



**T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı**

**KALP YETERSİZLİĞİ İLE İZLENEN YAŞLI VE GENÇ HASTALARDA
ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİNİN KLİNİK VE LABORATUAR
BULGULARI İLE İLİŞKİSİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Nihat POLAT

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Hüseyin OFLAZ

İSTANBUL

2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda geçen uzmanlık eğitimim boyunca, eğitimime katkısı olan, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kamil Adalet'e, şu an emekli olan Sayın Prof. Dr. Özen Güven ve Sayın Prof. Dr. Mehmet Meriç'e ve Kardiyoloji Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Faruk Erzengin'e, Sayın Prof. Dr. Yılmaz Nişancı'ya, Sayın Prof. Dr. Nevrez Koylan'a, Sayın Prof. Dr. Sabahattin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Taner Gören'e, Sayın Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sayın, Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, Sayın Prof. Dr. Aytaç Öncüle'e, Sayın Prof. Dr. Dursun Atılgan'a, Sayın Prof. Dr. Ercüment Yılmaz'a, Sayın Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sayın Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Murat Seze'e, Sayın Doç. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye ve birlikte çalıştığım. Sayın Dr. İbrahim Altun ve Sayın Dr. Göksel Güz başta olmak üzere görevli tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize,

Eğitimim ve uzmanlık tezimin her aşamasında en önemli rolü oynayan başta tez hocam Sayın Prof. Dr. Hüseyin Oflaz'a, uzmanlık tezimin istatistik ve yazım aşaması başta olmak üzere bütün aşamalarında değerli desteğini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Fatih Tufan'a,

Sevgi ve sabırlarıyla, hayatımın her anında yanımda olan sevgili aileme ve hayatımı daima güzelleştirip kolaylaştıran, desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen değerli eşim Nurgül Polat'a ve biricik oğlum M. Enes Polat'a teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Nihat Polat

2010

KISALTMALAR

AHA	: Amerikan Kalp Derneği
Ark	: Arkadaşları
ACE	: Anjiotensin-Konverting Enzim
BNP	Brain natriüretik peptide
CRP	: C-reaktif protein
DBNP	:GFH ve yaşa göre düzeltilmiş proBNP
ESC	: Avrupa kardiyoloji derneği
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
Hct	: Hemotokrit
Hb	: Hemoglobin
ICD	: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatörler (İmplantable Cardioverter-Defibrillator)
İDKMP	: İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KKY	: Kronik kalp yetersizliği
KY	: Kalp yetersizliği
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti (New York Heart Association)
RAAS	: Renin Anjiotensin-Aldesteron Sistemi
RDW	: Kırmızı hücre dağılım genişliği

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
KISALTMALAR LİSTESİ.....	III
TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	33
KAYNAKLAR.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel sınıfa göre ortalama
- Şekil 2.** Kalp yetersizliği düşündür ren semptomu bulunan ve tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptitlerle KY tanısı için akış şeması
- Şekil 3.** Yaşlı hasta grubunda RDW ile pro BNP arası korelasyon
- Şekil 4.** Yaşlı grupta RDW ile EF arası korelasyon
- Şekil 5.** Genç grupta RDW ile EF arası korelasyon
- Şekil 6.** Genç grupta pro BNP ile RDW arası korelasyon
- Şekil 7.** Genç grupta pro BNP ile EF arası korelasyon
- Şekil 8.** Yaşlı grupta pro BNP ile EF arası korelasyon
- Şekil 9.** Yaşlı grupta pro BNP ile CRP arası korelasyon
- Şekil 10.** Genç grupta pro BNP ile CRP arası korelasyon
- Şekil 11.** Yaşlı grupta pro BNP ile GFH arası korelasyon
- Şekil 12.** Genç grupta RDW ile GFH arası korelasyon
- Şekil 13.** Yaşlı grupta pro BNP ile Fonksiyonel Kapasite arası korelasyon
- Şekil 14.** Genç grupta pro BNP ile Fonksiyonel kapasite arası korelasyon

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1.** Kalp yetersizliği tanımı
- Tablo 2.** Kalp yetersizliği sınıflaması
- Tablo 3.** NYHA (New York Heart Association)' ya göre kalp yetersizligi sınıflaması
- Tablo 4.** ACC/AHA kalp yetersizliği evreleme sistemi
- Tablo 5.** Kalp yetersizliği nedenleri
- Tablo 6.** Kalp yetersizliği hastalarında FK'ya göre yıllık mortalite ve ani ölüm oranları
- Tablo 7.** Olguların anamnez ile elde edilen demografik ve klinik  zellikleri
- Tablo 8.** Olguların laboratuvar özellikleri ve EF değeri
- Tablo 9.** Olguların almakta olduğu medikal tedavi
- Tablo 10.** RDW ile hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon
- Tablo 11.** Diğer korelasyonlar

ÖZET

GİRİŞ: Kronik kalp yetersizliğinin (KY) insidans ve prevalansı hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve kalp kapak hastalıklarının başarı ile tedavi edilmesi ve buna bağlı yaşlı nüfusun artması sonucunda son bir kaç dekattır artmaktadır. Kalp yetersizliği olan hastaların sınıflandırılması ve ileri tedaviden faydalanacak yüksek riskli hastaların kanıta dayalı olarak belirlenmesi önemlidir. Natriüretik peptitlerden özellikle brain natriüretik peptid (BNP) KY'nin tanısında, takibinde ve prognozunun belirlenmesinde büyük öneme sahiptir. Klinik pratikte proBNP sıklıkla bu amaçlarla kullanılmaktadır. Bununla birlikte proBNP yaş ve glomerüler filtrasyon hızından (GFH) etkilenebilir. Yaş ve GFH'a göre düzeltilmiş proBNP'nin (DBNP) prognostik açıdan daha doğru bilgi verebileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde son dönemde yapılan çalışmalarda eritrosit dağılım genişliği (RDW) yüksekliğinin akut ve kronik KY, koroner kalp hastalığı olan hastalarda prognostik açıdan önemli bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. Kalp yetersizliği olan hasta grubunda RDW artışının muhtemel mekanizmaları arasında beslenme bozukluğu, inflamasyon, böbrek yetersizliği ve etkin olmayan eritropoez en önemli mekanizmalar olarak göze çarpmaktadır.

AMAÇ: Çalışmamızda RDW ile DBNP'nin genç ve yaşlı KY olan hastalarda, fonksiyonel kapasite (FK), ekokardiyografi ile belirlenen ejeksiyon fraksiyonu (EF), New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıf (FK) ve laboratuvar verileri ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

METOTLAR: Çalışmamıza kronik KY nedeniyle takip edilmekte olan ve EF'si <50 olan hastalar dahil edildi. FK'sı NYHA sınıf 4 olanlar, kalp yetersizliğinde akut alevlenme olanlar, izole diyastolik KY ve son dönem böbrek yetersizliği olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olguların FK'leri, ek hastalıkları, sigara kullanımları ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi. Tüm olgularda DBNP değeri aşağıdaki formüle göre belirlendi:

$$DBNP = k \times \log(\text{proBNP}) \times 1000 / GFH$$

k: <50 yaş için 0,825; 51-70 yaş için 0,762; >70 yaş için 0,636

Olgular 65 yaşın altında ve üstünde olmalarına göre genç ve yaşlı olarak gruplandırıldı.

BULGULAR: Çalışmamıza toplam 117 hasta dahil edildi. Olguların 70'i genç, 47'si yaşlı gruptaydı. Olguların demografik ve ek hastalıkları büyük oranda benzerdi. Yaşlı grupta koroner kalp hastalığı ve koroner by-pass operasyonu olan hasta anlamlı olarak yüksek bulundu. Laboratuvar verileri incelendiğinde; hemogloblin (Hb), hemotokrit (Hct), lökosit,

CRP, proBNP, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve RDW değerleri arasında istatistiksel anlamda fark bulunmadı. DBNP düzeyi yaşı grupta daha yüksekti. Yaşı hasta grubunda trombosit sayısı ve GFH daha düşük, kreatinin değeri daha yüksek bulundu. EF ve FK arasında da anlamlı fark yoktu.

Genç hasta grubunda daha belirgin olmak üzere iki grupta hem RDW hem de proBNP FK arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu. Sadece genç hasta grubunda RDW ve proBNP ile EF arasında negatif, RDW ile proBNP arasında pozitif korelasyon saptadık. RDW ile DBNP arasında yaşı ve genç grupta benzer şekilde zayıf ve anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Bununla birlikte sadece genç hasta grubunda RDW ile Hb, MCV, kolesterol (LDL-K, HDL-K) ve VKİ arasında negatif korelasyon mevcuttu. RDW ile hsCRP arasında korelasyon hiçbir grupta izlenmedi.

Yaşı grupta proBNP ile EF arasında zayıf anlamlı olmayan, genç grupta ise orta derecede anlamlı negatif korelasyon tespit ettik. DBNP ile EF arasında ise yaşı grupta zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı, genç grupta ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde zayıf korelasyon tespit ettik. İki grupta da proBNP ile FK arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Yaşı grupta DBNP ile FK arasında benzer fakat daha güçlü pozitif korelasyon tespit ettik. Genç grupta DBNP ile FK arasında, proBNP ile FK arasındaki korelasyonun tersine negatif yönde korelasyon tespit ettik. Bütün gruplarda proBNP ile CRP arasında pozitif korelasyon mevcut olup bu ilişki genç grupta daha belirgindi. DBNP ile CRP arasında ise yaşı grupta korelasyon izlenmedi fakat genç grupta zayıf ve pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. GFH ile proBNP arasında yaşı grupta orta derecede, genç grupta ise zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Genç hasta grubunda EF ile FK arasında güçlü negatif korelasyon olduğu halde yaşı hasta grubunda korelasyon saptanmadı. Genç ve yaşı hasta grubunda CRP ile FK arasında ilişki saptanmadı. EF ile FK arasında genç hasta grubunda orta derecede negatif yönde korelasyon izlendi.

SONUÇ: RDW kalp yetersizliği olan hastalarda klinik prognostik öneme sahiptir. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabılır bir laboratuvar parametresi olması nedeniyle yaygın olarak kullanımı önerilebilir. Çalışmamızda, 65 yaşı altı KY olan hasta grubunda RDW ile EF, proBNP ve FK arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu tespit ettik. Ancak hangi popülasyonlarda hangi RDW değerlerinin risk artışı ile ilişkili olduğunun daha geniş çaplı çalışmalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir. Genç ve böbrek fonksiyonu daha iyi olan KY olgularında proBNP, yaşı ve böbrek fonksiyonları daha bozuk olgularda ise DBNP değerinin tercih edilmesi daha uygun olabilir.

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is observed that the incidence and prevalence of congestive heart failure (CHF) has increased as a result of increased percentage of elderly population, successful management of hypertension, myocardial infarction and valvular heart disease. Classification of heart failure and evidence-based determination of patient subgroup who may benefit from further treatment is an important task to fulfill. The levels of natriuretic peptides, especially Brain natriuretic peptide, appears to offer a significant advance in the diagnosis, follow-up and assessment of prognosis of heart failure. Assessment of BNP level is in use for these purposes in clinical practice. Besides, ProBNP level is dependent on age and glomerular filtration rate. It has been reported that ProBNP level adjusted for age and GFH (ABNP) is a more reliable prognosis predictor. In a similar manner, recent studies showed that red cell distribution width is an important prognostic indicator in patients suffering from coronary artery disease and, acute and chronic heart failure. It is assumed that inflammation, malnutrition, renal failure and ineffective erythropoiesis are potential underlying mechanisms that lead to increase in RDW.

OBJECTIVE: We aimed to study the relation between RDW together with ABNP and functional capacity, ejection fraction (EF) assessed by echocardiography, New York Heart Association (NYHA) functional class, and laboratory findings in young and elderly patients with heart failure.

METHODS: We enrolled patients diagnosed with heart failure, whose ejection fraction is <50%. Patients having NYHA class IV, isolated diastolic heart failure, acute flare-up of heart failure, and end-stage renal failure were excluded from the study. Functional capacity, comorbidities, smoking status and drugs of patients were recorded. ABNP value was calculated for all patients using this formula :

$$ABNP = k \times \log (\text{proBNP}) \times 1000 / GFH$$

k: 0,825 for patients under 50 years of age; 0,762 for 51-70; 0,636 for >70.

The patients were categorized according to their ages as young age group (<65 years) and older age group (>65 years).

FINDINGS: One hundred seventeen patients were recruited into our study. 70 patients were included in young age group. Both groups showed similar features in terms of comorbidities and demographic findings. Prevalance of coronary artery disease and coronary artery bypass grafting was significantly higher in older age group. Hemoglobin (Hb), hemotocrit (Hct), leucocyte, CRP, proBNP, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceride and RDW levels didn't differ significantly between two study groups. ABNP level was found to be higher in older age group. In older age group, thrombocyte and GFH levels were lower in comparision to young age group whereas creatinine levels were higher. No statistical significance was found between functional capacity and ejection fraction

We observed positive correlation between RDW, EF and proBNP in both group especially in the young patient group. EF was negatively correlated with both RDW and proBNP in only the young patient group. RDW was positively correlated with proBNP in this group. There was also a weak but significant positive correlation between RDW and ABNP in both young and old patient groups. However, RDW was negatively correlated with Hb, MCV, cholesterol (LDL-C, HDL-C) and BMI in only young patient gorup. No correlation was observed between RDW and CRP.

A significant negative correlation was found between proBNP and EF in the young group. No such relationship was observed in the old group. ABNP was statistically significant positively correlated with EF in the old group but no significant relation was found in the young group. ProBNP and FK were positively correlated in both young and old groups. The correlation between ABNP and FK was stronger. However, ABNP was negatively correlated with FK in the young groupr. ProBNP and CRP was positively correlated in both old and especially young groups CRP was positively correlated with ABNP in the young group but no such relation was found in the other. There was a positive correlation between GFH and proBNP in both the old and young groups. EF was significantly negatively correlated with FK in the young group. CRP was not related to FK in both groups. EF was negatively correlated with FK in the young group.

RESULTS: RDW has a clinic prognostic importance in heart failure. As a simple, inexpensive and available laboratory parameter, it may be recommended to be used in routine follow-up of this disease. However, further studies are needed to define the cut-off value of RDW in risk stratification of heart failure. Preference of proBNP in the younger patients with normal renal functions and ABNP in the older patients with impaired renal functions may be suggested.

Key words: Heart failure, RDW, natriuretic peptide.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen genel olarak toplumda % 0,4 ile % 2 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (1). Yaşlı nüfusun artması, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve kapak hastalıklarının başarı ile tedavi edilmesi ve kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmeler sonucunda yaşam süresi uzamaktadır. Bu yüzden insidans ve prevalansı son birkaç dekattır artmaktadır (2). Tanı ve tedavide ilerlemelere rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (3,4). Kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır (5,6).

Kronik kalp yetersizliği olan hastaların sınıflandırılması ve ileri tedaviden faydalanacak yüksek riskli hastaların kanıta dayalı olarak belirlenmesi önemlidir. Risk sınıflandırılması için yeni belirteçlerin belirlenmesi, KY fizyopatolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve yeni tedavi seçenekleri için yol gösterici olacaktır. Son dönemde yapılan çalışmalarda RDW yüksekliğinin akut ve kronik KY olan hastalarda yüksek mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (7-10). RDW yüksekliğinin, kronik KY olan hastalarda mortalite ve yeniden hastaneye yatışı göstermede BNP gibi önemli olduğu gösterilmiştir (7,8). Felker ve ark. yaptığı çalışmada (7) RDW'nin prognostik değeri EF, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıflandırılması ve böbrek yetersizliği ile kıyaslanabilecek derecede önemli bulunmuştur. Bununla birlikte çalışmalarda yüksek RDW'nin, anemiden bağımsız olarak KY (7,11) ve koroner kalp hastalığı (KKH) olan hastalarda (12) yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Toplum bazlı iki farklı çalışmada da RDW'nin bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13,14).

Kalp yetersizliği olan hasta grubunda RDW artışı ile ilişkili olarak beslenme bozukluğu, inflamasyon, böbrek yetersizliği ve etkin olmayan eritropoez en önemli mekanizmalar olarak göze çarpmaktadır (8). İnflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik nedenler eritrosit hemostazisini değiştirerek RDW yüksekliğine yol açan olası nedenlerdir. İnflamasyon sadece demir metabolizmasını bozarak RDW yüksekliğine yol açmaz aynı zamanda eritrositlerin eritropoetine yanıtını ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak RDW yüksekliği yapabilir (15,16). Ayrıca nörohormonal aktivasyon ile eritropoez artışı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (17). Kalp yetersizliği hastalarında RDW yüksekliği ile mortalite ve morbidite yüksekliği arasındaki fizyolojik mekanizma tam olarak açıklanmış değildir.

Kalp yetersizliğinde proBNP değerinin GFH düşüklüğüne bağlı olarak artışına dair güncel bir araştırmada proBNP değerin tahmini GFH ve yaşa göre düzeltilmesi için bir formül önerilmiştir (70). Bu formülde GFH'ye göre düzeltme proBNP'nin logaritması alınarak 1000 ile çarpılıp GFH'ye bölünmesi ile yapılmaktadır. Ardından yaşa göre düzeltme için çıkan sonuç 50 yaş altında 0,825; 51-70 yaş arasında 0,762 ve 70 yaşın üzerinde 0,636 ile çarpılarak elde edilmektedir (70).

Çalışmamızda, DBNP ve klinik önemi artan RDW'nin genç ve yaşlı kronik kalp yetersizliği olan hastalarda klinik veriler ve biyokimyasal parametre ile olan ilişkisini araştırmayı hedefledik.

