



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE GÖRÜLEN ANEMİDE HEPsİDİN  
MOLEKÜLÜNÜN ROLÜ VE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ ARTIŞI İLE  
İLİŞKİSİ

Dr. Selda DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Bursa - 2013



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE GÖRÜLEN ANEMİDE HEPsİDİN  
MOLEKÜLÜNÜN ROLÜ VE ERİTROSİT DAĞILIM GENİŞLİĞİ ARTIŞI İLE  
İLİŞKİSİ

Dr. Selda DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA

Bursa – 2013

## İÇİNDEKİLER

Kısaltma Listesi .....	ii
Özet .....	iv
İngilizce Özet .....	vi
Giriş .....	1
Genel Bilgiler .....	3
Kalp Yetersizliği .....	3
Anemi .....	19
Kalp Yetersizliği ve Anemi .....	27
Hepsidin ve Organizmanın Demir Dengesi .....	36
Gereç ve Yöntemler .....	40
Bulgular .....	43
Tartışma .....	52
Sonuç .....	56
Kaynaklar .....	57
Teşekkür .....	63
Özgeçmiş .....	64

## KISALTMA LİSTESİ

- ACC (American College of Cardiology): Amerikan Kardiyoloji Birliği
- ACEI (Angiotensin-converting enzyme inhibitor): Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
- AF: Atriyal fibrilasyon
- AHA (American Heart Association): Amerikan Kalp Birliği
- Ark.: Arkadaşları
- BNP: B-tip natriüretik peptit
- BUN (Blood urea nitrogen): Kan üre azotu
- CRP: C-reaktif protein
- DEA: Demir eksikliği anemisi
- DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
- DM: Diyabetes mellitus
- DPG: Difosfogliserat
- DSV: Diyastol sonu volüm
- EF: Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG: Elektrokardiyografi
- EMB: Endomiyokardiyal biyopsi
- EPO: Eritropoietin
- ESA: Eritropoietin stimölan ajanlar
- ESC: (European Society of Cardiology) Avrupa Kardiyoloji Derneği
- eGFR: (estimated glomerular filtration rate) tahmini glomerüler filtrasyon hızı
- FK: Fonksiyonel kapasite
- GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
- Hb: Hemoglobin
- HT: Hipertansiyon
- ICD: İmplant edilebilen kardiyoverter defibrilatör
- IL: İnterlökin
- KABG: Koroner arter ba-ypas grefti
- KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı  
KBY: Kronik böbrek yetersizliği  
KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği  
KK: Kırmızı küre  
KKY: Kronik kalp yetersizliği  
KMR: Kardiyak manyetik rezonans  
KOA: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı  
KY: Kalp yetersizliği  
MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin): Ortalama eritrosit hemoglobini  
MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration): Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu  
MCV (Mean Corpuscular Volume): Ortalama eritrosit hacmi  
METS (Metabolic equivalent): Metabolik eşdeğer  
MI: Miyokard infarktüsü  
Mph: miles per hour  
MR-proANP: Mid-regional pro atrial natriuretic peptide  
NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide  
NYHA (New York Heart Association): New York Kalp Birliği  
PET: Pozitron emisyon tomografisi  
RDW (Red blood cell distribution width): Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği  
SPECT (Single photon emission tomography): Tek foton emisyon tomografisi  
SV: Sol ventrikül  
SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi  
TDBK: Total demir bağlama kapasitesi  
TNF-alfa: Tümör nekroz faktör alfa  
TÖE: Transözefageal ekokardiyografi  
VE/VCO<sub>2</sub>: Dakika ventilasyonu/ekspire edilen karbondioksit hacmi  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
VO<sub>2</sub>: Egzersizde doruk oksijen tüketimi

## ÖZET

Anemi ve artmış eritrosit dağılım genişliğinin (RDW “Red Blood Cell Distribution Width”) kronik kalp yetersizliğinde (KKY) hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde artış ile bağımsız ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Kronik kalp yetersizliğinde görülen anemide rol alan mekanizmalar tamamıyla açıklanamamaktadır ve muhtemelen “multifaktöryel”dir. Hepsidin, karaciğerde sentezlenen, demirin absorpsiyon ve kullanımını baskılayarak vücutta demir regülasyonunu sağlayan bir peptittir. Biz çalışmamızda hepsidin kalp yetersizliğinde görülen anemideki rolünü anlamayı, RDW artışı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Elli sekiz kalp yetersizliği (KY) hastası ve 25 kontrol hastası çalışmaya alındı. Kalp yetersizliği hastaları anemisi olan 30 hasta ve olmayan 28 hasta şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastalar demografik ve klinik özellikler, transtorasik ekokardiyografi, hemogram ve anemi parametreleri, hepsidin-25 düzeyleri, proBNP (b-tip natriüretik peptit ön hormon) ve renal fonksiyonlar açısından karşılaştırıldı.

