPECT]) çalışmasının alt grup analizlerine dayanır. SV EF>%35 KY hastalarında 6 aylık izlemde SV EF <%35 grubuna benzer olumlu klinik iyileşme (sırayla hastaların %62.8 ve %70.2 oranlarında) saptanmıştır.[208] Bu bulgular özellikle ileti kusuru ve mekanik dissenkroninin söz konusu olduğu KEF-KY hastalarında KRT çalışmalarına başlanmasına yol açmıştır.[210] KEF-KY hasta grubunda ICD endikasyonları için özel bir öneri bulunmamaktadır.[211]

6.2.1.3. Mekanik dolaşım destek cihazları

DEF-KY'den KEF-KY'ye uzanan diğer bir cihaz tedavisi ise mekanik dolaşım desteğidir. Hemodinamik düzelme için umut

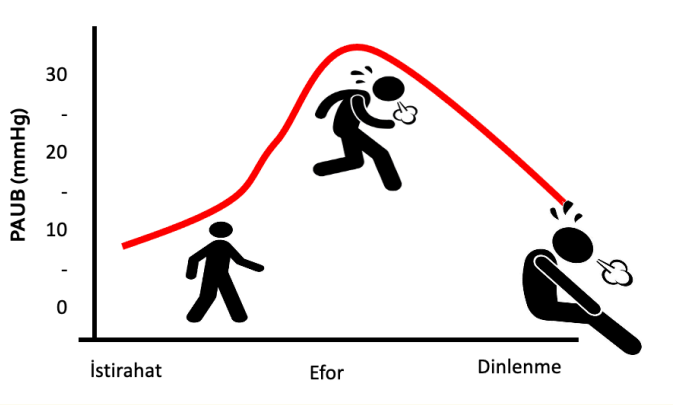
vaat eden SA dekompresyon pompası (Synergy Pump, HeartWare) ve SA destek cihazının (CoPulse) özellikle SA basıncı yüksek olan hastalarda etkili olabileceği düşünülmektedir.[199,212]

6.2.1.4. Renal sempatik denervasyon

Kateter aracılı radyofrekans ablasyonla sağlanan renal denervasyonun hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürmesi dışında kardiyak sempatik aktiviteyi de azaltması, kalp üzerinde doğrudan etkileri olduğunu düşündürtmektedir. Yirmi beş KEF-KY hastasını içeren Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Renal Denervasyon (*Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction* [RDT-PEF]) çalışması, SV diyastolik parametreleri E/e' (%31'e karşı %13, P = 0.04) ve yaşam kalitesi (Pik VO_2 değişimi, P=0.025) üzerindeki yararlı etkisini doğrulamamıştır.[213] Kontrolsüz hipertansif hastaların yer aldığı, yakın zamanda yayınlanan tek merkezli ve 99 KEF-KY hastasının KY olmayan 65 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, KEF-KY hastalarında renal denervasyon sonrasında sistolik kan basıncı (KY olmayanlara kıyasla P<0,001), SV diyastolik sertliği ve SV dolum basınçları yanı sıra NT-proBNP'de (sırasıyla P = 0.032, P = 0.043, P <0.001) anlamlı düşüşler bildirilmiştir.[214]

6.2.1.5. Ambulatuvar hemodinamik monitörizasyon cihazları

Hipervolemi, DEF-KY hastalarında olduğu gibi KEF-KY hastalarında da dispne ve periferik ödeme neden olarak hastaneye yatış sıklığını ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. Dolayısıyla bu grup hastaların da sıvı volümünün izlenmesi önem arz etmektedir. Bu kapsamda PAB'ı monitorize eden implante edilebilir basıncı sensörü CardioMEMS cihazı FDA tarafından 2014 yılında hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarının izlemi için onay almıştır. FDA onayında etkili olan klinik çalışma, fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf III olan ve herhangi bir EF değerine sahip KY hastalarının dahil edildiği NYHA Sınıf III Kalp Yetersizliği Hastalarında Klinik Sonuçları İyileştirmek için CardioMEMS Kalp Sensörü (*CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients* [CHAMPION]) çalışmasıdır.[215] Bu çalışmada, hastaneye yatış sıklığı KEF-KY hastalarında %33 iken kontrol grubunda %18 olarak gerçekleşmiş, hastane yatış oranındaki azalmanın DEF-KY hastalarına göre daha belirgin olduğu gözlenmiştir.[215] ESC 2016 KY kılavuzunda CardioMEMS cihazı KY hastalarının monitorizasyonu için sınıf IIB endikasyonla önerilmiştir. FDA onayını takiben başlayan ve 1200 hastanın dahil edildiği CardioMEMS-PAS çalışmasında, önceki sonuçlara benzer şekilde, implantasyondan bir yıl öncesi hastaneye yatış sıklığına göre DEF-KY hastalarında KY sebebiyle hastaneye yatışlarda %54, KEF-KY hastalarında %61 oranlarında azalma bildirilmiştir.[216] Bununla birlikte, başka çalışmalarda klinik gidişte fark olmaması ve cihazın fiyat-fayda oranının yüksekliği nedeniyle, 2022 ACCF-AHA KY kılavuzu kanıta dayalı ilaç tedavisi altındaki NYHA III KY hastalarında bir sensör yerleştirilerek PAB'ın hemodinamik monitörizasyonunun izlemde KY nedenli hastaneye yatış riskini azaltmada etkililiğinin belirsiz (sınıf IIb) olduğuna karar vermiştir.[5]



Şekil 14. KEF-KY'de egzersiz sırasında PAUB değişimi

6.2.1.6. Splanknik sinir modülasyonu

Splanknik volüm artışı ve SV doluş basıncının yükselmesi egzersiz kapasitesini etkileyebilmektedir. Dolayısıyla KY'de arteriyal komponent kadar venöz sistem de önem arz etmektedir. Bu alanlardan biri karaciğer, dalak ve mezenterik venleri kapsayan splanknik alandır. Bu alanın splanknik sinir aracılığıyla sempatik aktivasyonu volüm, artyük artışı ve dekompanzasyona yol açabilmektedir. Splanknik sinir modülasyonu ile ilgili pilot çalışmaların sonuçları umut verici olmakla birlikte KEF-KY hastaları özelinde daha büyük ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.[217]

6.2.1.7. Sürekli pozitif hava yolu basıncı ve adaptif servo ventilatör

Apne-hipopne indeksi (AHİ) >5 kriter olarak alındığında KEF-KY hastaların yarısından fazlasında uyku apne sendromuna rastlanmaktadır. Klinik araştırmalarda ise daha çok AHİ ≥15 değeri esas alınmıştır. Kriter olarak AHİ ≥15 dikkate alındığında, orta-ciddi uyku apnesi sendromu sıklığı DEF-KY'de %50, HEF-KY'de %39 ve KEF-KY'de %28 oranlarında bildirilmiştir.[218,219]

DEF-KY hastalarının yer aldığı pek çok çalışmada, CPAP'ın SV sistolik ve diyastolik işlevleri üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Ancak, sadece DED-KY_hastalarının yer aldığı çalışma sayısı oldukça azdır. Kalp Yetersizliğinde MV-ASV Tedavisi ile Kardiyovasküler İyileşmeler (Cardiovascular Improvements With MV-ASV Therapy in Heart Failure [CAT-HF Trial]) çalışması[220] sonuçları ASV'nin KV sonlanımlarda ek bir katkı sağlamadığını gösterirken, Yoshihisa ve ark.[221] tarafından olaysız sağkalıma etkilerinin olumlu olduğu iddia edilmiştir. Bugün için EF'den bağımsız olarak tıkayıcı uyku apnesi olan KY hastalarına sınıf IIa endikasyonla CPAP önerilirken, santral uyku apnesinde ASV önerilmemektedir.[5]

6.2.2. Kardiyak rehabilitasyon ve egzersiz

KEF-KY hastalarının başlıca belirtileri arasında egzersiz entoleransı yer almaktadır. Pik VO_2 denklemi (Pik VO_2 = atım hacmi x kalp hızı x arteriyovenöz O_2 farkı) dikkate alındığında kalp debisi ve kronotropik yetersizliğin yanı sıra kaslar tarafından oksijenin yeterli kullanımı ve kalp dışı faktörlerin önemi ortaya çıkmaktadır.[222,223] Yüksek PAUB, düşük atım hacmi ve yüksek beden kitle indeksi egzersiz entoleransını etkileyen üç temel faktör olarak öne çıkmaktadır.[224] SV diyastolik işlev bozukluğu belirtilerden sorumlu mekanizmalardan biridir. Kalp dışı ve periferik kökenli nedenler ise iskelet kası atrofisi ve tip 1 kas (yavaş kasılan) liflerinin azalmasıdır. Normal istirahat PAUB'ye rağmen, erken evre KEF-KY hastalarında düşük seviyeli egzersizle bile PAUB'de çarpıcı bir yükselme meydana gelirken egzersizin kesilmesi ile hızla başlangıç değerlerine geri döner (Şekil 14). PAUB'deki bu artış, SV diyastol sonu basıncında egzersize bağlı yükselmenin bir sonucudur ve PAB'ın pasif yükselmesi ile ikiye katlanır.[222-224] Bu da

KEF-KY hastalarında egzersiz sırasında ölçülen PAUB'yi daha ön plana çıkarmaktadır.