GENEL BİLGİLER

Kalp yetersizliği

Tanım

Kalp yetersizliği terimi, rutinde hekimler tarafından bilinen klinik sendromun açıklanması için kullanılmakla birlikte bu sendromun kesin tanımının imkansız olmasa da zor olduğu söylenebilir (18,19). Bundan dolayı son 50 yılda birçok kalp KY tanımı yapılmıştır (18). Son yıllardaki tanımların çoğunda hastada hem KY semptomları hem de sıvı tutulmasına işaret eden fizik muayene bulguları olması gerektiği belirtilmiştir (20-23). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) 2008 yılında yayınlanan KY kılavuzunda, KY sendrom olarak belirtiliyor ve bu sendromda; tipik olarak dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi KY semptomları, pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde şişme gibi sıvı retansiyonu bulguları, dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormaliğe işaret eden objektif bir kanıt olması gerektiği belirtilmiştir (Tablo 1). Kalp yetersizliğini hedef alan tedaviye yanıt alınması tanıda tek başına yeterli değildir ancak uygun tanısal incelemelerden sonra tanının belirgin olmaması durumunda yararlı olduğu ifade edilmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliği tanımı*

Kalp yetersizliği, hastalarda şu özelliklerin görüldüğü bir sendromdur:
• Tipik kalp yetersizliği semptomları (dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, ayak bileklerinde şişme)
ve
• Kalp yetersizliği bulguları (taşikardi, taşipne, pulmoner raller, plevral efüyon, jugüler ven basıncında artış, periferik ödem, hepatomegali)
ve
• Dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel anormalliğe ilişkin objektif kanıt (kardiyomegali, üçüncü kalp sesi, kalp üfürümleri, ekokardiyografide anormallikler, natriüretik peptid konsantrasyonunda artış)

*Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu

Kalp yetersizliğinde kullanılan diğer tanımlamalar

Akut kalp yetersizliği: İlk kez veya kronik KY'nin kötüleşmesi şeklinde olabilen ve genelde kısa sürede gelişen “pulmoner konjesyon veya pulmoner ödem” kliniğine sekonder akut kardiyojenik dispne tablosundaki sol KY hastaları için kullanılır. Fakat akut sözcüğü bazı hekimler tarafından tablonun ağırlık derecesini belirtmekte, bazı hekimler tarafından da dekompanse, yakın geçmişte başlamış hatta yeni başlangıçlı KY tablosunu belirtmek için kullanılır. Bu karışıklığın ortadan kalkması için ESC KY klavuzunda klinik tablonun özelliklerini temel alan yeni KY sınıflaması oluşturmuştur (Tablo 2). Bu sınıflama ile yeni başlangıçlı KY, geçici KY ve kronik KY arasında ayırım yapılmaktadır. Yeni başlangıçlı KY terimi ile ilk defa KY tablosunun ortaya çıkması veya KY tanısının konulması için kullanılmıştır. Akut miyokard infarktüsü, akut miyokarditte olduğu gibi belli bir zaman dilimiyle sınırlı semptomatik KY'ye “geçici kalp yetersizliği” denir.

Tablo 2. Kalp yetersizliği sınıflaması*

• Yeni başlangıçlı	İlk kez gelişen Akut ya da yavaş başlangıçlı
• Geçici	Yineleyen ya da ataklarla seyreden
• Kronik	İnatçı Stabil, ağırlaşan ya da dekompanse

*Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu

Diyastolik kalp yetersizliği: Özellikle yaşlı, hipertansif ve sol ventrikül hipertrofisi olan sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş bir hastada (ekokardiyografide normal ejeksiyon fraksiyonu ve normal end-diastolik volüm) KY semptom ve bulguları olması durumunda kullanılan tanımlamadır. Ayrıca ekokardiyografide “diyastolik disfonksiyon” destekleyici bulgular olmalıdır (24).

Sağ kalp yetersizliği: Genelde sol ventrikül yetersizliğine sekonder oluşur. Nadir olarak izole sağ kalp yetersizliği; kor pulmonale, masif pulmoner emboli ve pulmoner stenoz gibi durumlarda görülebilir (24).

Kronik kalp yetersizliğinde sınıflama

Kalp yetersizliği neden-sonuç ilişkisine göre, fonksiyonel kapasiteye göre ve klinik duruma göre sınıflandırılabilir.

Kalp yetersizliğinin neden-sonuç ilişkisine dayanarak sınıflanması: Sağ/sol, akut/kronik, düşük atımlı/yüksek atımlı, sistolik/diyastolik, iskemik/noniskemik olarak sınıflandırılabilir (25).

Kalp yetersizliğinin fonksiyonel kapasiteye göre sınıflandırılması

Tablo 3: NYHA'ya göre kalp yetersizliği sınıflaması

NYHA SINIF	
I	Fizik aktivitede kısıtlanma yoktur, olağan günlük aktivitede beklenmeyen düzeyde yorgunluk ve dispne görülmez.
II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma mevcuttur. İstirahatte semptom yoktur, ancak olağan günlük aktivite sonrası semptom ortaya çıkar.
III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcuttur. İstirahatte semptom yoktur, ancak olağan günlük aktivitenin daha azı ile semptom ortaya çıkar.
IV	Fiziksel aktivitede ciddi kısıtlanma mevcuttur, istirahat bile kalp yetersizliği semptomları görülür. Herhangi bir fiziksel aktivite sonrasında semptomlar artar.

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri

Tablo 4: ACC/AHA kalp yetersizliği evreleme sistemi

Evre	Tanımlama
A Yapısal kalp hastalığı yok, kalp yetersizliği gelişme riski yüksek	Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, KMP aile hikayesi, obezite, metabolik sendrom, kardiyotoksik ilaç tedavisi yada kronik alkol alma hikayesi, romatizmal ateş hikayesi
B Yapısal kalp hastalığı var, kalp yetersizliği semptomları yok. Asemptomatik LV disfonksiyonu	Geçirilmiş Mİ, LV dilatasyonu ya da sistolik disfonksiyon, LV'de hipertrofi ya da fibrozis, asemptomatik kapak hastalığı
C Semptomatik kalp yetersizliği	LV disfonksiyonu nedeniyle nefes darlığı veya halsizlik
D Son dönem kalp yetersizliği	Maksimal tedavi ve özel tedavi stratejilerine rağmen, istirahat bile belirgin kalp yetersizliği semptomları olan ileri yapısal kalp hastalıklı hastalar

Kalp yetersizliği epidemiyolojisi

Kalp yetersizliği epidemisi, günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde ki en önemli ve en zor başa çıkılan sağlık sorunlarından biridir. Amerikan Kalp Derneği (AHA), 5,2 milyon Amerikalı'da KY olduğunu bildirmektedir. Bunun yarı sıra her yıl 600 000 yeni olgu ve 1 milyondan fazla hastaneye yatış meydana gelmekte ve bunun maliyeti ise 33 milyar dolara ulaşmaktadır. İnsidansın aynı kalması ve sağ kalım süresinin uzamasındaki artışın böyle devam etmesi durumunda KY prevalansının ve maliyetinin daha da artacağı tahmin edilmektedir (26). Cardiovascular Health Study verilerine göre KY prevalansı 70-74 yaş arası kadınlarda %4, 85 yaş üstü kadınlarda %14 bulunmuş ve erkeklerde de benzer şekilde olduğu g r lm ştir. Avrupa'da yayınlanan Rotterdam çalışmasında karşılaştırmalı gözlemler yapılmış ve prevalansın 55-64 yaş arası deneklerde %0,9, 85 yaşından büyük deneklerde %17,4'e yükseldiği tespit edilmiştir. Kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmelere rağmen kısa ve uzun s redeki mortalite oranları yüksek seyretmektedir. Framingham Heart Study verilerine göre 1990-1999 yılları arasında KY hastalarında 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık mortalite oranları sırasıyla %10-13, %24-28 ve %45-59 olduğu gösterilmiştir. Kalp yetersizliği prevalansının ve tedavi maliyetinin yüksekliliği tedavideki yenilikler ile azaltılmaya çalışılmaktadır. Fakat epidemiyolojisindeki asıl azaltıcı faktörün hipertansiyon, diyabet ve koroner kalp hastalığının erken tanı ve etkili tedavi edilmesine bağlı olduğu söylenebilir (26).

Kalp yetersizliği sebepleri

Kalp yetersizliği birçok kardiyovasküler hastalık sürecinin ortak son noktasıdır (27). Kalbin herhangi bir yapısal, mekanik veya elektriksel bozukluğu KY'ye neden olabilir. Benzer şekilde iskemik, metabolik, endokrin, immun, inflamatuvar, infektif, genetik, gebelik ve neoplasti gibi süreçlerin sonucunda gelişebilir (Tablo 5). Kalp yetersizliği nedeni coğrafi bölgeye ve zamana bağlı olarak farklılık gösterebilir. Batı toplumunda koroner arter hastalığı en yaygın miyokard hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (28,29). Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalığı sık görülürken, gelişmiş olan  lkerlerde degeneratif kapak hastalığı daha sık görülür. Hipertansiyon da önemli bir neden olup Framingham çalışmasında sistolik kan basıncındaki 20 mmHg'lik bir artış, KY gelişim riskinde %56'lık bir artış ile ilişkili bulunmuştur (30). İdiopatik dilate kardiyomyopati sistolik fonksiyonu azalmış olan olguların %15-20'sini oluşturur. Bunların patogenezinde pek çok neden vardır ve gittikçe daha fazla genetik neden saptanmaktadır (31).

Viral enfeksiyon geçirmek, geçmişte veya halen aşırı alkol kullanımı, kemoterapötik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet dilate kardiyomyopati nedenleri arasındadır.

Tablo 5. Kalp yetersizliği nedenleri*

Miyokardial hastalıklar	Endokard/endomiyokard hastalıkları
Koroner arter hastalığı	Löffler endokarditi
Hipertansiyon	Endomiyokardial fibrozis
İmmun/inflamatuar	Konjenital kalp hastalıkları
Viral	Örn. atrial septal defekt, ventriküler septal defekt
Chagas hastalığı	Genetik nedenler
Metabolik/infiltratif	Örn. ailesel dilate kardiyomyopati
Tiamin eksikliği	Disritmiler (bradi veya taşi)
Hemokromatoz	Atrial
Amiloidoz	Ventriküler
Sarkoidoz	İleti bozuklukları
Endokrin	Sinüs nodu disfonksiyonu
Tirotoksikoz	İkinci derece atriyoventriküler blok
Toksik	Üçüncü derece atriyoventriküler blok
Alkol	Yüksek debili durumlar
Sitotoksik ajanlar	Anemi
Negatif inotropik	Sepsis
İdiopatik	Tirotoksikoz
kardiyomyopati(dilate, hipertrofik, restriktif, peripartum)	Paget hastalığı
Kapak hastalıkları	Arteriyovenöz fistül
Mitral stenoz/yetersizlik	Hacim yüklenmesi
Aort stenoz/yetersizlik	Böbrek yetersizliği
Pulmoner stenoz/yetersizlik	İatrojenik
Triküspit yetersizlik/stenoz	
Perikard hastalıkları	
Effüzyon	
Konstrüksiyon	

*The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, page 517. 2006

Kalp yetersizliği fizyopatolojisi

Kalp yetersizliğinin fizyopatolojisi hakkında çok az bilgimiz vardır ve bildiklerimiz en çok sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ile ilgilidir. Kalp yetersizliğinin bir başlangıcı olup bu genellikle “ilk olay” olarak isimlendirilmektedir. Bu olay akut miyokard enfarktüsünde olduğu gibi ani olabileceği gibi kötü tedavi edilen hipertansiyon, aort stenozunda ve mitral yetersizliğinde olduğu gibi yavaş ve sinsi gelişebilir. Sonuçta kalbin miyokard performansında düşme olur (30). Kalp yetersizliği geliştiğinde kardiyak out-put azalır ve sistemik vasküler resistans artar. Kalp fonksiyonları normal olan insanlarla karşılaştırıldığında KY hastalarında arteriyo-venoz oksijen farkının artığı görülür. Hafif KY gelişen hastalarda istirahatte kalp debisi normal olabilir fakat egzersizle birlikte kalp debisinde yeterli artış olmaz (32). Kalbin performansındaki azalmayı ya da aşırı hemodinamik yüklenmeyi dengelemek için pek çok kısa vadeli uyarılama mekanizmaları bulunmaktadır. Frank-Starling mekanizmasının kullanılması hem normal şartlar altında hem de KY sırasında kardiyak performansın sürdürülmesi için  n yükte artışa ya da diyastol sonu hacimde genişlemeye olanak sağlamaktadır. Kalp yetersizliğinin farklı evrelerinde, değişen derecelerde pek çok n roh moral sistem devreye girer. Fizyopatolojinin temelinde sempatik aktivitenin artışı, parasempatik sistemin baskılanması ile karakterizedir. Bunun sonucunda kalp kasılma gücü ve kalp hızı artmaktadır. Yine sempatik sinir sistemi dolaşımdaki hacmi ve kan basıncını korumaya çalışarak temel olarak anjiyotensin II’nin fizyolojik etkileri ile vital organların perfüzyonunu sürdüren renin-anjiyotensin-aldestron sisteminin (RAAS) aktivasyonunu kolaylaştırır. Kronik kuşatma altındaki kalp, ayrıca kontraktil flaman sayısını artırabilmek için odacık dilatasyonu ile ya da olmaksızın kendi kitlesini de arttırabilir (37). Bu kompensasyon mekanizmaları başlangıçta istirahatte kalp atım hacmi ve debisini normal sınırlarda tutar fakat sonunda önce egzersiz sırasında daha sonra da istirahatte kalp atım hacmi ve debisi düşer. Bu durumda sempatik sinir sistemi ile RAAS aktivasyonu, periferik damar direncinin artması ve periferik dolaşımda ortaya çıkan değişiklikler ile KY tablosu gelişir (33). A-tipi (atriyal) natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi (brain) natriüretik peptid, atriyal ve ventriküler duvar gerilimine yanıt olarak salınırlar ve isimlerinden de anlaşılacağı gibi böbrekte su ve sodyum atılımını arttırarak, sodyum hemostazını sağlarlar (34,35). Bu peptidlerin, arter ve özellikle de venlerin dilatasyonu gibi hemodinamik etkileri vardır. Renin anjiotensin-aldesteron sistemini ve muhtemelen sempatik sinir sistemini baskırlar. Natriüretik peptidlerin, arjinin ve vasopressin ve endotelin-1 gibi peptidlerin salınımı ve bunların biyolojik etkilerini engelediklerine dair bazı kanıtlar vardır. Sonuç olarak, natriüretik peptidlerin kalp

yetersizliğinde aktive olan vasokonstriktör, anti-natriüretik nörohümorale sistemlerin etkilerini azalttığı düşünülmektedir.

Kronik kalp yetersizliğinde tanısal testler

Biyokimyasal tetkikler

Tam kan sayımı: Anemi KY'ye sık eşlik eden bir durumdur ve bu hastalarda prognozu olumsuz yönde etkiler. Kan hemoglobin ve hematokrit değerleri kalp yetersizliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kronik kalp yetersizliğinde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositöz varlığının belirlenmesi önemlidir.

Elektrolitler: Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipernatremi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan diüretiklerin elektrolit dengesizliği yapabileceği unutulmamalı ve takip edilmelidir. Elektrolit bozuklukları aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir.

Renal fonksiyonların değerlendirilmesi: Hipoperfüzyona bağlı kronik renal disfonksiyon gelişebilir. Kronik kalp yetersizliği tedavisinde Anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri ve diüretikler sıkça kullanıldığı için BUN, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler rutin kontrol edilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri: Özellikle dekompanse kalp yetersizliklerinde konjestif karaciğer sirozu gelişebilir. Tanısında ve takibinde kan bilirubin düzeylerinde, karaciğer enzimlerinde ve INR düzeyinde artış önemlidir. Bu dönemde sentez bozukluğuna bağlı olarak hipoproteinemi ve hipoalbuminemi de izlenebilir.

Endokrinolojik değerlendirme: Hipertirodi ve hipotiroidi kalp yetersizliğinin sebebi olabildikleri gibi mevcut kalp yetersizliğini kötüleştirebilirler. Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyonlarının takibi önemlidir. Diyabet ve dislipidemi kontrol altında tutulmalıdır. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun belirteçleri olan atriyal natriüretik peptid (ANP), B tipi natriüretik peptid (BNP), endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir. Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları KY tanısında ve kesinleşmiş kronik KY hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma/taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını

destekleyen kanıtlar mevcuttur. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve ayarlamasında natriüretik peptitlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanması durumunda negatif tahmin değeri yüksektir ve semptomlardan KY sorumlu olma olasılığı düşüktür (36). Bu genellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemlidir. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptid düzeylerinin yüksek seyretmesi zayıf prognoza işaret edebilir. Miyokard duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak bu değerler yükselmektedir. Sol ventrikül işlevi korunan hastalarda bu değerler genellikle daha düşüktür. Natriüretik peptid düzeylerinde artışa yol açan KY dışı nedenler şunlardır: Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi(pulmoner emboli), miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis ve enfeksiyon. Natriüretik peptid düzeyindeki artışın diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olduğuna dair kanıtlar da artmaktadır (37,38). Kalp yetersizliği tanısında önerilen değerler; B tipi natriüretik peptid >100pg/ml, NT-proB tip natriüretik peptid >125pg/ml (<75 yaş), 450pg/ml (>75 yaş)'dır. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan fazla).

Akciğer grafisi: Kalp yetersizliğinde tanısız incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayrımında kullanılacak önemli bir tetkiktir. Kardiyomegali, pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, Kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon kalp yetersizliğinin önemli radyolojik bulgularıdır. Dispneye katkıda bulunabilecek akciğer hastalıkları ve enfeksiyonları gösterebilir.