Anemisi olan hastaların %83’ünde demir eksikliği anemisi, %17’sinde kronik hastalık anemisi mevcuttu. Kırk altı hastanın RDW değeri %14,5’un üzerinde saptandı. Bu hastaların 25’i anemisi olan, 21’i anemisi olmayan gruptaydı.

Hepsidin-25, anemisi olan KY hastalarında en düşük, anemisi olmayan KY grubunda ise en yüksek saptandı ( $p=0,049$ ). Demir eksikliği anemisi olan KY grubunda beklendiği gibi hepsidin-25 düşük saptanmış olmasına rağmen anemisi olmayan KY grubunda en yüksek oluşu, bir akut faz reaktanı olan ferritinin de bu grupta diğer iki gruptan belirgin yüksekliği nedeniyle inflamasyon lehine yorumlandı.

RDW açısından 3 grup birlikte değerlendirildiğinde medyan değerler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklıydı ( $p<0,001$ ). RDW değeri en yüksek olan grup anemisi olan KY grubuydu. RDW ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif yönde ( $r=-0,586$ ,  $p<0,001$ ), proBNP ile

pozitif yönde ( $r=0,410$ ,  $p=0,001$ ) anlamlı korelasyon saptandı. Hepsidin-25 ile RDW arasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif yönde korelasyon saptandı ( $r=-0,212$ ,  $p=0,073$ ).

Sonuç olarak, KKY'de anemi ve artmış RDW'nin kötü prognostik etkisi bilinmektedir ve "multifaktöryel" bu patolojik sürecin yavaşlatılması ve hemoglobin düzeyinin yükseltilmesi önemlidir. Şimdilik hepsidin-25 kalp yetersizliğinde görülen anemide sebep olmaktan çok sonuç gibi görünmektedir, ancak hepsidin-25'in bu süreçte oynadığı rolü daha iyi anlamak için çok merkezli, randomize ve hasta sayısı fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hepsidin-25, kalp yetersizliği, anemi, RDW

## **SUMMARY**

### **The Role of Hepcidin Molecule in Anemia of Chronic Heart Failure and the Relationship Between Increased RDW (Red Blood Cell Distribution Width)**

Anemia and increased red cell distribution width (RDW) has been demonstrated to be independently associated with increased risks of hospitalization and all-cause mortality in patients with chronic heart failure (CHF). The mechanisms underlying anemia in CHF are not fully understood and probably multifactorial. Hepcidin is an iron regulatory peptide that is synthesized in the liver to suppress iron absorption and utilization. In this study we aimed to investigate the relationship between the increase in the RDW and hepcidin levels and to understand the role of hepcidin in CHF with anemia.

Fifty eight CHF patients and 25 controls were included in the study. CHF patients were divided into two groups in terms of presence of anemia as 30 patients with anemia and 28 patients without anemia. Patients were compared in terms of demographics and clinical characteristics, transthoracic echocardiography, haemogram and anemia parameters, hepcidin-25 levels, proBNP (b-type natriuretic peptide) and renal function tests.

Among patients with anemia, 83% of these had iron deficiency anemia and 17% of these had chronic disease anemia. In 46 patients RDW values were above 14,5%. Twenty five of these patients were in the anemia group and 21 patients were in the non-anemic group.

Levels of hepcidin-25 were found the lowest in CHF patients with anemia, were highest in the CHF patients without anemia ( $p=0,049$ ). CHF patients with iron deficiency anemia had lower values of hepcidin-25 as expected but in CHF patients overall hepcidin-25 values were higher, furthermore ferritin, an acute phase reactant of inflammation, was also higher



in this group, so we interpreted this result as an indicator of inflammatory process.

As the median values for the three groups were evaluated, RDW values were significantly different among the groups ( $p < 0,001$ ). The group with the highest value of RDW was the CHF with anemia. RDW was negatively correlated with left ventricular ejection fraction ( $r = -0,586$ ,  $p < 0,001$ ), and positively correlated with proBNP ( $r = 0,410$ ,  $p = 0,001$ ). Hepcidin-25 was negatively correlated with RDW although was not statistically significant ( $r = -0,212$ ,  $p = 0,073$ ).

In conclusion, increased RDW and anemia were known as poor prognostic factors in CHF patients and it is important to slow down this multifactorial pathological process and raising the level of hemoglobin. Low levels of hepcidin-25 seems to be the result rather than a cause of anemia in patients with heart failure. However, to better understand the role of hepcidin-25 in this process, multi-centered, randomized studies with larger patient groups are required.

