



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
ANEMİ VE SERUM PRO-BNP DÜZEYLERİNİN HASTANE İÇİ
MORTALİTE, HASTANE YATIŞ SÜRESİ VE MORBİDİTE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET SARIAYDIN

DANIŞMAN

DOÇ.DR. YUSUF BİLEN

ADYAMAN-2020



T.C.

ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ HASTALARINDA
ANEMİ VE SERUM PRO-BNP DÜZEYLERİNİN HASTANE İÇİ
MORTALİTE, HASTANE YATIŞ SÜRESİ VE MORBİDİTE
İLİŞKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET SARIAYDIN

DANIŞMAN

DOÇ.DR. YUSUF BİLEN

ADYAMAN-2020

ONAY SAYFASI

DoDr. YUSUF BİLEN danışmanlığında Ass. Dr. Mehmet SARIAYDIN tarafından yapılan “**Konjestif Kalp Yetmezliği Hastalarında Anemi ve Serum pro-BNP Düzeylerinin Hastane İçi Mortalite, Hastane Yatış Süresi ve Morbidite İlişkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması**” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç hastalıkları Ana Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../.../...

Prof. Dr. Ali AYDIN
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisasımda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta tez hocam Sayın Doç. Dr.Yusuf BİLEN hocama ve birlikte çalıştığım hocalarım Doç. Dr.R. İlyas ÖNER, Do ç Dr. Ali GÜREL, Do ç Dr. Serdar OLT, Dr. Öğr. Grv. Ayşe Şahin TUTAK Dr. Öğr. Grv. Nurhan BİLEN ile sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas eğitimim boyunca manevi olarak her zaman yanımda olan kıymetli eşim Derya SARIAYDIN'a ve biricik oğlum Ali Asaf SARIAYDIN'a şükranlarımı sunarım.

KISALTMALAR

ACCF: American College of Cardiology Foundation

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

AF: Atrial Fibrilasyon

AHA: American Heart Association

CCS: Canadian Cardiovascular Society

DM: Diyabetes Melitus

EDV: End Diastolik volum

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKO: Ekokardiografi

Hb: Hemoglobin

Hct: Hematokrit

HFSA: Heart Failure Society of America

HOKM: Hipertrofik Obstruktif Kardiyomiyopati

HT: Hipertansiyon

IKH: İskemik Kalp Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KMP: Kardiyomyopati

KY: Kalp Yetmezliği

MCV: Mean Corpusküler Volum

MI: Miyokard infarkt üs ü

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NYHA: Newyork Kalp Cemiyeti

Pro-BNP: Pro-B tipi Natri üretik peptid

TNF: T üm ö Nekrotizan Fakt ö



İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KALP YETMEZLİĞİ	3
2.1.1. Kalp yetmezliğinde sınıflandırma	5
2.1.2. Kalp Yetmezliğinde Hikaye ve Fizik Muayene	7
2.1.3. Kalp Yetmezliği Nedenleri	9
2.1.4. Kalp Yetmezliği Risk Faktörleri	10
2.1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanı	11
2.2. PRO-BNP.....	12
2.2.1. NT-proBNP ve BNP Farklılıklar.....	14
2.2.2. BNP ve NT-proBNP düzeyleri hangi durumlarda yükselir?.....	15
2.2.3. BNP Fizyolojik Etkileri	16
2.3. ANEMİ	16
2.3.1. Klinik Bulgular.....	17
2.3.2. Anemilerin Sınıflandırılması	17
2.3.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi nedenleri ve potansiyel mekanizmaları nedir?.....	22
2.3.4. Kronik kalp yetersizliğinde anemi ne kadar yaygın?	22
2.3.5. Akut kalp yetersizliği olgularında anemi prevalansı	23
2.3.6. Kalp yetmezliğinde aneminin prognoz üzerine etkisi.....	23

3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1. HASTALARIN TOPLANMASI ve VERİ KAYITLARI	25
3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;.....	25
3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri	25
3.2. ARAŞTIRMANIN TİPİ	26
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	26
3.4. VERİLERİN ANALİZİ	27
3. BULGULAR	28
4. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	45
7. KAYNAKLAR	46



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Natriüretik Peptitlerin Oluşumu	13
Şekil 2: Çalışmaya hastaların dahil edilmesi	27
Şekil 3: Tüm KKY hastalarında cinsiyete göre dağılım	29
Şekil 4: KKY Etiyolojisine göre Sınıflandırma	31



TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Kalp yetmezliğinin evrelemesi American College of Cardiology Foundation(ACCF) ve American Heart Association(AHA) kılavuzuna göre yapılmıştır.	5
Tablo 2: New York Heart Association(NYHA) tarafından fonksiyonel sınıflandırma (semptomların şiddetine bağlı).	6
Tablo 3: Ejeksiyon fraksiyonuna dayalı sınıflandırma	6
Tablo 4: Zamana dayalı sınıflandırma	7
Tablo 5: Framingham Kriterleri	8
Tablo 6: Şüphelenilen KY olan hastalarda NP testi önerileri	14
Tablo 7: NT-proBNP ve BNP Farklılıkları	15
Tablo 8: Anemilerin Patofizyolojik Sınıflandırılmaları	19
Tablo 9: RÜİ, % Retikülosit indeksi/ Düzeltme faktörü	20
Tablo 10: Hastaların anemisi olan ve olmayanların karşılaştırılması	29
Tablo 11:KKY Evrelemesine Göre Sayı ve Oranlar (NYHA' a göre)	31
Tablo 12: Non-Kardiyak Komorbiditesi olan Hastalar	32
Tablo 13: Hastanede Yatış Esnasında Ölüm	32
Tablo 14: Taburculuk Sonrası ilk 1 Ayda Ölüm	33
Tablo 15: Non-Kardiyak Komorbiditelerde Hastalık Sayısına Göre Karşılaştırma	33
Tablo 16: Cinsiyet Parametresine Bağlı Ortalamalar ve Standart Sapma	34
Tablo 17: Hastanede veya Hospitasyon Sonrası Ölüm ve Yaşayanların Karşılaştırılması	35
Tablo 18: KKY Evrelemesine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması	36
Tablo 19: Pearson Korelasyon eğrisine göre Kullandığımız Parametreler Arasında 'p' verileri	38
Tablo 20: Komorbidite Sayısına Göre Verilerin Ortalaması ve Standart Sapma	40

ÖZET

Kalp yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. 2012 yılında Türkiye’de yapılan HAPPY çalışmasında 2 milyonun üzerinde kalp yetersizliği (KY) hastası yaşamaktadır. Kalp yetmezliği, vücudun yeterli şekilde oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılaması için gereken kanı kalbin dokulara gönderememe durumudur. Biyokimyasal marker olarak ventrikül kaynaklı pro-BNP tanı aşamasında önemli bir ipucu vermektedir.

Retrospektif, tek merkezli olan bu çalışma üçüncü basamak bir hastanede gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız; 1 Ocak 2016 ile 30 Kasım 2018 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye kliniği ve Kardiyoloji Kliniği’ne yatışı olan 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar ile yatışın ilk 24 saatinde alınan rutin kan tetkiklerinde BNP, anemi paneli ve diğer rutin kan parametreleri mevcut olan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların ortalama yaşı 65.28 ± 12.1 yıldır (23-87 yaş aralığında). Çalışmaya dahil edilen hastaların %62.2’i erkek (n=56), %37.8’si (n=34) kadındır. Hastaların ortalama yatış süresi 4.97 ± 2.43 gündür (2-14 gün aralığında). KKY etyolojisine göre hastalarımızın 74’ü (% 82) iskemik kalp hastalığına bağlı, 15’i (%17) kalp kapak hastalığına bağlı ve 1 (%1.1) tanesi de konjenital kalp hastalığına bağlıdır.

Bizim çalışmamızda anemi prevalansı % 52.2’ ydi. Anemisi olan KY hastalarının hgb ortalaması 10.3 mg/dl’ idi. Anemisi olan grubun hastanede yatış süresi 4.51/ gün’ idi. Hastaların % 98.9’ nda non-kardiyak komorbidite mevcuttu. En çok eşlik eden hastalık HT (%67.54), sonra sırasıyla DM (24.569, KBY (5.26), KOAH (2.63)’dı. Hastanede yatış esnasında ölüm % 2.2, taburculuk sonrası ilk 1 ay ölüm ise % 5.7’ idi.

Anahtar kelimeler: Konjestif Kalp Yetmezliği, Pro-BNP, Anemi

SUMMARY

Retrospective investigation of anemia and serum pro-BNP levels in hospital mortality, hospitalization time and morbidity in congestive heart failure patients

Heart failure is the major cause of morbidity and mortality in cardiovascular diseases. In 2012, over 2 million heart failure (HF) in the study carried out in Turkey HAPPY patients lives. Heart failure is the condition of the heart's inability to send the blood needed to meet the body's oxygen and metabolic needs to the tissues of the heart. As a biochemical marker, ventricular-induced pro-BNP gives an important clue in the diagnosis stage.

Retrospective, single-center study was carried out in a third stage hospital. Our study; Between January 1, 2016 and November 30, 2018, BNP, anemia panel and other routine blood parameters are available for all adult patients older than 18 years of age who have been admitted to the Internal Medicine and Cardiology Clinic of Adiyaman University Training and Research Hospital. The mean age of the patients was 65.28 ± 12.1 years (23-87 years old). 62.2% of the patients included in the study were male ($n = 56$) and 37.8% ($n = 34$) were female. The mean duration of hospital was 4.97 ± 2.43 days (range 2-14 days). According to the etiology of CHF, 74 (82%) of our patients were due to ischemic heart disease, 15 (17%) were due to heart valve disease and 1 (1.1%) were related to congenital heart disease.

In our study, the anemia prevalence was 52.2%. The mean hgb of HF patients with anemia was 10.3 mg / dl. The hospitalization period of the group with anemia was 4.51 / day. Non-cardiac comorbidity was present in 98.9% of the patients. The most comorbid disease was HT (67.54%), then DM (24.569, KRG (5.26), COPD

(2.63), respectively. Death during hospitalization was 2.2%, and death for the first month after discharge was 5.7%.

Keywords: Congestive Heart Failure, Pro-BNP, Anemia



1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. 2012 yılında Türkiye’de yapılan HAPPY çalışmasına göre ülkemizde 2 milyonun üzerinde kalp yetmezliği (KY) hastası yaşamaktadır (1). American Heart Association (AHA) ’nın yaptığı bir çalışmada 2012 yılından 2030 yılına gelindiğinde KY hastalarında Amerika’da yüzde 46’ a yakın bir artış beklenmekte (2,3). Bu hastaların sağkalım oranları birçok kanser türünden bile daha kötüdür.

Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan sağlık giderleri nedeniyle sağlık sektörü daha kolay, daha ucuz tanı metodları uygulama düşüncesiyle hareket etmektedir. Bu giderlerin artması ülke ekonomisini sarsmaktadır. Bilimsel anlamda yapılan çalışmalarda birçok moleküler tanı sistemi, birçok görüntüleme yönteminin önüne geçmektedir.

Kalp yetmezliği, vücudun yeterli şekilde oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılaması için gereken kanı kalbin dokulara gönderememe durumudur. Kalp yetmezliği sadece kalbin pompa gücü yetersizliği değil kalbin gevşeme ve genişleyebilme, kapakların yapısal ve fonksiyonel bozukluklarına da bağlı olan bir sendromdur. Günümüzde hastalığın kliniği ve EKO kalp yetmezliği için tanı aşamasında önemli yer tutmaktadır (4,5). Biyokimyasal marker olarak ventrikül kaynaklı pro-BNP tanı aşamasında önemli bir ipucu vermektedir. Kalp kası, aynı zamanda endokrin bir organdır. Kalbin atrium ve ventrikül duvarlarındaki miyosit hücrelerinin gerilimi neticesinde, atriumdan atrial natriüretik peptid (ANP), ventrikülden brain natriüretik peptid (BNP) salgılanır. EKO’nun maliyeti, deneyimli hekim gerekliliği biyokimyasal parametrelerle kıyaslandığında daha az avantajlı bulunmakta. Serum pro-BNP ölçümü, ucuz maliyeti, kolay ölçülebilirliği, tekrar edilebilirliği, kişi bağımsız olması ve kolay değerlendirilebildiği için ekokardiografiye göre daha avantajlı gözükmektedir.