Elektrokardiyografi: Kalp yetersizliğinden kuşkuyla bütün hastalarda elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. Alta yatan nedene bağlı olarak çeşitli EKG bulguları olabilir. Geçirilmiş Mİ durumunda patolojik Q dalgası, uzun süreli kontrolsüz hipertansiyon varlığında hipertrofi bulguları görülebilir. Çeşitli ritim ve ileti bozuklukları tespit edilebilir. Elektrokardiyografinin bütünüyle normal olması durumunda sistolik işlev bozukluğu olma olasılığı çok düşüktür (<%10). Hastanın kliniğinin ve tedavinin (hız kontrolü) takibinde kullanılabilir. Tedavi seçimi konusunda (QRS genişliği durumunda CRT, blok varlığında pace maker) yardımcıdır. Prognostik değerler; intraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu, atriyal fibrilasyon olarak sayılabilir.

Ekokardiyografi: Kardiyak disfonksiyonun gösterilmesi için tercih edilecek yöntemdir. Kalp yetersizliğinin teşhisinde ve takibinde kullanım kolaylığı ve yaygınlığı nedeni ile en faydalı laboratuvar incelemesidir. KY ve/veya kardiyak işlev bozukluğu tanısının ekokardiyografi ile doğrulanması zorunludur ve KY şüphesi durumunda zaman kaybedilmeden bu tetkik gerçekleştirilmelidir. Ekokardiyografi kolayca erişilebilen, invazif

olmayan, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Kalp anatomisi (hacimler, geometri, kütle), duvar hareketi ve kapak işlevi konularında ayrıntılı bilgiler sağlar. Bu incelemeyle KY etyolojisine ilişkin temel bilgiler elde edilir. Sistolik işlevin korunmuş ve bozulmuş olduğu hastaların ayırımında en kullanılabilecek en iyi pratik yöntemdir. Yine KY’de prognoz hakkında önemli bilgiler sağlar. Transözafageal ekokardiyografinin rutin olarak uygulanması önerilmemektedir. Yalnızca TTE görüntüsü yetersiz olan hastalarda, komplike kapak hastalıkları ve mekanik mitral kapak protezinde şüpheli disfonksiyon olan hastalarda veya atriyal apendikte trombüs varlığını belirlemek ya da dışlamak gerektiğinde kullanılabilir. Kalp yetersizliği olan hastaların takipleri sırasında, yalnızca hastanın klinik durumunda kardiyak fonksiyonlarda belirgin düzelme ya da bozulma olduğunu gösteren önemli değişiklikler görüldüğünde ekokardiyografinin tekrarı önerilebilir.

Egzersiz testi: Maksimum oksijen tüketimi tayini ile birlikte yapılan egzersiz testi fonksiyonel kapasitenin objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlar. Tedaviye yanıtın takibinde yararlı bilgi sağlar. İleri KY olan hastalarda transplantasyona karar vermede önemli bir değere sahiptir.

Koroner anjiyografi ve kateterizasyon: Genellikle etyolojiyi açıklığa kavuşturmak ve prognoza ilişkin önemli bilgiler elde etmek istenildiğinde ve revaskülarizasyon düşünülmesi durumunda yapılacak olan tetkiktir. Koroner anjiyografi egzersize bağlı anjina öyküsü olan ya da iskemik sol ventrikül işlev bozukluğundan kuşku edilen hastalarda, kardiyak arrest sonrası ve koroner kalp hastalığı açısından risk profili yüksek olan kişilerde düşünülmelidir. Ettyolojisi bilinmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, cerrahi girişim düşünülen aort ve mitral kapak hastalığı olan hastalarda koroner anjiyografik tetkik yapılmalıdır. Akut kalp yetersizliği ya da akut dekompanse kalp yetersizliği olan hastalarda ve ilk tedaviye yanıt vermeyen ağır kalp yetersizliği hastalarında uygulanabilir. Ventrikülografi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Basınç ölçümleri ile ventrikül performansı belirlenebilir.

Metabolik egzersiz testi: Potansiyel bir iskeminin değerlendirilebilmesi, fonksiyonel kapasitenin objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Ek olarak hastanın zirve egzersiz sırasındaki VO₂max ve aneorobik eşiği de değerlendirilebilir. VO₂max değeri 14 ml/kg/dak altında olan ve/veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50’nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür (39,40).

Holter elektrokardiyografi; ambulator EKG ve uzun süreli EKG kayıtları: Kalp yetersizliği semptomlarına neden olabilecek ya da semptomları alevlendirebilecek atriyal ve ventriküler aritmilerin fark edilmesini, bunların yapısının, frekansının ve süresinin tespit edilmesini sağlayabilir. Bu yüzden aritmiyi düşündüren semptomları olan hastalarla

yapılmalıdır. Kalp yetersizliğ semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı neden olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasına olanak verir. Yine KY hastalarında kötü prognozla ilişkili olan ventriküler taşıkardi ataklarının tespitinde yararlıdır.

Elektrofizyolojik inceleme: Kalp yetersizliği hastalarında ani kardiyak ölüm sık olmaktadır. Bunun en sık nedeni ventriküler aritmilerdir. Kalp yetersizliği tanısı olup, senkop veya presenkop şikayetleri olan veya resüsitasyondan geçen hasta grubunda aritmi tespiti açısından elektrofizyolojik tetkikler önemlidir. Elektrofizyolojik inceleme ile saptanan ventriküler aritmilerin tedavisinde implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatörler (ICD) ve antiaritmik ilaçlar kullanılmaktadır.

Endomiyokardiyal biyopsi: Sistemik hastalıklara bağlı gelişen kardiyomiyopatilerde tanı amaçlı kullanılır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

Kardiyak Magnetik Rezonans görüntüleme: Sağ ve sol ventrikül hacimlerinin, global fonksiyonunun, bölgesel duvar hareketlerinin, miyokard kalınlığının, miyokard kitlesinin ve kalp kapaklarının değerlendirilmesinde kullanılabilir (41,42).

Akciğer fonksiyon testleri: Kalp yetersizliği tanısında akciğer fonksiyonlarının ölçümü fazla değerli değildir. Ancak nefes darlığına yol açabilecek diğer solunumsal nedenlerin dışlanması açısından yararlıdır. Kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla kalp hastalığı ile birlikte görülen obstrüktif hava yolu hastalığının derecesinin belirlenmesi için spirometre yararlıdır.

Hastalığın şiddeti, klinik durumu ve prognozun değerlendirilmesi

Kalp yetersizliği, tedavisinde ilerlemelere rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (3,4). Kalp yetersizliği hastalarının çoğu düşük kalp debisi ve sıvı retansiyonu semptom ve bulgularıyla hastaneye başvurur. Genellikle hem sağ hem de sol taraf konjesyon semptomları mevcuttur. Bu hastalarda aritmi ve ani ölüm sıklığı fazladır. Kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır (5,6). Kalp yetersizliği olan hastalarda ölümlerin %90'dan fazlası kardiyovasküler kökenlidir ve hastalar sıklıkla progresif kalp yetersizliği ve ani kardiyak ölüm ile kaybedilmektedir. MERIT-HF çalışmasında fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliği olarak bulunmuştur (43).

Kalp yetersizliği şiddetinin değerlendirilmesinde ve KY hastalarında prognoz ile ilişkili olan faktörlerin kapsamlı olmayan listesinde yaş, cinsiyet, etnik köken, komorbidite,

NYHA sınıf, efor kapasitesi, tepe VO₂, kötü yaşam kalitesi, düşük vücut ağırlığı, sol dal demet bloğu, atriyal fibrilasyon, indüklenabilir ventriküler taşikardi, PR ve QRS süresindeki uzama, T dalga değişkenlikleri, QT dispersiyonu, düşük kalp hızı değişkenliği, baskılanmış baroreseptör duyarlılığı, KY nedeniyle hastaneye yatış öyküsü, resüsite edilen ölüm, hiponatremi, hipokalemi, serum kreatinini ve kan üre azotu düzeylerinde artış, transaminazlar, anemi, nöroendokrin aktivasyon, yüksek serum BNP konsantrasyonu, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik fonksiyon bozukluğu, canlı kalabilen miyokard ve hemodinamik parametreler yer almaktadır (44). Aslında prognostik parametrelerin hiç birisi tek başına mükemmel değildir (45). Efor kapasitesinin KKY'de risk profilinin güçlü bir belirteci olduğu ispatlanmıştır. Oksijen alımı, egzersiz zamanına göre egzersiz toleransının daha stabil ve güvenilir bir ölçümüdür. <10mL/kg/dakikalık bir tepe VO₂ değeri, yüksek riskli hastaları ve >18mL/kg/dk VO₂ değeri ise düşük riskli hastaları gösterir. Bu iki değer arasındaki değerler ise orta riskli hastaları tanımlar (46). Altı dakikalık yürümesi mesafesi <300 metre olması kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış öyküsü çok yüksek mortalite riski ilişkilidir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan asemptomatik hastalarda KY belirtilerinin gelişimi ve en önemli prognostik göstergesi EF'dir. Aynı zamanda EF hastanın medikal tedavisinin düzenlenmesinde hem de implante edilebilir kardiyoverter defibrilator (ICD) endikasyonu için önemli bir yol göstericidir (46). Bu nedenle sol ventrikül EF'si çok önemli tek prognostik faktördür çünkü önemli tedavi kararlarının dayanak noktasını oluşturmaktadır. Aneminin varlığı KY şiddeti ile ilişkilidir. Aynı zamanda hastaneye yeniden yatış (49) ve mortalite artışı gibi kötü prognozla da ilişkili bulunmuştur (47-51). Aynı zamanda KY hastalarında potansiyel yeni bir tedavi hedefi olarak tanımlanmıştır. Böbrek fonksiyonun KY hastalarının klinik prognozu üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ister hafif ister şiddetli olsun kötü prognozun bağımsız bir belirleyicisidir (52,53).

Tablo 6. Kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasitelerine göre yıllık mortalite ve ani ölüm oranları (54).

Fonksiyonel Kapasite	Yıllık Mortalite (%)
II	5-15
III	20-50
IV	30-70

Kronik Kalp Yetersizliğinde Tedavi

Tedavi seçenekleri; genel öneri ve önlemler, egzersiz ve egzersiz eğitimi, farmakolojik tedavi, cihazlar ve cerrahi alt başlıklarında incelenebilir:

1. Non-farmakolojik tedavi:

Genel önlem ve öneriler, egzersiz ve egzersiz eğitimi.

2. Farmakolojik tedavi: ACE inhibitörleri, diüretikler, beta-adrenoseptör antagonistleri, aldosteron reseptör antagonistleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri, kardiyak glikozidler, vazodilatör ajanlar (nitratlar/hidralazin), pozitif inotropik ajanlar, antikoagülasyon, antiaritmik ajanlar, oksijen.

Natriüretik peptidler

Natriüretik peptitler son zamanlarda KY hastaların tanısında, takibinde ve prognozun belirlenmesinde büyük öneme sahiptirler. Bundan dolayı son 20 yılın önemli araştırma konularından biri haline gelmiştir (55). Natriüretik peptidler başlıca kalpten salgılanan ve organizmanın sodyum ve volüm dengesinin sağlanmasına önemli katkıda bulunan nörohormonlardır. Bunların hemodinamik, renal ve endokrinolojik etkileri uzun süredir temel ve klinik bilimlerce araştırma konusu olmuştur.

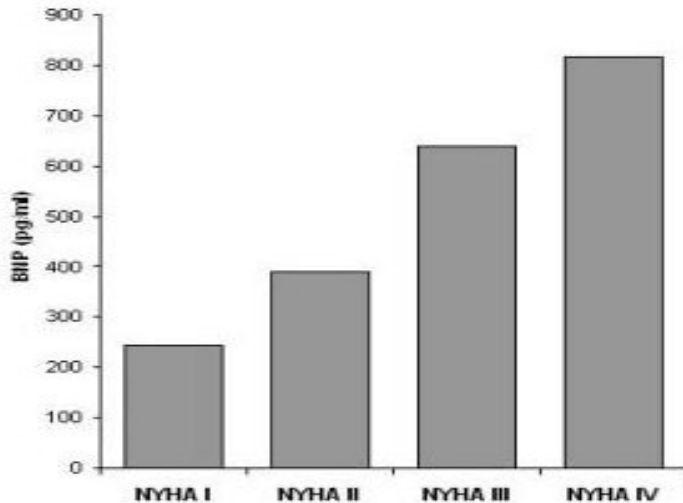
Sudoh ve arkadaşları 1988 yılında ANP benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstermiş ve bu peptide; B-tipi (brain) natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (56). BNP ventrikül dilatasyonu ve basınç artışına bağlı olarak genelde ventrikül miyokardında ve az bir oranda atriyal miyokartta salgılanan bir pro-hormondur. Bu hormon vasodilatasyon, su ve tuz atılımını, sempatik sinir sistemi baskılanması ve RAAS başta olmak üzere birçok hormon salınımının inhibisyonu gibi kardiyovasküler sistemi etkileyen birçok fizyolojik mekanizma ile ilişkilidir (57). BNP'nin yarı ömrü 22 dk iken(58), NT-proBNP nin yarı ömrü yaklaşık 1-2 saattir (59). BNP kardiyomiyositlerde 134 aminoasit içeren pre-proBNP olarak salgılanır. Bu prekürsör daha sonra signal peptide ve 108 aminoasit içeren içeren proBNP'ye dönüşür. Daha sonra aktif 32 aminoasitli BNP'ye ve inaktif formu olan 76 amino asitten oluşan fragman NT-proBNP olarak ikiye bölünür (60). ProBNP, BNP, NT-proBNP üçü birden plazmada bulunurlar ve immunoassay testleri ile ölçülebilirler. BNP yapısal olarak ANP'ye benzeyen ve endotel hücreleri üzerindeki aynı guanilat siklaz reseptörlerine bağlanarak etki eder.

BNP salınımı KY dışında birçok nedenden dolayı yükselebilir. Hipertrofik kardiyomiyopatide, sol ventrikül diastolik disfonksiyonunda, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olarak yüksek bulunmuştur (62). Akut miyokard infarktüsünde yükselir ve bu yükseklik remodeling süresince devam eder (61). Pulmoner hipertansiyon ve sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu olan kişilerde BNP artabilir (63-68).

Benzer şekilde akut pulmoner embolide BNP belirgin bir şekilde artabilir (69). Güncel bir araştırmada pro BNP'nin GFH ve hastanın yaşından etkilendiği belirtilmiştir. Bu yüzden proBNP değerinin tahmini GFH ve yaşa göre düzeltilmesi için bir formül önerilmiştir (D1). Bu formülde GFH'ye göre düzeltme proBNP'nin logaritması alınarak 1000 ile çarpılıp GFH'ye bölünmesi ile yapılmaktadır (70). Ardından yaşa göre düzeltme için çıkan sonuç 50 yaş altında 0,825; 51-70 yaş arasında 0,762 ve 70 yaşın üzerinde 0,636 ile çarpılarak elde edilmektedir (70).

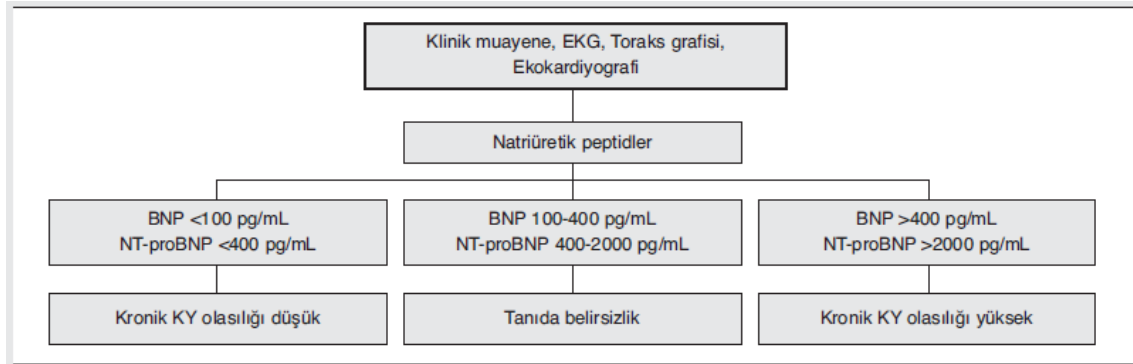
Kalp yetersizliği başlangıç aşamasında dahi, semptomlar daha ortaya çıkmadan BNP'nin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum natriüretik peptidlerin erken tanıda duyarlı olduğunu gösterir (71). Launchbury ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kardiyak nedenlere bağlı dispne BNP düzeyi belirgin yüksek iken ve kardiyak dışı nedenlere bağlı dispne belirgin yükselme izlenmemiştir (72). Benzer şekilde farklı bir çalışmada da solunum kaynaklı dispne BNP düzeyinin kardiyak kaynaklı dispneye oranla düşük olduğu bulunmuştur (73). Akut dispne yakınması ile başvuran hastalarda 80pg/ml altındaki BNP konsantrasyonu %98 negatif prediktif değere sahiptir (74). Maisel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BNP düzeyi ile NYHA sınıfı arasında lineer bir korelasyon olduğu bulunmuştur (NYHA sınıf I hastalarda 197/pg/ml, NYHA sınıf IV. hastalarda 978 pg/ml) (75) (Şekil 1). Acil bölümüne başvuru sırasındaki BNP düzeyi 30 günlük mortalite ve yeniden hastaneye başvurma ile pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (76,77). BNP düzeyi >1730 pg/ml olanlarda (4.çeyrek), BNP düzeyi < 430pg/ml olara (1. çeyrek) oranla mortalitenin 3 kat artmış olduğu bulunmuştur (77). BNP düzeyleri uzun dönem prognoz belirlenmesinde de yararlıdır. Yapılan bir çalışmada EF<%45 olan hastaların iki yıllık takibinde BNP ve pulmoner kapiller basıncının mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (78).

