

Retrospective Analysis of Factors Predicting Mortality in Heart Failure Patients with Preserved Ejection Fraction

Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Mortaliteyi Belirleyen Faktörlerin Retrospektif Analizi

Fulya Odabaş¹, Şükriye Miray Kılınçer Bozgül², Devrim Bozkurt²

ABSTRACT

Aim: Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is an important health problem with high morbidity and mortality rates in clinical practice. This study aims to retrospectively analyze the factors affecting mortality in patients with HFpEF.

Material and Methods: In this retrospective study, 105 patients with HFpEF were analyzed. Demographic characteristics, clinical data and laboratory results of the patients were evaluated and factors that may have an effect on mortality were analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$.

Results: As a result of the analysis, the need for vasopressor support ($p=0.004$) and the need for hemodialysis ($p=0.007$) were significantly associated with mortality. In addition, laboratory markers such as high levels of N-terminal-pro-brain natriuretic peptide, C-Reactive Protein and Lactate dehydrogenase were also found to be associated with mortality risk. Multivariate logistic regression analysis showed that changes in $\Delta\%$ Creatinine and $\Delta\%$ Hemoglobin levels independently affected mortality risk ($p=0.042$ and $p=0.023$, respectively).

Conclusion: Our study provides a comprehensive analysis of factors that increase the risk of mortality in patients with HFpEF. It reveals that the need for vasopressor support and hemodialysis, as well as certain laboratory markers, should be considered in the management of these patients. The findings emphasize that future research should examine these factors in more depth and tailor treatment strategies for patients with HFpEF accordingly.

Keywords: Mortality, vasopressor, heart failure, preserved ejection fraction

ÖZ

Amaç: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, klinik pratiğinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olmasıyla önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışma, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörleri retrospektif olarak analiz etmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada 105 hasta incelenmiştir. Hastaların demografik özellikleri, klinik verileri ve laboratuvar sonuçları değerlendirilmiş; mortalite üzerinde etkili olabilecek faktörler tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Analiz sonucunda, vazopressor destek gereksinimi ($p=0.004$) ve hemodiyaliz ihtiyacı ($p=0.007$) mortalite ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, yüksek N-terminal-pro-brain natriüretik peptid, C-Reaktif Protein ve Laktat dehidrogenaz düzeyleri gibi laboratuvar belirteçlerinin de mortalite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi, $\Delta\%$ Kreatinin ve $\Delta\%$ Hemoglobin düzeylerindeki değişikliklerin mortalite riskini bağımsız olarak etkilediğini göstermiştir (sırasıyla $p=0.042$ ve $p=0.023$).

Sonuç: Çalışmamız, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastalarda mortalite riskini artıran faktörlerin kapsamlı bir analizini sunmaktadır. Vasopressor desteği ve hemodiyaliz ihtiyacının yanı sıra belirli laboratuvar belirteçlerinin de bu hastaların yönetiminde dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bulgular, gelecekteki araştırmalarda bu faktörlerin daha derinlemesine incelenmesi ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının tedavi stratejilerinin buna göre düzenlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Mortalite, vazopressor, kalp yetmezliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonu

Gönderim: 25 Nisan 2024

Kabul: 12 Haziran 2024

¹İskenderun Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Hatay, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sorumlu Yazar: Fulya Odabaş, Uzman Doktor **Adres:** İskenderun Devlet Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Hatay, Türkiye.

Tel: +905064198300 **e-mail:** fulyadogan_88@yahoo.com.tr

Atıf için/Cited as: Odabaş F, Kılınçer Bozgül ŞM. Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği Hastalarında Mortaliteyi Belirleyen Faktörlerin Retrospektif Analizi.

Anatolian J Emerg Med 2024;7(2):67-73. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1473257>