KEF-KY hastalarındaki ortalama pik VO_2 değerleri, yalnızca sınırlı fiziksel aktivitelerini karşılayabilmelerine izin verirken, yürüme gibi aktiviteler sırasında anaerobik eşik seviyeleri aşılmaktadır. Egzersiz sırasında kalp debisi artışının KEF-KY hastalarında sınırlı kalmasının nedenleri diyastolik işlev bozukluğuyla birlikte atım hacminin ve kalp hızı yanıtının körelmiş olmasından kaynaklanmaktadır.[225-227]

Pek çok klinik araştırma verisi, egzersizin ve egzersiz odaklı kardiyak rehabilitasyonun KEF-KY'nin tedavisinde rol alması gerektiğini göstermiştir.[225,227,228] KEF-KY'de düzenli egzersiz kalbin diyastolik işlevinde, yaşam kalitesinde, maksimum kalp atış hızında ve 6 dakikalık yürüme mesafesinde iyileşmeler sağlamaktadır.[229] Egzersiz kapasitesinin sağlıklı bireylerde bile erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük olduğu iyi bilinmektedir. KEF-KY açısından da iki cins arasındaki fark kadınlarda daha küçük SV boyutlarını içeren fizyolojik farklılıklar ve cinsiyete dayalı efor entoleransına bağlanılabilir. Erkeklere kıyasla kadınlarda daha düşük atım hacmi artışı, egzersiz sırasında daha dik PAUB artışı (PAUB/CO eğimi), daha az SV ve SğV EF artışı söz konusudur.[230]

KEF-KY'li hastalar için egzersiz programı tek başına aerobik egzersiz veya direnç (kuvvet) egzersizleri ile birlikte önerilmektedir. KY hastalarının günlük yaşam aktivitelerini yapabilme yeteneği kas gücüne bağlıdır.[215,226] Yakın zamanda yayınlanan bir analizde; dayanıklılık (*endurance*), direnç (*resistance*) egzersizleri ile fonksiyonel elektriksel stimülasyon (*functional electrical stimulation: FES*) ve inspiratuvar kas egzersizi (*inspiratory muscle training*, IMT) kombinasyonunun diyastolik işlevleri, egzersiz kapasitesini, pik VO_2, 6 dakikalık yürüme mesafesi ve yaşam kalitesini iyileştirdiği raporlanmıştır.[231] Dolayısıyla fizyoterapi temelli IMT ve FES'in de KEF-KY'de etkili olabileceği gösterilmiştir.

ESC 2020 spor kardiyolojisi ve egzersiz rehberinde, tüm stabil KY hastalarında egzersiz odaklı kardiyak rehabilitasyon programları, egzersiz kapasitesi ile yaşam kalitesini artırmak ve hastane yatışlarını azaltmak için sınıf IA endikasyonla önerilmektedir.[232]

Sağlıklı bireylerde haftada en az 150 dakika orta yoğunlukta (3-6 MET) veya en az 75 dakika yoğun yoğunlukta (>6 MET) bir fiziksel aktivite önerilirken, önceki bilinenlerin aksine yakın zamanda yayınlanan Diyastolik Kalp Yetersizliğinin Önlenmesi ve Tedavisinde Egzersiz Eğitiminin Optimize Edilmesi (*Optimizing Exercise Training in Prevention and Treatment of Diastolic Heart Failure* [OptimEx-Clin]) çalışmasında, egzersiz yapmanın veya yoğunluğunun pik VO_2 üzerindeki etkilerinde anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir.[233] Beş Avrupa ülkesinin yer aldığı, çok merkezli ve randomize tasarımlı bu çalışmada seans başına 38 dakika olarak haftada 3 kez (kalp atım hızı rezervinin %35-50'sinde 10 dakikalık ısınma, kalp atım hızı rezervinin %80-90'ında 4×4 dakikalık aralıklar ve 3 dakikalık aktif toparlanma) yapılan yüksek yoğunluklu egzersiz ile seans başına 40 dakika olmak üzere haftada 5 kez (kalp atım hızı rezervinin %35-50'si) yapılan orta düzeyde egzersizlerinin karşılaştırma sonuçlarında diyastolik parametrelerde ve NTproBNP düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır.

KEF-KY hasta grubunun heterojenitesi dikkate alındığında, genel bir reçeteden ziyade, kişiye özel ve yaşlı hastalarda orta düzeydeki egzersiz programlarının önerilmesi uygun olacaktır.[225,227,229]

7. KOMORBİDİTELERİN TEDAVİSİ

KEF-KY hastalarında komorbiditeler yüksek oranda izlenmektedir. En sık karşılaşılan kardiyak komorbiditeler KAH ve AF'dir. Değişik çalışmalarda KAH sıklığı %20–76, AF %15–41 oranında bildirilmiştir.[234] Kalp dışı komorbiditelerin prevalansı KEF-KY'de daha yüksektir. Hastalığın patofizyolojisinde de etkili olan komorbiditelerin başında HT gelmektedir. Yakın zamana kadar KEF-KY ileri evre hipertansif kalp hastalığı olarak tanımlanmıştır. Sık izlenen diğer kalp dışı komorbiditeler; DM (prevalans: %20–40), KBH (prevalans: %20–30), obezite (prevalans: %50), anemi, KOAH, uyku-apne sendromu olarak özetlenebilir.[113] Iorio ve ark.[235] tüm SV EF sınıflarından 2.314 KY hastasında 15 kalp dışı komorbiditeyi değerlendirmiş, DEF-KY ve HEF-KY ile karşılaştırıldığında KEF-KY hastalarında HT ve obezite prevalansını daha yüksek saptamışlardır. Tüm gruplarda benzer oranda izlenen komorbiditeler ise anemi, KBH, KOAH ve DM'dir (Tablo 2).

Yakın zamanda elde edilen verilerden HEF-KY prevalansının tüm KY popülasyonunda %10–20 arasında olduğu düşünülmektedir. Bu hasta grubu daha çok erkek olup, KAH oranı yüksektir. Bu özellikleri ile daha ziyade DEF-KY popülasyonuna benzemektedir. Ancak ileri yaş ve daha sık AF izlenmesi KEF-KY hasta grubuna benzer özelliklerdir (Tablo 2). Ayrıca HT, artmış vücut kitle indeksi gibi KEF-KY popülasyonunda daha sık izlenen komorbiditeler bu hasta grubunda da tanımlanmıştır.[81]

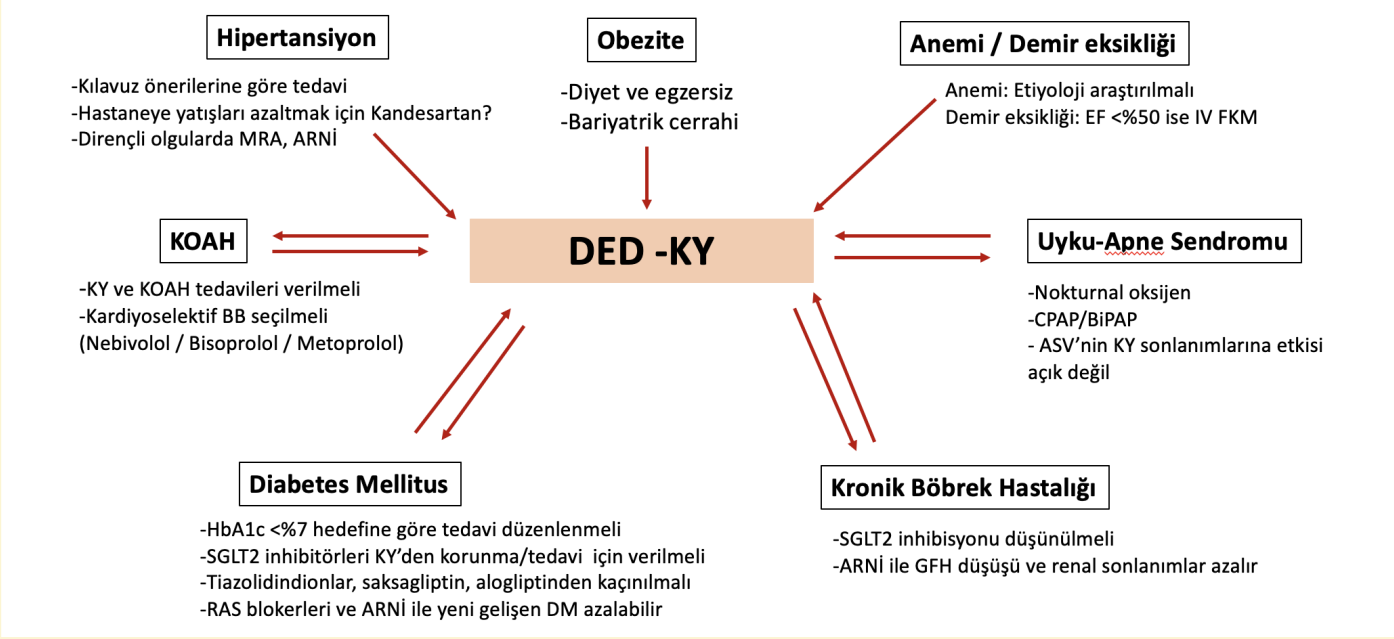
KEF-KY olgu grubunda gözlenen komorbiditelerin KY oluşumuna zemin hazırlayan mekanizmalara katkı sağladığı, klinik tabloyu ağırlaştırdığı ve prognozu kötü etkilediği bilinmektedir. Komorbiditelerin tedaviyle kontrol altına alınması; KY belirti ve bulgularını, yaşam kalitesi ve klinik sonuçları düzeltmektedir. Bu nedenle güncel KY kılavuzlarında komorbiditelerin yönetimi, EF'den bağımsız tüm KY gruplarında tedavinin bir parçasıdır (Şekil 15).

7.1. Atriyal Fibrilasyon

KY ve AF sıklıkla beraber bulunur. KY AF'ye neden olabileceği gibi AF'de KY'yi tetikleyebilir. KY'de gelişen AF'nin patofizyolojisinde; atriyal büyüme ve basınç artışı, değişen miyokardial ileti, maladaptif gen ekspresyonu ve yapısal yeniden şekillenme rol oynamaktadır.[236] KY sürecinde atriyal akut ve kronik basınç artışı atriyumda skar ve fibrozise neden olmakta, bu durum iletinin bozulması ile sonuçlanmaktadır. AF ise atriyal iletinin bozulması, ventriküler dolumun bozulması, kalp hızı artışına bağlı olarak kalp debisinin azalmasına yol açarak KY gelişimine neden olmaktadır.[236] Sartipy ve ark.'nın[237] İsveç Kalp Yetersizliği Kayıt çalışmasında AF prevalansı DEF-KY hastalarında %53, HEF-KY hastalarında %60 ve KEF-KY hastalarında %65 olarak bildirilmiştir. Her üç grupta inme/geçici iskemik atak ve ölüm benzer oranlarda bulunmuştur. DM, HT, sigara tüketimi, uyku-apne sendromu ve obezite her iki grup hasta için tanımlanan ortak risk faktörleridir.[238] KY hastalarında süre uzadıkça, yaş arttıkça ve KY ağırlaştıkça AF daha sık görülmektedir ve genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir.

