T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA KAN VİTAMİN-B12 DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİNİN İLİŞKİSİ

Dr. İlke Erbay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU İLERİ EVRE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA KAN VİTAMİN-B12 DÜZEYLERİ İLE HASTALIĞIN CİDDİYETİNİN İLİŞKİSİ

Dr. İlke ERBAY

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Burcu Demirkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde başladığım asistanlık sürecimde bilgi, tecrübe ve kişiliğiyle her zaman yol gösteren, hekimlik sanatını icra ederken göstermiş olduğu titizlik ve sahip olduğu hümanizm ile idolüm olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet TEMİZHAN'a, tezimi hazırlarken her daim yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Burcu DEMİRKAN'a ve Doç. Dr. Kevser Gülcihan BALCI'ya, anlayışı ve eğitmen ruhu ile her daim yanımızda yer alan Prof. Dr. Sinan AYDOĞDU'ya, en zor vakalara farklı yönden bakmayı bana öğreten, zekasına hayranlık duyduğum hem hocam hem çok kıymetli abim Prof. Dr. Omaç TÜFEKÇİOĞLU'na, beraber çalışmaktan çok keyif aldığım ve ekokardiyografi eğitimimde her daim yanımda olan Doç. Dr. Yeşim AKIN, Prof. Dr. Zehra GÖLBAŞI ve Uz. Dr. Funda DEREAĞZI'na, mesleki tecrübesi ve eğitmen tavrına her zaman hayran olduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Orhan MADEN'e, bilgi, beceri ve duydukları güven ile her daim yanımda olan başta Doç. Dr. Halil Lütfi KISACIK olmak üzere Doç. Dr. Derya TOK, Doç. Dr. Asiye Ayça BOYACI, Doç. Dr. Mehmet Timur SELÇUK, Doç. Dr. Hatice SELÇUK, Doç. Dr. Aslı İnci ATAR, Doç. Dr. Mustafa ÇETİN, Doç. Dr. Ender ÖRNEK, Doç. Dr. Ahmet Göktuğ ERTEM, Doç. Dr. Çağrı YAYLA, Doç. Dr. Mustafa Mücahit BALCI ve Doç. Dr. Sefa ÜNAL'a, iş disiplini ve yeteneklerine hayranlık duyduğum her zaman her konuda yanımızda olan Doç. Dr. Özlem ÖZCAN ÇELEBİ'ye, beraber çalışmaktan dolayı her zaman onur duyduğum, Elektrofizyoloji'nin duayen hocaları Prof. Dr. Dursun ARAS, Prof. Dr. Serkan TOPALOĞLU, Prof. Dr. Serkan ÇAY, Doç. Dr. Fırat ÖZCAN ve çok sevdiğim abim Doç. Dr. Özcan ÖZEKE'ye, Dr. Fatih ÜNAL başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma, tüm kardiyoloji hemşireleri ve katater ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatta aldığım her kararda mütemadiyen yanımda olan en büyük destekçilerim annem Lale ERBAY, babam Naim ERBAY ve hayattaki en yakın arkadaşım; kardeşim Müge ERBAY'a tüm içtenliğim ile teşekkür ederim.

Dr. İlke ERBAY

Ankara 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR vii
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı 2
2.2. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojik Verileri 2
2.3. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması 3
2.3.1. Kalp Yetersizliğinin Fonksiyonel Sınıflandırılması 3
2.3.2. Düşük, Sınırda (Mid-Range) ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği 5
2.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği 6
2.3.4. İskemik ve Non-iskemik Kalp Yetersizliği 6
2.3.5. Düşük ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği 7
2.3.6. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği 7
2.4. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi 8
2.4.1. Miyosit Hasarı ve Ventriküler Yeniden Şekillenme 8
2.4.2. Miyokard Dokusunda Histopatolojik değişiklikler 10
2.4.3. Nörohormonal Mekanizmalar 10
2.5. Kalp Yetersizliği Hastalarının Tanı ve Klinik değerlendirilmesi 11
2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene 11
2.5.2. Elektrokardiyografi 12
2.5.3. Telekardiyografi 13
2.5.4. Ekokardiyografi 14
2.5.4.1. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisinin Araştırılması: 14
2.5.4.2. Kalp Yetersizliğinin Ekokardiyografik İncelenmesi: 15
2.5.5. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (Metabolik Stres Testi) 17

2.5.6. Diğer Görüntüleme Yöntemleri 17
2.5.6.1. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi: 17
2.5.6.2. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): 17
2.5.7. İnvaziv Tanı Yöntemleri 18
2.5.7.1. Koroner Anjiyografi: 18
2.5.7.2. Kalp Kateterizasyonu: 18
2.5.8. Kalp Yetersizliğinde Biyokimyasal Parametreler ve Biyobelirteçler 20
2.6. İleri Evre Kalp Yetersizliği 23
2.7. Kardiyohepatik Sendrom 25
2.7.1. Akut Kardiyojenik Hepatik Hasar 26
2.7.2. Kronik Pasif Konjesyon 28
2.8. B12 Vitamini (Kobalamin) 29
2.8.1. B12 Vitamini ve Kalp Yetersizliği Arasındaki İlişki 32
3. GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Çalışma Dizaynı 34
3.2. Çalışma Popülasyonu 34
3.3. Dışlanma Kriterleri 34
3.4. Çalışmanın Sonlanım Noktaları 35
3.5. Laboratuvar Parametreleri 35
3.6. Ekokardiyografik Parametreler 35
3.7. İstatiksel Analiz 35
3.8. Takip 36
4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ 45
6. KAYNAKLAR 49

KISALTMALAR

A	: Mitral inflow atriyal kontraksiyon dalgası
ACC	: Amerika Kardiyoloji Birliği
ACEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörü
ACLI	: Akut Kardiyojenik Hepatik Hasar
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AHA	: Amerika Kalp Cemiyeti
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ARNİ	: Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörleri
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT-1	: Anjiyotensin Tip-1 Reseptörü
AUC	: Area Under Curve
BNP	: B Tipi Natriüretik Peptid
C-IN	: Confidence Interval
CO	: Kardiyak Output
CI	: Kardiyak İndeks
CRT	: Kardiyak Resenkronizasyon Terapi
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DEF-KY	: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
E	: Mitral inflow erken dolum zirve velosite
Ea	: Mitral anulus erken diyastolik hızı
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

FAC : Fraksiyonel Alan Değişimi
GA : Güven aralığı
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT : Gama Glutamil Transferaz
HAPPY : Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey (Türkiye'de kalp yetersizliği prevalansı ve prediktörleri)
HT : Hipertansiyon
ICD : İmplante Edilebilen Kardiyoverter-Defibrilatör
INTERMACS : The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (Mekanik Destek Tedavisi için çok merkezli kayıt çalışması)
IVC : İnferiyor Vena Kava
İKMP : İskemik Kardiyopati
JVD : Jügüler Venöz Dolgunluk
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testi
KEF-KY : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KKY : Konjestif Kalp Yetersizliği
KMP : Kardiyomiyopati
KY : Kalp Yetersizliği
LBBB : Sol Dal Bloğu
LDH : Laktat Dehidrogenaz
LV : Sol Ventrikül
LVEDD : Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
MCS : Mekanik Dolaşım Destek Cihazı
MCV : Ortalama hücre hacmi
MI : Myokard enfarktüsü
MMPS : Matriks Metalloproteinaz
MPS : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MRA : Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
MR-proANP : Mid-Regional Atriyal Natriüretik Peptid

MWTD	: 6 dk Yürüme Testi Mesafesi
NA	: Noradrenalin
Non-İKMP	: Non İskemik Kardiyomiyopati
NSAİ	: Non Steroid Antiinflmatuar
NT-proBNP	: N-terminal Pro B tipi Natriüretik Peptit
NYHA	: New York Kalp Birliği
OR	: Olasılık Oranı
PA	: Pulmoner Arter
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PKKB	: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
PVR	: Pulmoner Vasküler Rezistans
PW	: Nabız Dalga
RA	: Sağ Atriyum
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROC	: Alıcı İşlem Karakteristikleri
RRR	: Relatif Risk Oranı
RV	: Sağ Ventrikül
RV S’	: Triküspit Lateral Anulus Sistolik Velositesi
SA	: Sağ Atriyum
SERCA2a	: Sarko/endoplazmik Retikulum Kalsiyum ATPaz
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
SVC	: Süperiyor Vena Kava
TAPSE	: Triküspit Annüler Plan Sistolik Hareketi
TCII	: Transkobalamin-2
TDI	: Doku Doppler İnceleme
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VO2	: Zirve Oksijen Tüketimi
VTI	: Zaman Velosite İntegrali

TABLOLAR

Tablo 1. ACCF/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri ve NYHA Fonksiyonel Sınıflamasının Karşılaştırılması 4
Tablo 2. Killip ve Forrester Sınıflandırmaları 5
Tablo 3. Kalp Yetersizliğindeki Patofizyolojik Süreçler 8
Tablo 4. Kalp Yetersizliğinde Yeniden Şekillenme 8
Tablo 5. Kalp Yetersizliğinde Görülen Belirti ve Bulgular 12
Tablo 6. Kalp Yetersizliğinde Görülen Ekokardiyografi Bulguları 16
Tablo 7. İleri Evre Kalp Yetersizliği Güncel Tanımı 24
Tablo 8. INTERMACS Sınıflandırması 25
Tablo 9. Kalp Yetersizliğinde Kullanılan Hepatotoksik İlaçlar 26
Tablo 10. Hastaların Bazal Özellikleri 37
Tablo 11. Ekokardiyografik Değerlerin Karşılaştırılması 40
Tablo 12. Tüm Kohortta B12 Vitamin Düzeyinin Klinik, Ekokardiyografik ve Diğer Biyokimyasal Değişkenler ile Korelasyonu 41
Tablo 13. Mortalite Öngördürücüleri 43

ŞEKİLLER

Şekil 1. Yalancı (fantom) Tümör 14
Şekil 2. Kardiyohepatik Sendromlar 27
Şekil 3. Santral Hepatik Ven Etrafındaki Bölge 3 Nekrozu ve Fibrozisi 27
Şekil 4. B12 vitamini moleküler yapısı 30
Şekil 5. B12 Vitamini Gastrointestinal Emilimi ve Taşınması 31
Şekil 6. B12 Vitamini ve Metiyonin Sentezindeki Kofaktör Rolü 32
Şekil 7. B12 Sağ KY Öngördürmede ROC Eğrisi 42
Şekil 8. B12 İleri Evre KY Öngördürmede ROC Eğrisi 43

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde (DEF-KY) hastalığın tedavisi ve sağ kalımı arttırmaya yönelik yeni müdahaleler geliştirilmesine rağmen hastalığın mortalitesi halen yüksektir. Bu hastalarda prognozun belirlenmesi, hastaların tedavisinin bireyselleştirilmesinde ve yönetiminde kritik öneme sahiptir. Kalp yetersizliğine (KY) bağlı oksijenizasyon bozukluğu (hipotansiyon ve mevcut kan oksijen doygunluğunun azalmasına bağlı) ve hepatik konjesyon sonucu karaciğerde hepatosit hasarlanması başlamaktadır. Bu da kliniğe karaciğer enzimlerindeki artış olarak yansımaktadır. Hepatik konjesyon sonucu artış gösteren tek biyokimyasal parametre karaciğerin yapısal ve kolestatik enzimleri değildir. Karaciğer aynı zamanda B12 vitamini gibi nutrisyonel ürünlerin depolanmasında ve vücut için aktif formlara dönüştürülmesinde de önemli rol oynar. Hepatik konjesyonun ve KY'ye bağlı hipoksinin yarattığı hepatosit disfonksiyonu sonucunda serum B12 vitamin düzeylerinde artış görülmektedir. Bu retrospektif kohort çalışmasında ileri evre ve ileri evre olmayan KY hasta gruplarında serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması, KY'ye ait parametrelerle serum B12 vitamin düzeylerinin korelasyonu, serum B12 düzeylerinin sağ KY varlığı ve 1 yıllık hastaneye yatış/mortalite ile ilişkilisinin araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Hastanemiz kardiyoloji kliniğine kalp yetersizliği tanısı ile Ocak 2017- Mart 2019 tarihleri arasında başvurmuş olan hastaların kayıtları geriye dönük olarak tarandı. ESC ve AHA Kalp Yetersizliği Kılavuzları'na göre Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF) < %40 esas alınarak DEF-KY tanılı hastalardan KY'ye yönelik değerlendirme aşamasında eş zamanlı olarak hematolojik ve biyokimyasal parametreleri de değerlendirilmiş olan 235 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, komorbid hastalıkları, New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıfları, klinik bulguları, kullanmakta oldukları medikal tedavi, laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi (EKG) kayıtları, ekokardiyografik incelemeleri, intrakardiyak cihaz anamnezi kayıt altına alındı. Sağ kalp yetersizliği tanımı en azından bir tipik semptom (ayak bileği

şişliği) veya spesifik bulgu (Juguler venöz dolgunluk veya hepatojuguler reflü) varlığının bulunmasına göre yapıldı.

Serum B12 değerlerinin sağ kalp yetersizliği ve ileri kalp yetersizliğini öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile yapıldı. Ayrıca serum B12 düzeylerinin klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerle korelasyonu değerlendirildi.

BULGULAR: Ortalama takip süresi 12 aydı. Hastaların B12 düzeyi, serum N-terminal Pro B tipi Natriüretik Peptit (NT-proBNP), Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Gama Glutamil Transferaz (GGT), direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ile pozitif korelasyona, Triküspit Annüler Plan Sistolik Hareketi (TAPSE) değeri ve albumin düzeyi ile negatif korelasyona sahipti.

İleri evre KY öngörmede, en doğru B12 değerini bulmak için ROC analizi yapıldığında B12'nin 370 pg/dL eşik değerinin uygun sensitivite (%70,3) ve spesifite (%60) değerine sahip olduğu bulundu (EAA: 686, %95 GA 0,613-0,758, $p<0.001$). Aynı şekilde sağ KY öngörmede, en doğru B12 değerini bulmak için ROC analizi yapıldığında B12'nin 414 pg/dL eşik değerinin uygun sensitivite (%72,5) ve spesifite (%67,8) değerine sahip olduğu bulundu (EAA: 751, %95 GA 0,688-0,814, $p<0.001$).

Ölümün bağımlı değişken seçildiği ve tek değişkenli analizde $p<0,1$ olan değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde serum B12 vitamin düzeylerinin 1 yıllık mortaliteyi öngördürücü bağımsız etmenler olduğu tespit edildi.

SONUÇ: Bu çalışma DEF-KY hastalarında hastalığın evresinin ilerlemesiyle artan konjesyon ve sağ KY'ye bağlı olarak serum B12 vitamin düzeylerinin arttığını göstermektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde serum B12 vitamin düzeyleri mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olarak prognoz açısından bilgi verebilir.

Anahtar Kelimeler: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, B12 vitamini, kardiyohepatik sendrom, sağ kalp yetersizliği

ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Although new interventions to improve treatment and survival of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) are developed, mortality of the disease is still high. Determining prognosis in these patients is critical in individualizing the treatment of patients and management of the treatment. Hepatocyte damage begins as a result of oxygenation disorder caused by heart failure (HF)(due to hypotension and decreased blood oxygen saturation) and hepatic congestion. This reflects to the clinic as an increase in liver enzymes. Structural and cholestatic enzymes of the liver are not the only biochemical parameters that increase as a result of hepatic congestion. The liver also plays an important role in storing nutritional products such as vitamin B12 and converting them into active forms for the body. As a result of hepatocyte dysfunction due to hepatic congestion and hypoxia caused by HF, serum B12 vitamin levels increase. In this retrospective cohort study, it was aimed to compare serum B12 vitamin levels in advanced and non-advanced HF patient groups, to correlate serum B12 levels with the parameters of HF, the presence of right HF and 1-year hospitalization / mortality.

MATERIAL AND METHOD: Our study was planned as a retrospective cohort study. Records of the patients who applied to our cardiology clinic between January 2017 and March 2019 with a diagnosis of heart failure were analyzed retrospectively. According to the ESC and AHA Heart Failure Guidelines, while evaluating HF from patients diagnosed with HFrEF based on LVEF <40%, 235 consecutive patients whose hematological and biochemical parameters were simultaneously evaluated were included in the study. Demographic features, cardiovascular disease risk factors, comorbid diseases, New York Heart Association (NYHA) functional classification, clinical examination results, medical history, laboratory results, electrocardiogram (ECG) records, echocardiographic examination results, intracardiac device anamnesis of all patients were recorded. The definition of right heart failure was based on the presence of at least one typical symptom (ankle swelling) or a specific finding (jugular venous fullness or hepatojugular reflux).

Diagnostic decision-making features of serum B12 levels in predicting right HF and advanced HF were performed by Receiver Operating Characteristics (ROC) curve analysis. In addition, the correlation of serum B12 levels with clinical, biochemical and echocardiographic parameters was evaluated.

RESULTS: The mean follow-up was 12 months. B12 level of the patients had positive correlation with serum N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP), Aspartate Transaminase (AST), Lactate Dehydrogenase (LDH), Gamma Glutamyl Transferase (GGT), direct and indirect bilirubin levels, and negative correlation with Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) and albumin levels.

To predict advanced HF, when ROC analysis was performed to find the most accurate B12 level, 370 pg / dL threshold level of B12 was found to have appropriate sensitivity (70.3%) and specificity (60%) (AUC: 686, %95 C-IN 0,613-0,758, p<0.001). Likewise, when ROC analysis was performed to find the most accurate B12 level in right HF prediction, 414 pg / dL threshold level of B12 was found to have appropriate sensitivity (72.5%) and specificity (67.8%) (AUC: 751, %95 C-IN 0,688-0,814, p<0.001).

In the multivariate logistic regression analysis, where death was selected as the dependent variable and variables with p <0,1 were included in the univariate analysis, serum B12 vitamin levels were found to be an independent predictor of 1-year mortality.

CONCLUSION: This study shows that serum B12 levels increase in HFrEF patients due to increased congestion caused by progress of the disease stage and the right HF. Serum B12 vitamin levels can provide information regarding prognosis as an independent predictor of mortality in Heart failure with reduced ejection fraction.