Şekil 1. Kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel sınıfa göre ortalama BNP düzeyleri
*(Maisel et al. (75) dan alıntılanmıştır.)



BNP seviyesi ile hastanın hemodinamik durumu, NYHA'ya göre fonksiyonel sınıfı, ekokardiyografik ve radyonüklid anjiyografik olarak hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı ilişki saptanması ve BNP ile ilgili kanıta dayalı bilgilerin artması nedeniyle ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (79-81) (Şekil 2).

Şekil 2. Kalp yetersizliği düşündürülen semptomu bulunan ve tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptitlerle KY tanısı için akış şeması*



*2008 ESC kalp yetersizliği klavuzundan alınmıştır.

Sonuç olarak BNP tanı değeri yanında, KY hastalarının takibinde ve prognozun belirlenmesinde büyük öneme sahiptirler.

ANEMİ

Dünya sağlık örgütü, hemoglobin (Hb) değerinin kadınlarda 12.0 g/dl ve erkeklerde 13 g/dl değerinin altında olması şeklinde tanımlamıştır (82). Anemi KY hastalarında çok sık görülür ve önemli tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda KY hastalarında anemi sıklığı %4 ile %61 arasında değişmektedir (83). Eşlik eden böbrek yetersizliği, ileri yaş ve semptomatik KY hastalarında bu oran daha yüksektir(%30-%61). Büyük ölçekli KY çalışmalarında hastaneye yatırılmış olan hastalarda anemi sıklığının %15-61 ile %14-70 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Kalp yetersizliği hastalarında yeni anemi gelişimi sıktır. SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) çalışması hasta grubunda 1 yıl içinde yeni anemi gelişimi %9,6 (84) , VAL-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) çalışmasında %16,6 (85) ve COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) çalışmasında %14.2 (86) olarak tespit edilmiş. Sol ventrikül fonksiyonu korunmuş ve korunmamış hasta grubu arasında anemi sıklığı açısından fark yoktur (87-89).

Kalp yetersizliği hastalarında anemi gelişimi ile ilgili birçok neden yer almaktadır. İleri yaş, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği, NYHA fonksiyonel sınıf, düşük egzersiz kapasitesi, kötü yaşam kalitesi, ileri ödem, düşük kan basıncı, yüksek doz diüretik kullanımı ve yüksek nörohormon, proinflamatuvar sitokin ve C-reaktif protein (CRP) ile anemi ilişkili bulunmuştur (90-95).

Emilim bozukluğu ve asprine bağlı gastrointestinal kanamalar demir eksikliğine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği prevalansı %5 ile %21 arasında değişmektedir (91,96-99). Renal disfonksiyon ve eritropoietin salınım bozukluğu düşünülen diğer önemli nedenlerdir. Kalp yetersizliği geliştiğinde renal kan akımı azalır (100). Renal akımının azalması eritropoietin üretimini artırır. İleri KY hastalarında eritropoietin salınımı artmıştır fakat anemi derecesi ile kıyaslandığında bu oran beklenen düzeyin altındadır. Bu durum KY’de eritropoietin üretiminde bozulduğunu düşündürmektedir (91, 101, 102). Yine RAAS’ın, ACE-İ veya ARB ile baskılanması eritropoietin yapımının baskılanması ve düşük Hb düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (103-105)

Tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), İnterlökin-6 (İL-6), birçok proinflamatuvar sitokin (91,88) ve CRP KY hastalarında artar (89) ve Hb düzeyi ile ters orantılıdır (92). Androne ve arkadaşları, klinik olarak hipervolemisi olmayan KY hastalarında, radyoaktif olarak işaretlenmiş albümin tekniği ile plazma volümünü direkt ölçerek, hastaların %46’sında dilüsyonel anemi (pseudoanemi) olduğunu gösterdiler (108).

Anemi fizyopatolojisi

Organik kalp hastalığının olmadığı durumda Hb değerinin belirgin derecede (4-5g/dl) azalması renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızının düşmesi, su-tuz tutulumu ve artmış nörohormonal aktivasyon ilişkilidir (109). Anemiye hemodinamik olmayan yanıtta oksijen taşıma kapasitesinin artması için eritropoies artar. Yine aynı amaçla eritrositteki 2-3 difosfoglisarat (2-3 DPG) düzeyini artırarak Hb-O₂ bağlama eğrisinin sağa kaymasına yol açar ve bu durum dokulara oksijen dağılımını artırır (110).

Kalp yetersizliğinde eritropoesis bozulmuş olduğu için hemodinamik yanıt daha baskın olan cevaptır. Kronik şiddetli anemide kan akışkanlığının ve nitrik okside bağlı vasodilatasyonun artmasına bağlı olarak (111,112) sistemik vasküler direnç (SVR) (113) düşer. Düşük SVR düşük kardiyak outputta olduğu gibi (110,114) baro-reseptöre bağlı nörohormonal aktivasyona yol açar (113). Sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin aktivasyonu renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını düşürür. Bu durum su ve tuz tutulumuna yol açıp ekstraselüler volüm ve plazma volümünü artırır. Vasodiltasyon ve plazma volüm artışı sonucunda kardiyak out-put artar (113) ve buna bağlı olarak taşınan oksijen miktarı artar (115). Sol ventikül sisolik fonksiyonun normal olduğu yüksek debili KY de aneminin düzeltilmesi KY tablosunda hızlı ve tam bir düzelme sağlar (112,113). Benzer değişiklikler KBY hastalarına eşlik eden hafif-orta şiddette anemisi olan hastalarda da görülmüştür. Yapılan bir çalışmada KBY hastalarında Hb değerinin 8.5 mg/dl den 10 ve 13 mg/dl artırılması ile kardiyak out-put progresif olarak düşmesi ile ilişkili bulunmuştur (7.0, 6.6 ve 5.2 l/dk) (116) .

Anemi ve klinik sonuçları

Anemi ve Hb düşüklüğü akut ve kronik KY de mortalite ve yeniden hastaneye yatışın bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (117-119). Bu çalışmalar aneminin ölüm riskini rölatif olarak %20 ile %50 artırdığını göstermiştir. SOLVD çalışmasında 33 ay takip sonucunda Hb düşüklüğünün mortaliteyi bağımsız olarak artırdığı bulunmuştur. PRAISE çalışmasında da ileri KY olan hastalarda benzer şekilde aneminin mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş ve hemotokrit (Hct) değerindeki %1 düşüşün mortaliteyi %11 artırdığı gösterilmiştir (120). Yakın zamanda yayınlanmış olan 150.000 üzerinde hastayı kapsayan metaanalizde KY hastalarının %37,2 sinde anemi mevcut olduğu, bu hastaların en az 6 aylık takibinde; anemisi olan hasta grubunda mortalite %46,8 anemisi olmayan hasta grubunda %29,5 bulunmuş(P<0.001). Subgrub analizinde sistolik ve diyastolik KY arasında anemi açısından fark olmadığı tespit edilmiş (121).

Kırmızı hücre dağılım genişliği

Kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) rutin olarak kan sayımı incelemesinde bakılan ve eritrositlerin hacim değişkenliğinin bir ölçütüdür. Yüksek RDW eritrosit hücre hacimlerinde daha büyük bir çeşitlilik anlamına gelir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile hesaplanır. Normal RDW değerleri %11 ile %14,5 arasındadır (122, 123). RDW, demir eksikliği, B12 vitamini ve folat eksikliğinde artarak anizositozu göstermektedir. Eritrosit yıkımının artması (hemoliz), kan transfüzyonu sonrası ve hemoglobinopatiler RDW yüksekliğine yol açtığı bilinen diğer nedenlerdir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda daha önce miyokard enfarktüsü veya inme geçiren hastalarda RDW yüksekliği, bağımsız olarak yüksek mortalite ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkili bulunmuştur (124-126). Kalp yetersizliği olan hasta popülasyonunda da RDW'nin önemli prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (7). Patel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW'nin orta yaşlı ve yaşlı popülasyonunda mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdiler (13). Aynı çalışmada anemi ve beslenme bozukluğu olmayan hasta grubunda da RDW yüksekliğinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuş (13).

RDW yüksekliği ile mortalite ve morbidite yüksekliği arasındaki fizyolojik mekanizma tam olarak bilinmiyor. İnflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik nedenler eritrosit hemostazisini değiştirerek RDW yüksekliğine neden olan olası nedenlerdir. İnflamasyon sadece demir metabolizmasını bozarak RDW yüksekliğine yol açmaz aynı zamanda eritrositlerin eritropoietine yanıtını ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak RDW yüksekliğine yol açabilir (15,16).

Ferruci ve arkadaşları anemisi olmayan yaşlı hastalarda yüksek inflamasyonel durumun yüksek eritropoietin konsantrasyonu ile ilişkili olduğunu, anemisi olan grupta bu durumun tersi söz konusu olduğunu gösterdiler (127). Bu durum proinflamatuvar durumun normal Hb konsantrasyonun idamesi için kompensatuar bir mekanizma olarak eritropoietini artırdığını ve bu kompasantaur mekanizmasının bozulması durumunda eritropoietin yeterli miktarda artmamakta ve anemi meydana gelmektedir. Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin eritropoietin gen ekspresyonunu baskıladığını, eritroid progenitör hücre proliferasyonunu bozduğunu, eritropoietin reseptör ekspresyonunu azalttığını ve eritrosit yaşam süresini kısalttığını göstermiştir (16).

Bütün bu çalışmalar KY'de birçok potansiyel mekanizma sonucunda RDW artışının meydana geldiği ve RDW'nin KY hastalarında prognostik öneme sahip önemli bir belirteç olduğunu göstermektedir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sistolik kalp yetersizliği tanısı konulan, poliklinikte takip edilen veya kardiyoloji AD servisine yatırılmış olan hastalar alınmıştır. Fonksiyonel kapasitesi NYHA sınıf IV olan, KY'de akut alevlenme, izole diyastolik KY olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yine son dönem böbrek yetersizliği olan ve bilinen hematolojik malignitesi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm olguların klinik olarak NYHA'ya göre FK'leri, ek hastalıkları, sigara kullanımları ve kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi.

Çalışmaya VIVID 7 (GE, General Electric) cihazı kullanılarak 3 Mhz probe ile sol lateral dekübitis pozisyonunda rutin transtorasik ekokardiyografik ölçümler yapılmış olan hastaların dijital ortamda kaydedilmiş olan görüntüleri incelenerek uygun hastalar çalışmaya alındı. Bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalarda area-length ile ölçülen EF değeri kabul edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kilo değerleri kaydedildi. Dosyaları taranarak hemoglobin, hematokrit, trombosit, lökosit, MPV, MCV, RDW, kolesterol (HDL ve LDL), trigliserit, glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, sodyum, potasyum, CRP ve proBNP değerleri kaydedildi. Vücut-kütle indeksi (VKİ, kg/m^2) belirlendi ve vücut yüzey alanı (VYA) Dubois formülü ile hesaplandı (128). Tahmini kreatinin klirens değerleri Cockcroft Gault formülü ile hesaplanarak VYA'na göre düzeltildi (129). Tüm olgularda GFH ve yaşa göre düzeltilmiş proBNP (DBNP) değeri aşağıdaki formüle göre belirlendi (70):

$$\text{DBNP} = k \times \log(\text{proBNP}) \times 1000 / \text{GFH}$$

k: <50 yaş için 0,825; 51-70 yaş için 0,762; >70 yaş için 0,636

Olgular 65 yaşın altında ve üstünde olmalarına göre genç ve yaşlı olarak gruplandırıldı.

İstatiksel analiz

Hem tüm olgular için ve ayrı ayrı her grup için sürekli değişkenlerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Gruplar arası karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Fischer testi, normal dağılan sürekli değişkenler için Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ve kategorik değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Korelasyon analizlerinde normal dağılım gösteren veriler için Pearson testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ve kategorik değişkenler için ise Spearman testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde, 0,2-0,4 arasındaki r değerleri zayıf, 0,4-0,7 arasındaki r değerleri orta dereceli, 0,7 üzerindeki r değerleri ise güçlü korelasyon olarak değerlendirildi. Bütün analizlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 117 hasta dahil edildi. Her iki grubun anamnez ile elde edilen demografik ve klinik özellikleri ve karşılaştırılmaları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Olguların anamnez ile elde edilen demografik ve klinik özellikleri

	Genç	Yaşlı	t/Z/X ²	P
Cinsiyet (erkek:n/ %)	59 / 84,3	37 / 78,7	0,591**	AD
Yaş (yıl)	54,9±8,1	71,8±5,6	-9,152*	<0,001
DM (%)	41,4	40,4	0,012**	AD
HT (%)	57,1	74,5	3,668**	AD
KKH (%)	70	87,2	4,705**	0,030
By-pass hikayesi (%)	14,3	34	6,350**	0,012
AF (%)	14,3	27,7	3,184**	AD
Sigara (%içen)	57,1	48,9	0,762**	AD
VKİ (kg/m ²)	27,5±4,8	26,1±5,3	-1,857*	AD
FK (medyan)	2	2	-1,651*	AD

FK: fonksiyonel kapasite, DM: diabetes mellitus, KKH: koroner kalp hastalığı, VKİ: vücut kütle indeksi, AF: Atrial fibrilasyon. * Mann Whitney U testi, **Ki-kare testi

Her iki grupta cinsiyet oranı, sigara içme oranı, iskemik kalp hastalığı dışındaki hastalıkların oranları, fonksiyonel kapasite medyan değeri ve VKİ ortalaması benzerdi. Koroner kalp hastalığı ve koroner by-pass hikayesi yaşlı grupta daha sıktı.

Laboratuvar Verileri

Hastaların laboratuvar verileri Tablo 8’de gösterilmiştir. ProBNP değeri yaşlı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BNP değerlerinin dağılımı oldukça geniş olduğundan logaritması alınarak karşılaştırıldığında yaşlı grupta logBNP değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Ejeksiyon fraksiyonu her iki hasta grubunda benzerdi. Hemoglobin, hematokrit, lökosit, MCV, MPV, RDW, kolesterol ve CRP değerleri her iki grupta benzerdi. Yaşlı hasta grubunda kreatinin değeri daha yüksek, GFH belirgin olarak daha düşük bulundu. Trombosit değeri yaşlı hasta grubunda daha düşüktü (Tablo 8).

Tablo 8. Olguların laboratuvar özellikleri ve EF değeri

	Genç	Yaşlı	t/Z/X ²	p
Hb (g/dl)	13,2±1,7	12,5±1,7	1,947*	AD
Hct (%)	39,9±5	38,3±5,1	1,645*	AD
MCV (fL)	87,1±5,6	88,3±5,8	-0,848**	AD
MPV (fL)	8,8±1	8,9±1	-0,359**	AD
RDW (%)	14,3±2	14,2±2	-0,394**	AD
Trombosit(x1000/mm ³)	275,1±93,1	231,7±75,8	2,658*	0,009
Lökosit (mm ³)	8190±2059	8663,2±3825,5	-0,081**	AD
Kreatinin (mg/dl)	1,0±0,4	1,1±0,35	-2,385**	0,017
GFH (ml/dk)	88,9±30,3	60,1±3	6,163*	<0,001
ProBNP (mg/dl)	2060,9±2701,4	3610,5±4731,9	-1,727**	AD
logBNP	2,99±0,57	3,21±0,57	-2,081*	0,04
hsCRP (mg/L)	6,6±8,2	12,4±13,8	-1,861**	AD
LDLK (mg/dl)	100,6±33,2	97,7±33	0,471*	AD
HDLK (mg/dl)	37,1±9,1	40,1±10,7	-1,221**	AD
Trigliserit (mg/dl)	137,6±72,7	120,7±53,3	-1,129**	AD
EF (%)	33,6±9	35,1±8,3	-0,896**	AD

Hb: hemoglobin, Hct: hemotokrit, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi, RDW: eritrosit dağılım genişliği, ProBNP: B-natriüretik peptid, CRP: C reaktif protein, HDLK: HDL kolesterol, EF: ejeksiyon fraksiyonu, GFH: Cockcroft Gault formülü ile hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı. * Student t testi, ** Mann Whitney U testi

Medikal Tedavi Özeti

Hastaların almakta olduğu tedaviler genel olarak iki grup arasında benzerdi (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların almakta olduğu medikal tedaviler

	Genç	Yaşlı	X ²	p
Beta bloker (%)	88,6	89,4	0,018	AD
ACE/ARB (%)	82,9	70,2	2,601	AD
Diüretik(%)	61,4	48,9	1,785	AD
Statin(%)	77,1	80,9	0,230	AD
Aspirin (%)	82,9	87,2	0,414	AD

RDW ile Klinik Özellikler ve Laboratuvar Parametreleri Arasındaki Korelasyon

Hiçbir grupta da RDW ile yaş, MPV veya CRP arasında korelasyon saptanmadı. Tüm hasta grubunda RDW ile Hb, MCV, LDL kolesterol arasında negatif yönde zayıf korelasyon; RDW ile proBNP arasında pozitif yönde zayıf; RDW ile FK arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon mevcuttu (Tablo 10).

