



**Kalp Yetersizliğinde Anemi ve
B Tipi Natriüretik Peptid Düzeyinin
Fiziksel Fonksiyon ile İlişkisi**

Relationship between Anemia,
B-Type Natriuretic Peptide Level and
Physical Functioning in Heart Failure

Derya Atik¹, Hilal Kuşcu Karatepe¹

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Osmaniye, Turkey

ABSTRACT

Heart failure is a complex clinical condition caused by structural or functional changes affecting the dilatation and/or ejection ability of the ventricle. Anemia and B-type natriuretic peptide (BNP) levels are commonly observed conditions in heart failure, affecting quality of life, physical functioning, mortality, and morbidity. This article focuses on the association between heart failure and anemia and BNP level, and its effect on physical function, considering that the results will provide guidance for nurses and healthcare professionals in patient monitoring, treatment and care planning.

Key words: Heart Failure, Anemia, Type B natriüretik peptide, Nursing.

ÖZET

Kalp yetersizliği, ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik durumdur. Anemi ve B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerindeki değişimler yaşam kalitesi, fiziksel fonksiyon, mortalite ve morbiditeyi etkileyen durumlardır. Bu makalede; hemşire ve sağlık çalışanlarının hasta takibi, tedavisi ve bakım planlamalarına rehber olacağı düşüncesiyle, anemi ve BNP düzeyinin kalp yetersizliği ile birtikliliği, fiziksel fonksiyon düzeyine etkisi üzerinde durulacaktır.

Anahtar kelimeler: Kalp Yetersizliği, Anemi, B Tipi Natriüretik Peptid, Hemşirelik.



Giriş

Kalp yetersizliği, ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon yetisini etkileyen yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik durumdur. Avrupa Kalp Birliği (European Society of Cardiology, ESC) 2008 verisine göre, kalp yetersizliği dünyada yaklaşık %2-3 oranında görülmekte, 75 yaşından sonra keskin bir biçimde artmakta ve 70-80 yaş ve üstünde sıklık %10-20'ye çıkmaktadır^{1,2}. Kalp yetersizliği, tedavide elde edilen önemli gelişmelere karşı yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan bir halk sağlığı problemi olmayı sürdürmektedir. "Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY)" çalışması verilerine göre ülkemizdeki erişkin kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikul disfonksiyonu prevalanslarının tahmini değerleri sırasıyla %6.9 ve %7.9'dur³. Klinik çalışmalarda, kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitenin yıllık %8-12 arasında olduğu bildirilmiştir⁴. Kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık %50 olarak belirtilmektedir⁵. Yaşam beklentisinin artması, akut kardiyak olaylarda sağaltımın gelişmesi, kalp yetersizliği tanı ve sağaltımında gelişmelerin olması gelecekte bu hastaların yaşam süresinin uzayacağı, sıklığın artacağı öngörülmektedir⁵.

Kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflaması (New York Kalp Akademisi, NYHA) ilk kez 1928 yılında tanımlanmış, en son 1994 yılında revize edilmiştir. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. New York Kalp Akademisine (NYHA) göre kalp yetersizliği dört basamakta değerlendirilmektedir;

1. Birinci evre: Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
2. İkinci evre: Fizik aktivite kısıtlanmıştır, hasta dinlenme durumunda rahattır ancak fizik aktivite; soluksuz kalma, yorgunluk ya da çarpıntıya neden olabilir. Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
3. Üçüncü evre: Fizik aktivite belirgin şekilde kısıtlanmıştır. Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
4. Dördüncü evre: Dinlenme durumunda bulgular duyumsanır, fizik aktivite durumunda rahatsızlık hissi artar. Aşırı sıvı birikimine ve/veya düşük kalp debisine bağlı semptomlar genellikle egzersizle birlikte artmaktadır⁴.

