

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DEKOMPANSE KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
ANEMİ SIKLIĞI VE ANEMİNİN TÜRÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE GİZEM GÜNHAN

İSTANBUL

2017

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU
DOÇ. DR. FUNDA MÜŞERREF TÜRKMEN

DEKOMPANSE KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
ANEMİ SIKLIĞI VE ANEMİNİN TÜRÜ

UZMANLIK TEZİ
DR. HATİCE GİZEM GÜNHAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. REFİK DEMİRTUNÇ

İSTANBUL

2017

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini sunan, kapısı asistanlarına her zaman açık olan ve tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Refik DEMİRTUNÇ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana katkısı olan tüm hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, asistan arkadaşlarım ve şimdi uzman olanlarına, biricik sekreterimize, beraber çalıştığım tüm hemşirelerimiz ve personelimize,

Hayatımın her aşamasında bana destek olan, beni bugünlere getiren, sevgilerini ve yardımlarını benden asla esirgemeyen, her zaman arkamda olduklarını bildiğim sevgili annem, babam, kardeşim ve beni sevgi dolu büyüten akrabalarım,

Beraber büyüdüğüm can dostlarıma,

Varlığıyla beni bütünleyen, beraber yol aldığım hayat arkadaşım Dr. Hakan GÜNHAN'a sonsuz teşekkürleri sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	XI
ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kalp Yetmezliği.....	4
2.1.1. Kalp yetmezliği epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Türkiye’de kalp yetmezliği.....	4
2.1.3. Kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörleri.....	5
2.1.4. Kalp yetmezliği etiyolojisi.....	5
2.1.5. Kalp yetmezliği patofizyolojisi.....	6
2.1.6. Kalp yetmezliği sınıflamaları.....	7
2.1.6.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre.....	7
2.1.6.2. New York Kalp Cemiyeti kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması.....	8
2.1.6.3. ACC / AHA kalp yetersizliği evrelemesi.....	8
2.1.7. Kalp yetmezliği tanısı.....	9
2.1.7.1. Belirti ve bulgular.....	9

2.1.7.2. Temel başlangıç incelemeleri: natriüretik peptidler, elektrokardiyogram, ekokardiyogram.....	11
2.1.7.3. Non-invaziv kardiyak görüntüleme.....	12
2.1.8. Kalp yetersizliğinin tedavisi.....	14
2.1.8.1. Farmakolojik tedavi.....	14
2.1.8.1.1. Diüretikler.....	14
2.1.8.1.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri.....	16
2.1.8.1.3. Beta blokerler.....	17
2.1.8.1.4. Pozitif inotropolar.....	17
2.1.8.1.5. Diğer vazodilatörler.....	17
2.1.8.1.6. Aldosteron reseptör antagonistleri.....	17
2.1.8.1.7. Nöroendokrin hormonlar.....	18
2.1.8.1.8. Vazopressin reseptör antagonistleri.....	18
2.1.8.2. Kardiyak cihazlar.....	18
2.1.8.3. Cerrahi tedavi.....	19
2.1.8.4. Kök hücre tedavisi.....	19
2.1.8.5. Nonfarmakolojik tedavi (yaşam biçimi değişimi ve diyet).....	19
2.2. Anemi.....	20
2.2.1. Anemi tanımı.....	20
2.2.2. Anemilerin sınıflandırılması.....	20
2.2.3. Anemilerde patofizyoloji.....	21

2.2.4. Anemilerde genel semptomlar ve fizik muayene bulguları.....	22
2.2.5. Demir eksikliği anemisi.....	22
2.2.5.1. Demir eksikliği anemisi tanımı.....	22
2.2.5.2. Demir eksikliği anemisi patogenezi.....	23
2.2.5.3. Demir metabolizması.....	23
2.2.5.4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri.....	24
2.2.5.5. Demir eksikliği anemisinde tanı.....	24
2.2.6. B12 vitamin eksikliği.....	25
2.2.7. Folat eksikliği.....	26
2.2.8. Kronik hastalık anemisi.....	26
2.2.8.1. Kronik hastalık anemisi tanımı.....	26
2.2.8.2. Kronik hastalık anemisinde tanı.....	27
2.2.9. Hemolitik anemiler.....	27
2.2.9.1. Hemolitik anemi laboratuvar bulguları.....	29
3. MATERYAL VE METOD.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA: Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AF: Atriyal Fibrilasyon

ARB: Aldosteron Reseptör Blokeri

BiPAP: Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı

BNP: Brain Natriüretik Peptid

CMV: Sitomegalovirus

CPAP: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

CRP: C-Reaktif Protein

CRT: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi

DAT: Direkt Antiglobulin Testi

DBK: Demir Bağlama Kapasitesi

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEP: Serbest Protoporfirin

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Hct: Hematokrit

Hb: Hemogloblin

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HT: Hipertansiyon

ICD: İntrakardiyak Defibrilatör

IL: İnterlökin

IV: İntravenöz

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KEF-KY: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

KHA: Kronik Hastalık Anemisi

KKY: Kronik Kalp Yetersizliği

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KY: Kalp Yetmezliği

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LV ve SV: Sol Ventrikül

LVAD: Sol Ventrikül Destek Cihazları

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MCH: Eritrositlerde Bulunan Ortalama Hemoglobin Miktarı

MCHC: Eritrositlerde Bulunan Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

MI: Miyokard İnfarktüsü

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NP: Natriüretik Peptidler

NT-proBNP: N-terminal Pro-brain Natriüretik Peptid

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

OİHA: Otoimmün Hemolitik anemi

Örn: Örneğin

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PLT: Trombosit Sayısı

RBC: Eritrosit sayısı

RDW: Eritrosit Dağılım Aralığı

Ret: Retikülosit

SD: Serum Demir

SEF-KY: Sınırdaki Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TfR: Transferrin Reseptörü

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TS: Transferrin Satürasyonu

N: Normal

D: Düşük

L: Litre

Y: Yüksek

dl: Desilitre

fl: Fentolitre

gr: Gram

ml: Mililitre

ms: Milisaniye

ng: Nanogram

pg: Pikogram

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

%: Yüzde

<: -den küçük

>: -den büyük

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması.....	7
Tablo-2: New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği sınıflandırma sistemi.....	8
Tablo-3: Kalp yetersizliğinin evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi).....	9
Tablo-4: Tipik kalp yetersizliği belirti ve bulguları.....	10-11
Tablo-5: Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların doz ve yan etkileri...15-16	
Tablo-6: Anemilerin morfolojik sınıflaması.....	20
Tablo-7: Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı.....	25
Tablo-8: Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması.....	28-29
Tablo-9: Hastaların demografik özellikleri.....	32
Tablo-10: Parametrelerin dağılımı.....	32-33
Tablo-11: Kalp yetmezliği etiyojisi.....	33
Tablo-12: Kalp yetmezliğine eşlik eden hastalıklar	34
Tablo-13: Kalp yetmezliği derecesi.....	34
Tablo-14: EF ile NYHA karşılaştırması.....	35
Tablo-15: Tele bulguları.....	35
Tablo-16: Anemi türleri.....	35
Tablo-17: Kalp yetmezliği ve anemi parametreleri.....	36
Tablo-18: Anemiye göre parametrelerin karşılaştırılması.....	37
Tablo-19: Demir eksikliğine göre parametrelerin karşılaştırılması.....	38-39

Tablo-20: Kalp yetmezliği hastalarında demir eksikliği tanısı için ferritine göre sınıflama.....40

Tablo-21: Kalp yetmezliğine eşlik eden kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği tanısı için ferritine göre sınıflama.....40



ÖZET

Amaç: Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarla iç hastalıkları kliniğimizde sıklıkla karşılaşmaktayız ve tetkiklerinde genelde anemi saptamaktayız. Ancak hastaların yaşlı ve komorbiditelerinin çok olması nedeniyle, aneminin etiyojisi aydınlatılamayıp, genelde kronik hastalıklarına bağlanmaktadır. Dünya’da en sık saptanan anemi türünün demir eksikliği anemisi olduğu ve intravenöz demir tedavisiyle demir eksikliği olan kalp yetmezlikli hastaların semptomlarının azaldığı bildirilmiştir. Biz bu çalışmamızda, NYHA III–IV ve ACC/AHA evre C-D olup dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalarda anemi sıklığını ve aneminin türünü araştırmayı planlamaktayız.

Materyal ve Metod: Hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği’nde yatmış olan dekompanse kalp yetmezlikli 100 hastanın sonuçları geriye dönük olarak dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından bakılarak incelendi. 18-90 yaş arası, gebe olmayan, NYHA III–IV ve ACA/AHA evre C-D olan dekompanse kalp yetmezlikli hastaların yaş, cinsiyet, fizik muayene ve sistem sorgulama bulguları, hastaneye yatışından önce kullanmakta olduğu ilaçlar, kalp yetmezliği etiyojisi, kalp yetmezliğine eşlik eden kronik hastalıkları, ekokardiyografi bulguları (EF, kalp kapak hastalığı, pulmoner arter basıncı), tele (kardiyotorasik indeks, plevral efüzyon) ve eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, eritrosit dağılım aralığı, trombosit sayısı, demir, demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, ferritin, vitamin B12, folat, indirek bilirubin, LDH, retikülosit, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi, direkt coombs, haptoglobulin, kreatin ve hastaneye ilk başvurduğunda bakılmış olan sodyum ve hastaların varsa bakılmış olan BNP düzeyleri kaydedildi. KBY olup GFH<60 mL/dk/1.73m² olan hastalar çalışmaya dahil edildi. ESC kalp yetmezliği kılavuzunun demir eksikliği olan kalp yetmezlikli hastalar için önerdiği doğrultuda ve kronik hastalığı bulunan hastalarda demir eksikliği için önerilen klasik sınıflamaya göre, hastalar ferritin değerleri baz alınarak sınıflandırıldı.

Araştırmamızın istatistiksel analizleri MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Retrospektif olarak değerlendirilen 100 dekompanse kalp yetmezlikli hastanın %41'i erkek, %59'u kadın hastalardı ve yaş ortalaması 72,2 yıl idi. Hastaların %62'sinde anemi saptandı. Anemilerin %25,8'u mikrositer, % 72,6'i normositer, %1,6'i makrositer anemiydi. Hastaların %35'inde kronik böbrek yetmezliği %20'sinde kronik obstruktif akciğer hastalığı, %2'sinde lösemi (kronik lenfositik lösemi), %4'ünde solid malignite mevcuttu. %11'inde ise çoklu kronik hastalık mevcuttu. Kalp yetmezliğinin etiyojisine baktığımızda en sık hipertansiyon (%79), 2.sıklıkta koroner arter hastalığı (%53) saptandı. Kalp yetmezliğine en sık eşlik eden hastalıklar; diyabetes mellitus (%50), kronik böbrek yetmezliği (%35), kronik obstruktif akciğer hastalığı (%20) ve astım bronşiale (%12) idi. Hastaların %26'sı NYHA III, %74'ü NYHA IV, %16'sı evre C, %84'ü evre D idi. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu 42 hasta, sınırda ejeksiyon fraksiyonlu (gri zon) 12 hasta, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu 46 hasta mevcuttu. Pulmoner arter basıncı 26-35 mmHg olan 31, 36-45 mmHg olan 15, 45 mmHg'nın üstünde olan 23 hasta mevcuttu. Çalışmaya alınan hastaların %62'sinde anemi saptandı. Tüm hastaların %70'sinde demir eksikliği mevcuttu. Demir eksikliği anemisi hastaların %45'inde, kronik hastalık anemisi hastaların %56'sında saptanırken; demir eksikliğiyle birlikte kronik hastalık anemisinin bulunduğunu düşündüğümüz hastalar %26 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %4'ünde vitamin B12 eksikliği, %11'inde folat eksikliği, %1'inde hemolitik anemi bulundu ve hastaların %6'sında bu gruplara girmeyen diğer anemiler olduğu düşünüldü.

Sonuç: Anemi; kronik kalp yetmezlikli hastalarda sık görülen, pek çok etiyojik sebebi içeren ve mortaliteyi artıran bir faktördür. Kalp yetmezliği olan hastalarda intestinal ödem nedeniyle oral demir emilimi azalmaktadır, buna bağlı olarak kalp yetmezlikli hastalarda demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi sıklıkla bulunmaktadır. Bu hastalara verilen intravenöz demir tedavisiyle, hastaların yaşam kalitelerinin ve maksimal egzersiz kapasitelerinin arttığı, semptomlarının azaldığı görülmüştür. Bu nedenle kronik kalp yetmezliği olan hastalarda anemi etiyojisinin tetkiki ve anemi tedavisiyle ilgili daha dikkatli davranmak gerektiğini önermekteyiz.

ABSTRACT

Purpose: We often encounter with decompensated heart failure patients in our internal medicine clinic, and we usually diagnose anemia in their examination. However, because the elderly and comorbidities of the patients are so numerous, the etiology of the anemia cannot be elucidated and it is linked to chronic diseases. It has been reported that the most common anemia in the world is the anemia of iron deficiency and the symptoms of heart failure patients with iron deficiency by intravenous iron treatment are decreased. In this study, we plan to investigate the frequency of anemia and the type of anemia in NYHA III-IV and ACC/AHA grade C-D patients with decompensated heart failure.

Material and Method: The results of 100 patients with decompensated heart failure who were hospitalized at our internal medicine clinic were reviewed retrospectively from the files and the hospital's electronic records. Between 18 and 90 years old, non-pregnant, NYHA III-IV and ACA/AHA grade C-D patients with decompensated heart failure were recorded with respect to age, gender, physical examination and systemic questionnaires, medications used before hospitalization, etiology of heart failure, chronic diseases accompanying by cardiac insufficiency, echocardiographic findings (EF, heart valve disease, pulmonary artery pressure), chest X-ray (cardiothoracic index, pleural effusion) and erythrocyte count (RBC), hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, erythrocyte distribution range, thrombocyte count, iron, iron binding capacity, total iron binding capacity, transferrin saturation, ferritin, vitamin B12, folate, indirect bilirubin, LDH, corrected reticulocyte percentages, direct coombs, reticulocyte, haptoglobin, creatinine, sodium when first applied to the hospital and BNP levels (if exist). Patients with chronic renal insufficiency with $GFR < 60 \text{ mL/min /1.73m}^2$ were included in the study. Heart failure patients were classified on the basis of ferritin values according to ESC heart failure guidelines and the classical classification of iron deficiency for patients with chronic disease.

The statistical analysis of our study was performed using MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013).

Results: 100 decompensated heart failure patients evaluated retrospectively, 41% were male, 59% were female and the mean age was 72,2 years. Anemia was detected in 62% of the patients. 25,8% of the anemics were microcytic, 72,6% were normocytic and 1,6% were macrocytic anemia. Chronic renal failure was present in 35% of patients, chronic obstructive pulmonary disease in 20%, leukemia (chronic lymphocytic leukemia) in 2% and solid malignancy in 4%. 11% of patients had multiple chronic diseases. When we looked at the etiology of heart failure, hypertension (79%) was the most common and coronary artery disease (53%) was the second most common disease. Most often accompanying diseases of heart failure were; diabetes mellitus (50%), chronic renal failure (35%), chronic obstructive pulmonary disease (20%) and asthma bronchiale (12%). 26% of the patients were NYHA III, 74% were NYHA IV, 16% were stage C, 84% were stage D. 42 patients with reduced ejection fractions, 12 patients with borderline ejection fraction (gray zone-mid range), and 46 patients with preserved ejection fraction were present. There were 31 patients with pulmonary artery pressure of 26-35 mmHg, 15 patients with a range of 36-45 mmHg, and 23 patients with higher than 45 mmHg. Anemia was detected in 62% of the patients studied. Iron deficiency was present in 70% of all patients. Iron deficiency anemia was detected in 45% of patients, chronic disease anemia was detected in 56% and 26% patients were considered to have chronic disease anemia with iron deficiency. In our study, it was found that 4% of the patients had vitamin B12 deficiency, 11% had folate deficiency, 1% had hemolytic anemia and it was considered that 6% of the patients had different types of anemia which was not included in those groups of anemia.