Anemi, kalp yetmezliği olan hastalara sıklıkla eşlik eden bir durumdur. Aneminin kendisi dokulara oksijen sunumunun azalmasına sebeptir. Anemi tek başına kalp yetmezliği olan hastayı dekompanse olmasını tetikleyebilir. Özellikle yaşlı kalp

yetmezliği hastalarında anemi eşlik ediyorsa buna bağlı akut koroner sendrom gelişebilir.

Bu tezimizde anemi ve pro-B tipi Natriüretik Peptid (pro-BNP) düzeyinin kalp yetersizliğiyle birlikteliği, eşlik ettiği hastalıkların durumu ve bunların hasta mortalitesi ile hastanede kalış süresine etkisi araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.KALP YETMEZLİĞİ

Kalp yetmezliği, metabolik taleplerin karşılanmasında yetersiz kalınan, ventriküler dolumun ve kanın atılmasının yapısal veya fonksiyonel olarak bozulması ile karakterize klinik bir sendromdur (6). Sol ventrikül dilatasyonu, sol ventrikül hipertrofisi veya her ikisiyle birlikte ilerleyen kardiyak yeniden şekillenme ile karakterizedir (7). Etiyolojide, kalp yetmezliği sendromuna ve sistolik fonksiyon bozukluğuna neden olan etmen her zaman miyokard hasarına neden olur. Miyokard hasarı, hücrelerin protein ekspresyonuna ve organellerin tamir süreçlerinde değişiklikler yaparak miyokard hücrelerinin yapısını fetal fenotipe doğru kaydırır. Miyokardın yeniden şekillenmesi miyosit hipertrofisine neden olur. Hipertrofik miyosit, kasılma ve gevşeme kusurları gösterir böylelikle hücre bazında kompanzasyon mekanizmalarının başlamasına neden olur. Bu hücrel değişiklikleri yönlendiren, “maladaptif” mediatörler miyosit apoptozisine neden olup miyokardda daha az kontraktıl birim kalmasıyla sonuçlanır. Miyosit hipertrofisi, kalp boşluklarında dilatasyon, intertisyel fibrozis, bozulmuş ventriküler anatomi, kardiyak yeniden şekillenmenin (remodelling) en belirgin 4 özelliğidir (8). Kardiyak klinik bulgular arasında pulmoner veya sistemik venöz konjesyona bağlı yetersiz periferik oksijen iletimine bağlı; ödem, dispne ve yorgunluk oluşur.

Ayrıntılı öykü ve fizik muayeneye ile tanıdan şüphelenilir. Natriüretik peptid düzeylerinin ölçümü, ekokardiyografi ve akciğer grafisi kalp yetmezliği tanı koymamızı destekler.

Kalp yetmezliği azalmış ejeksiyon fraksiyonu (% 40 veya daha az sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (% 50 veya daha fazla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) olarak sınıflandırılabilir. % 41 ile % 49 arası hastalar, sınırda azalmış ejeksiyon fraksiyonu olarak sınıflandırılır.

Koroner arter hastalığı en sık azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği ve ventriküler dilatasyona neden olur. Hipertansiyon ise sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkili olup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin en sık nedenidir.

Kalp yetmezliği, ejeksiyon fraksiyonuna bağlı hastalık evresine ve fonksiyonel sınıflandırmasına bağlı olarak tedavi düzenlenir. Farmakolojik tedavide ACE inhibitörleri, aldosteron antagonistleri, beta blokör ve diüretikler kullanılır. Süreklilik arz eden, farmakolojik tedaviye yanıtız semptomları olan kalp yetmezliği hastalarına vazodilatatörler, ivabradin, digoksin de kullanılabilir.

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği hastalarında tedaviler semptomlara yöneliktir ve kalp yetmezliğini kötüleştirebilecek komorbiditeler, özellikle hipertansiyon tedavisine dikkat etmek gereklidir.

ICD tedavisi (implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör veya kardiyak resenkronizasyon cihazı) ek tedavi olarak bazen kullanılabilir; geçici inotrop desteği, ventriküler destek cihazı ve kalp nakli, diğer tedavilere dirençli ilerlemiş vakalarda düşünülebilir.

Eş zamanlı koroner arter hastalığı mevcut değilse, kronik stabil kalp yetmezliği olan hastalarda antiplatelet ilaçların (aspirin dahil) yararına dair bir kanıt yoktur. Aynı şekilde, atriyal fibrilasyon olmadıkça antikoagülanlar önerilmez (9).

2.1.1. Kalp yetmezliğinde sınıflandırma

American Heart Association(AHA) ve American College of Cardiology Foundation (ACCF) evreleme sisteminde kalp yetmezliği hastaların gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır. Kalp yetmezliği 4 evrede incelenir. İlk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetmezlik gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetmezliği hastalarını kapsamaktadır. ACCF ve AHA kılavuzuna göre kalp yetmezliği **tablo 1**’ de belirtilmiştir.

Tablo 1: Kalp yetmezliğinin evrelemesi American College of Cardiology Foundation(ACCF) ve American Heart Association(AHA) kılavuzuna göre yapılmıştır(10).

Evre A	Hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve obezite risk faktörlerine bağlı olarak yapısal kalp hastalığı veya semptomları olmadan kalp yetmezliği riski yüksek grup
Evre B	Yapısal kalp hastalığı (Ventriküler remodelling, sol ventrikül hipertrofisi, ventriküler dilatasyon) varken kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların olmaması
Evre C	Yapısal kalp hastalığı ile beraber kalp yetmezliği semptomları olması
Evre D	Tıbbi tedaviye dirençli kalp yetmezliği olması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması New York Kalp Birliğinin (NYHA) sınıflaması en son 1994 yılında revize edilmiştir. I’den IV’e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır. **Tablo 2**’ de NYHA’ a göre sınıflandırma belirtilmiştir.

Tablo 2: New York Heart Association(NYHA) tarafından fonksiyonel sınıflandırma (semptomların şiddetine bağlı)(10).

Evre-1 (Normal)	Fiziksel aktivitede hiçbir belirti veya sınırlama olmayan kalp yetmezliği var.
Evre-2 (Hafif)	Dinlenmede rahat, fakat normal aktivite sırasında kalp yetmezliği semptomları var.
Evre-3 (Orta)	İstirahatte rahat, ancak minimum eforla kalp yetmezliği semptomları var.
Evre 4 (Şiddetli)	İstirahatte dahi kalp yetmezliği semptomları olması

Ejeksiyon fraksiyonuna (EF) dayalı sınıflandırmada; her kalp atışında kalbin kendine gelen kanın ne kadarını pompaladığını gösterir. Normal EF %50-70 arasındadır. Yani kalp, kendine gelen kanın %50-70' ini vücuda pompalamaktadır. **Tablo 3'** de EF' e göre sınıflandırma belirtilmiştir.

Tablo 3: Ejeksiyon fraksiyonuna dayalı sınıflandırma (10, 11)

1-Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği	-Daha önceki kullanımıyla diyastolik kalp yetmezliği
2-Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği: sınırdaki	-Ejeksiyon fraksiyonu % 41 ile % 49 arasındaki hastalar
3-Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği: iyileşmiş	-Daha önceleri ileri kalp yetmezliği olup ejeksiyon fraksiyonu şu an % 40 üzerinde olan hastalar
4-Ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği	-% 40' ın altında ejeksiyon fraksiyonu -Daha önceki terim sistolik kalp yetmezliği idi

KY başlama zamanına dayalı sınıflandırma tablo 4’ de belirtilmiştir.

Tablo 4: Zamana dayalı sınıflandırma(6)

1-Yeni başlangıçlı KY	- Akut başlangıç • Genelde MI’ a bağlı - Subakut başlangıç • Asemptomatik dönemden semptomatik döneme geçilirken ortaya çıkar
2-Kronik KY	- Stabil • KY tedavisi alan hasta 1 ay boyunca belirti ve semptomlarının olmaması - Dekompanse • Hastanede yatışı gerektirecek kadar KY’ ine bağlı semptom ve bulguların olması

2.1.2. Kalp Yetmezliğinde Hikaye ve Fizik Muayene

KY hastalarında tanının zamanında konması, hastalık seyrini yavaşlatarak, gerek ölüm ve hastaneye yatışı, gerekse ilerlemiş olgularda maliyeti yüksek tedavi seçeneklerine gereksinimi azaltır. KY belirtilerinin çoğu spesifik olmadığından ve sınırlı tanısal değer taşıdığından KY tanısı koymak oldukça zordur (6) Ülkemizde tanı konulamamış KY sıklığı %4.8’dir (1).

Konjestif kalp yetersizliğinin en çok fark edilen semptomu nefes darlığıdır. İlk olarak efor sırasında fark edilir. Kalp yetersizliği ilerledikçe önce hafif eforla sonunda istirahatle nefes darlığı oluşur. Akut kalp yetersizliğinde pulmoner ödem geliştiğinde, oksijen difüzyon kapasitesinde azalmaya sebep olabilir. Kronik stabil kalp

yetersizliğindeki dispneye ise, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliyansı ve solunum kaslarının yorgunluğu sebep olabilir. Dispnenin algılanmasında, pulmoner reseptörlerinin rolü olacağı bildirilmektedir (12). Kalp yetersizliğinin klasik semptom triadında, dispne, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne (PND) bulunmaktadır. Ortopne, sırtüstü yatar pozisyonda nefes darlığı hissedilmesidir. PND, hastayı uykudan uyandıran ani noktürnal dispnedir. İleri yetmezlik hastalarında asit gelişebilir (13). Asite bağlı erken doyma, anoreksi, abdominal rahatsızlık ve skrotumda şişlik görülebilir.

Fizik muayene KY' ine daha spesifik olan boyun ven dolgunluğu, hepatojuguler reflüsü, kardiyak apeks vurusu laterale kayması, S3 sesinin duyulmasıdır (7). Daha az spesifik olanlar taşikardi, taşipne, soğuk ekstremiteler, ral ve wheezing, periferik ödem, kaşeksi, asit, hepatomegali bulgularıdır. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (**Tablo 5**). Tanı 1 major ya da 1major+1minör kriterle konur (21).

Tablo 5: Framingham Kriterleri

Major kriterler	Min ör kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde distansiyon	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
S3 galo	Plevral efüzyon
Artmış juguler venöz basınç	Vital kapasitede azalma,
Dolaşım zamanının uzaması (>25msn)	Taşikardi (kalp hızı>120 dk)
Hepatojuguler reflü	
Pulmoner ödem, visseral konjesyon	
Tedaviye cevap alınması	

2.1.3. Kalp Yetmezliği Nedenleri

Kalp yetmezliğinin en sık nedenleri HT ve iskemik kalp hastalığıdır (14). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan KY hastalarında HT ön planda bulunmakla beraber koroner arter hastalığı daha az katkı sunmakta. Ejeksiyon fraksiyonu düşük KY hastalarında ise koroner arter hastalığı ön plandadır. Hipertansiyon KY nedenleri arasında tek modifiye edilebilir durumdur (10). AMI sonrası 8-10 kat KY riski artar (7).

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY' nin diğer nedenleri arasında valvüler hastalık ve kardiyomiyopatiler (idiyopatik dilate kardiyomiyopati, ailesel kardiyomiyopati ve metabolik/endokrin, toksik, infiltratif ve diğer kardiyomyopatiler) bulunur. Daha sık mitral ve aort kapak hastalığı (Mitral yetmezlik, aort darlığı, aort yetmezliği) KY 'ine neden olur (15).

Etyolojide HT ve kalp kapak hastalığı bulunmayan KY hastalarında miyokard kontraktilesi düşük bir grup olan idiyopatik dilate kardiyomyopati mevcuttur (10).

İmmün aracılı enflamatuvar miyokarditte ilaca bağlı(Sülfonamidler, penisilinler, metildopa, amfoterisin B, streptomisin, fenitoin, izoniazid, tetanoz toksoidi, hidroklorotiyazid, dobutamin, klortalidon) neden olur ve otoimmün hastalıklarda (Sistemik lupus eritematozus, skleroderma, sarkoidoz) bu gruba girer.

İnfektif myokarditte genelde bir viral ajana bağlı ve sıklıkla HIV' li hastalarda gelişir.

Metabolik/endokrin kardiyomiyopatiye obezite, diyabet, hipertiroidizm, akromegali, büyüme hormonu dengesizlikleri, hipofosfatemi, hipokalsemi ve feokromositoma neden olur. Beslenme yetersizlikleri (tiamin eksikliği, selenyum eksikliği) de kardiyomiyopatiye neden olabilir.