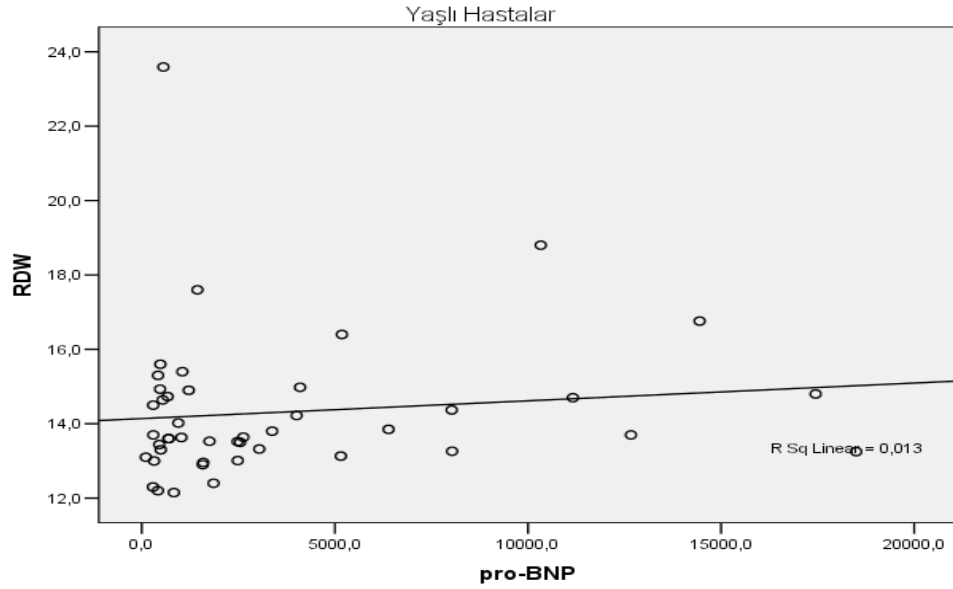
Tablo 10. RDW ile klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon

Korelasyonlar	Tüm Grup		Yaşlılar		Gençler	
	r*	p	r*	p	r*	P
Yaş	-0,001	AD	0,079	AD	0,050	AD
Hb (g/dl)	-0,364	<0,001	-0,232	AD	-0,461	<0,001
MCV (fL)	-0,325	<0,001	-0,128	AD	-0,425	<0,001
MPV (fL)	0,057	AD	-0,076	AD	0,147	AD
Kreatinin(mg/dl)	0,175	AD	0,353	0,015	0,092	AD
GFH (ml/dk)	-0,175	AD	-0,239	AD	-0,155	AD
ProBNP (mg/dl)	0,361	<0,001	0,175	AD	0,487	<0,001
DBNP	0,266	0,005	0,212	AD	0,320	0,008
hsCRP (mg/L)	-0,001	AD	0,024	AD	0,002	AD
EF (%)	-0,160	AD	0,099	AD	-0,278	0,021
FK	0,512	<0,001	0,332	0,023	0,627	<0,001
LDL-K (mg/dl)	-0,206	0,026	-0,101	AD	-0,282	0,019
HDL-K (mg/dl)	-0,175	AD	-0,033	AD	-0,248	0,040
TG (mg/dl)	-0,084	AD	0,265	AD	-0,286	0,017
VKİ (kg/m ²)	-0,129	AD	0,021	AD	-0,260	0,031

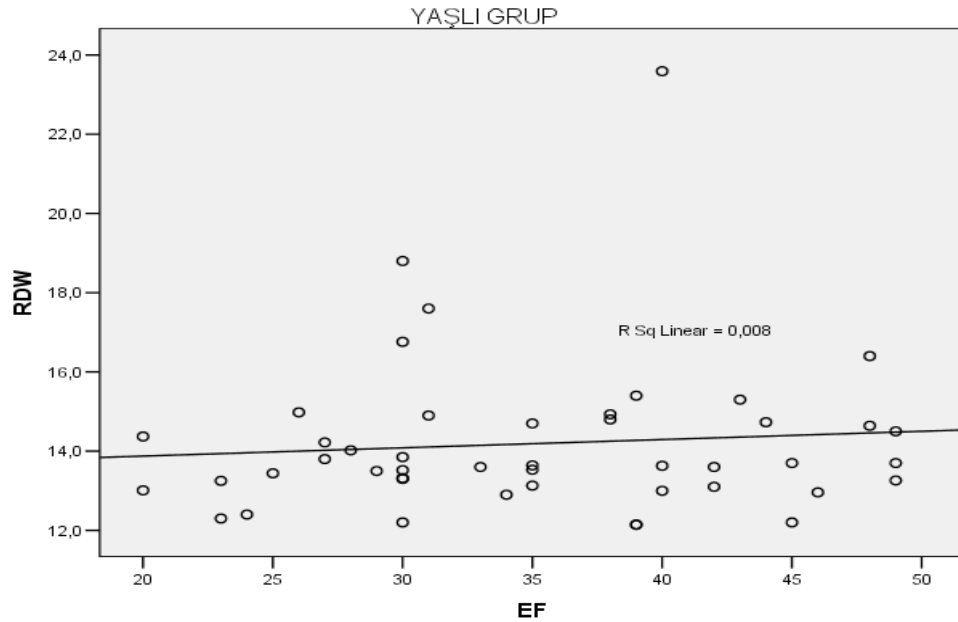
Hb: hemoglobin, MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi, ProBNP: B-natriüretik peptid, DBNP: GFH ve yaşa göre düzeltilmiş proBNP, CRP: C reaktif protein, EF: ejeksiyon fraksiyonu, LDL-K: LDL kolesterol, HDL-K: HDL kolesterol, TG: Trigliserit, GFH: Cockcroft Gault formülü ile hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı, VKİ: vücut kütle indeksi

* Spearman korelasyon testi

Yaşlı hasta grubunda RDW ile yalnız kreatinin ve FK arasında pozitif yönde zayıf derecede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da RDW ile Hb ve GFH arasında negatif yönde; RDW ile TG arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. RDW ile proBNP (Şekil 3) ve RDW ile EF (Şekil 4) arasında korelasyon saptanmadı. DBNP ile RDW arası korelasyon RDW ile proBNP arası korelasyondan daha güçlü bulundu fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

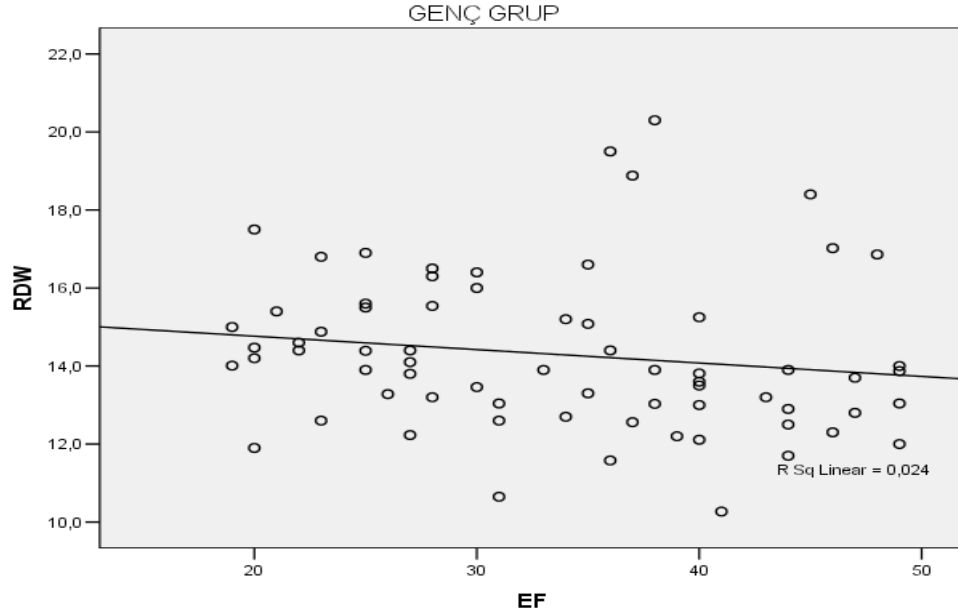


Şekil 3. Yaşlı hasta grubunda RDW ile pro BNP arası korelasyon

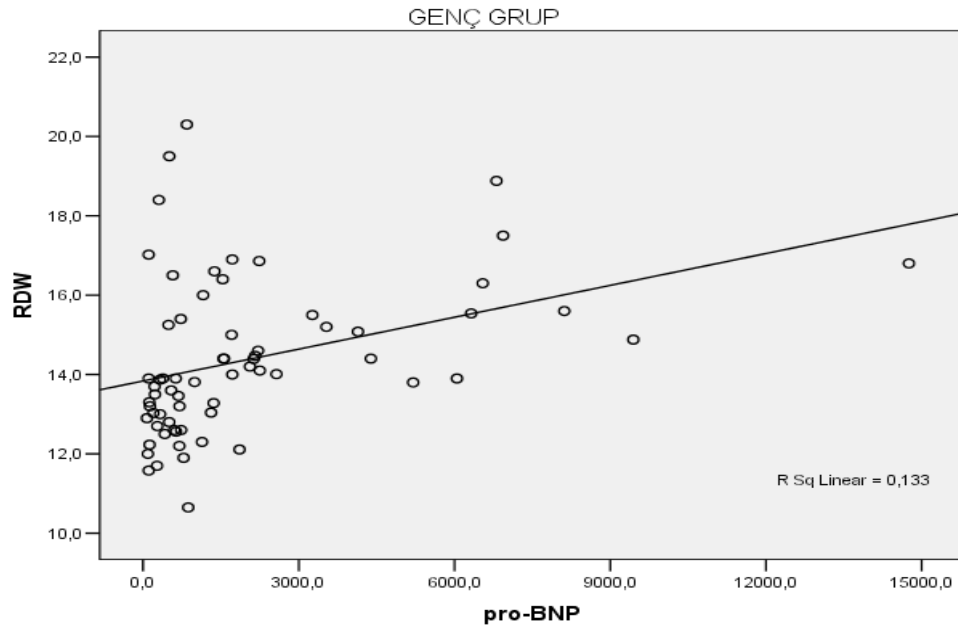


Şekil 4. Yaşlı grupta RDW ile EF arası korelasyon

Genç hasta grubunda RDW ile Hb ve MCV arasında negatif yönde orta derecede; RDW ile EF (Şekil 5), LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit ve VKİ arasında negatif yönde zayıf derecede; RDW ile proBNP (Şekil 6) ve FK arasında pozitif yönde orta derecede korelasyon saptandı. DBNP ile RDW arasında proBNP ile RDW arası korelasyona göre daha zayıf korelasyon tespit ettik.



Şekil 5. Genç grupta RDW ile EF arası korelasyon



Şekil 6. Genç grupta pro BNP ile RDW arası korelasyon

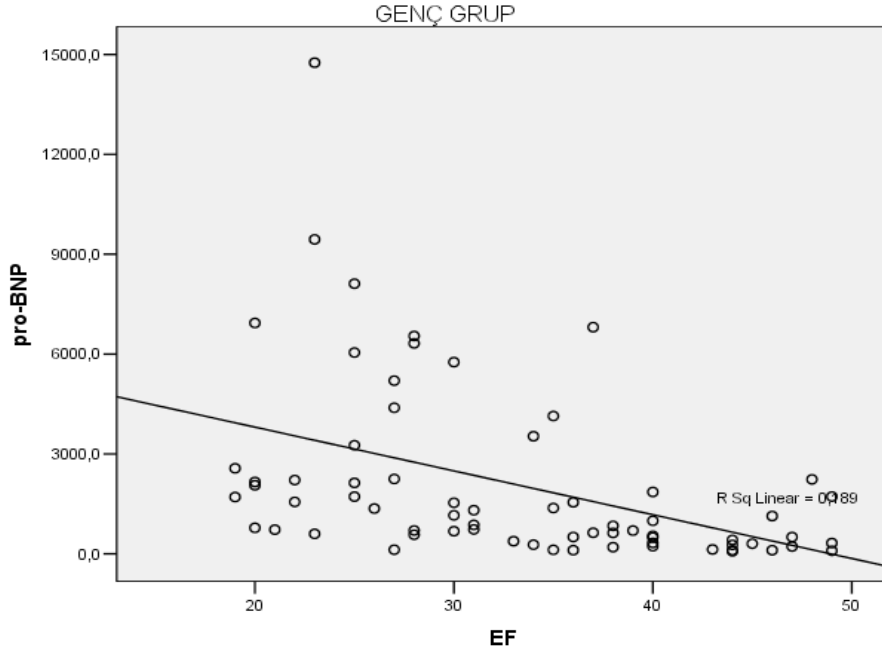
Diğer korelasyonlar

Tablo 11. Diğer korelasyonlar

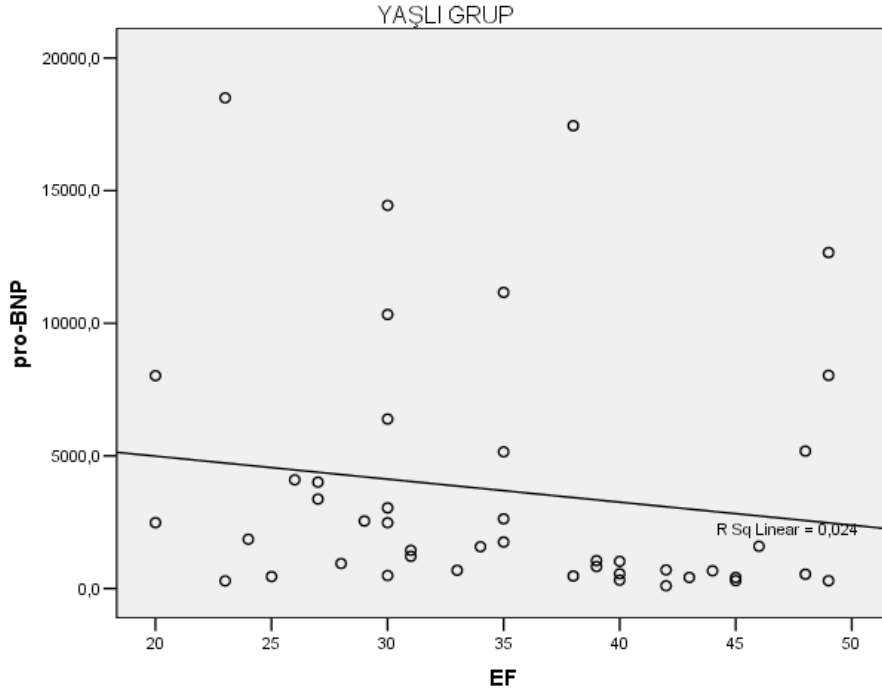
Korelasyonlar	Tüm Grup		Yaşlılar		Gençler	
	R*	p	R*	p	r*	P
BNP-EF	-0,458	<0,001	-0,295	AD	-0,587	<0,001
BNP-FK	0,492	<0,001	0,479	0,001	0,487	<0,001
BNP-CRP	0,387	<0,001	0,376	0,011	0,360	0,003
BNP-GFH	-0,425	<0,001	-0,435	0,003	-0,335	0,005
DBNP-EF	-0,252	0,007	-0,303	0,045	0,221	AD
DBNP-FK	0,362	<0,001	0,540	<0,001	-0,362	0,002
DBNP-CRP	0,315	0,001	0,092	AD	0,360	0,003
EF-FK	-0,343	<0,001	0,066	AD	-0,532	<0,001
CRP-FK	0,118	AD	0,171	AD	0,016	AD

ProBNP: B tipi natriüretik peptid, DBNP: GFH ve yaşa göre düzeltilmiş proBNP, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FK: Fonksiyonel kapasite hsCRP: C reaktif protein, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı. * Spearman korelasyon testi

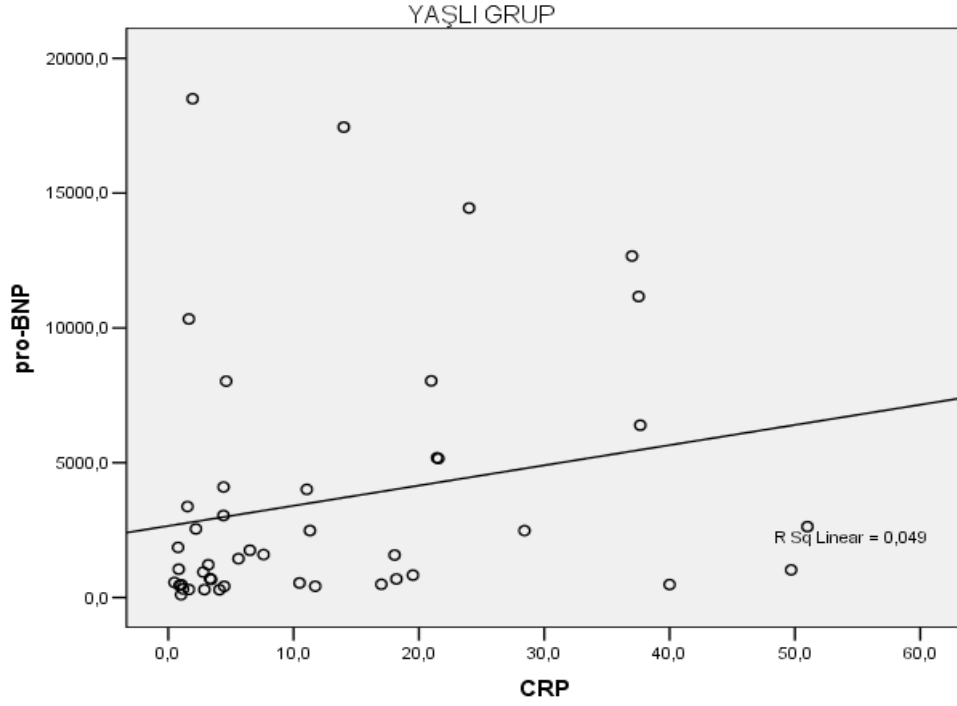
Diğer korelasyonları incelediğimizde proBNP ile EF arasında tüm grupta orta derecede negatif korelasyon mevcut. Alt gruplara baktığımızda ise genç hasta grubunda tüm gruba benzer şekilde bu korelasyon izlendi (Şekil 7) fakat yaşlı hasta grubunda proBNP ile EF arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyon tespit ettik (Şekil 8). Yaşlı hasta grubunda DBNP ile EF arasında proBNP ile EF arası korelasyonuna göre daha güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlendi. Yaşlı hasta grubunda DBNP ile FK arasında, proBNP ile FK arası korelasyona göre daha güçlü pozitif yönde anlamlı korelasyon izlendi. Genç grupta ise DBNP ile FK arasında negatif anlamlı korelasyon tespit ettik. Bütün gruplarda proBNP ile hsCRP arasında zayıf ve pozitif korelasyon mevcut olup bu ilişki genç grupta daha belirgindi (Şekil 9-10). Tüm grupta ve genç hasta grubunda bu ilişkiye benzer şekilde DBNP ile hsCRP arasında pozitif korelasyon tespit ettik fakat yaşlı grupta DBNP ile hsCRP arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Glomerüler filtrasyon hızı ile proBNP arasında tüm gruplarda negatif korelasyon izlendi. Fakat bu ilişki genç hasta grubuyla karşılaştırıldığında yaşlı hasta grubunda daha anlamlı bulundu (Şekil 11-12). İki grupta da pro BNP ile FK arasında pozitif korelasyon izlendi (Şekil 13-14). DBNP ile FK arasında benzer fakat daha güçlü pozitif korelasyon tespit ettik. Genç grupta DBNP ile FK arasında BNP ile FK arasındaki korelasyonun tersine negatif yönde korelasyon tespit ettik. Genç hasta grubunda EF ile FK arasında güçlü negatif korelasyon olduğu halde yaşlı hasta grubunda istatistiksel anlamda korelasyon saptanmadı. Genç ve yaşlı hasta grubunda hsCRP ile FK arasında ilişki saptanmadı.