Giriş

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği, 65 yaş ve üzeri hastalarda kalp yetmezliği (KY)'nin en sık görülen formudur (1). Tanı konulması zordur ve klinik öykü, fizik muayene, natriüretik peptid testi, ekokardiyografi ile objektif kanıtlarının gösterilmesini gerektirir (2). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları azalmış ejeksiyon fraksiyonlu hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastaların daha yaşlı, daha sıklıkla kadın, tipik olarak çok sayıda non-kardiyak komorbiditeleri olduğu ve daha az sıklıkla koroner arter hastalığı olduğu görülmüştür (3). Patofizyolojisi net aydınlatılamamıştır ancak daha önceki birçok çalışma, hastalarının periferik dolaşımında ve kalbinde yüksek düzeyde pro-inflamatuar durum olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmalar, tekrarlayan ve ilerleyici bir immün-inflamatuar aktivasyon durumunun varlığının, ventriküler diyastolik disfonksiyonun ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği'nin ilerlemesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu vurgulamıştır (4,5). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gelişimine ileri yaş, sistemik hipertansiyon (HT), obezite, hareketsiz yaşam tarzı, miyokard iskemisi, diyabetes mellitus (DM) gibi birçok etioloji katkıda bulunur ve bu da tedaviyi zorlaştırır. Altta yatan risk faktörlerinin, etiolojinin ve eşlik eden komorbiditelerin tanımlanarak tedavi edilmesi daha iyi klinik sonuçlara yol açmaktadır (6).

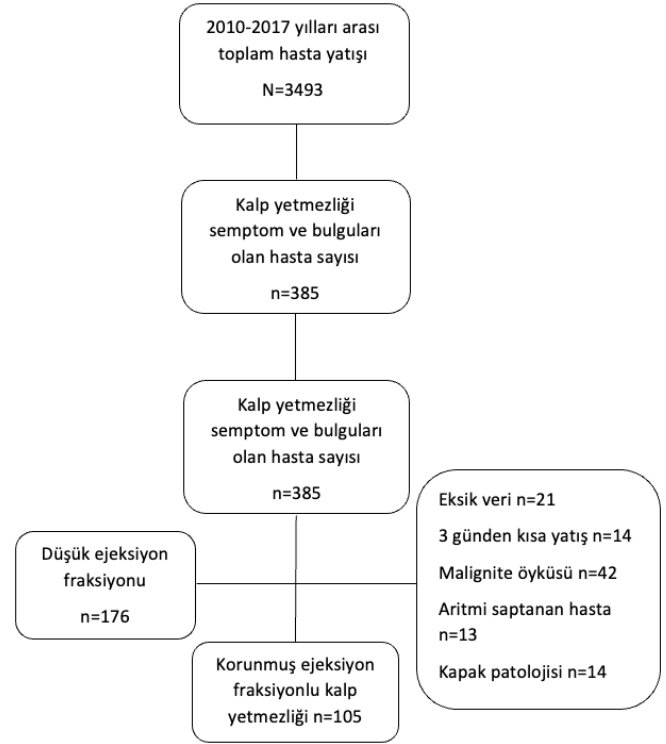
Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastalarda yıllık mortalite oranı yaklaşık %15 iken hastane yatışı gereken hastalarda 5 yıllık sağ kalım %35 gibi bir seviyededir (7). Bu durum birçok kanserden daha kötü prognozu ifade etmektedir (8).

Bu çalışmada İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesine yatan ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı alan hastalarda yoğun bakım mortalitesi ve mortaliteye etki eden faktörlerin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif çalışma 2010-2017 yılları arasında Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Yoğun Bakım ünitesine yatan hastalar ile gerçekleştirilmiştir. 18 yaş üzerinde olan hastaların aşağıdaki 4 kriterin tamamını karşılaması durumunda çalışmaya dahil edilmiştir: 1) kalp yetmezliği semptom ve bulguları olması, 2) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) \geq % 50 olması, 3) N-terminal probrain natriüretik peptid (NT-proBNP) > 125 pg/mL olması, 4) sol ventrikül hipertrofisi ve/veya sol atrial dilatasyon, diyastolik disfonksiyondan en az birinin ekokardiyografi ile saptanması (2). Dışlama kriterleri: 1) verilerin eksik olması veya ulaşılamaması 2) yatış süresinin 3 günden kısa olması 3) malignite öyküsü olması 4) yatış sırasında elektrokardiyografisinde aritmi saptanması 5) konvansiyonel ekokardiyografi (EKO)'de kapak patolojisi olması olarak belirlenmiştir. Hasta dâhil edilme ve dışlama kriterleri ve sayıları akış şemasında özetlenmiştir (Figür 1).

Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan transtorasik EKO (9) raporları geriye dönük olarak toplanmıştır. Hastaların kardiyotorasik oranı (KTO) akciğer grafisinde kalbin maksimum yatay genişliğinin göğüs kafesinin iç kenarlarının yatay çapına bölünmesiyle hesaplanmıştır.