Toksik kardiyomiyopatiye bağlı KY' nde önyük, ardyük veya miyokardiyal kontraktile üzerindeki etkilerden kaynaklanabilir ve geri dönüşümlü (Propofol), geri dönüşümsüz (Doksorubisin) veya her ikisinin (Siklofosfamid) olabilir. Uzun süreli alkol veya kokain kullanımı dilate kardiyomiyopatiye neden olabilir. Diğer birçok kötüye kullanımı olabilecek ilaçlardan amfetaminler, anabolik steroidler, metilfenidat kaynaklı oluşabilir (16). Başta kanser kemoterapileri, özellikle antrasiklinler olmak üzere,

transtuzumab, yüksek doz siklofosfamid, taksoidler, mitomisin C, fluorourasil ve interferonlar kardiyak yapısal değişikliklere neden olur. Malignite ve amiloidoza bağlı infiltratif KMP gelişir.

Primer Hemokromatozis ve Talasemi Major' a bağlı sık kan transfüzyonuna bağlı aşırı demir yükü birikimi sonucu KMP gelişir.

Gebeliğin KMP' si ise sol ventrikül disfonksiyonu ile karakterize gebeliğin 3.trimesteri ve postpartum dönemde gelişen KMP türüdür. İnsidansı % 0,2 ile %3 canlı doğum arasında değişmektedir (17).

Stres KMP(takotsubo KMP) herhangi bir koroner arter hastalığı olmadan fiziksel ve duygusal strese bağlı gelişen bir durumdur. Genelde apikal balonlaşma ile prezente olurlar.

2.1.4. Kalp Yetmezliği Risk Faktörleri

Kalp yetmezliği insidansı yaşla birlikte artar, 65- 69 yaş arasındaki 1000 kişide yaklaşık 20 vaka varken, 85 yaş ve üstü olanlar arasında 1000 kişide 80'den fazla hasta mevcuttur (18).

Erkek cinsiyette daha fazla KY gelişir (18).

Ailesel KMP' lerde yer alan çoklu genetik mutasyonlarda genetik geçişin mevcut olduğu görülmektedir (19).

Afrika kökenli Amerikalıların, beyaz Amerikalılardan 5 yıllık insidans göz önüne alındığında KY riskinin daha fazla olduğu görülmektedir (18).

Diğer risk faktörleri ise; DM, hiperkolesterolemi, aterosklerotik kalp hastalığı, obezite, metabolik sendrom, sigara içiciliği, alkol kullanımı, madde alışkanlığıdır (10, 20).

2.1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanı

Kapsamlı hikaye ve fizik muayene ile KY tanısından şüphelenilir. KY' nin en çok fark edilen semptomu nefes darlığı olup inspirasyon sırasında yeterince hava alamama hissidir. Bu sebeple direkt akciğer grafisi çekilmeli ve diğer nefes darlığı yapan etyolojik nedenler dışlanmalı. Yeni başlayan şüpheli kalp yetmezliği ve akut dekompanse kalp yetmezliği varsa posteroanterior ve lateral göğüs grafileri önerilir. Göğüs radyografisinde kalp yetmezliği için duyarlılık ve özgüllük düşüktür (6, 10, 13). Tüm KY hastalarının ilk değerlendirmesinde EKG bakılmalı.

Laboratuvar testlerinden KY 'den şüphelenilen her hastada; serum elektrolit seviyesi, BUN, kreatinin, tam idrar tetkiki tedavi takibi açısından değerlidir. Karaciğer fonksiyon testleri kalp yetmezlikli durumlarda yükselebildiğinden bakılmalı. Açlık kan şekeri ve açlık lipid düzeyi KY altında aterosklerotik veya DM gibi hastalıkların olabileceği ile ilgili fikir verir. Anemi ve tiroid hastalıklarını dışlamak için hemogram ve tiroid stimulan hormon bakılmalı (6, 10, 13).

Troponin I ve kreatin kinaz MB seviyesi kalp yetmezliğinde akut koroner sendromdan şüpheleniliyorsa bakılması önerilir.

B-tipi natri üretik peptit(BNP) veya N-terminal pro-B-tipi natri üretik peptit(NT-proBNP), ACCF tarafından akut kalp yetmezliği semptomları gösteren hastalara bakılması önerilir. Hastanın klinik karar verilmesinde ve özellikle mutlak KY kliniği göstermeyen hastalarda seviyesi yol göstericidir (10, 13, 22).

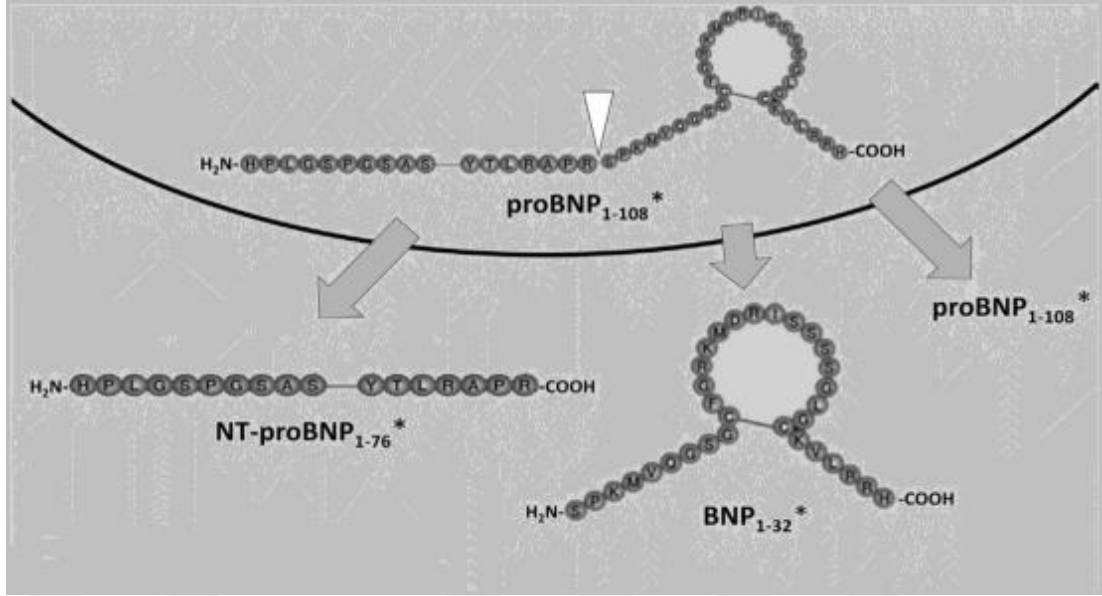
2013 ACCS/AHA ve bu kılavuzların da güncellendiği 2017 CCS kılavuzlarına göre akut kalp yetmezliği düşünülen tüm hastalara 2 boyutlu EKO yapılması önerilir (10,23).

EKO görüntülemeleri uygun değilse kardiyak manyetik rezonans (MRI) görüntülemesi düşünülebilir (9).

Myokard perfüzyon görüntülemesi ve koroner anjiografinin rutin KY tanısında kullanımı önerilmez. Fakat akut başlangıçlı KY 'i tanılarında altta yatan patolojiyi anlamak için yapılabilir (6, 13).

2.2.PRO-BNP

Kardiyoloji alanında son zamanlarda kullanılmaya başlanmış bir nörohormondur. Kalbin aynı zamanda bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüphesi ile yaklaşık 50 yıl öncesine dayanan atriyumların dilatasyonu ile natriürez geliştiği gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Elektron mikroskobu ile miyositlerde endokrin hücrelerde mevcut intrasellüler granüllerin gösterilmesiyle kalbin bir endokrin organ olabileceği fikri ortaya çıkmıştır. Bu testin risk grubundaki hastalara yapılması erken tanıyı koymada anlamlıdır. 1988 yılında Sudoh, atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin natriüretik peptid adını vermiştir. Takip eden araştırmalarda BNP'in kardiyak miyositlerce sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir. 4 çeşit natriüretik peptit mevcut. Tip-B olanı BNP dediğimiz markerdir. BNP, ilk olarak kalp duvarındaki kaslardan hücre içine büyük bir molekül olarak salgılanır. Hücre içinde bu büyük molekül ikiye parçalanır. Parçalardan biri Pro-BNP'dir. Kalp kasıldığı zaman miyokard hücresindeki Pro-BNP kana verilir. Sonuçta NT-proBNP ve BNP olarak 2 farklı yapıya ayrılır (**Şekil 1**). Kalbin ventrikül duvarlarının gerginliğinde artış ile miyosit içinde sentez edilen pre-proBNP ki bu 134 aminoasitten oluşur. Daha sonra pre-proBNP 108 amino asit içeren proBNP'ye dönüşür. Pro-BNP proteoliz ile aktif BNP'ye ve 76 amino asit içeren inaktif N-terminal proBNP'ye (NT-proBNP) ayrışır. BNP ve NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden ve muhtemelen bir miktar da direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler aracılığıyla pulsatil olarak, dolaşıma salgılanır. Sentez için en önemli uyarı, basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (24).



Şekil 1: Natriüretik Peptitlerin Oluşumu (25)

BNP'nin birçok işlevi vardır: natriürezi uyarır, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve periferik arter dilatasyonuna yol açarak kardiyak dolum basınçlarını azaltır. BNP ayrıca merkezi sinir sistemi yoluyla anjiyotensin 2, aldosteron ve arginin-vazopresin'in etkilerini antagonize eder (26). BNP'nin yarı ömrü kısadır; dolaşımda nötral endopeptidaz ile ve muhtemelen pasif renal atılım ile metabolize olur. NT-proBNP'nin yarı ömrü ise daha uzundur; pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan Natriüretik Peptit reseptörlerine (NPR) bağlanarak gösterir. **Tablo 6** 'de kılavuzların şüpheli KY olan hastalarda natriüretik peptit (NP) testi önerileri mevcut (6,10,30,31).

Tablo 6: Şüphelenilen KY olan hastalarda NP* testi önerileri

ESC**	NP dispnenin ayırıcı tanısını dışlamak için başvurulabilir Normal NP testi KY tanısını önemli miktarda dışlar
ACC/AHA***	Akut nefes darlığı ile başvuran ve nedeni bulunmayan durumlarda bakılması önerilir NP dekompanse KY hastalarında prognoz ve hastalık şiddeti ile ilgili bilgi verir
HFSA****	KY Tanısı şüpheli olan hastaların tümüne NP bakılmalıdır KY riski olan hastalara rutin NP testi önerilmez.
NICE*****	Akut KY düşünülen hastalarda tek bir defa BNP ve NT-Pro BNP bakılmalıdır. BNP< 100 ya da NT- Pro BNP< 300 ise tanısı dışlanır.

*NP, Natri üretik Peptit

**ESC, European Society of Cardiology

***ACC/AHA, American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association

****HFSA, Heart Failure Society of America

*****NICE, National Institute for Health and Care Excellence

2.2.1. NT-proBNP ve BNP Farklılıklar

Gerek BNP ve gerekse NT-proBNP ölçümleri kalp yetersizliği tanısında yararlıdır. Ancak aralarında bazı farklar vardır. Günümüzde NT-proBNP ölçümleri BNP ölçümlerine kıyasla daha yaygın olarak kullanılmaktadır (**Tablo 7**).

Tablo 7: NT-proBNP* ve BNP Farklılıklar**

	NT-proBNP	BNP
Moleküler kütle	8,5 kDa	3,5 kDa
Yarı ömür	90-120 dakika	20 dakika
Test tüpü	EDTA, serum, heparinli	EDTA
Numune stabilitesi	72 saat	Değişken (4-20 saat)
Bağıl değişiklik değeri	BNP'den düşük (BV ve CV)	NT-proBNP'den yüksek
Hormon	İnaktif	Aktif
Standartlaştırılmış	Evet	Hayır

* NT-proBNP, N-terminal pro-B-tipi natri üretik peptit

**BNP, B-tipi natri üretik peptit(BNP)

2.2.2. BNP ve NT-proBNP düzeyleri hangi durumlarda yükselir?

Yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı gibi fizyolojik faktörler plazma düzeylerini etkiler. Artan yaşla birlikte plazma BNP ve NT-proBNP düzeyleri artar. Kadınlarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri erkeklere kıyasla, muhtemelen hormonal faktörlerle ilişkili olarak biraz daha yüksektir. Ayrıca obez kişilerde BNP düzeyleri BNP üretiminin azalması ve BNP klirensinin artması nedeniyle normal kilolu kişilere kıyasla %30-50 daha düşüktür. Tüm bu faktörler dikkate alındığında normal değerler BNP için <100 pg/ml'nin NT-proBNP için <125 pg/ml (75 yaş üzerinde <450 pg/ml) olarak kabul edilebilir (27). Birden fazla araştırma merkezinin katıldığı bir çalışmada, BNP seviyeleri, ortalama olarak Evre 1'de 71.1, Evre 2'de 204, Evre 3'te 349 ve Evre 4'te 1022 pg/ ml bulunmuştur (28). Kalple ilgili nedenlerin başında kalp yetersizliği ve akut koroner sendromlar gelir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerleri ile BNP ve NT-proBNP arasında belirgin bir ilişki vardır. Ejeksiyon fraksiyonu ne kadar düşükse natri üretik peptid düzeyleri de o kadar yüksektir. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon

bozukluğu, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kapak hastalıkları diğer başlıca nedenlerdir (29). Ayrıca atriyal fibrilasyon plazma natriüretik peptid düzeylerinde artışa yol açabilir.