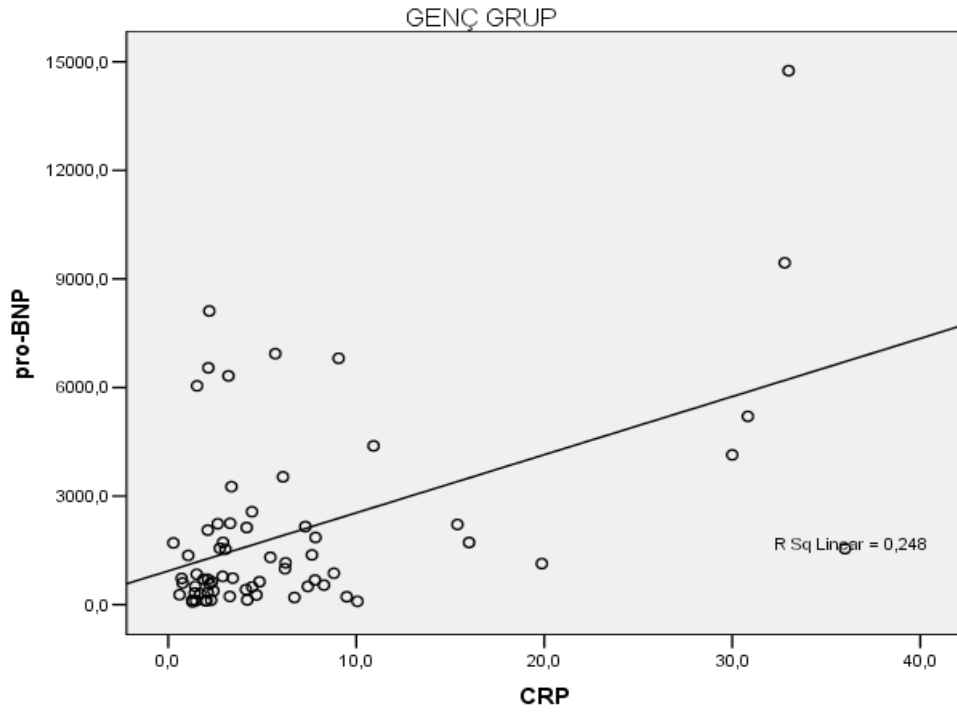
Şekil 7. Genç grupta pro BNP ile EF arası korelasyon



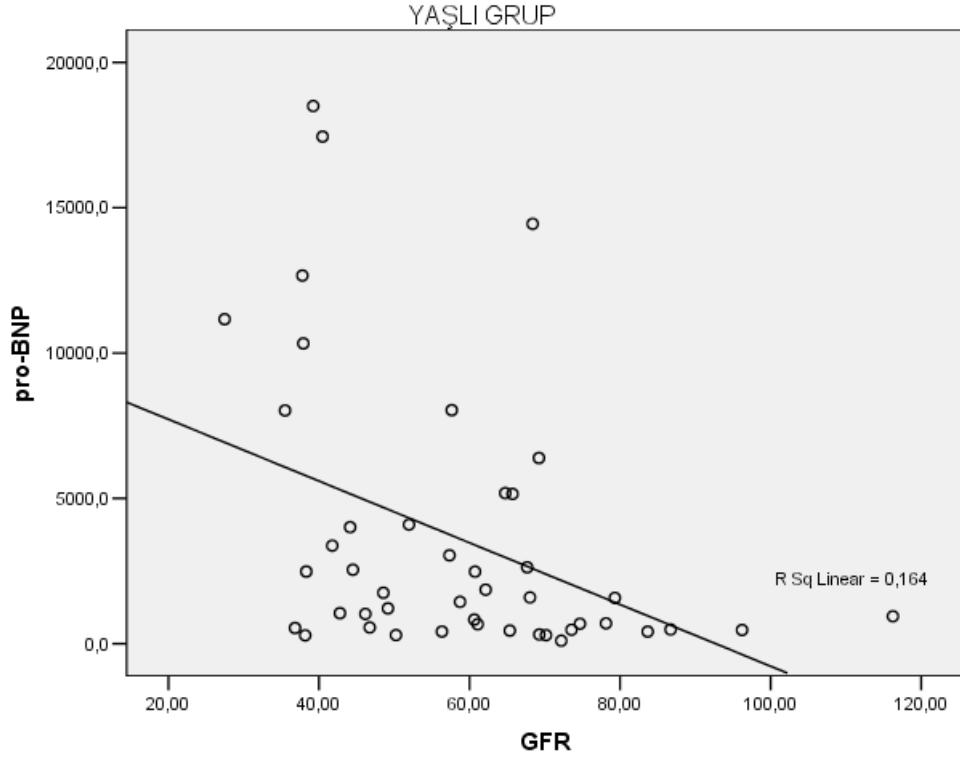
Şekil 8. Yaşlı grupta pro BNP ile EF arası korelasyon



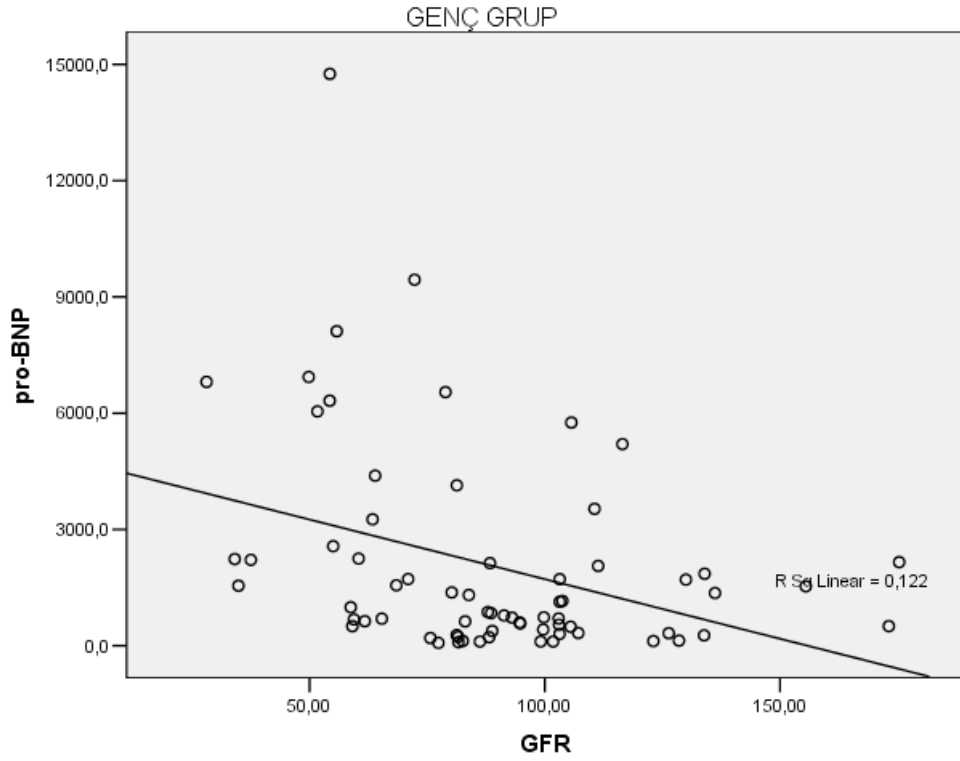
Şekil 9. Yaşlı grupta pro BNP ile CRP arası korelasyon



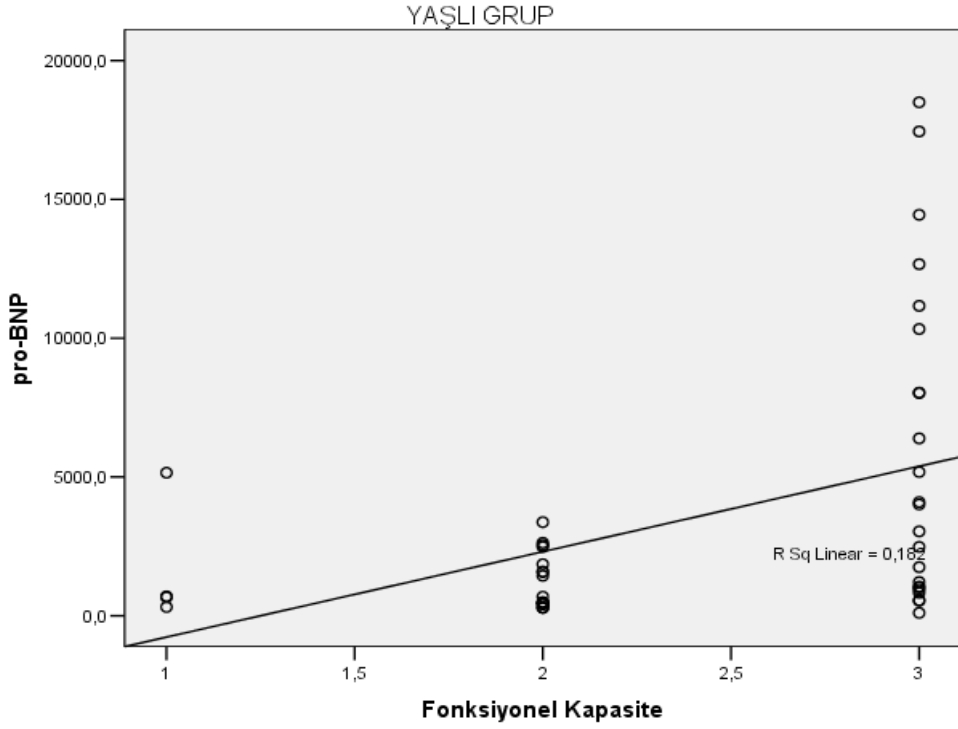
Şekil 10. Genç grupta pro BNP ile CRP arası korelasyon



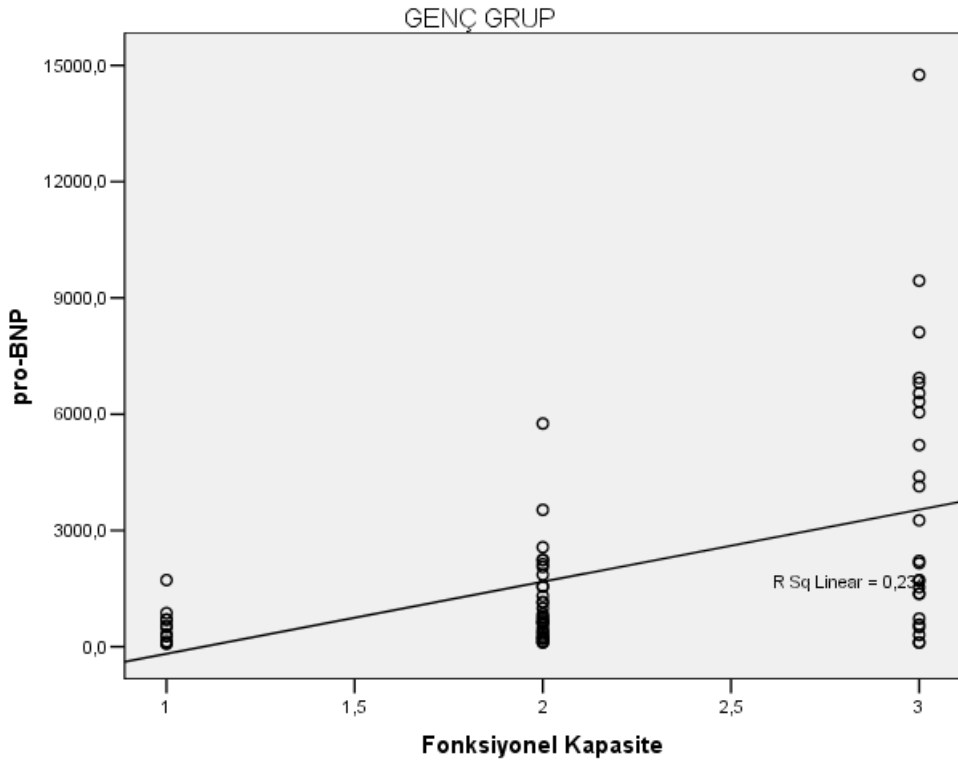
Şekil 11. Yaşlı grupta pro BNP ile GFH arası korelasyon



Şekil 12. Genç grupta RDW ile GFH arası korelasyon



Şekil 13. Yaşlı grupta pro BNP ile Fonksiyonel Kapasite arası korelasyon



Şekil 14. Genç grupta pro BNP ile Fonksiyonel kapasite arası korelasyon

TARTIŞMA

Kalp yetersizliği kalbin yapı veya fonksiyonlarındaki anormallik sonucu, yeterli venöz dönüşe karşın, yeterli kardiyak debiyi ve venöz dönüşü devam ettirmede yetersiz kalıp, dokuların metabolik gereksinimlerine yanıt veremediği veya bunu ancak artmış kardiyak doluş basınçları ile gerçekleştirebildiği, nörohormonal aktivite artışı ve çeşitli organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize kronik ilerleyici bir sendromdur. Kronik kalp yetersizliği genel olarak toplumda % 0,4 ile %2 arasında değişen sıklıkta görülmektedir (1). Yaşlı nüfusun artması, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve kapak hastalıklarının başarı ile tedavi edilmesi ve kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmeler sonucunda yaşam süresi uzamakta buna bağlı olarak insidans ve prevalans son birkaç dekattır artmaktadır (2).

Kalp yetersizliği, tedavisindeki ilerlemelere rağmen hala yüksek mortalite ve morbidite oranına sahiptir (3,4). Kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır (5,6). Kronik kalp yetersizliği olan hastaların sınıflandırılması ve ileri tedaviden faydalanacak yüksek riskli hastaların kanıta dayalı olarak belirlenmesi önemlidir. Risk sınıflandırılması için yeni belirteçlerin belirlenmesi, kalp yetersizliğinde fizyopatolojinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve yeni tedavi seçenekleri için yol gösterici olacaktır.

Kırmızı hücre dağılım genişliği rutin kan sayımında bakılan ve eritrositlerin hacim değişkenliğinin bir ölçütüdür. Yüksek RDW eritrosit hücre hacimlerinde daha büyük bir çeşitlilik anlamına gelir. RDW, eritrosit hacminin standart sapmasının ortalama eritrosit hacmine oranının 100 ile çarpılması ile elde edilir ($RDW = \frac{SD \text{ eritrosit hacmi}}{\text{Ortalama eritrosit hacmi}} \times 100$). Normal RDW değerleri %11 ile %14,5 arasındadır (122,123). RDW demir eksikliği, B12 vitamini ve folat eksikliğinde artarak anizositozu göstermektedir. Eritrosit yıkılımının artması (hemoliz), kan transfüzyonu sonrası ve hemoglobinopatiler RDW yüksekliğine yol açtığı bilinen diğer nedenlerdir. Son dönemde yapılan çalışmalarda RDW yüksekliğinin akut ve kronik KY olan hastalarda yüksek mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (7-10). RDW yüksekliği, kronik KY olan hastalarda mortalite ve yeniden hastaneye yatışı göstermede BNP gibi önemli olduğu bildirilmiştir (7,8). Felker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (7) RDW'nin prognostik değeri ejeksiyon fraksiyonu, NYHA fonksiyonel sınıf ve böbrek yetersizliği ile kıyaslanabilecek kadar önemli bulunmuştur. Ayrıca çalışmalarda yüksek RDW değerinin, anemiden bağımsız olarak KY hastalarında (7,11) yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda temel amacımız KY hastalarının değerlendirilmesinde prognostik ve klinik önemi giderek artanDBNP ile RDW'nin genç ve yaşlı KY olan hasta grubunda;

hastaların klinik ve laboratuvar verileri ile ilişkisini araştırmaktı. Çalışmamızda, genç ve yaşlı hasta grupları arasında KY değerlendirilmesinde temel klinik ölçüt olan FK ve temel ekokardiyografik kriter olan EF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaşlı hasta grubunda proBNP değeri daha yüksekti ancak aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte proBNP değerlerinin dağılımı oldukça geniş olduğundan proBNP değerlerinin logaritmaları alınarak yeniden karşılaştırma yapıldığında yaşlı hastalarda log(proBNP) değerinin gençlere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Kırklı yaşlardan sonra giderek azalan GFH değeri beklendiği gibi yaşlı hasta grubunda belirgin olarak daha düşük bulundu. ProBNP değerleri GFH azalması ile birlikte birikime bağlı olarak arttığından proBNP değerlerinin GFH ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (70). Çalışmamızda da proBNP değerleri giriş bölümünde bahsetmiş olduğumuz formül ile GFH ve yaşa göre düzeltiltiğinde yaşlı grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Genç ve yaşlı gruplarda Hb, Hct ve MCV değerleri de benzerdi. Kronik inflamasyon ve ateroskleroz açısından önemli olan hsCRP de her iki grupta benzerdi. Yine güncel bir araştırmada miyokard infarktüsü sonrasında GFH ve proBNP değerleri birlikte değerlendirilerek 10 yıllık kardiyak risk tahmin edilmeye çalışılmıştır (130). Bu çalışmada prognozun en kötü olduğu grup düşük GFH-yüksek proBNP grubu ($GFH < 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ ve $proBNP \geq 1000 \text{ pg/ml}$); ikinci en kötü olduğu grup normal GFH-yüksek proBNP grubu ($GFH \geq 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ ve $proBNP \geq 1000 \text{ pg/ml}$); prognozun en iyi olduğu grupsa yüksek GFH-düşük proBNP grubu ($GFH \geq 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$ ve $proBNP < 1000 \text{ pg/ml}$) olarak tespit edilmiştir (130). Yakın dönemde yayınlanmış bir araştırmada kronik böbrek yetersizliği hastalarında BNP ve proBNP değerleri karşılaştırılmış ve BNP değerlerinin GFH'den etkilenmemesi nedeniyle böbrek GFH değeri düşük olan hastalarda prognostik açıdan kullanılmasının proBNP'ye göre daha doğru sonuç verebileceği bildirilmiştir (131).