Hastalara yaklaşım:

1. AF'yi tetikleyen nedenlerin araştırılması ve tedavisi
2. KY'nin tedavisi
3. Embolik olayların önlenmesi
4. Hız kontrolü
5. Ritim kontrolü olarak özetlenebilir[4]



Şekil 15. DED-KY'de kalp dışı komorbiditelere yaklaşım

KY hastalarında enfeksiyon, iyon dengesizliği, tiroit hastalıkları, anemi, kontrolsüz kan basıncı, pulmoner emboli ve uygunsuz ilaç kullanımı AF'yi tetikleyebilir. AF gelişen KY hastalarında tetikleyici nedenler sorgulanıp tedavi edilmeli, embolik olayların önlenmesi için tüm KY hastalarına antikoagulan tedavi önerilmelidir. Ciddi mitral kapak hastalığı ve metal protez kapağı olan hastalar dışında direk antikoagülan kullanımı önerilir.

Hız kontrolü: Çalışmalarda hasta popülasyonunun çoğu SV EF <%50 olan hastaları içermektedir. Kalıcı Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrol Etkinliği: Esnek ve Sıkı Hız Kontrolü Arasında Bir Karşılaştırma II (RACE II) ve Atriyal Fibrilasyon Takibi Ritim Yönetiminin İncelenmesi (*Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management* [AFFIRM]) çalışmalarında hastalarda hız kontrolü hedeflenmiş (istirahat kalp hızı <80/dk, egzersiz kalp hızı 80-110/dk) ve sonlanım açısından ritim kontrol stratejisinden farklı bulunmamıştır.[4] Hız kontrolü için HEF-KY'de beta bloker tedavisinin güvenilir olduğu ortaya konmuştur. Beta blokere rağmen hız kontrolü sağlanamazsa digoksin/digitoksin eklenebilir. KEF-KY'de AF yönetimi için veriler oldukça sınırlıdır. Kalıcı Atriyal Fibrilasyonda Hız Kontrol Tedavisi Değerlendirmesi (*The Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation* [RATE-HF]) çalışmasında inatçı AF'si ve NYHA II-IV fonksiyonel kapasitesi olan hastalarda bisoprolol ve digoksin tedavileri karşılaştırılmıştır. Yalnızca %19 hastada EF <%50, çoğu KEF-KY popülasyonu olan çalışmada digoksin ile hayat kalitesinde bisoprolola benzer iyileşme ve bisoprololden daha iyi bir fonksiyonel kapasite elde edilmiştir.[239]

Ritim kontrolü: İnmenin Önlemesi için Atriyal Fibrilasyonun Erken Tedavisi (*Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial* [EAST-AFNET]) çalışmasında KY olup AF gelişen hastalarda ritim kontrol tedavisinin klinik olaylar üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Hastaların %56'sında KEF-KY, %27'sinde HEF-KY ve %17'sinde DEF-KY tanısı mevcut olup, ritim kontrolü medikal tedavi/ablasyon ile sağlanmıştır. Ritim kontrolü olan hastalarda KV ölüm, inme, KY nedenli hastaneye yatış ve akut koroner sendrom daha az oranda izlenmiştir.[240] Aynı amaçla yapılan Atriyal Fibrilasyonda Kateter Ablasyonu ve ANTiaritmik İlaç Tedavisi (*Catheter ABlation vs ANtiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation* [CABANA]) çalışmasına stabil KY olan hastalar dahil edilmiştir.[241] Hastaların %9.3'ünde EF <%40, %11.7'sinde EF %40-49 ve geri kalan hastanın EF >%50 idi. İlaç veya ablasyon ile ritim kontrolü yapılan hastalarda primer sonlanım olan sağ kalım, hayat kalitesi ve AF izlenmeme oranı daha iyi saptanmıştır. Ritim kontrolünün sağ kalım üzerine olan verileri, özellikle KEF-KY hastalarında sınırlıdır. İlaç tedavisi ile sağlanan ritim kontrolünün hız kontrolünden üstün olduğunu gösteren veriler yetersizdir. Çalışmalarda ablasyon ile sağlanan ritim kontrolü hastanın semptomlarına olumlu etki etse de, sağ kalım üzerine olan etkiler için daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

7.2. Hipertansiyon

HT, KV ve tüm nedenlere bağlı ölüm için bir risk faktörüdür. Yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncının KY gelişiminde rol oynadığı ortaya konmuştur. Framingham kohortunda KY gelişen hastaların %91'inde HT bulunduğu rapor edilmiştir.[242] Ayrıca çalışmalar kan basıncı kontrolü ile KY gelişim riskinin azaltılabildiğini ortaya koymuştur. HT kontrolü ile KY gelişim riskinin genç popülasyonda %30, yaşlı hastalarda %50, KAH olan yaşlı hastalarda ise %80 azaldığı gösterilmiştir.[243]

HT tedavisinde, HT kılavuzlarınca önerilen ilaç grupları ve yaklaşımlar tercih edilmelidir.[244] Diyet ve egzersizin dahil edildiği yaşam tarzı değişikliği temel ve mutlak öneriler arasında yer alır. DEF-KY hastalarında non-dihidropiridin grubu kalsiyum antagonitlerinden (verapamil, diltiazem) ve alfa-adrenerjik bloker (doxasosin) ilaçlardan kaçınılmalıdır. Volüm yükü olan KY hastalarında tiyazit grubu diüretikler yararlı olacaktır. KEF-KY hastalarında yandaş komorbiditeler gözetilerek ADEİ, ARB ve beta bloker grubu ilaçlar verilebilir. CHARM çalışmasında KY ve SV EF >%40 olan hastalarda kandesartan tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunun %65'inde HT mevcuttur. Ölüm iki grup arasında farklı değilken KY nedenli yatışların kandesartan grubunda daha az gözlemlendiği bildirilmiştir.[83] Dirençli HT olanlarda tedaviye spironolakton ek-

lenmesi önerilir. Yakın zamanda yayınlanan PARAGON-HF çalışmasında 'dirençli HT' (valsartan + kalsiyum kanal blokeri + diüretik tedaviye rağmen SKB >140 mmHg veya DM varlığında SKB>135 mmHg) ve MRA'ya dirençli HT (MRA + valsartan + kalsiyum kanal blokeri + diüretik tedavisine rağmen SKB >140 mmHg veya DM varlığında SKB >135 mmHg) olan hasta grubunda sakubitril/valsartan tedavisinin etkisi analiz edilmiştir. Tedavinin 16. haftasında dirençli HT grubunda ARNİ ile hastaların %47.9'unda valsartan alanların ise yalnız %34.3'ünde tansiyon kontrol altına alınmıştır. MRA'ya dirençli HT olanlarda ise ARNİ ile %43.6, valsartan grubunda ise %28.4 hastada tansiyon hedeflenen değerlere ulaşmıştır. Araştırıcılar tansiyonun yüksek seyrettiği KEF-KY hastalarında ARNİ tedavisinin daha etkili olabileceğini önermektedirler.[245]

7.3. Diabetes Mellitus

DM, KY hastalarında mortalite ve morbiditenin artmasına neden olan bir komorbiditedir. Yalnız DEF-KY değil tüm KY spektrumunda bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[235] KY popülasyonunda DM prevalansı %10-47 olarak bildirilmiş, KY nedeni ile hastaneye yatırılan hastalarda >%40 oranında saptanmıştır. DM tanılı hastalarda ise KY prevalansı %9-22 olup, bu oran normal toplumdaki prevalansın 4 katıdır.[246]

KY hastalarında DM tedavisinde glisemik kontrol önemlidir: DM komplikasyonu veya komorbiditelerin olmadığı hastalarda HbA-1c'nin %7.0 ve altında tutulması önerilir. Daha yaşlı popülasyonda, özellikle mikro- ve makrovasküler komplikasyonların varlığında, daha yüksek HbA1c değeri (%8.0-8.5) hedeflenebilir.[244]

Son yıllarda KY tedavisine giren SGLT2 inhibitörleri ile ilgili veriler DED-KY hastalarında hızla artmaktadır. Kanagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin ve sotagliflozin ile KV hastalığı olan veya KV hastalık için çoklu risk faktörü olan DM hastalarında yapılan çalışmalarda bu ilaç grubunun kullanılmasının KY gelişimini plaseboya göre belirgin azalttığı ortaya konmuştur. Empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin moleküllerinin kullanıldığı KV sonlanım çalışmalarında daha önceden KY tanısı alan hastaların oranı %10-15 arasında değişmektedir. Tip 2 DM hastalarında yapılan çalışmaların bir meta-analizinde SGLT2 inhibitörlerinin, hastada önceden KY veya aterosklerotik KV hastalık olsun olmasın, KY nedenli başvuru ve hastaneye yatış oranlarını anlamlı olarak azalttığı ortaya konmuştur (HR 0.69, %95 GA 0.61-0.79).[247] Bu veriler doğrultusunda son yayınlanan 2021 ESC KY kılavuzunda, DM ve KV hastalığı veya KV hastalık için çoklu risk faktörü olan hasta popülasyonunda KY gelişiminin önlenmesi için (birincil korunmada) empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, sotagliflozin ve ertugliflozin kullanılması Sınıf düzeyi I, kanıt düzeyi A olacak şekilde önerilmiştir.[4]