Kalp dışı natriüretik peptid düzeyini arttıran nedenler ise akut pulmoner embolizm, pulmoner hipertansiyon, sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve hipertiroidi yer alır.

2.2.3. BNP Fizyolojik Etkileri

Natriüretik peptidler NPR-A ve NPR-B adı verilen hücre yüzey reseptörlerine bağlanıp siklik guanozin monofosfat(cGMP)' ı ikincil mesajcı olarak kullanır ve biyolojik etkilerini meydana getirirler. BNP ve ANP daha çok NPR-A 'ya bağlanır (32). Dolaşımdaki natriüretik peptidlerse vasküler hücreler ve renal tübüler hücrelerde bulunan nötral endopeptidaz (NEP) ile inaktive edilirler. Böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriüreze sebep olurlar. Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. Merkezi ve periferik sempatik inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltır ve renin-anjiotensin-aldesteron sistemini inhibe ederler. BNP'nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de mevcuttur (33,34,35).

Sonuç olarak BNP tanı değeri yanında iyi bir prognostik belirteç olup akut kalp yetersizliği tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral belirtiç olarak kabul edilmektedir.

2.3.ANEMİ

Anemi, hemoglobinin yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. Dünya sağlık örgütünün kriterleri ile tanımlandığında anemi hemoglobin erkekte <13 g/dL, kadında 12 g/ dL olmasıdır. KY olgularının yaklaşık 1/3'ünde bulunmaktadır (36). KY ile ilgili klinik çalışmalarda ağır anemi ve ciddi böbrek disfonksiyonlu olguların çalışma dışı tutulması nedeniyle bu oran yaklaşık %20'lere düşmekte, ancak hospitalize edilen akut dekompanse KY ile ilgili çalışmalarda anemi

prevalansı %49'lara kadar çıkmaktadır (37). Aneminin hem KY ciddiyeti ile ilişkili olması, hem prognostik gösterge olması hem de son 2 dekatta artan kanıtlarla beraber KY'de tedavi hedefi haline gelmesi önemini arttırmaktadır.

KY' de artan inflamatuvar durum karaciğerden üretilen hepsidin molekülünün üretimini arttırır. Hepsidin ferroportin inhibisyonu ile bağırsaklardan demir emilimini azaltır. Tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (İL-6) ve interlökin-1 (İL-1) hepsidin molekülünün üretimini arttırır. KY' nde sadece artmış proinflamatuvar süreç hepsidin üretimini arttırmaz aynı zamanda böbreklerden eritropoetin sekresyonunun da azalmasına neden olur (38).

2.3.1. Klinik Bulgular

Semptomlar aneminin ortaya çıkış hızına, şiddetine, hastanın yaşına, eşlik eden hastalıklara bağlı değişiklik gösterebilir (39). Kardiyovasküler kompensasyonda yetersizlik nedeniyle ileri yaşta daha fazla semptom ortaya çıkar. Çarpıntı ve efor esnasında oluşan dispne, en sık görülen kardiyovasküler semptomlardır. Çok ağır anemili kalp yetersizliği hastalarında istirahatde de dispne olabilir. Yaşlı hastalarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, kalbin apeksinde sistolik ejeksiyon üfürümleri, seyrek olarak diastolik üfürümler de duyulabilir (39). Ağır anemili hastalarda yüksek debi nedeniyle nabız basıncında artma, sıçrayıcı nabız, juguler ven basıncında artmaya neden olur. Ağır anemili hastalarda teleradyografide kardiyotorasik oran artmış olarak bulunabilir ve EKG'de myokard iskemisine bağlı olarak ST segmentinde depresyon ve T dalgasında düzleşme veya negatifleşme saptanabilir (40). Ağır anemili hastalarda el ve ayaklarda üşüme, uyuşma ve karıncalanma hissi de bulunabilir.

2.3.2. Anemilerin Sınıflandırılması

Anemiler patogeneze ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılabilir:

1. Patofizyolojik sınıflandırma

Retikülosit sayısı kemik iliği yanıtının değerlendirilmesinde çok değerli bir veridir. Retikülosit konsantrasyonu özellikle MCV normal olduğunda aneminin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için çok değerlidir (41). **Tablo 8'** de anemilerin patofizyolojik sınıflandırması yapılmıştır. Hemoglobindeki azalma

eritropetin yoluyla eritrosit yapımını uyarır. Dolayısıyla, hemoglobinin düştüğünde normal yapım kapasitesi olan bir kemik iliği buna artmış retikülosit konsantrasyonu ile yanıt verir. Eğer hemoglobin seviyesi ile retikülosit konsantrasyonu arasındaki negatif korelasyon oluşmamışsa yapım sorunu var denilebilir (42). Retikülosit sayımı dolaşan eritrositlerin yüzdesi olarak rapor edilir. Anemili hastalarda doğrudan retikülosit/mm³ kullanılamaz, retikülositlerin yarı ömürleri anemide kısılacağı için düzeltilmiş retikülosit indeksi kullanılır.

% Retikülosit indeksi (düzeltilmiş): % retikülosit (rapor edilen) x (hasta hematokriti/45)

Düzeltilmiş retikülosit indeksi de her zaman gerçek tabloyu yansıtmayabilir. Bu nedenle retikülosit üretim indeksi (RÜİ)'ne bakılması önerilir. RÜİ > 3 olduğunda yeterli kemik iliği yanıtı var demektir ve bunu normal yapımlı anemi olarak kabul etmek gerekir. RÜİ < 2 olduğunda ise kemik iliğinde üretim sorunu olduğunu gösteren azalmış yapımlı anemi söz konusudur. Düzeltilme faktörü için geçerli faktör **tablo 9'** da yer aldığı şekilde olmasına rağmen, günlük uygulamada düzeltilmiş retikülosit indeksi doğrudan 2'ye bölünerek RÜİ bulunmaktadır

Tablo 8: Anemilerin Patofizyolojik Sınıflandırılmaları

NORMAL YAPIMLI ANEMİ
A-Akut veya Kronik Kanama
B-Hemolitik Kanama Hereditör (hemoglobınopati, enzimopati, membrano-skeletal hasar) Akkiz (otoimmün, mekanik hasar, toksik-metabolik, ilaç, infeksiyon, hipersplenizm)
AZALMIŞ YAPIMLI ANEMİ
A-Kök hücre patolojisine bağılı anemi (selektif eritroblastopeni, global aplastikanemi, hereditör eritropoez, miyelodisplazi)
B-Kemik iliğı infiltrasyonu(lösemi, lenfoma, multipl myelom, solid tümörler, gaucher hastalığı)
C-İnflamatuvar kronik hastalıklar, mikroorganizmalar
D-İlaçlar, Hipotiroidizm, Üremi
E-Eritropoetik faktörlerin azalmasına bağılı Demir eksikliği anemisi, Kronik hastalık anemisi Megaloblastik anemi
F-Hormonal bozukluklar

Tablo 9: RÜİ*, (% Retikülosit indeksi/ D düzeltme faktörü)

Hasta Hct (%)	D düzeltme faktörü
40-45	1,0
35-39	1,5
25-34	2,0
15-24	2,5
<15	3,0

*RÜİ, Retikülosit Üretim İndeksi

2. Morfolojik Sınıflandırma

Patolojik sınıflama aneminin oluşum mekanizması açısından faydalı fakat klinik kullanımda morfolojik sınıflama daha kullanışlıdır. MCV bize anemiye mikrositik (MCV < 80 fl), normositik (82-100 fl) ya da makrositik (MCV > 100 fl) olarak sınıflama imkanı sağlar (43).

I. Normositik Anemiler: Normositik anemilerde MCV normal sınırlar içindedir (MCV 80-100 fL). Normositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler (thalassemia'lar hariç)
- Aplastik anemi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lösemiler, lenfomalar, multiple myeloma, myelofibroz, kanser metastazları)
- Endokrin hastalıklar
- Böbrek yetmezliği
- Karaciğer hastalığı
- Kronik hastalıklar anemisi
- Protein malnütrisyonu
- Skorbüt

II. Mikrositik Anemiler: Mikrositik anemilerde MCV azalmıştır. (MCV < 80 fL). Mikrositik anemiler genellikle hipokromiktir. Mikrositik anemi nedenleri :

- Demir eksikliği anemisi
- Talassemia'lar
- Sideroblastik anemiler
- Kurşun zehirlenmesi
- Kronik hastalıklar anemisi (bazen)

III. Makrositik Anemiler: Makrositik anemilerde MCV artmış. (MCV > 100 fL). Makrositik anemiler megaloblastik anemiler ve non-megaloblastik makrositik anemiler olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Megaloblastik anemiler: Bu anemilerde kemik iliği megaloblastik özellik gösterir. Çevresel kanda görülen makrositlerin çoğu ovaldır (ovalomakrositler). Megaloblastik anemi nedenleri:

- B12 vitamini eksikliğine bağlı anemiler.
- Folik asit eksikliğine bağlı anemiler

2. Nonmegaloblastik makrositik anemiler: Bu anemilerde kemik iliğinde normoblastik tipte bir eritropoez vardır. Çevresel kanda görülen makrositler yuvarlaktır. Nonmegaloblastik makrositik anemiye yol açan hastalıklar çoğu kez normositik, bazen de makrositik anemiye neden olurlar. Burada saptanan makrositler genellikle hafiftir. Nonmegaloblastik makrositik anemi nedenleri:

- Akut kanama anemisi
- Hemolitik anemiler
- Lösemiler, özellikle akut lösemiler
- Myelodisplastik sendromlar
- Karaciğer hastalığı
- Aplastik anemi
- Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz, kanser metastazları)
- Alkolizm
- Hipotiroidi
- Skorbüt

2.3.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği ve anemi nedenleri ve potansiyel mekanizmaları nedir?

Inflamatuvar aktivasyon, malnutrisyon, renal yetmezlik, hemodilüzyon, diyabet, bozulmuş kemik iliği fonksiyonu, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ) veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) kullanımı, gastrointestinal sistemden (GIS) gizli kanamalar üzerinde en çok durulan nedenler arasında yer almaktadır (44). Özellikle KY ilerledikçe ortaya çıkan intestinal ödem, iştahsızlık, kaşeksi gibi nedenler yetersiz beslenme ile demir alımında bozulmaya neden olur (44). KY olgularının 2/3'ünde altta yatan etyolojik nedenin koroner arter hastalığı olması nedeniyle birlikte kullanılan aspirin ve diğer antiplatelet ajanların bu olgularda GIS'den kronik kan kayıplarına neden olduğu bilinmektedir. Kalp yetersizliği olgularının %20–25'inde böbrek disfonksiyonu bulunur. Böbrek disfonksiyonu böbrekte üretilen eritropoietin yapımını azaltarak anemi oluşum mekanizmalarına katkıda bulunur. Anemi gelişme riski GFR <60 mL/dk/1.73 m² olan KY olgularında 3 kat fazla bulunmaktadır (44). KY olgularında gözlenen konjesyon ve hipervoleminin dilusyonel anemiye neden olduğuna ilişkin kanıtlar rapor edilmekle beraber hemodilüzyonun özellikle ileri dönem KY olguları ile hospitalize edilen akut dekompanse KY olgularında anemi oluşum mekanizmalarına katkıda bulunabileceği akılda tutulmalıdır. (46).