Conclusion: Anemia; is a common factor in chronic heart failure patients that includes plenty of etiological cause and increases mortality. In patients with heart failure, oral iron absorption is reduced due to edema of the intestines, resulting in frequent iron deficiency and iron deficiency anemia of the heart failure patients. With the treatment of intravenous iron given to this patient, it was seen that patients' life quality and maximal exercise capacities increased and their symptoms decreased. For this reason, we suggest to be more careful about the diagnosis of anemia etiology, and anemia treatment in patients with chronic heart failure.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin metabolizan dokuların ihtiyacına yetecek miktarda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yükselmiş dolum basınçları ile gerçekleştirebilmesi ile karakterize bir patofizyolojik durumdur. Ventrikülün kanla dolma ve kanı pompalama yeteneğini bozan herhangi bir yapısal veya fonksiyonel bozukluktan kaynaklanabilen karmaşık bir klinik sendrom olarak da tanımlanabilir (1).

Nefes darlığı, ayak bileği ödemi ve yorgunluk gibi tipik semptomlar ve artmış juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem gibi belirtiler eşlik edebilmektedir (2).

KY, nispeten yaygın bir bozukluktur ve prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Gelişmiş ülkelerde erişkin toplumun yaklaşık %1-2'sinde KY'ne rastlanmakta, KY prevalansı 70 yaş ve üzerindeki bireylerde $\geq$ %10'a kadar yükselmektedir (3).

KY hastaları New York Kalp Cemiyeti (NYHA)'nin sınıflamasına göre dört sınıfta değerlendirilirler. Sınıf I hastalarda fiziksel aktivite kısıtlanması yoktur ve olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz. Sınıf II hastalarda ise hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf III hastalarda belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması mevcuttur, dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar. Sınıf IV hastalar, rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdüremezler, dinlenme sırasında belirtiler olabilir ve herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlıkları artar (4).

Amerika Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (ACC/AHA) ortaklaşa yayınladığı evreleme sisteminde ise, KY hastaları dört evrede incelenir. İlk iki evre (A ve B), asemptomatik ve KY'nin meydana gelişi için risk taşıyan bireylerden oluşur. C ve D evreleri ise semptomatik KY hastalarını kapsar (5).

Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla kronik kalp yetersizliği olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için stabil

terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı kalp yetersizliği kötüleşirse, hasta dekompanse olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuru gerektirecek şekilde akut olarak meydana gelebilir. Dekompanse kalp yetersizliğinin ciddi prognostik önemi vardır (1).

Kalp yetersizliği, medikal tedavideki tüm yeni gelişmelere rağmen hala mortalite ve morbiditesi en yüksek hastalıklardan biridir (6).

Kalp yetmezlikli hastalarda sık görülen ve önemli olan komorbiditeler kalp yetmezliğine neden olan ya da katkıda bulunan altta yatan kardiyovasküler hastalığa bağlı olabilir, kalp yetmezliği komplikasyonu (örneğin aritmiler) veya kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkisi (örneğin gut) olarak ortaya çıkabilir. Kalp yetmezliğinde izlenen diyabet, depresyon, uyku apnesi, renal disfonksiyon ve anemi gibi diğer morbiditelerin gerçek nedenleri karmaşıktır. Bunlar ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) ve astım bronşiale gibi diğer durumlar önemlidir. Çünkü bu durumlar prognozu belirleyen önemli faktörlerdir ve komorbiditelerin tedavisi kalp yetmezliğinin stabilitesini etkileyebilir. Kalp yetmezlikli hastalarda anemi, stabil olan hastayı dekompanse hale getirebilmektedir. Komorbiditelerin tedavilerinden biri olarak aneminin tedavisi, kalp yetmezliğinin yeni tedavi hedeflerinde araştırılmaktadır (7).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre hemoglobin düzeylerinin kadınlarda 12 gr/dl ve erkeklerde 13 gr/dl'nin altında olması anemi olarak tanımlanmıştır (8).

Kalp yetmezlikli hastalarda artmış renal disfonksiyon, malnütrisyon ve kan kayıpları aneminin oluşumuna katkıda bulunur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki intravenöz (iv) demir tedavisi (200 mg ferrik karboksimaltoz) sınıf II ve III kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda, yan etkiye yol açmadan yaşam kalitesini artırıp, semptomları azaltmaktadır (9).

Dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarla dahiliye kliniğimizde sıklıkla karşılaşmaktayız ve tetkiklerinde genelde anemi saptamaktayız. Ancak hastaların yaşlı ve komorbiditelerinin çok olması nedeniyle bu aneminin etiyolojisi sonuna kadar aydınlatılamamakta, genelde kronik hastalıklarına bağlanmaktadır. Dünya'da en sık saptanan anemi türünün demir eksikliği anemisi olduğunu ve iv demir tedavisiyle demir eksikliği olan kalp yetmezlikli hastaların semptomlarının azaldığını

göz önünde bulundurarak, NYHA III –IV ve ACC/AHA evre C-D olup dekompanse kalp yetmezliği bulunan hastalarda anemi sıklığını ve aneminin türünü araştırmak için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

Kalp yetersizliği, kardiyak fonksiyon bozukluğu nedeniyle kalbin pompaladığı kan miktarının, metabolik dokuların gereksinimini karşılamaya yeterli olmaması durumu veya bunu yalnızca anormal yüksek diyastolik basınç ya da hacimle yapabilmesinin söz konusu olduğu heterojen bir sendromdur (10).

KY büyük ölçüde klinik ve yatak başı tanıdır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde insidansı giderek artmaktadır ve hastaneye yatışların en sık nedenlerinden birisidir(11).

2.1.1. Kalp yetmezliği epidemiyolojisi

Kalp yetmezliği dünya çapında 20 milyondan fazla kişinin etkilendiği giderek artan bir sorundur. Gelişmiş ülkelerde erişkin popülasyonda KY'nin genel prevalansı %2'dir. KY prevalansı yaşla artan, 65 yaş üzerindeki kişilerin %6 ila 10'unu etkileyen patlayıcı bir patern göstermektedir. KY'nin göreceli insidansı erkeklerde fazla olsa da, kadınlarda uzun yaşam beklentisinden dolayı, kadınlar KY olgularının yarısını oluşturmaktadır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 40 yaşında hayat boyu kalp yetersizliği geliştirme riski yaklaşık beşte birdir. KY'nin genel prevalansı yükselme olup bunun sebebinin miyokard infarktüsü (MI), valvüler kalp hastalığı, aritmilerin şu anki tedavilerle hastaların daha uzun yaşamasına olanak sağlaması olduğu düşünülmektedir (12). Gelişmiş ülkelerde kalp yetersizliği nedenleri son yıllarda büyük değişim göstermiştir. Kalsifik aort darlığı haricindeki kalp kapak hastalıkları belirgin biçimde azalmıştır, öte yandan, koroner arter hastalığı (KAH) kadınlarda ve erkeklerde, vakaların %60-75'inden sorumlu olacak şekilde en sık sebep haline gelmiştir. Geçmişe oranla kalp yetmezliğinin primer sebebi olarak daha az görülen hipertansiyon (HT), yine de majör bir faktör olmaya devam etmektedir ve koroner arter hastalığı olan hastaların %75'inde mevcuttur (13).

2.1.2. Türkiye'de kalp yetmezliği

Türkiye'de KY prevalansı hakkında yakın zamanda yapılan HAPPY (Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey) çalışmasında ülkemizde KY problemi yaşayan ve KY için risk faktörleri olan 4 milyon kişinin olduğu bildirilmektedir ve

bunların da yaklaşık 1,5 milyonunun diyastolik KY hastası oldukları tahmin edilmektedir.

HAPPY çalışmasına 35 yaş ve üstü 4650 erişkin katılımcı dahil edilmiş olup; katılımcılar KY risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılara elektrokardiyografi (EKG) çekilmiş ve N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP) düzeyleri çalışılmış ve testlerde saptanan anormallikler ekokardiyografi (EKO) endikasyonu sayılmıştır. Bu çalışmada sistolik disfonksiyon ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%50 olarak kabul edilmiştir. Diyastolik disfonksiyonun popülasyonda sistolik disfonksiyona göre daha sık olduğu görülmüştür (%12,7). Çalışmaya katılanların risk faktörlerine bakıldığında %54'ünde hipertansiyon (HT), %11'inde diyabetes mellitus (DM), %27'inde obezite, %4'ünde koroner arter hastalığı (KAH) saptanmıştır (14).

2.1.3. Kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörleri

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı, obezite, metabolik sendrom, aşırı alkol tüketimi, sigara, yaşlanma, romatizmal ateş, mediastinal radyasyon maruziyeti, uyku bozukluğu, kollojen vasküler hastalık, anemi, nutrisyonel eksiklikler, kardiyotoksik ajanlara maruziyet, iskelet miyopatileri, tiroid bozuklukları, kardiyomiyopati aile öyküsü kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörlerinden sayılmaktadır (15).

2.1.4. Kalp yetmezliği etiyojisi

KY hastalarının en az yarısında EF düşüktür (DEF-KY). DEF-KY, patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY tipi olup, birçok kılavuzun da odak noktasını oluşturmaktadır. Hipertansiyon ve diyabet olasılıkla pek çok olguda katkıda bulunan etmenler olsa da, koroner arter hastalığı, sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir. Sistolik KY'nin geçirilmiş viral enfeksiyonlar (teşhis edilebilmiş veya edilememiş), alkolün kötüye kullanımı, kemoterapi (örneğin doksorubisin veya transtuzumab) ve “idiyopatik” dilate kardiyomiyopati (sebebi bilinmemesine rağmen bazı olgularda genetik temelli olabilir) gibi başka pek çok sebebi vardır. Korunmuş EF'li kalp yetmezliği (KEF-KY), DEF-KY'ye göre daha farklı etiyojik ve epidemiyolojik görünüş sergilemektedir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez

hastalardır. Bu grup hastada koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona (AF) ise daha sık rastlanmaktadır. KEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına göre daha iyidir.

2.1.5. Kalp yetmezliği patofizyolojisi

Sol ventrikül (SV) sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, miyokard hasarı (örn. miyokard enfarktüsü) sonrası geriye kalan miyositlerde ve ekstraselüler matrikste maladaptif değişiklikler gözlenir. Ventrikülde genişleme ile patolojik yeniden şekillenme (remodeling) ve kasılmanın azalması (düşük EF bu durumun ölçütlerinden biridir) bu değişikliklerin sonuçlarıdır. Tedavi edilmemiş sistolik işlev bozukluğunun karakteristik özelliği, başlangıçta hastada belirtiler olmasa bile, bu değişikliklerin zaman içinde giderek kötüleşmesi, SV genişlemesinde artış ve EF’de düşüştür. Bu olumsuz ilerlemeden iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. İlki, ilave miyosit ölümüne yol açacak yeni olayların gelişmesidir (örn. tekrarlayan miyokard enfarktüsü). Diğeri ise, sistolik işlevlerdeki azalmanın tetiklediği, özellikle nörohumoral aktivasyon gibi, sistemik yanıtlardır (16).

KY’de aktive olan iki anahtar nörohumoral sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve sempatik sinir sistemidir. Bu sistemik yanıtlar, yeni miyokard hasarına ek olarak, kan damarları, böbrekler, kaslar, kemik iliği, akciğer ve karaciğere de zarar verirler ve miyokardın elektriksel stabilitesinin bozulmasının da dahil olduğu KY ile ilişkili pek çok klinik durumdan sorumlu olan patofizyolojik kısır döngüyü oluştururlar. Bu iki anahtar sürecin engellenmesi, KY’nin etkili tedavilerinden çoğunun temelini oluşturur. Klinik olarak, sözü edilen değişiklikler yaşam kalitesini ve işlevsel kapasiteyi kötüleştiren, hastane başvurusunu gerektiren dekompanseasyon ataklarına yol açan (çoğunlukla tekrarlayıcı ve maliyeti yüksektir) ve genellikle pompa yetersizliği veya ventrikül aritmiler nedeniyle erken ölümlere sebep olan belirtilerin gelişimi ve zaman içerisinde kötüleşmesi ile ilişkilidir. KY hastalarının sınırlı kardiyak rezervi, aynı zamanda, atriyumların kasılmasına, sol ventrikülün eşzamanlı olarak kasılmasına ve sağ ile sol ventrikül arasında normal bir ilişkinin varlığına bağlıdır. Bunlardan herhangi birini etkileyen olaylar (örn. atriyal fibrilasyon gelişimi, sol dal bloğu gibi ileti bozuklukları veya anemi gibi kalbe ek hemodinamik yük bindiren durumlar) akut dekompanseasyona neden olabilmektedir (17-18).

2.1.6. Kalp yetmezliği sınıflamaları

KY, anatomik olarak sağ ve sol kalp yetersizliği, klinik tablonun meydana geliş hızına göre akut ve kronik kalp yetersizliği, atım hacmine göre düşük ve yüksek debili kalp yetersizliği olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca fonksiyonel olarak; KY'ne neden olan sebep, kanın fırlatılmasında kusura yol açan bir sistolik fonksiyon anormalliği ise sistolik kalp yetersizliği, ventriküler dolumda kusura yol açan bir diyastolik fonksiyon anormalliği ise diyastolik kalp yetersizliği şeklinde sınıflandırılır. Sistolik kalp yetersizliği, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olarak, diyastolik kalp yetersizliği, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olarak da tanımlanmaktadır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF); atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması ile elde edilir), diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir (19).

2.1.6.1. Ejeksiyon fraksiyonuna göre

Ejeksiyon fraksiyonuna göre KY hastaları üç gruba ayrılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan grup düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY (DEF-KY), %50 ve üzeri olan grup korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY (KEF-KY) olarak olarak isimlendirilmekte, %40–49 arası grup sınırda (mid-range) (gri zon) ejeksiyon fraksiyonlu KY (SEF-KY) olarak sınıflandırıldı (Tablo-1) (20).

Tablo-1: Ejeksiyon fraksiyonuna göre kalp yetmezliği sınıflaması

LVEF'e Göre Tanımlama		
Düşük EF'li KY	Orta EF'li KY	Korunmuş EF'li KY
KY belirti± bulguları	KY belirti± bulguları	KY belirti± bulguları
EF < %40	EF %40-49	EF ≥ %50
	1.NP yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısal kalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon	1.NP yüksekliği 2.En az bir ek kriter: a.Yapısal kalp hastalığı b.Diyastolik disfonksiyon

(NP: Natriüretik peptid)

2.1.6.2. New York Kalp Cemiyeti kalp yetersizliği fonksiyonel sınıflaması

Kalp yetersizliğinin şiddetini belirlemede çoğu zaman New York Kalp Birliği (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo-2). İlk kez 1928 yılında tanımlanan bu sınıflama en son 1994 yılında revize edilmiştir (21). Bu sınıflandırmada semptomlar ve egzersiz kapasitesi temel alınmaktadır. Değerlendirmede genel olarak hastanın kendi algısı ön plandadır. Her ne kadar subjektif bir veri de olsa önemli bir mortalite göstergesidir. Bu sınıflamaya göre kalp yetersizliği hastaları fonksiyonel kapasitelerine göre dört sınıfa ayrılır. NYHA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir.

Tablo-2: New York Kalp Derneği'nin kalp yetmezliği sınıflandırma sistemi

Sınıf I	Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.
Sınıf II	Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
Sınıf III	Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
Sınıf IV	Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilemediği kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetmezliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde rahatsızlık artar.

2.1.6.3. ACC / AHA kalp yetersizliği evrelemesi

ACC/AHA kalp yetersizliği kılavuzunda kalp yetersizliğinin progresif sürecini kliniğe yansıtmak için yeni bir sınıflama yayınlanmıştır (22) (Tablo-3). Bu sınıflama sistemine göre kalp yetersizliği gelişmesi bazı risk faktörleri ile ilişkilidir ve miyokardiyal hasarla başlar. Bu sınıflamada kalp yetersizliği hastaları dört evrede

incelenir. İlk iki evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır.