İki grup arasında hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri benzerlik göstermesine rağmen iki grup karşılaştırıldığında; RDW'nin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonları arasında bazı farklılıklar tespit ettik:

1. RDW ile KY'de çok önemli bir laboratuvar bulgusu olan proBNP arasında genç grupta korelasyon mevcutken, yaşlılarda korelasyon saptanmadı. Ancak çalışmamızdaki gibi ileri yaş ve düşük GFH durumunda proBNP yerine kullanılması önerilen DBNP verisi kullanıldığında gençlerdeki ile benzer korelasyon bulunduğunu tespit ettik. Bu durum da yaşlı olgularda proBNP'nin yaş ve GFH'ye göre düzeltilerek kullanılması yönündeki öneriyi desteklemektedir (70).

2. Genç grupta RDW ile EF arasında korelasyon mevcutken yaşlı grupta yoktu. Bu durum yaşlılarda RDW artışının genç hastalardan daha farklı nedenlerden yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir. Yaşla birlikte diyastolik fonksiyonların daha bozulması olası nedenlerden biridir. Diyastolik disfonksiyon ile ilgili daha ayrıntılı tetkik yapılamadığından daha fazla yorum yapılamaz. Çalışmamızda genç grupta EF ile FK arasında belirgin bir korelasyon bulunduğu halde, yaşlı grupta böyle bir korelasyon bulunmaması da yaşlılarda EF'nin prognostik açıdan daha az değerli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Yaşlılarda normal veya normale yakın EF'nin tek başına iyi prognostik bir veri olarak değerlendirilmemesi uygun olabilir.
3. Her iki grupta da RDW ile FK arasında pozitif yönde korelasyon bulundu, ancak korelasyon gençlerde daha güçlü idi. Bunun nedeni yaşlı hastaların FK'lerinin kalp yetersizliği dışında, anemi, hipogonadizm, depresyon, D vitamini eksikliği ve yaşla birlikte kas kütlesi ve fonksiyonlarındaki gerileme olarak tanımlanan sarkopeni gibi nedenlerden dolayı kısıtlanması olabilir. Aradaki fark anlamlı olmasa da yaşlı grupta hemoglobin değeri hafifçe daha düşüktü, ancak biri dışında (Hb: 9,7 g/dl) tüm yaşlı olgularda Hb >10 g/dl düzeyindeydi. Bununla birlikte çalışmamızda FK'nin kısıtlanma nedenlerine yönelik ayrıntılı sorgulama veya laboratuvar incelemesi yapılmadığından bu konuda daha ileri yorum yapılması güçtür.

Diğer prognostik parametreler açısından da genç ve yaşlı gruplar arasında farklılık mevcuttu:

1. KY'nin önemli bir laboratuvar belirteci olan proBNP ile EF arasında yaşlı grupta zayıf ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı olmayan ilişki varken, genç hasta grubunda orta derecede ve negatif yönde korelasyon tespit ettik. Bununla birlikte DBNP değerleri kullanıldığında genç ve yaşlı gruplarda DBNP ve EF arasında zayıf ve negatif yönde anlamlı korelasyon olduğunu saptadık. Bu bulgu da yaşlılarda DBNP'nin daha doğru bir prognostik belirteç olduğunu desteklemektedir.
2. ProBNP ile FK arasında pozitif yönde korelasyon olup bu ilişki gençlerde ve yaşlılarda oldukça benzerdi. DBNP değeri kullanıldığında ise gençlerde FK ile DBNP arasında zayıf ve istatistiksel anlamlılık sınırına ulaşmayan bir korelasyon vardı. Yaşlı grupta ise DBNP ile FK arasında daha güçlü bir korelasyon vardı. Yaşlılarda FK ve DBNP'nin daha güçlü bir korelasyon gösterirken, genç grupta proBNP yerine DBNP kullanıldığında FK ile ilişkinin zayıflaması, DBNP formülünde daha yüksek GFH ve daha genç yaşın DBNP düzeylerini azaltıcı yönde etkilemeleri nedeniyle proBNP kadar değerli olmadığını düşündürmektedir. Bu bulgular ışığında genç ve böbrek

fonksiyonu daha iyi olan KY olgularında proBNP, yaşlı ve böbrek fonksiyonları daha bozuk olgularda ise DBNP değerinin tercih edilmesi önerilebilir.

3. ProBNP ile CRP arasında pozitif yönde korelasyon olup bu ilişki gençlerde yaşlılarda oldukça benzerdi. DBNP değeri kullanıldığında ise gençlerde CRP ile DBNP arasında pozitif yönde korelasyon mevcutken, yaşlı grupta DBNP ile CRP arasında korelasyon yoktu. Ayrıca CRP ile FK arasında hiçbir grupta korelasyon tespit edilmedi. Bu bulgular özellikle ileri yaştaki KY olgularında CRP'nin prognostik bir belirteç olarak diğer veriler kadar önemli olmadığını düşündürmektedir. Bunun nedenlerinden biri de CRP'nin infeksiyon, inflamasyon ve malignite gibi birçok durumda nonspesifik olarak yükselebilmesi olabilir.

İlk olarak Felker ve arkadaşları (7), CHARM çalışmasındaki ve Duke Üniversitesi'nde kalp kateterizasyonu yapılan hastalarda retrospektif olarak laboratuvar bulguları ile klinik sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelemişler. Sonuçta KY hastalarında RDW'nin mortalite ve morbitenin bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişler (7). CHARM programına alınan 2679 hastanın RDW değerine ulaşılabildiği bildirilmiş. CHARM çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak diyastolik KY olan hastalar da dahil edilmiş. Bu hastalar ile çalışmamıza dahil edilen hastaların cinsiyet ve KY'ye eşlik eden hastalıklar olan hipertansiyon, DM ve AF oranları benzerdi. Felker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama RDW değeri olay yaşanmayan grupta %14,4, olay yaşanan grupta %15,2 bulunmuş. Çalışmamızda benzer şekilde tüm grupta ortalama RDW değeri %14,3±2 olarak hesaplandı. Çalışmamızda Hb ile RDW arasında tespit ettiğimiz korelasyon, bu çalışmada da tespit edilmiş. Bu çalışmada RDW ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişki, NYHA sınıfı ve EF ile mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiden daha güçlü bulunmuş. Bu çalışmada Duke Üniversitesi'nde kalp kateterizasyonu yapılmış olan 2140 KY hastası değerlendirilmiş ve benzer şekilde RDW'nin morbidite ve mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olduğu gösterilmiş (7). Ayrıca RDW ile morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin Hb değerinden bağımsız olduğu bildirilmiş.

Çalışmamız, Y.Al-Najjar ve arkadaşların yaptığı çalışmaya benzerlik gösteriyordu (9). Bu çalışmaya KY ön tanısı ile KY kliniğine yönlendirilen ve EF<%45 olan 1087 hasta alınmış. Bu çalışmada hastaların çoğu çalışmamızda da olduğu gibi erkekti ve KKH sıklığı, beta bloker ve ACE/ARB kullanan hasta oranları da çalışmamızdaki ile benzerdi. Bu çalışmada diüretik kullanan hasta oranı çalışmamıza oranla daha fazlaydı. Bunun nedeni çalışmamızdan farklı olarak çalışmaya dekompanse ve NYHA'ya göre sınıf IV olan KY hastaların da dahil edilmiş olması olabilir. Y. Al-Najjar ve arkadaşların yaptığı çalışmada ortalama RDW değeri çalışmamızdaki ile benzer olarak %14.1 bulunmuş. Y.All-Najjar ve arkadaşlarının

çalışmasında da bizim çalışmamızda olduğu gibi RDW ile proBNP arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuş. Çalışmamızda yaşlı grupta RDW ile proBNP arasında korelasyon yoktu ancak GFH ve yaşa göre düzeltilmiş DBNP değeri kullanıldığında hem genç hem de yaşlı grupta RDW ile DBNP'nin benzer korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Y.Al-Najjar ve arkadaşların yaptığı çalışmada RDW yüksekliğinin sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, kreatinin, lökosit, yaş ve NYHA sınıfı ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuş. Çalışmamızda, tüm gruplarda RDW ile FK arasında bu çalışmaya benzer şekilde korelasyon vardı. RDW ile EF arasındaki negatif yönde korelasyon ise sadece genç grupta izlendi. RDW ile Hb arasındaki negatif yöndeki korelasyon bu çalışmada da mevcuttu. Yine bu çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde proBNP ile FK arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda da proBNP ile yaş arasında pozitif yönde zayıf korelasyon tespit edildi. Bu korelasyonun nedeni proBNP değerlerinin kalp yetersizliği dışında artan yaş ve artan yaşla birlikte azalan GFH ile birlikte artışı olabilir. Çalışmamızda ek olarak proBNP ile VKİ arasında negatif yönde bir korelasyon izlenmiştir. Y.Al-Najjar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (9) RDW ve proBNP yüksekliği 1 yıllık mortalite artışı ile ilişkili bulunmuş. ProBNP göre yapılmış olan hasta alt grup analizinde yüksek RDW değerinin proBNP'den bağımsız bir şekilde yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

Förhécz ve ark. yaptığı çalışmaya (8) ekokardiografik tetkik yapılan ve sistolik KY (EF<%45) olan 195 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza benzer şekilde malignite ve enfeksiyon tablosu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş. Primer son nokta tüm nedenlere bağlı ölüm ve KY'nde kötüleşme nedeniyle hastaneye yatış olarak belirlenmiş ve hastalar ortalama 14,5 ay takip edilmiş. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı, VKİ, eşlik eden hastalıklar (HT, DM, KKH) ve ortalama EF değerleri arasında benzerlik vardı. Bu çalışmaya çalışmamızdan farklı olarak az sayıda da olsa NYHA sınıf IV olan hastalar da dahil edilmiş. Hastaların almakta olduğu medikal tedaviler karşılaştırıldığında bu çalışmaya göre bizim çalışmamızda beta-bloker ve ACE/ARB ve asetil salisilik asit kullanımı daha yüksek, diüretik kullanımı daha düşüktü. Bunun nedeni bu çalışmaya alınan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek ve dekompanse KY olan hastaların da dahil edilmiş olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Hastaların yaş ortalaması çalışmamızdaki yaşlı gruptaki hastaların yaş ortalaması ile benzerdi. Yaşlı hasta grubunda ACE/ARB kullanan hasta oranı bu çalışma ile benzerdi. Bu çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde RDW ile Hb arasında negatif korelasyon tespit edilmiş. Bu çalışmada hastalar RDW değerine göre üç gruba ayrılmış. RDW'nin düşük olduğu grupta mortalite 100 hasta yılında %7,46 iken RDW değeri yüksek olan grupta bu oran %35,31 bulunmuş. Primer son nokta açısından incelendiğinde (hastaneye

yatış veya tüm nedenlere bağlı ölüm) de sonuçlar benzer bulunmuş. ProBNP ile karşılaştırıldığında, RDW'nin tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördürücü değerinin daha yüksek olduğu belirtilmiş. Bu ilişkinin anemiye bağlı olabileceği düşünülmüş, fakat ilginç şekilde Hb ile tüm nedenlere bağlı ölüm veya yeniden hastaneye yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış. Bu durum KY hastalarındaki RDW'nin prognostik öneminin anemiden bağımsız olduğunu düşündürmektedir. Bu çalışmada inflamasyon, beslenme bozukluğu, inefektif eritropoez ve renal fonksiyon bozukluğu ile ilgili biyokimyasal parametreler ile RDW karşılaştırmış ve RDW ile tüm bu parametreler arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuş. Çalışmamızda baktığımızda ise sadece genç hasta grubunda HDL kolesterol, LDL kolesterol ve TG ile RDW arasında bu çalışmadakine benzer şekilde negatif yönde korelasyon tespit ettik. Bilindiği gibi yüksek LDL, düşük HDL ve yüksek trigliserit ateroskleroz eğilimi ile birlikte olan lipid değişiklikleridir. Çalışmamızda bir kardiyovasküler olay ve mortalite prediktörü olan RDW'nin her üç lipid parametresi ile negatif yönde korelasyon göstermesi yüksek RDW'nin patogenezinde yine morbidite ve mortalite artışı ile ilişkisi iyi bilinen yetersiz beslenmenin de bulunabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda LDL ve trigliserit düşürücü etkisi belirgin olan ve belirgin HDL arttırıcı etkisi bulunmayan statin kullanımı oldukça yüksek orandaydı. Aterojenik lipid profili bulunan ve KKH nedeniyle statin kullanmakta olan hastalarda düşük LDL, düşük trigliserit ve düşük HDL kombinasyonu beklenen bir durumdur. Renal fonksiyon bozukluğu ile RDW arasındaki ilişki ise çalışmamızda sadece yaşlı hasta grubunda tespit ettik. Bunun nedeni yüksek RDW ile düşük GFH ilişkisinin gösterilmiş olduğu güncel bir çalışmada bildirildiği gibi düşük GFH'nin kronik inflamasyona bağlı inefektif eritropoez yoluyla RDW değerini arttırması olabilir (132). Çalışmamızda inflamasyon ile ilişkili olabilecek CRP ile RDW arasında ilişki saptanmadı. Bununla birlikte olgularımızda CRP ortalamaları oldukça düşüktü. Bu durum çalışmamıza aldığımız hasta grubunda RDW yüksekliğinde inflamasyonun ön plandaki bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

Allen ve ark. (134) KY hastalarında RDW ile klinik sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. Bu çalışmaya 1016 hasta dahil edilmiş. Hastaların yaş ortalaması, ortalama NYHA sınıfı, HT ve DM sıklığı, BB ve ACE/ARB kullanan hasta oranı, EF ve Hb değerleri çalışmamıza benzerdi. Bu çalışmada, çalışmamıza oranla ortalama GFH daha düşük, kreatinin değeri daha yüksek, AF sıklığı daha fazla ve KKH sıklığı daha düşüktü. Bu çalışmaya alınan hastaların %31'inde anemi tespit edilmiş ve ortalama RDW %14,7 bulunmuş. Çalışmamıza benzer şekilde RDW ile Hb arasında negatif korelasyon saptanmış. Bu çalışmada RDW yüksekliği ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve hastaneye yatış arasında güçlü bir ilişki olduğu

tespit edilmiş($p<0.001$). Bu çalışmada RDW'deki %1'lik artış ile mortalite arasındaki ilişki, FK ve yaşın mortalite ile ilişkisinden daha güçlü bulunmuş. Bu çalışmada da daha önceki çalışmalara benzer şekilde Hb'deki düşüş ile mortalite artışı arasında ilişki bulunmamış.

Kalp yetersizliği dışında KKH hastalarda RDW'nin prognostik öneminin gösteren çalışmalar da mevcuttur. Çavuşoğlu ve ark. yaptığı çalışmada akut koroner sendromu olan hastaları da kapsayan ve koroner anjiyografi yapılan 389 erkek hastayı kapsayan prospektif çalışmada, RDW'nin tüm nedenlere bağlı mortalite ile bağımsız ve güçlü ilişkisini tespit etmişler (125). Aynı çalışmada bazal RDW'nin anemisi olmayan hasta alt grubunda da benzer olduğu gözlenmiş. Dabbah S. ve ark. akut Mİ geçiren 1709 hastayı kapsayan bir çalışma yapmışlar (133). Bu çalışmada bazal RDW ile hastaneye yatış sırasında meydana gelen RDW değişikliği ve bunların klinik sonuçlara olan etkisi araştırılmış. Bu çalışmada anemiden bağımsız olarak RDW yüksekliği tüm nedenlere bağlı mortalite artışı ve yeni KY gelişimi ile ilişkili bulunmuş. Yatış sırasında RDW değeri artan veya persistan olarak yüksek seyreden grupta mortalite ve yeni KY gelişim daha riski diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuş. Özellikle RDW değeri yükselen grupta taburculuk sonrası mortalite belirgin olarak artmıştır. Aynı zamanda hastanede yatış süresince RDW değerinde olan dinamik değişiklikler uzun süreli klinik sonuçlar ile ilişkili bulunmuş. RDW ile klinik sonuçlar arasındaki ilişki, anemisi olmayan grupta da benzer bulunmuş (133).