Key Words: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction**,** vitamin B12, cardiohepatic syndrome, right heart failure

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp Yetersizliği (KY), kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolumunun ve/veya boşalmasının bozulduğu, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçlarının eşlik ettiği) vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı klinik bir sendromdur(1). Kalp yetersizliğinin gelişmiş ülkelerdeki prevalansı %1-2 olup 70 yaş ve üzerinde bu oran ≥%10'a çıkmaktadır(1). Dünyada yaklaşık 26 milyon insanı etkileyen ve erişkinlerin en sık ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olan bu hastalık global sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Kalp yetersizliğinin evresi ilerledikçe yıllık mortalite de artış göstermektedir. Özellikle DEF-KY hastalarında hastalığın tedavisi ve sağ kalımı arttırmaya yönelik yeni müdahaleler geliştirilmesine rağmen mortalitesi yüksektir. 'EURObservational Research Programme Heart Failure Pilot Survey' sonuçları kronik KY'de 1 yıllık mortalitenin %7,2 olduğunu gösterirken ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağ kalım %25 olarak bildirilmektedir(2). Bu nedenle KY hastalarında prognozun belirlenmesi, hastaların tedavisinin bireyselleştirilmesinde ve yönetiminde kritik öneme sahiptir.

Kalp yetersizliğine bağlı oksijenizasyon bozukluğu (hipotansiyon ve mevcut kan oksijen doygunluğunun azalmasına bağlı) ve hepatik konjesyon sonucu karaciğerde hepatosit hasarlanması başlamaktadır. Bu da kliniğe karaciğer enzimlerindeki artış olarak yansımaktadır(3). Hepatik konjesyon sonucu artış gösteren tek biyokimyasal parametre karaciğerin yapısal ve kolestatik enzimleri değildir. Karaciğer aynı zamanda B12 vitamini gibi nutrisyonel ürünlerin depolanmasında ve vücut için aktif formlara dönüştürülmesinde de önemli rol oynar(4). Hepatik konjesyonun ve KY'ye bağlı hipoksinin yarattığı hepatosit disfonksiyonu sonucunda serum B12 vitamin düzeylerinde artış görülmektedir(5). Ayrıca sol KY'ye eşlik eden sağ KY varlığında bu artışın daha belirgin olduğuna dair çalışmalar mevcuttur(6).

Bu retrospektif kohort çalışmasında ileri evre ve ileri evre olmayan KY hasta gruplarında serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması, KY'ye ait parametrelerle serum B12 vitamin düzeylerinin korelasyonu, serum B12 düzeylerinin sağ KY varlığı ve 1 yıllık hastaneye yatış/mortalite ile ilişkilisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp Yetersizliği, kalbin yapısal veya fonksiyonel bir bozukluğu nedeniyle dolumunun ve/veya boşalmasının bozulduğu, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçlarının eşlik ettiği) vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kanı pompalayamadığı klinik bir sendromdur (1). Klinik olarak KY, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerlerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1). Sistolik ve/veya diyastolik kalp kası işlev bozukluğunun birçok nedeni olabilmektedir. Kalp yetersizliği tek bir tanı olmayıp yaş, cinsiyet, ırk veya etnik köken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu durumuna ve KY etiyolojisine bağlı olarak farklı özelliklere sahip olabilen bir klinik sendromdur (7). Temel olarak kapak patolojileri, koroner arter hastalığı, perikard hastalıkları, miyokardiyal hastalıklar, ritm bozuklukları ve kardiyak ileti sistemindeki patolojiler KY'nin başlıca nedenleri arasındadır (1, 8)

2.2. Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojik Verileri

Kalp yetersizliğinin gelişmiş ülkelerdeki prevalansı %1-2 olup 70 yaş ve üzerinde bu oran ≥%10'a çıkmaktadır(9). Dünyada yaklaşık 26 milyon insanı etkileyen ve erişkinlerin en sık ölüm ve hastaneye yatış nedenlerinden biri olan KY global bir epidemi haline gelmektedir. Nüfusun yaşlanması ve modern tedavi yöntemleri ile kalp hastalarının yaşam süresinin uzaması KY prevalansının artmasına neden olmuştur. Kalp yetersizliği insidansını, prevalansını ve prognozunu gösteren toplum tabanlı değerlendirmelerin eksikliği nedeniyle problemin boyutu kesin olarak değerlendirilememekle birlikte tedavideki ilerlemelere rağmen mortalite oranları yüksektir. En son epidemiyolojik verilere göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzerinde 5,7 milyon KY hastası vardır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yeni tanı alan 670000 KY hastası bulunmaktadır (10). Avrupa'da genel popülasyonda semptomatik KY prevalansı Amerika Birleşik Devlerleri ile benzer

olup %0,4-%2'dir (9). Kalp yetersizliği insidansı 60 yaşın üzerinde artış göstermekte olup erkek cinsiyetteki artış hızı, kadın cinsiyete göre daha fazladır. Seksen beş yaş ve üzerinde ise kadınlarda görülme sıklığı erkek cinsiyete göre daha fazladır (11). Kalp yetersizliği oranları 65-69 yaş aralığında 1000'de 20 iken, 85 yaş üzerinde 1000'de 80'e ulaşmaktadır (12).

Ülkemizde 2012 yılında yapılan HAPPY (Heart failure prevelance and predictors in Turkey) KY tanısı konulan hastaların prevalansı %2,9 olarak saptanmıştır (13). Batılı ülkelerde yapılan benzer nüfus çalışmaları ile karşılaştırıldığında, Türkiye'nin bu ülkelere göre daha genç nüfus ortalamasına sahip olmasına karşın ülkemizde KY prevalansının bu ülkelerden anlamlı derece fazla olması dikkat çekmektedir (13).

2.3. Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

2.3.1. Kalp Yetersizliğinin Fonksiyonel Sınıflandırılması

Kalp yetersizliğinde en sık kullanılan sınıflandırma sistemi New York Kalp Cemiyeti (NYHA) tarafından geliştirilen ve hastalardaki fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren NYHA sınıflandırma sistemidir. Bu ölçekte KY hastalarının semptomatik hale gelmeleri için gerekli olan efor kapasiteleri değerlendirilir. Dört ayrı fonksiyonel sınıflandırma içeren bu ölçek, hastalığın mortalitesi hakkında bağımsız prediktif bir öneme sahiptir (1, 12). Amerika Kardiyoloji Birliği (ACC) ve Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) evreleme sistemi, hastalığın ortaya çıkış ve ilerleyiş durumuna değerlendirerek sınıflandırır ve her bir evre için uygun tedavi modalitesi belirler **(Tablo 1)** (12).

Kalp yetersizliği hastalarının önemli bir kısmını oluşturan miyokard enfarktüsü (MI) sonrası koroner yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve KY gelişen hastaların değerlendirilmesinde Killip ve Forrester sınıflandırılmalarına da başvurulmaktadır. Killip sınıflandırması, MI geçiren hastanın yoğun bakım takiplerindeki KY semptomları ve hemodinamik değerlendirilmesini kapsarken Forrester sınıflandır-

ması, kardiyak kateterizasyon ile elde edilen hemodinamik bulguları kapsar **(Tablo 2)** (14, 15).

Tablo 1. ACCF/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri ve NYHA Fonksiyonel Sınıflamasının Karşılaştırılması

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri		NYHA Fonksiyonel Sınıflaması	
A	KY için yüksek riskli populasyonda bulunan fakat yapısal kalp hastalığı veya KY semptomları bulunmayan bireyler	-	
B	Yapısal kalp hastalığı bulunan fakat KY semptom veya bulguları bulunmayan hastalar	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden olmuyor
C	Yapısal kalp hastalığı bulunan ve geçmişte veya şuanda KY semptomları bulunan hastalar. Bu evrede olan hastalar NYHA'ya göre fonksiyonel sınıflaması farklı olabilir..	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden olmuyor
		II	Fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma mevcut. İstirahatte rahat fakat günlük rutin fiziksel aktiviteler KY semptomlarına neden oluyor
		III	Fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma mevcut. İstirahatte rahat fakat günlük rutin fiziksel aktivitelerden daha azı KY semptomlarına neden oluyor
		IV	Herhangi bir fiziksel aktivite KY semptomları oluşmadan gerçekleştirilemiyor veya istirahatte KY semptomları var.
D	Özel girişim gerektiren dirençli KY. Bu evreye NYHA'ya göre fonksiyonel sınıf IV ve dirençli KY hastaları dahildir.	IV	Herhangi bir fiziksel aktivite KY semptomları oluşmadan gerçekleştirilemiyor veya istirahatte KY semptomları var.

Tablo 2. Killip ve Forrester Sınıflandırmaları

Klinik bulgulara göre (Killip sınıflaması)			Hemodinamik bulgulara göre (Forrester sınıflaması)		
Killip "class"	Tanım	Mortalite (%)	Grup	Tanım	Mortalite (%)
I	KKY bulgusu yok	5.1	I	Normal hemodinamik PKKB < 18, Kİ > 2.2	3
II	Raller, artmış JVD, S3	13.6	II	Pulmoner konjesyon PKKB > 18, Kİ > 2.2	9
III	Pulmoner ödem	32.2	III	Periferik hipoperfüzyon PKKB < 18, Kİ < 2.2	23
IV	Kardiyojenik şok	57.8	IV	Pulmoner konjesyon ve periferik hipoperfüzyon PKKB > 18, Kİ < 2.2	51

(JVD; Juguler Venöz Dolgunluk, Kİ; Kardiyak İndeks, KKY: Konjestif Kalp Yetersizliği, , PKKB: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı)

2.3.2. Düşük, Sınırda (Mid-Range) ve Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği sınıflandırılmasındaki ana terminoloji sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerleri üzerinden yapılmaktadır. Kalp yetersizliği; normal sol ventrikül (LV) boyutları ve normal LV işlevinden, ileri derecede dilate olmuş ve azalmış LVEF değerlerini kapsayan geniş bir tanı aralığı olan LV işlev bozukluğudur. 2016 Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) ve 2013 AHA kılavuzlarına göre korunmuş EF ≥ %50, düşük EF < %40 olarak belirlenmiştir. Bunun haricinde EF %40-49 arasındaki değerler ESC ye göre 'ara form', AHA kılavuzuna göreyse 'sınırda' ya da 'ara form' olarak tanımlanmıştır (1, 12). Genel hatlarıyla LVEF ≥ % 40 olan grubu korunmuş EF'li kalp yetersizliği (KEF-KY), LVEF < %40 ın altında olan grubu ise düşük EF'li kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak ele almak mümkündür. Klinik çalışmalara göre semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastaların yaklaşık %50 si KEF-KY grubunda yer almaktadır (12).

KEF-KY'li hastalar, DEF-KY'li hastalara göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik özelliklere sahiptir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY'li hastalara göre daha yaşlı, obez, kadın cinsiyetin hakim olduğu atriyal fibrilasyon ve hipertansiyon tanılarının daha yaygın olduğu bir popülasyondur. Hipertansiyon, KEF-KY'de %60 ile %89 oranında en sık etiyolojik neden olarak karşımıza çıkmaktadır (12). Korunmuş

EF'li KY hastalarının hastanede ölüm oranının, azalmış LVEF'li hastalara kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmektedir. (%2,8 e karşı %3,9) (8).

2.3.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin kalbin primer olarak hangi tarafını ilgilendirdiğini tanımlamak için kullanılmaktadır. Konjesyonun yeri temel belirleyici olup konjesyon pulmoner venlerde ise sol, periferik venlerde ise sağ KY ön plandadır. Pulmoner konjesyona bağlı olarak gelişen plevral efüzyon öncelikli olarak sol KY'nin, periferik konjesyona bağlı gelişen asit, pretibiyal ödem ve hepatomegali sağ KY'nin sık rastlanan bulgularıdır. Sol KY'nin en sık nedeni koroner arter hastalığıyken, sağ KY'nin en sık nedeni ise, sol kalp hastalıklarına bağlıdır. Bunların da arasında kronik basınç yükü oluşturması nedeniyle sol KY en sık nedenidir. İzole sağ KY, sağ kalbi ilgilendiren patolojiler ve akciğer hastalıklarına bağlı gelişebilmektedir (1).

2.3.4. İskemik ve Non-iskemik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır. İskemik kardiyomyopati (İKMP), sol KY neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü, hiberne miyokardiyum ve ciddi obstruktif koroner arter hastalığı, İ-KMP'nin gelişimine yol açan başlıca sebeplerdir. Koroner arter hastalarında hiberne ve stunned miyokard dokusunun varlığı KY'nin tedavi ile geri döndürülebilmesi açısından önemlidir. Canlı miyokard dokusunun varlığı stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografi (PET) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) gibi tetkikler ile araştırılabilir. Canlı miyokard dokusu varlığında çeşitli revaskülarizasyon stratejileri ile KY tedavi edilebilir (16). Non-iskemik kardiyomiyopati (Non-İKMP), düşük EF'li KY'nin %20 ile 30'unu oluşturmaktadır. Etiyopatogenezinde subklinik viral miyokarditler, ailesel dilate kardiyomiyopatiler, kardiyotoksik ajanlar, peripartum kardiyomiyopati, kapak hastalıkları, taşikardiye sekonder oluşan kardiyomiyopati ve amiloidoz gibi miyokard dokusunda fonksiyon bozukluğu yaratan birikime neden olan depo hastalıkları bulunmaktadır. Şu anda dilate kardiyomiyopatilerin %25 ile %50'sinin altında yatan nedenin genetik etiyoloji olduğu bilinmekle beraber bunların sadece %40'ı genetik anlamda tanımlanabilmiştir (16).

Diyabet ve hipertansiyon sadece büyük epikardiyal damarları etkileyen hastalıklar değillerdir. Diffüz mikrovasküler damar hastalığına yol açan bu iki hastalık, iskemiye neden olarak miyokard fonksiyon bozukluğu yaratabilir (1, 17).

2.3.5. Düşük ve Yüksek Debili Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği olgularının çoğunda azalmış pompa aktivitesine ikincil gelişen düşük debi mevcut olup, buna bağlı hipoperfüzyon bulguları (soğuk ekstremiteler, hipotansiyon, oligüri, letarji, solukluk, daralmış nabız basıncı) görülmektedir. Bunun aksine yüksek debi yaratan hiperkinetik durumlarda (anemi, hipertiroidi, Beri Beri hastalığı, Paget hastalığı, arteriyovenöz fistüller, sepsis) kalbin pompa aktivitesi normal olup, sunum ve talep uyumsuzluğuna bağlı KY bulguları görülmektedir. Düşük debili KY aksine sistemik vasküler direncin azalması nedeniyle ekstremiteler sıcak ve nemli olup nabız basıncı artmıştır. Yüksek debili durumlar nadiren tek başlarına KY'den sorumludurlar. Altta yatan kalp hastalığı söz konusu olduğunda KY'ye neden olmaktadırlar. Sebebe yönelik patolojilerin düzeltilmesi ile tedavi edilebilmektedir (16, 18).

2.3.6. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği, semptomların başlangıç hızına göre 'akut' ya da 'kronik' olarak ayrılmaktadır. Akut KY, hızlı başlangıçlı ya da kötüleşen semptom ve bulguları içeren klinik bir tablodur. Hospitalizasyon ve hızlı tedavi ihtiyacı gerektiren kardiyoloji acillerinden biri olup, çoğunlukla kronik KY'nin akut kötüleşmesi olarak karşımıza çıkar. Bunun dışında akut pulmoner ödem, hipertansif KY, akut koroner sendrom (AKS), pulmoner tromboemboli (PTE), kardiyojenik şok gibi klinik tablolar da akut KY alt grubudur. Kronik KY ise gerek nörohumoral gerek kardiyak kas dokusunun adaptasyonu ile kompansasyonun sağlandığı daha stabil bir durumdur (1, 19).

2.4. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Kalp yetersizliğindeki patofizyolojik değişiklikler 3 başlık altında incelenmektedir **(Tablo 3)** (8).

Tablo 1. Kalp Yetersizliğindeki Patofizyolojik Süreçler



2.4.1. Miyosit Hasarı ve Ventriküler Yeniden Şekillenme

Tablo 2. Kalp Yetersizliğinde Yeniden Şekillenme

Miyosit Biyolojisindeki Değişiklikler
1. Uyarım-Kontraksiyon Eşleşmesindeki Değişiklikler 2. Fetal Miyosin Ağır Zincir Gen Expresyonu 3. Beta-Adrenerjik Desensitizasyon 4. Hipertrofi 5. Miyositolizis 6. Hücre İskelet Proteinlerindeki Yapısal Değişiklikler
Miyokardiyal Değişiklikler
1. Miyosit Kaybı (Apoptoz, Nekroz, Otofaji) 2. Ekstraselüler Matrikste Değişiklikler (Matrix Dejenerasyonu, Miyokardiyal Fibrozis)
Sol Ventrikül Geometrisinde Değişiklikler
1. Sol Ventrikül Dilatasyonu 2. Artmış Sol Ventrikül Sferisitesi 3. Mitral Kapak Yetersizliği

Nekroz (infarkt), toksik madde maruziyeti (kemoterapötik ilaç vb.), lokal ya da yaygın inflamatuvar hadise (miyokardit [viral,bakteriyel enfeksiyon], oto-immun hadise), depo-birikim hastalıkları (Gaucher, Fabry, Amiloidoz vb.) gibi patolojiler kardiyak dokuda miyosit kaybına sebebiyet vererek kardiyak dokuda fonksiyon kaybına neden olmaktadır (20). Mikroskobik olarak da diğer miyositlerde ve hücreler arası matrikste histopatolojik (hipertrofi, fibrozis, miyositolizis, apoptatik csim vb.) ve patofizyolojik (fetal miyosin ağır zincir gen ekspresyonu, hücre içi kalsiyum kontrolünde değişiklik vb.) değişimlere neden olmaktadır **(Tablo 4)** (8, 21). Kalp dokusunun kasılmasında meydana gelen yetersizlik, aşırı volüm yüklenmesine sebebiyet verip diyastolde duvar gerilimini arttırmakta ve dolayısıyla mikroskobik olarak miyosit sarkomerlerinde Z çizgisinin dejenere olmasına neden olmaktadır. Bu durum, miyositlerde yeniden şekillenmeye yol açarak miyositlerin egzantrik uzamasına ve kardiyak dokuda 'egzantrik hipertrofi' ile sonuçlanmaktadır (21). Miyositlerde meydana gelen patofizyolojik değişiklikler ise sırasıyla şunlardır:

- **Uyarım-kasılma eşleşmesinde değişiklikler:** Kardiyak dokudaki yetersizlik, sağlam kalan miyositlerin kasılma fonksiyonlarında değişiklik meydana getirmektedir. Normal fizyolojide miyositlere iletilen uyarı neticesinde depolarizasyon, T tübüllerinden sarkoplazamik retikuluma (SR) ulaşarak sarkoplazma içine kalsiyum (Ca) akışını sağlar ve kontraksiyon zincirini başlatır (22). Yetersizlik patolojisinde ise hücre içi kalsiyum dengesinde bozulma meydana gelmektedir. Bunun nedenleri;

1) Artmış riyanodin reseptörleri üzerinden SR'ye doğru Ca sızıntısı,

2) SERCA-2a reseptörlerinin azalması nedeni ile Ca geri alımındaki azalma,

3) Miyosit hücre zarındaki Sodyum (Na) /Ca değişimini sağlayan pompa fonksiyonunun artışıdır.