Tablo-3: Kalp Yetersizliğinin Evreleri (ACC/AHA Sınıflandırma Sistemi)

Evre A: Kalp yetersizliğinin gelişimi ile ilgili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar bu grup hastalardır. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve hiç olmamıştır. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.

Evre B: Kalp yetersizliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiç göstermemiş olan hastalar bu grup içinde yer alırlar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen kalp yetersizliği semptomları olan hastalardır. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar.

Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin kalp yetersizliği isemptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalardır. Örnekler: Hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

2.1.7. Kalp yetmezliği tanısı

2.1.7.1 Belirti ve bulgular

KY tanısı, özellikle erken evrelerde, zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, KY belirtilerinin birçoğu özgül değildir

ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. KY için daha özgül olan belirtiler (örn. ortopne, paroksizmal noktürnal dispne) özellikle hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür (23-26). KY'nin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir. Periferik ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgüllüğü olmayan bir bulgudur. Sodyum ve su tutulumundan kaynaklanan bulgular (örn. periferik ödem) diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır (aynı hastayı muayene eden farklı hekimler arasında görüş birliği zayıftır) (23-26). Belirti ve bulguların saptanması ve yorumlanması, obez bireylerde, yaşlılarda ve kronik akciğer hastalığı olanlarda özellikle zor olabilir (27-29). Hastanın tıbbi öyküsü de çok önemlidir. KY, ilişkili tıbbi öyküsü (örn. kardiyak hasara neden olabilecek potansiyel nedenler) olmayanlarda oldukça nadirken, belirli özellikler, özellikle geçirilmiş miyokart enfarktüsü gibi uygun bir öykü, uyumlu belirti ve bulguları olan hastalarda, büyük ölçüde KY olasılığını artırır (23-26). Bu nokta, güvenilir şekilde KY tanısı koyabilmek için, hastanın belirti ve bulgularından sorumlu olduğu düşünülen yapısal veya işlevsel kalp hastalığının nesnel kanıtlarını elde etmenin gerekliliğinin altını çizmektedir (30).

Tablo-4: Tipik Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları	
Belirtiler	Bulgular
Tipik	Daha özgül
Nefes darlığı	Juguler ven basıncında artış
Ortopne	Hepatojugüler reflü
Paroksizmal noktürnal dispne	Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi)
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vuruşunun sola kayması

Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	
Daha az tipik	Daha az özgül
Gece gelen öksürük	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Hışıltı (wheezing)	Akciğerlerde krepitasyon
Kilo artışı (>2 kg/hafta)	Akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınmaması
Kilo kaybı (ileri kalp yetmezliğinde)	Taşikardi
Şişkinlik	Düzensiz nabız
İştahsızlık	Takipne (16 solunum/dk)
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Hepatomegali
Depresyon	Asit
Çarpıntı	Zayıflama
Senkop	

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure(20)

2.1.7.2. Temel başlangıç incelemeleri: natriüretik peptidler, elektrokardiyogram, ekokardiyogram

Natriüretik peptidler (NP), ekokardiyografinin mevcut olmadığı zamanlarda, özellikle akut olmayan kalp yetmezliği tanısı koymada başlangıç testi olarak kullanılabilir. Normal plazma NP konsantrasyonlarına sahip hastalarda kalp yetmezliği genelde yoktur. Yüksek NP değerleri, daha ileri kardiyak araştırma gerektiren kişileri belirlediği için, başlangıçta istenmesi önemlidir. Eşik değerin altında NP değerleri mevcutsa, bu hastalar için ekokardiyografi gerekmez.

KY'ni dışlama değerleri akut olmayan şekilde karşımıza çıkan hastalar için B-type natriuretic peptide (BNP) <35 pg/mL ve N-terminalpro-BNP (NT-proBNP)

<125 pg/mL'dir. Akut başlangıçlı hastalarda ise daha yüksek değerler kullanılır. [BNP <100 pg/mL, NT-proBNP <300 pg/mL ve mid-regional pro A-type natriuretic peptide (MR-proANP) <120 pmol/L].

Bahsedilen eşik değerler için negatif prediktif değerler, hem akut hem de akut olmayan durumlarda çok benzer ve yüksek (0.94-0.98), ancak pozitif prediktif değerler akut olmayanda (0.44-0.57), akut olanda (0.66-0.67) ikisi için de daha düşük olarak belirlendi. NP'lerin tanı koymada kullanılması önerilmemektedir, KY tanısını dışlamada kullanılırlar.

Natriuretik peptit seviyeleri AF, pulmoner emboli veya böbrek yetersizliğinde içeren bazı kalp dışı durumlarda yüksek miktarlarda salgılanmaktadırlar. Yaşla birlikte değerleri artar veya obez kişilerde düşük olabilir.

Anormal bir elektrokardiyografi (EKG), KY tanısını koyma olasılığını artırır ancak özgüllüğü azdır. EKG'deki bazı anormallikler etiyoloji hakkında bilgi sağlar (örneğin miyokardiyal enfarktüs) ve EKG bulguları tedavi ile ilgili kararlar için de önemlidir (örneğin AF için hız kontrolü ve antikoagülasyon, bradikardi için pacing veya sol dal bloğu olan hastalar için kardiyak resenkronizasyon tedavisi). Tamamen normal EKG'si olan hastalarda KY pek olası değildir (sensitivite% 89) . Tüm bu nedenlerle EKG'nin rutin kullanımı önerilmektedir.

Ekokardiyogram kalp boşluklarının hacimleri, ventrikül sistolik ve diyastolik işlevleri, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında hızlı bilgiler verir. Bu bilgiler, uygun tedaviye karar vermede kritik öneme sahiptir (örn. sistolik işlev bozukluğu için anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü ve beta-bloker veya aort darlığı için cerrahi girişim gibi) (aşağı bakınız) (19-20).

2.1.7.3 Non-invaziv kardiyak görüntüleme

Akciğer radyogramı (tele), kalp yetmezliği semptom ve bulgularıyla başvuran hastalarda kardiyomegali ve pulmoner konjesyonu değerlendirmenin yanısıra, alternatif sebepleri de değerlendirdiği için önemlidir (31). Kalp yetmezliğinin radyografik bulguları, sıklık sırasına göre azalacak şekilde, üst lob damarlarında dilatasyon, kardiyomegali, interstisyel ödem, genişlemiş pulmoner arter, plevral efüzyon, alveolar ödem, superior vena kavada belirginleşme ve Kerley çizgileridir (32). Akciğer radyogramı, aynı zamanda diğer kardiyak yapılardaki genişlemeyi,

artmış pulmoner venöz basıncı, alveolar ödemi, valvüler veya perikardiyal kalsifikasyonu, eşlik eden torasik hastalıkları da gösterebilir (31).

Kardiyomegali kalp yetmezliğini düşündürür. Bununla birlikte kardiyotorasik oran 5 yıllık mortalite artışı ile %60'dan daha fazla koreledir. Kardiyomegali için akciğer grafisinin sensitivitesi kötü olabilir. Bu durum intratorasik kardiyak rotasyona bağlanmıştır. Ekokardiyografik olarak kanıtlanmış kardiyomegalili bir çalışmada %22 hastada normal kardiyotorasik oran saptanmıştır (33).

Plevral efüzyon akciğer grafisinde özellikle eğer hasta entübe ve supin pozisyonda ise gözden kaçabilir. Plevral efüzyonlu hastaların duyarlılığı, seçiciliği ve kalp yetmezliği için supin akciğer grafisinin doğruluğu sırası ile %67, %70 ve %67'dir (34).

Kalp yetmezliğinin tanısının ilk basamakları ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir, ancak bu hastalardaki en çok işe yarayan tanısal testlerden biri ise ekokardiyografi'dir. Ekokardiyografi, subklinik kalp yetmezliğini de gösterir. Kalp yetmezliğinden şüphelenilen hastalarda ekokardiyografi yapılması, tanının netleşmesine ve tedavi yolunun çizilmesine yardımcı olur. Ekokardiyografik değerlendirme sonrası, LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)'nin düşük olup olmadığı, LV (sol ventrikül) yapısının anormal olup olmaması ve benzer kliniğe yol açabilecek diğer yapısal bozukluklar belirtilmelidir. EF ölçümü, ventrikül boyutları, duvar kalınlığı, ventrikül hacimleri ve duvar hareketleri kantitatif olarak belirtilmelidir. Sağ ventrikül boyut ve fonksiyonlarına ilaveten atriyal boyut/hacim ölçümleri de yapılmalıdır. Tüm kapaklar anatomik olarak değerlendirilmeli, akım anormallikleri de belirtilmelidir. Özellikle mitral veya triküspit kapak yetmezliği gibi sekonder değişikliklerin derecesi belirtilmelidir. Triküspit kapak akım gradiyenti ve vena cava inferiorun respirasyona yanıtı da sistemik pulmoner arter basıncı ve santral venöz basınç hakkında fikir verir. Bu anormalliklerin çoğu prognostik olarak önemlidir, manifest kalp yetmezliği olmadan da görülebilir. Klinik durumda bir değişiklik olmadığı veya tedavi değişimi olmadığı sürece rutin ekokardiyografi tekrarı endike değildir (31).

Tanısal amaçlı AHA ve ESC (Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti) kılavuzlarında radyonüklid ventrikülografı, MRI (manyetik rezonans görüntüleme) ile LVEF

değerlendirme, pozitron emisyon tomografi gibi tetkikler de önerilmektedir.

2.1.8. Kalp yetersizliğinin tedavisi

2.1.8.1. Farmakolojik tedavi

Kronik kalp yetersizliğinin (KKY) tedavisinde öncelikle hastalığı semptomlarının ve klinik bulgularının değerlendirilmesi (örneğin; enfeksiyon, alkol tüketimi, anemi, tirotoksikoz, aritmi, hipertansiyon, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül veya malformasyonlar) hastalığın önlenmesini sağlayacaktır.

KKY tedavisinde özellikle ACE inhibitörleri, beta blokerleri ve aldosteron antagonistlerinin kullanılması mortaliteyi azaltmaktadır. Kullanılan ilaçlar diüretikler, vazodilatörler, pozitif inotropikler, ACE inhibitörleri, beta blokerler, aldosteron antagonistleridir (spironolakton). Bu ilaçların bazıları kalbin fonksiyonunu artırır, bunlardan pozitif inotrop (milrinon) mortaliteyi artırdığı için kontrendikedir (35).

2.1.8.1.1. Diüretikler

- Loop diüretikleri (furosemid, bumetanid) kalp yetmezliğinde sıklıkla kullanılırlar.
- Tiyazid diüretikler (hidroklorotiyazid, klortalidon, klorotiyazid) ağır olmayan kronik kalp yetersizliğinde faydalıdır. Ağır kalp yetersizliğinde loop diüretikleriyle kombine edilmesi sinerji etkilidir (22).
- Potasyum tutucu diüretikler (amilorid) öncelikle hipokalemiyi düzeltmek için kullanılır.
- Spironolakton kronik kalp yetersizliğinde hipokalemiyi düzeltmek için kullanılır.
- Eplerenon spesifik olarak miyokard infarktüsünde kardiyovasküler riski azaltır.

Eğer kalp yetersizli hasta diüretik tedavisine yanıt vermezse; ultrafiltrasyon veya aquaferezis yapılarak sıvı birikimi ve konjesyon kontrol altına alınır. Bu tür mekanik sıvı çıkarma metodları, diüretik direnci olan hastalar için oldukça etkilidir.

Tablo-5: Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçların doz ve yan etkileri			
Grup	İsim	Doz gün/mg	Yan Etkiler
Loop diüretik	Furosemid	40-600, 1*1 veya 2*1	Hipokalemi, dehidratasyon, azotemi, ortostatik hipotansiyon, döküntü, işitme kaybı, elektrolit anormalitesi
Thiazide	Klorotiyazid	250-1000, 1*1 veya 2*1	
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri	Kaptopril	6,25-150, 3*1	Anjiyoödem, renal fonksiyon bozukluğu, öksürük, hiperkalemi, başdönmesi
	Enalapril	2,5-40, 2*1	
	Fosinopril	5-40, 1*1	
	Lisinopril	2-16, 1*1	
	Perindopril	2,5-40, 1*1	
	Quinrapril	2-16, 1*1	
	Ramipril	1,25-10	
	Trandolapril	1-4, 1*1	
Anjiyotensin II reseptör blokerleri	Kandesartan	4-32, 1*1	Anjiyoödem, renal fonksiyon, hiperkalemi, hipotansiyon
	Losartan	25-100, 1*1	
	Valsartan	20-320, 2*1	
Beta- adrenerjik reseptör blokerleri	Karvedilol	1,25-10, 1*1	Bradikardi, baş dönmesi, halsizlik, baş dönmesi,
	Bisoprolol	12,5-200, 2*1	

	Metoprolol tartrate Metoprolol süksinate	12,5-200, 1*1	ödem, kalp yetersizliği kötüleşir, hipotansiyon, kalp bloğu
Aldosteron antagonistleri	Spiranolakton	12,5-50, 1*1 veya 2*1	Hiperkalemi, renal disfonsiyon, jinekomasti
Dijitalis	Digoksin	0,125-0,250, 1*1	Aritmiler, anoreksi, görme bozukluğu, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, bulantı, kusma
Vasodilatör kombinasyonu	Hidralazin isosorbid di nitrat	12,5/20, 75/40 3*1	Baş ağrısı, baş dönmesi, hipotansiyon

2.1.8.1.2. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

ACE inhibitör tedavi sistolik kan basıncı sistolik kalp yetersizliği olan tüm hastalara semptomların şiddeti ve hipertansiyona bakılmaksızın önerilebilir. ACE inhibitörleri semptomları düzeltebilir, mortalite ve ventriküler hipertrofiyi azaltabilir.

Anjiyotensin II reseptör antagonisti (ARB) ile tedavi, ACE inhibitörleriyle tedavinin tolere edilemediği durumlarda başarıyla uygulanabilmektedir.

ACE inhibitörleri ve ARB'ler anjiyotensinin vasopressör etkisini antagonize ederek, kalbin ard yükünü ve dolayısıyla, iş yükünü azaltırlar. Ayrıca anjiyotensin

direkt olarak kardiyak biçimlendirme ve kardiyak fonksiyon kötüleşmesini durdurma yapabilmektedir (36-37).

2.1.8.1.3. Beta blokerler

Beta blokerlerin negatif inotropik etkisi ve bradikardi oluşturması kalp yetersizliğini kötüleştirebilmektedir. Ancak diüretik ve ACE inhibitörüyle kalp yetmezliği stabilize edildiikten sonra semptomların ağırlığını ve kan basıncını önemsemeden sistolik kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı beta blokerler (bisoprolol, carvedilol, nebivolol, metoprolol) spesifik olarak kalp yetmezliğinde kullanılırlar. b1 inotropik ve kronotropik antagonizm etkileri kalbin iş yükünü azaltır. Ayrıca katekolaminler ve diğer semptomimetikler kardiyak biçimlendirme yaparlar ve kardiyak fonksiyonun kötüleşmesi azaltırlar (38-39).

2.1.8.1.4. Pozitif inotropikler

Digoksin (hafif pozitif inotrop ve negatif kronotrop) eskiden birinci basamakta kullanılırlarken, şimdi atriyal fibrilasyonlu hastaların ventrikül hızını kontrol etmek için veya ACE inhibitör, beta bloker ve loop diüretiklerle tedavi yeterli olmazsa kullanılmaktadırlar. Digoksin'in KKY mortalitesi için bazı hastaneye yatışları azaltması ile bilgi dışında veri yoktur. Digoksin kardiyak tamponad ve restriktif kardiomyopatide kullanılmaz.

İnotropik bir ilaç olan dobutamin, yalnız akut dekompanse kalp yetersizliğinde kısa süre kullanılmaktadır.

Fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinone cAMP (Cyclic adenosine monophosphate) konsantrasyonunu artırarak beta adrenoreseptör agonismi etkisiye inotropik, diüretik etki oluşturur ve ağır kardiomyopatide önerilmektedir (40).