DED-KY hastalarının alındığı EMPEROR-PRESERVED çalışmasında, çalışmada popülasyonun yaklaşık %49'unda DM tanısı mevcuttu.[185] Medyan 26,2 aylık izlemde çalışmanın birincil sonlanımı olan KV ölüm ve KY nedenli başvurular, empagliflozin alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak azalmış; DM olan ve olmayan hasta gruplarında benzer oranda klinik yarar elde edilmiştir. EMPEROR-PRESERVED çalışmasıyla DED-KY hastalarında ilk kez bir molekülün KV sonlanıma olumlu etkisi ortaya konmuş, bu bulgular ışığında, 2022 AHA/ACC/HFSA kılavuzu HEF-KY ve KEF-KY tedavisinde SGLT2 inhibitörlerinin kullanımını sınıf IIa endikasyonla önermiştir.[5]

Metformin KY hasta popülasyonunda güvenilir olarak kabul edilmektedir. Ancak ileri yaş, GFH <30 mL/dk/1.73m^2 ve karaciğer yetersizliği olan olgularda kullanılması önerilmemektedir. DPP-4 inhibitörleri KY popülasyonunda çalışılan diğer bir antidiyabetik ilaç grubudur. Diabetes Mellitus Hastalarında Kaydedilen Vasküler Sonuçlarda Saksagliptinin Değerlendirmesi (SAVOR) – Miyokart Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) 53 çalışmasında, saksagliptin KY nedenli hastaneye yatışları %27 oranında artırmıştır.[248] Alogliptin ise Alogliptin ile Kardiyovasküler Sonuçların Standart Bakıma Karşı İncelenmesi (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care* [EXAMINE]) çalışmasında değerlendirilmiş ve medyan 533 günlük izlemde majör olaylar açısından bir sorun saptanmasa da, özellikle başlangıçta KY olmayan tip 2 DM hastalarında KY nedenli hastaneye yatış artmıştır.[249] Aynı grup ilaçlardan olan linagliptin, sitagliptin ve vildagliptin çalışmalarında ise KY ile ilgili olumsuz bir etki ortaya konmamıştır.[250-252] 2021 ESC KY kılavuzunda diyabetik KY hastalarında DPP-4 inhibitörlerinin kullanılması önerilmemektedir.[4] 2022 AHA/ACC/HFSA kılavuzunda ise özellikle saksagliptin ve alogliptin kullanılmamasına dair uyarı verilmiştir.[5]

Glukogon-benzeri peptit-1 (*glucagon-like peptide-1*) reseptör agonistleri ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların DM hastalarında MI, inme ve KV ölüm üzerine olumlu etkileri olabileceği belirtilirken KY üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bu grup ilaçların KY'den birincil korunma amaçlı kullanımını destekleyen veri yoktur.[4]

Sulfanilüre grubu ilaçların bazı çalışmalarda KY ilişkili olayları arttırdığı bildirilmiştir. KY olan hastalarda tercih edilen tedavi olmamalıdır.

Tiazolidinedion grubu ilaçlar (örn. rosiglitazon) sodyum ve su tutulumuna neden olmaktadır. KY kötüleşmesini ve hastaneye yatışları arttıracağından KY tedavisinde kontrendikedirler.[4]

Sodyum tutulumuna neden olan insülin kullanımında ise dikkatli olmak gerekir. İlk Glarjin Müdahalesi ile Sonuç Azaltma (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention [ORIGIN]) çalışmasında insülin kullanımının KY üzerine olumsuz bir etkisi gösterilememiştir.[253] İnsülin tedavisinin yeni başlandığı hastalar KY açısından dikkatle takip edilmelidir.

7.4. Anemi ve Demir Eksikliği

Anemi ve demir eksikliği KY popülasyonunda sık rastlanan komorbiditeler olup, egzersiz kapasitesinde azalma, tekrarlayan hastane yatışları ve mortalitede artma ile ilişkilidir.[235] Dünya Sağlık Örgütü anemiyi kadında Hgb <12 g/dL ve erkekte Hgb <13 g/dL olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliği tanısı ise KY hastalarında serum ferritin düzeyi <100 ng/dL veya ferritin 100–300 ng/dL ise TSAT <%20 olarak konmaktadır.[4] Demir eksikliği; azalmış alım veya emilim, artmış kayıp veya enflamasyona neden olan hastalıklarda demir metabolizmasının bozulması sonucu gelişebilir. Kronik KY hastalarının %55'inde demir eksikliği olduğu bu oranın akut KY hastalarında %80'lere kadar çıkabileceği gösterilmiştir.

2021 ESC KY kılavuzunda tüm KY hastalarında tam kan sayımı ile beraber serum ferritin ve TSAT kontrolünün belli aralıklarla yapılması önerilmektedir.[4] SV EF %45 ve altı olan hastalarda demir eksikliği saptanması durumunda ferrik karboksimaltoz (FKM) uygulaması hastanın KY semptomlarını azaltmak, egzersiz kapasitesini ve hayat kalitesini artırmak için önerilmektedir.[254] Demir eksikliği ve semptomatik KY olup yakın zamanda hastaneye yatmış SV EF <%50 olan hastalarda IV FKM tedavisinin tekrarlayan

hastane yatışlarını azalttığı ancak mortalite üzerine olumlu etkisinin olmadığı ortaya konmuştur.[255] SV EF >%50 olan KY hastalarında ise IV demir tedavisinin etkinliğini gösteren veri yoktur. KY hastalarında oral demir replasmanının tedavide yeri yoktur.

7.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KY ve KOAH birçok hastada beraber bulunmaktadır. Gözlemsel çalışmalarda KY popülasyonu genel olarak incelenmiş olup, tek başına DED-KY popülasyonuna ait epidemiyolojik veriler sınırlıdır. Yaşlı ve öyküsünde ≥10 paket/yıl sigara olan stabil KY hastalarında yapılan bir çalışmada, hastaların %30'unda KOAH olduğu görülmüştür.[256] PARAGON çalışmasında ise her 7 DED-KY hastasından 1'inde KOAH saptanmıştır.[257] KOAH varlığı efor kapasitesinde daha fazla kısıtlılık, KY nedenli hastaneye yatışlar ve ölüm ile ilişkili bulunmuştur.

Her iki hastalığın sigara içimi, ileri yaş ve sistemik enflamasyon gibi ortak risk faktörleri olup, belirtileri benzerlik göstermekte ve birbirlerinin gidişini olumsuz etkilemektedir. KY hastalarında KOAH tanısını koymak için ilk önerilen test spirometredir. Doğru yorumlanabilmesi için testin stabil ve övolemik hastalarda yapılması önerilir.[4]

KOAH hastalarında KY ilaçlarının, özellikle beta blokerlerin, gerektiğinden daha az kullanıldığına dair yayınlar mevcuttur.[258] KOAH hastalarında beta bloker grubu ilaçların hastalığın alevlenmesinde etkisini değerlendiren 15 çalışmalık bir meta-analizde, tedavinin olumsuz bir etkisinin olmadığı hatta riski azalttığı ortaya konmuştur.[259] Bu ilaç grubunun kullanımı hem KOAH hem de astım hastalarında kontrendike değildir.[260,261] Astımlı hastalarda yakın hava yolu bakısı ile kardiyoselektif beta-blokerler (metoprolol, bisoprolol ve nebivolol) tercih edilmelidir. Sessa ve ark.[262] yaptığı 50.000'den fazla KY ve KOAH hastasının dahil edildiği çalışmada, karvedilol ile selektif beta-blokerlerin (nebivolol, metaprolol ve bisoprolol) etkisi araştırılmıştır. Beş yıla yakın bir izlem süresi sonunda karvedilol tedavisinin anlamlı olarak daha fazla KY nedenli hastaneye yatış ve ilaç bırakmaya neden olduğu saptanmıştır.[262] Akciğer hastalığının optimal tedavisi KY gelişimi ve akut kötüleşmesini engeller.

7.6. Uyku-Apne Sendromu

Uykuda solunum bozukluklarının; HT, inme, KY, KAH, AF gibi KV hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum KY hastalarının üçte birinden fazlasında görülmekte, bazı yayınlar prevalansı %50-70 arasında bildirmektedir.[263] En sık izlenen bozukluklar; santral uyku apnesi, obstrüktif uyku apnesi ve karma (mikst) tiptir. Santral uyku apne sendromu, DEF-KY ve HEF-KY'de daha sıktır.[264] KY hastalarında uykuda solunum bozuklukları, SV EF'de azalma, ön yük ve art yükte, sempatik aktivede, aritmilerde ve mortalitede artma ile ilişkilidir.

Yakın klinik ilişkiye rağmen obstrüktif uyku apnesi tedavisinin KY üzerine etkisi çok açık değildir. Küçük ölçekli çalışmalarda KY ve uyku apnesi olan hastalarda, CPAP tedavisi ile uyku kalitesi ve gece oksijenasyonunun iyileştiği, KY nedenli hastaneye yatış ve sağkalımın olumlu etkilendiği gözlenmiş olsa da, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin yaptığı meta-analizde SV EF ve hastaneye yatış oranlarında herhangi bir etki bulunmamıştır.[265]

The SAVOIR-C (*Study of the Effects of Adaptive-Servo ventilation Therapy on Cardiac Function and Remodelling in Patients with Chronic Heart Failure*) çalışması, KY ve santral uyku apnesi olan hastalarda adaptif servo ventilasyon (ASV) tedavisinin NP düzeyleri üzerine olumlu etkisini gösterememiştir.[266] SERVE-HF çalışmasına santral uyku apne sendromu ve SV EF %45 ve altında olan KY hastaları dahil edilmiştir.[267] Ağırlıklı olarak DEF-KY hastalarının dahil edildiği bu çalışmada ASV tedavisinin prognoza olumlu etkisi saptanmamış bunun ötesinde mortaliteyi arttırdığı ortaya konmuştur. Bu çalışmaların ışığında santral uyku apne sendromu ve KY olan hastalarda ASV tedavisi önerilmemektedir. Yeni tedavi yöntemleri olan, diyafram stimülasyonu ve oksijen tedavisi gibi yaklaşımlar umut verici olup çalışmaları hızla gelişmektedir.