Tüm bu nedenler, uyarı geldiğinde miyositlerin efektif kasılmasını deprese ettiği gibi hücre içine repolarize haldeyken Na girişine de neden oldukları için aritmiyi indüklemektedir (23).

- **Kontraktil ve düzenleyici proteinlerde meydana gelen değişimler:** Yetersizlik gelişen kardiyak dokudaki miyositlerde Miyozin Ağır Zincir ATPase (hızlı α-MYHC6-V1 formu); Troponin T (cTnT3); Titin (N2B) gibi sarkomer sisteminin parçaları olan proteinlerin yerini, bu proteinlerin fonksiyonel kapasitesi daha düşük, dayanıklılığı daha az fetal formları almaktadır (24).

- **Beta adrenerjik duyarlılığın azalması:** Kalp yetersizliği gelişen bir kalpteki miyositlerde beta 1 reseptör sayısı ve bu reseptörlerin sempatik uyarıya duyarlılığı azalmaktadır (25).

2.4.2. Miyokard Dokusunda Histopatolojik değişiklikler

Kalp yetersizliğinde meydana gelen nörohormonal aktivasyon ve pro-inflamatuvar hadise, miyofibroblastların nekrotik-apopitotik miyositlerin olduğu bölgeye göçünü arttırıp kollajen, fibronektin, laminin gibi hücre dışı matriks protein (ECM) sentezini aktive etmektedir. Miyofibroblastlar tarafından sekrete edilen ECM proteinleri ile fibrotik skar dokusu meydana gelmektedir. Bunun yanında miyokarddaki skar dokusunda bulunan makrofajlar tarafından Matriks Metalloproteinazlar (MMPs) sentezlenmekte olup miyofibroblastlar tarafından sentezlenen kollajen bir yandan da yıkılmaktadır. Bu kollajen yıkımı, ventrikül duvarında incelmeye ve dilatasyona neden olmaktadır (19, 26, 27).

2.4.3. Nörohormonal Mekanizmalar

Kalp yetersizliği sonucu azalan kardiyak atımı ve periferik dokularda gelişen yetersiz perfüzyonu kompanse etmek için sempatik nöronal sistem ve Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS) gibi çeşitli kompanzatuvar nörohormonal mekanizmalar devreye girmektedir (28). Aktive olan çeşitli nörohormonal sistemler:

- **Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu:** Kalp yetersizliğinde düşük kardiyak output (CO) neticesinde arkus aorta ve karotid sinüste bulunan baroreseptörlerin, santral sinir sistemindeki sempatik uyarı üzerine olan inhibisyon etkisi ortadan kalkmakta ve sempatik- parasempatik denge sempatik yöne kaymaktadır. Bunun

neticesinde adrenerjik sinir sonlanımlarından noradrenalin (NA) salınımı artmakta ve NA geri alımı inhibe olmaktadır (28). Artış gösteren sempatik uyarı α-1 reseptörler üzerinden vazokonstrüksiyon, ß-1 reseptörleri aracılığı ile kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etki oluşturmaktadır. Bunun yanında artmış sempatik uyarı kardiyak dokuda yeniden şekillenmeyi, miyosit nekroz ve apopitozunu, RAAS aktivasyonu ile sodyum, su tutulumunu ve aritmi oluşumunu indüklemektedir (28, 29).

- **Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistem Aktivasyonu:** Kalp yetersizliği neticesinde meydana gelen renal hipoperfüzyon, distal tübülde bulunan makula densaya ulaşan Na miktarında azalma, artmış sempatik uyarı jukstaglomeruler aparattan renin salınımını arttırmaktadır. Renin, karaciğerde sentezlenen anjiyotensinojeni anjiyotensin-1'e, anjiyotensin-1 de, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) aracılığı ile anjiyotensin-2'ye dönüşmektedir. Anjiyotensin-2, AT-1 reseptörü üzerinden vazokonstriksüyon, kardiyak dokuda yeniden şekillenme, oksidatif stres uyarımı, proksimal tübülde su ve tuz tutulumu gibi istenmeyen etkilere neden olmaktadır (24,25).

2.5. Kalp Yetersizliği Hastalarının Tanı ve Klinik değerlendirilmesi

2.5.1. Öykü ve Fizik Muayene

Fizik muayene, laboratuvar verileri ve yardımcı testlerin uygulanması da dahil olmak üzere kapsamlı bir değerlendirme kalp yetersizliği yönetim sürecini en üst seviyeye çıkarmak adına çok önemlidir. Hastalarda görülen en yaygın semptomlar sistemik ve pulmoner konjesyonla ilintili olup, dispne ve periferik ödem genellikle tıbbi tedavi ihtiyacının temel nedenidir. ADHERE veri tabanında dispne, hastaların %89 unda görülen bir semptom olarak ortaya çıkarken çoğu hasta hastalığın başlangıç evresinde asemptomatik seyretmektedir (8, 30). Semptomların çoğu KY'e özgü olmayıp diğer sorunlar ile ayırıcı tanısı kolay olmayabilir. Kalp yetersizliğindeki semptomların çoğu su ve tuz tutulumundan kaynaklanmaktadır. Sıvı tutulumuna bağlı gelişen bulgular, diüretik tedavi ile gerileyebileceği için tedavi alan hastalarda görülmeyebilir. Yüksek juguler ven basıncı, kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi bulgular daha özgül olsa da tekrarlanabilirliği düşüktür. Belirti ve bulguların

saptanması ve tanımlanması yaşlı, obez ve kronik akciğer hastalarında daha zordur (31). Kalp yetersizliğinde görülen belirti ve bulgular **Tablo 5**'te belirtilmiştir (1).

Hastanın klinik öyküsü, tanı ve tedavi sürecinde büyük önem taşımaktadır. Nefes darlığı, ayak bileği ödemi, yorgunluk KY'nin önemli belirtileridir. Efor ile artan dispne KY'de en sık görülen belirtilerden biridir(31). Paroksismal gece dispnesi KY için daha özgül bir bulgu olup artan sol ventrikül diyastol sonu basıncına bağlı gelişmektedir. Pulmoner konjesyon oluşumuna bağlı yatmakla beraber artış gösteren nefes darlığı (ortopne) da özgüllüğü yüksek belirtilerden biridir (31).

Tablo 3. Kalp Yetersizliğinde Görülen Belirti ve Bulgular

BELİRTİLER	**BULGULAR**
Tipik	**Daha Özgül**
Nefes darlığı	Boyun ven dolgunluğunda artış
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksismal gece dispnesi	S3 gallop ritmi
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe atımının sola kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrasında toparlanma süresinde uzama	
Ayak bileği ödemi	
Daha Az Tipik	**Daha Az Özgül**
Gece gelen öksürük	Kilo alımı (>2kg/hafta)
Hışıltı	Kilo kaybı (ileri evre KY'de)
Senkop	Kardiayak kaşeksi
Boğulma hissi	Kardiayak üfürüm
İştah kaybı	Periferik ödem (ayak bileği, skrotal, sakral)
Çarpıntı	Akciğerde krepitasyon
Depresyon	Plevral efüzyona bağlı matite alınması
Konfüzyon	Taşikardi
Baş dönmesi	Hepatomegali
Bendopne	Asit
	Takipne

2.5.2. Elektrokardiyografi

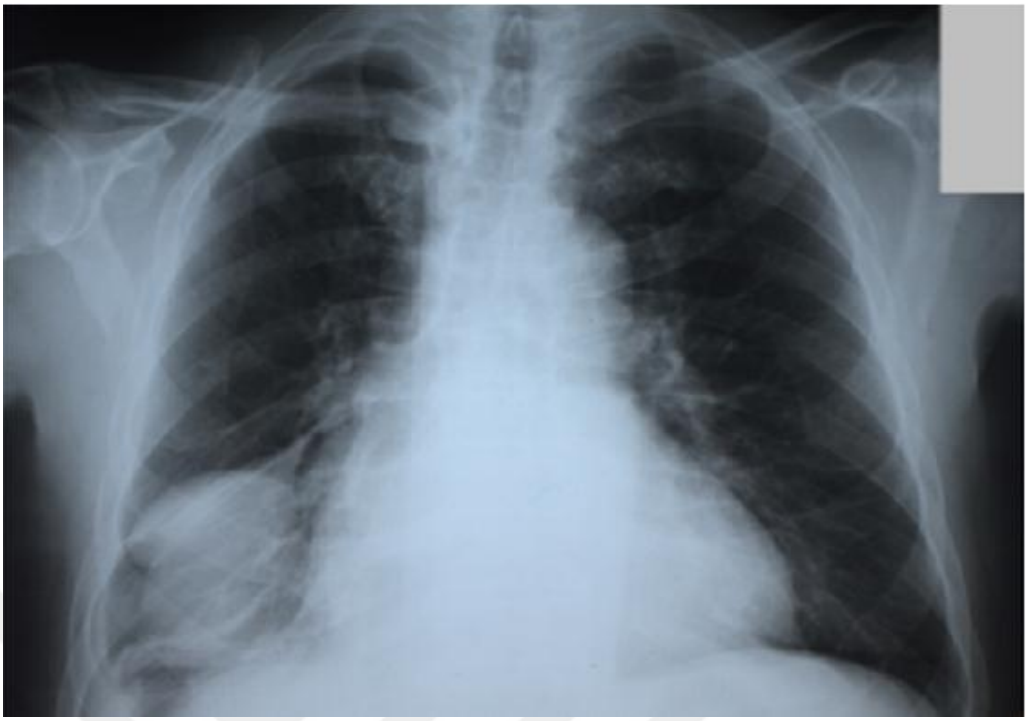
Elektrokardiyogram (EKG) rutin değerlendirmenin bir parçasıdır ve çoğu KY hastasında anormaldir. En sık EKG bulgusu sinüs taşikardisidir. Hastaların %20 ile %30'u atriyal fibrilasyon (AF) ile başvurur. EKG'lerin önemli bir kısmı geniş QRS'li yavaş iletim anormalliği gösterirler; bunların çoğu sol dal bloğuna bağlıdır (32). Akut KY semptomları ile başvuran ve tanı konulan hastalarda normal EKG görülme oranı

%2'nin altındadır. Akut olmayan tablo ile karşımıza çıkan hastaların ortalama %13'ü normal EKG ye sahiptir. EKG'nin KY için spesifitesi %89'dur (33).

EKG, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsüne bağlı patolojik Q dalgaları, kalp boşluklarının dilatasyonu, miyokardiyal hipertrofi, depo hastalıklarına bağlı ileti defektleri, ventriküler ve supraventriküler aritmiler hakkında bilgi verir. Elektrokardiyografi değerlendirilerek KY tanı ve tedavisine yön verilmektedir. Kalp yetersizliğine neden olan bazı hastalıkların EKG bulguları, tanı sürecinde spesifik patolojiler açısından şüphe etmemizi sağlar. Kardiyak amiloidozda görülen düşük voltaj ve ön yüz göğüs derivasyonlarındaki psödoenfarkt patern, aritmojenik sağ ventrikül (RV) displazisinde görülen 'epsilon' dalgaları tanı koyma sürecinde önemli bulgulardır (16). Tedavi şeklinin seçiminde de EKG önemli bir yere sahiptir. Sol dal bloğu (LBBB) ve QRS süresi >130msn olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon terapisi (CRT), EKG verileri baz alınarak uygulanmaktadır (34)

2.5.3. Telekardiyografi

Kalp yetersizliği tanısında ilk incelenecek yöntemlerden biri olmasına rağmen tek başına özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. Kardiyak sınırlar, pulmoner parankim ve damarlar, kostofrenik ve kostokardiyak sinusler telekardiyografik olarak değerlendirilmesi gereken yapılardır. Standart bir telekardiyografide kardiyotorasik oran 0,5'in üzerinde ise kardiyomegali olarak değerlendirilir. Kardiyomegali, telekardiyografide en sık rastlanan KY bulgusudur. Bunun haricinde sıvı redistribüsyonuna bağlı gelişen pulmoner konjesyon, interlober fissürlerde sıvı birikimi, yalancı (Fantom) tümör , Kerley B çizgileri ve çoğunlukla iki taraflı (ya da izole sağ tarafta) plevral efüzyon görülebilir (35) (**Şekil 1**).



Şekil 1. Yalancı (fantom) Tümör (36)

2.5.4. Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği hastalarının değerlendirilmesinde en faydalı tetkiktir. Kalp yetersizliğinin etiyoloji ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlar. Semptom ve bulgular eşliğinde ekokardiyografi (EKO), KY tanı ve tedavi planlanmasında önemli bir yere sahiptir (1).

2.5.4.1. **Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisinin Araştırılması:** Bir koroner arter dağılım bölgesindeki bölgesel hareket bozukluğu iskemik kardiyomiyopatiyi düşündürür. Ancak bölgesel hareket kusuru dilate kardiyomiyopati, infiltratif kalp hastalıklarında (sakoidoz, amiloidoz vb.) da görülebilir. Kapak yetersizliği ve darlıklarının bulunması veya ciddiyeti; sağ ve sol ventriküllerin göreceli fonksiyon bozukluklarına göre ölçülmelidir (16).

2.5.4.2. Kalp Yetersizliğinin Ekokardiyografik İncelenmesi: Birçok hastalıkta olduğu gibi KY'de de ekokardiyografik ölçümler tanıda önemli bir yere sahiptir. Sol ventrikül iç çapları, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları parasternal uzun eksenden ölçülmektedir. Ölçümler, mitral kapak yaprakçıkları ucundan alınmaktadır. Volüm değerlendirmesi de kısa eksenden orta papiller kas hizasından, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüler ile endokard sınırı taranarak modifiye Simpson yöntemiyle yapılmaktadır (37).

Diyastolik fonksiyon bozukluğu, ventrikül dolumuyla ilgili patolojileri gösterir. Mitral akım velositeleri nabız dalga (PW) Doppler ekokardiyografi ile diyastol esnasında mitral kapak uçlarından alınan örnekle değerlendirilir. Erken dolum zirve velosite (E), atriyal kontraksiyon (A) ve E/A oranı ile deselerasyon zamanı ölçülür. Diyastolik disfonksiyonun 4 evresi vardır (37). Sistolik KY olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun güçlü prognostik yeteneği vardır. Özellikle valsalva manevrasına rağmen devam eden restriktif doluş paterninin olması (E/A>2, deselerasyon zamanı <115-150msn), evre 3-4 diyastolik fonksiyon bozukluğun göstergesidir ve kötü prognoz bulgusudur (16, 37, 38)

LV sistolik ve diyastolik fonksiyonunu değerlendirilmesinde, mitral anulusun septal ve lateral taraflarının hareketinin hızını ölçmede Doku Doppler İnceleme (TDI) kullanılır. Miyokardiyal velositelerin 3 temel komponenti vardır: sistolik dalga (S'), erken diyastolik dalga (e') ve geç diyastolik dalga (a'). Normalde septal lateral anulus, septal mitral anulustan daha yüksek hızlara sahip olma eğilimindedir (39, 40). Septal e'<8cm/s ve/veya lateral e'<10cm/s olması anormal bulgudur. Tüm bu bulgular EF daha azalmadan KY'ye gidişin öngördürücü bulgusudur (37, 39)

E velositesinin (transmitral akım paterninden elde edilen erken E dalgası), e' velositesine oranı, sol atriyal dolma basıncı ile doğrusal bir ilişki göstermektedir. E/e' oranının ≥15 olduğu olguların büyük çoğunluğu yüksek pulmoner kapiller kama basıncına (PKKB) sahiptir ve bu oranın ≤8 olduğu olguların da bu basınçları genellikle düşüktür (39). Son yıllarda strain ve strain hızı gibi kardiyak deformasyon ölçümleri, sistolik fonksiyon bozukluğu semptomatik hale gelmeden duvar hareket anormalliğini gösterebilen tekrarlanabilir görüntüleme yöntemidir (41).

Sağ ventrikül (RV) fonksiyonlarının değerlendirilmesi de ekokardiyografik olarak mümkündür. RV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için sık kullanılan iki parametre bulunmaktadır. Bunlar; triküspit anüler sistolik hareket mesafesi (TAPSE) ve TDI ile türetilmiş triküspit lateral anulus sistolik velositesidir (RV S') (42). TAPSE'nin <17mm olması, RV S' velositenin <9,5cm/s olması RV sistolik fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir **(Tablo 6)** (37, 42).

Tablo 4. Kalp Yetersizliğinde Görülen Ekokardiyografi Bulguları

EKO Parametresi	Anormal Bulgular
SİSTOLİK FONKSİYON İLE İLGİLİ PARAMETRELER	
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu	Azalmış (<%50)
Sol ventrikül fraksiyonel kısalma	Azalmış (<%25)
Sol ventrikül diyastol sonu boyutu	Artmış (çap ≥60 mm, 32 mm/m², hacim>97 ml/m²)
Sol ventrikül sistol sonu boyutu	Artmış (çap >45 mm, >25 mm/m², hacim>43 ml/m²
Sol ventrikül duvar hareketleri	Hipokinezi, akinezi, diskinezi
Çıkış yolu VTI	Azalmış (<15 cm)
DİYASTOLİK FONKSİYON İLE İLGİLİ PARAMETRELER	
Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu parametreleri	Mitral akım paterninde, doku hızları (e') veya E/e' oranında anormallikler
Sol atriyum hacim indeksi	Artmış (hacim >34 ml/m²)
Sol ventrikül kütle indeksi	Artmış;kadınlarda >95gr/m², erkeklerde >115 gr/m²
KAPAK İŞLEVİYLE İLGİLİ PARAMETRELER	
Kapak yapısı ve işlevi	Kapak darlığı veya yetersizliği
SAĞ VENTRİKÜL FONKSİYONLARI İLE İLGİLİ PARAMETRELER	
Sağ ventrikül TAPSE	Azalmış (TAPSE <17 mm)
Triküspit yetersizliği doruk hızı	Artmış (>3.4 m/s)
Sağ ventrikül FAC	Azalmış (FAC <%35)
DİĞER PARAMETRELER	
Sistolik pulmoner arter basıncı	Artmış (>50 mmHg)
İnferiyor vena kava	Dilate, solunumsal varyasyonu <%50
Perikard	Efüzyon, kalsifikasyon

(FAC; Fraksiyonel alan değişimi, TAPSE; Triküspit annüler düzlemin sistolik hareketi, VTI; Ventrikül çıkış yolunun hız zaman integrali)

Ejeksiyon fraksiyonu, en sık kullanılan sol ventrikül performans göstergesidir. Fakat sıvı retansiyonuna bağlı yüklenme durumlarından etkilenmesi nedeniyle her zaman LV kontraktilitesinin doğru göstergesi olmayabilir (1, 43). Farmakolojik ya da egzersiz stres ekokardiyografi ile bazal değerden %20 artış olması kontraktil rezerv varlığının ve dolayısıyla prognozun daha iyi olduğunu göstermektedir (43).