**Key words:** Hepcidin-25, heart failure, anemia, RDW

## GİRİŞ

Kronik kalp yetersizliği (KKY) hastalarında sık görölen aneminin ve henüz hemoglobin düzeyi normal aralıklardayken demirin kemik iliğinde azaldığını gösteren, dolaşımdaki eritrositlerin büyüklüğündeki değişkenliğin (anizositoz) kantitatif göstergesi olan artmış RDW (red cell distribution width) düzeyinin, anemiden bağımsız olarak, kalp yetersizliği (KY) hastalarında morbidite-mortalitede artma ve egzersiz kapasitesinde azalma ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1-11). Kalp yetersizliğinde görölen aneminin etiyolojisinde enflamasyon, beslenme yetersizliği, eritropoietinin yetersiz üretimi ve komorbidite etkisi gibi birçok faktör öne sürölmektedir, ancak birçok kalp yetersizliği hastasında anemi etiyolojisi net olarak ortaya konulamamaktadır. Kalp yetersizliği olan hastalarda demir eksikliği anemisinin sıklığı tartışmalı olsa da demir homeostasisinin bozulması aneminin önemli tetikleyicilerinden biri olarak düşünölmektedir. Artmış RDW düzeyinin ise kalp yetersizliğinde hastalığın progresyonuna direkt olarak katkıda bulunabilen inflamatuvar stres ve bozulmuş demir metabolizması gibi altta yatan patolojik proeslerin çeşitliliğini yansıttığı düşünölmektedir. Çalışmalarda artmış RDW ile ilişkili bulunan interlökin-6 (IL-6), hepsidin gen transkripsiyonun güçlü bir indükleyicisidir. Hepsidin, 2000 yılında antimikrobial bir molekül olarak keşfedilen, ağırlıklı olarak karaciğerde sentezlenen, demir homeostasisinde merkezi rol oynayan bir peptit hormon olarak tanımlanmaktadır. Hepsidin, enterositlerin bazolateral yüzeyinde ve retiköloendotelyal hücrelerin (makrofajlar) plazma membranında bulunan demir kanalı olan ferroportini inhibe ederek, demirin ince bağırsaktan hepatik portal sisteme geçişini ve makrofajlardan kana demir salınımını önler. Hepsidin sentezi demir eksikliği, anemi, hipoksi, eritropoez ile baskılanır, enflamasyon ile artar. Matsumoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (12) enflamasyon sonucu artması beklenen hepsidin, anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında

kontrol grubundan daha düşük bulunmuş ve interlökin-6 (IL-6) ile korele olmadığı görülmüştür. Bu nedenle kalp yetersizliğinde görülen anemide inflamasyon anemisinin minör bir neden olabileceği sonucuna varıldı. Nanas ve ark. tarafından kemik iliği biyopsisi ile demir depolarının incelendiği bir çalışmada (13) anemisi olan kronik kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık %70'inde demir eksikliği, %19'unda inflamasyon anemisi olduğu gösterildi. Bu durumda KY hastalarında inflamasyon anemisine neden olan inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle hepsidin serum konsantrasyonunun artması ya da demir eksikliğine bağlı olarak hepsidin serum konsantrasyonunun azalması şeklinde 2 sonuç ortaya çıkabilir.

Plazma veya idrarda hepsidin ölçümü inflamasyon anemisi ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısına katkı sağlayabilecek olmasına rağmen henüz kullanılan bir yöntem değildir. Ancak gelecekte demir takviyesi gerektiren kalp yetersizliği hastalarını belirleme konusunda yardımcı olabilecek bir parametredir. Ek olarak KY hastalarında anemi patogeneğinde hepsidin suçlu bulunursa demir ve eritropoietin (EPO) tedavilerine dirençli, sürekli replasman gereken anemilerde hepsidin antagonistlerinin kullanımı söz konusu olabilir.

Bu çalışmada; kronik kalp yetersizliğinde görülen anemide hepsidin molekülünün yeri ve son dönem çalışmalarda kötü prognoz göstergesi olarak işaret edilen RDW artışı ile ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile kalp yetersizliği olup anemi eşlik eden ve etmeyen hastalar arasında hepsidin ve RDW düzeyi arasındaki farkların ortaya konması planlandı.

## GENEL BİLGİLER

### Kalp Yetersizliği

#### Tanım

Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir. Klinik olarak KY, kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti (nefes darlığı, ayak bileğinde şişme ve halsizlik gibi) ve bulguların (artmış juguler ven basıncı, akciğerde krepitasyon ve kalp tepe atımının yer değiştirmesi gibi) görüldüğü sendrom olarak tanımlanmaktadır (14).

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olmak üzere iki ana grupta incelenir. DEF-KY tipik KY semptom ve bulgularıyla birlikte azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) olarak, KEF-KY ise tipik KY semptom ve bulguları ile birlikte normal ya da sol ventrikülün dilate olmadığı hafif azalmış EF ve sol ventrikül (SV) hipertrofisi/sol atrium genişlemesi gibi ilişkili yapısal kalp hastalığı ve/veya diyastolik işlev bozukluğu varlığı olarak tanımlanabilir (14).

Aseptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu ise tipik KY semptom ve bulgularını hiçbir zaman sergilememiş hasta grubudur.

## Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

1-) Semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı NYHA (New York Heart Association: New York Kalp Birliği) işlevsel sınıflandırması (15,16) Tablo-1'de görölmektedir.

**Tablo-1:** New York Kalp Birliği işlevsel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası.

<b>Sınıf I</b>	Fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.	Hasta > 7 METS gerektiren aktiviteleri yapabilir. Basketbol, 5 mph yürüme
<b>Sınıf II</b>	Fiziksel aktivite açısından hafif kısıtlılığı olan hastalardır. Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.	Hasta > 5 METS gerektiren aktiviteleri yapabilir. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mph yürüme
<b>Sınıf III</b>	Fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.	Hasta > 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri yapabilir. Duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri ve 2,5 mph yürüme
<b>Sınıf IV</b>	Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hasta $\geq$ 2 METS gerektiren aktiviteleri yapamaz.
METS: metabolik equivalents, mph: miles per hour		

NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisidir. Fonksiyonel sınıf arttıkça hayatta kalma oranı azalmaktadır (17).

2-) Kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırarak daha objektif bir değerlendirme olanağı sağlayan ve NYHA sınıflamasının risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir unsur olan ACC/AHA'nın (American College of Cardiology: Amerikan Kardiyoloji Birliği /

American Heart Association: Amerikan Kalp Birliği) kalp yetersizliği evrelemesi Tablo-2'de grlmektedir.

**Tablo-2:** ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi.

<b>Evre</b>	<b>Tanım</b>	<b>rnek</b>
<b>A</b>	Asemptomatik, kalp hasarı yok ancak kalp yetersizliği için risk faktörleri var	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
<b>B</b>	Asemptomatik, yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu var	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü
<b>C</b>	Kalp hasarıyla birlikte semptomatik	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, semptomatik olup geçmiş olan semptomları için tedavi alan hastalar
<b>D</b>	Refrakter ve son dönem kalp yetersizliği	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

Akut miyokard infarktüsü bulunan hastalarda ise, KY'nin ağırlık derecesini değerlendiren diğer iki sınıflandırma olan Killip (18) ve Forrester (19) sınıflandırmalarına başvurulmaktadır.

### **Epidemiyoloji**

Nüfusun yaklaşık %4'nde KY ya da asemptomatik ventriküler işlev bozukluğu vardır. KY prevalansı %2 ile 3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında %10 ile 20 arasına yükselmektedir. Ülkemizde 1,5-2 milyon kalp yetersizliği hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş lkelerde KY

bulunan hastalarda yaş ortalaması 75'tir.

## **Etiyoloji**

Kalpte başlıca işlevsel bozukluk nedenleri kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış ya da atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesidir (14). Koroner arter hastalığı (KAH) sistolik KY olgularının yaklaşık üçte ikisinin nedenidir.

### Miyokardiyal hastalık

1. Koroner arter hastalığı
2. Hipertansiyon
3. Kardiyomiyopati

#### a. Ailesel

I- Hipertrofik

II- Dilate

III- Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati

IV- Restriktif

V- Sol ventriküler "non-compaction"

#### b. Kazanılmış

I- Miyokardit [İnfektif (bakteriyel, spiroketal, fungal, protozoal, parazitik, riketsiyal, viral), immun aracılı (tetanoz toksoid, aşı, serum hastalığı, ilaçlar, lenfositik/büyük hücreli, sarkoidoz, otoimmün, eozinofilik (Churg–Strauss), toksik (kemoterapi, kokain gibi ilaçlar, alkol, bakır demir, kurşun gibi ağır metaller)]

II- Endokrin/nütrisyonel (feokromasitoma, vitamin eksikliği, selenyum eksikliği, hipofosfatemi, hipokalsemi)

III- Gebelik

IV- İnfiltrasyon (amiloidoz, malignite)

### Valvüler kapak hastalığı

Mitral, aortik, triküspit, pulmoner

### Perikardiyal hastalık

Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon

### Endokardiyal hastalık

1- Hipereozinofili ile seyreden endomiyokardiyal hastalıklar  
(hipereozinofilik sendromlar)

2- Hipereozinofilisiz seyreden endomiyokardiyal hastalıklar  
(endomiyokardiyal fibrozis)

3- Endokardiyal fibroelastozis

### Konjenital kalp hastalığı

#### Aritmi

Taşiaritmi (atrial, ventriküler), bradiaritmi, sinüs nodu fonksiyon bozukluğu

#### İletim bozuklukları

Atriyoventriküler blok

#### Yüksek debili durumlar

Anemi, sepsis, tirotoksikozis, Paget hastalığı, arteriyovenöz fistül

#### Hacim yükü

Renal yetersizlik, iyatrojenik (örneğin post operatif sıvı infüzyonu)

## **Patofizyoloji**

Kalp yetersizliği, kalbin dokuların gereksinimlerine yetecek oranda kanı pompalayamaması veya bunu sadece yükselmiş dolum basınçlarıyla yapabilmesi biçimindeki bir fizyopatolojik durumdur. Kalp yetersizliğinin nedeni, normal kalbin aniden kapasitesini aşan bir yükü karşılaması veya ventrikül dolumunun bozulmasıdır (20).