2.1.8.1.5. Diğer vazodilatörler

İsosorbid dinitrat, hidralazin ve ACE inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör antagonistleri tek veya kombine edilerek fayda sağlayabilir (41).

2.1.8.1.6. Aldosteron reseptör antagonistleri

RALES çalışması, tedaviye spiranolakton eklenmesinin özellikle ağır kardiomyopati (ejeksiyon fraksiyonu % 25) mortalitesini azalttığı göstermektedir

(42). EPHESUS çalışmasında benzer bir etkiyi eplerenon göstermiş ve akut miyokard infarktüs komplikasyonlu dekompanse kalp yetersizliği olanlara kullanılması önerilmiştir. Aldosteron antagonizmi sodyum ve su birikimini önlerken kardiyak biçimlendirmeyi de etkilemektedir (43).

2.1.8.1.7. Nöroendokrin hormonlar

Nesiritid, B-natriüretik peptidin rekombin türü olup istirahat dispneli akut dekompanse kalp yetersizliğinde kullanılmaktadır (44). Nesiritid diürez ve natriürezi artırır, böylelikle volüm fazlasını ayarlar. BNP yüksekliği, kalp yetersizliğinde disfonksiyon veya nonfonksiyon olduğunu gösteririr (45).

2.1.8.1.8. Vazopressin reseptör antagonistleri

Tolvaptan ve konivaptan antidüretik hormon (vasopressin) antagonistleridir. EVEREST çalışması tolvaptanın klasik tedavi ile birlikte kullanıldığından mortalite ve morbidite sonuçları değişmezken, akut dekompanse kalp yetersizliği semptomlarının düzeliği saptanmıştır (46-48).

2.1.8.2. Kardiyak cihazlar

LVEF %35 veya daha azı ve QRS aralığı 120 ms veya daha çoğu olan NYHA III ve IV hastaları kardiyak resenkronizasyon tedavisi, biventriküler pacemaker implantasyonu veya kalbin cerrahi biçimlendirmesinden faydalanırlar. Bu tür tedaviler semptomatik iyileşme sağlar, yaşam kalitesi artar ve bazı çalışmalar mortalitenin azaldığını göstermektedir.

NYHA II, III, IV ve LVEF %35 olan hastalar ICD (implantable-cardioverter-defibrilator) 'den faydalanırlar. Ağır kardiyomiyopatili hastalar ventriküler disritmiler nedeniyle ani ölüm riski taşırlar. ICD kalp ritmini resenkronize ederek hastayı kısmen rahatlatır fakat yaşam kalitesi pek değişmez (49). Bir diğer tedavi YAPAY KALP sol ventrükle pil destekli mekanik pompa türü cihaz LVAD (sol ventrikül destek cihazları) cerrahi olarak kalbin üst kısmına konur; kanı sol ventrikülden alır ve aortadan pompalar. Bu cihazlar transplantasyon bekleyen hastalar tarafından daha çok kullanılmaktadır. (50-52).

2.1.8.3. Cerrahi tedavi

Son seçenек tedavi, diğер tedaviler başarılı olmazsa, kalp transplantasyonu veya yapay kalp konulmasıdır (53).

2.1.8.4. Kök hücre tedavisi

Medikal ve cerrahi tedaviden faydalanamayan kalıcı ventrikül disfonksiyonlu hastalar için ventrikülün yeniden şekillenmesi, miyokardın etkilenmiş bölgesine kardiyak miyositlere farklılaşma yeteneğı olan progenitör hücrelerin devreye sokulması ya da neovaskülarizasyonun başlatılması, miyokardın normal özelliklerinin restore edilmesiyle başarılabilir. Hücrelerin tipi, verilme şekilleri, zamanlama ve ilgili mekanizmalar henüz netleşmemiştir (54).

2.1.8.5. Nonfarmakolojik tedavi (yaşam biçimi değışimi ve diyet)

Eğер uyku apnesi varsa; CPAP (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı), BiPAP (Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı), diş protezleri veya cerrahi değерlendirmeleri yapılmalıdır.

Hızlı kilo artışı genellikle sıvı birikimi gösterir. KY'nde bir kilogramdan fazla artışların önlenmesi gereklidir.

Sodyum kısıtlaması; aşırı sodyum alımı kalp yetersizliğini kötüleştirir, bu nedenle tuzsuz diyet (60-100 mg/gün) önerilmektedir.

Sıvı kısıtlaması; kalp yetersizliğinde hastalar az sıvı çıkardıkları için sıklıkla hiponatremi görölmektedir.

Sodyum ve su birikmesi; renal perfüzyonun azalması ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur. Atriyal gerilimin artması ile atriyal natriüretik peptid aktive olur ve sodyum çıkışı artar. Periferik baroreseptörlerin aktivasyonu ile antidiüretik hormon aktive ederek hipotansiyon ve sempatik sinir sistemi yardımıyla tuz birikminden fazla su tutulumu yapar. Hiponatremi ne kadar fazla olursa, kalp yetersizliğinde mortalite o kadar yakındır. Genellikle su alımı günlük 1,5 litre ile sınırlandırılmalı ve hasta daha az hiponatremik tutulmalıdır (55).

2.2. Anemi

2.2.1. Anemi tanımı

Hemoglobinin (Hb) yaş ve cinse göre normal kabul edilen değerlerin altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi hemoglobin değerinin; erkeklerde 13 g/dl'nin, kadınlarda ise 12 g/dl'nin, altında olmasıdır (56).

2.2.2. Anemilerin sınıflandırılması

Anemiler fizyopatolojik ve eritrosit morfolojisine göre sınıflandırılırlar. Morfolojik olarak anemiler MCV (ortalama eritrosit volümü) değerlerine göre mikrositik, normositik ve makrositik olarak sınıflandırılmaktadır (57). Morfolojik sınıflamaya göre MCV değeri 80-100 fl arası normositer kabul edilirken, 80 fl'nin altı mikrositer, 100 fl'nin üzeri makrositer olarak kabul edilmektedir (57). Morfolojik sınıflama tablo-6' da özetlendi.

Tablo-6: Anemilerin morfolojik sınıflaması

A. Mikrositik Anemiler	B. Normositik Anemiler	C. Makrositik Anemiler
1. Demir eksikliği anemisi 2. Kronik/ İnflamasyon hastalık anemisi 3. Hemoglobinopati 4. Kronik kurşun zehirlenmesi 5. Sideroblastik anemiler 6. Bakır ve çinko eksikliği 7. Porfiriya	1. B12 vitamini eksikliği 2. Folik asit eksikliği 3. Hemolitik anemiler 4. Akut kanama anemisi 5. Myelodisplastik sendromlar 6. Lösemiler, özellikle akut lösemiler	1. Hemolitik anemiler 2. Akut kanama anemisi 3. Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma vb.) 4. Aplastik anemi 5. Saf kırmızı dizi aplazisi 6. Karaciğer hastalığı 7. Endokrin hastalıklar 8. Böbrek yetmezliği 9. Kronik hastalık anemisi

2.2.3. Anemilerde Patofizyoloji

a. Azalmış üretim

1. Beslenme bozuklukları / alım eksikliği (B12, folat, demir gibi)
2. Kemik iliği patolojileri (aplastik anemi, kemik iliği infiltrasyonu gibi)
3. Kemik iliği baskılanması (ilaçlara / kemoterapiye sekonder, radyasyon gibi)
4. Eritropoezi stimüle eden hormonların azalması (EPO, tiroid, androjen gibi) veya inhibitör gelişmesi (anti-EPO gibi)
5. İnflamasyona sekonder anemi gelişimi (demir kullanımının bozulması ile ilişkili)

İnfektif eritropoez varlığı da azalmış üretim alt başlığında incelenebilir:

- Megaloblastik Anemi
- Alfa ve beta talasemi
- Miyelodisplastik Sendrom
- Sideroblastik Anemi
- Çocuklarda Konjenital Diseritropoetik Anemi

b. Eritrosit Yıkımında Artma (100 gün altında eritrosit ömrü)

- Kalıtsal Hemolitik Anemi (herediter sferositoz, orak hücreli anemi, talasemi major)
- Kazanılan Hemolitik Anemi (Coombs-pozitif otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura, malarya, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri)
- Hipersplenizm ile artmış yıkım

c. Kan Kaybı

- Sızıntı şeklinde kanama (58)
- Cerrahi işlem sırasında veya cerrahi işlemler sonrasında
- Retroperitoneal kanama önemli olabilir ama klinik olarak belirgin olmayabilir. Bu tarz hastalara genelde karın ağrısı, bacak parezi veya hipotansiyon eşlik edebilir.
- Masif kanama (travma, melena hematemez, menometroraji)
- Gizli kanama (ülser, hemoroid, karsinom kanamaları)

- İşlemler sırasında olan kanamalar (tanısal testler için tekrarlayan kan alımları hemodiyaliz, sık kan bağışı)

- Anormal uterin kanamalar

2.2.4. Anemilerde genel semptomlar ve fizik muayene bulguları

Anemi kendi başına bir hastalık olabileceği gibi birçok hastalığın klinik belirtilerinden biri de olabilir (59). Hemoglobinin temel fonksiyonu doku oksijenizasyonunun sağlanmasıdır. Anemisi olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesi azaldığından doku hipoksisi gelişir ve fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Anemiden etkilen en önemli organlar kalp ve beyindir.

Hastalarda özellikle solukluk olmak üzere, halsizlik, yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi en sık ve en erken gözüken semptomlardır (60). Ağız ve farenks mukozası, konjunktiva ve tırnak yatakları, avuç içi çizgileri ve dudaklara bakarak solukluk değerlendirilebilir (61).

Hastalarda çarpıntı, dispne, özellikle yaşlılarda angina pectoris görülebilir. Anemili hastalarda taşikardi, sistolik ejeksiyon üfürümleri ve diastolik üfürümler saptanabilir. EKG’de T dalgasında negatifleşme ST segmentinde depresyon saptanabilir (62).

Demir eksikliği anemisinde dil papillaları silinmiştir dilde yanma ve yutma güçlüğü vardır. Dispeptik şikayetler artar. Renal dolaşım azalmasına bağlı olarak böbrek fonksiyonları azalır. Albüminüri ve ödem görülebilir. Baş dönmesi, baş ağrısı (migren tarzında) kulak çınlaması, ellerde pareteziler ve periferik nörit görülür. Anemik erkeklerde libido kaybı saptanabilir (63). Ağır anemik hastalarda göz dibinde değişiklikler bulunabilir. En sık rastlanan bulgu retinadaki solukluktur (62).

2.2.5. Demir eksikliği anemisi

2.2.5.1. Demir eksikliği anemisi tanımı

Demir eksikliği, vücutta hemoglobin yapımı ve birçok enzimatik reaksiyon için yeterli miktarda demir bulunmaması durumudur (64,65). Demir eksikliği anemisi (DEA) özellikle küçük çocuklarda ve kadınlarda daha sıktır. Çocuklarda hızlı büyüme, gebelikte artan demir gereksinimi, menstürasyon demir eksikliğini ortaya çıkaran fizyolojik nedenlerdir (66). Demir eksikliği anemisi, anemilerin en yaygın

nedenidir ve dünya nüfusunun %30' unu yaklaşık olarak 500 milyon insanı etkilemektedir (67).

2.2.5.2. Demir eksikliği anemisi patogenezi

Demir depoları boşaldığı zaman, kemik iliğinde hemoglobin sentezi için gerekli demir miktarı yetersiz hale gelir ve hipokrom mikrositer anemi gelişir.

Demir eksikliği anemisinin patogenezinde başlıca üç faktör rol oynar (68).

1. Yetersiz demir alımı
2. Kanamalara bağlı kan kaybı
3. Fizyolojik olarak artan demir ihtiyacı

2.2.5.3. Demir metabolizması

Yaşlanan eritrositlerin parçalanması ile ortaya çıkan hem demiri hemoglobin sentezi için gerekli olan demirin önemli bir kısmını oluşturur. Hemoglobin ve miyoglobinin işlevi için gerekli olan demir ayrıca hücrenin savunmasında ve enerji elde etmesinde görev alan çeşitli enzimler için de önemli görevi olan bir elementtir. Hemoglobin miyoglobin ve diğer demiri içeren enzimlerde kullanılmayan hücresel demir, ferritin olarak depolanır. İnsan vücudundaki demir depoları kişiye birkaç yıl yetecek kadar vardır (69).

Demirin emilimi Fe^{2+} iyonu şeklinde duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Non-hem demiri besinlerle alınan demirin %90 kadarıdır. Non-hem demirinin %5'i emilir. Non-hem demiri gıdalarda Fe^{+3} kompleksler şeklindedir, emilimi diyetteki faktörlerden ve kişinin vücudundaki demir durumundan etkilenir. Hem demiri ise yüksek emilim oranına sahip olup, diyetteki faktörlerden çok az etkilenir. Hem demiri diyetle alınan demirin %10 kadarıdır (70).

Demir emiliminde infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda etkilemektedir. İnfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklarda hem makrofajlardan demir salınımı, hem de ince barsaklardan demir emilimi baskılanır. Makrofajlardaki demir sekestrasyonunun infeksiyonlar için bir direnç mekanizması olduğu düşünülse de bu durum hala tartışmalıdır (71).

2.2.5.4. Demir eksikliği anemisinin nedenleri

Artmış demir kaybına yol açan durumlar (intrauterin kontraseptif aletler, (menoraji-metroraji, hemostaz bozuklukları, gastrointestinal sistem kanamaları, özefajit, peptik ülser, inflamatuvar barsak hastalığı, hemoroidler, mide ve kolon karsinomları, herediter anjiyodisplazi, divertiküloz, parazitozlar, üriner sistem, kronik kan verenler), yetersiz demir alımında (besinsel az alım, vejetaryen, yaşlılar, emilim bozuklukları, aklorhidri, mide cerrahisi, çölyak hastalığı, pika), gelişme yaşları, gebelik, süt verme gibi artmış gereksinim duyulan durumlar demir eksikliğine sebep olmaktadır(72).

2.2.5.5. Demir eksikliği anemisinde tanı

Serum demirinde azalma, demir bağlama kapasitesinde (DBK) artış, serum ferritin konsantrasyonunun 25 ng/ml den az olması, MCV 80 fl altında ve MCHC (eritrositlerde bulunan ortalama hemoglobin konsantrasyonu) 27 pg'ın altında olması demir eksikliği tanısı için gereklidir. Periferik yaymada hipokromi, mikrositoz, anizositoz yanında orta derecede poikilositoz saptanır. DEA erken belirtisi anizositozdur ve RDW (eritrosit dağılım aralığı) göstergesi içinde verilmektedir. Normal değeri %13,4' tür (73,74). Erken dönem DEA eritrositler normokrom normositer olabilir (75). Semptomatik ise Hb düzeyi genellikle <8g/dL' nin altına inmiş demektir. Hematokrit değeri %31-32' nin altına düştüğünde eritrosit indeksleri mikrositik olur (76).

Serum ferritin seviyesi sağlıklı bireylerde vücut demir depolarının klinik olarak faydalı bir göstergesidir (77). Ancak ferritin bir akut faz reaktanı olduğu için birçok enfeksiyonda, malignitede, iltihabi hastalıkta artmış miktarlarda sentezlenir (57).

Biyosentez aşamasında, hem molekülünün demirle birleşmesinden bir önceki basamakta protoporfirin yer alır. Hem sentezi için gerekli demir sağlanamadığında, normoblastların içinde kullanılmamış protoporfirin oranı artar ve dolaşıma yüksek miktarda serbest protoporfirin (FEP) içeren eritrositler salınır. Tanı açısından FEP değeri ölçümünün transferrin saturasyonuna göre üstündür (78).

Demir eksikliği anemisinin diğer hipokrom, mikrositer anemilerden ayırımı yapılmalı (Tablo-7) ve tanı kesinleştikten sonra da eksikliğin nedeni araştırılmalıdır (79).