2.3.4. Kronik kalp yetersizliğinde anemi ne kadar yaygın?

Yapılan randomize kontrollü çalışmaların retrospektif analizlerinin büyük bölümünde, KY semptom ve bulgularına ek olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %35 ya da %40'ın altında olma koşulu konduğu için eldeki veriler daha çok Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu KY(DEF-KY)'deki anemi ve demir eksikliğinin yaygınlığını göstermektedir (47,48). Aneminin nasıl tanımlanması gerektiği konusunda bir fikir birliği olmadığı için, çeşitli çalışmalarda anemi insidansı farklı bulunmuştur. Yakın zamanda Avrupa'da yapılan ve ağırlığını DEF-KY hastalarının oluşturduğu, çok merkezli prospektif gözlemsel bir çalışmanın verileri; anemi prevalansını %28 olarak vermektedir (49). Daha önce anemisi olmayan KY hastalarında yeni gelişen anemi

insidansı, SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) çalışmasında %9.6, COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial) çalışmasında %14.2 ve Val-HEFT (Valsartan in Heart Failure Trial) çalışmasında %16.9 olarak belirtilmiştir (45).

2.3.5. Akut kalp yetersizliği olgularında anemi prevalansı

KY olgularında akut dönemde anemi gerçek olmayıp dekompanseasyon mekanizmasına bağlı gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Abramov ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, tüm DEF-KY hastalarında plazma volüm ekspansiyonu olduğunu ve bu hastaların yalnız %57'sinde gerçek kırmızı kan hücresi eksikliği olduğunu göstermiştir (50). Plazma volüm ekspansiyonunun hospitalizasyon gerektiren dekompanseasyon durumunda daha fazla olması beklenebileceğinden, gözlemsel çalışmalarda akut KY için bulunan anemi prevalansı genelde kronik KY için bulunan prevalanstan daha fazladır. Psödoanemiye bağlı olsun ya da olmasın anemi bu hastalarda prognostik öneme sahiptir, ancak bu hastalarda aneminin spesifik tedavisine gereksinim olup olmadığı belirsizdir (45). Akut kalp yetersizliği nedeni ile hospitalize olmuş 1960 hastayı içeren bir kayıt çalışmasında, DSÖ kriterleri kullanıldığında aneminin prevalansı %57 olarak bulunmuştur (51).

2.3.6. Kalp yetmezliğinde aneminin prognoz üzerine etkisi

Aneminin KY'de kötü prognoz ile ilişkisini gösteren birçok kanıt olmasına rağmen anemik hastalarda KY'nin nasıl kötüleştiğini açıklayan mekanizmalar net olarak anlaşılamamıştır. Bu mekanizmalar hem kompleks hem de multifaktoryeldir. Anemi ile KY arasındaki kötü prognoz ilişkisini açıklayan faktörler arasında ileri yaş ve komorbiditelerin, özellikle böbrek yetersizliğinin daha fazla görülmesi, nörohormonal aktivasyonun artması, kronik inflamasyon, serbest radikallerin temizlenme kapasitesinin azalması sayılabilir. Aneminin altta yatan ciddi miyokardiyal disfonksiyonu göstermesi nedeni ile kötü prognoz ile ilişkili olması da mümkündür. Aneminin KY'inin prognozunu kötüleştirdiği, hastaneye yatış sayısını ve yatış süresini arttırdığı yapılan çalışmalarda göstermiştir (52). Bu çalışmada aneminin diğer klinik değişkenlerden bağımsız olarak tek başına mortaliteyi 1.5-2 kat arttırdığı gösterilmiş. Çok büyük bir

Çalışma olan SOLVD’ da hemoglobindeki her 1 gr/ dl azalışı mortalitede % 10’ luk bir artış yaptığı gösterilmiş (53). Hem DEF-KY hem de korunmuş EF-KY hastalarının incelendiği uluslararası büyük bir çalışmada, demir eksikliğinin KY’de yaygın olduğu (%50) ve KY’nin ciddiyetini gösteren NYHA fonksiyonel sınıf ve NT-proBNP seviyesi ile ilişkili olduğu ve diğer kabul görmüş faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi predikte ettiği gösterilmiştir (49).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.HASTALARIN TOPLANMASI ve VERİ KAYITLARI

Çalışmamız; 1 Ocak 2016 ile 30 Kasım 2018 arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji servisinde yatışı olan ve 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu tarafından **20.06.2017 tarih ve 2017/5-8???** sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 1 Ocak 2016 ile 30 Kasım 2018 tarihleri arası, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji yatışı olan ve 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar
2. 1 Ocak 2016 ile 30 Kasım 2018 tarihleri arası İç hastalıkları ve Kardiyoloji servisine KY olup dekompanse olan ilk yatışında BNP ve anemi parametreleri mevcut hastalar

3.1.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

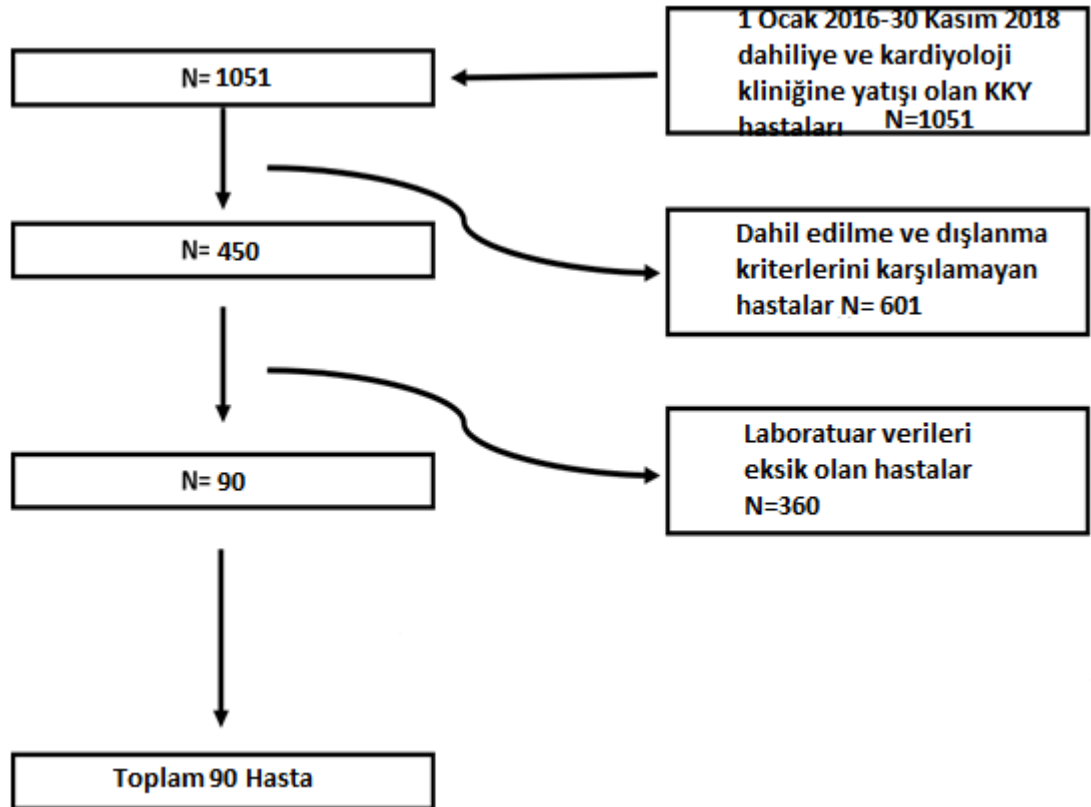
1. 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Hematolojik ve onkolojik malignitesi olan hastalar
3. Gebe olan hastalar
4. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 9. Revizyon (International Classification of Diseases, 9th revision)'a göre son dönem böbrek yetmezliği olan veya glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <15 mL/dk/1.73m² olan hastalar
5. Hemodializ veya Peritoneal Dializ programında olan hastalar

3.2.ARAŞTIRMANIN TİPİ

Araştırma retrospektif, tanımlayıcı tipte epidemiyolojik bir çalışmadır.

3.3.ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmamız; 1 Ocak 2016 ile 30 Kasım 2018 tarihleri arasında, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Kardiyoloji Kliniklerinde yatışı olup takip ve tedavi edilen 18 yaşından büyük tüm yetişkin hastalar alındı. Yatışın ilk 24 saatinde alınan rutin kan tetkiklerinde BNP, anemi paneli ve diğer rutin kan parametreleri mevcut olan hastalar üzerinde gerçekleştirildi. Laboratuvar parametreleri hastanemizin KARMED veritabanından alındı. Çalışma periyodu süresince glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) $<15 \text{ mL/dk/1.73m}^2$ olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.



Şekil 2: Çalışmaya hastaların dahil edilmesi

Hastaların demografik özellikler içerisinde yaş, cinsiyet verileri analizlere dahil edildi. Kliniğe kabul edilme nedeni olan primer tanılar ve varsa diğer tanılar kaydedildi. Hastaların kliniğe yatış süresi ve klinikten çıkış durumu (yatan hasta kliniklerine taburcu veya ölüm) değerlendirildi. Laboratuvar değerleri içerisinde hemogram, BNP, anemi paneli, üre ve kreatinin değerleri kullanıldı.

Hastalar anemi olup olamamasına göre 2 gruba ayrıldı:

1. Grup bayanlarda hemoglobin < 12 mg/dl erkeklerde hemoglobin < 13 mg/dl olanlar sayıldı
2. Grup KKY olup anemisi olmayan gruptu.

Hastaların anemi seviyeleri, hospitalizasyon süresi, mortalite oranları, post-op dönemde mortalite oranları bazı kan parametreleri ile karşılaştırıldı.

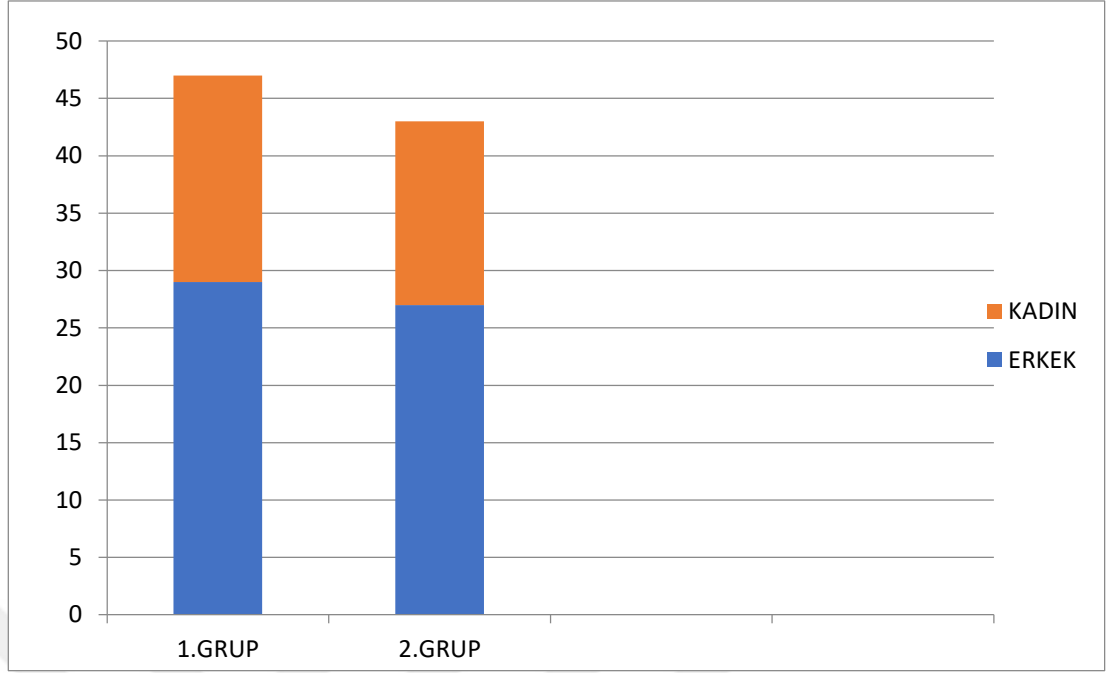
Hastalarda ileri kalp yetmezliği NYHA' ya göre evre 3-4' ler sayıldı.

3.4.VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Parametrik testlerden bağımlı ve bağımsız T-testi ayrıca korelasyon analizi kullanıldı. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 65.28 ± 12.154 yılı (23-87 yaş aralığında). Çalışmaya dahil edilen hastaların %62.2'i erkek (n=56), %37.8'si (n=34) kadındı. Hastaların ortalama yatış süresi 4.97 ± 2.43 gündü (2-14 gün aralığında). 1.grup anemisi olan hastaların oranı yüzde 52,2 (n= 47), 2.grup anemisi olmayanda ise oran yüzde 47.2 (n=43)' d ü



Şekil 3: Tüm KKY (Konjestif Kalp Yetmezliği) hastalarında cinsiyete göre dağılım

90 olgunun 56'si (%62,2) erkek, erkeklerin 29'u (%50,9) 1.grup, 27'si (%49,1) 2.gruptaydı. 34'ü (% 37,8) kadın, kadınların 18'i (%54,5) 1.grup, 16'sı (%45,5) 2.gruptaydı.