Figür 1. Hasta dâhil edilme kriterleri akış şeması

Akut böbrek hasarı sınıflaması için KDIGO kriterleri (10) ve sepsis tanısı için Sepsis-3 kriterleri kullanılmıştır (11). Ege Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu çalışmayı onaylamıştır (18-2/28 karar numarası). Çalışma iyi klinik uygulama kılavuzlarına uygun olarak yürütülmüş ve Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalınmıştır. Hastalar veya yakınları yazılı bilgilendirilmiş onam vermiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde, sürekli (sayısal) değişkenler için dağılıma bağlı olarak ortalama \pm standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum değerler tablo halinde sunuldu. Kategorik değişkenler, sayı ve yüzde olarak özetlendi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları; Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile değerlendirildi. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin farklılıklarını karşılaştırmak için, beklenen gözlem sayıları beş ve üzeri olan 2x2 tablolarında Pearson Ki-Kare testi, beşin altında olduğu durumlarda ise Fisher'in Kesin Testi kullanıldı. Beklenen gözlem sayıları beşin altında olan RxC tablolarında Fisher Freeman Halton testi tercih edildi. Bağımsız iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında, sayısal değişkenler normal dağılım göstermediğinde Mann Whitney U testi uygulandı. Bu çalışmada, mortaliteyi öngörmek amacıyla hem tek değişkenli hem de çok değişkenli lojistik regresyon analizleri yapıldı. İlk kaydedilen ölçümler yatış, ikinci kaydedilen ölçümler ise sonlanım (ölüm veya taburculuk) değerlerinden alındı. İlk kaydedilen değerler tabloda "1", ikinci kaydedilen sonlanım değerleri "2" olarak ifade edilmiştir. Değişim yüzdesi (sonlanım değeri-yatış değeri)/yatış değeri *100 olarak hesaplandı. Her değişken için Odds Ratios (OR), %95 Güven Aralıkları (CI) ve p değerleri hesaplandı. İstatistiksel analizler, Jamovi (Sürüm 2.3.28) ve JASP (Sürüm 0.17.3) programları kullanılarak yapıldı ve istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak 0.05 (p-değeri) kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı konulmuş 105 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, etiyolojik dağılım, komorbiditeler ve klinik özellikler Tablo 1 de özetlenmiştir. Mortalite oranı % 9.5 (n=10) olarak saptandı. Mortalite grubunda, vasopressor ihtiyacı olan (%50, $p=0.004$) ve hemodiyalize alınması gereken hasta oranı (%80, $p=0.007$) anlamlı olarak daha yüksek gözlemlendi. Diğer yandan, yaş, cinsiyet, etiyoloji, sol ventrikül EF, yatış süresi, HT, DM, kalp-damar hastalıkları, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve

ortalama arter basıncı ile ilgili bulgular arasında, ölen ile sağ kalan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (her biri için $p>0.05$) (Tablo 1). Etiyolojik dağılım Figür 2'de gösterilmiştir.



Değişkenler	Tüm Hastalar (n=105)	Mortalite		p
		Sağ (n=95)	Exitus (n=10)	
Yaş (Yıl)	63.5 [17.0 – 93.0]	64.0 [17.0 – 93.0]	63.0 [31.0 – 87.0]	0.860
Cinsiyet				
Erkek	38 (36.2)	33 (34.7)	5 (50)	0.518
Kadın	67 (63.8)	62 (65.2)	5 (50)	
Etiyoloji				
İskemik	29 (27.6)	25 (26.3)	4 (40)	
Sepsis	23 (21.9)	21 (22.1)	2 (20)	
Romatolojik/Otoimmün	22 (20.8)	19 (20.0)	3 (30)	0.502
Renal	23 (21.9)	22 (23.15)	1 (10)	
Diğer	8(7.6)	8 (8.42)	0 (0.0)	
Sol Ventrikül EF (%)	55.0 [50.0 – 68.0]	55.0 [50.0 – 68.0]	55.0 [50.0 – 60.0]	0.844
Yatış Süresi (Gün)	9.0 [3.0 – 41.0]	9.0 [3.0 – 40.0]	8.0 [3.0 – 41.0]	0.929
Hipertansiyon, evet	62 (59)	58 (61.1)	4 (40)	0.194
Diyabetes Mellitus, evet	52 (49.5)	48 (50.5)	4 (40)	0.568
Kalp-Damar Hastalıkları, evet	60 (57.1)	54 (56.8)	6 (60)	0.999
Vasopressor Kullanımı, evet	18 (17.1)	13 (13.68)	5 (50)	0.004
OAB-1 (mmHg)	88.0 [50.0 – 146.0]	90.0 [50.0 – 146.0]	76.0 [51.0 – 111.0]	0.153
Akut Böbrek Yetmezliği Evreleri				
0	46 (43.8)	43 (45.2)	3 (30)	
1	24 (22.9)	20 (21.05)	4 (40)	
2	10 (9.5)	10 (10.5)	0 (0.0)	0.382
3	25 (23.8)	22 (23.1)	3 (30)	
Hemodiyaliz, evet	42 (40)	34 (35.7)	8 (80)	0.007
Son Evre Böbrek Hastalığı, evet	45 (42.8)	39 (41.4)	6 (54.5)	0.522