Eğer eşlik eden kronik hastalık varsa ferritin için tanısal sınır değer <50 µg/L dir (80). DEA tanısında serum demiri, total demir bağlama kapasitesi, transferrinin saturasyonu, serum soluble transferrin reseptörü düzeyi ve eritrosit protoporfirini düzeyi gibi parametrelerden de yararlanılır.

Tablo-7: Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı

Bulgu	Demir Eksikliği Anemisi	Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	D	N,D	DD	N,Y,D
Serum ferritin	D	N,D	N	Y
TDBK	Y	D	N	N
Serum demiri	D	D	N	Y
Transferrin sat.	D	N,D	N	N,Y
İlik demiri	-	+	+	+
FEP	Y	Y	N	N
HbA2, HbF	N	N	N,Y(beta)	N

(N:Normal,Y:Yüksek,D:Düşük, TDBK:Total demir bağlama kapasitesi)

2.2.6. B12 vitamin eksikliği

B12 vitamini kaynağını sadece hayvansal gıdalar (özellikle kırmızı et) oluşturur. Günlük B12 vitamin gereksimi 2-5 µg/gündür. İnsan vücudunda bulunan toplam B12 vitamin miktarı 2-5 mg arasındadır. Bu B12 vitaminin yaklaşık %50'si karaciğerde depo halinde bulunur (81).

B12 vitamini besinlerde kobalamin şeklinde bulunur sıklıkla hayvansal kaynaklı olup insanda sentezlenemez. Kobalamin mide asiditesi sayesinde buradaki R protein ve intrinsek faktör (IF) ile birleşir, duodenumu geçerek distal ileumdan spesifik reseptörler aracılığıyla emilir. Plazmada transkobalamin II' ye (TCII) bağlanır (82). Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni yetersiz alımdır. Ayrıca midede IF eksikliği, B12-IF kompleksinde bozulma, mide veya distal ileuma yapılan cerrahi girişimler, distal ileum reseptör bozuklukları, TCII anomalileri B12 vitamin eksikliğine yol açarak megaloblastik anemiye neden olabilmektedir (82).

Kobalamin eksikliği megaloblastik anemi, atrofik glossit ve sinir sistemi değişiklikleri gibi klinik belirtilere neden olur. B12 vitamini eksikliğine bağlı gelişen megaloblastik anemilerde ortaya çıkan nörolojik semptom ve bulgular "arka ve yan kordon dejenerasyon veya subakut kombine dejenerasyon" nedeniyle oluşurlar. B12 vitamininin eksikliğinde esas olarak omuriliği ve serebral korteksi tutan ve demiyelizasyon ve artmış nöron yıkımının eşlik ettiği bir nörolojik bozukluk olan subakut kombine dejenerasyon gelişir (83).

Tanıda tam kan sayımında makrositer anemi olması durumunda B12 vitamin eksikliğinden şüphelenilir. Ancak, tam kan sayımı tek başına tanısal bir tetkik olarak kabul edilmez. Özellikle ağır eksikliklerde, lökosit ve trombosit sayısı da azalmış olarak bulunabilir. Periferik kan yaymasında tam kan sayımını destekler şekilde, makrositer oval eritrositler, anizositoz, poikilositoz, şistozitler ve genç myeloid öncüller, nötrofillerde hipersegmentasyon görülür. Retikülosit sayısı genellikle azalmıştır. Kemik iliği yaymasında megaloblastik hematopoez ve displastik değişiklikler görülür. Biyokimyasal parametrelerden laktik dehidrogenaz, indirekt bilirubin düzeylerinde ve serum demir saturasyonunda artma, haptoglobinde düşme görülür. Serum B12 vitamin düzeyi B12 vitamin eksikliğini saptamada standart testtir. Yaygın olarak 200 pg/ml alt düzey olarak kabul edilir (84).

2.2.7. Folat eksikliği

Folat eksikliği, B12 vitamini eksikliği gibi makrositik anemiye neden olmakla birlikte, nörolojik bulgular oluşturmaması ile B12 vitamini eksikliğinden ayrılmaktadır. Biyokimyasal bulgular da ortaktır. Eritrosit folatı ve serum folat düzeyleri düşük olarak görülür (85).

Dünya Sağlık Örgütü, gebe olmayan kadınların ve yetişkinlerin günlük folik asit alımını 170 mikrogram olarak önermektedir (85).

Serum folat düzeyi <2 ng/mL ise tanısal değer taşır (açlık, oruç ve anoreksiya durumları hariç). Serum folat düzeyi >4 ng/mL ise folat eksikliği dışlanır (86).

2.2.8. Kronik hastalık anemisi

2.2.8.1. Kronik hastalık anemisi tanımı

Kronik hastalık anemisi (KHA) infeksiyon, inflamasyon, neoplastik hastalıklar, ağır travmalar, kalp yetersizliği, diabetes mellitus, akut veya kronik immün aktivasyon sırasında görülen anemi halidir. Anemi esas olarak normokrom, normositerdir. Eritrosit yapımında azalma ve eritrosit yaşam süresindeki hafif kısalma aneminin gelişmesinden sorumlu tutulmaktadır. Hastalarda; demirin barsaktan emiliminde azalma ve makrofajlar içinde hapsolmasına yol açan anormal demir metabolizması vardır. Bu durum; plazma demir seviyesinde düşmeye (hipoferremi) ve yeni hemoglobin sentezi için demir eksikliğine neden olmaktadır.

2.2.8.2.Kronik hastalık anemisinde tanı

Genellikle hafif bir anemi vardır (Hb 10–11 g/dl), ancak hastaların % 20 kadarında daha ağır (Hb $\leq$ 8 g/dl) bir anemi saptanabilir. Eritrositler normokrom normositerdir, hastalık uzadıkça hipokrom mikrositer eritrositler görülebilir. Mutlak retikülosit sayısı genellikle düşüktür (< 25000 μ l). Anemi ile beraber sitokinler (örn. IL-6) ve akut faz reaktanlarında (fibrinojen, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP gibi) artma gözlenir. Serum demir (SD) ve transferrin (TDBK) seviyesi düşüktür. Transferrin saturasyonu (TS) normaldir. Ancak, KHA’li hastaların %20 sinde transferrin saturasyonu demir eksikliğinde görülen sınırlara yakın derecede (%10 kadar) düşük saptanabilir. KHA’yı demir eksikliği anemisinden (DEA) ayırmak için transferrin reseptörü ve / veya özel eritrosit indeksleri kullanılabilir. Demir eksikliğinde hücre membranında transferrin reseptörü (TfR), serumda da sTfR artar. KHA’yı demir eksikliğinden ayırmak için bir diğer yol da hastaya demir tedavisi verip yanıtı gözlemektir. Ferritin indeksi (sTfR/log. Ferritin) olarak hesaplanır. Bu indeks>2.0 ise ya demir eksikliği ya da KHA+DEA düşünülmelidir. Kemik iliği değerlendirilmesinde; eritroid öncüllerde azalma veya yokluk saptanırken demir boyası ile makrofajlarda demir miktarı normal veya artmış olarak gözlenir (87).

2.2.9. Hemolitik anemiler

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA) kişinin kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanmasına bağlı gelişen anemi ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı 1/100.000’dir (88). Her yaşta görülmekle birlikte insidansı yaşla birlikte artar. Serolojik olarak otoimmün hemolitik anemilerin % 65’i sıcak tip, %30’u soğuk tip (soğuk hemaglutinin hastalığı (%29), paroksizmal soğuk

hemoglobininürisi (%1)) ve % 5'i mikst tipten oluşur (89). Çoğu hastada idiyopatik olan bu durum, bazı otoimmün hastalıklara da eşlik edebilir. OİHA'lerin yaklaşık yarısı primer (idiyopatik) diğer yarısı da sekonder nedenlere bağlı oluşur. OİHA'lerin sınıflandırılması tablo-8'de görülmektedir. OİHA hastaları anemi, hemoliz (sarılık, koyu idrar) veya alttaki hastalığa bağlı semptomlar ile başvurabilirler. OİHA hastalarının fizik muayenesinde solukluk, splenomegali, hemoglobininüri ve kalp yetmezliği bulguları olabilir. Soğuk hemaglutininin hastalığında soğukun tetiklediği akrosiyanoz (ayak parmakları, burun ucu veya kulak koyu mavi bir görünüm) veya Raynaud's fenomeni % 40-90 vakada görülür (90).

Tablo-8: Otoimmün hemolitik anemilerin sınıflandırılması

-Sıcak antikorlara bağlı oluşan OİHA	
Primer	
Sekonder	(i) Malignansiler (kronik lenfositik lösemi (KLL), lenfoma vb.)
	(ii) Enfeksiyonlar (HIV, Hepatit C, CMV, tüberküloz, pnömokok vb.)
	(iii) İmmün disregülasyon (sistemik lupus eritematozus, primer biliyer siroz, ülseratif kolit, skleroderma, transplantasyon sonrası vb.)
-Soğuk antikorlara bağlı oluşan OİHA	
(I) Soğuk hemaglutininin hastalığı	
Primer	
Sekonder	(i) Malignansiler (KLL, Lenfoma vb.)
	(ii) Enfeksiyonlar (Mikoplazma, viral enfeksiyonlar)
	(iii) Otoimmün hastalıklar
(II) Paroksizmal soğuk hemoglobininüri	
Primer	
Sekonder	(i) Enfeksiyonlar (Mikoplazma pnömonia, sifiliz, influenza A, CMV, Escherichia Coli, Adeno virüs, Kızamık, vb)

-Mikst tip antikorlara bağlı oluşan OİHA

Primer

Sekonder (i) Lenfomalar, enfeksiyonlar

2.2.9.1. Hemolitik anemi laboratuvar bulguları

OİHA hastalarında hemolizin tipik laboratuvar bulguları olan indirekt bilirubin, retikülosit sayısı ve laktat dehidrogenaz (LDH)'da artış, haptoglobulinde azalma görülür. Periferik yayma bulguları (sferosit, polikromazi, aglutinasyon) ve üriner hemosiderin saptanabilir. Ancak özellikle hafif ya da kompanse hemolizlerde bu parametrelerin bazıları normal olabilir. Pozitif direkt antiglobulin testi, immunglobulin G (IgG), immunglobulin (IgA), immunglobulin (IgM) veya komplemana (sıklıkla C3d) eritrosit membranına bağlandığını gösterir. OİHA tipini belirlemek için ilk taramada tipik olarak monospesifik anti-IgG ve anti-C3d antikorları kullanılır. DAT testi (direkt antigobulin testi) OİHA'ye spesifik değildir, bir çok non-hemolitik durumlarda da (kronik enfeksiyon, karaciğer hastalıklar, kanserler, SLE, böbrek hastalıkları vb.) pozitif olabilir (91,92).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde yatmış olan dekompanse kalp yetmezlikli 100 hastanın sonuçları değerlendirildi. Çalışmamız etik kurul onayı ile gerçekleştirildi. Çalışma ile ilgili hasta bilgileri hastaların dosyalarından ve hastanenin elektronik kayıtlarından geriye yönelik olarak bakılarak elde edilmiştir. Çalışmaya 18-90 yaş arası, gebe olmayan, NYHA III-IV ve ACA/AHA evre C-D olan dekompanse kalp yetmezlikli hastalar alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, fizik muayene ve sistem sorgulama bulguları, hastaneye yatışından önce kullanmakta olduğu ilaçlar, kalp yetmezliği etiyolojisi, kalp yetmezliğine eşlik eden kronik hastalıkları, ekokardiyografi bulguları (EF, kalp kapak hastalığı, pulmoner arter basıncı), tele (kardiyotorasik indeks, plevral efüzyon) ve eritrosit sayısı (RBC), hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH, MCHC, RDW, trombosit sayısı, demir, demir bağlama kapasitesi, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, ferritin, vitamin B12, folat, indirek bilirubin, LDH, retikülosit, düzeltilmiş retikülosit yüzdesi, direkt coombs, haptoglobulin, kreatin ve hastaneye ilk başvurduğunda bakılmış olan sodyum ve hastaların varsa bakılmış olan BNP düzeyleri kaydedildi. Hemoglobin kadınlarda<12 g/dl, erkeklerde<13 g/dl ise anemilerinin bulunduğu kabul edilip; MCV'ye göre 80 fl'nin altı mikrositer, 80-100 fl arası normositer, 100 fl'nin üstü makrositer anemi olarak sınıflandırıldı. Demir eksikliği için iki ayrı sınıflama yapıldı. ESC 2016 kılavuzunun kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği tanısı için önerdiği doğrultuda; ferritin<100 ng/dL ve ferritin 100-299 ng/dL arasındaysa transferrin satürasyonu<%20 olan hastalarda demir eksikliği mevcut olduğu kabul edildi. Diğer sınıflamaysa; kalp yetmezliği gibi kronik hastalığı olan hastalarda demir eksikliği tanısı için önerilen klasik sınıflama doğrultusunda yapıldı. Ferritin<41 ng/dL, ferritin 41-100 ng/dL, ferritin 100-299 ng/dL arasındaysa transferrin satürasyonuna bakılarak <%20 ise demir eksikliği mevcut olan hastalar sınıflandırıldı. Ferritin>100 ng/dL ise kronik hastalık anemisinin eşlik ettiği, hastanemiz laboratuvarının referans değerleri baz alınarak B12<187 pg/mL ise B12 vitamin eksikliği, folat<3 ng/mL ise folat eksikliği tanısı konuldu. İndirekt bilirubin ve LDH yüksekliği olan hastalarda düzeltilmiş retikülosit yüzdesi, haptoglobulin ve direkt coombs'a bakılarak hemolitik anemi tanısı konuldu. Bu gruplara girmeyen anemiler diğer anemiler olarak sınıflandırıldı. Hastalar kardiyak

açından NYHA sınıflamasına göre III-IV, ACC/AHA'ya göre evre C-D, EF'ye göre düşük EF (%40'ın altı), gri zon (sınırdaki EF) (%40-49), korunmuş EF (%50 ve üstü) olarak ve pulmoner arter basıncına göre 26-35 mmHg, 36-45 mmHg, 45 mmHg'nin üstü olarak sınıflandırıldı. Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalar için MDRD (modification of diet in renal diseases study) formülü kullanılarak hastaların glomerüler filtrasyon hızları (GFH) hesaplandı. $(GFH = 186 \times (\text{serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times (\text{kadın ise } \times 0.742) (\text{siyah ırksa } \times 1.212))$. Çalışmamızdaki kronik böbrek yetmezlikli hastalar glomerüler filtrasyon hızları <60 mL/dakika/1.73 m² ve evre 3-4-5 kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar idi. Kalp yetmezliğine eşlik eden kronik böbrek yetmezliği olan hastalar da ferritine göre sınıflandırıldı.

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum)

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya NYHA III-IV ve evre C-D olup dekompanse kalp yetmezliği bulunan, iç hastalıkları servisinde yatmış olan 18-90 yaş arası 100 hasta retrospektif olarak alınmıştır. Hastaların %41'i erkek, %59'u kadın hastalardı ve yaş ortalaması 72,2 yıldır.

Tablo-9: Hastaların demografik özellikleri

		N	%
Cinsiyet	Erkek	41	41
	Kadın	59	59
	Toplam	100	100

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Yaş	100	72,2	73	10,4	48	89

Hastaların %62'sinde anemi saptandı. Anemilerin %25,8'u mikrositer, % 72,6'i normositer, %1,6'i makrositer anemiydi. Hastaların %35'inde kronik böbrek yetmezliği (KBY), %20'sinde KOAH, %2'sinde lösemi (KLL), %4'ünde solid malignite mevcuttu. %11'inde ise birden fazla kronik hastalık mevcuttu.

Tablo-10: Parametrelerin dağılımı

		N	%
Anemi	Yok	38	38
	Var	62	62
Mikrositer	Yok	84	84
	Var	16	25,8
Normositer	Yok	55	55
	Var	45	72,6
Makrositer	Yok	99	99
	Var	1	1,6
Multipl Hast.	Yok	89	89
	Var	11	11
Kronik Böbrek Yetmez.	Yok	66	66
	Var	35	35
KOAH	Yok	80	80
	Var	20	20

Lösemi	Yok	98	98
	Var	2	2
Solid Malignite	Yok	96	96
	Var	4	4

Kalp yetmezliğinin etiolojisinde en sık hipertansiyon (%79), 2. sıklıkta koroner arter hastalığı (%53) saptandı.