2.5.5. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (Metabolik Stres Testi)

Kalp yetetersizliği hastalarında rutin yapılması önerilmemesine rağmen hastalığın ciddiyeti ile orantısız semptomların belirlenmesi, nefes darlığının kardiyak ve pulmoner etiyolojilerinin ayrımında veya kalp nakli-mekanik dolaşım desteği adaylığını belirlemede kullanımı mevcuttur. Zirve oksijen tüketimi (VO2), fonksiyonel kapasite ve prognozu objektif olarak tanımlayan en önemli parametrelerden biridir (16, 44). Kalp nakli için değerlendirilen hastalarda metabolik stres testi ile risk sınıflaması yapılır. Zirve oksijen tüketimi 14ml/kg/dk altında olan veya egzersiz toleransı yaşa göre beklenenin %50'sinden az olan hastalarda olumsuz kardiyovasküler olay riski artmış demektir ve nedeni kardiyak olarak kabul ediliyorsa transplantasyon için değerlendirilmelidir (44).

2.5.6. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

2.5.6.1. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi: Kalp yetersizliği olan hastalarda bilgisayarlı tomografinin (CT) temel kullanım alanı, koroner anatominin invaziv olmayan bir yöntem ile görüntülenmesidir. EKG-gated kardiyak CT ile kalp boşluklarının boyutları, EF, pulmoner parankimin konjesyon durumu değerlendirilebilir (1)

2.5.6.2. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kardiyak MRG, kardiyak volüm, her iki ventrikül EF ve kitle/kitle indekslerinin hesaplanmasında altın standarttır (1, 45). T1, T2 ve sine görüntüleme özellikleri ve gadolinyum tutulumuna göre kardiyak MRG, KY'nin etiyolojisinin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir. Kardiyak MRG, iskemik ve non-iskemik-miyokard, skar ve miyokardiyal fibrozis varlığı ile amiloidoz, sarkoidoz, Chagas hastalığı, Fabry hastalığı, non-compaction kardiyomiyopati ve hemokromatozis gibi tanılara spesifik miyokard tutulumunu göstermede oldukça başarılı bir tetkiktir (46, 47). Kardiyak MRG, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <30mL/dk/1,73m² olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozisi tetiklemesi nedeniyle kontrendikedir (48).

2.5.7. İnvaziv Tanı Yöntemleri

2.5.7.1. Koroner Anjiyografi: Kalp yetersizliği tanısı konulurken girişimsel tanı yöntemlerinin gerekliliği yoktur. Ancak KY etiyolojisinin araştırılması, koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi ya da bilinen KAH olan hastalarda koroner anjiyografiye başvurulmaktadır. Koroner anjiyografi, medikal tedaviye dirençli anjinası olan KY hastalarında hem koroner anatomiyi görmek hem de revaskülarizasyon stratejisi belirlemek adına yapılmaktadır (49). Buna ek olarak semptomatik ventriküler aritmisi olan ya da durdurulmuş ani kardiyak ölüm geçmişi olan KY hastalarında da mutlaka koroner anjiyografi yapılmalıdır (50).

2.5.7.2. Kalp Kateterizasyonu: Sağ kalp kateterizasyonu, sağ atriyum (RA), RV, PKKB, pulmoner arter (PA) basıncının değerlendirilmesi, termodilüsyon veya Fick yöntemiyle kardiyak debi ve volüm hesaplaması, kalp içi şant araştırılması analizlerini sağlar. Ayrıca sağ kalp kateterizasyonu pulmoner hipertansiyon tanısı için altın standart olup prognoz, tedaviye yanıt gibi değerlendirmeleri sağlar. Basınçların direkt olarak elde edilmesi ve akımların da indirekt olarak ölçülmesiyle sağ atriyum basıncı, kardiyak debi, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner vasküler rezistans (PVR) gibi prognostik bilgiler elde edilir (51). Tüm hastalarda oksimetri için kan örnekleri süperiyor vena kava (SVC), PA ve aortadan alınmaktadır. Sağ kalp kateterizasyonu inferiyor vena kavadan (IVC) antegrad ya da SVC'den yapılabilir. Peruktan girişim femoral, internal juguler, subklaviyan veya antekübital venden gerçekleştirilebilir. Kateter ile vena kavadan sağ atriyuma ve triküspid kapak seviyesine gelindikten sonra direkt olarak sağ ventrikül içine girilir. Daha sonra kateter ucu superiora doğru saat yönünde çevrilmesiyle yönlendirilerek sağ ventrikül çıkış yolundan pulmoner artere girilir (8, 51, 52).

Sol kalp kateterizasyonu için en sık kullanılan yöntem Judkins tekniğidir. Bu teknik ile femoral, brakiyal ya da radyal arter yolu kullanılarak sol ventrikül içine domuz kuyruğu (pigtail) katater yerleştirilir. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu basınçları direkt olarak ölçülür (52).

- **Hemodinamik veriler:** Kalp kateterizasyonunun hemodinamik bileşeni basınç ve akım ölçümleri (kalp debisi, şant akımları, stenotik orifisten geçen akım, yetersizlik akımları ve koroner kan akımları) ile vasküler dirençlere odaklanır. Damar içindeki kan akımı, Ohm kanununda da belirtildiği gibi damar içindeki basınç farkı ve vasküler direnç ile belirlenir.

Ohm kanunu; Akım= Basınç farkı / Rezistans (8)

- **Basınç Ölçümleri:** Basınç dalgası, kalp kasının döngüsel kasılmaları ile oluşturulan güçtür ve şiddeti ile süresi çeşitli mekanik ve fizyolojik parametrelerden etkilenir. Bir kalp odacığından alınan basınç dalgası kasılan odacık, komşu kalp odacıkları, perikard, akciğer ve vasküler yapılardan etkilenir. Kalp hızı ve solunumun inspiryum – ekspiryum fazları basınç dalga biçiminde değişikliğe neden olur (8).

- **Kalp Debisi Ölçümleri:** Tüm hastalarda tutarlı biçimde kalp debisini ölçebilen bir yöntem yoktur. En sık kullanılan iki yöntem Fick yöntemi ve termodilüsyon yöntemidir. Kalp debisi hastanın vücut yüzey alanı esas alınarak düzeltilir ve kardiyak indeks olarak ifade edilir.

a) Fick metodu: Fick prensibine göre oksijenin tüketim hızı, kan akım hızıyla alyuvar hücreleri tarafından oksijenin alınma hızının çarpımı ile elde edilir.

Kardiyak debi= O_2 tüketimi (mL/dk) / (arteriyovenöz O_2 farkı (vol%) x 1,36 x Hgb x 10)

Fick metodunun avantajları düşük kalp debisi olan hastalarda (özellikle <2,5lt/dk olduğunda) en güvenilir yöntem olması ve bu durumlarda termodilüsyon yöntemine tercih edilmesidir. Ayrıca termodilüsyonun yanlış çıkmasına neden olan (triküspit kapak yetersizliği gibi) faktörlerden bağımsızdır (8, 52).

b) Termodilüsyon yöntemi: Kateterin proksimal portundan verilen bir sıvı (genellikle salin), kateterin distal ucuna doğru ilerlerken sıvıda oluşan sıcaklık değişiminin ölçümü prensibine dayanır. Sıcaklıktaki değişken zamana karşı yazdırılır.

Grafikte termodilüsyon eğrisinin altında kalan alan ve süresi kaydedilir, böylelikle kardiyak debi hesaplanır. Termodilüsyon yöntemi çeşitli avantajlara sahiptir. Arter tarafından kan alınma gerekliliğini ortadan kaldırır ve yeniden dolaşımdan daha az etkilenir. Bir diğeri de sonucun hızlıca gösterilmesidir. Ancak ciddi triküspit kapak yetersizliği olanlarda belirgin hata oluşur. Ayrıca kalp debisi <2,5lt/dk altında olan hastalarda kalp debisini olduğundan fazla hesaplama eğilimindedir (8, 52).

c) Anjiyografik Kardiyak Debi: Atım hacmi her bir kalp vurusunda atılan kan miktarıdır. Anjiyografik atım hacmi sol ventrikül diyastol ve sistol sonu görüntülerinin sınırları çizilerek bulunabilir.

Atım hacmi = Diyastol sonu hacim – sistol sonu hacim

Kalp debisi = Atım hacmi x kalp hızı

Ancak valvüler yetersizlik veya eşlik eden atrial fibrilasyon gibi durumlarda anjiyografik debi ölçümü gerçek sistemik kalp debisini doğru yansıtmaz. Ciddi mitral ya da aort yetersizliğinin eşlik ettiği kapak stenozunda, diğer iki yönteme göre daha doğru sonuçlar vermektedir (8, 51, 52)

Vasküler Direncin Hesaplanması: Vasküler direnç ölçümü, bir damar segmentinin iki noktası arasındaki basınç farkının bu segmentten geçen akıma oranı ile hesaplandığı hidrolik prensiplere dayanmaktadır. Vasküler direnç birimi mutlak ünite (dyne.sn.cm^{-5}) olarak tanımlanır. Daha az sıklıkla da hibrid üniteler (Wood ünitesi) olarak tanımlanır (8).

Rezistans = Ortalama basınç farkı (dyne/cm^2) / ortalama akım (cm^3/sn)(51)

2.5.8. Kalp Yetersizliğinde Biyokimyasal Parametreler ve Biyobelirteçler

Biyokimyasal ve hematolojik testler kalp yetersizliğinin başlangıç değerlendirmesinin bir parçası olarak rutin bir şekilde kullanılır. Sonuçlar, tedavi stratejilerinin oluşturulması ile tedavi sürecini karmaşıklaştıran komorbiditelerin

saptanması hakkında önemli bilgiler sağlar. Klinik süre. Zamanla geliştikçe elektrolit değerlerinin, renal fonksiyonların ve diğer değişkenlerin tekrar tekrar ölçülmesi gerekmektedir(8). Hiponatremi, özellikle hastalığın dekompanzasyon dönemlerinde sık görülür (8). Hastaların yaklaşık %20'sinin sodyum değerleri 135 mmol/L/'nin altındadır (53). Hiponatremi, yüksek hastane içi ve takip sırasındaki ölüm oranları ve uzun süren hospitalizasyon süresiyle ilişkili olmasına rağmen serum sodyum seviyesini düzelten stratejilerin klinik süreci geliştirdiği görülmemiştir (54). Ancak yaşlı KY hastalarında hiponatremi, bilişsel ve nöromüsküler fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir (55). Hipokalemi ise genellikle diüretik ile tedavi edilmiş KY hastalarında görülmektedir. Bu durum, kardiyak aritmi riskini arttırmasının yanında azalmış iskelet kas gücüne de sebep olmaktadır (56).

Diüretik tedavi ve ACE inhibitörleri (ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokerlerini (ARB) içeren kalp yetersizliği tedavileri, kandaki üre azotunu ve kreatinin seviyelerini arttırabilir. Dekompanze KY teşhisi ile hastaneye yatırılan hastaların yaklaşık %60 ila %70'inde hesaplanan glomerüler filtrasyon hızında azalma, %20 ila %30 arasında ise hastanede kaldıkları süre içerisinde kreatinin seviyelerinde >0,3mg/dl'lik bir artış gözlemlenmiştir (57).

Demir eksikliği, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi KY'de de sık karşılaşılan bir sorundur. KY hastaları arasında demir eksikliği hastalığın prognozunu kötüleştiren bir faktördür (58) . Yapılan çalışmalar sonucuna göre intavenöz (iv) demir (tercihen ferrik karboksimaltoz) tedavisi , KY hastalarının serum ferritin düzeyleri <100µg/L ya da ferritin düzeyleri 100 ila 299 µg/L arasında olup da transferrin saturasyonu <%20 olanlarda egzersiz kapasitelerini arttırıp hospitalizasyon ihtiyaçlarını azaltmıştır (59, 60)

Özellikle sağ kalp yetersizliğinin eşlik ettiği durumlarda karaciğer konjesyonuna bağlı karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Ayrıca ciddi KY olan hastalarda miyokardiyal doku hasarını gösteren serum troponin I ve T düzeylerinde de yükselme saptanabilir. Akut dekompanze KY ve ayakta tedavi edilen kompanze olmuş KY hastalarında artan troponin seviyesi, artan ölüm riski ile ilişkilidir (61, 62).

Son iki dekadda, özellikle klinik sunumda bir belirsizlik olduğu durumlarda KY'yi diğer olası tanılardan ayırd etmek için kullanılan önemli bir tanı aracı da B tipi natriüretik peptittir (BNP). B tipi natriüretik ve bunun gibi natriüretik peptitler, ventriküler hipertrofi yada basınç ve hacim artışına bağlı ventriküllerden salgılanır (8). Günümüz kalp yetersizliği tanı ve tedavi yönetiminde önemi büyük olan BNP, hastalığın prognozu hakkında da bilgi vermektedir. B tipi natriüretik peptit ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP) için, KY'yi dışlayan eşik değerleri belirlenmiştir. Dışlama sınır değerleri akut KY veya bilinen KY'li hastaların akut dekompanzasyonu ile başvuranlar ile belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalar arasında farklılık göstermektedir. Akut başlangıçlı veya dekompanse hastalarda, en uygun dışlama alt limit değeri, NT-proBNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Başka bir natriüretik peptit olan mid-regional atriyal (veya A tipi) natriüretik peptitin (MR-proANP) 120 pg/mL'lik dışlama alt limit değerinin, akut tablodaki hastalarda NT-proBNP ve BNP kadar etkin olduğunu gösterilmiştir (63, 64).

Akut olmayan klinik özellikler taşıyan hastalarda uygun dışlayıcı alt limit değeri NT-proBNP için 125 pg/mL ve BNP için 35 pg/mL'dir. Akut olmayan hastalarda BNP ve NT-proBNP'nin KY tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür (65). Natriüretik peptit düzeyleri, atriyal fibrilasyon varlığı, yaş, cinsiyet, renal fonksiyonlar gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca obez hastalarda, yağ hücrelerindeki klirens reseptörlerindeki artışa bağlı olarak daha düşük seviyelerde ölçülmektedir (8).

Kalp yetersizliğini saptamada ve riski değerlendirmede kullanılan diğer biyobelirteçler de tanımlanmış olmasına rağmen günlük pratikte kullanılmamaktadır. Bunlar interlökin reseptör ailesinin bir üyesi olan ST2 ve proadrenomedüllin orta bölge fragmanını içerir (66). Bu iki biyobelirteç de akut dekompanzasyon ve miyokarddaki gerilim ile artar. Aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen ve kardiyak fibrozis ile ilişkilendirilen bir diğer biyobelirteç de Galektin 3'tür. Galektin 3 de BNP gibi hospitalizasyon ve mortalite göstergesi olup mevcut klinik tabloda BNP değerleri ile korelasyon göstermektedir (66, 67).

2.6. İleri Evre Kalp Yetersizliği

İleri evre KY, optimal medikal, cerrahi, veya cihaz tedavisine rağmen ilerleyici veya dirençli KY semptom ve bulgularının bulunması durumu olarak tanımlanır. Genel olarak NYHA IIIb/ IV, sık hospitalizasyon ihtiyacında olan, AHA sınıflandırmasına göre evre D olguları kapsar. Gerçek prevalansı konusunda net veriler olmamakla beraber, kronik KY olgularını kapsayan büyük kayıt çalışmalardan gelen veriler, ileri evre KY prevalansının %5–10 olduğunu göstermektedir(68). EURObservational Research Programme Heart Failure Pilot Survey çalışmasının sonuçları kronik KY'de 1 yıllık mortalitenin %7,2 olduğunu gösterirken, ileri evre KY olgularında 1 yıllık sağkalım %25 olarak bildirilmektedir(2).

İleri evre KY; çeşitli çalışmalarda en sık iki ölçütle, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (genellikle <%35) ve fonksiyonel kapasitenin (NYHA III-IV) düşüklüğü ile tanımlanmıştır(69). Avrupa Kardiyoloji Derneğinin bir alt grubu olan Kalp Yetersizliği Birliği (Heart Failure Association – HFA) 2018 yılında bir durum raporu yayınlayarak daha önce 2007 yılında tanımlanmış ileri evre KY tanımını güncellemiştir. İleri evre KY olan hastalar, toplam KY popülasyonunun yaklaşık %1 ila %10' unu oluşturur. Kalp yetersizliği olan hasta sayısının artması, daha iyi tedavi ve hayatta kalma oranları nedeniyle ileri evre KY yaygınlığı artmaktadır. Kalp nakli veya uzun süreli mekanik dolaşım destek cihazları (MCS) gibi gelişmiş tedavilerin uygun şekilde uygulanmasını kolaylaştırmak için ileri evre KY'nin kapsamlı bir tanımı zorunludur(70). Bu rapora göre ileri evre KY tanımlaması **Tablo 7**' de belirtilmiştir.