Anemisi olan KY hastalarının yaş ortalaması 65,34, yalnız KY hastalarının yaş ortalaması 65,2' ydi. Anemisi olan KY hastalarının hgb ortalaması 10,3' dü. Anemisi olan KY hastaları ile olmayan KY hastaların WBC değerleri arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p: 0,017). Anemisi olan grubun hastanede yatış süresi 5,38, normal KY hastalarının yatış süresi 4,51'di (**Tablo 10**).

Tablo 11: Hastaların anemisi olan ve olmayanların karşılaştırılması

Kalp Yetmezliği+Anemi	Kalp Yetmezliği (n=43)	<i>p değeri</i>
--------------------------	---------------------------	-----------------

(n=47)			
YAŞ	65,34 ± 11,55	65,2 ± 12,91	0,96
MCV*	83,53 ± 6,98	85,95 ± 6,26	0,088
PLT**	245,04 ± 94,58	238,23 ± 66,81	0,697
WBC***	9,5(4,3-20,45)	7,68(4,98-16,0)	0,017
HGB****	10,3 (7,06-11,7)	14,05 (12,02-17,5)	0,001
Pro-BNP*****	1745(311-35000)	1792(310-16880)	0,932
ÜRE	41 (4-170)	35 (22-80)	0,502
KREATİNİN	0,84(0,49-4,2)	0,89(0,62-1,27)	0,605
YATIŞ SÜRESİ	5,38 ± 2,62	4,51 ± 2,15	0,09

*MCV, Mean Corpuscular Volum

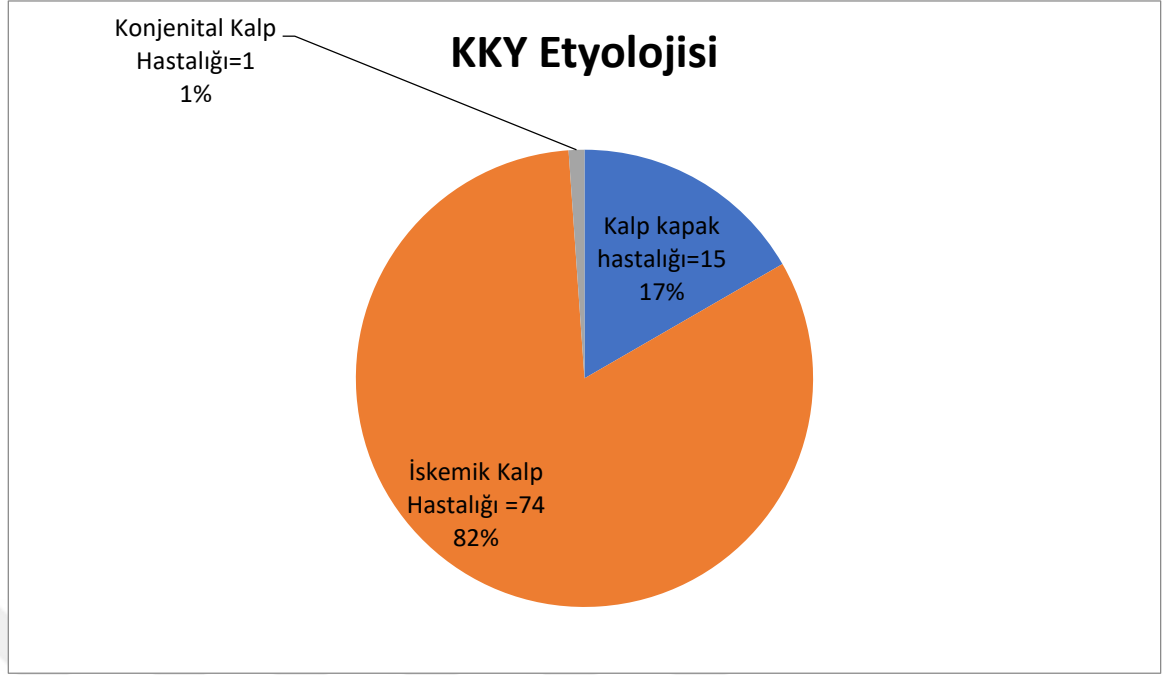
**PLT, Platelet sayısı

***WBC, White Blood Cell

****HGB, Hemoglobin

*****Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

KKY etyolojisine göre hastalarımızın 74'ü (% 82) iskemik kalp hastalığına bağlı, 15'i (%17) kalp kapak hastalığına bağlı ve 1 (%1.1) tanesi de konjenital kalp hastalığına bağlıydı (Şekil 4).



Şekil 4: KKY Etiyolojisine göre Sınıflandırma

NYHA' a göre hastalarımızın 1 (%1.1) tanesi Evre-1, 82 (%91.1) tanesi Evre-2, 7 (%7.8) tanesi Evre-3 ve Evre-4 grubundan hiç hastamız yoktu (**Tablo 11**).

Tablo 12:KKY Evrelemesine Göre Sayı ve Oranlar (NYHA* a göre)

KKY Evresi	
Evre-1	1 (% 1.1)
Evre-2	82 (% 91.1)
Evre-3	7 (% 7.8)

*NYHA, New York Heart Association

Hasta popülasyonumuzda birden çok komorbiditesi olan hasta sayımız 25 ve 64 tanesinde tek komorbidite mevcuttu. Sadece 1 hastamızda komorbidite yoktu. En çok eşlik eden hastalık HT (%67.54), sonra sırasıyla DM (%24.56), KBY (%5.26), KOAH (%2.63). KBY hastaları Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 9. Revizyon (International Classification of Diseases, 9th revision)’a göre son dönem böbrek yetmezliği olan veya glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) <15 mL/dk/1.73m² olan hastalar dahil edilmedi(**Tablo 12**).

Tablo 13: Non-Kardiyak Komorbiditesi olan Hastalar

Non-Kardiyak Komorbiditeler	
KOAH*	3 (%2.63)
DM**	28 (%24.56)
HT***	77 (%67.54)
KBY****	6 (%5.26)
KOMORBİDİTE YOK	1 (%1.1)

*KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**DM, Diyabetes Mellitus

***HT, Hipertansiyon

****KBY, Kronik Böbrek Yetmezliği

Kliniklere yatışı yapılan hastalardan sadece 2 (%2.2) tanesinde hastane içi ölüm gerçekleştiği tespit edildi (**Tablo 13**).

Tablo 14: Hastanede Yatış Esnasında Ölüm

Hastanede Ölüm	
Yaşıyor	88 (%97.8)
Exitus	2 (%2.2)

Hastalarımızın 5 (% 5.7) tanesi taburculuk sonrası vefat etti. 83 hastada taburculuk sonrası ölüm gerçekleşmedi. 2 hasta yatış esnasında vefat ettiğinden 88 hasta üzerinden değerlendirme yapılmıştır (**Tablo 14**).

Tablo 15: Taburculuk Sonrası ilk 1 Ayda Ölüm

Hospitasyon Sonrası İlk 1 ay Ölüm	
Yaşıyor	83 (%94.3)
Exitus	5 (% 5.7)

Yatışı verilen KKY hastalarının 64' nde (% 71.1) tek komorbid hastalık mevcuttu. 25' nde (%27.8) birden çok komorbidite görülmüştür (**Tablo 15**).

Tablo 16: Non-Kardiyak Komorbiditelerde Hastalık Sayısına Göre Karşılaştırma

Non-Kardiyak Komorbiditeler	
Bir Komorbid Hastalığı Olan	64 (%71.1)
Birden çok Komorbid Hastalığı Olan	25 (%27.8)

Hiç Komorbid Hastalığı Olmayan	1 (% 1.1)
--------------------------------	-----------

Cinsiyet açısından parametrelere bakıldığında erkek yaş ortalaması 64.63, kadın yaş ortalaması 66.35’ dir. Erkek hg ortalaması 12.159, kadın hmg ortalaması 11.698’ dir. Erkek Pro-BNP ortalaması 3980.73, kadın Pro-BNP ortalaması 3500.26’ dır. Erkek hastaların yatış süre ortalaması 4.86, kadın hasta yatış süre ortalaması 5.15’ dir. Sadece hemoglobin değerleinde anlamlı olarak fark gözlenmiştir (p= 0.016). Diğer parametrelerde anlamlı fark görülmemiştir (**Tablo 16**).



Tablo 17: Cinsiyet Parametresine Bağlı Ortalamalar ve Standart Sapma

	Erkek (n=56)	Kadın (n=34)	<i>P değeri</i>
YAŞ	64,63 ± 12,324	66,35 ± 11,974	0.94
WBC*	9,36 ± 3,474	9,09 ± 3,129	0.78

HGB**	12,159 ± 2,47	11,698 ± 1,82	0.01
MCV***	84,55 ± 6,567	84,91 ± 7,064	0.44
PLT****	242,38 ± 90,696	240,82 ± 66,885	0.20
Pro-BNP*****	3980,73 ± 6103,126	3500,26 ± 4036,0	0.22
Üre	44,04 ± 23,580	38,71 ± 13,555	0.12
Kreatinin	1,0282 ± 0,55	0,8359 ± 0,18	0.19
Yatış Süresi	4,86 ± 2,519	5,15 ± 2,324	0.58

* WBC, White Blood Cell

** HGB, Hemoglobin

*** MCV, Mean Corpuscular Volum

**** PLT, Platelet sayısı

*****Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

Hastanede veya taburculuk sonrası 1 ay içerisinde ölen ve yaşayanları karşılaştırdığımızda exitus olanların yaş ortalaması 69.29, yaşayanların ortalaması ise 64.94' dü. Exitus olanların hgb ortalaması 11.171, yaşayanların ortalaması 12.054' dü. Ayrıca exitus olanların yatış süre ortalaması 5.57, yaşayanların ortalaması 4.92' ydi (Tablo17). Hastanede veya taburculuk sonrası 1 ay içerisinde ölen ve yaşayanları karşılaştırdığımızda Pro-BNP ve kreatinin değerleri arasında anlamlı olarak fark bulunmuştur (p değeri sırasıyla; 0.03, 0.00). Yatış süreleri arasında anlamlı olarak fark görülmüdü (p= 0.676).

Tablo 18: Hastanede veya Taburculuk Sonrası 1 Ay İçerisinde Ölüm ve Yaşayanların Karşılaştırılması

	Exitus (n=7)	Yaşıyor (n=83)	P değeri
YAŞ	69,29 ± 10,012	64,94 ± 12,309	0.309

WBC*	7,28 ± 2,065	9,43 ± 3,373	0.185
HGB**	11,171 ± 2,0097	12,054 ± 2,2716	0.195
MCV***	84,57 ± 7,068	84,70 ± 6,737	0.984
PLT****	176,00 ± 108,103	247,34 ± 77,862	0.295
Pro-BNP*****	7100,85 ± 7862,51	3520,77 ± 5105,50	0.030
Üre	52,00 ± 25,67	41,18 ± 19,91	0.466
Kreatinin	1,40 ± 1,241	0,917 ± 0,30	0.000
Yatış Süresi	5,57 ± 2,299	4,92 ± 2,455	0.676

* WBC, White Blood Cell

** HGB, Hemoglobin

*** MCV, Mean Corpuscular Volum

**** PLT, Platelet sayısı

*****Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

KY hastaları evresine göre gruplandırıldı. Evre 3 ve üzeri olan 7 hasta, Evre 3 altı hasta sayısı 83' dü. Evre 3 ve üzeri hasta yaş ortalaması 72, Evre 3 altı yaş ortalaması 64,71' di. Bu iki grup arasında WBC, hemoglobin ve Pro-BNP arasında anlamlı bir fark mevcuttu. (p değerleri sırasıyla; 0.033, 0.025, 0.000). Evre 3 altında üre değeri 40,20 iken, evre 3 ve üzeri bu ortalama 63,57 oluyor. Aynı şekilde hastaların KY evresi arttıkça hastanede yatış süresi artıyordu (**Tablo 18**).