Kalp yetersizliği ile mücadelenin daha etkin sürdürülebilmesi için pek çok araştırma yapılmakta, yeni tedavi stratejileri ve farmakolojik ajanlar test edilmektedir. Sistemik derleme ve çalışmaların meta analizlerinde düzenli fizik egzersiz ile kalp yetersizliği hastalarında fiziksel kondisyonda iyileşme sağlandığı, semptomlarda ve nörohormonal anormalliklerde düzelmeye izlendiği, hastaneye yatış oranlarında ise azalma gözlemlendiği bildirilmiştir⁶. "Heart Failure. A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF- ACTION)" çalışmasında aerobik egzersizin kalp yetersizliği hastalarında yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür⁷.

Kalp yetersizliği olan hastalar, evre ilerledikçe sosyal ve psikolojik sorunlar yaşamakta, emosyonel, fiziksel fonksiyonları önemli düzeyde olumsuz etkilenmektedir. Bununla birlikte, kalp fonksiyonlarında ve kasların metabolik fonksiyonlarında belirgin düzelmeye yol açması, patolojik süreçleri, semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmesi dolayısıyla fiziksel egzersiz temelli rehabilitasyon programları bir tedavi şekli olarak kabul görmektedir^{8,9,10}.

Anemi olduğunda; kalpte anoksinin miyokard üzerine olumsuz etkisi ve debi artışı olmakta, egzersiz dispnesi, çarpıntı, çabuk yorulma, halsizlik ve genel adale zafiyeti görülmekte, bütün bunların sonucunda fiziksel fonksiyonlar olumsuz etkilenmektedir. Anemi ağırlaştıkça (Hb <3 g/dl) ve kalp yetersizliği varlığında bu semptomlar artarak devam edeceğinden fiziksel fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkisinin daha da artacağı öngörülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, NYHA sınıflamasına göre Evre 1'den Evre 4'e doğru gidildikçe B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeylerinin yükseldiği belirtilmiştir. Evre ilerledikçe fiziksel fonksiyonların azaldığı bilindiğinden, kalp yetersizliği varlığında BNP düzeyi arttıkça fiziksel fonksiyonlarında olumsuz etkileneceği düşünülmektedir^{11,12}.

Bu makalede; hemşire ve sağlık çalışanlarının hasta takibi, tedavisi ve bakım planlamalarına rehber olacağı düşüncesiyle, anemi ve BNP düzeyinin kalp yetersizliği ile birlikteliği, fiziksel fonksiyon düzeyine etkisi üzerinde durulacaktır.

Anemi, Kalp Yetersizliği ve Fiziksel Fonksiyon

Anemi (hemoglobin-Hb düzeyinin erkeklerde <13 g/dL, kadınlarda <12 g/dL olması), özellikle hastaneye yatırılan kalp yetersizliği hastalarında yaygındır. Aneminin kalp yetersizliği hastalarında % 4-55 arasında görüldüğü ve nedeninin ise artmış TNF alfa (tumor necrosis factor), hemodilüsyon, ACE inhibitörü kullanımı, eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu,

yetersiz beslenme ve kemik iliği perfüzyonundaki azalma olduğu bildirilmiştir. Hb düzeyi evre artışı ile paralel azalmaktadır. 2001-2007 yılları arasında yapılmış 34 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde anemi prevalansı %37.2 (%10-49) olarak belirlenmiştir¹³. Son yapılan STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population) çalışmasında anemi prevalansı %34 olarak bildirilmiştir¹⁴. Aneminin; belirtilerin artması, işlevsel durumun kötüleşmesi, hastaneye yatış riskinin yükselmesi ve sağ kalımın azalmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir^{15,16}.