Tablo-11: Kalp yetmezliği etiolojisi

		N	%
Hipertansiyon	Yok	21	21
	Var	79	79
Miyokard İnfarktüs	Yok	74	74
	Var	26	26
Koroner Arter Hast.	Yok	47	47
	Var	53	53
Kalp Kapak Hast.	Yok	93	93
	Var	7	7
Ciddi Akciğer Hast.	Yok	100	100
	Var	0	0
Kalp Kası Hast.	Yok	98	98
	Var	2	2
Konjenital Hast.	Yok	100	100
	Var	0	0
Diyabetes Mellitus	Yok	49	49
	Var	50	50
Hipertiroidi	Yok	100	100
	Var	0	0
Aritmiler	Yok	61	61
	Var	39	39
Atrial Fibrilasyon	Yok	66	66
	Var	34	34
Taşikardi	Yok	99	99
	Var	1	1
Cerrahi Girişim	Yok	99	99
	Var	1	1
Pulmoner Emboli	Yok	98	98
	Var	2	2

Kalp yetmezliğine eşlik eden hastalıklar sıklık sırasında göre; diyabetes mellitus (%50), kronik böbrek yetmezliği (%35), kronik obstruktif akciğer hastalığı (%20) ve

astım bronşiale (%12) idi. Hastaların %4'ünde solid malignite, %2'sinde lösemi (KLL), %2'sinde karaciğer sirozu, %1'inde β talasemi minör tanısı mevcuttu.

Tablo-12: Kalp yetmezliğine eşlik eden hastalıklar

		N	%
Diyabetes Mellitus	Yok	50	50
	Var	50	50
Kronik Böbrek Yet.	Yok	65	65
	Var	35	35
Astım bronşiale	Yok	88	88
	Var	12	12
KOAH	Yok	80	80
	Var	20	20
Diğer	Lösemi	2	2
	Solid malignite	4	4
	Talasemi	1	1
	Siroz	2	2
	Yok	93	93

Hastaların %26'sı NYHA III, %74'ü NYHA IV, %16'sı evre C, %84'ü evre D idi. 100 hastanın EF'lerine bakarsak düşük EF'li (DEF-KY) 42 hasta, gri zonda olan (SEF-KY) 12 hasta, korunmuş EF'li (KEF-KY) 46 hasta mevcuttu. Pulmoner arter basıncı (PAB) 26-35 mmHg olan 31, 36-45 mmHg olan 15, 45 mmHg'nın üstünde olan 23 hasta mevcuttu.

DEF-KY olanların %33,3'ü NYHA III, %66,7'i NYHA IV, SEF-KY olanların %8,3'ü NYHA III, %91,7'si NYHA IV, KEF-KY olanların %23,9'u NYHA III, %76,1'i NYHA IV saptandı.

Hastalarımızın %76'sında plevral efüzyon mevcuttu. %98'inin ise kardiyotorasik oranı %50'den fazlaydı.

Tablo-13: Kalp yetmezliği derecesi

		N	%
NYHA	III	26	26
	IV	74	74
Evre	C	16	16
	D	84	84

Tablo-14: EF ile NYHA karşılaştırması

	NYHA (III)	NYHA (IV)	Toplam
DEF-KY	14(33,3)	28(66,7)	42(100)
SEF-KY	1(8,3)	11(91,7)	12(100)
KEF-KY	11(23,9)	35(76,1)	46(100)
Toplam	26(26)	74(74)	100(100)

Tablo-15: TELE bulguları

		N	%
Kardiyotorasik Oran >%50	Yok	2	2
	Var	98	98
Plevral Efüzyon	Yok	24	24
	Var	76	76

Tablo-16: Anemi türleri

		N	%
Anemi	Yok	38	38
	Var	62	62
Demir Eksikliği	Yok	30	30
	Var	70	70
Demir Eksikliği Anemisi	Yok	55	55
	Var	45	45
B12 Eksikliği	Yok	96	96
	Var	4	4
Folat Eksikliği	Yok	89	89
	Var	11	11
Hemolitik Anemi	Yok	99	99
	Var	1	1
Kronik Hastalık Anemisi	Yok	44	44
	Var	56	56
Demir eksikliği anemisi+ Kronik Hastalık Anemisi	Yok	74	74
	Var	26	26
Diğer Anemi	Yok	94	94
	Var	6	6

Çalışmaya alınan hastaların %62'sinde anemi saptandı. Tüm hastaların %70'sinde demir eksikliği mevcuttu. Çalışmamızda yer alan hastalarda demir eksikliği anemisi %45, kronik hastalık anemisi ise %56 oranında saptanırken; demir eksikliğiyle birlikte kronik hastalık anemisinin bulunduğunu düşündüğümüz hastalar ise tüm hastaların %26'sı idi. Çalışmamızdaki hastaların %4'ünde vitamin B12 eksikliği, %11'inde folat eksikliği, %1'inde hemolitik anemi bulundu ve hastaların %6'sında bu gruplara girmeyen diğer anemiler olduğu düşünüldü.

Tablo-17: Kalp yetmezliği ve anemi parametreleri

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Sodyum (mEq/L)	100	136,1	137,5	5,9	113	146
EF (%)	100	43,6	40	14,5	20	65
PAB (mmHg)	74	42,6	36,5	13,1	20	84
BNP (pg/ml)	58	1900,7	1294	1803,5	111,4	10812,6
Eritrosit sayısı (106/μL)	100	3,9	3,9	0,8	1,8	6,1
Hb (g/dl)	100	11,2	11,2	2,4	2,5	17
Hct (%)	100	34,7	35,1	7,4	10,6	52,8
MCV (fl)	100	87,4	88,6	8,9	52,7	108
MCH (pg)	100	28,8	28,7	6,1	12,6	78,8
MCHC (g/dl)	100	32,2	32,4	1,9	23,4	35,4
RDW (%)	100	18,2	17,7	3,3	13,5	35,9
Trombosit sayısı (103/μL)	100	248,7	234	92,0	33,3	501
Demir (μg/dl)	100	41,2	35	29,1	8	166
DBK (μg/dl)	100	235,1	241	90,4	20	518
TDBK (μg/dl)	100	273,9	276	86,9	66	527
Ferritin (ng/ml)	100	219,4	118	383,2	8,2	3536,1
Transferrin Satürasyonu (%)	100	14,8	13	9,5	2	50
Vitamin B12 (pg/ml)	100	582,5	455	420,1	133	2001
Folat (ng/ml)	100	6,5	5,5	3,6	0,9	21
LDH (IU/L)	100	340,7	260,5	330,3	143	2728
İndirekt Bilirubin (mg/dl)	100	0,6	0,4	0,5	0,1	3,2
Haptoglobulin (mg/dl)	56	151,9	154	98,1	0,05	382

Hastaların hastaneye ilk başvuru sodyum ortalaması 136,1 mEq/L, BNP ortalaması 1900,7 pg/ml idi. Hemoglobin ortalaması 11,2 g/dl, hematokrit ortalaması

%34,7, ferritin ortalaması 219,4 ng/ml, transferrin satürasyonu ortalaması %14,8, vitamin B12 ortalaması 582,5 pg/ml, folat ortalaması 6,5 ng/ml saptanmıştır.

Tablo-18: Anemiye göre parametrelerin karşılaştırılması

Anemi		Yok	Var	p
EF	Düşük	21(55,3)	21(33,9)	0,110
	Gri Zon	4(10,5)	8(12,9)	
	Korunmuş	13(34,2)	33(53,2)	
NYHA	III	11 (28,9)	15 (24,2)	0,643
	IV	27 (71,1)	47 (75,8)	
Evre	C	4 (10,5)	12 (19,4)	0,277
	D	34 (89,5)	50 (80,6)	
PAB	26-35	13 (52,0)	18 (40,9)	0,690
	36-45	5 (20,0)	10 (22,7)	
	>45	7 (28,0)	16 (36,4)	
Eşlik Eden Hastalıklar		Yok	Var	p
Diyabetes Mellitus	Yok	22 (57,9)	28 (45,2)	0,303
	Var	16 (42,1)	34 (54,8)	
Kronik Böbrek Yet.	Yok	32 (84,2)	33 (53,2)	<0,001
	Var	6 (15,8)	29 (46,8)	
Astım bronşiale	Yok	34 (89,5)	54 (87,1)	1,00
	Var	4 (10,5)	8 (12,9)	
KOAH	Yok	29 (76,3)	51 (82,3)	0,607
	Var	9 (23,7)	11 (17,7)	

KKY ve anemi karşılaştırmasına bakarsak; DEF-KY olan hastaların %50'sinde, SEF-KY (gri zon) olan hastaların %66,7'sinde, KEF-KY olanların %71,7'sinde anemi saptanmıştır. NYHA III olanların %57,6, NYHA IV olanların %63,5 evre C olanların %75'inde, evre D olanların ise %59,5'unda anemi mevcuttur. PAB 26-35 mmHg olanlarda anemi görülme sıklığı %58,1, PAB 36-45 mmHg olanlarda %66,7, PAB>45 mmHg olanlarda ise %69,6 bulunmuştur.

Anemisi olan hastaların ise %53,2'sinde KEF-KY, %12,9'unda SEF-KY, %33,9'unda DEF-KY mevcutken; %24,2'si NYHA sınıf III, %75,8'i NYHA sınıf IV ve %19,4'u evre C, %80,6'sı evre D idi. Anemik hastaları PAB'a göre sınıflarsak; %40,9'u PAB 26-35 mmHg, %22,7'sinin PAB 36-45 mmHg, %36,4'ünün PAB 45 mmHg ve üstüydü.

Anemisi olan kalp yetmezlikli hastaların en sık eşlik eden hastalığı diyabetes mellitus %54,8, ikinci sıklıkta kronik böbrek yetmezliği %46,8, sonrasında KOAH %17,7 ve astım bronşiale %12,9 olmuştur.

Anemi ile kronik böbrek yetmezliği arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Fisher's Exact $p < 0,001$). Kronik böbrek yetmezlikli, $GFH < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$ (evre 3-4-5 KBY) olan hastalar (35 hasta) çalışmaya dahil edildi. 35 hastanın 30'unda anemi, 21'inde demir eksikliği, 19'unda demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bu 35 hastanın 3'ünde (%8,6) ferritin $< 41 \text{ ng/mL}$, 11'inde (%31,4) ferritin $41-100 \text{ ng/mL}$, 7'sinde (%20) ise ferritin $100-299 \text{ ng/mL}$ arasında olup transferrin saturasyonu %20'nin altında saptanmıştır (tablo-21).

Demir eksikliği tanısı koyduğumuz hastaların çoğunluğunun korunmuş EF'li (%44,3), NYHA IV (% 78,6), evre D (%84,3) olduğunu görmekteyiz. Demir eksikliğine en sık eşlik eden hastalık ise diyabetes mellitus (%52,9) ve 2. sıklıkta kronik böbrek yetmezliği (% 30) idi.

Tablo-19: Demir eksikliğine göre parametrelerin karşılaştırılması

		Yok	Var	p
EF	Düşük	13(43,3)	29(41,4)	0,649
	Gri Zon	2(6,7)	10(14,3)	
	Korunmuş	15(50)	31(44,3)	
NYHA	III	11 (36,7)	15 (21,4)	0,138
	IV	19 (63,3)	55 (78,6)	
Evre	C	5 (16,7)	11 (15,7)	1,00
	D	25 (83,3)	59 (84,3)	
PAB	26-35	11 (57,9)	20 (40,0)	0,171
	36-45	5 (26,3)	10 (20,0)	
	>45	3 (15,8)	20 (40,0)	
Eşlik Eden Hastalıklar		Yok	Var	p
Diyabetes Mellitus	Yok	17 (56,7)	33 (47,1)	0,513
	Var	13 (43,3)	37 (52,9)	
Kronik Böbrek Yet.	Yok	16 (53,3)	49 (70,0)	0,117
	Var	14 (46,7)	21 (30,0)	
Astım bronşiale	Yok	26 (86,7)	62 (88,6)	0,749
	Var	4 (13,3)	8 (11,4)	
KOAH	Yok	25 (83,3)	55 (78,6)	0,786
	Var	5 (16,7)	15 (21,4)	

Etiyoloji		Yok	Var	p
Hipertansiyon	Yok	9 (30,0)	12 (17,1)	0,183
	Var	21 (70,0)	58 (82,9)	
Miyokard İnfarktüs	Yok	24 (80,0)	50 (71,4)	0,460
	Var	6 (20,0)	20 (28,6)	
Koroner Arter Hast.	Yok	13 (43,3)	34 (48,6)	0,667
	Var	17 (56,7)	36 (51,4)	
Koroner Arter Bypass	Yok	21 (70,0)	61 (87,1)	0,051
	Var	9 (30,0)	9 (12,9)	
Koroner Stent	Yok	27 (90,0)	59 (84,3)	0,544
	Var	3 (10,0)	11 (15,7)	
Kalp Kapak Hast.	Yok	28 (3,3)	65 (62,9)	1,00
	Var	2 (6,7)	5 (7,1)	
Kalp Kası Hast.	Yok	29 (96,7)	69 (98,6)	0,512
	Var	1 (3,3)	1 (1,4)	
Diyabetes Mellitus	Yok	17 (56,7)	32 (45,7)	0,385
	Var	13 (43,3)	38 (54,3)	
Aritmiler	Yok	16 (53,3)	45 (64,3)	0,372
	Var	14 (46,7)	25 (35,7)	
Atrial Fibrilasyon	Yok	16 (53,3)	50 (71,4)	0,107
	Var	14 (46,7)	20 (28,6)	
Taşikardi	Yok	30 (100)	69 (98,6)	1,00
	Var	0 (0,0)	1 (1,4)	
Cerrahi Girişim	Yok	29 (96,7)	70 (100)	0,300
	Var	1 (3,3)	0 (0,0)	
Pulmoner Emboli	Yok	30 (100,0)	68 (97,1)	1,00
	Var	0 (0,0)	2 (2,9)	

Demir eksikliği ile koroner arter by-pass greft arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Fisher's Exact $p<0,05$).

Demir eksikliği için yapılan 2. sınıflamaya göre ferritin<41 ng/ml olan 14 hasta, ferritin 41-100 ng/ml olan 30 hasta, ferritin 100-299 ng/ml ve transferrin satürasyonu %20'nin altında olan 26 hasta saptanmıştır.

KOAH tanılı 20 hasta olup, bu hastaların 11'inde anemi saptanmıştır. KOAH'lı hastaların 15'inde demir eksikliği, 7'sinde demir eksikliği anemisi vardır.

Normositer anemisi olup, kronik hastalık anemisi görülen 30 hasta vardır. 30 hastanın 16'sında kronik böbrek yetmezliği, 5'inde KOAH görülmektedir.

Tablo-20: Kalp yetmezliği hastalarında demir eksikliği tanısı için ferritine göre sınıflama

	Ferritin<41 ng/ml	Ferritin 41- 100 ng/ml	Ferritin 100-299 ng/ml ve TS<%20	Demir eksikliği tanısı alan
Hasta sayısı	14 (%20)	30 (%42,9)	26 (%37,1)	70 (%100)

Tablo-21: Kalp yetmezliğine eşlik eden kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda demir eksikliği tanısı için ferritine göre sınıflama

	Ferritin<41 ng/ml	Ferritin 41- 100 ng/ml	Ferritin 100- 299 ng/ml ve TS<%20	Demir eksikliği tanısı alan	Kronik Böbrek Yetmezliği
Hasta sayısı	3 (%8,6)	11 (%31,4)	7 (%20)	21 (%60)	35 (%100)

5. TARTIŞMA

Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen, kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda oksijen sunamamasına neden olan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk olarak tanımlanabilir (19).

Kalp yetmezliği giderek artan sıklığı ve yaygınlığı nedeniyle tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Kalp yetmezliğinin genel nüfusta prevalansı % 0.3-2 arasında değişmekle beraber 65 yaş üzerinde bu rakam %3-5'lere, 75 yaş üzerinde ise %25'lere varmaktadır (93-97).