Bununla birlikte kalp yetersizliğine yol açan primer olay; enfeksiyon, toksinler, inflamasyon veya genetik nedenler; akut miyokard infarktüsü gibi bir hasar; hipertansiyon; kalp kapak hastalığına bağlı uzun süreli basınç-hacim yüklenmesi, sonuçta işlev gören kardiyomiyositlerin kritik bir miktarının kaybıdır.



Kalbin pompalama yeteneğini etkileyen başlıca faktörler; kontraktilite, “afterload” ve kalp atım hızıdır.

1. Kontraktilite: Kas liflerinin kasılma kuvvet ve hızıdır. Kalbe gelen kan miktarının artması ile kalbin hacmi artınca; kalp kası gerilir ve sağ atriyum duvarının gerilmesi kalp hızını doğrudan %10-20 artırarak, dakikada pompalanan kan miktarını artırır. Önyük, diyastol sonu hacim artar, böylece kalbin kasılma gücü ve atım hacmi artar. Sonuçta fizyolojik sınırlar içerisinde kalp, venlerde normalden fazla miktarda kan birikmesine izin vermeyecek şekilde, kendisine gelen kanın tamamını pompalar. Bu duruma Frank-Starling mekanizması denir (Şekil-1). Bu mekanizmanın altında yatan olay; miyokardiyal duvar gerilimi artışının, kontraktil elemanlarda kalsiyuma karşı duyarlılık artışına yol açmasıdır. Bu mekanizma ilerleyen KY’de yetersiz kalır ve duvar geriliminin artması kontraktilitenin azalmasına yol açar. Kalbin ulaşabildiği maksimum dakikalık atım hacmi önce efor esnasında daha sonra da istirahatte azalır. Sağlıklı bir kalbin yapabildiği kalp debisini sağlamak için gereken diyastol sonu basınç, yetersizlik ağırlaştıkça, artmaya başlar. DEF-KY’de sol ventrikülde diyastol sonu hacmi artmış olmasına rağmen ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır. KEF-KY’de ise sol ventrikül dolusunda azalma olup ejeksiyon fraksiyonu normal değerlerdedir. Ancak kalp atım hacmi ve debisi azalmıştır.

2. “Afterload” (Ard yük): Maksimum sistolik ventrikül duvar gerilimi olup ventrikül kasılmasına karşı gelişen direnç olarak tarif edilebilir. Kan basıncına (KB) bağlıdır. Ard yük artışı kalp atım hacminde azalmaya yol açar.

3. Kalp frekansı (Kronotropi) : Kalp hızı, kontraktilitesi ve duvar gerilimi miyokardiyal oksijen tüketiminin üç major belirleyicisidir. Dolayısıyla yetersizlikteki kalbin metabolik gereksinimi, daha düşük bir kalp hızında çalışan normal bir ventrikül ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir.

Klinik kalp yetersizliği sendromu, bozuk kardiyak fonksiyona karşı kısa dönemde yararlı bir yanıt olan fakat uzun dönemde kötü sonuçlarla ilişkili kompensatuvar mekanizmalar nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

### **Kalp yetersizliğindeki kompensatuvar mekanizmalar:**

Kalbin pompalama işlevini sürdürebilmesini sağlayan başlıca kompensasyon mekanizmaları şunlardır:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohumoral sistemlerin aktivasyonu
3. Miyokardiyal “remodeling” (yeniden şekillenme)

Kompensatuvar mekanizmaların yararlı etkileri; kontraktilitede artma, kalp debisinde artma, vital organlara kan akımında artmadır.

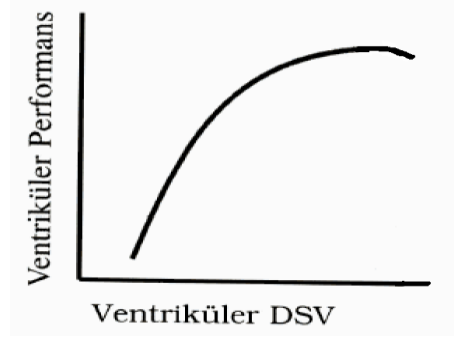
Kompensatuvar mekanizmaların olumsuz etkileri; büyük ölçüde renin-anjiyotensin sisteminin glomerüler ve tübüler fonksiyon üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinden kaynaklanan su ve tuz tutulumu, taşikardi, ön ve ard yükte artma, miyokardiyal hipertrofi ve dilatasyon, sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile periferik vazokonstrüksiyon ve ardyük artışıyla diyastolik duvar geriliminin artması sonucu miyokard enerji tüketiminde artma, aritmiler ve ani ölüm sıklığında artma, kalp yetersizliğinin progresyonudur (21,22).