Kalp hastalıkları dışında yapılan toplum bazlı bazı çalışmalarda da RDW'nin prognostik önemi olduğu bulunmuş. Patel ve arkadaşlarının yaptığı toplum bazlı, 45 yaş ve üzeri yaş grubu 8175 olgunun dahil edildiği çalışmada (13) RDW yüksekliği beslenme bozukluğu ve anemiden bağımsız olarak yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş ve RDW'deki her %1'lik artış tüm nedenlere bağlı mortalite de %22 artış ile ilişkili bulunmuş. Aynı çalışmada RDW değeri düşük olan grup ile karşılaştırıldığında RDW değeri yüksek olan grupta kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin yaklaşık iki kat yüksek olduğu bulunmuş. Patel ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde (14) ise yaşlı hastaları kapsayan 7 toplum bazlı çalışmanın verileri değerlendirilmiş ve RDW'nin bağımsız olarak mortalite artışı ile ilişkili olduğu bulunmuş. Alt grup analizinde ise, anemisi olmayan grupta bu ilişkinin daha belirgin olduğu bulunmuş.

Kalp yetersizliği olan hastalarda RDW yüksekliğinin ve morbidite ve mortaliteye olan etkisinin açıklanması için birçok mekanizma düşünülmüştür. Ferchöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDW yüksekliği ile düşük serum demir, ferritin seviyesi, azalmış transferin satürasyonu ve yüksek serum solubl transferin reseptör konsantrasyonunu ile ilişkili bulunmuş (8). Aynı çalışmada serum eritropoetin konsantrasyonu ile RDW yüksekliği ilişkili bulunmuş.

Bu durum KY hastalarında kronik hastalık anemisinin, demir eksikliği ile komplike hale geldiğini düşündürmektedir. İnflamasyon ile ilgili olarak bakılan IL-6, TNF-RI, TNF-RII ve prealbümin ile RDW arasında belirgin korelasyon saptanmış. Albümin ve total kolesterol ile RDW arasında da güçlü bir ilişki bulunmuş. RDW ile CRP arasında ise zayıf bir korelasyon bulunmuş. Benzer şekilde böbrek fonksiyon bozukluğu göstergelerinden kreatinin ile RDW arasında pozitif, GFH ile RDW arasında negatif korelasyon saptanmış. Allen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bu çalışmayla benzer şekilde RDW yüksekliği ile eritropoetin ve IL-6 yüksekliği ilişkili bulunmuş. Benzer şekilde serum demir, demir bağlama kapasitesi ile RDW arasında ilişki saptanmış. Çalışmamız da Förchecz ve arkadaşlarının (8) yaptığı çalışmaya benzer şekilde kolesterol düşüklüğü ile RDW arasında negatif korelasyon tespit ettik. Yaşlı grupta kreatinin ve RDW arasında pozitif korelasyon; RDW ile GFH arasında yaşlı hasta grubunda daha belirgin olmak üzere negatif korelasyon tespit ettik. Başka bir çalışmada koroner kalp hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hasta grubunda çalışmamıza benzer şekilde RDW artışının CRP ile ilişkisiz, artmış olan BNP ile ilişkili olduğu bulunmuş (135).

Kalp yetersizliği olan hasta grubunda RDW artışı ile ilişkili olarak beslenme bozukluğu, inflamasyon, böbrek yetersizliği ve etkin olmayan eritropoez en önemli mekanizmalar olarak göze çarpmaktadır. İnflamasyon ve oksidatif stres gibi sistemik nedenler eritrosit hemostazisini değiştirerek RDW yüksekliğine neden olan olası nedenlerdir. İnflamasyon sadece demir metabolizmasını bozarak RDW yüksekliğine yol açmaz aynı zamanda eritrositlerin eritropoetine yanıtını etkileyerek ve eritrositlerin yaşam süresini kısaltarak RDW yüksekliğine neden olabilir (15,16). Ayrıca nörohormonal aktivasyon ile eritropoez artışı arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (17). RDW yüksekliği ile mortalite ve morbidite yüksekliği arasındaki patofizyolojik mekanizmalar tam olarak açıklanmış değildir.

SONUÇ

RDW özellikle kalp yetersizliği olan hastalarda klinik prognostik öneme sahiptir. Basit, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir laboratuvar parametresi olması nedeniyle yaygın olarak kullanımı önerilebilir. Çalışmamızda KY olan genç hastalarda RDW ile EF, proBNP ve FK arasında daha güçlü ilişki tespit ettik. Ancak hangi popülasyonlarda hangi RDW değerlerinin risk artışı ile ilişkili olduğunun daha geniş çaplı çalışmalarda değerlendirilmesi faydalı olabilir. Bu çalışmamız sonucunda genç ve böbrek fonksiyonu daha iyi olan KY olgularında proBNP, yaşlı ve böbrek fonksiyonları daha bozuk olgularda ise DBNP değerinin tercih edilmesi önerilebilir.

Kaynaklar

1. Hunt S.A. (2005): American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). **J Am Coll Cardiol**, 46, 1-82.
2. ESC GUIDELINES (2005): Authors/Task Force Members, Karl Swedberg Writing Committee; John Cleland, Henry Dargie, Helmut Drexler, Ferenc Follath, Michel Komajda, Luigi Tavazzi, Otto A. Smiseth Other Contributors, Antonello Gavazzi, Axel Haverich, Arno Hoes, Tiny Jaarsma, Jerzy Korewicki, Samuel Lévy, Cecilia Linde, José-Luis Lopez-Sendon, Markku S. Nieminen, Luc Piérard, and Willem J. RemmeGuidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. **European Heart Journal**, 26, 1115-40.
3. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. **N Engl J Med**, 1971; 285:1441-6.
4. Stevenson L.W., Braunwald E. (1998): Recognition and Menagment of Patients with Heart Failure. Primary Cardiology. Philadelphia:WB Saunders, 310-29.
5. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G., Benjamin E.J., Kupka M.J., Ho K.K., Murabito J.M., Vasan R.S. (2002): Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. **N Engl J Med**, 347, 1442-4.
6. Rose E.A., Gelijns A.C., Moskowitz A.J., Heitjan D.F., Stevenson L.W., Dembitsky W. (2001): Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. **N Engl J Med**, 345, 1490-3.
7. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. **J Am Coll Cardiol**. 2007;50(1):40-7.

8. Förhécz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohászka Z, Jánoskúti L. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*. 2009;158(4):659-66.
9. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JG, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(12):1155-62.
10. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(2):129-36.
11. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandez S, Sánchez-Mas J, Garrido IP, Valdes M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(9):840-6.
12. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163-168.
13. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, Longo DL, Guralnik JM. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 9;169(5):515-23.
14. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, Bandinelli S, Phillips CS, Yu B, Connelly S, Shlipak MG, Chaves PH, Launer LJ, Ershler WB, Harris TB, Longo DL, Guralnik JM. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Mar;65(3):258-65.
15. Douglas SW, Adamson JW. The anemia of chronic disorders: studies of marrow regulation and iron metabolism. *Blood*. 1975;45(1):55-65.
16. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023.
17. Kato H, Ishida J, Imagawa S, Saito T, Suzuki N, Matsuoka T, Sugaya T, Tanimoto K, Yokoo T, Ohneda O, Sugiyama F, Yagami K, Fujita T, Yamamoto M, Nangaku M, Fukamizu A. Enhanced erythropoiesis mediated by activation of the renin-angiotensin system via angiotensin II type 1a receptor. *FASEB J*. 2005;19(14):2023-5.
18. Coronel R, de Groot JR, van Lieshout JJ. Defining heart failure. *Cardiovasc Res*. 2001 Jun;50(3):419-22.

19. Poole-Wilson PA. History, Definition and Classification of Heart Failure. *Heart Failure* 1 New York: Churchill Livingstone; 1997. p269–277.
20. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;**26**:1115–1140.
21. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;**112**:e154–e235.
22. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2006;**12**:10–38.
23. NICE. Chronic Heart Failure. National Clinical Guidelines for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. London: NICE. 2005;**5**:1–163.
24. Enar R, Pehlivanoğlu S. Kalp Yetersiziği Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar. 2007, 537-555
25. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R, Brislow M. Management of heart failure. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th Edition, 562–652.
26. William T. A, Henry K. Mikhail K, Harlan M. K, The epidemic of heart failure. *Heart failure: a practical approach to treatment*, 9-21
27. Murphy Lloyd, Richard J. R, Margaret M. R, Heart Failure: Diagnosis and Evaluation. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*, Third edition, 1101-1112
28. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Importance of heart failure as a cause of death. *Changing*

contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998;**19**:1829–1835.

29. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;**22**:228–236.

30. William T. A, Henry K. Gary S F, Wilson T, Pathophysiology of heart failure. *Heart failure: a practical approach to treatment*, 43-53

31. Charron P, Komajda M. Genes and their polymorphisms in mono- and multifactorial cardiomyopathies: towards pharmacogenomics in heart failure. *Pharmacogenomics*. 2002 May;**3**(3):367-78

32. Braunwald E, S. Colucci Wilson. Pathophysiology of Heart Failure. *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine* 7th Edition, 509-538

33. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzengin F, Kaysı A, Ökten A. Kalp Yetersizliği, İç hastalıkları 1751-1789

34. Brandt RR, Wright RS, Redfield MM, Burnett JC Jr. Atrial natriuretic peptide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;**22**(4 Suppl A):86A-92A.

35. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004; **29**:707-769.

36. Textbook of Cardiovascular Medicine Eric J. Topol Lippincott Williams and Wilkins (1998) Section VI Heart Failure and Transplantation Page 2179-327; Manual of Cardiovascular Medicine E.J. Topol Lippincott Williams and Wilkins (2004) second edition Heart Failure and Transplantation 101-75

37. Senni M, Tribouilloy C.M., Rodeheffer R.J., Jacobsen S.J., Evans J.M., Bailey K.R., Redfield M.M. (1999): Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. **Arch Intern Med**, 159, 29–34.

38. MacIntyre K., Capewell S., Stewart S., Chalmers J.W., Boyd J., Finlayson A., Redpath A., Pell J.P., McMurray J.J. (2000): Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. **Circulation**, 102, 1126-31.

39. Stelken A.M., Younis L.T., Jennison S.H., et al. (1996): Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted cardiomyopathy. **J Am Coll Cardiol**, 27, 345-52.

40. Horwich T.B., Fonarow G.C., Hamilton M.A., et al. (2002): Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. **J Am Coll Cardiol**, 39, 1780–6.

41. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S., Austin P.C., Fang J., Haouzi A., Gong Y., Liu P.P. (2006): Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. **N Engl J Med**, 355, 260–9.
42. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. **N Engl J Med**, 355, 251–9.
43. Baig K., Mahon N., McKenna W. (1998): The Pathophysiology Advanced Heart Failure **Am Heart J**, 135, 216-30.
44. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJ, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1998 May;19(5):696-710.
45. Eichhorn E. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med*. 2001; 110:S14-S36.
46. William T. A, Henry K, Falez Z. How to judge Disease severity, clinical status, and Prognosis. *Heart failure: a practical approach to treatment*, 53-66
47. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:178–186.
48. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933–1939.
49. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149–154.
50. Kosiborod M, Smith L, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112–119.
51. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2003;90:303–308.
52. Girbes A, Van Veldhuisen D, De Kam Pe, et al. Renal function is the most important determinant of survival in patients with severe congestive heart failure. *JACC*. 1998 ;31:154A
53. Maggioni A, DiGregorio L, Gorini M, et al. Predictors of 1 year mortality in 2086 outpatients with congestive heart failure : data from Italian Network on Congestive Heart Failure *Am Coll Cardiol*. 1998;31:218A
54. Uretsky B.F., Shehan R.G. (1997): Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking **J Am Coll Cardiol**, 30, 1589-97.

55. J. Krupička, T. Janota, Z. Kasalová, J. Hradec. Natriuretic Peptides – Physiology, Pathophysiology and Clinical Use in Heart Failure, *Physiol. Res.* 58: 171-177, 2009
56. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N., Matsuo H. (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78-81.
57. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004 Jan;50(1):33-50.)
58. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Jan;76(1):91-6.
59. Mair J, Friedl W, Thomas S, et al. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. [Review] [21 refs]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999;230:132-42.
60. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339:321–328.
61. Hirayama A, Kusuoka H, Yamamoto H, et al. Serial changes in plasma brain natriuretic peptide concentration at the infarct and noninfarct sites in patients with left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91:1573–1577.
62. de Lemos JA, McGuire DK, Khera A, et al. Screening the population for left ventricular hypertrophy and left ventricular systolic dysfunction using natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Am Heart J*. 2009;157:746–753.
63. Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 1999;93:507–14.
64. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202–8.
65. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865–70.
66. Leuchte HH, Holzappel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:764–70.
67. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202–9.
68. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10:198–204.

69. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:2545–7.
70. Bernstein LH, Zions MY, Haq SA, Zarich S, Rucinski J, Seamonds B, Berger S, Lesley DY, Fleischman W, Heitner JF. Effect of renal function loss on NT-proBNP level variations. *Clin Biochem*. 2009;42(10-11):1091-8.
71. Yoshimura M., Yasue H., Morita E. et al. (1991): Hemodynamic, renal and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 84, 1581-8.
72. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:728–735.
73. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):202–209.
74. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379–385.
75. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(3):161–167.
76. Maisel A, Hollander JE, 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(6):1328–33.
77. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW, ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* May 15 2007;49(19): 1943–50 Electronic publication ahead of print 2007 Apr 30.
78. Tsutamoto T., Wada A., Maeda K. et al. (1997): Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 96, 509-16
79. Ruskoaho H. (2003): Cardiac Hormones as Diagnostic tools in Heart Failure. *Endocrine Reviews* Endocrine Society, 24(3), 341-56.

80. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure (2001). *J Am Coll Cardiol*, 38, 2101-13.
81. Remme W.J., Swedberg K. (2001): Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J*, 22, 1527-60.
82. Dallman PR. Iron Nutrition in Health and Disease. Eastleigh, UK: John Libbey & Co., 1996.
83. Yi-Da Tang and Stuart D. Katz Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options *Circulation* 2006;113;2454-2461
84. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:391–9.
85. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, 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.
86. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440–6.
87. Felker GM, Shaw LK, Stough WG, O'Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J* 2006;151:457– 62.
88. Berry C, Norrie J, Hogg K, Brett M, Stevenson K, McMurray JJ. The prevalence, nature, and importance of hematologic abnormalities in heart failure. *Am Heart J* 2006;151:1313–21.
89. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986 –94.
90. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, 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.
91. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232–7.
92. Anand IS, Rector T, Deswal A, et al. Relationship between proinflammatory cytokines and anemia in heart failure *Eur Heart J* 2006;27 Suppl 1:485.

93. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149–54.
94. 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.
95. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, zjaBorenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780–6.
96. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924 –30.
97. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002;87:377– 8.
98. 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– 8.
99. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223–5.
100. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Haris PC. Edema of cardiac origin. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamic indexes, and plasma hormones in untreated congestive cardiac failure. *Circulation* 1989;80:299 –305.
101. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994;74:468 –73.
102. van der Meer P, Voors AA, Lipsic E, Smilde TD, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:63–7.
103. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112:1121–1127.

104. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med*. 1989;226:257–260.
105. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. Angiotensin-converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anemia, and the impact of incident anemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:391–399.)
106. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055–9.
107. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428 –34.
108. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226–229.
109. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J*. 1993;70:357–362.
110. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14–8.
111. Ni Z, Morcos S, Vaziri ND. Up-regulation of renal and vascular nitric oxide synthase in iron-deficiency anemia. *Kidney Int* 1997;52: 195–201.
112. Anand IS, Chandrashekhar Y, Wander GS, Chawla LS. Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1402–7.
113. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Haris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357– 62.
114. Anand IS, Ferrari R, Kalra GS, Wahi PL, Poole-Wilson PA, Haris PC. Pathogenesis of edema in constrictive pericarditis. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones before and after pericardiectomy. *Circulation* 1991;83: 1880–7.
115. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972;83:415–26.

116. McMahon LP, Mason K, Skinner SL, Burge CM, Grigg LE, Becker GJ. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1425–30.
117. Nair D, Shlipak MG, Angeja B, Liu HH, Schiller NB, Whooley MA. Association of anemia with diastolic dysfunction among patients with coronary artery disease in the Heart and Soul Study. *Am J Cardiol* 2005;95:332– 6.
118. Anand IS. Pathogenesis of anemia in cardiorenal disease. *Rev Cardiovasc Med* 2005;6 Suppl 3:S13–21.
119. Tang Y-D, Katz SD. The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13: 387–92.
120. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):1933–1939.
121. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(10):818.
122. A-Marsh WL, Bishop JW, Darey TP. Evaluation of red cell volume distribution width (RDW). *Haematol Pathol* 1987;1:117–123.
123. Bessman JD, Gilmer PR Jr, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322–326
124. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163–168.
125. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C, Marmur JD. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 2009; [Epub ahead of print 12 January 2009].
126. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *J Neurol Sci* 2009;277:103–108. Epub ahead of print 22 November 2008.)
127. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med*. 2005; 118(11):1288.
128. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16 (1):31–41.

129. Wang Y, Moss J, Thisted R. Predictors of body surface area. *J Clin Anesth* 1992;4(1:4–10.
130. Palmer SC, Yandle TG, Frampton CM, Troughton RW, Nicholls MG, Richards AM. Renal and cardiac function for long-term (10 year) risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009 Jun;30(12):1486-94.
131. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw HY, Chan YH, Sethi SK. Natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(6):1644-51.
132. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relationship between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(8):745-8.
133. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010 Feb 1;105(3):312-7. Epub 2009 Dec 21.)
134. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail*. 2010 Mar;16(3):230-8.
135. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, Saeki T, Asada K, Wakami K, Kimura G. Elevated plasma levels of B-type natriuretic Peptide but not C-reactive protein are associated with higher red cell distribution width in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2009;50(3):301-12.