Kalp yetmezliğinin en sık sebebi koroner arter hastalığı olup, vakaların %60-75'inden sorumludur. Hipertansiyon ise majör sebeplerde halen yer almakta olup koroner arter hastalığı olanların %75'inde mevcuttur.

Bizim çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 72,2 yıl olup, kalp yetmezliğinin etiyojisine baktığımızda en sık hipertansiyon (%79), 2.sıklıkta koroner arter hastalığı (%53) saptanmıştır.

Hastaların tele bulgularına bakarsak; ekokardiyografi ile kanıtlanmış olan kardiyomegalili bir çalışmada, %22 hastada normal kardiyotorasik oran saptanmıştır (33). Çalışmamızda yer alan hastaların %98'inde telede kardiyotorasik oran %50'nin üzerinde saptanmıştır.

Plevral efüzyon akciğer grafisinde özellikle eğer hasta entübe ve supin pozisyonda ise gözden kaçabilir. Plevral efüzyonlu hastaların duyarlılığı, seçiciliği ve kalp yetmezliği için supin akciğer grafisinin doğruluğu sırası ile %67, %70 ve %67'dir (34). Çalışmamızdaki hastaların %74'ünde plevral efüzyon saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %42'sinde DEF-KY, %12'sinde SEF-KY, %46'sında KEF-KY mevcuttur. Hastaların %26'sı NYHA III, %74'ü NYHA IV, %16'sı evre C, %84'ü evre D idi. PAB 26-35 mmHg olan 31, 36-45 mmHg olan 15, 45 mmHg'nın üstünde olan 23 hasta mevcuttu.

DEF-KY olanların %33,3'ü NYHA III, %66,7'i NYHA IV, SEF-KY olanların %8,3'ü NYHA III, %91,7'si NYHA IV, KEF-KY olanların %23,9'u NYHA III, %76,1'i NYHA IV saptandı.

Anemi; KKY hastalarında sık görülen, pek çok etiyolojik sebebi içeren ve mortaliteyi artıran bir faktördür. KKY hastalarındaki anemi sıklığı hasta popülasyonuna ve demografik özelliklerine göre farklılık göstermektedir. KKY hastalarında anemi için sınır değeri olarak kabul edilen ortak bir değer yoktur. DSÖ'nün erkekler için kabul ettiği anemi sınır değeri 13 g/dL, kadınlar için kabul ettiği sınır değer 12 g/dL'dir. Fakat bu değerler KKY popülasyonuna göre ayrıca belirlenmemiştir.

SOLVD araştırmasının bir analizinde, hastaların % 22'sinde hematokrit yüzde 39 ve altındaydı ve %4'ünde yüzde 35'ten daha aşağıda değerleri vardı (98). Bizim çalışmamızda hematokrit ortalamamız yüzde 34,7 saptanmıştır.

KKY hastalarında anemiye etkileyen farklı mekanizmalar olduğu için, anemi prevalansı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Anemi prevalansı; 2001-2007 yılları arasında 34 merkezde tedavi edilen 153.180 kalp yetmezliği hastasında %37,2 olarak bulunmuştur (99). Bir yıl içinde yeni oluşan anemi insidansı %9,6 olarak bulunmuştur (100). Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu >%30 ve BNP <325 pg/mL olan hastaların anemi tedavisi daha kolay olmaktadır (101).

Tüm dünyada en sık görülen anemi demir eksikliği anemisi ve dünya nüfusunun yaklaşık %30'unu etkilemektedir (56,66,67).

Kalp yetmezlikli hastalarda aneminin mekanizması biraz karışıktır. Aneminin gelişmesine neden olan mekanizmalar şunlardır: Dilüsyonel (hipervolemiye bağlı), kardiyorenal sendrom (eritropoetin azalmasına bağlı), ACE inhibitörü/ARB kullanımı (eritropoetin üretiminde azalma), eritropoetin direnci, gizli kanama (asetilsalisilik asit kullanımı, peptik hastalık, neoplazi sebebiyle), kemik iliği hipoperfüzyonu (iskemi ve düşük kalp debisi), kronik hastalık anemisi, demir eksikliği (yetersiz beslenme).

Eritropoetin, hematopoezisi artıran ve doku koruyucu etkileri olan bir moleküldür. Eritropoezisi arttıran ajanların (ESA) kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde kullanılması kalp yetmezliğinde de anemi tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Darbepoetin alfa, rekombinant insan eritropoetindir. RED-HF çalışması; darbepoetin-alfa'nın kalp yetmezliği olan hastalarda kullanıldığı çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmadır. Toplam 2600 kalp

yetmezliği olan (NYHA sınıf II-IV arası, EF<%40) ve hemoglobin seviyesi 9-12 g/dL arası seyreden hastalara darbepoetin-alfa ya da plasebo tedavisi verilmiştir. Tedavinin mortaliteyi azaltmadığı ve hastaların klinik durumunu iyileştirmedıği gözlenmiştir (124).

KKY hastalarındaki demir eksikliği prevalansı %5-21 arasında raporlanmıştır. Demir eksikliğinin sebebi olarak şiddetli sağ kalp yetmezliği ve gastrointestinal ödeme bağlı olarak demir emiliminin azalması gösterilebilir. Ayrıca kalp yetmezliğinin neden olduğu inflamatuvar durum vardır ve bu durum sitokin aktivasyonu yoluyla demir kullanımında kısıtlanmaya neden olmaktadır. Çoğu araştırmacı demir eksikliği anemisinin kalp yetmezliğindeki anemi sebepleri arasında çok sık görölmediğini düşünmektedir. Demirin aerobik reaksiyonlardaki yeri nedeniyle, demir eksikliği anemisi eşlik etmese de, demir eksikliği aerobik kapasitede önem taşımaktadır (102).

Ferritin seviyesi ile düşük demir depoları orantılı olmayabileceği için, KY hastalarında demir eksikliği, tek başına demir çalışmaları ile öne sürölüğünden daha yaygın olabilir. Bu, ileri KY (ortalama sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu %22, ortalama New York Kalp Birliği sınıfı 3,7) ve anemi bulunan 37 hasta serisinde gösterilmiştir. Tüm hastalara kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve 27 hastanın kemik iliği aspiratlarında demir eksikliği saptanmış, demir eksikliği prevalansı % 73 olarak hesaplanmıştır (106).

Yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği gibi komorbiditeleri olan hastalarda demir eksikliği anemisi tanısı koymak için ferritin değerı biraz daha yüksek tutulmuştur. Ferritin<41 ng/dL veya transferrin satürasyonu<%20 ise bu demir eksikliği kuvvetle desteklemektedir (123). FAIR-HF çalışmasında kabul edildiği ve ESC 2016 kalp yetmezliği kılavuzunda önerildiği üzere ferritin<100 ng/dL ve ferritin 100-299 ise transferrin satürasyonu<%20 olması durumunda demir eksikliği mevcuttur. Demir eksikliği olan KKY hastalarına intravenöz demir tedavisi önerilmektedir. Biz bu sebeple hastaları iki ayrı algoritmayla değerlendirdik. 1. sınıflamayı ESC'ye göre yaptık, 2. sınıflamada ise ferritin<41 ng/dL, ferritin 41-100 ng/dL, ferritin 100-299 ng/dL ise transferrin satürasyonuna bakarak demir eksikliği tanısı koyduk. Bu değerlere göre çalışmamızdaki hastaların %70'inde demir eksikliği saptadık. 2.

sınıflamaya göre ferritin<41 olan 14 hasta, ferritin 41-100 olan 30 hasta, ferritin 100-299 ve transferrin saturasyonu<%20 26 hasta vardır.

Çalışmamızda anemi en çok KEF-KY (%71,7) olanlarda saptanmıştır. DEF-KY olanlarda anemi sıklığı %50, SEF-KY olanlarda anemi sıklığı %66,7 saptandı. NYHA sınıflamasına göre hastaların semptomları arttıkça anemi sıklığının arttığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda NYHA III olan hastalarda anemi sıklığı %57,6, NYHA IV olanlarda anemi sıklığı %63,5 bulunmuştur. Bu bulgu, kalp yetmezliği patofizyolojisine uygundur. Evreleme ile anemi sıklığı korelasyon göstermemiştir. Evre C olanlarda anemi %75 mevcutken, evre D olanlarda bu oran %59,5 idi. PAB arttıkça anemi sıklığı artmaktadır. PAB 26-35 mmHg olanlarda anemi sıklığı %58,1, PAB 36-45 mmHg olanlarda %66,7, PAB 45 mmHg'nın üzerinde olanlarda ise %69,6 oranında anemi saptanmıştır.

Demir eksikliği de çalışmamıza göre en çok KEF-KY olanlarda mevcuttur (%44,3). SEF-KY olanlarda bu oran %14,3 iken, DEF-KY olanlarda %41,3 oranında demir eksikliği saptanmıştır. NYHA IV olanlarda (%78,6) demir eksikliği, NYHA III olanlara göre (%21,4) daha çoktur. Evreleme ilerledikçe demir eksikliği artmaktadır. (evre C %15,7, evre D %84,3). Demir eksikliği ile PAB arasında korelasyon bulunmamıştır.

Çalışmamızda koroner arter bypass greft yapılan hastalarda demir eksikliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Fisher's Exact $p<0,05$). Bu hastalarda sık olan asetilsalisilik asit kullanımı nedeniyle olan gizli kanamaların buna yol açtığını düşünmekteyiz.

En çok üzerinde durulan fakat hala tam olarak aydınlatılamamış anemi mekanizması, inflamatuvar sürecin retiküloendotelial sistemi etkileyerek tetiklediği kronik hastalık anemisi (111). Özellikle ciddi semptomatik KKY hastalarında tümör nekrozis faktör (TNF)-a, interleukin (IL)-1 ve IL-6'nın plazma seviyelerinde artış bulunmaktadır. Bunlar GATA-2 bağlayıcı protein ve nükleer faktör-kappa B'yi aktive ederek renal eritropoetin (EPO) üretimini azaltmaktadır (102). TNF-a ve IL-6'nın yüksek miktarları kemik iliğindeki eritroid öncü hücrelerin proliferasyonunu engellemektedir. Hepsidin, karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı olup, artmış olan IL-6 tarafından uyarılır ve duodenal demir emilimini ve depo demirin

salınmasını engeller (112). Kalp yetmezliği hastalarında kronik hastalık anemisi demir eksikliği anemisinden daha sık görülmektedir (113). Sebep olan nedenler hala tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte inflamatuvar stres ve demir metabolizmasının bozulması esas rol oynayan etmenlerdir. Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisi KKY hastalarında birlikte olabilir ve klinik durumu kötüleştirebilir. Ferritin seviyesinin ve transferrin saturasyonlarının bu hastalarda bakılması gereklidir (114).

Yaşlı popülasyonda anemiye yol açan başka ek faktörler de vardır. Yaşlılıkla birlikte azalan hematopoetik öncü hücre oluşumu, hematopoetik büyüme faktörü sentezi ve sitokinlere artan direnç de anemiye yatkınlık yaratmaktadır (115).

İnflamasyon, kronik kalp yetmezliğinde görülen anemiye katkıda bulunabilir. Bu görüş, KY hastalarında tümör nekroz faktörü-alfa ve interlökin-6 gibi dolaşımdaki sitokinlerin artan düzeylerinin ve akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve serum ferritin düzeylerinin) artması ile desteklenmektedir (103-110). Bu tür değişiklikler, yaşlı erişkinlerde açıklanamayan anemi olanlarda olduğu gibi, kronik hastalık anemisine sahip hastalarda da görülen değişikliklerle tutarlıdır.

Kronik hastalık anemisi; serum demir konsantrasyonunda, transferrin saturasyonunda ve total demir bağlama kapasitesinde düşüklük ve normal ya da yüksek serum ferritin seviyesiyle teşhis edilir. Demir eksikliği anemisinde; transferrin saturasyonunda, serum ferritin ve demir seviyesinde düşüklük ve toplam demir bağlama kapasitesinde artış izlenir. Kronik böbrek hastalığı ve KKY gibi sistemik inflamatuvar durumlar demir eksikliğinin parametrelerinde değişikliğe sebep olabilir. Bu durumda düşük transferrin saturasyonu ile birlikte yüksek serum ferritin seviyeleri tespit edilebilir. Hemodiyaliz ve kalp yetmezliği hastalarında; demir eksikliği anemisi teşhisi için hemoglobin seviyesinin 12 g/dL'den az olması, transferrin saturasyonunun %20'den az olması ve ferritin seviyesinin < 500 µg/L olması gerekir, fakat inflamatuvar yanıt nedeniyle > 500 µg/L olarak bulunabilir. Bu durumda fazla tedavi altında demir intoksikasyonu riski mevcuttur (116).

Çalışmamızda hastaların demir, demir bağlama kapasiteleri, ferritin düzeyleri ve transferrin saturasyonları incelenmiştir. Hastaların %56'sında kronik hastalık anemisi

olduğu düşünölmüştür. Ferritin>100 ng/dL olan hastalarda ise, demir eksikliği anemisine kronik hastalık anemisi eşlik etmekte olarak sınıflandırıldı (122). Hastaların anemilerinin multifaktöryal olması, çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve daha ileri tetkikler yapılamamış olması nedeniyle demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi ayrımı kesin olarak yapılamamıştır.

KKY’de anemi hemodinamik ve nörohümorale yanıt nedeniyle KKY’yi kötüleştiren bir faktördür (117).

Oral demir tedavisi hem gastrointestinal yan etkileri hem de demir depolarını doldurması için gereken uzun süre sebebiyle kalp yetmezliğindeki aneminin tedavisinde tercih edilmemektedir (118).

FERRIC-HF çalışmasında kalp yetmezlikli 35 hastaya ve kontrol grubuna demir süroz tedavisi verilmiştir. Dökümanle anemisi olsun ya da olmasın klinik semptomların tedavi sonunda azaldığı gözlenmiştir. Demir süroz çalışmada az yan etkiye neden olduğundan iyi tolere edilmiştir. Çalışmayı yapan araştırmacılar kalp yetmezliği ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda intravenöz demir tedavisinin maksimal egzersiz kapasitesini artırdığına ve semptomları azalttığına kanaat getirmişlerdir (119).

FAIR-HF çalışması kalp yetmezliği olan 459 hastayı içeren çift-kör plasebo kontrollü randomize ve daha geniş çaplı bir çalışmadır. Haftada bir 200 mg IV ferrik karboksimaltoz tedavisi verilen hastalarda 24 hafta sonucunda altı dakika yürüme testi ve yaşam standartları değerlendirilmiştir. Sonuçta KKY ve demir eksikliği olan hastalarda anemi olsun ya da olmasın intravenöz demir tedavisinin klinik semptomları azalttığı, fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırdığı saptanmıştır (120).

IRON-HF çalışması; plasebo kontrollü, çift-kör, randomize bir çalışma olup; beş hafta boyunca haftada bir 200 mg IV demir süroz tedavisini takiben 200 mg oral demir süroz tedavisi alan hastalar plasebo grubuyla karşılaştırılmıştır. İntravenöz demir alan grupta ferritin seviyesinde ve transferrin saturasyonunda artış izlenmiştir. Demir tedavisi alan KKY hastalarının fonksiyonel kapasitesinin daha fazla iyileştiği izlenmiştir (121).