KY hastalarında uyku bozukluklarına ilişkin verilerin çoğunun DEF-KY hastalarına ait olduğu ve özellikle DED-KY'ye yönelik randomize kontrollü bir tedavi çalışmasının bulunmadığı unutulmamalıdır.

7.7. Kronik Böbrek Hastalığı

KY ve KBH beraberliği klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. HT ve DM gibi risk faktörlerinin ortak olmasının yanı sıra, KY hastalarında; nörohormonal aktivasyon, artan enflamasyon, artan venöz basınç ve bozulan böbrek perfüzyonu da böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. KBH tüm KY popülasyonun yarısında tanımlanmıştır.[268] KEF-KY hastalarında daha sık izlenmekle beraber, prognoz KBH'nın eşlik ettiği HEF-KY ve DEF-KY hastalarında daha kötüdür.[269] Bununla birlikte, KEF-KY hastalarının değerlendirildiği ARIC çalışmasında da kötüleşen böbrek fonksiyonu mortalite artışıyla ilişkili bulunmuştur.[270]

DEF-KY hasta popülasyonunda böbrek işlevlerini daha iyi koruduğu gösterilen iki molekül, sakubitril/valsartan ve SGLT2 inhibitörleri ile ilgili veriler literatürde artmaktadır. DED-KY hastalarında SV EF %45 ve üstünde olan KY hastalarının değerlendirildiği PARAMOUNT çalışmasında ARNİ ile ADEİ tedavisi karşılaştırıldığında sakubitril/valsartan ile böbrek işlevlerinin daha iyi korunduğu ancak idrar albümin/kreatinin oranının arttığı saptanmıştır.[169]

KEF-KY olgularının dahil edildiği PARAGON-HF çalışmasında çalışma grubunun %47'sinde KBH mevcut olup, bu grup hastalar daha yaşlı, kadın oranı, DM, AF ve inme öyküsü daha fazla ve SV EF daha yüksektir.[271] Renal sonlanım (%50 ve daha fazla GFH'de düşüş, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nedenli ölüm) sakubitril/valsartan grubunda %1.4, valsartan grubunda ise %2.7 hastada izlenmiştir. Risk azalması %50 saptanırken, 4 yılda renal sonlanımları (sakubitril/valsartanla %2.1, valsartanla %4.1) azaltmak için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 51 olarak bildirilmiştir. KEF-KY hastalarında sakubitril-valsartan tedavisi ile böbrek işlevlerinin daha iyi korunduğu ortaya konmuştur.

Gerçek dünya verilerinin toplandığı bir meta-analizde ARNİ tedavisi ADEİ ile karşılaştırıldığında özellikle KEF-KY hastalarında daha düşük oranda renal olay izlenmiştir.[272] Tüm KY popülasyonunda ise albuminüri oranında artış daha fazla saptanmıştır. Randomize kontrollü 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, sakubitril/valsartan ile tedavi edilen KEF-KY hastalarında yalnız RAS inhibitörleri ile tedavi edilenlere göre %30 oranında daha az renal olay ve GFH'deki ilerleyici düşüş oranında azalma ortaya konmuştur.[273] Bu sonlanım yaşlı hastalarda daha belirgindir.

EMPEROR-Preserved çalışmasında yaklaşık %50 hastada GFH <60 mL/dk/1.73m^2 idi. Çalışmanın renal sonlanımına bakıldığında GFH'deki düşüşün empagliflozin alan grupta plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha az olduğu ortaya konmuştur.[185]

DAPA-CKD çalışmasında ise dapagliflozinin KBH olan popülasyonunda etkileri araştırılmıştır.[274] Hasta popülasyonunun yalnız %10'unda daha önce KY öyküsü mevcuttur. Günde 10 mg dapagliflozin kullanımı bu hasta grubunda KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatışları anlamlı olarak azaltmıştır. Bu çalışma ile ilk kez KBH olanlarda KY gelişiminin azaltılabileceği ortaya konmuştur.

7.8. Obezite

Obezite KEF-KY için kuvvetli bir risk faktörüdür.[275] Framingham çalışmasında vücut kitle indeksinde 1 birim artışın KY riskini erkekte %5, kadında %7 artırdığı ortaya konmuştur.[276] Fazla kilo hemodinamik ve anatomik olarak kalpte değişikliklere neden olmaktadır. Ancak KY gelişiminde esas riskin obeziteyle ilişkili metabolik, enflamatuvar ve hormonal değişiklikler olduğu son yıllarda netleşmiştir. Obezite, sistemik enflamasyon ile metabolik hastalıklar arasında önemli bir bağlantıdır. Viseral yağlanma sistemik enflamasyonu arttırır, sistemik enflamasyon ise ilişkili birçok hastalığı tetikler. Obez hastalarda KY gelişiminde obez olmayanlardan farklı patofizyolojik mekanizmalar tanımlanmıştır. KY'ye yatkınlıkta obezitenin neden olduğu böbreklerden artmış sodyum emiliminin önemli olduğu vurgulanmaktadır. Leptin düzeyi artışının bu emilimde aldosteron ve neprilisinin yanında ilave rolü olduğu ortaya konmuştur.[277] KEF-KY hastalarında plazma volüm artışının vücut kitlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu durum genişleyemeyen bir ventrikülde santral intravasküler volümü belirgin artıracaktır.[278] Yine leptinin kardiyak ve renal fibroziste etkili olduğu bildirilmiştir.[277]

DED-KY hastalarının dahil edildiği I-PRESERVE çalışmasında %71 hastanın vücut kitle indeksi 26.5 kg/m^2 ve üstünde saptanmıştır.[279] Birincil sonlanım olan KV olaylar vücut kitle indeksi 23.5 kg/m^2'nin altında ve 35 kg/m^2'nin üstünde olan olgularda anlamlı olarak yüksektir. Kilo vermek ve egzersiz bu hasta grubunda sağ kalıma olumlu etki etmektedir. TOPCAT çalışmasında KY nedenli hastaneye yatış ve ölüm, fiziksel olarak aktif olan KEF-KY hastalarında daha düşüktür.[280]

KY popülasyonunda obezite tedavisinde önerilen yaklaşımlar diyet ve fiziksel aktivitedir. Bariyatrik cerrahinin KEF-KY hastalarında olumlu etkilerini gösteren gözlemsel çalışmalar da mevcuttur. Kilo vermek için kullanılan sibutramin ve ephedra içeren ilaçların KY'de kullanımı kontrendikedir.[244]

KAYNAKLAR

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:e147-e239.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. [Crossref]
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):352-380. [Crossref]
4. McDonagh TA, Marco M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. [Crossref]
5. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguliar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062. Epub 2022 Apr 1.
6. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update. *Circulation.* 2022;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. [Crossref]
7. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012;40(4):298-308. doi: 10.5543/tkda.2012.65031. [Crossref]
8. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-1619. [Crossref]
9. Seferovic PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(6):906-914. [Crossref]
10. Van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.*2014;16(7):772-777. [Crossref]
11. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and prerserved, mid-range and reduced ejection fraction: An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-1585. [Crossref]
12. Yılmaz MB, Çelik A, Çavuşoğlu Y, et al. Snapshot evaluation of heart failure in Turkey: Baseline characteristics of SELFIE-TR. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2019;47(3):198-206. [Crossref]
13. Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *J Card Fail.* 2021;27(12):1404-1444. [Crossref]
14. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction - a report from the CHART-2 study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-1269. [Crossref]
15. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: A simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017;135(9):825-838. [Crossref]
16. Parasuraman SK, Loudon BL, Lowery C, et al. Diastolic ventricular ınteraction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc.* 2019;e010114.
17. Borlaug BA, Reddy YNV. The role of the pericardium in heart failure: implications for pathophysiology and treatment. *JACC Heart Fail.* 2019;7(7):574-585. [Crossref]
18. Fudim M, Yalamuri S, Herbert JT, Liu PR, Patel MR, Sandler A. Raising the pressure: Hemodynamic effects of splanchnic nerve stimulation. *J Appl Physiol (1985).* 2017;123(1):126-127. [Crossref]
19. Fudim M, Ponikowski PP, Burkhoff D, et al. Splanchnic nerve modulation in heart failure: Mechanistic overview, initial clinical experience, and safety considerations. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(7):1076-1084. [Crossref]
20. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, Borlaug BA. Altered hemodynamics and end-organ damage in heart failure: Impact on the lung and kidney. *Circulation.* 2020;142(10):998-1012. [Crossref]
21. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2019;40(45):3721-3730. doi: 10.1093/eurheartj/ehz713.
22. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: Temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-492. [Crossref]
23. Rosenberg MA, Gottdiener JS, Heckbert SR, Mukamal KJ. Echocardiographic diastolic parameters and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J.* 2012;33(7):904-912. doi: 10.1093/eurheartj/ehr378
24. Bayes-Genis A, Bisbal F, Núñez J, et al. Transitioning from preclinical to clinical heart failure with preserved ejection fraction: A mechanistic approach. *J Clin Med.* 2020;9(4):1110. doi: 10.3390/jcm9041110
25. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, Sorimachi H, Obokata M, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2022;ehab91. [Crossref]
26. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):925-935. [Crossref]
27. Shah AM. Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013;10(4):341-349. [Crossref]
28. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, Michos ED, Felker GM. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1540-1550. [Crossref]
29. Lakhani I, Leung KSK, Tse G, Lee APW. Novel mechanisms in heart failure with preserved, midrange, and reduced ejection fraction. *Front Physiol.* 2019;1:874. [Crossref]
30. Lazar S, Rayner B, Lopez Campos G, McGrath K, McClements L. Mechanisms of heart failure with preserved ejection fraction in the presence of diabetes mellitus. *Transl Metab Syndr Res Elsevier Ltd*; 2020;3:1-5. [Crossref]
31. Bianco CM, Farjo PD, Ghaffar YA, Sengupta PP. Myocardial mechanics in patients with normal LVEF and diastolic dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):258-271. [Crossref]
32. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation.* 2020;141(5):352-361. [Crossref]
33. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive assessment of changes in left ventricular diastolic function with contemporary breast cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:198-210. [Crossref]
34. Gorter TM, Veldhuisen DJ van, Bauersachs J, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 J;20(1):16-37. doi: 10.1002/ejhf.1029. Epub 2017 Oct 16.
35. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2014;7(6):935-944. [Crossref]
36. Sarma S, Stoller D, Hendrix J, et al. Mechanisms of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2020;13(3):e006331. [Crossref]
37. Pandey A, Khera R, Park B, et al. Relative impairments in hemodynamic exercise reserve parameters in heart failure with preserved ejection fraction: A study-level pooled analysis. *JACC Heart Fail.* 2018;6(2):117-126. [Crossref]

38. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of β-blocker withdrawal on functional capacity in heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(21):2042-2056. [Crossref]
39. Taqueti VR. Coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction-common, unrecognized, and prevalent in patients with or without epicardial CAD. *JAMA Cardiol.* 2021;6(10):1118-1120. [Crossref]
40. Sinha A, Rahman H, Webb A, Shah AM, Perera D. Untangling the pathophysiologic link between coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2021;42(43):4431-4441. doi: 10.1093/eurheartj/ehab653.
41. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(18):1778-1786. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.036. Epub 2012 Oct 3.
42. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):136-148. [Crossref]
43. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(2):120-128. [Crossref]
44. Doehner W, Ural D, Haeusler KG, et al. Heart and brain interaction in patients with heart failure: Overview and proposal for a taxonomy. A position paper from the Study Group on Heart and Brain Interaction of the Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(2):199-215. [Crossref]
45. Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2018;11:e005254. [Crossref]
46. Tracy RP. 'Deep phenotyping': Characterizing populations in the era of genomics and systems biology. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(1):151-157. [Crossref]
47. Napoli C, Grimaldi V, De Pascale MR, Sommese L, Infante T, Soricelli A. Novel epigenetic-based therapies useful in cardiovascular medicine. *World J Cardiol.* 2016;8(2):211-219. [Crossref]
48. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):407-418. [Crossref]
49. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3:588-595. [Crossref]
50. Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail.* 2012;18(9):702-710. [Crossref]
51. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: Hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1891-900. [Crossref]
52. Kane GC, Oh JK. Diastolic stress test for the evaluation of exertional dyspnea. *Curr Cardiol Rep.* 2012;14(3):359-365. [Crossref]
53. Obokata M, Kane GC, Reddy YNV, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: A simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017;135:825-838. [Crossref]
54. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2012;110:870-876. [Crossref]
55. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(2):184-192. [Crossref]
56. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest.* 2007;131(1):94 -100. [Crossref]
57. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:257-265. [Crossref]
58. Shah SJ. Pulmonary hypertension. *JAMA*. 2012;308:1366-1374. [Crossref]
59. Gerges C, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in "out-of-proportion" pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;143:758-766. [Crossref]
60. Burke MA, Katz DH, Beussink L, et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:288-299. [Crossref]
61. Chen X, Savarese G, Dahlstrom U, Lund LH, Fu M. Age-dependent differences in clinical phenotype and prognosis in heart failure with midrange ejection compared with heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *Clin*. 2019;108:1394-405. [Crossref]
62. Eriksson B, Wandell P, Dahlstrom U, Näsman P, Lund LH, Edner M. Limited value of NT-proBNP as a prognostic marker of all-cause mortality in patients with heart failure with preserved and mid-range ejection fraction in primary care: a report from the Swedish Heart Failure Register. *Scand J Prim Health Care*. 2019;37:434-443. [Crossref]
63. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hos_pitalized for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-777. [Crossref]
64. Lyu S, Yu L, Tan H, et al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:209. [Crossref]
65. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624-1634. [Crossref]
66. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2018;271:132-139. [Crossref]
67. Petutschnigg J, Edelmann F. Heart failure with mid-range ejection fraction and with preserved ejection fraction. *Herz*. 2018;43:392-405. [Crossref]
68. Wang N, Hales S, Barin E, Tofler G. Characteristics and outcome for heart failure patients with mid-range ejection fraction. *J Cardiovasc Med*. 2018;19:297-303. [Crossref]
69. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, et al. Central and obstructive apneas in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:125. [Crossref]
70. Martone R, Marchionni N, Cappelli F. Heart failure with mid-range ejection fraction: current evidence and uncertainties. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019;89:63-66. [Crossref]
71. Mesquita ET, Barbetta L, Correia ETO. Heart failure with mid-range ejection fractiondstate of the art. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112:784-790. [Crossref]
72. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic and therapeutic implications. *JACC Heart Fail*. 2019;7:505-515. [Crossref]
73. Bouabdallaoui N, Rouleau J. Evolving toward a more realistic approach to the importance of left ventricular ejection fraction and sex in heart failure and its therapy. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:800-803. [Crossref]
74. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:898-901. [Crossref]
75. Beale AL, Nanayakkara S, Segan L, et al. Sex differences in heart failure with preserved ejection fraction pathophysiology: a detailed invasive hemodynamic and echocardiographic analysis. *JACC Heart Fail*. 2019;7:239-249. [Crossref]
76. Kim H-L, Kim M-A, Oh S, et al. Sex difference in the association between metabolic syndrome and left ventricular diastolic dysfunction. *Metab Syndr Relat Disord*. 2016;14:507-512. [Crossref]
77. Mauricio R, Patel KV, Agusala V, et al. Sex differences in cardiac function, biomarkers and exercise performance in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1476-1479. [Crossref]
78. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:1770-1780. [Crossref]
79. Savarese G, Orsini N, Hage C, et al. Associations with and prognostic and discriminatory role of N-terminal pro-b-type natriuretic peptide in heart failure with preserved versus mid-range versus reduced ejection fraction. *J Card Fail.* 2018;24:365-374. [Crossref]
80. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1586-1596. [Crossref]
81. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19:100-116. [Crossref]
82. Cheng RK, Cox M, Neely ML, et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the medicare population. *Am Heart J*. 2014;168:721- 730. [Crossref]
83. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-781. [Crossref]
84. Anker SD, Butler J, Flippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1279-1287.
85. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-2467. [Crossref]
86. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383-1392. [Crossref]
87. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609-1620.
88. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128. [Crossref]
89. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA De, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: The HFA-PEFF diagnostic algorithm: A consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40:3297-3317. [Crossref]
90. Smiseth OA, Morris DA, Cardim N, et al. Multimodality imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging*. 2022;23:e34-e61. [Crossref]
91. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, et al. practical impact of new diastolic recommendations on noninvasive estimation of left ventricular diastolic function and filling pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33:171-181. [Crossref]
92. Huis in 't Veld AE, Man FS de, Rossum AC van, Handoko ML. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Netherlands Hear J Bohn Stafleu van Loghum*. 2016;24:244-251. [Crossref]
93. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. The role of echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: What do we want from imaging? *Heart Fail Clin*. 2019;15:241-256. [Crossref]
94. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1937-1948. [Crossref]
95. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of themulticentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:961-968. [Crossref]
96. Smiseth OA. Evaluation of left ventricular diastolic function: state of the art after 35 years with Doppler assessment. *J Echocardiogr*. 2018;16:55-64. [Crossref]
97. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2014;7:740-751. [Crossref]
98. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:474-480. [Crossref]

99. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation*. 2007;115:1982-1990. [Crossref]
100. Appleton CP. Hemodynamic determinants of doppler pulmonary venous flow velocity components: New insights from studies in lightly sedated normal dogs. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1562-1574. [Crossref]
101. Buffle E, Kramarz J, Elazar E, et al. Added value of pulmonary venous flow Doppler assessment in patients with preserved ejection fractionandits contribution tothe-diastolicgrading paradigm. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:1191-1197. [Crossref]
102. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. Influence of loading conditions and contractile state on pulmonary venous flow: Validation of Doppler velocimetry. *Circulation*. 1992;86:651-659. [Crossref]
103. Jensen JL, Williams FE, Beilby BJ, et al. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique. *J Am Soc Echocardiogr*. 1997;10:60-66. [Crossref]
104. Klein AL, Abdalla I, Murray RD, et al. Age independence of the difference in duration of pulmonary venous atrial reversal flow and transmitral a-wave flow in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:458-465. [Crossref]
105. Nakatani S, Yoshitomi H, Wada K, Beppu S, Nagata S, Miyatake K. Noninvasive estimation of left ventricular end-diastolic pressure using transthoracic Doppler-determined pulmonary venous atrial flow reversal. *Am J Cardiol*. 1994;73:1017-1018. [Crossref]
106. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:493-505. [Crossref]
107. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90:1284-1289. [Crossref]
108. Kanagala P, Arnold JR, Cheng ASH, et al. Left atrial ejection fraction and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36:101-110. [Crossref]
109. Lundberg A, Johnson J, Hage C, et al. Left atrial strain improves estimation of filling pressures in heart failure: a simultaneous echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Clin Res Cardiol*. 2019;108:703-715. [Crossref]
110. Cameli M, Sparla S, Losito M, et al. Correlation of left atrial strain and doppler measurements with invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction. *Echocardiography Wiley*. 2016;33:398-405. [Crossref]
111. Roeder M Von, Rommel KP, Kowallick JT, et al. Influence of left atrial function on exercise capacity and left ventricular function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006785. [Crossref]
112. Singh A, Carvalho Singulane C, Miyoshi T, et al. Normal values of left atrial size and function and the ımpact of age: results of the world alliance societies of echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35:154-164.e3. [Crossref]
113. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124:1598-1617. [Crossref]
114. Lam WC, Pennell DJ. Imaging of the heart: historical perspective and recent advances. *Postgrad Med J*. 2016;92:99-104. [Crossref]
115. Ugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18:833-840. [Crossref]
116. Cardim N, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Role of multimodality cardiac imaging in the management of patients with hypertrophic cardiomyopathy: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging Endorsed by the Saudi Heart Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:280-280hh. [Crossref]
117. Glund S, Moschetti V, Norris S, et al. A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thromb Haemost*. 2015;113:943-951. [Crossref]
118. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Open Heart*. 2017;4:e000630. [Crossref]
119. Ünlü S, Özden Tok Ö, Avcı Demir F, Papadopoulos K, Monaghan MJ. Differential diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy and apical displacement of the papillary muscles: a multimodality imaging point of view. *Echocardiography*. 2021;38:103-113. [Crossref]
120. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891-1900. [Crossref]
121. Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:272-282. [Crossref]
122. Belyavskiy E, Morris DA, Url-Michitsch M, et al. Diastolic stress test echocardiography in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *ESC Hear Fail*. 2019;6:146-153. [Crossref]
123. Webb J, Fovargue L, Tøndel K, et al. The emerging role of cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with HFpEF. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:1-9. [Crossref]
124. Barison A, Aimo A, Todiere G, Grigoratos C, Aquaro GD, Emdin M. Cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev*. 2022;27:191-205. [Crossref]
125. Kanagala P, Cheng ASH, Singh A, et al. Diagnostic and prognostic utility of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure with preserved ejection fraction - Implications for clinical trials. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:4. [Crossref]
126. Kinno M, Nagpal P, Horgan S, Waller AH. Comparison of echocardiography, cardiac magnetic resonance, and computed tomographic imaging for the evaluation of left ventricular myocardial function: Part 2 (Diastolic and regional assessment). *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:6. [Crossref]
127. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, Shah DJ, Estep JD. Cardiac imaging in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e006547. [Crossref]
128. Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy: endorsed by the American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:473–498. [Crossref]
129. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165-193. [Crossref]
130. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: A practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:36. [Crossref]
131. Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJS, Cleland JGF, Pennell DJ. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. Are they interchangeable? *Eur Heart J*. 2000;21:1387-1396. [Crossref]
132. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2005;7:775-782. [Crossref]
133. Thomas L, Hoy M, Byth K, Schiller NB. The left atrial function index: a rhythm independent marker of atrial function. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:356-362. [Crossref]
134. Westenberg JJM. CMR for assessment of diastolic function. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2011;4:149-158. [Crossref]
135. Pandey T, Jambhekar K. Evaluation of diastolic dysfunction using cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Cardiol Rev*. 2010;6:21-25. [Crossref]
136. Brandts A, Bertini M, Dijk EJ Van, et al. Left ventricular diastolic function assessment from three-dimensional three-directional velocity-encoded MRI with retrospective valve tracking. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33:312-319. [Crossref]
137. Chamsi-Pasha MA, Zhan Y, Debs D, Shah DJ. CMR in the evaluation of diastolic dysfunction and phenotyping of HFpEF: Current role and future perspectives. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:283-296. [Crossref]
138. Quarta G, Gori M, Iorio A, et al. Cardiac magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction: myocyte, interstitium, microvascular, and metabolic abnormalities. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1065-1075. [Crossref]
139. Mörner S, Hellman U, Suhr OB, Kazzam E, Waldenström A. Amyloid heart disease mimicking hypertrophic cardiomyopathy. *J Intern Med*. 2005;258:225-230. [Crossref]
140. Achenbach S, Narula J. Climbing Mount Everest "Because it's there!". *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:311-313. [Crossref]
141. Boogers MJ, van Werkhoven JM, Schuijf JD, et al. Feasibility of diastolic function assessment with cardiac CT: feasibility study in comparison with tissue Doppler imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:246-256. [Crossref]
142. Pflederer T, Achenbach S. Aortic valve stenosis: CT contributions to diagnosis and therapy. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2010;4:355-364. [Crossref]
143. Abdulla J, Sivertsen J, Kofoed KF, et al. Evaluation of aortic valve stenosis by cardiac multislice computed tomography compared with echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *J Heart Valve Dis*. 2009;18:634–643.
144. Feuchtner GM, Dichtl W, Friedrich GJ, et al. Multislice computed tomography for detection of patients with aortic valve stenosis and quantification of severity. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1410-1417. [Crossref]
145. Alkadhi H, Wildermuth S, Bettex DA. Mitral regurgitation: quantification with 16-detector row CT— initial experience. *Radiology*. 2006;238:454–463. [Crossref]
146. Paul JF, Abada HT. Strategies for reduction of radiation dose in cardiac multislice CT. *Eur Radiol*. 2007;17:2028-2037. [Crossref]
147. Adler Y, Charron P. The 2015 ESC Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2873-2874. [Crossref]
148. Klein AL, Abbara S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography clinical recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with pericardial disease: endorsed by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:965-1012.e15. [Crossref]
149. Mitra D, Basu S. Equilibrium radionuclide angiocardiography: its usefulness in current practice and potential future applications. *World J Radiol*. 2012;4:421-430. [Crossref]
150. Matsuo S, Nakajima K, Kinuya S. Clinical use of nuclear cardiology in the assessment of heart failure. *World J Cardiol*. 2010;2:344-356. [Crossref]
151. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation*. 1993;88:116-126. [Crossref]
152. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Physics and physiology. *Circulation*. 1991;84:977-990. [Crossref]
153. Johannessen K-A, Cerqueira M, Veith RC, Stratton JR. The relation between radionuclide angiography and Doppler echocardiography during contractile changes with infusions of epinephrine. *Int J Cardiol*. 1991;33(1):149-157. [Crossref]
154. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006075. [Crossref]
155. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-2594. [Crossref]
156. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):e7-e22. [Crossref]
157. Rapezzi C, Longhi S, Milandri A, et al. Cardiac involvement in hereditary-transthyretin related amyloidosis. *Amyloid*. 2012;19:16-21. [Crossref]
158. Malinowska E, Doboszyńska A, Śliwińska A, et al. The use of 67Ga scintigraphy in patients with sarcoidosis. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2018;21:59-65. [Crossref]
159. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-2550. [Crossref]
160. Meijers WC, Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Patients with heart failure with preserved ejection fraction and low levels of natriuretic peptides. *Neth Heart J*. 2016;24:287-295. [Crossref]

161. Vachie´ry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1801897. [Crossref]
162. González-López E, Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, Melenovsky V, Borlaug BA. Hemodynamic correlates and diagnostic role of cardiopulmonary exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2018;6:665-675. [Crossref]
163. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-2594. [Crossref]
164. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-225. [Crossref]
165. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110-118. [Crossref]
166. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26-35. [Crossref]
167. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230-1239. [Crossref]
168. Alzahrani T, Tiu J, Panjrath G, Solomon A. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on clinical outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and midrange ejection fraction: a post hoc subgroup analysis from the PEACE trial. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2018;12:351-359. [Crossref]
169. Soloman SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhbitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387-1395. [Crossref]
170. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *Eur Heart J*. 2020;41(25):2356-2362. [Crossref]
171. Peikert A, Vaduganathan M, Mc Causland F, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus valsartan on renal function in patients with and without diabetes and heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail*. Published on Feb 4, 2022 doi:10.1002/ejhf.2450. [Crossref]
172. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information- Sacubitril/Valsartan. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s-018lbl.pdf (2020).
173. Lund LH, Savarese G, Venkateshvaran A, et al. Eligibility of patients with heart failure with preserved ejection fraction for sacubitril/valsartan according to the PARAGON-HF trial. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):164-177. [Crossref]
174. Orso F, Herbst A, Pratesi A, et al. New drugs for heart failure: What is the evidence in older patients? *J Card Fail*. 2022;28:316-329. [Crossref]
175. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37(5):455-462. [Crossref]
176. FDA. Final Summary Minutes of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting December 16, 2020. https://www.fda.gov/media/145548/download (2020).
177. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction: detailed phenotypes, prognosis, and response to spironolactone. *JACC Heart Fail*. 2020;8:172-184. [Crossref]
178. Belkin MN, Blair JE, Shah SJ, Alenghat FJ. A composite metric for predicting benefit from spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2021;8:3495-3503. [Crossref]
179. Spironolactone in the Treatment of Heart Failure (SPIRIT-HF). [Crossref]
180. Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (SPIRRIT). [Crossref]
181. Study to Evaluate the Efficacy (Effect on Disease) and Safety of Finerenone on Morbidity (Events Indicating Disease Worsening) & Mortality (Death Rate) in Participants With Heart Failure and Left Ventricular Ejection Fraction (Proportion of Blood Expelled Per Heart Stroke) Greater or Equal to 40% (FINEARTS-HF). [Crossref]
182. Zanchi A, Burnier M, Muller ME, et al. Acute and chronic effects of SGLT2 inhibitor empagliflozin on renal oxygenation and blood pressure control in nondiabetic normotensive subjects: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13):e016173.
183. Abraham WT, Lindenfeld J, Ponikowski P, et al. Effect of empagliflozin on exercise ability and symptoms in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction, with and without type 2 diabetes. *Eur Heart J*. 2021;42(6):700-710. [Crossref]
184. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536. [Crossref]
185. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. [Crossref]
186. Al-Abdouh A, Mhanna M, Barbarawi M, Abusnina W, Gupta VA. A Meta-Analysis of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2022;164:138-141. [Crossref]
187. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1495-1503. [Crossref]
188. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, Jhund PS, Lees KR, McMurray JJV, VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(7):1139-1145. [Crossref]
189. Singh S, Moore H, Karasik PE, et al. Digoxin initiation and outcomes in patients with heart failure (HFrEF and HFpEF) and atrial fibrillation. *Am J Med*. 2020;133:1460-1470. [Crossref]
190. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in pPatients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1063-1074. [Crossref]
191. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-1259. [Crossref]
192. Lewis GA, Dodd S, Clayton D, et al. Pirfenidone in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2021;27:1477-1482. [Crossref]
193. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart failure with recovered left ventricular ejection fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(6):719-734. [Crossref]
194. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393(10166):61-73. [Crossref]
195. Seko Y, Kato T, Morimoto T, et al; KCHF Study Investigators. Starting neurohormonal antagonists in patients with acute hHeart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Circ J*. Published online on February 10, 2022. [Crossref]
196. Griffin JM, Borlaug BA, Komtebedde J, et al. Impact of interatrial shunts on invasive hemodynamics and exercise tolerance in patients with heart failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(17): e016760. [Crossref]
197. Griffin JM, Borlaug BA, Komtebedde J, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:796-801. [Crossref]
198. Douschan P, Kovacs G, Avian A, et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(4):509-516. [Crossref]
199. Rosalia L, Ozturk C, Shoar S, et al. Device-based solutions to improve cardiac physiology and hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6(9-10):772-795. [Crossref]
200. Søndergaard L, Reddy V, Kaye D, et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(7):796-801. [Crossref]
201. Wessler J, Kaye D, Gustafsson F, et al. Impact of baseline hemodynamics on the effects of a transcatheter interatrial shunt device in heart failure with preserved ejection fraction. REDUCE-LAP-HF trial investigators and advisors. *Circ Heart Fail*. 2018;11(8):e004540. [Crossref]
202. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES; REDUCE LAP-HF II investigators. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. Lancet. 2022 Jan 31: S0140-6736(22)00016-2.
203. Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ, et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(22):2300-2310. [Crossref]
204. Lehner A, Schulze-Neick I, Haas NA. Creation of a defined and stable Fontan fenestration with the new Occlutech Atrial Flow Regulator (AFR®). *Cardiol Young*. 2018;28(8):1062-1066. [Crossref]
205. Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, et al. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):800-810. [Crossref]
206. Georgakopoulos D, Little WC, Abraham WT, Weaver FA, Zile MR. Chronic baroreflex activation: a potential therapeutic approach to heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2011;17(2):167-178. [Crossref]
207. CCM in heart failure with preserved ejection fraction (CCM-HFpEF). Accessed April 26, 2020. ClinicalTrials.gov identifier: NCT03240237. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03240237 Accessed May 1, 2021.
208. Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J*. 2001;142:823-827. [Crossref]
209. Laurent G, Eicher JC, Mathe A, et al Permanent left atrial pacing therapy may improve symptoms in heart failure patients with preserved ejection fraction and atrial dyssynchrony: a pilot study prior to a national clinical research programme. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(1):85-93. [Crossref]
210. Chung ES, Katra RP, Ghio S. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction>35: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(6):581-587. [Crossref]
211. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2010;31(21):2677-2687. [Crossref]
212. Escher A, Choi Y, Callaghan F, et al. A valveless pulsatile pump for heart failure with preserved ejection fraction: hemo- and fluid dynamic feasibility. *Ann Biomed Eng*. 2020;48(6):1821-1836. [Crossref]
213. Patel HC, Rosen SD, Hayward C, et al. Renal denervation in heart failure with preserved ejection fraction (RDT-PEF): a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):703-712. [Crossref]
214. Kresoja KP, Rommel KP, Fengler K, et al Renal sympathetic denervation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2021;14(3):e007421. [Crossref]
215. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC; CHAMPION Trial Study Group Wireless. Pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666. [Crossref]
216. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT; CardioMEMS Post-Approval Study Investigators. Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS post-approval study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(8):e006863. [Crossref]
217. Fudim M, Patel MR, Boortz-Marx R, et al. Splanchnic nerve block mediated changes in stressed blood volume in heart failure. *JACC Heart Fail*. 2021;9:293-300. [Crossref]
218. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, et al. Central and obstructive apneas in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:125. [Crossref]