Tablo 19: KKY Evrelemesine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması

	Evre 3 ve üzeri(n=7)	Evre 3 altı (n=83)	P değeri
YAŞ	72,00 ± 9,557	64,71 ± 12,226	0,412
WBC*	6,82 ± 1,397	9,46 ± 3,371	0,033
HGB**	11,936 ± 1,3565	11,989 ± 2,3199	0,025
MCV***	84,71 ± 9,552	84,69 ± 6,509	0,227
PLT****	184,86 ± 92,160	246,59 ± 79,980	0,598
Pro-BNP*****	16313,00 ± 9330,54	2743,84 ± 3276,1	0,000
Üre	63,57 ± 10,84	40,20 ± 20,06	0,664
Kreatinin	1,0571 ± 0,21	0,9470 ± 0,47	0,755
Yatış Süresi	6,00 ± 2,64	4,88 ± 2,41	0,429

* WBC, White Blood Cell

** HGB, Hemoglobin

*** MCV, Mean Corpuscular Volum

**** PLT, Platelet sayısı

*****Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

Yaş değişkeni artarken platelet sayısı, Pro-BNP, kreatinin değişken artışları da istatistiksel olarak anlamlıydı (p değerleri sırasıyla; 0.001, 0.018, 0.030). KY evresi ile hemoglobin miktarı ve MCV değer artışları pozitif anlamlıydı (p değerleri sırasıyla 0.042, 0.039). KY evresi ile Pro-BNP arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.625). Yatış süresi ile MCV değerleri güçlü şekilde pozitif anlamlıydı (p=0.001). Fakat

üre ile istatistiksel olarak negatif korelasyon göstermekteydi ($p=-0.02$). Pro-BNP değişkeni sadece yaş ile pozitif anlamlı korelasyon gösteriyordu ($p=0.018$). WBC değeri ile MCV değeri arasında istatistiksel olarak pozitif anlamlı korelasyon gösteriyordu ($p=0.037$). Pearson Korelasyon eğrisine göre Kullandığımız Parametreler Arasında ‘ p ’ verileri **Tablo 19**’ da gösterilmiştir.



Tablo 20: Pearson Korelasyon eğrisine göre Kullandığımız Parametreler Arasında ‘ p ’ verileri

YAŞ	KY	WBC	HGB	MCV	PLT	Pro-BNP	Üre	Kreatinin	Yatış Süresi
	Evre								

YAŞ	1	0,213	-0,12	-0,17	0,051	<i>0,001</i>	<i>0,018</i>	0,231	<i>0,030</i>	-0,221
KY* Evre	0,213	1	-0,23	<i>0,042</i>	<i>0,039</i>	-0,16	0,625	0,284	0,065	0,145
WBC**	-0,12	-0,23	1	-0,25	<i>0,037</i>	0,361	-0,182	0,167	0,053	-0,07
HGB***	-0,17	<i>0,042</i>	-0,25	1	0,217	<i>-0,03</i>	-0,103	-0,26	-0,229	-0,142
MCV****	<i>0,051</i>	<i>0,039</i>	<i>0,037</i>	0,217	1	-0,11	0,109	<i>-0,00</i>	<i>0,042</i>	<i>0,001</i>
PLT*****	<i>0,001</i>	-0,16	0,361	<i>-0,03</i>	-0,11	1	-0,294	-0,16	-0,164	-0,058
Pro-BNP*****	<i>0,018</i>	0,062	-0,18	-0,10	0,109	-0,29	1	0,377	0,290	0,258
Üre	0,231	0,284	0,167	-0,26	<i>-0,00</i>	-0,16	0,377	1	0,707	<i>-0,029</i>
Kreatinin	<i>0,003</i>	0,065	0,053	-0,22	<i>-0,04</i>	-0,16	0,290	0,707	1	0,053
Yatış Süresi	-0,22	0,145	-0,07	-0,14	<i>0,001</i>	-0,05	0,258	<i>-0,02</i>	0,053	1

*KY, Kalp Yetmezliği

** WBC, White Blood Cell

*** HGB, Hemoglobin

**** MCV, Mean Corpuscular Volum

***** PLT, Platelet sayısı

*****Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

Komorbidite sayısına 2 ve üzeri olan hasta sayısı 25, 2'nin altı olan hasta sayısı 65' di. Komorbidite sayısı 2 ve üzeri olan hastaların yaş ortalaması 64.68, 2' nin altı olan hastalarinki ise 65.51' di. Komorbiditesi fazla olan grubun Pro-BNP değer ortalaması 5264, az olan grubunki ise 3235.84' dü. Komorbidite sayısı 2 ve üzeri olan hastaların yatış süresi ortalaması 4,92, 2' nin altı grubun ortalaması ise 4,98' di (**Tablo 20**).

Komorbidite sayısı 2 ve üzeri olunca Pro-BNP, üre, kreatinin değerleri arasında komorbiditesi 1 veya olmayana göre anlamlı olarak fark mevcuttu (p değerleri sırasıyla; 0.014, 0.004, 0.001). Ayrıca komorbidite sayısı fazla olduğu durumlarda üre, kreatinin , Pro-BNP değerlerinin ortalaması artıyordu. Komorbidite sayısı hastanede yatış süresi arasında anlamlı bir fark görülmedi (p= 0.474).



Tablo 21: Komorbidite Sayısına Göre Verilerin Ortalaması ve Standart Sapma

	Komorbidite sayısı 2 ve üzeri (n=25)	Komorbidite sayısı 2' nin altı (n=65)	<i>P değeri</i>
YAŞ	64,68 ±9,419	65,51 ±13,114	0.142

WBC*	9,02 ± 3,295	9,35 ± 3,368	0.669
HGB**	12,484 ± 2,405	11,793 ± 2,183	0.630
MCV***	84,76 ± 4,465	84,66 ± 7,440	0.083
PLT****	239,84 ± 72,31	242,54 ± 86,10	0.541
Pro-BNP*****	5264,00 ± 7740,3	3235,84 ± 4105,8	0.014
Üre	46,88 ± 32,409	40,15 ± 13,241	0.004
Kreatinin	1,1556 ± 0,793	0,8786 ± 0,179	0.001
Yatış Süresi	4,92 ± 2,290	4,98 ± 2,509	0.474

* WBC, White Blood Cell

** HGB, Hemoglobin

*** MCV, Mean Corpuscular Volum

**** PLT, Platelet sayısı

***** Pro-BNP, Pro- Brain Natri üretik Peptit

4. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği sıklığı giderek artan önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasındadır. Ülkemizde KY' nin insidans, prevelans, olası risk faktörlerine yönelik epidemiyolojik bir çalışma mevcut değildir. KY perikard, miyokard, endokard, kalp kapakçıkları veya büyük damarlardan kaynaklanan bozukluklardan veya belirli

metabolik anormalliklerden kaynaklanabilir, ancak KY hastaların çoğunda sol ventrikül miyokardiyal fonksiyon bozukluğu nedeniyle semptomlar görülür. Türkiye’de yaşlı nüfus oranı artmakta ve KKY önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. Amerika’da KY nedeniyle yılda > 1 milyondan fazla hasta yatışı yapılmaktadır (63). Amerika Birleşik Devletleri’ndeki KY hastalarının toplam maliyeti yıllık 30 milyar doları aşmaktadır ve bu maliyetlerin yarısından fazlası hastane yatışına harcanmaktadır (63).

Paradoksal bir şekilde, koroner anjiyoplasti ve AKS sonrası etkili ilaç tedavisindeki ilerlemeler sağkalımı arttırmış olsa da, miyokard hasarı ve devamında nörohormonal aktivasyon kaynaklı re-modelling yıllar sonra kalp yetmezliği şeklinde önemli morbiditeye neden olur. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve beta blokerlerle birlikte kalp yetmezliği ile ilişkili nörohormonal aktivasyonu modifiye eder. Kalp fonksiyonu ve sağkalımı iyileştirmek için anahtar tedavilerdir.

Biz bu çalışmamızda, konjestif kalp yetersizlikli hastalarda anemi sıklığı, pro-BNP düzeyi, eşlik eden hastalıklar ve konjestif kalp yetersizliğinin evreleri ile anemi düzeyi arasındaki ilişkiyi, aneminin hastanedeki mortaliteye ve hastanede kalış süresine etkisini araştırdık.

Anemi, kalp yetmezliğinde morbidite ve mortaliteyi öngören önemli bir risk faktörüdür. Anemi şiddeti ile KY şiddeti arasında doğru orantı mevcuttur. KY hastalarının yaklaşık yarısı anemik ve hastaların ölüm riskini neredeyse iki katına çıkarır (54). Anemi KY hastalarında mortalite oranının artmasında muhtemel neden olarak taşikardi ve volüm artışı yapmasıdır (58). Anemi doku oksijenizasyonunu değişik derecelerde bozar. Bu durumdan olumsuz etkilenen organ ve sistemlerin başında kardiyovasküler sistem gelmektedir. Anemi varlığında kompensasyon amacıyla, hipoksiye bağlı vazodilatasyon, kardiyak output ve kalp hızı artışı, nitrik oksit aktivitesi artışı, anjiyogenez aktivasyonu devreye girer. Anemiyle beraber taşikardinin eşlik eder ve kardiyak efor miktarı artar. Anemide uzun dönemde hemodinamik değişimler, sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır.

KY hastalarında anemi prevelansı ile ilgili Ezekowitz ve arkadaşları çalışma yapmıştır. 12065 olgunun % 72’ sinde anemi tespit etmişlerdir (56). KY

hastalarında anemi bağımsız bir prognostik faktör olarak artmış mortalite ile ilişkilidir . 1061 hasta ile yapılan başka bir çalışmada farklı hemoglobin düzeylerinde mortalite şu şekildeydi. Hemoglobin <12.3 g /dl ise % 44.4; 12.3 -13.6 g / dL arasında % 36.1; 13.7-14.8 g / dL arasında % 28.6; ve hemoglobin >14.8 g / dL ise % 25.6 görülmüştür (58). Bizim çalışmamızda hastaların % 52,2' sinde anemi mevcuttu.

Yayınlanmış çalışmalar kronik kalp yetmezlikli hastalar genelde ayakta başvuran hastalarda anemi çalışılmıştı. Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda bir dekompanseasyon atağından sonra hastaneye yatırılan hastalar ve hemoglobin miktarının taburculuk süresine etkisi üzerinde bir belirteç olarak kullanmanın anlamlı olup olmadığı da bakıldı. Sánchez-Torrijos ve arkadaşları KY hastalarındaki aneminin taburculuk süresi ve uzun süreli takipte mortalite için belirleyici bir rol olduğunu göstermişlerdir, fakat bu yazarlar keyfi olarak anemi değerini cinsiyetten bağımsız <12 g / dL olarak kullanmışlar (57). Bizim çalışmamızda anemisi mevcut hastaların hastanede yatış süresi anlamlı çıkmadı (p=0.09). Fakat anemisi olan hastaların yatış süresi (ortalama 5,38), anemisi olmayanlara (ortalama 4,51) g öre daha uzundu.

Demir metabolizmasının KY hastalarında daha yaygın ve daha belirgin olarak olumsuz prognoz sonuçlarına sahip olabileceğini varsayabiliriz. Bunu dikkate alarak, KY hastalarında anemi biyobelirteçlerinin rutin uygulamada prognoz tahmininde yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

KY hastalarında sağkalım her ne kadar iyileşmiş olsada mutlak mortalite oranları tanıdan sonraki 5 yıl içinde yaklaşık % 50' dir (64). Loehr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; KKY hastalarının hastanede yatış sonrası mortalite oranları 30 günlük, 1 yıllık, 5 yıllık takipler sonrası sırasıyla % 10.4, % 22, % 42.3 olarak görülmüştür (65). 5 yıllık mortalite verileri ile yapılan başka bir kohort çalışmasında evre-0, 1, 2, 3 KY hastaları için sağkalım oranları sırasıyla % 97, % 96, %75, % 20 olarak belirlenmiştir (66). 1993' ten 2005' e geldiğimizde hastane yatışı sonrası 30 günlük ölüm oranları % 12.6' dan % 10.8' e gerilemiştir, ancak bunun nedeni hastane içi düşük ölüm oranlarıdır. Taburculuk sonrası ölüm oranı, aynı zaman dilimi içinde % 4.3' ten % 6.4 'e kadar yükselmiştir (67). Bizim çalışmamızda benzer sonuçlar çıkmıştır. Hastane içi mortalite oranı % 2.2 hastane sonrası ilk 30 günlük ölüm oranları % 5.7 olarak saptanmıştır.

Pro-BNP günümüzde kalp yetmezliğinin ön tanısı için anlamlı bulunmaktadır. Pro-B tipi natriüretik peptit(Pro-BNP) ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği, diastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir peptittir (60). Kalp yetmezliğini teşhisi n d e k i kullanırlılığı ACC ve AHA'nın 2001 pratik klavuzunda yayınlanmıştır. Yoshimura ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Pro-BNP'nin NYHA evresi ile korele olduğu göstermiştir (55). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu çıktı.