Sonuç olarak kompensasyon mekanizmaları uzun dönemde olumsuz etkileriyle devamlı miyosit kaybı, ventrikül dilatasyonu, debi düşüklüğü ve sistemik perfüzyon yetersizliği, periferik direncin bozulması ve kalp boşluklarının doluş basınçlarının yükselmesiyle ortaya çıkan konjestif bulgulara, yaşam süresinde kısalmaya ve egzersiz toleransında bozulmaya yol açar.

Kronik basınç yüklenmesi önce hipertrofi ile kompanse edilir. Ardından dilatasyon eklendiğinde dekompansasyon başlar.

Kronik volüm yüklenmelerinde ise ventrikül dilatasyonu hipertrofidan önce ortaya çıkar. Dilatasyon, ventrikül diyastol sonu basıncının aşırı artmasını önler. Ancak bir süre sonra ventrikül çapının ileri düzeylere varması, aynı aort basıncı karşısında bile lif kısalması için üretilmesi gereken duvar gerilimini artırır (Laplace kanunu). Volüm yüklenmesi, atım hacmini ve dolayısıyla aort sistolik basıncını arttırıyorsa duvar gerilimi daha da artar; giderek dilatasyona hipertrofi de eklenir. Ventrikülün dilate olması nedeniyle miyokart kütlesi belirgin olarak

artsa da duvar kalınlığında önemli artış olmayabilir. Hipertrofi ventrikül kompliyansını azaltır, konjestif belirtileri arttırır. Başlangıçta ventrikül performansını artıran bu fizyopatolojik süreç zamanla kardiyak performansta azalma ve kalp yetersizliği belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Her iki tür yüklenmede de ventrikül dilatasyonunun ve hipertrofinin birlikte bulunduğu evreler KY'nin ilerlediğini gösterir.

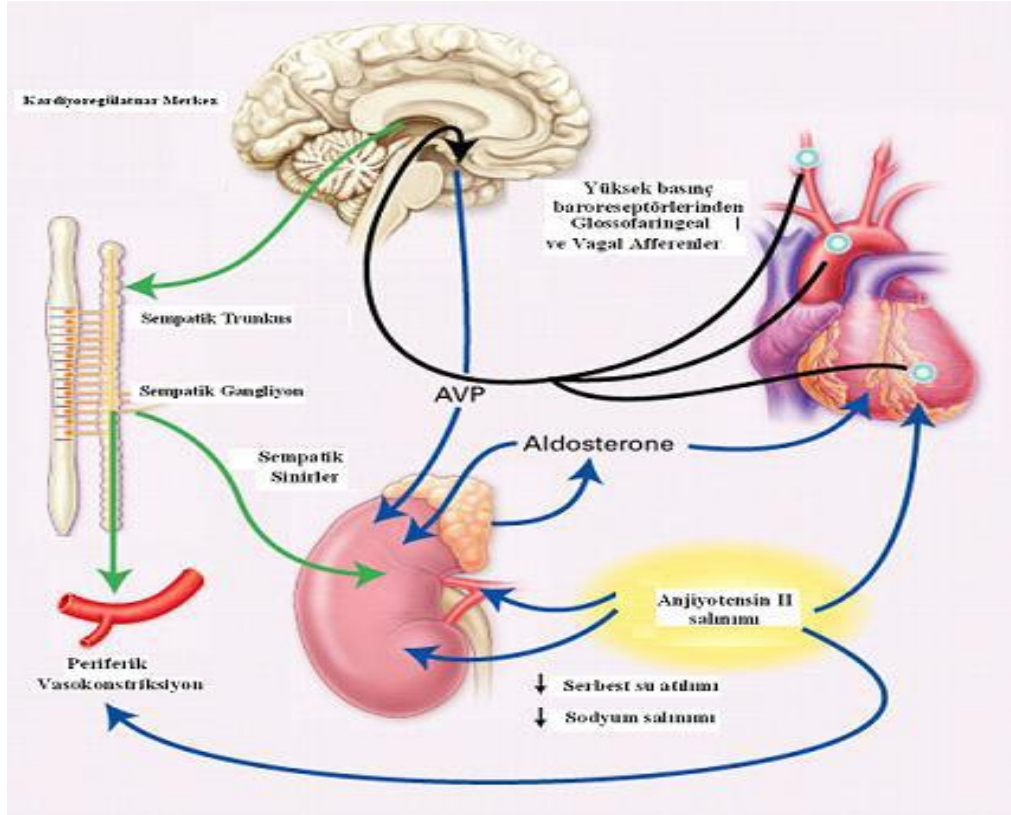


**Şekil-1:** Sol ventrikül diyastol sonu volüm (DSV) ile ventriküler performans arasındaki ilişkiyi gösteren Frank-Starling eğrisi.