Tablo 1. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında demografik ve klinik parametreler

EF: ejeksiyon fraksiyonu, OAB: ortalama arter basıncı

İzlemde sağ kalan ve vefat eden hasta grupları arasında yapılan biyokimyasal ve hemogram parametrelerin ikili karşılaştırmaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olgularında biyokimyasal parametrelerdeki zaman içindeki değişim ayrıca değerlendirilmiş olup, tek bir ölçüm ile değil izlemde değişen parametreler de sonuçlarla karşılaştırılmış olup Tablo 3'de sunulmuştur.

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, vasopressor kullanımı ($p=0.003$) ve hemodiyaliz ihtiyacının gelişmesi ($p=0.010$) mortalite riskini anlamlı bir şekilde arttırmıştır. Hastaların tedavisi sırasında vasopressor kullanımının gerektiği durumlarda, mortalite riski yaklaşık 7.57 kat artarken, hemodiyaliz ihtiyacı olan hastalarda bu risk yaklaşık 8.07 kat artmıştır. Ayrıca, plazma sodyum ($p=0.018$), laktat dehidrogenaz (LDH) ($p=0.002$), $\Delta\%$ Kreatinin ($p=0.002$) ve $\Delta\%$ Hemoglobin ($p=0.005$)

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=105)	Mortalite		p
		Sağ (n=95)	Exitus (n=10)	
NT-proBNP-1 (pg/ml)	8811.0 [394.0 – 70000.0]	8546.5 [394.0 – 70000.0]	14583.0 [1172.0 – 70000.0]	0.408
NT-proBNP-2 (pg/ml)	2799.0 [42.0 – 70000.0]	2541.5 [42.0 – 70000.0]	41145.0 [459.0 – 70000.0]	0.024
Kardiyak Troponin T (ng/ml)	50.8 [13.0 – 914.0]	50.0 [13.0 – 914.0]	60.0 [13.0 – 807.0]	0.640
Prokalsitonin-1 (ng/ml)	1.2 [0.0 – 100.0]	1.1 [0.0 – 100.0]	6.0 [0.3 – 76.0]	0.179
Prokalsitonin-2 (ng/ml)	0.6 [0.1 – 100.0]	0.5 [0.1 – 12.0]	10.8 [0.3 – 100.0]	0.002
C-Reaktif Protein-1 (mg/L)	7.7 [0.1 – 56.3]	7.6 [0.1 – 46.0]	7.8 [0.8 – 56.3]	0.844
C-Reaktif Protein-2 (mg/L)	3.1 [0.1 – 49.1]	2.7 [0.1 – 25.5]	11.7 [0.4 – 49.1]	0.001
Plazma Sodyum-1 (mEq/L)	135.0 [111.0 – 148.0]	136.0 [111.0 – 148.0]	130.0 [116.0 – 137.0]	0.014
Plazma Sodyum-2 (mEq/L)	137.0 [125.0 – 161.0]	137.0 [125.0 – 161.0]	138.0 [127.0 – 146.0]	0.996
LDH-1 (U/L)	310.0 [120.0 – 8894.0]	299.0 [120.0 – 1558.0]	589.5 [212.0 – 8894.0]	0.004
LDH-2 (U/L)	266.0 [140.0 – 2212.0]	236.0 [140.0 – 596.0]	595.5 [284.0 – 2212.0]	<0.001
Lenfosit-1	1045.0 [160.0 – 3650.0]	1040.0 [160.0 – 3650.0]	1070.0 [410.0 – 2050.0]	0.946
Lenfosit-2	1485.0 [270.0 – 9290.0]	1530.0 [280.0 – 9290.0]	920.0 [270.0 – 1890.0]	0.003
NLR-1	8.5 [2.2 – 66.6]	7.4 [2.4 – 66.6]	11.1 [2.2 – 25.5]	0.134
NLR-2	4.7 [0.1 – 59.0]	4.3 [0.2 – 59.0]	10.6 [0.1 – 52.5]	0.007
Hemoglobin (g/dL)	9.8 [6.4 – 16.9]	9.8 [6.4 – 16.9]	10.3 [6.8 – 15.9]	0.794
Hemoglobin-2 (g/dL)	10.3 [6.2 – 18.5]	10.4 [7.4 – 18.5]	9.0 [6.2 – 11.6]	0.003
Trombosit sayısı-1 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	231.0 [26.0 – 598.0]	236.0 [26.0 – 575.0]	149.0 [28.0 – 598.0]	0.320
Trombosit sayısı-2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	253.0 [6.0 – 665.0]	260.0 [49.0 – 599.0]	198.0 [6.0 – 665.0]	0.030