6. SONUÇ

Yapılan çalışmalar, klinik gözlemlerimiz ve yaptığımız çalışma göstermiştir ki NYHA III-IV ve evre C-D olan kalp yetmezlikli hastalarda anemi sık saptanmaktadır. Bu anemi genelde hemoglobin 9-10 gr/dl civarında olup, hastaların çoğunlukla yaşlı ve komorbiditelerinin fazla olması nedeniyle aneminin etiyolojisi için çok fazla tetkik yapılamamakta, mevcut anemileri kronik hastalıkları neticesinde gelişmiş kronik hastalık anemisi kabul edilmektedir. Oysa ki bu hastalarda anemi eşlik etsin ya da etmesin, demir eksikliği sık saptanmaktadır. İntestinal ödem nedeniyle oral demirin iyi emilemediği bu hastalara verilen intravenöz demir tedavisiyle, hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kalitelerinin arttığını göz önünde bulundurursak; kronik kalp yetmezlikli hastalarda anemi etiyolojisinin tetkiki ve anemi tedavisiyle ilgili daha dikkatli davranmak gerektiğini önermekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Bonow: Braunwald's Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th ed.2012.
2. Wayne Rosamond ve ark. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics-2007 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2007; 1-43.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart. 2007;93(9):1137-46
4. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. Journal of cardiac failure. 2007;13(7):569-76.
5. Kozan O ZM. A'dan Z'ye Kronik Kalp Yetersizliği2010.
6. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, Le-jemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. 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). Am Heart J 2005;149(2):209-216
7. Goldman L., Schafer A.I., Arend W.P., Armitage J.O., Clemmons D.R., Drazen J.M., Griggs R.C., Landry D.W., Levinson W., Rustgi A.K., Scheld W.M Goldman's Cecil Medicine; 59, 2015, 314.
8. Blanc B., Finch C. A., Hallberg L., Herbert V., Lawkowicz W, Layrisse M., et al. (1968). Nutritional anaemias report of a WHO scientific group. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 405 1–40[Ref list]
9. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361:2436-2448
10. Goldman L., Schafer A.I., Arend W.P., Armitage J.O., Clemmons D.R., Drazen J.M., Griggs R.C., Landry D.W., Levinson W., Rustgi A.K., Scheld W.M Goldman's Cecil Medicine; 58, 2015, 295.
11. Kozan, Ö., Zoghi, M., Ercan, E., Tengiz, İ., Şentürk, T., Serdar, O.A., Temel Kardioloji, bölüm 10, 577-90, (2011).

12. Antony S. Fauci, MD, Dennis L. Kasper, MD, Dan L. Longo, MD, Eugene Braunwald, MD, Stephen L. Hauser, MD, J. Larry Jameson, MD, PhD, Joseph Loscalzo, MD, PhD, Harrison's Principles of Internal Medicine; 4, 2013, 1443.
13. Goldman L., Schafer A.I., Arend W.P., Armitage J.O., Clemmons D.R., Drazen J.M., Griggs R.C., Landry D.W., Levinson W., Rustgi A.K., Scheld W.M Goldman's Cecil Medicine; 58, 2015, 295.
14. Değertekin, M., Ergene, O., Kozan Ö. ve diğ., "Prevalence of Heart Failure in Turkish Adult Population: Results from Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey (HAPPY) study", European heart journal, 31(supplementum), p:599, (2010).
15. Francis, G.S., Wilson Tang, W.H., Walsh, R.A., Hurst's The Heart 13th Edition, Chapter 26-28, p: 719-80, (2014).
16. Braunwald kalp hastalıkları , Zipes ve ark.
17. Clinical practice. Systolic heart failure. JJ, McMurray. 362, 2010, N Engl J Med, s. 228-238.
18. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. Shah AM, Mann D. 378, 2011, Lancet, s. 704-712.
19. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2012;14(8):803-69.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37:2129-200.

21. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co;1994.p.253-6.
22. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al;American College of Cardiology; American Heart Association Task Force onPractice Guidelines; American College of Chest Physicians; InternationalSociety for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic HeartFailure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/AmericanHeart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee toUpdate the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of HeartFailure): developed in collaboration with the American College of ChestPhysicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation:endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005;112(12):e154-235.
23. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. 90, 1997, QJM, s. 335–339.
24. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategiesin primary care. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P. 13, 2009, Health Technol Assess, s. 1–207.
25. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP. 13, 2011, Eur J Heart Fail, s. 518–527.
26. Diagnosis of heart failure in primary care. C, Fonseca. 11, 2006, Heart Fail Rev, s. 95–107.
27. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. Rutten FH, Moons KG, Cramer MJ, Grobbee DE, Zuithoff NP, Lammers JW. 331, 2005, BMJ, s. 1379.

28. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. 11, 2009, *Eur J Heart Fail*, s. 130–139.
29. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J. 151, 2006, *Am Heart J*, s. 999–1005.
30. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K. 33, 2008, *Eur J Heart Fail*, s. 1787–847.
The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG. 124, 2011, *Circulation*, s. 2865–2873.
31. 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. Yancy CW, Jessup M, Butler J, Drazner MH, Geraci SA, Januzzi JL, ve arkadaşları. 16, 2013 : s.n., *Journal of the American College of Cardiology*, Cilt 62, s. e147-e239.
32. The bedside chest radiograph in the evaluation of incipient heart failure. Chait A, Cohen HE, Meltzer LE, VanDurme JP. 3, 1972, *Radiology*, Cilt 105, s. 563-566.
33. Clinical Significance of Normal Cardiac Silhouette in Dilated Cardiomyopathy: Evaluation Based Upon Echocardiography and Magnetic Resonance Imaging. Kono T, Suwa M, Hanada H, Hirota Y, Kawamura K. 4, 1992, *Japanese Circulation Journal*, Cilt 56, s. 359-365.
34. Detection of pleural effusions on supine chest radiographs. Ruskin JA, Gurney JW, Thorsen MK, Goodman LR. 4, 1987, *AJR Am J Roentgenol*, Cilt 148, s. 681-683.
35. Congestive heart failure at Dorland's Medical Dictionary of Healthcare, 2007
36. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al “Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial.” *Lancet* 362 (9386): 772-6, 2003.

37. Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN “Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with White patients with left ventricular dysfunction” *N Eng J Med.* 344(18): 1351-7, 2001.
38. Jackson S, Bereznicki L, Peterson G. Under-use of ACE-inhibitor and beta bloker therapies in congestive cardiac failure. *Australian Pharmacist* 24(12):936, 2001.
39. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. (2003).37 Haji SA, Movahed S (2000). “Uptade on digoxin therapy in congestive heart failure”. *American family physician* 62(2): 409-16, 2003.
40. MS Cuffe, RM Califf, KF Adams, et al. Short-term Intravenous Milrinone for Acute Exacerbation of Chronic Heart Failure A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 287: 1541-1547, 2002.
41. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C. Et al; African-american Heart Failure Trial Investigators. “Combinations of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure.” *N Eng H Med* 351 (20): 2049-57, 2004.
42. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al “The Effect of Spiranolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure”. *N Eng J Med.* 341 (10): 709-717, 1999.
43. Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, et al. “The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. AMI Heart Failure Efficacy and survival Study”. *Cardiovasc Drugs Ther* 15(1): 79-87, 2001.
44. Issam Zineh, Pharm. D., Richard S. Et al. The Evolving Role of Nesiritide in Advanced or Decompensated Heart Failure. *Pharmacotherapy*, Volume:23, Issue:10, 1266-1280, 2003.
45. Nicholls MG, Richards AM; Christchurch Cardioendocrine Research Group. Disease monitoring of patients with chronic heart failure. *Heart.* Apr;93(4): 519-23. NESIRITIDE, 2007.
46. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST). “Short term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in

- patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials". JAMA 297 (12):1332-1343,2007.
47. Mihai Gheorghiade, MD; Wendy A. Gattis, PharmD; Christopher M. MD et al. Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) JAMA 291: 1963-1971,2004.
 48. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) "Cardiac-resynchronization therapy with or without implantable defibrillator in advanced chronic heart failure". N Eng J Med 350 (21): 2140-50, 2004.
 49. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. (march 2002). "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction". N Eng J Med. 346 (12): 877-83, 2002.
 50. Mark DB, Anstrom KJ, Sun JL, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial. "quality of life with defibrillator therapy or amiodarone in heart failure". N Eng J Med. 359(10): 999-1008, 2008.
 51. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigator. "Prognostic Importance of Defibrillator Shocks in Patients with Heart Failure". N Eng J Med. 359(10): 1009-1017, 2008.
 52. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK, et al. "Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators". N Eng J Med. 353(14): 1471-80, 2005.
 53. Heart transplant, Mayo Clinic health information Dec, page 1-10, 2008.
 54. Suzana A. Silva MD; Andre L.S. Sousa, MD; Claudio T. Mesquita, MD, et al. Transendocardial, Autologous Bone Marrow Cell Transplantation for Severe, Chronic Ischemic Heart Failure. Circulation; 107:2294. American Heart Association, Inc. 2003.
 55. Steven M. Pogwizd, Klaus Schlotthauer, Li Li, Weiling Yuan, Donald M. Bers. Arrhythmogenesis and Contractile Dysfunction in Heart Failure. Roles of Sodium-Calcium Exchange, Inward Rectifier Potassium Current and Residual Beta-Adrenergic Responsiveness. Circulation Research. 2001;88:1159.
 56. Altıparmak MR, Hamuryudan V, Sonsuz A. Cerrahpaşa İç Hastalıkları. 2. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevi. 2012;187-320.
 57. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2 (2): 89-95.

58. Farcy L, Fillet G, Couvreur V, Triffaux JM. (Anemia by self injury the Lasthenie de Ferjol syndrome)
59. Sayinalp N. Anemilere genel yaklaşım içinde: İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel iç hastalıkları, Güneş tıp kitabevi 3. Baskı Ankara.2012:1592-3.
60. Zuckerman KS. Anemilere yaklaşım. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. 22.B İstanbul: Güneş kitabevleri; 2006; 1: 963-71.
61. Adamson JW. Logo DL. Çev. Kılınç Y. Anemiler ve polistemiler. In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. 15.B. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004; 1: 348-53.
62. Akman N. Erişkinde Anemilere Genel Yaklaşım. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul 19 - 20 Nisan 2001; 9 - 16.
63. Bunn HF, Anemia Harrison's Principles of Internal Medicine'de Ed. Isselbacher KJ. Braunwald E. Wilson JD ve ark. 13. Baskı, Cilt 1. New York, McGraw-Hill, Inc. 1994: 313-4.
64. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. Blood Rev 2006 Jul; 20 (4): 213–26.
65. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. dn: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84.
66. Dallman PR, Yip R, Oski A. Iron deficiency and related nutritional anemias. dn: Nathan DG, Oski FA, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 430-76.
67. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul, 19 - 20 Nisan 2001; 23 - 32.
68. Tunalı A. Kan Hastalıkları. İç Hastalıkları, Bursa: Güneş Kitabevi. 1990;7:699–716.
69. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation Blood 2003;102:783-8.

70. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of İron Homeostasis. N Engl J Med 2005; 352: 1741-4.
71. Vyoral D, Petrak J. Hpcidin: A direct link between iron metabolism and immunity. The inter J Bio Cell Biol 2005; 37: 1768-73.
72. Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand. 1999 Oct;78(9):749-57.
73. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 1990; 10(3): 198-201.
74. Centers for disease control and prevention. Iron deficiency –United States ,1999- 2000. MMWR Mrb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 897-9.
75. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E. İç hastalıkları B.İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005; 1: 553-7.
76. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006; 1(22): 1003-8.
77. Walters GO, Miller FM, Worwood M. Serum ferritin concentration and iron stores in normal subject .J Clin Phatol 1973; 26:770-2.
78. Dallalio G, Fleury T, Means RT. Serum hpcidin in clinical specimens. Br J Haematol 2003; 122(6): 996-1000.
79. Ülkü B. Demir Eksikliği Anemisi: Klinik Hematolojinin ABC’si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. Anemiler sempozyumu, İstanbul, 19 - 20 Nisan 2001; 23 - 32.
80. Türk Hematoloji Derneği, Yetişkinde Demir Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2011; 23-24
81. Banerjee R, Gherasim C, Padovani D. Thetinker, tailor, soldier in intracellular B12 trafficking. Curr Opin Chem Biol 2009; 13: 484-491.
82. Glader B. Anemias of Inadequate Production, Section 2, Chapter 446 In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) Nelson Textbook of Pediatrics (17th edition). Philadelphia: Saunders, 2004; 1612-3.
83. Green R. Folate, cobalamin, and megaloblastic anemias. In Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, Selighson U, Prchal JT, Eds. The McGraw-Hill Companies, China, 2010; 533-64.

84. Hvas A-M, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B 12 deficiency. An update. *Haematologica* 2006;9: 1506-12.
85. Healthy Eating During Pregnancy and Lactation. (Training Course and Workshop Curriculum for Health Professionals Revised Draft.) WHO 1998; sayfa no
86. Brouwer DAJ, Welten HTME, Reijnders DJ, et al. Plasma folic acid cut off 2011;48-52.
87. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011.
88. Beta Talasemi Tanı ve Tedavi Klavuzu 2011;34-43
89. Klein N.P, Ray P., Carpenter D., et al Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine*,2010;28:1062-1068.
90. Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8:5-12.
91. Swiecicki P.L., Hegerova L.T., Gertz M.A. Cold agglutinin disease. *Blood*, 2013;122:1114-1121.
92. Schur PH. Recognition that IgG consists actually of four subclasses has opened up a vast amount of knowledge regarding the biology of each subclass. Of particular interest has been the recognition that various antibodies are restricted to some subclasses. The possible role of IgG4 in immunization, desensitization, and allergy is being determined. IgG subclass deficiencies are being increasingly recognized, especially in association with infection. These patients can now be effectively treated. *SOAnn Allergy.* 1987;58:89.
93. Heart failure: a global disease requiring a global response. Sanderson JE, Tse TF. 89:585-586, 2003, *Heart*.
94. Prevalence, aetiology and management of heart failure in general practice. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. 46:77-79, 1996, *Br J Gen Pract.*
95. Incidence and epidemiology of heart failure. WB, Kannel. 5:167-173., 2000, *Heart Fail Rev.*
96. The epidemiology of heart failure. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. 1997, *Eur Heart J*, Cilt 18:208-225.

97. Heart failure: how can we prevent the epidemic? DJ, Campbell. 179:422-425, 2003, Med J Aust.
98. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 38:955.
99. Groenveld HF, Januzzi JL, Daman K, et al. Anemia and mortality in patients with heart failure a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Radiol 2008; 52: 818-27.
100. Tang WH, Yeo PS. Epidemiology of anemia in heart failure. Heart Fail Clin 2010; 6: 271-8.
101. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968; 405: 1
102. Dec WC. Anemia and iron deficiency—new therapeutic targets in heart failure. N Engl J Med 2009; 361: 2475- 7
103. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1780.
104. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Am Coll Cardiol 1996; 27:1201.
105. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. J Am Coll Cardiol 2008; 52:501.
106. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 48:2485.
107. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009; 361:2436.
108. Toblli JE, Lombraña A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. J Am Coll Cardiol 2007; 50:1657.
109. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2013; 34:827.

110. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J*
111. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
112. Ganz T. Hepcidin: a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
113. Anand IS. Anemia and chronic heart failure: implication and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 501-11.
114. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, et al. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine expression and prognostic importance. *Circulation* 2002; 106: 570-1.
115. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic reserve in the older cancer patient: clinical and economic considerations. *Cancer Control* 2000; 7: 539-47.
116. Beck SL, Rohde LE, Clausell N. Etiology and management of anemia in patients with heart failure: how much iron is missing? *Congest Heart Fail* 2008; 14: 25-30.
117. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* doi: 10.1007/s10741-011-9230
118. MacDougall IC. Strategies for iron supplementation: oral versus intravenous. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S61-S66.
119. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF; a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103-12.
120. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, 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 anemia. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1084-91.

121. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013.
122. Anemia of chronic disease Guenter Weiss, M.D, and Lawrence T. Goodnough, M.D. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-1023
123. Approach to anemia in adults with heart failure Wilson S Colucci, MD, Stephen S Gottlieb, MD, Stanley L Schrier, MD, Jennifer S Tirnauer, MD. Uptodate Topic 3483
<http://www.uptodate.com/contents/approach-to-anemia-in-adults-with-heart-failure>
124. McMurray JJ, Anand IS, Diaz R, et al. RED-HF Committee and investigators. Design of the reduction of events with darbepoetin alfa in heart failure (RED-HF): a phase III, anemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 795-801.