Miyokard performansı ve EF'deki progresif azalma ile sistol ve diyastol sonu volümde artış meydana gelir. Ard-yükte (basınç yüklenmesi) veya ön-yükteki (hacim yüklenmesi) artışlar ventrikülün koniden küresel bir geometriye gidişine neden olur ve bu ventriküler "remodeling" (yeniden şekillenme) olarak isimlendirilir. Ventrikül dilatasyonu ile birlikte "remodeling" papiller kasların pozisyonunda değişiklik, atriyoventriküler halkada genişleme ve kapak yetersizliklerinde artışa neden olarak kötü prognoz ve kardiyak performansta ileri derecede azalmaya neden olur (23). Akut miyokard infarktüsü sonrası "remodeling" infarkt alanından başlar. Günler ve aylar içinde infarkt bölgesinde başlayan incelme ve dilatasyon zamanla tüm ventrikülde gözlenir. Hipertansif hastalarda "remodeling" ise, korunmuş SV fonksiyonu ve SV kavitesi ile beraber kalınlaşmış ventrikül duvarları (konsantrik SV hipertrofisi) ile karşımıza çıkmaktadır (24).

## Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları:

Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baroreseptörleri beyin kardiyoregülatuar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstriksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin-vasopressin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II, vazokonstriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorpsiyonuna ve kalp miyositlerinde "remodeling"e neden olmaktadır (Şekil-2).



Şekil 2: Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları.

## Kalp Yetersizliği Tanısı

### Kalp Yetersizliğinin Semptom ve Bulguları

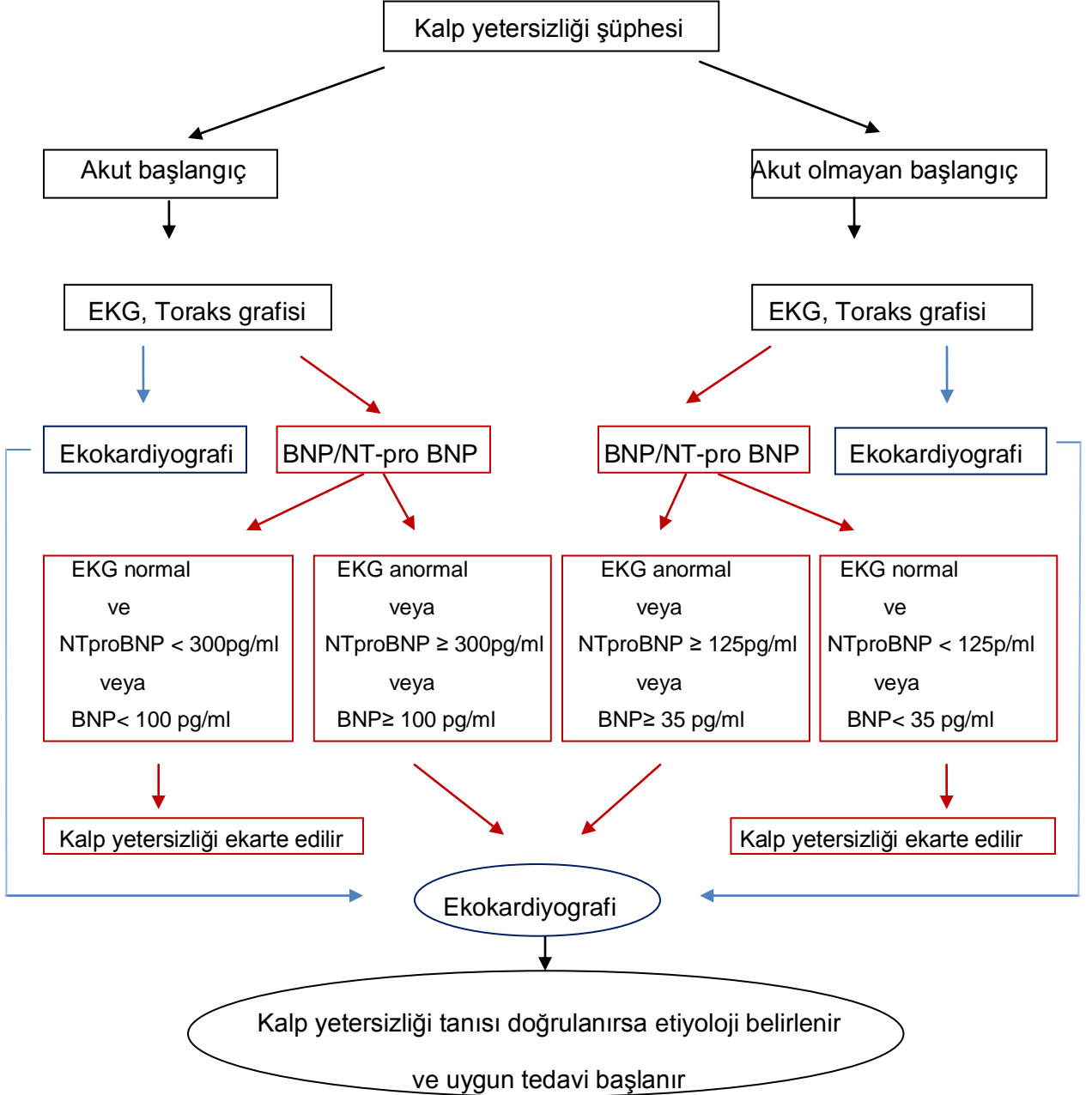
Kalp yetersizliği semptom ve bulguları hastaların hekime başvurma nedeni olduğu için, erken tanıda iyi öykü almak ve dikkatli bir fizik muayene konusunda ustalaşmak önemlidir.