Tablo 5. İleri Evre Kalp Yetersizliği Güncel Tanımı

Güncel Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nun önerdiği optimal tedavi rejimi almasına rağmen aşağıdaki kriterlerin tümünün varlığı
1- Persistan ve ciddi KY semptomları (NYHA III ya da IV)
2- Düşük LVEF ≤% 30, izole sağ ventrikül yetersizliği (örn. ARVD), ameliyat edilemeyen ciddi kapak anormallikleri, konjenital kalp anormallikleri, sürekli yüksek (veya artan) BNP veya NT- proBNP değerlerinin eşlik ettiği ciddi diyastolik disfonksiyon veya LV yapısal bozukluğu ile tanımlanan ciddi kardiyak disfonksiyon (ESC KEF-KY kriterlerine göre) gibi tanılardan birine sahip olunması
3- Yüksek doz diüretik ya da diüretik kombinasyonu ile tedavi gerektiren sistemik ya da pulmoner konjesyon oluşması, düşük debi nedeniyle vazoaktif ya da inotropik ajanlar ile tedavi gerekliliği ya da malign aritmi gibi nedenler yüzünden son 12 ay içinde >1 fazla hospitalizasyon ihtiyacının olması
4- Kardiyak kökenli olduğu tahmin edilen egzersiz kapasitesinde ciddi bozulma (Egzersiz yapamama veya düşük 6 MWTD <300 metre veya pVO2 <12-14 mL / kg / dak)
± Yukarıdaki kriterlere ek olarak kalp yetersizliğine bağlı kalp dışı organ hasarı (böbrek yetersizliği, karaciğere yetersizliği, kardiyak kaşeksi) ya da tip 2 pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi. (Bu kriterin tanıda olma zorunluluğu yoktur)

(ARVD; Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi, BNP, B Tipi Natriüretik Peptid, KY; Kalp Yetersizliği, LV; Sol Ventrikül, LVEF, Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, MWTD, 6 dk Yürüme Testi Mesafesi, NT-proBNP; N-Terminal pro B tipi natriüretik peptid, PVO2; Maksimum Egzersiz Oksijen Tüketimi)

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 yılında yayımladığı kılavuzda kalp transplantasyonuna uygun olan ve tıbbi ve kısa süreli cihaz destek tedavisine rağmen iki ayı aşkın süredir ileri semptomları olan son dönem kalp yetersizliğindeki hastalarda semptomları ve sık hastaneye yatışı azaltarak transplantasyona kadar yaşama olasılığını artırmak amacıyla ventrikül destek cihazı yerleştirilmesi Sınıf 1 düzeyinde tavsiye edilmektedir(1). Kılavuzda ventrikül destek cihazı ihtiyacı kriterleri olarak LVEF <%25, max VO2 <12 ml/kg/dk, son bir yılda tetikleyici bir neden olmaksızın kalp yetersizliği nedeni ile üçten fazla hastaneye yatırılma ihtiyacı, intravenöz inotropik ihtiyacı, ventrikül dolum basınçlarının yeterli olmasına rağmen PKKB ≥20 mmHg, sistolik arter kan basıncı ≤80-90 mmHg veya Kardiak İndeks (CI) ≤2 L/dk/m^2) ilerleyici uç-organ hasarı (böbrek ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu) ve RV fonksiyonlarında kötüleşme gösterilmektedir(1).

Mekanik dolaşım desteği uygulanan hastaların ameliyat öncesi ve sonrası verilerinden bir yol haritası çizmek amacıyla 2005 yılında "The Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support" [Mekanik destek tedavisi için çok

merkezli kayıt çalışması (INTERMACS)] data sistemi oluşturulmuştur ve klinikçiler tarafından yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir(71).**(Tablo8)** INTERMACS sınıflaması kullanılarak yapılan çalışmalarda sınıf 1 ve 2'deki hastaların mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bulunmuştur(70).

Tablo 6. INTERMACS Sınıflandırması

Düzey	Klinik Durum	NYHA sınıfı	Mekanik Destek Zamanı
Düzey 1	Şok - preşok	IV	Saatler içinde
Düzey 2	Genel durumda hızlı bozulma	IV	Günler-hafta
Düzey 3	İnotropik destek altında stabil hasta	IV	Haftalar
Düzey 4	İstirahatte semptomatik hasta	Ambulatuvar IV	Haftalar-birkaç ay
Düzey 5	Egzersiz intoleransı	Ambulatuvar IV	Haftalar-aylar
Düzey 6	Sınırlı egzersiz	IIIB	Aylar
Düzey 7	İlerlemiş sınıf III semptom	III	

2.7. Kardiyohepatik Sendrom

Kalp yetersizliği ilerledikçe, uç organ ve iskelet kasının metabolik gereksinimlerini karşılamada artan bir yetersizlik ile karakterizedir. Kalp yetersizliği ve renal fonksiyonlar arasındaki ilişki açıklığa kavuşmuş olsa da aynı şey hepatik fonksiyonlar üzerindeki etkisi yeterince tanımlanmamıştır. Kardiyorenal sendrom gibi kardiyohepatik etkileşime de daha fazla dikkat edilmelidir. Son yapılan çalışmalar sonucunda kardiyorenal sendromların gelişimi ile ilişkili kötü prognostik sonuçlar ve KY'yi tedavi ederken renal hasarı azaltmak için potansiyel çözümler tanımlamıştır (72). Buna karşılık, KY hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu hakkında çok daha az şey bilinmektedir. Ayrıca, KY hastalarında abdominal distansiyon, aralıklı sağ üst kadran rahatsızlığı, bulantı, erken tokluk veya iştahsızlık gibi karaciğerle ilgili semptomlar görülebilir (31). Bu semptomların varlığı, primer kardiyak patolojinin düşünülmesinden ziyade birincil gastrointestinal bir değerlendirmeye yönlendirebilir, böylece yaşamı uzatan müdahalelerin başlangıcında bir gecikme yaratabilir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki (KCFT) anormallikler, KY hastalarında nadir görülen bir bulgu değildir. Bu anormallikler bozulmuş hepatik perfüzyon veya yüksek sağ taraflı kardiyak basınçların bir sonucudur. Ayrıca tedavi esnasında kullanılan ilaçların (bkz. Tablo 9) toksik etkilerine bağlı olarak da gelişebilir (73).

Tablo 7. Kalp Yetersizliğinde Kullanılan Hepatotoksik İlaçlar

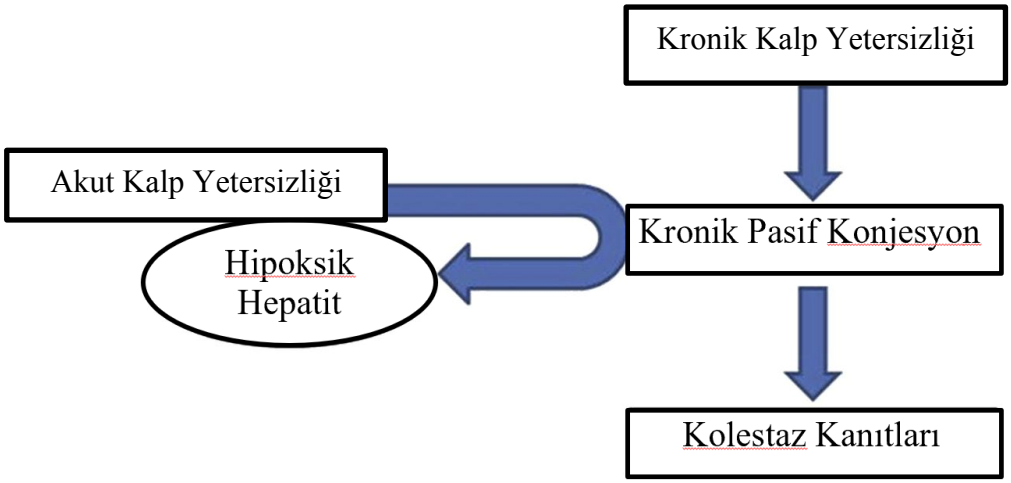
TANI	FARMAKOLOJİK AJAN
Akut hepatosellüler hasar	Aspirin, lisinopril, losartan, statinler
Kronik steatohepatit	Amiodaron
Granülomaztöz hepatit	Diltiazem, hidralazin, prokainamid, kinidin
Kolestaz	ACE inhibitörleri, klopidogrel, irbesartan, amiodaron
Miks hepatit	Kaptopril, verapamil
Otoimmün hepatit	Statinler

ACE = anjiyotensin dönüştürücü enzim

2.7.1. Akut Kardiyojenik Hepatik Hasar

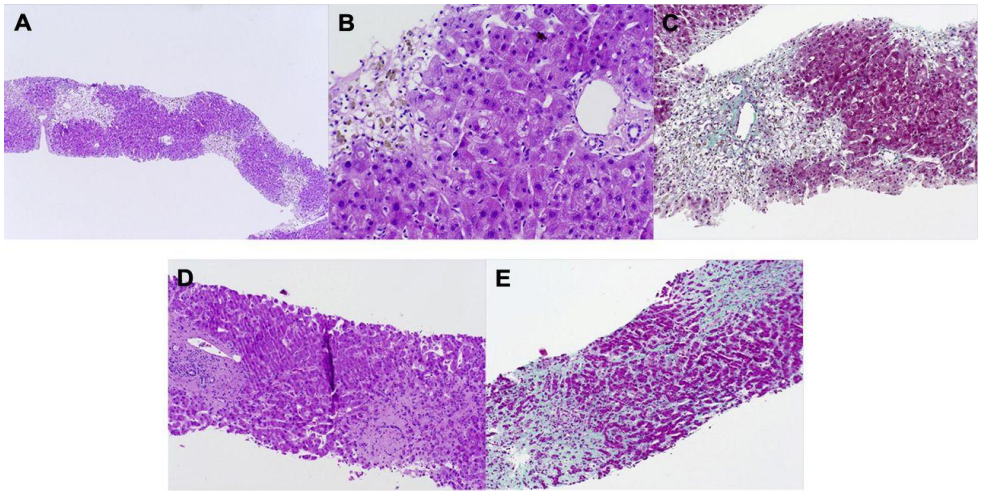
Geçmişte "iskemik hepatit" olarak adlandırılan akut kardiyojenik hepatik hasar (ACLI), kardiyak outputun hepatik hücrelerin metabolik taleplerini karşılamak için yeterli olmadığı, kritik kardiyojenik şoka ilerleyen KY hastalarında sıklıkla tanımlanır. Bununla birlikte karaciğer kan akışında akut bir değişikliğin ACLI gelişiminden sorumlu tek olay olmadığı gösterilmiştir(74).

- **Patofizyoloji:** Akut kardiyojenik hepatik hasarın klinik ve biyokimyasal kanıtı olan hastaların retrospektif bir analizinde tek başına hipotansiyonun akut karaciğer hasarına neden olmadığı anlaşılmıştır (75). Akut kardiyojenik hepatik hasar etiyolojisine yönelik yapılan diğer çalışmalar, ACLI vakalarının çoğunun akut KY, solunum yetmezliği ve septik şok ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Aynı çalışmalar, ACLI hastalarının %39-70' inin altta yatan kronik KY tanısına sahip olduğunu göstermiştir (74, 76). Bu bulgular ACLI' nın tek bir hemodinamik sorundan kaynaklanmadığını, aksine ACLI' nın bozulmuş perfüzyon ile birleşmiş, yüksek hepatik venöz basıncın neden olduğu hepatik konjesyon kombinasyonuyla bağlantılı olduğunu göstermektedir **(Şekil 2)**(8, 77).



Şekil 2. Kardiyohepatik Sendromlar

- **Histopatoloji:** ACLI'nın histolojik ayırt edici özelliği, oksijenasyonun zayıf olduğu merkezi veni çevreleyen nekrozdur (bölge 3) (20). Nekroz, uzamış iskeminin yarattığı etkiyle orta zonal hepatositlere kadar uzanabilir. Böylece nekroz, nadiren orta bölgelerde de görülür **(Şekil.2)** (20, 78).



Şekil 2. Santral Hepatik Ven Etrafındaki Bölge 3 Nekrozu ve Fibrozisi (20)

- **Laboratuvar:** Laboratuar sonuçları tipik olarak, aminotransferaz ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinde normalin 10 ila 20 katı yükseklik; tipik olarak hemodinamik bozulmadan 1 ila 3 gün sonra, kolesistit veya viral etken gibi başka bir

etiyoloji kanıtı olmadan, hızlı bir şekilde oluşur (74, 79). Hemodinamik durumun düzeltilmesi ile bu seviyeler 7 ila 10 gün içinde normale dönmektedir (8, 79).

2.7.2. Kronik Pasif Konjesyon

'Konjestif hepatopati' veya 'hindistan cevizi karaciğeri' olarak da adlandırılan bu durum, uzun süre sağ kalp boşluklarındaki yüksek dolum basınçlarının hepatik venöz sisteme iletilmesiyle ilişkili biyokimyasal ve histolojik değişiklikleri kapsamaktadır (20). Hastalarda asit ya da ayak bileği ödemi olmaksızın aralıklı sağ üst kadran ağrısı, iştahsızlık, bulantı, çabuk doyma gibi yakınmalar olabilir (8, 31).

- **Patofizyoloji:** Kronik konjestif KY'ye sekonder hepatopati 3 ana sürece bağlanır: artmış hepatik venöz basınç, azalmış hepatik kan akışı ve azalmış arteriyel oksijen doygunluğu (78). Yüksek santral venöz basınçlar hepatik venlerden küçük hepatik venüllere iletilir. Bu iletilen basıncın etkisi, karaciğerin pasif tıkanıklığıdır ve böylece hepatik venöz basınç yükselir. Bu durum, oksijen ve besin maddelerinin hepatositlere verilmesini bozar ve sinüzoidal fenestra genişlemesine yol açar (78). Sonuç olarak, hepatosit nekrozu ve protein açısından zengin sıvının Disse aralığına sızmasıyla hepatik konjesyon süreci başlar (20, 78). Bu patofizyolojik süreç subklinik olarak başlasa da bir süre sonra karaciğer kapsülünün gerilmesiyle semptomatik olmaya başlar (31).

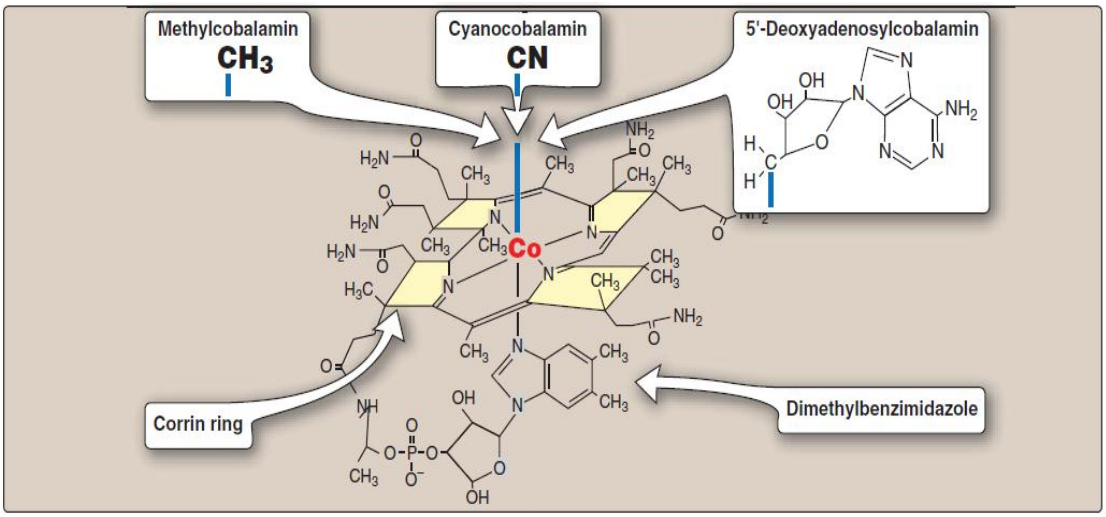
- **Laboratuvar:** Hacimsel aşırı yük kanıtı olan hastalarda, klinik olarak övolemik olan hastalara kıyasla önemli ölçüde yüksek toplam bilirubin seviyeleri gözlemlenmektedir (80). Spesifik olarak total bilirubin değeri, alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) gibi hepatik markırların serum düzeyi; jugüler venöz dolgunluk, ayak bileği ödemi ve triküspit kapak yetersizliği gibi sağ KY bulguları ile bağımsız olarak korelasyon göstermektedir (81). Son çalışmaların ışığı doğrultusunda KCFT ve triküspit kapak yetersizliği arasındaki ilişki ile bağlantılı olarak stabil KY hastalarında; yüksek sağ kardiyak doluş basınçlarının, düşük kardiyak outputa göre KCFT yükselmesine daha fazla katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (82).

2.8. B12 Vitamini (Kobalamin)

B12 vitamini kobalamin adı verilen bir takım bileşiklere verilen genel isimdir (83) . Hemopoetik hücre çoğalmasında, periferik ve santral sinir sisteminin gelişiminde, özellikle de nöronal miyelinizasyonda ve folik asitle birlikte Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) sentezinde koenzim olarak görev alır (83, 84).

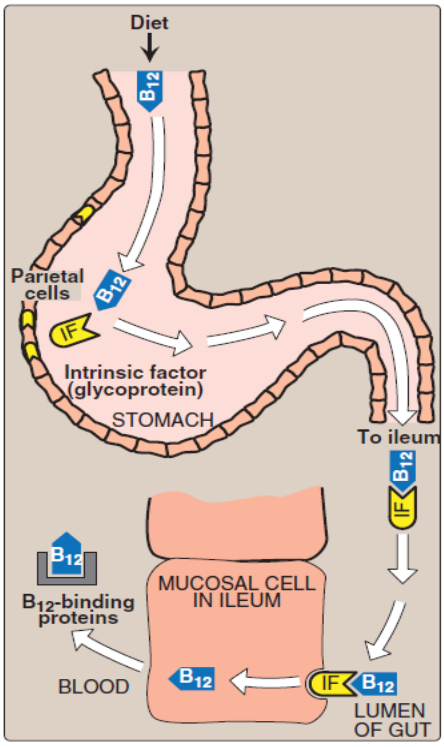
B12 vitamininin esas kaynağı hayvansal besinlerdir. En fazla karaciğer ve böbrekte bulunur (40-50mg/100 g). Ancak et, süt ve süt ürünlerinde de daha az oranda olmak üzere bulunmaktadır. Geviş getiren hayvanların barsak lümenlerindeki mikroorganizmalar tarafından üretilerek bu hayvanların sistemik dolaşımına absorbe edilir. Diğer vitaminlerin aksine bitkiler içinde sentez edilemez. Nötür ve asidik ortamda ısıya dayanıklıdır ve besinin ısıtılması, yapılarını denatüre etmez (83, 85). Karaciğerde depo edilen B12 vitamini yaklaşık olarak 2-3 mg kadardır ve bu miktar 2-4 yıl boyunca vücudun biyokimyasal ihtiyacını karşılayabilir. Erişkin bir bireyin günlük ihtiyacı 1 mg kadardır. Günlük vitamin B12 alımı ve atılımı yüksek oranda denktir. Atılım karaciğer ve böbrek yoluyla olur. Safra içinde barsağa aktarılan vitamin enterohepatik sirkülasyon yardımıyla tama yakını tekrar emilmektedir (83, 86-88)

Molekül ağırlığı 1400 dalton olan kompleks yapıda bir vitamindir. Moleküler yapısında, "korrin" ismi verilen porfirine benzer çekirdek yapısına birleşik nükleotid grubu olmak üzere başlıca bu iki üniteden oluşur (83, 84). Siyanokobalamin, hidroksikobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin şeklinde 4 kobalamin türü bu yapılardaki kimyasal değişimlerle oluşmaktadır (83, 85). Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin stabil bileşiklerdir. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise dokulardaki aktif halleridir (84). Biyokimyasal olarak iki temel reaksiyon için B12 vitamini gereklidir. Bunlar homosisteinin metiyonine retranslasyonu ve bazı aminoasitlerin (izolösin, valin, treonin ve metiyonin) ve çok sayda karbon içeren yağ asitleri parçalanması sonucuda üretilen metilmalonil koenzim A'nın (KoA) izomerleştirilmesidir (88).