Anemi, kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiyi olumsuz etkiler. Özellikle kronik ise doku oksijenizasyonunu değişik derecelerde bozar. Uzun dönemde hemodinamik değişimler, kardiyomegali, sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'ne neden olmaktadır. Kardiyak outputta kronik artış, arteriyel sistemde de patobiyolojik değişimler doğurur. Aorta ve karotid arterler gibi merkezi elastik arterlerde intima-media kalınlaşması ile giden 'remodeling' olur¹⁷. Anatomik olarak kardiyak sorunu bulunan hastalarda klinik seyir içerisinde Hb düzeyi azaldığında kalp sorunu presipite olur ve kompanse kalp yetersizliği dekompanse hale gelebilir¹⁸.

Anemi, kalp yetersizliği hastalarında daha düşük fonksiyonel kapasite ile ilişkili olup bu hastalarda mortalite ve hastaneye yatış için bağımsız risk faktörüdür¹⁹. "The Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET)" çalışmasında, çalışmaya katılan hastaların yaklaşık %28'inde izlemede yeni anemi geliştiği gösterilmiştir²⁰. 2003 yılında yapılan bir çalışmada, 12065 kalp yetersizliği hastasının %17'sinde değişik etiyolojilere bağlı, %58'inde ise kronik hastalık anemisi saptanmıştır²¹. Kalp yetersizliği olan 196 hastada yapılan başka bir çalışmada 17 hastada (%46) hemodilüsyon ve 20 hastada (%54) gerçek anemi saptanmış, anemikötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur²². Kalp yetersizliğinde anemi şiddeti ile klinik sonuç arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, Hb değerinde 1 g/dL azalma ile yıllık toplam mortalite oranının %2 arttığı gösterilmiştir¹³. Demir eksikliği olan kalp yetersizliği hastalarında, intravenöz demir sukroz verilen grupta efor kapasitesi ve semptomlarda anlamlı düzelme olduğu görülmüştür²³. Başa bir çalışmada, altı aylık tedavi sonrasında demir tedavisi alan grupta hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmüştür²⁴. Anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında eritropoetin-stimule eden ajanların (ESA) etkisi araştırılmış; kardiyak fonksiyonlar ve fonksiyonel kapasitede artış ile birlikte hastaneye yatış oranlarında azalma saptanmıştır²⁵. Yapılan bir çalışmada, fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan bir grup hasta demir ve eritropoetinle tedavi edilmiş; tedavi sonrasında hastanede yatış, fonksiyonel sınıf ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) olumlu gelişme olduğunu gösterilmiştir²⁶. Başka bir çalışmada da, fonksiyonel sınıfı III-IV olan 26 anemili hastada eritropoetin

tedavisinin egzersiz toleransına etkisini değerlendirmişler, eritropoetin tedavisiyle pik oksijen tüketiminde (VO₂ max) önemli gelişme gözlemişlerdir²⁷. Randomize kontrollü bir başka çalışmada ise, orta-şiddetli kalp yetersizliği olan ve Hb değerleri 10-11.5 g/dl bulunan 16 hastaya subkutan EPO ve intravenöz demir verilmiş; Hb düzeyinin 12.5 g/dl'ye yükselmesiyle, fonksiyonel sınıfta %42.1 düzelme, SVEF'de %5.5 artış ve hastaneye gidişte %79 oranında düşüş görülmüştür²⁸. Dekompanse kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarla yapılan bir çalışmada, Hb düzeylerinin kötü sonuçlarla bağımsız ilişkide olduğu saptanmış, Hb'in desilitrede 1 gr azalmasını, 60 günlük hastaneye tekrar yatışta veya ölüm oranında %12 risk artışıyla ilişkili bulmuşlardır²⁹. ELITE-2 (The Evaluation of Losartan in the Elderly) çalışmasında, orta derecede kalp yetersizliği olanlarda, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, düşük Hb düzeyinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur³⁰. Bazı çalışmalarda, aneminin tedavi edilmesiyle kalp fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir^{28,31}.