Tablo 2. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında laboratuvar parametreler
NT-proBNP: N-terminal probrain natriüretik peptid, LDH: laktat dehidrogenaz, NLR: nötrofil/lenfosit oranı
İlk kaydedilen değerler tabloda "1", ikinci kaydedilen sonlanım değerleri "2" olarak ifade edilmiştir

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=105)	Mortalite		p
		Sağ (n=95)	Exitus (n=10)	
$\Delta\%$ NT-proBNP	-54.9 [-98.3 – 1305.7]	-59.8 [-98.3 – 789.1]	-7.1 [-60.8 – 1305.7]	0.043
$\Delta\%$ C-Reaktif Protein	-52.6 [-98.6 – 4800.0]	-60.3 [-98.6 – 4800.0]	22.8 [-64.1 – 991.4]	0.011
$\Delta\%$ Kreatinin	-10.2 [-86.9 – 174.0]	-13.8 [-86.9 – 153.6]	35.0 [-30.1 – 174.0]	0.002
$\Delta\%$ Lenfosit	31.6 [-73.3 – 4789.5]	47.5 [-49.0 – 4789.5]	-7.8 [-73.3 – 82.0]	0.003
$\Delta\%$ Hemoglobin	1.1 [-46.5 – 71.7]	2.1 [-25.0 – 71.7]	-13.9 [-46.5 – 41.1]	0.001
$\Delta\%$ Platelet	11.2 [-91.4 – 607.5]	14.7 [-81.6 – 607.5]	-24.7 [-91.4 – 219.7]	0.044

Tablo 3. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında izlem boyunca laboratuvar parametrelerdeki değişim
LDH: laktat dehidrogenaz, NLR: nötrofil/lenfosit oranı

düzeylerinin mortalite riskinde anlamlı etkileri olduğu belirlenmiştir. Plazma sodyum seviyelerindeki her birim azalma, LDH seviyelerindeki her birim artış ve $\Delta\%$ Kreatinin oranlarındaki her birim artış, mortalite riskini sırasıyla %11, %1 ve %2 arttırmıştır; Hemoglobin düşüş oranlarındaki her birim azalma ise mortalite riskini %7 azaltmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, $\Delta\%$ Kreatinin ($p=0.042$) ve $\Delta\%$ Hemoglobin ($p=0.023$) değişkenlerinin mortalite riski üzerinde anlamlı etkileri olduğu tespit edilmiştir. Buna göre, $\Delta\%$ Kreatinin oranlarındaki her birim artış mortalite riskini %3 arttırırken, $\Delta\%$ Hemoglobin

oranlarındaki her birim azalma mortalite riskini %16 azaltmıştır (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamız, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanısı almış hastalarda mortalite belirteçlerinin retrospektif olarak incelenmesine odaklanmıştır. Araştırmamızın sonuçları, mortaliteyi öngören çeşitli klinik ve laboratuvar parametrelerinin önemini ortaya koymuştur. Bu bulgular, mevcut literatürle karşılaştırıldığında, alanımızdaki bilgi birikimine önemli katkılar sağlamaktadır. Demografik veriler literatür ile karşılaştırıldığında cinsiyet dağılımı ve yaş