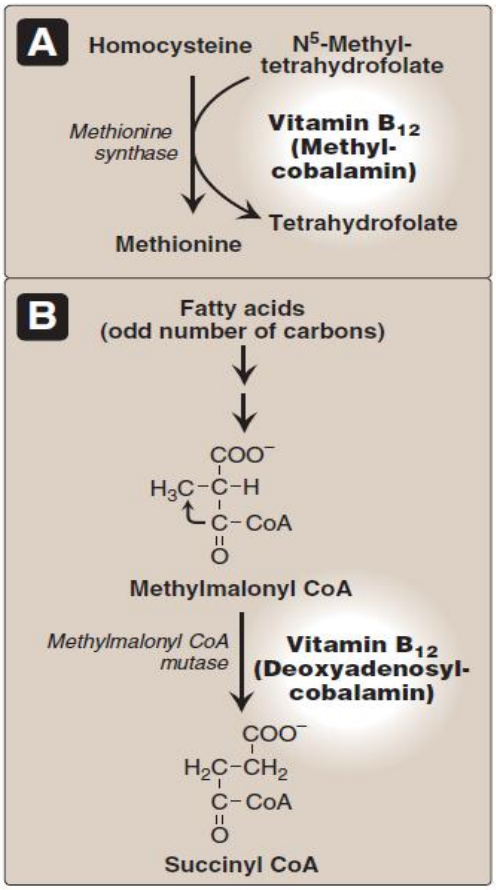
Şekil 3. B12 vitamini moleküler yapısı (88)

B12' nin vücut sıvılarında taşınması üç taşıyıcı proteine bağlıdır: intrinsik faktör, transkobalamin (transkobalamin-II olarak da bilinir) ve haptokorrin (R-protein veya transkobalamin I olarak da bilinir). Bu proteinler aynı yapısal üniteleri içerir ve birer B12 molekülü taşır (89). İntrinsik faktör, B12'nin ileumdaki enterositler üzerinde ifade edilen ve reseptör aracılı endositoz yoluyla ilgili B12 reseptörüne (cubam'a) taşınmasında görevlidir (90-93). İnsanlarda, intrinsik faktör midenin pariyetal hücreleri tarafından sentezlenir (93). Bu taşıyıcı protein, glikozillenmiş spesifik amino asit dizeleri ile gatrointestinal enzimlerden korunduğu düşünülmektedir (93-95). Dolaşımdaki transkobalamin, ileumda emilen B12'nin vücut hücrelerine taşınmasını sağlar (93, 96).



Şekil 4. B12 Vitamini Gastrointestinal Emilimi ve Taşınması (88)

Hücreler için hayati öneme sahip trikarboksilik asit döngüsünün mitokondri matriksinde gerçekleşen reaksiyonlarında görevli süksinil koenzim A' nın oluşumu, B12 vitaminine bağımlıdır. Bu basamak lipid metabolizmasıyla karbonhidrat metabolizmasını birbirine bağlar (97). Çok karbonlu uzun zincirli yağ asitlerinin yıkılımı ile oluşan propiyonil KoA, metilmalonil KoA ya oradan da metilmalonil KoA mutaz enzimi ile süksinil KoA ya dönüştürülür. Metilmalonil KoA mutaz enziminin koenzimi B12 vitaminin aktif formlarından biri olan deoksiadenozilkobalamindir (88, 96, 97). Vitaminin diğer aktif yapısı olan metilkobalamin ise vücutta oluşan ve atreosklerotik özelliği olan homosisteinin metiyonine çevrilmesinde görevli metiyonin sentaz enziminin koenzimi görevindedir (87, 88, 98). Bu tepkime ayrıca eş zamanlı olarak N5-metil-tetrahidrofolatın, tetrahidrofolata redükte edilmesiyle oluşur. B12 vitamini eksikliğinde propiyonat normal olarak metabolize edilemez ve miyelin kılıfı anormal bir yağ kompozisyonuna sahip olur (99). Bu sebeple B12 vitamin eksikliği sıklıkla nöropsikiyatrik belirtilerle kendini gösterir fakat daha ileri eksikliklerde hem homosistein birikimiyle aterosklerotik hastalıklara zemin hazırlarken, kemik iliği fonksiyon kaybına sekonder ise megaloblastik anemi sebebi olmaktadır (85, 100).



Şekil 5. B12 Vitamini ve Metiyonin Sentezindeki Kofaktör Rolü (88)

Vitamin B12 eksiliğinde hematolojik bozukluklar (megaloblastik anemiye bağlı solukluk, taşikardi, takipne), nörolojik bozukluklar (sebebi belirlenemeyen parestezi, kol-bacakta his kaybı, bilişsel değişiklikler, unutkanlık, ataksi) ve yaşlılarda psikiyatrik belirtiler (depresyon, demans) görülebilir (92, 101-104). Dil papillalarında silinme, düzleşme görülebilir (102). Nörolojik ve psikiyatrik bulguların ortaya çıktığı dönemde anemi, makrositoz gibi kan hücrelerindeki değişiklikler hiç olmayabilir. Anemi veya hematolojik bulgular olmadan gelişen sinir sistemine ait semptomlar daha şiddetlidir (105). Homosistein seviyesinin yükselmesinin kardiyovasküler riski ve ateroskleroz riskini artırdığı bilinmektedir (106-108).

2.8.1. B12 Vitamini ve Kalp Yetersizliği Arasındaki İlişki

Karaciğer, B12 vitamini için önemli bir depolama alanıdır ve B12 vitamininin öncelikli kaynağı diyettir. Diyet ile alınan B12 vitamini karaciğer hücreleri tarafından

aktif forma dönüştürülür ve önemli proteinlerin sentezinde koenzim-kofaktör olarak kullanılır. (4). İlk kez 1959 yılında, mitral stenoz, konstrtiktif perikardit ve konjenital kalp hastalığı olan hasta gruplarında plazma B12 düzeylerinin yükseldiği görüldü. Bu hasta gruplarında yapılan post mortem histopatolojik incelemelerde hepatik konjesyonun varlığı saptandı(109). Daha sonra yapılan çalışmalar neticesinde KY hastalarında NYHA fonksiyonel sınıflandırmasına göre hastalığın ciddiyeti ile plazma B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı(110).

Kalp yetmezliğine bağlı oksijenizasyon bozukluğu (hipotansiyon ve mevcut kan oksijen doygunluğunun azalması nedeniyle) ve hepatik konjesyon sonucu hepatosit hasarlanması başlamaktadır. Hepatosit nekrozunun gelişmeye başlaması ile kobalaminin azalmış hücre içine alımı, kobalamin taşıyıcı proteinlerin sentezindeki azalma serum B12 vitamin seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır(3). Dolaşımdaki kobalamin, transkobalamin II (TCII) adı verilen taşıyıcı bir proteine bağlı olarak bulunmaktadır ve membrana bağlı reseptör aracılı yollar ile hepatosit içine taşınmaktadır. Bu reseptörler, hepatositlerin etrafındaki disse aralığını oluşturan vasküler yapıların sinüzoidal endotellerinde yoğun olarak bulunmaktadır(111). Kalp yetmezliğine bağlı gelişen hepatik konjesyonda henüz hepatosit nekrozu gelişmeksizin serum B12 vitamin seviyesinin yükselmesinin temel nedeni kobalaminin hepatositler tarafından geri alımının bozulmasıdır. Hepatik venöz basınçtaki artış ve sinüzoidal konjesyonun oluşturduğu endoteliyal fonksiyon bozukluğunun yanı sıra KY hastalarında serum B12 seviyesi artışını açıklayan başka hipotezler de mevcuttur. Bunlardan biri de hepatik konjesyonun oluşturduğu hücre içi stres sonucu kobalaminin hepatosit içinde depolanmasını sağlayan protein sentezinin azalmasıdır(3). Ayrıca KY evresi ilerledikçe gelişen hepatosit nekrozu ile hücre içinde depolanmış kobalamin de serbest kalarak serum B12 vitamin seviyesinin artmasına neden olmaktadır(112).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Retrospektif Kohort Çalışması

3.2. Çalışma Popülasyonu

Hastanemiz kardiyoloji kliniğine kalp yetersizliği tanısı ile Ocak 2017- Mart 2019 tarihleri arasında başvurmuş olan hastaların kayıtları geriye dönük olarak tarandı. ESC ve AHA Kalp Yetersizliği Kılavuzları' na göre LVEF < %40 esas alınarak DEF-KY tanılı hastalardan KY yönelik değerlendirme aşamasında eş zamanlı olarak hematolojik parametreleri de değerlendirilmiş olan 235 ardışık hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri, komorbid hastalıkları NYHA fonksiyonel sınıfları, klinik bulguları, kullanmakta oldukları medikal tedavi, laboratuvar bulguları, EKG kayıtları, ekokardiyografik incelemeleri, intrakardiyak cihaz anamnezi kayıt altına alındı. Sağ KY tanımı en azından bir tipik semptom (ayak bileği şişliği) veya spesifik bulgu (Juguler venöz dolgunluk veya hepatojuguler reflü) varlığının bulunmasına göre yapıldı.

3.3. Dışlanma Kriterleri

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği bulunan, akut dekompanzasyonla başvuran, inotropik destek bağımlı, son 6 ay içinde akut koroner sendrom geçirmiş olan, akut miyokardit, aktif enfeksiyonu, inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olan, kardiyak kökenli olmayan karaciğer yetersizliği bulunan, periton/hemodiyaliz gerektiren renal yetersizliği bulunan, malignite tanısı olan, gebeler ve son 1 yıl içinde B 12 vitamin replasmanı alan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi.

3.4. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışmamızda ileri evre ve ileri evre olmayan KY hasta gruplarında serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırılması, KY'ye ait parametrelerle serum B12 vitamin düzeylerinin korelasyonu, serum B12 düzeylerinin sağ KY varlığı ve 1 yıllık hastaneye yatış/mortalite ile ilişkilisinin araştırılması amaçlandı.

3.5. Laboratuvar Parametreleri

Eritrosit sayısı, hemoglobin, hematocrit ve otomatik hematoloji analizatörü XE-1200 (Sysmex, Kobe, Japan) ile yapılırken, biyokimyasal ölçümler moleküler bir analizatör (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ile yapılmıştır. B12 düzeyi Cat. No. 04745736-190 kiti kullanılarak ölçülmüştür. (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Germany). Bu kit ile B12 için referans aralık 111-911 pg/mL olarak belirlenmiştir.

3.6. Ekokardiyografik Parametreler

Hastaların sağ kalp kateterizasyonu öncesi yapılmış olan transtorasik ekokardiyografi kayıtları incelendi. Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografik değerlendirmeleri General Electrics Vivid 7 2.5 MHz probu ile Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerilerine uygun olarak yapıldı.

3.7. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 20 paket programı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Ki Kare testi ile, sürekli değişkenler ise Student t testi ve de Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama ± standart sapma (SD) veya medyan (min-max) gösterildi. Serum B12 değerlerinin sağ kalp yetersizliği ve ileri kalp yetersizliğini öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi ile yapıldı. Korelasyon analizinde karşılaştırmalar normal dağılmayan ya da nominal değişkenlerle yapıldığı

için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. 1 yıllık takipte ölümü ön gördürücü etmenleri tespit etmek için lojistik regresyon analizi yapıldı, tek değişkenli analizde ″p″ değeri <0,05 olan değişkenler ile çoklu lojistik regresyon analizi yapıldı.

″p″ değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Takip

Tüm hastaların 1 yıllık takip verileri hastane kayıtları ve Sağlık Bakanlığı kayıtlarından elde edildi. Bu sistemler ile mortalite verilerine ulaşılamayan hastaların kendileri ya da yakınları ile telefon görüşmesi yapılarak gerekli veriler elde edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Populasyonunun Genel Değerlendirilmesi

Çalışmamıza, Ocak 2017 – Mart 2019 tarihleri arasında kliniğimize DEF-KY tanısı nedeniyle başvuran hastaların hastane kayıtları retrospektif taranarak ardışık 235 hasta [%15,3 kadın, medyan yaş 52 (19-77)] dahil edildi. Çalışma hastaları 2018 ESC İleri Evre KY Durum Bildirgesi'ndeki kriterlere göre ileri evre KY olan (n= 165, %70.2)) ve olmayan (n=70, %29.8) hastalar olarak 2 gruba ayrıldı (70). Diyabetes mellitus, HT, AF varlığı, KY etiyolojisi, yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık görülmedi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubundaki 107 hastanın (%45,53) KY etiyolojisinin nedeni koroner arter hastalığı idi. **(Tablo 10)**

Tablo 10. Hastaların Bazal Özellikleri

DEĞİŞKENLER	İleri Evre (-) n: 70	İleri Evre (+) n: 165	p-değeri
Yaş, yıl	52 (21-77)	52 (19-70)	0,606
Kadın cinsiyet, n (%)	14 (20%)	22 (13,3%)	0,194
Hipertansiyon, n (%)	32 (45,7%)	78 (47,3%)	0,827
Diyabetes Mellitus, n (%)	21 (30%)	25 (33,3%)	0,617
İskemik Etiyoloji, n (%)	31 (44,3%)	76 (46,1%)	0,803
Atriyal Fibrilasyon, n (%)	11 (15,7%)	42 (25,5%)	0,102
ICD/CRT, n (%)	49 (70%)	150 (90,9%)	**<0,001**
BİYOKİMYASAL DEĞERLER			
Üre, mg/dl	34 (13-181)	46 (15-139)	**0,002**
Kreatinin, mg/dl	0,8 (0,4-2,4)	1,0 (0,49-3,78)	**<0,001**
GFR, ml/dk/1,73 m²	96 (22-145)	80 (12-192)	**<0,001**
Ürik Asit, mg/Dl	6,4±2,0	7,2±4,4	**0,007**
Sodyum, mEq/L	140 (110-147)	138 (123-147)	**<0,001**
Potasyum, mEq/L	4,6 (3,7-5,6)	4,5 (2,9-5,9)	0,174
AST, U/L	24 (5-551)	24 (9-2167)	**0,031**
ALT, U/L	21 (10-479)	23 (9-2743)	0,067
GGT, U/L	27 (10-632)	57 (12-589)	**<0,001**
LDH, U/L	210 (127-680)	268 (121-4807)	**<0,001**
Direkt bilirubin, mg/dL	0,21 (0,09-2,27)	0,40 (0,07-15,7)	**<0,001**
İndirekt bilirubin, mg/dL	0,48 (0,06-2,14)	0,58 (0,01-23,0)	**0,015**
Albumin, g/L	45 (30-50)	43 (25-52)	**<0,001**
NT-proBNP, ng/L	598 (33-25000)	3236 (82-35000)	**<0,001**

Tablo 10. (Devam) Hastaların Bazal Özellikleri

İLAÇLAR, n (%)			
Beta-bloker	68 (97,1%)	162 (98,2%)	0,636
ACEi/ARB/ARNI	69 (98,6%)	159 (96,4%)	0,677
Digoksin	9 (12,9%)	27 (16,4%)	0,495
MRA	58 (82,9%)	141 (85,5%)	0,613
Furosemid	36 (51,4%)	131 (79,4%)	**<0,001**
İvabradin	5 (7,1%)	13 (7,9%)	0,846
HEMATOLOJİK DEĞERLER			
Hemoglobin, g/dl	14,4 (9,8-15,1)	13,7 (8,3-17,7)	**0,017**
MCV, fL	85,7 (27,1-96,3)	86,0 (68,6-98,6)	0,692
Platelet, x10^3/uL	243 (119-425)	231 (94-600)	0,205
Beyaz küre, x10^3/uL	7,7±1,8	8,8±3,0	**0,008**
Ferritin, µg/L	101 (10-510)	95 (10-1232)	0,831
B12, pg/mL	326 (170-2015)	542 (148-2000)	**<0,001**
Folik asit, ng/mL	8,3 (3,5-17,0)	9,5 (2,3-20)	0,117
DİĞER PARAMETRELER			
Sağ Kalp Yetersizliği, n (%)	15 (21,4%)	105 (63,6%)	**<0,001**
1 yıllık takipte ölüm, n (%)	2 (2,9%)	21 (12,7%)	**0,020**
1 yıllık takipte hospitalizasyon, n (%)	0 (0-4)	2 (0-5)	**<0,001**

(ACEi; Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ALT; Alanin aminotransferaz, ARB; Anjiyotensin reseptör blokeri, ARNI; Anjiyotensin reseptör-Neprilisin inhibitörü, AST; Aspartat transaminaz, GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, GGT; Gama glutamil transferaz, ICD/CRT; İmplante edilebilen kardiyoverter defibrilatör cihaz LDH; Laktat dehidrogenaz, MCV; Ortalama hücre hacmi, MRA; Mineralokortikoid reseptör antagonisti, NT-proBNP; N terminal pro B tipi natriüretik peptid)

*p değeri ≤0,05

Diyabet varlığı, HT, AF, KY etiyolojisi, yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık görülmedi (p>0,05). İleri evre KY grubunda implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör cihaz (ICD/CRT-D) varlığı, ileri evre olmayan KY hastalarından daha fazla saptanmıştır [150 (%90,9) vs. 49 (%70), p<0,001]. İleri evre KY hasta grubunun kreatinin değerleri diğer grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek saptandı [1,0 (0,49 -3,78) vs. 0,8 (0,4 -2,4), p<0,001]. Aynı şekilde ileri evre KY hasta grubunda GFR değeri daha düşük saptandı [80 (12 -192) vs. 96 (22 -145) ml/dk/1,73 m^2, p<0,001]. Genel olarak böbrek fonksiyon testlerinin ileri evre KY grubunda daha kötü olduğu görüldü. İleri evre KY grubunda biyokimyasal parametrelerden sodyumun, ileri evre olmayan gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı [138mEq/L (123 -147) vs. 140mEq/L (110 -147), p<0,001]. Bir diğer parametre olan Ürik Asit, ileri evre KY grubunda daha yüksek saptandı [7,2 ± 4,4mg/dl vs. 6,4 ± 2,0mg/dl, p<0,007].**(Tablo 10)**

Karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildiğinde direkt bilirubin ve indirekt bilirubin, ileri evre KY grubunda ileri evre olmayan KY hasta grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı [0,40mg/dL (0,07-15,7) vs. 0,21mg/dL (0,09-2,27), p<0,001; 0,58mg/dL (0,01-23,0) vs. 0,48mg/dL (0,06-2,14), p=0,015]. İleri evre KY grubunda AST ve GGT değerleri, ileri evre olmayan gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksek saptandı [24 U/L(9-2167) vs. 24U/L (5-551), p=0,031; 57U/L (12-589) vs. 27U/L (10-632), p<0,001]. Karaciğer hasarını gösteren parametrelerden biri olan LDH, ileri evre KY hasta grubunda ileri evre olmayan gruba göre daha yüksek saptandı [268 U/L (121-4807) vs. 210U/L (127-680), p<0,001]. Ayrıca ileri evre KY grubunun albümin değeri daha düşük saptandı [43g/L (25-52) vs. 45g/L (30-50), p<0,001]. **(Tablo 10)**

Her iki grubun aldığı tedavi rejimlerine bakıldığında diüretik kullanımı, ileri evre KY grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu [131 hasta (%79,4) vs. 36 hasta (%51,4), p<0,001]. **(Tablo 10)**

Hematik parametrelerden hemoglobin değeri, ileri evre KY grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı [13,7g/dL (8,3 -17,7) vs. 14,4 g/dL (9,8 -15,1), p<0,001]. **(Tablo 10)**

Ekokardiyografik veriler incelendiğinde ileri evre KY hasta grubunun ortanca EF değeri, ileri evre olmayan hasta grubundan daha düşük saptandı [%20 (10-29) vs. %33 (31-39), p<0,001]. Aynı şekilde sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ve sol atriyum (LA) çapı ileri evre KY grubunda daha geniş saptandı [66mm (41-105) vs. 57mm (43-69), p<0,001; 48mm (35-101) vs. 42mm (40-59), p<0,001]. RV fonksiyonlarının ekokardiyografik göstergelerinden biri olan TAPSE değeri, ileri evre KY grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı [19mm (8-24) vs. 15mm (7-26), p<0,001]. Ekokardiyografik ve klinik bulgular beraber değerlendirildiğinde ileri evre KY hastalarında eşlik eden sağ KY varlığı, diğer grup ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu [105 hasta (%63,6) vs. 15 hasta (%21,4), p<0,001]. **(Tablo11)**

Tablo 8. Ekokardiyografik Değerlerin Karşılaştırılması

	İleri Evre (-)	**İleri Evre (+)**	0,189
EF, %	33 (31-39)	20 (10-29)	**<0,001**
LVEDD, mm	57 (43-69)	66 (41-105)	**<0,001**
LA, mm	42 (40-59)	48 (35-101)	**<0,001**
SPAB, mmHg	33 (20-65)	45 (22-85)	**<0,001**
TAPSE, mm	19 (8-24)	15 (7-26)	**<0,001**

(EF; Ejeksiyon Fraksiyonu, LA; Sol Atriyum Çapı, LVEDD; Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, SPAB; Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, TAPSE; Triküspit Anüler Düzlemin Sistolik Hareketi)

*p değeri ≤0,05

Çalışmaya dahil edilen hastaların 120'sinde (%51,1) sağ KY mevcuttu. Sağ KY eşlik eden ve etmeyen hastalar karşılaştırıldığında B12 değeri; sağ KY olan grupta olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu [616 pg/ml (148-2000) vs. 336 pg/ml (170-2015), p<0,001].

1 yıllık takipte hospitalize olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, B12 değeri hastaneye yatan grupta anlamlı derecede yüksek çıktı [542 pg/ml (148-2000) vs. 314 pg/ml (170-2015), p<0,001]. 1 yıllık takipte ölen hastalarla hayatta kalan hastalar karşılaştırıldığında B12, ölen grupta hayatta kalanlara göre daha yüksek bulundu [909 pg/ml (587-2000) vs. 400 pg/ml (148-2015), p<0,001].

Yapılan "Pearson" korelesyon analizinde tüm grupta serum B12 vitamin düzeyleri ile anlamlı orta ve yüksek düzeyde korelasyon tespit edilen klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri **Tablo 12**'de belirtilmiştir.

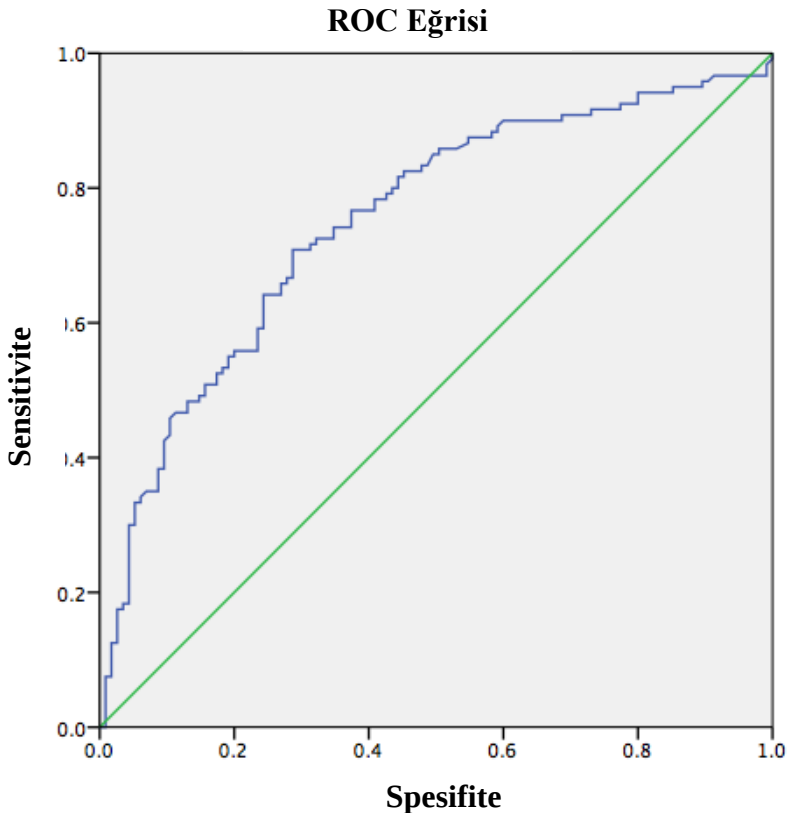
Tablo 9. Tüm Kohortta B12 Vitamin Düzeyinin Klinik, Ekokardiyografik ve Diğer Biyokimyasal Değişkenler ile Korelasyonu

	R	p-değeri
NT-proBNP, pg/dL	0,655	**<0,001**
Albumin, g/L	-0,377	**<0,001**
İndirekt Bilirubin, mg/dL	0,336	**<0,001**
Direkt Bilirubin, mg/dl	0,508	**<0,001**
LDH, U/L	0,492	**<0,001**
GGT, U/L	0,586	**<0,001**
AST, U/L	0,465	**<0,001**
TAPSE, mm	-0,423	**<0,001**
SPAB, mmHg	0,397	**<0,001**
Son 1 Yılda Hospitalizasyon	0,391	**<0,001**

(AST; Aspartat transaminaz, GGT; Gama glutamil transferaz, LDH; Laktat dehidrogenaz, NT-proBNP; N terminal pro B tipi natriüretik peptid, SPAB; Sistolik Pulmoner Arter Basıncı, TAPSE; Triküspit Anüler Düzlemin Sistolik Hareketi)

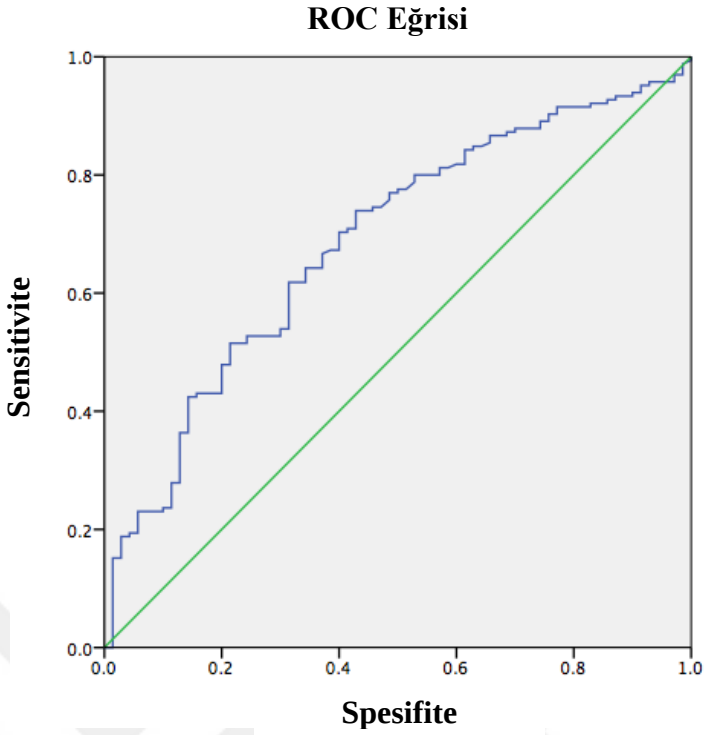
*p değeri ≤0,05

Sağ KY öngörmede, en doğru B12 değerini bulmak için ROC analizi yapıldığında B12'nin 414 pg/dL eşik değerinin uygun sensitivite (%72,5) ve spesifite (%67,8) değerine sahip olduğu bulundu (EAA: 751, %95 GA 0,688-0,814, p<0.001). **(Şekil 7)** (EAA; Eğri altında kalan alan, GA; Güvenlik aralığı)



Şekil 6. B12 Sağ KY Öngördürmede ROC Eğrisi

İleri evre KY öngörmede, en doğru B12 değerini bulmak için ROC analizi yapıldığında B12'nin 370 pg/dL eşik değerinin uygun sensitivite (%70,3) ve spesifite (%60) değerine sahip olduğu bulundu (EAA: 686, %95 GA 0,613-0,758, p<0.001). **(Şekil 8)**(EAA; Eğri altında kalan alan, GA; Güvenlik aralığı)



Şekil 8. B12 İleri Evre KY Öngördürmede ROC Eğrisi

Tablo 10. Mortalite Öngördürücüleri

	Tek Değişkenli			Çok değişkenli		
	Odds oranı	**95% Güven Aralığı**	**p-değeri**	**Odds oranı**	**95% Güven Aralığı**	**p-değeri**
Yaş, yıl	1,024	0,982-1,067	0,262			
Erkek cinsiyet	0,617	0,213-1,782	0,372			
DM	3,075	1,281-7,379	**0,012**	4,056	1,163-14,152	**0,028**
HT	1,269	0,539-3,003	0,588			
AF varlığı	1,579	0,613-4,067	0,344			
İskemik etiyoloji	1,108	0,468-2,622	0,816			
Son 1 yılda hospitalizasyon	8,090	1,066-61,409	**0,043**	1,509	0,126-18,036	0,745
EF, %	0,882	0,821-0,948	**0,001**	0,957	0,871-1,051	0,359
TAPSE, mm	0,750	0,657-,856	**<0,001**	0,770	0,622-0,953	**0,016**
Hemoglobin, g/dl	0,675	0,528-0,863	**0,002**	0,825	0,561-1,212	0,326
Sodyum, mEq/L	0,975	0,943-1,007	0,126			
GFR, ml/dk/1,73m^2	0,986	0,969-1,004	0,117			
Ürik asit, mg/dL	1,010	1,002-1,029	**0,046**	1,117	1,008-1,237	**0,034**
Albümin, g/L	0,836	0,775-0,903	**<0,001**	0,927	0,829-1,038	0,188
B12, pg/dL	1,003	1,002-1,004	**0,001**	1,003	1,001-1,005	**0,004**
AST, U/L	1,002	1,000-1,003	**0,005**	0,997	0,994-1,000	**0,035**
GGT, U/L	1,005	1,002-1,008	**0,002**	1,001	0,996-1,005	0,829
Direkt bilirubin, mg/dl	1,713	1,249-2,351	**0,001**	0,965	0,667-1,397	0,852
LDH, U/L	1,004	1,002-1,007	**0,001**	1,003	1,000-1,006	**0,024**

(AF; Atriyal fibrilasyon, AST; Aspartat transaminaz, DM; Diyabetes mellitus, EF; Ejeksiyon fraksiyonu, GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, GGT; Gama glutamil transferaz, HT; Hipertansiyon, LDH; Laktat dehidrogenaz, TAPSE; Triküspit Anüler Düzlemin Sistolik Hareketi)

*p ≤ 0,05

Ölümün bağımlı değişken seçildiği ve tek değişkenli analizde $p<0.1$ olan değişkenlerin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, diyabet varlığı, TAPSE, ürik asit, B12, AST ve LDH düzeylerinin 1 yıllık mortaliteyi öngördürücü bağımsız etmenler olduğu tespit edildi. **(Tablo 13)**

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kalp yetersizliği progresif bir hastalıktır, mortalite ve morbidite değerlendirilmesi söz konusu olduğunda hangi hastaların yüksek ölüm riskine sahip olduklarını tahmin etmek zordur. Kalp yetersizliğinde mortalitenin göstergelerinden ileri yaş, DM, yüksek BNP ve NT-proBNP değerleri, düşük LVEF, NYHA sınıflandırmasına göre kötü fonksiyonel kapasite gibi birçok parametre olmasına rağmen yeterli değildir(1, 63). Bu nedenle hastalığın prognozunu öngördürebilecek ve yüksek mortalite olasılığına sahip hastaları daha iyi gösterebilecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda bu hastalara erken dönemde etkili bir tedavi başlanıp bu tedavinin etkinliğinin takip edilmesini sağlayacak yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen DEF-KY olan 235 hasta, 2018 ESC İleri Evre KY Durum Bildirgesi'ndeki kriterlere göre değerlendirildiğinde hastaların 165'i (%70,2) ileri evre KY hastasıydı. Hastaların bazal özellikleri değerlendirildiğinde yaş, cinsiyet, HT, DM, iskemik etiyoloji, AF açısından 2 grup arasında fark izlenmezken, ICD/CRT bulunma oranı ileri evre grupta daha fazlaydı. İleri evre grubunda LVEF değeri tüm hastalarda ICD/CRT endikasyonu olacak şekilde düşüktü, buna karşılık ileri evre olmayan hasta grubunda EF değerine göre ICD/CRT endikasyonu olmayan hastalar bulunduğu gibi, endikasyon dahilinde olsa bile ICD/CRT implantasyonunu kabul etmemiş hastalar mevcuttu.

Çalışmamızda düşük EF'li KY hastalarında hastalığın evresinin ilerlemesiyle B12 vitamin düzeylerinin ilişkisini değerlendirdik. İleri evre KY bulunan hastalarda hastalığın daha erken evresindekilere göre B12 vitamin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Anemi, KY'de %4-%61 prevelans ile sık karşılaşılan komorbid bir durumdur(113). Anemi varlığı azalmış sağ kalım ve KY nedenli hastaneye yatış için prognostik bir göstergedir. Aneminin en sık formu demir eksikliği olarak karşımıza çıkmaktadır(114). Diğer anemi nedenlerinden B12 ve Folik Asit gibi vitamin eksiklikleri, KY'de demir eksikliğine göre daha az çalışılmış parametreler olup, teorik

olarak KY hastalarında artmış beslenme bozukluğuna bağlı olarak bu vitaminlerin de eksikliklerinin gelişmesi beklenebilir. Ancak Argan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada normal bireylerle karşılaştırıldığında serum B12 vitamin düzeylerinin, KY olan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (6). Aynı çalışmada sağ KY eşlik eden hastalarda serum B12 vitamin düzeylerinin bizim çalışmamızdakine benzer şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Argan ve arkadaşları RV yetersizliği ile serum B12 vitamin düzeylerinin ilişkisini direkt olarak gösterememişlerse de serum B12 vitamin düzeylerinin, artmış direkt bilirubin düzeyleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir ve dolaylı olarak subklinik kardiyohepatik sendromun bir bulgusu olabileceği yorumuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyonlarını ele aldığımızda ileri evre KY hastalarında albümin düzeyi daha düşükken, diğer karaciğer ve kolestaz enzimleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Karaciğer kütlesel olarak total vücut ağırlığının %2,5'unu oluşturmasına rağmen kardiyak debinin %25'ini almaktadır. Kalp yetersizliğinde hastalığın progresyonuna bağlı olarak karaciğer farklı hasar mekanizmalarıyla etkilenmektedir. Literatürde ileri evre KY'de konjestif hepatopati insidansı %15-%65 oranında bildirilmektedir(115). Karaciğer, aynı zamanda diyetle alınan B12 vitamini için önemli bir depolama alanıdır(4). Karaciğerde gelişen konjesyona bağlı olarak karaciğer enzimleri yanı sıra serum B12 vitamin düzeylerinin de etkilendiğine dair veriler literatürde mevcuttur. İlk kez 1959 yılında, mitral stenoz, konstrtiktif perikardit ve konjenital kalp hastalığı olan hasta gruplarında hepatik konjesyona bağlı olarak plazma B12 düzeylerinin yükseldiği görüldü(109). Daha sonra KY hastalarında NYHA fonksiyonel sınıflandırmasına göre hastalığın ciddiyeti ile plazma B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı(110). Zafarullah ve arkadaşlarının dekompanze KY ile hospitalize edilen hastaların dahil edildiği çalışmasında; biventriküler yetersizliğin bulunduğu hastalarda serum kobalamin düzeylerinin ilk yatış esnasında yüksek olduğu ve tedavi sonrası taburculukta serum kobalamin düzeylerinin %30 oranında düştüğü gösterilmiştir(116). Bizim çalışmamızda ileri evre KY grubundaki hastalarda karaciğer ve kolestatik enzimlerle birlikte B12 vitamin düzeylerinin de yüksek olduğu, yine ileri evre olan grupta klinik sağ KY sıklığının daha fazla olduğu gösterildi. Ayrıca çalışmamızda B12

vitamin düzeyi karaciğer enzimlerinden AST, LDH, GGT, direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi. İleri evre olan grupta ek olarak, NT-proBNP düzeyi de daha yüksekti. Dolayısıyla bu grupta konjesyonun daha fazla olduğunu ve hepatik konjesyona sekonder kobalaminin hepatositler tarafından geri alımının bozulması veya hücre içi stres sonucu kobalaminin hepatosit içinde depolanmasını sağlayan protein sentezinin azalması gibi mekanizmalar üzerinden bu hastalarda serum B12 vitamin düzeyinin yükselmiş olabileceğini düşünüyoruz (3). Ek olarak ileri evre KY grubunda karaciğerin KY'ye bağlı hasarlanması, hepatosit apopitozu ve nekrozunun gelişmeye başlaması ile kobalaminin azalmış hücre içine alımı, hücre içi depolanmasını ve taşınmasını sağlayan proteinlerin sentezindeki azalma serum B12 vitamin seviyesinin yükselmesine neden olmaktadır(3, 112). Ayrıca KY evresi ilerledikçe gelişen hepatosit nekrozu ile hücre içinde depolanmış kobalamin de serbest kalması serum B12 vitamin seviyesinin artmasıyla sonuçlanabilir(112). Daha önce yapılan çalışma verilerinde de olduğu gibi KY ciddiyeti ve serum B12 vitamin seviyeleri pozitif korelasyon göstermektedir(110). Bizim çalışmamızda B12'nin 370 pg/dL eşik değerinin %70,3 sensitivite ve %60 spesifite değeriyle ileri evre KY'yi öngördürdüğünü tespit ettik. Düşük EF'li KY hastalarında evre ilerledikçe sağ KY sıklığı da artmaktadır. Yine çalışmamızda B12 vitamini 414 pg/dL eşik değerinin %72,5 sensitivite ve %67,8 spesifite değeri ile sağ KY'yi de öngördürdüğünü ortaya koyduk.