219. Sanderson JE, Fang F, Lu M, Ma CY, Wei YX. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction. *Heart*. 2021;107(3):190-194. [Crossref]
220. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1577-1587. [Crossref]
221. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(5):543-550. [Crossref]
222. Borlaug BA. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J*. 2014;78(1):20-32. [Crossref]
223. Fukuta H. Effects of exercise training on cardiac function in heart failure with preserved ejection fraction. *Card Fail Rev*. 2020;6 e27. [Crossref]
224. Wolsk E, Kaye D, Komtebedde J, et al. Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2019;7(4):321-332. [Crossref]
225. Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012;9(2):101-6. https://doi.org/10.1007/s11897-012-0087-7
226. do Prado DML, Rocco EA. The benefits of exercise training on aerobic capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1000:51-64. [Crossref]
227. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail.* 2015;8(1):33-40. [Crossref]
228. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary cardiac rehabilitation and long-term prognosis in patients with heart failure. *Circ Heart Fail.* 2020;13(10):e006798. [Crossref]
229. Chan E, Giallauria F, Vigorito C, Smart NA. Exercise training in heart failure patients with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2016; 86(1-2):759. [Crossref]
230. Nayor M, Houstis NE, Namasivayam M, et al. Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: quantification of multiorgan system reserve capacity. *JACC Heart Fail.* 2020;8(8):605-617. [Crossref]
231. Zhuang C, Luo X, Wang Q, et al. The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol.* 2021;79(10):1107-1115. [Crossref]
232. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17-96. [Crossref]
233. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of high-intensity interval training, moderate continuous training, or guideline-based physical activity advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(6):542-51. [Crossref]
234. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(1):18-28. [Crossref]
235. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of n0on-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1257-1266. [Crossref]
236. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart failure and atrail fibrillation, like fire and fury. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7(6):447-456. [Crossref]
237. Sartipy U, Dahlstrom U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF*. 2017;5(8):565-74. [Crossref]
238. Patel RB, Vaduganathan M, Shah SJ, Butler J. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: insights into mechanisms and therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2017;176:32-39. [Crossref]
239. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Effect of digoxin vs bisoprolol for heart rate control in atrial fibrillation on patient reported quality of life: RATE-HF randomized clinical trail. *JAMA*. 2020;324(24):2497-2508. [Crossref]
240. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Circulation*. 2021;144(11):845-858. [Crossref]
241. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. Ablation versus drug therapy for atrial fibrillation in heart failure: Results from the CABANA trial. *Circulation*. 2021;143(14):1377-1390. [Crossref]
242. Butler J, Kalogeropoulou AP, Georgiopoulou VV, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study and the Healthi Ageing and Body Composition Study. *Heart.* 2011;97(16):1304-1311. [Crossref]
243. Kostis JB, Davis BR, Cutter J, et al. Prevention of heart falure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 1997;278(3);212-216. [Crossref]
244. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578. [Crossref]
245. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3741-3752. [Crossref]
246. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Circulation*. 2019;140(7):e294-324. [Crossref]
247. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-9. [Crossref]
248. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326. [Crossref]
249. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicenter, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385(9982):2067-2076. [Crossref]
250. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effects of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(1):69-79. [Crossref]
251. Green JB, Bethal MA, Armstrong PW, et al. Effects of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type-2 diabetez. *N Eng J Med*. 2015;373:232-242. [Crossref]
252. McInnes G, Evans M, Del Prato S, et al. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(11):1085-92. [Crossref]
253. Gergstein HC, Jung H, Ryden L, et al. Effects of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: The ORIGIN trial. *Circulation*. 2018;137(1):88-90. [Crossref]
254. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure amd iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68. [Crossref]
255. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicenter, double-blind, randomized, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904. [Crossref]
256. Boschetto P, Fucili A, Stendaro M, et al. Occurence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology*. 2013;18(1):125-130. [Crossref]
257. Mooney L, Hawkins NM, Jhund PS, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e021494. [Crossref]
258. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, et al. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(1):17-24. [Crossref]
259. Mersfelder TL, Shiltz DL. Beta-blockers and the rate of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Ann Pharmacother*. 2019;53(12):1249-58. [Crossref]
260. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. 2020. Available at: https//goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19-WMV.pdf (Last accessed: 31 May 2021)
261. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. 2019. Available at: www.ginasthma.org (Last accessed: 28 May 2021)
262. Sessa M, Mascolo A, Scavone C, et al. Comparison of long-term clinical implications of beta-blockade in patients with obstructive airway disease exposed to beta-blockers with different B1-adrenoceptor selectivity: an Italian population-based cohort study. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1212. [Crossref]
263. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(1):e010440. [Crossref]
264. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(4):353-361. [Crossref]
265. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):301-334. [Crossref]
266. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J.* 2015;79(5):981-90. [Crossref]
267. Cowie MR, Woehrle H, Wegcheider K, et al. Adaptie servo-ventilation for central apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-1105. [Crossref]
268. Rushton CA, Satchithananda DK, Jones PW, Kadam UT. Non-cardiovascular comorbidity, severity and prognosis in non-selected heart failure population: a systemic meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2015;196:98-106. [Crossref]
269. Löfman I, Szummer K, Dahlstörm U, Jernberg T, Lund LH. Association with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1606-1614. [Crossref]
270. Sharma K, Mok Y, Kwak L, et al. Predictors of mortality by sex and race in heart failure with preserved ejection fraction: ARIC community surveillence study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e014669. [Crossref]
271. McCausland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020;142(13):1236-1245. [Crossref]
272. Xu Y, Chen Y, Zhao JW, Li C, Wang AY. Effect of angiotensin-Neprilisyn versus Renin-Angiotensin system inhibition on renal outcomes: a systematic review and meta analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:604017. [Crossref]
273. Spanella F, Giulietti F, Filiponi A, Sarzani R. Effect of sacubitril/valsartan on renal function: a systematic review and meta analysis of randomized controled trials. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3487-3496. [Crossref]
274. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446. [Crossref]
275. Bourlag BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:559-573. [Crossref]
276. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-313. [Crossref]
277. Packer M. Leptin-aldosterone-neprilisyn axis: identification of its distinctive role in the pathogenesis of the three phenotypes of heart failure in people with obesity. *Circulation.* 2018;137(15):1761-1762. [Crossref]
278. Obakata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation 2017;136(1):6-19. [Crossref]
279. Haass M, Kitzman DW, Anand IS, et al. Body mass index and adverse cardovascular outcomes in heart falure patients with preserved ejection fraction: results from the I-PRESERVE trail. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):324-331. [Crossref]
280. Hedge SM, Claggett B, Shah AM, et al. Physical activity and prognosis in the TOPCAT trial. *Circulation*. 2017;136(11):982-992. [Crossref]