	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon		Çok Değişkenli Lojistik Regresyon	
	OR [%95 GA]	p-değerleri	OR [%95 GA]	p-değerleri
Yaş	0.99 [0.96 – 1.04]	0.999	-	-
Cinsiyet: Kadın /Erkek	0.64 [0.18 – 2.25]	0.485	-	-
HT: Var / Yok	0.36 [0.09 – 1.33]	0.127	-	-
DM: Var /Yok	0.56 [0.15 – 2.04]	0.379	-	-
Etiyoloji: ref.=İskemik				
Sepsis	0.46 [0.08 – 2.61]	0.378	-	-
Romatolojik/Otoimmün	0.76 [0.16 – 3.58]	0.726	-	-
Renal	0.22 [0.02 – 2.02]	0.180	-	-
Diğer	0.01 [0.01 – 0.02]	0.994	-	-
Vasopressor Kullanımı: Evet /Hayır	7.57 [2.02 – 28.43]	0.003	3.07 [0.19 – 50.79]	0.433
Hemodiyaliz: Evet /Hayır	8.07 [1.65 – 39.53]	0.010	8.54 [0.36 – 200.95]	0.183
Plazma Sodyum-1	0.89 [0.82 – 0.98]	0.018	0.87 [0.74 – 1.04]	0.118
LDH-1	1.01 [0.99 – 1.01]	0.002	1.01 [0.99 – 1.01]	0.104
Δ% C-Reaktif Protein	1.01 [0.99 – 1.01]	0.639	-	-
Δ% Kreatinin	1.02 [1.01 – 1.03]	0.002	1.03 [1.01 – 1.06]	0.042
Δ% Platelet	0.99 [0.98 – 1.01]	0.242	-	-
Δ% Hemoglobin	0.93 [0.88 – 0.98]	0.005	0.84 [0.72 – 0.98]	0.023

Tablo 4. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında mortalite riskine etki eden olası faktörler için lojistik regresyon analizi sonuçları

LDH: laktat dehidrogenaz

OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

ortalaması literatür ile uyumlu saptanmıştır. Yancy ve arkadaşlarının ADHERE veri tabanını kullanarak, 26322 korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastada yaptıkları çok merkezli retrospektif çalışmada ortalama yaş 73,9±13,2 bulunmuştur. Hastaların %62'sinin kadın olduğu görülmüştür (12). I-PRESERVE çalışmasında yapılan subgrup analizlerinde %60 kadın ve ortalama yaş 72 ±7 bulunmuştur (13). DIG-PEF çalışmasında hastalarda ortalama yaş 67 ve % 41 kadın cinsiyette bulunmuştur (14). Bir diğer korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastaları içeren çalışma olan CHARM-PRESERVE'de ortalama yaş 67 iken kadın cinsiyet %40 bulunmuştur (15). Eşlik eden komorbiditelere bakıldığında ise çalışmamızda HT, DM, kalp-damar hastalıkları sırasıyla %59, %49.5 ve %57,1 oranlarında gözlemlendi. ADHERE çalışmasında hastaların %77'sinde HT, %45'inde diyabet, %50'sinde koroner arter hastalığı gözlenmiştir. Birçok çalışmada HT %60'ın üzerinde bulunmuştur. DM oranlarında ise çalışmalar arasında farklılıklar mevcuttur (12-15).

Etiyolojiler açısından çalışmamız ele alındığında %27,6 oran ile önde gelen etiyoloji iskemik kalp hastalığı idi. Avrupa Kardiyoloji Derneği Heart Failure Long-Term Registry çalışmasında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği grubunda olan 1462 hastanın %24 ünde etiyolojinin iskemik sebeplere bağlı olduğu saptanmıştır (16). Çalışmamızın literatürden farklı olarak öne çıkan bir tarafı ise otoimmün hastalıkları içermesidir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği patogenezinde olan inflamasyon, otoimmün hastalıklar seyirinde de benzer kardiyak etkilenmeyle

sonuçlanabilir ve klinik bulgular dikkatle değerlendirilmelidir.