Bay M. Ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada normal ve azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu olan hastaları diagnostik amaçlı pro-BNP bakılmış. Fakat orta düzey ejekülasyon fraksiyon değerinde pro-BNP düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon görülmemiş (61).

KY hastalarında özellikle ilerlemiş olgularda (evre-3 ve üzeri) GFR azalır. Ayrıca böbrek işlevi KY' nin güçlü, bağımsız bir prognostik göstergesidir. Sodyum ve sıvı atılımı (aşırı diürez, kusma, daireye bağlı) ve hipotansiyon böbrek işlev bozukluğunun iyi bilinen nedenlerindendir. Fakat aşırı sıvı yüklenmesi; sağ kalp yetmezliği ve renal ven konjesyonu da böbrek işlevi azalmasına neden olan nadir nedenlerdendir. NSAİİ, antibiyotikler (trimetoprim ve gentamisin)nefrotoksik ajanlardandır. Tüm bu nedenler böbrek fonksiyonları bozulan KY hastalarında düşünülmesi ve tedavi edilmeli (62). Bizim çalışmamızda da ileri evre kalp yetmezliği olan hastalarda üre ve kreatinin değerleri yüksekti.

Hipertansiyon, Amerika' da KY hastaları için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (68). Hipertansif erkek ve bayan hastaların, normotansif erkek ve bayanlara göre daha yüksek KY gelişme riski mevcuttur. Yüksek diyastolik ve özellikle sistolik kan basıncı düzeyleri KY için önemli risk faktörüdür (68). Hem sistolik hem diyastolik HT' li hastaların uzun süreli tedavilerinde KY riskinin yaklaşık olarak % 50 oranında azalma olduğu görülmüştür (69). Bizim çalışmamızda da en fazla eşlik eden komorbidite HT' du ve oranı % 67.54 olarak görülmüştür.

Obezite ve insülin direnci KY gelişimi için diğer önemli risk faktörleridir. Klinik olarak DM olan fakat yapısal kalp hastalığı bulunmayan hastalarda KKY gelişme

olasılığı belirgin şekilde artmaktadır (70). Bizim çalışmamızda en sık eşlik eden 2. Komorbidite DM' idi ve oranı % 24.56' ydı.

Evre-3 ve üzeri olan ileri KY hastalarının yaş ortalaması daha yüksek seyreder. Yaş ortalaması yüksek hastaların hastanede yatış süresi artmakta ve yaşlı hastalara eşlik eden anemi hem hastanın yaşam kalitesini azaltacak hem de hastaneye yatış süresi ve sıklığını arttıracaktır (56). Bu sebeple yaş arttıkça anemiyi düzeltmek hem mortalite hem morbidite ayrıca hastanede yatışı da azaltmaktadır. Bizim çalışmamızda da yaş faktörü yükseldikçe hastaların KY evresi, yatış süresi artmaktaydı. Şu da göz önünde bulundurulmalıdır ki; ileri KY olan hastaların dışında evre-2 olup dekompanse olan hastaneye yatışların yadsınamayacak kadar fazla olduğudur. Bizim çalışmamızda 90 hastanın 82 tanesi evre-2'ydi.

Bizim çalışmamızda vefat eden hastalarda hemoglobin, WBC, platelet sayısı daha düşük seyretmekteydi, Bu da aklımıza KY'ine sekonder gelişen inflamatuvar sitokinlerin salınımına bağlı kemik iliği hücrelerinin baskılandığını düşündürdü. Fakat istatistik olarak anlamlı değildi. Ayrıca vefat eden hastalarda kreatinin, üre değerlerinin daha yüksek olduğu fakat istatistik olarak sadece kreatinin anlamlıydı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Çalışmamız retrospektif çalışma dizaynında olup, bu dizaynın içerdiği tüm kısıtlılıkları içermekteydi. Ayrıca hastaların yatış zamanı tanı algoritması salt KY olarak girilmemişti. Yapılan retrospektif çalışmalar genelde taburculuk sonrası ilk 30 gün, 1 yıl ve 5 yıllık sağkalım verileri kullanmaktayken biz sadece ilk 30 günlük mortalite verilerini kullandık. Anemisi olan KY hastalarının anemi biyobelirteçlerini kullanmak etyolojiyi anlamada faydalı olurdu. İki ayrı klinikte yatan hastaları kullanmak tedavi algoritmalarını da değiştirebileceğini göz önünde bulundurmak gerekir.

6. SONUÇ

Kalp yetersizliği, kardiyovasküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin başlıca sebebidir. Bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de artan sağlık giderleri nedeniyle sağlık sektörü daha kolay, daha ucuz tanı metodları uygulama düşüncesiyle

hareket etmektedir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında anemi yaklaşık % 50 bulunan bir bulgu ve bu nedenle hastaların hastanede kalış süreleri arttırmaktadır. Erken tanı için Pro-BNP kullanılmakta olup EKO cihazı ve bir uzman gerektirmeden kalbin yetmezliğini değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır.

Sonuçta bizim çalışmamızda anemi prevelansı % 52.2' ydi. Anemisi olan KY hastalarının hgb ortalaması 10.3 mg/dl' idi. Anemisi olan grubun hastanede yatış süresi 4.51/ gün' idi. Hastaların % 98.9' nda non-kardiyak komorbidite mevcuttu. En çok eşlik eden hastalık HT (%67.54), sonra sırasıyla DM (24.569, KBY (5.26), KOAH (2.63)'dı. Hastanede yatış esnasında ölüm % 2.2, taburculuk sonrası ilk 1 ay ölüm ise % 5.7' idi.



7. KAYNAKLAR

1. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:298-308
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606–19
3. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41
4. Valentin Fuster, R.W. Alexander, R. O'Rourke, "Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure", Hurst's The Heart, 2002; Volume 2: 655-680
5. Eichna LW. The George E. Brown Memorial Lecture: Circulatory congestion and heart failure. *Circulation* 1960; 22: 864-886
6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker S, et al: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 14(8):803-69, 2012
7. Heart Failure Society of America et al: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 16(6):e1-194, 2010
8. Tomaselli G.F, Marban E. Electrophysiological Remodelling in Hypertrophy And Heart Failure. *Card Ovasc Research* 1999; 42(2):270
9. Ponikowski P, Adriaan A, Voors St, 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 J Heart Fail.* 18(8):891-975, 2016
10. Yancy CW 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.* 62(16):e147-239, 2013
11. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, et al: 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 33(11):1342-433, 2017
12. Mancini DM, Eisen H, Kusmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83(3):778- 786.
13. Heart Failure Society of America et al: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail.* 16(6):e1-194, 2010
14. Shamsham F et al: Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician.* 61(5):1319-1928, 2000
15. Boudoulas H et al: Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology. *J Heart Valve Dis.* 3(5):516-26, 1994
16. Feenstra J et al: Drug-induced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 33(5):1152-62, 1999
17. Cemin R et al: Peripartum cardiomyopathy: moving towards a more central role of genetics. *Curr Cardiol Rev.* 9(3):179-84, 2013
18. Curtis LH et al: Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003. *Arch Intern Med.* 168:418-24, 2008
19. Sturm AC: Genetic testing in the contemporary diagnosis of cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 10(1):63-72, 2013
20. Urbano-Marquez A et al: The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscle. *N Engl J Med.* 320(7):409-15,

21. Kannel W.B, Abbott R.D, Savage DD, et al. Epidemiologic Features Of Chronic Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982; 306:1018 –22
22. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al: Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation* 2017. 135(22):e1054-91,
23. Ezekowitz JA et al: 2017 comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol.* 33(11):1342-433, 2017
24. Yoshimura M, Yasue H, Okamura E, et al. Different Secretion Pattern Of Atrial Natriuretic Peptide And Brain Natriuretic Peptide In Patients With Conjestive Heart Failure. *Circulation* 1993; 87: 464-9.
25. Friedl W, Mair J, Thomas S, et al. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136
26. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954.
27. Newby L.K, Ohman E.M, Christenson R.H: The Role Of The Troponins Other Markers Of Myocardial Necrosis In Risk Stratification. In Topol E: *Acut Coronary Syndromes*. Markel Dekker 2001: 329-72.
28. Stein B.C, Levi R.I. Natriuretic Pepties: Physilogy Therapeuti Potentil And Rik Straticatin In Ischemic Heart Disesease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23.
29. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter Study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333
30. Lindelfeld J,Albert NM, Boehmer JP, et all (2010). *J Card. Fail.*2010; 16(6) :475-539
31. NICE Clinical guideline 108. August 2016
32. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The Impact Of Cardiac Natriuretic Peptide Determination On The Diagnosis And Management Of Heart Failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 571-88.
33. Corti R, Forkoul ME, Bodimon JJ. The Vulnerable Plaque And Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* 2002; 113: 668-80.
34. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, et al. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.*1994; 78:1428-1435.
35. Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading Myocardial Infarction: Insigths From Studies Of Vascular Biology. *Circulat On* 1994; 90: 2126
36. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–27
37. Tang WH, Yeo PSD. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin* 2010;6:271–278.
38. Silverberg DS, Wexler D, Palazzuoli A, Laina A, et al. The anemia of heart failure. *Acta Haematol* 2009;122:109–19
39. Lee GR, Foerster J, Lukens J, et al. Wintrobe' s Clinical Hematology 10th edition. Mass Publishing Co., 1999.
40. Beutler E, Lichtman MA, Coller B, et al. William's Hematology 5th edition. Mc Graw Hill, 1995.
41. Jose Antonio Moreno Chulilla, Maria Soledad Romero Colás, Martín Gutiérrez Martín. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4627-37.

42. Patel KV, Harris TB, Faulhaber M, et al. Racial variation in the relationship of anemia with mortality and mobility disability among older adults. *Blood* 2007; 109: 4663-70.
43. Samir P. Desai, Sana Isa-Pratt. Approach to the patient with anemia, 2004: 19-67
44. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. *Heart Failure Clin* 2010;6:279-88
45. Tang WH, Tong W, Jain A, et al. Evaluation and long term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-76.
46. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
47. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625-628.
48. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7
49. Klip I, Comin-Colet J, Voors A, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: An international pooled analysis
50. Abramov D, Cohen RS, Katz SD, et al. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 2008;102:1069-72.
51. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARECARD). *Circ J* 2009;73:1901-8.
52. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, et al. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112-9
53. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:955-62.
54. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 681-686.
55. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464-9
56. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. *Circulation.* 2003; 107: 223
57. Sánchez-Torrijos J, Gudin-Uriel M, Nadal-Barangué M, et al. Valor pronóstico de las cifras de hemoglobina en el momento del alta en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol*, 59 (2006), pp. 1276-82
58. H. Tanner, G. Moschovitis, G.M. Kuster, *et al.* The prevalence of anemia in chronic heart failure *Int J Cardiol*, 86 (2002), pp. 115-121
59. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in function capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780-6.
60. White HD, French JK. Use of brain natriuretic peptide levels for risk assesment in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Cardiol* 2003; 42: 1917-20
61. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart.* 2003;89(2): 150-154

62. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012; 40(3): 77-137
63. A.S. Go, D. Mozaffarian, V.L. Roger, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association *Circulation*, 127 (2013), pp. e6-245
64. V.L. Roger, S.A. Weston, M.M. Redfield, *et al.* Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population *JAMA*, 292 (2004), pp. 344-350
65. R. Loehr, W.D. Rosamond, P.P. Chang, *et al.* Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study) *Am J Cardiol*, 101 (2008), pp. 1016-1022
66. K.A. Ammar, S.J. Jacobsen, D.W. Mahoney, *et al.* Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community *Circulation*, 115 (2007), pp. 1563-1570
67. H. Bueno, J.S. Ross, Y. Wang, *et al.* Trends in length of stay and short-term outcomes among Medicare patients hospitalized for heart failure, 1993–2006 *JAMA*, 303 (2010), pp. 2141-2147
68. D. Levy, M.G. Larson, R.S. Vasan, *et al.* The progression from hypertension to congestive heart failure *JAMA*, 275 (1996), pp. 1557-1562
69. Effects of treatment on morbidity in hypertension, II: results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg *JAMA*, 213 (1970), pp. 1143-1152
70. He J, Ogden L, Bazzano L, *et al.* Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study *Arch Intern Med*, 161 (2001), pp. 996-1002