Kalp yetersizliği hastalarında anemi; semptomların kötüleşmesi, fonksiyonel kapasitenin gerilemesi ve yaşam süresinin kısalmasına neden olabilir. Anemiyi değerlendirirken, özellikle kalp yetersizliği hastalarında, aneminin o hasta açısından klinik öneminin değerlendirilmesi ve uygun tedavi seçeneğinin ön plana alınması fonksiyonel kapasiteyi artırarak mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltacaktır. Anemi tanısı konulduğunda düzeltilebilir nedenler araştırılmalı ve tedavi edilmelidir²⁷.

BNP, Kalp Yetersizliği ve Fiziksel Fonksiyon

Kalp yetersizliğinde hemodinamik durumun belirteçleri hastalığın şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olmakla beraber, BNP patofizyolojik değişiklikleri telafi etme ve dolaşım hemostazını restore etme yönündeki fizyolojik gelişmeleri yansıtan belki de en önemli belirteçtir³². BNP esas olarak her iki ventrikülden basınç ve volüm yüklenmesine yanıt olarak salgılanan bir moleküldür. Prepro BNP'nin yıkım ürünleri olan proBNP ve N-Terminal proBNP (NT-proBNP), BNP'nin laboratuvarında ölçülebilen iki formudur. Kalp yetersizliği tanısında her iki natriüretik peptid için bazal sınır değerleri tanımlanmış olup, ayrıca fonksiyonel kapasiteyle de ilişkili oldukları gösterilmiştir³³. ESC 2008 yılı kılavuzunda serum BNP değerinin 400 pg/mL ve serum NT-proBNP değerinin 2000 pg/mL değerinin üzerinde olduğu olgularda kalp yetersizliği tanısının yüksek olasılıkla konulabileceği söylenmiştir¹. ESC 2012 yılı kılavuzunda ise serum BNP ve NT-proBNP ölçümlerinin özellikle kalp yetersizliği

tanısının dışlanmasında kullanılması önerilmiřtir⁶. Sol ventrikül hipertrofisi, taşikardiler, sağ ventrikül y¼klenmesi, iskemi, hipoksemi, b¼brek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, siroz, sepsis ve obezite kalp yetersizliği dışında BNP y¼ksekliliđi yapan durumlar olarak sayılabilir³⁴. Ventrik¼llerdeki gerilime bağlı olarak plazmada y¼kselen natri¼retik peptidlerin değerleri ayrıca prognozla da doğrudan iliřkilidir¹.

Yapılan çalışmalarda, uzun d¼nem prognozun ¼ng¼r¼lmesinde BNP d¼zeylerinin değerli bir g¼sterge olduğu bulunmuştur^{35,36,37,38}. NYHA sınıflamasına g¼re Evre 1'den Evre 4'e doğru ilerledikçe BNP d¼zeylerinin y¼kseldiđi belirlenmiştir. Birden fazla araştırma merkezinin katıldığı bir çalışmada, BNP seviyeleri, ortalama olarak Evre 1'de 71.1, Evre 2'de 204, Evre 3'te 349 ve Evre 4'te 1022 pg/ ml bulunmuřtur³⁹. Yapılan bir çalışmada; kalp yetersizliği hastalarında, BNP d¼zeyinin, orta ve ileri derece bozulmuş egzersiz kapasiteleri arasında ayırım yapabildiği, BNP d¼zeyinin egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu saptanmıřtır⁴⁰. Dokuz çalışmanın incelendiği bir makalede, kalp yetersizliği hastalarında egzersiz eğitiminin, BNP ve NT pro BNP üzerinde olumlu etkisi olduğu belirtilmiřtir⁴¹. NT-proBNP üzerine aerobik antrenman proğramının etkisinin değerlendirildiği çalışmada, proğram sonucunda NT-proBNP d¼zeyinde ¼nemli bir değişim olmadığı ancak fonksiyonel kapasitede iyileşme olduğu belirtilmiřtir⁴².