Mortalite oranı çalışmamızda %9.5 olup yoğun bakım ünitesinde izlenen hastalardaki mortalite ile benzer saptanmıştır (17,18). Mortalite analizlerinde çalışmamızda yaş, cinsiyet, komorbiditeler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Literatür verileri incelendiğinde DIG-PEF çalışmasının 3 yıllık takipte mortalite analiz sonuçlarına bakıldığında cinsiyetin mortalite ile bağlantısı saptanmamıştır (18). Aynı şekilde JASPER ve kore çalışmasında da anlamlı farklılık bulunmamıştır (19,20). Avusturalya kaynaklı cinsiyet ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ilişkisini inceleyen bir çalışmada tüm sebepli mortalitede anlamlı farklılık izlenmezken, nonkardiyak ölümlerde kadın cinsiyetin istatistiksel anlamlılık sağlayacak çoğunlukta olduğu, kardiyak ölümlerde ise erkek cinsiyetin istatistiksel anlamlılık sağlayacak çoğunlukta olduğu görülmüştür (21). Ülkemizde ise Mansur ve arkadaşlarının çalışması cinsiyetin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının mortalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu vurgulamaktadır. Bu, gelecekteki araştırmalarda cinsiyetin rolünün daha da derinlemesine incelenmesi gerektiğini ve cinsiyete özgü faktörlerin kalp yetmezliği yönetimi ve tedavisinde daha fazla dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızın sonuçları, vasopressor kullanımı ve hemodiyaliz gereksinimi olan hastaların mortalite riskinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, plazma sodyum, LDH, Δ% Kreatinin ve Δ% Hemoglobin

düzeyleri gibi biyokimyasal parametrelerin de mortalite riski üzerinde önemli etkileri olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarının yönetiminde ve tedavisinde dikkate alınması gereken önemli parametrelerdir. Bu çalışma ayrıca, mortalite ile ilişkili olduğu belirlenen parametrelerin zaman içindeki değişimlerini de incelemiştir. $\Delta\%$ C-Reaktif Protein ve $\Delta\%$ Kreatinin oranlarının izlemde hayatta kalan hastalarda azalırken, vefat eden hastalarda arttığı gözlemlenmiştir. Bu değişimlerin mortalite riski üzerindeki etkisi, özellikle çok değişkenli lojistik regresyon analizinde daha da belirginleşmiştir. ADHERE çalışmasında korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hasta grubunda hastane içi mortalite oranı %2,8 iken, daha da artmış serum kreatinininde (serum kreatinin > 2,0 mg/dl) daha yüksek mortalite oranı %4,8 bulunmuştur. Renal yetmezlik LVEF bağımsız hastane içi mortalitede net bir risk faktörü olarak bulunmuştur (12). DIG-PEF mortalite analizinde ise glomeruler filtrasyon hızı azaldıkça mortalitede artış olduğu gösterilmiştir (19). Kore'de yapılan korunmuş ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gruplarında mortalite belirteci tanımlama çalışmasının multivariate analizinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği grubunda vasopressor kullanımı kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (20). Bu bulgular, hasta takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken önemli göstergelerdir.

Biyokimyasal parametrelerin ikili karşılaştırmalarında NT-proBNP-1 ile farklılık görülmezken NT-proBNP-2 ölen grupta daha yüksek bulundu ($p=0.024$). $\Delta\%$ NT-proBNP düzeyleri her iki grupta da azalmış olmasına rağmen, izlemde hayatta kalan hastalarda bu azalma anlamlı olarak daha fazla olmuştur ($p=0.043$). NT-proBNP mortalite ilişkisine bakıldığında, 16 adet B tip natriüretik peptid ve 88 adet NT-proBNP çalışmasının olduğu sistemik bir derlemede kronik stabil KY hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabileceği görülmüştür. Ancak buradaki kısıtlılık, bu kohort çalışmaları ya düşük ya da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında yapılmış ancak iki grup ayrı ayrı değerlendirilmemiştir (24). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında yapılan JASPER çalışmasında da yatış sırasındaki brain natriüretik peptid (BNP) ile mortalite arasında ilişki bulunmamasına rağmen sonlanım sırasındaki BNP değeri ile mortalite arasında ilişki bulunmuştur (19). Çalışmamızda, plazma sodyum-1 ($p=0.014$), düzeylerinin mortalite riskinde anlamlı etkileri olduğu belirlenmiştir. Plazma sodyum seviyelerindeki her birim azalma, mortalite riskini arttırmıştır. Hiponatreminin KY'de mortalite ve tekrar yatışın güçlü bir öngördürücüsü olduğu literatürde belirtilmiş olup sonuçlarımız literatür ile uyumludur. (23) Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastalarda düşük serum sodyum değeri ile mortalite arasında ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada ise düşük serum sodyum değeri grubunda KY ilişkili olay ve kardiyovasküler ölüm artmış bulunmuştur (24). Hemogram parametrelerine bakıldığında ise lenfosit-1, nötrofil-1, nötrofil-2 ve NLR-1 değerlerinde gruplar arasında farklılık saptanmazken mortalite grubunda lenfosit-2 düzeyleri ($p:0,003$) daha düşük ve NLR-2 ($p:0.007$) daha yüksek saptandı. Bu veriye göre yatış esnasında değil ama tedavi sonrasında lenfosit sayısındaki azalma ve NLR de artış mortalite ilişkili bulundu. Tek merkezli akut