Literatürde KY olan hastalarda serum B12 vitamini ile mortalite ilişkisi de araştırılmıştır. Van der Wal ve ark. tarafından kronik KY'de B12 ve Folat seviyesine yönelik yapılan çalışmada serum B12 düzeyinin mortalite ile bağımsız ilişkisi tespit edilememiştir(5). Argan ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde serum B12 vitamin düzeyi ile ölüm arasındaki ilişki ortaya konamamıştır(6). Bizim çalışmamızda ise önceki çalışmalardan farklı olarak B12 vitamini, ölümün bağımlı değişken seçildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 1 yıllık tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördürücü bağımsız etmenlerden biri olarak tespit edildi.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın birkaç kısıtlılığı vardı. Öncelikle retrospektif bir çalışma olması en önemli kısıtlılıklarından biriydi. Çalışmaya dahil edilen ileri evre olan ve olmayan gruplardaki hasta sayısı göreceli olarak düşüktü. Hastaların son 1 yılda B12 vitamin replasman tedavisi almadıkları bilinse de diyet alışkanlıkları bilinmiyordu. Çalışma hastalarımızda rutin olarak homosistein çalışılmamıştı. Herrmann ve ark. tarafından yapılan çalışmada kronik KY olan hastaların B12 vitamin düzeyi ve kan homosistein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine aynı çalışmada homosistein düzeyi ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(117). Çalışma hastalarının B12 vitamin ve NT-proBNP'leri ile eş zamanlı kan homosistein düzeyleri de çalışılmış olsaydı, homosistein düzeyi ve hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi çalışmamızı güçlendirebilirdi. Hastaların görüntüleme yöntemleri ile karaciğer incelemesinin olmaması da çalışma kısıtlılıklarından biridir. Görüntüleme yöntemleri ile subklinik hepatik konjesyonu saptanan hastalardaki B12 vitamin düzeyi ve görüntüleme bulgusu arasındaki ilişkinin bilinmesi çalışmamıza anlam katardı.

Sonuç olarak, KY hastalarında hastalığın evresinin ilerlemesiyle artan konjesyon ve sağ KY'ye bağlı olarak serum B12 vitamin düzeyleri artmaktadır. Kalp yetersizliğinde serum B12 vitamin düzeyleri mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olarak prognoz açısından bilgi verebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European heart journal. 2016;37(27):2129-200.
2. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European journal of heart failure. 2013;15(7):808-17.
3. Baker H, Leevy CB, DeAngelis B, Frank O, Baker ER. Cobalamin (vitamin B12) and holotranscobalamin changes in plasma and liver tissue in alcoholics with liver disease. Journal of the American College of Nutrition. 1998;17(3):235-8.
4. Carmel R. Cobalamin (vitamin B12). Modern nutrition in health and disease. 2006;10:482-97.
5. van der Wal HH, Comin-Colet J, Klip IT, Enjuanes C, Beverborg NG, Voors AA, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in chronic heart failure. Heart. 2015;101(4):302-10.
6. Argan O, Ural D, Karauzum K, Bozyel S, Aktas M, Karauzum IY, et al. Elevated levels of vitamin B12 in chronic stable heart failure: a marker for subclinical liver damage and impaired prognosis. Therapeutics and clinical risk management. 2018;14:1067.
7. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. Nature Reviews Cardiology. 2016;13(6):368-78.
8. Lilly LS, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine: Elsevier Health Sciences; 2012.
9. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137-46.
10. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure:

lessons learned from hospitalized heart failure registries. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(12):1123-33.

11. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Vartiainen E, et al. Sex-specific epidemiology of heart failure risk and mortality in Europe: results from the BiomarCaRE Consortium. JACC: Heart Failure. 2019;7(3):204-13.
12. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-e239.
13. Degertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoðlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2012;40(4):298-308.
14. Killip III T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. The American journal of cardiology. 1967;20(4):457-64.
15. Forrester JS, Diamond GA, Swan H. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. The American journal of cardiology. 1977;39(2):137-45.
16. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. Manual of cardiovascular medicine: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
17. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, De Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. Cardiovascular diabetology. 2003;2(1):1.
18. Mehta P, Dubrey S. High output heart failure. QJM: An International Journal of Medicine. 2009;102(4):235-41.
19. Leonard BL, Smaill BH, LeGrice IJ. Structural remodeling and mechanical function in heart failure. Microscopy and Microanalysis. 2012;18(1):50-67.
20. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2017.

21. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. New England Journal of Medicine. 1999;341(17):1276-83.
22. Hall JE. Guyton & Hall Physiology Review E-Book: Elsevier Health Sciences; 2015.
23. Pieske B, Maier LS, Bers DM, Hasenfuss G. Ca2+ handling and sarcoplasmic reticulum Ca2+ content in isolated failing and nonfailing human myocardium. Circulation research. 1999;85(1):38-46.
24. Hidalgo C, Granzier H. Tuning the molecular giant titin through phosphorylation: role in health and disease. Trends in cardiovascular medicine. 2013;23(5):165-71.
25. Rengo G, Pagano G, Filardi PP, Femminella GD, Parisi V, Cannavo A, et al. Prognostic value of lymphocyte G protein-coupled receptor kinase-2 protein levels in patients with heart failure. Circulation research. 2016;118(7):1116-24.
26. Brower GL, Gardner JD, Forman MF, Murray DB, Voloshenyuk T, Levick SP, et al. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. European Journal of Cardio-thoracic surgery. 2006;30(4):604-10.
27. Deschamps AM, Spinale FG. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. Current opinion in cardiology. 2005;20(3):211-6.
28. Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. Journal of the American College of cardiology. 2009;54(5):375-85.
29. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome:'Guyton revisited'. European heart journal. 2005;26(1):11-7.
30. Adams Jr KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). American heart journal. 2005;149(2):209-16.
31. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in

primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124(25):2865-73.

32. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, Zannad F, Krasa HB, Burnett JC, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. Jama. 2008;299(22):2656-66.
33. Davie A, Francis C, Love M, Caruana L, Starkey I, Shaw T, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ: British Medical Journal. 1996;312(7025):222.
34. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter–defibrillator for congestive heart failure. New England Journal of Medicine. 2005;352(3):225-37.
35. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, Stamos TD, Albasha K, Parrillo JE, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. The American journal of medicine. 2002;112(6):437-45.
36. Lozo M, Lozo Vukovac E, Ivancevic Z, Pletikosic I. Phantom tumor of the lung: localized interlobar effusion in congestive heart failure. Case reports in cardiology. 2014;2014.
37. Mor-Avi LRBL, Ernande VAJAA. L Flachskampf FA Foster E Goldstein SA Kuznetsova T et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):e14-39.
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2009;10(2):165-93.
39. Armstrong WF, Ryan T. Feigenbaum's echocardiography: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

40. Hamdan A, Shapira Y, Bengal T, Mansur M, Vaturi M, Sulkes J, et al. Tissue Doppler imaging in patients with advanced heart failure: relation to functional class and prognosis. The Journal of heart and lung transplantation. 2006;25(2):214-8.
41. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(7):618-24.
42. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2010;23(7):685-713.
43. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, Bertaux G, Bouchot O, Aho LS, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. European journal of heart failure. 2014;16(6):648-54.
44. Malhotra R, Bakken K, D'Elia E, Lewis GD. Cardiopulmonary exercise testing in heart failure. JACC: Heart Failure. 2016;4(8):607-16.
45. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(15):1407-24.
46. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance. Current heart failure reports. 2015;12(4):276-83.
47. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, Kanzaki H, Hasegawa T, Takahama H, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. European journal of heart failure. 2013;15(2):166-75.
48. Haneder S, Kucharczyk W, Schoenberg SO, Michaely HJ. Safety of magnetic resonance contrast media: a review with special focus on nephrogenic systemic fibrosis. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2015;24(1):57-65.

49. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, Dabrowski R, Waclawiw MA, Petrie MC, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(19):2092-100.
50. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. European heart journal. 2019;40(2):87-165.
51. Nishimura RA, Carabello BA. Hemodynamics in the cardiac catheterization laboratory of the 21st century. Circulation. 2012;125(17):2138-50.
52. Grossman W. Grossman's cardiac catheterization, angiography, and intervention: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
53. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(8):768-77.
54. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. Jama. 2007;297(12):1319-31.
55. Pereira AF, Simões do Couto F, de Mendonça A. The use of laboratory tests in patients with mild cognitive impairment. Journal of Alzheimer's Disease. 2006;10(1):53-8.
56. Kjeldsen K. Hypokalemia and sudden cardiac death. Experimental & Clinical Cardiology. 2010;15(4):e96.
57. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. Journal of cardiac failure. 2007;13(8):599-608.
58. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleśkowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. European heart journal. 2014;35(36):2468-76.

59. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Rationale and design of Ferinject® Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. European journal of heart failure. 2009;11(11):1084-91.
60. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. ESC heart failure. 2014;1(1):52-8.
61. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation. 2003;108(7):833-8.
62. Peacock IV WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. New England Journal of Medicine. 2008;358(20):2117-26.
63. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. Bmj. 2015;350:h910.
64. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Internal medicine journal. 2008;38(2):101-13.
65. Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. European journal of heart failure. 2008;10(9):824-39.
66. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. New England Journal of Medicine. 2008;358(20):2148-59.

67. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. European journal of heart failure. 2009;11(9):811-7.
68. Nalbantgil S, Çavuþoðlu Y, Akdeniz B, Altay H, Çelik A, Engin Ç, et al. Guide on advanced heart failure. 2018;1(1):1-79.
69. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Defining advanced heart failure: a systematic review of criteria used in clinical trials. Journal of cardiac failure. 2016;22(7):569-77.
70. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure. 2018;20(11):1505-35.
71. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, et al. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. The Journal of heart and lung transplantation. 2008;27(10):1065-72.
72. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(10):1987-96.
73. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. Journal of the American College of Cardiology. 2013;61(24):2397-405.
74. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. Medicine. 2003;82(6):392-406.
75. Seeto RK, Fenn B, Rockey DC. Ischemic hepatitis: clinical presentation and pathogenesis. The American journal of medicine. 2000;109(2):109-13.
76. Raurich JM, Llompart-Pou JA, Ferreruela M, Colomar A, Molina M, Royo C, et al. Hypoxic hepatitis in critically ill patients: incidence, etiology and risk factors for mortality. Journal of anesthesia. 2011;25(1):50-6.

77. Henrion J, Descamps O, Luwaert R, Schapira M, Parfonry A, Heller F. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. Journal of hepatology. 1994;21(5):696-703.
78. Giallourakis CC, Rosenberg PM, Friedman LS. The liver in heart failure. Clinics in liver disease. 2002;6(4):947-67.
79. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yeshurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. American heart journal. 2000;140(1):111-20.
80. Allen LA, Felker GM, Pocock S, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. European journal of heart failure. 2009;11(2):170-7.
81. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, Pachinger O, Frick M, Ulmer H. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. European journal of clinical investigation. 2012;42(2):153-63.
82. Lau GT, Tan HC, Kritharides L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. American Journal of Cardiology. 2002;90(12):1405-9.
83. Miller JW, Garrod MG, Allen LH, Haan MN, Green R. Metabolic evidence of vitamin B-12 deficiency, including high homocysteine and methylmalonic acid and low holotranscobalamin, is more pronounced in older adults with elevated plasma folate. The American journal of clinical nutrition. 2009;90(6):1586-92.
84. Romine MF, Rodionov DA, Maezato Y, Anderson LN, Nandhikonda P, Rodionova IA, et al. Elucidation of roles for vitamin B12 in regulation of folate, ubiquinone, and methionine metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017;114(7):E1205-E14.
85. Ali R. B12 vitamini: Anemiden vasküler sorunlara. II. Hematoloji İlk Basamak Kursu Eğitim Kitabı. 2002;25:47-51.
86. Devlin TM. Textbook of biochemistry: with clinical correlations: Wiley-Liss Hoboken, NJ; 2006.

87. Geller M, Oliveira L, Nigri R, Mezitis SG, Ribeiro MG, da Fonseca AdS, et al. Vitamins and Minerals. 2017.
88. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Biochemistry: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
89. Mathews F, Gordon M, Chen Z, Rajashankar K, Ealick S, Alpers D, et al. Crystal structure of human intrinsic factor: Cobalamin complex at 2.6-Å resolution. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007;104(44):17311-6.
90. Wuerges J, Garau G, Geremia S, Fedosov SN, Petersen TE, Randaccio L. Structural basis for mammalian vitamin B12 transport by transcobalamin. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(12):4386-91.
91. Birn H, Verroust PJ, Nexø E, Hager H, Jacobsen C, Christensen EI, et al. Characterization of an epithelial~ 460-kDa protein that facilitates endocytosis of intrinsic factor-vitamin B12 and binds receptor-associated protein. Journal of Biological Chemistry. 1997;272(42):26497-504.
92. Kozyraki R, Kristiansen M, Silahtaroglu A, Hansen C, Jacobsen C, Tommerup N, et al. The human intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin: molecular characterization and chromosomal mapping of the gene to 10p within the autosomal recessive megaloblastic anemia (MGA1) region. Blood, The Journal of the American Society of Hematology. 1998;91(10):3593-600.
93. Nielsen MJ, Rasmussen MR, Andersen CB, Nexø E, Moestrup SK. Vitamin B 12 transport from food to the body's cells—a sophisticated, multistep pathway. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. 2012;9(6):345-54.
94. Gordon M, Hu C, Chokshi H, Hewitt J, Alpers D. Glycosylation is not required for ligand or receptor binding by expressed rat intrinsic factor. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 1991;260(5):G736-G42.
95. Drennan CL, Huang S, Drummond JT, Matthews RG, Lidwig M. How a protein binds B12: A 3.0 A X-ray structure of B12-binding domains of methionine synthase. Science. 1994;266(5191):1669-74.
96. Mancia F, Keep NH, Nakagawa A, Leadlay PF, McSweeney S, Rasmussen B, et al. How coenzyme B12 radicals are generated: the crystal structure of methylmalonyl-coenzyme A mutase at 2 Å resolution. Structure. 1996;4(3):339-50.

97. Manolis AS, Manolis TA, Poulidakis E, Melita H. Beware of the ailments of vitamin B12 deficiency. Hospital Chronicles. 2013;8(2):51-7.
98. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. Deutsches Ärzteblatt International. 2008;105(40):680.
99. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. Handbook of clinical neurology. 120: Elsevier; 2014. p. 915-26.
100. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. CNS neuroscience & therapeutics. 2020;26(1):5-13.
101. Metaxas C, Mathis D, Jeger C, Hersberger KE, Arnet I, Walter P. Early biomarker response and patient preferences to oral and intramuscular vitamin B12 substitution in primary care: a randomised parallel-group trial. Swiss medical weekly. 2017;147:w14421.
102. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. European Journal of internal medicine. 2007;18(6):456-62.
103. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. QJM: An International Journal of Medicine. 2009;102(1):17-28.
104. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. New England Journal of Medicine. 2013;368(2):149-60.
105. Azık FM, Topal Y, Azık TE. B12 vitamini ve/veya folik asit eksikliğinde hematolojik belirtiler olmadan nörolojik bozukluklar ortaya çıkar mı? Pamukkale Tıp Dergisi. 2015(2):166-70.
106. Bergen C, Compher C. Total homocysteine concentration and associated cardiovascular and renal implications in adults. Journal of Cardiovascular Nursing. 2006;21(1):40-6.
107. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. New England Journal of Medicine. 2002;346(7):476-83.

108. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. Current clinical pharmacology. 2010;5(1):30-6.
109. Rachmilewitz M, Stein Y, GROSSOWICZ N. Serum cyanocobalamin (vitamin B12) as an index of hepatic damage in chronic congestive heart failure. AMA Archives of Internal Medicine. 1959;104(3):406-10.
110. Herrmann M, Müller S, Kindermann I, Günther L, König J, Böhm M, et al. Plasma B vitamins and their relation to the severity of chronic heart failure. The American journal of clinical nutrition. 2007;85(1):117-23.
111. Soda R, Tavassoli M, Jacobsen DW. Receptor distribution and the endothelial uptake of transcobalamin II in liver cell suspensions. 1985.
112. Glass GBJ. Deposition and storage of vitamin B12 in the normal and diseased liver. Gastroenterology. 1959;36:180-90.
113. Tang Y-D, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 2006;113(20):2454-61.
114. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. European heart journal. 2015;36(11):657-68.
115. Xanthopoulos A, Starling RC, Kitai T, Triposkiadis F. Heart failure and liver disease: cardiohepatic interactions. JACC: Heart Failure. 2019;7(2):87-97.
116. Zafarullah H, Laguardia SP, Paulus BM, Battin DL, Davis RC, Weber KT, et al. Elevated serum cobalamin in patients with decompensated biventricular failure. The American journal of the medical sciences. 2008;336(5):383-8.
117. Herrmann M, Kindermann I, Muller S, Georg T, Kindermann M, Bohm M, et al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure. Clinical chemistry. 2005;51(8):1512-5.