Pfisterer ve arkadařları⁴³ çalışmalarında, NT-proBNP rehberliğinde yapılan kalp yetersizliği tedavisinin, semptom rehberliğindeki tedavi ile karşılaştırıldığında, genel klinik sonuçlar ve yaşam kalitesini iyileştirmedeğini bulmuşlardır. Troughton ve arkadařları⁴⁴ ise çalışmalarında, kalp yetersizliği hastalarında, N-BNP rehberliğinde tedavi ile yoğun klinik tedavinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve N-BNP rehberliğinde tedavi edilen grupta toplam kardiyovask¼ler olayların azaldığını saptamışlardır. Savarese ve arkadařları⁴⁵ yaptıkları meta analiz çalışmasında; 2012 Ağustos ayına kadar yapılmış, kalp yetersizliği hastalarında natri¼retik peptid rehberliğinde tedavi uygulamalarının etkinliğini araştıran çalışmalar incelenmiş, b¼t¼n çalışmalarda olmasa da NT-proBNP rehberliğindeki tedavinin, t¼m nedenlere bağlı mortalite ve kalp yetersizliği nedenli hastaneye yatışları azalttığı, BNP rehberliğindeki tedavi uygulamalarının ise mortalite ve morbiditeyi azaltma üzerinde ¼nemli etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu <% 45 olan 85 hastanın iki yıllık takibinde serum BNP d¼zeyinin mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu g¼sterilmiřtir³⁸. Bir başka çalışmada NYHA sınıf III-IV kalp yetersizliği olan hastalarda tedaviye rağmen devam eden BNP y¼ksekliliđinin mortalitenin bağımsız belirleyicisi olduğu g¼sterilmiřtir⁴⁶. Berger ve arkadařları⁴⁷ 452 hastanın 3 yıllık izleminde, BNP d¼zeyinin

ani ölümün tek bağımsız belirleyicisi olduğunu bulmuşlardır. Stanek ve arkadaşları⁴⁸ tek bir BNP ölçümünden ziyade ardışık serum BNP ölçümlerinin tedavinin etkinliğini izlemede değerli olduğunu göstermiştir. BNP düzeyinin kalp yetersizliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetersizliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabilirliğini akla getirmektedir⁴⁸. Yapılan çalışmalar, BNP'nin kalp yetersizliği hastalarının klinik ve fonksiyonel değerlendirilmesinde kullanılabilirliğini göstermektedir.

BNP kalp yetersizliği prognozu hakkında bilgi verdiği gibi, hastaların yönetimlerinde de kullanılabilir. ACC/AHA yapılan çalışmalara rağmen hastaların öykü ve fizik muayene bulgularına göre tedavinin düzenlenmesini önermektedir. ESC, natriüretik peptidlerin tanı ve prognoz açısından faydaları olmakla beraber tedavinin düzenlenmesinde kullanışlı olmadığını bildirmiştir³⁵. BNP, kalp yetersizliği tanısında bilinen klinik parametreler ve diğer laboratuvar yöntemleriyle birlikte kullanıldığında tanıya ulaşmayı kolaylaştırmaktadır³⁴. B tipi natriüretik peptid, kalp yetersizliğinin tanısında, yönetiminde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditeyi öngörmeye önemli bir yere sahiptir³⁵.

Sonuç

Sonuç olarak, anemi ve artmış BNP düzeyi prognoz ile ilişkilidir. Gelişmelere rağmen, kalp yetersizliğinde anemi ve BNP ile ilgili olarak halen yanıtlanması gereken birçok soru vardır. Kalp yetersizliği tanısı alan hastalarda multidisipliner yaklaşımla başarılı bir tedavi ve semptom yönetimi ile yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasitenin artması hedeflenmektedir. Hemşirelerin bu doğrultuda kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyopulmoner fonksiyonlarını optimize etmek ve iyilik halini sürdürmek amacıyla; semptom yönetimi, fiziksel aktivite yönetimi gibi konularda yaşam tarzı değişikliği ile ilgili hasta ve ailesine vereceği tedavi, bakım ve eğitim de, fonksiyonel kapasiteyle yakından ilişkili olduğu görülen anemi ve BNP değerlerini yakından takip etmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and

- endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008;29:2388-442.
2. Abete P, Testa G, Della-Morte D, Gargiulo G, Galizia G, de Santis D et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Fail Rev*. 2013;18:529-51.
 3. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey (HAPPY) alışması. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40:298-308.
 4. Sata Y, Krum H. The future of pharmacological therapy for heart failure. *Circ J*. 2010;74:809-17.
 5. Anker SD, John M, Pedersen PU, Raguso C, Ciccoira M, Dardai E et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Cardiology and pulmonology. *Clin Nutr*. 2006;25:311-8.
 6. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
 7. Flynn KE, Pina IL, Whellan DJ, Lin L, Blumenthal JA, Ellis SJ et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:1451-9.
 8. Carels RA, Musher-Eizenman D, Cacciapaglia H, Perez-Benitez CI, Christie S, O'Brien W. Psychosocial functioning and physical symptoms in heart failure patients: a within-individual approach. *J Psychosom Res*. 2004;56:95-101.
 9. Dixon T, Lim LL, Powell H, Fisher JD. Psychosocial experiences of cardiac patients in early recovery: a community-based study. *J Adv Nurs*. 2000;31:1368-75.
 10. Murberg TA, Bru E, Aarsland T, Svebak S. Social support, social disability and their role as predictors of depression among patients with congestive heart failure. *Scand J Soc Med*. 1998;26:87-95.
 11. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clinics*. 2001;19:557-71.
 12. Wiecek SJ, Bailly KR, Thomas P, Wu AHB, Hager D, Ferrier A et al. Clinical evaluation of the Triage B type natriuretic peptide assay for point of care testing of patients with congestive heart failure. *Clin Chem*. 2000;46:A77.
 13. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:818-27.
 14. Adams KF, Pina IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J*. 2009;158:965-71.

15. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science*. 1996;272:676-80.
16. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;90:303-8.
17. 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.
18. Ghali JK. Anemia and poor prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2204.
19. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16:1-194.
20. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda 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.
21. 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.
22. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107:226-9.
23. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:103-12.
24. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
25. Lawler PR, Filion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail*. 2010;16:649-58.
26. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1737-44.
27. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
28. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1775-80.

29. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M 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.
30. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 2004;25:1021-8.
31. Anand IS, Chandrashekar 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;70:357-62.
32. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339:321-8.
33. Grgn C. Uzman yanıtları. *Trk Kardiyol Dern Arş.* 2008;36:433-4.
34. Von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, Vassanelli C, Zanolla L, Rozentryt P et al. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1973-80.
35. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M et al. 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;26:1115-40.
36. de Lemos JA, Mcguire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
37. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure. *Am J Med.* 2001;110:14-36.
38. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D et al. 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* 1997;96:509-16.
39. Stein BC, Levi RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J.* 1998;135:914-23.
40. Krger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:718-22.
41. Smart NA, Steele M. Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2010;140:260-5.
42. Nilsson BB, Westheim A, Risberg MA, Arnesen H, Seljeflot I. No effect of group-based aerobic interval training on N-terminal pro- B-type natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Scand Cardiovasc J.* 2010;44:223-9.

43. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 2009;301:383-92.
44. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355:1126-30.
45. Savarese G, Trimarco B, Dellegrottaglie S, Prastaro M, Gambardella F, Rengo G et al. Natriuretic peptide-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of 2,686 patients in 12 randomized trials. *PLoS One*. 2013;8:e58287.
46. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1587-93.
47. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002;105:2392-7.
48. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:436-42.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Derya Atik
Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi
Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü
Osmaniye, Turkey
e-mail: deryaatik09@hotmail.com