dekompanse KY hastalarında yapılan bir çalışmada NLR düzeyleri 3 gruba ayrılmış ve mortalite ile ilişkisi analiz edilmiş ve yüksek NLR değerinin mortalite ilişkili olduğu görülmüştür. Düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastaları için ayrı analiz yapıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (25). Lenfopeni farklı sebeplere bağlı akut ve kronik KY'de yine artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26,27). Bu sonuçlar klinik pratikte sıkça kullandığımız laboratuvar parametrelerinin bu hasta grubunun takibindeki önemini ortaya koymaktadır.

Kısıtlılıklar

Retrospektif tasarım ve tek merkezli olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır. Ayrıca korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği tanılı hastalarda alt gruplardaki az hasta sayısı nedeni ile alt grup analizlerine gidilememiştir. Ancak bu konuda yapılacak prospektif çalışmalar literatüre katkı sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamız, mortaliteyi etkileyen faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesiyle, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastaların yönetimi ve tedavisinde önemli katkılar sağlamaktadır. Bu bulgular, hastaların prognozunu daha iyi anlamak ve tedavi stratejilerini buna göre ayarlamak için kritik öneme sahiptir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma herhangi bir finansal destek almamıştır.

Yazar Katkısı: FO; literatür tarama, çalışma planı, veri girişi, makale yazımı; ŞMKB; literatür tarama, çalışma planı, istatistik, makale yazımı; DB; literatür tarama, istatistik, makale düzenleme.

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu çalışmayı onaylamıştır (18-2/28 karar numarası).

Kaynaklar

1. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011;32(6):670-9.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
3. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750-7.
4. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):3-8.
5. Tschöpe C, Birner C, Böhm M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: current management and future strategies : Expert opinion on the behalf of the Nucleus of the "Heart Failure Working

- Group" of the German Society of Cardiology (DKG). *Clin Res Cardiol*. 2018;107(1):1-19.
6. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(4):531-40.
 7. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(18):1810-34.
 8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-9.
 9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
 10. Lamiere N, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a kidney disease: improving global outcomes (kdigo) consensus conference. *Kidney Int*. 2021;100(3):516-26.
 11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
 12. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47:76
 13. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Clinical and Echocardiographic Characteristics and Cardiovascular Outcomes According to Diabetes Status in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: A Report From the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). 2017;135(8):724-35.
 14. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
 15. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-76.
 16. Ovidiu Chioncel, Mitja Lainscak, Petar M. Seferovic, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1574-85.
 17. Jentzer JC, Reddy YN, Rosenbaum AN, et al. Outcomes and Predictors of Mortality Among Cardiac Intensive Care Unit Patients With Heart Failure. *J Card Fail*. 2022;28(7):1088-99.
 18. Campbell P, Rutten FH, Lee MM, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: everything the clinician needs to know. *Lancet*. 2024;403(10431):1083-92.
 19. Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J*. 2018;82(6):1534-45.
 20. Kang J, Park JJ, Cho YJ, et al. Predictors and Prognostic Value of Worsening Renal Function During Admission in HFpEF Versus HFrEF: Data From the KorAHF (Korean Acute Heart Failure) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(6):e007910.
 21. Bakhshaliyev AB, Dadashova GM, Bakhshaliyeva GI, et al. Gender-related features of risk factors for, and age- and gender-related differences in the severity and genesis of chronic heart failure. *Ter Arkh*. 2015;87(4):13-8.
 22. Oremus M, Don-Wauchope A, McKelvie R, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with chronic stable heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014;19(4):471-505.
 23. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure: An observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail*. 2012;18(1):74-81.
 24. Kusaka H, Sugiyama S, Yamamoto E, et al. Low-Normal Serum Sodium and Heart Failure-Related Events in Patients With Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ J*. 2016;80(2):411-7.
 25. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):433-8.
 26. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, et al. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med*. 2006;24(4):451-4.
 27. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2001;142:167-73.