**Tablo-3:** Kalp yetersizliğinin semptom ve bulguları.

<b>Semptomlar</b>	<b>Bulgular</b>
<b>Tipik</b>	<b>Daha spesifik</b>
Nefes darlığı Ortopne Paroksizmal noktürnal dispne Azalmış egzersiz toleransı Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması Ayak bileği ödemi	Juguler venöz basınçta artış Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi (gallop ritmi) Apikal vurunun laterale yer değiştirmesi Kardiyak üfürüm
<b>Daha az tipik</b>	<b>Daha az spesifik</b>
Gece öksürüğü Wheezing Ağırlık artışı (2 kg/hafta) Kilo kaybı Şişkinlik hissi İştah kaybı Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) Depresyon Çarpıntı Senkop	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal) Pulmoner krepitasyon Havalanma azlığı ve akciğer bazallerde perküsyonda matite (plevral efüzyon) Taşikardi Düzensiz nabız Taşipne (>16/dk) Hepatomegali Asit Kilo kaybı (kaşeksi)

## Kalp Yetersizliği Tanısı için Akış Şeması

Hastaların bazılarında özđül tedavi gerekebileceği ve düzeltme mümkün olabileceği için, KY'nin nedenini saptamaya yönelik incelemeler de yapılmalıdır.



**Şekil-3:** Kalp yetersizliği ya da sol ventrikül işlev bozukluğu tanısı için akış Şeması-‘ilk ekokardiyografi’ (mavi) veya ‘ilk natriüretic peptit’ (kırmızı) yaklaşım alternatiflerini göstermektedir.

Akut başlangıçta MR-pro ANP (mid-regional pro atrial natriuretic peptide) de çalışılabilir, 120 pmol/L'nin altında olması durumunda KY tanısı ekarte edilir.

## **Kalp Yetersizliğinde Tanısal Testler**

KY şüphesi olan hastalarda ekokardiyogram ve elektrokardiyogram (EKG) en yararlı testlerdir (14).

### **Elektrokardiyografi**

Kalp ritmi ve hızı, QRS morfolojisi ve süresini değerlendirmek, etiyolojiye yönelik bilgi sağlamak, tedavinin planlanması ve prognozun değerlendirilmesi açısından KY'den kuşku duyulan hastalarda 12 derivasyonlu EKG önerilir. EKG'nin bütünüyle normal olması durumunda KY, özellikle de sistolik işlev bozukluğu olasılığı çok düşüktür (<%10) (14).

### **Ekokardiyografi**

Transtorasik ekokardiyografi, diyastolik işlevler de dahil olmak üzere, kalbin yapı ve işlevlerini değerlendirmek, KY tanısını koymak için SVEF'yi ölçmek, tedaviyi planlama ve izlemede yardımcı olmak ve prognoz hakkında bilgi sağlamak için önerilir (Tavsiye sınıfı I, kanıt düzeyi C). Kalp boşluklarının çapları, hacimleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, ejeksiyon fraksiyonu, duvar hareketleri, perikard yaprakları ve kapakların durumu ekokardiyografik olarak tüm kalp yetersizliği düşünülen hastalarda incelenmelidir. Ekokardiyografi tekrarı sadece hastaların takibi sırasında klinik durumunda belirgin değişiklik meydana geldiğinde önerilmektedir (25).

Transözofageal ekokardiyografi (TÖE) transtorasik eko penceresi yetersiz olan, komplikasyonlu kapak sorunları olan, endokarditten kuşkulanan olgularda, doğumsal kalp hastalığında ya da AF bulunan hastalarda sol atriyal apendikte trombüsün dışlanması için önerilmektedir.

Stres ekokardiyografi iskemiye bağlı ventrikül işlev bozukluğunu saptamakta ve miyokardın canlılığını (viabilite) değerlendirmede, miyokardiyal stunning (miyokart sersemlemesi) ve hibernasyonu saptamada ve KY

semptomlarıyla kapak anormallikleri arasında bağlantı kurmada yararlıdır (14).

### **Natriüretik Peptitler**

Ekokardiyografiye ulaşılabilirliğin kısıtlı olduğu durumlarda, tanıda bir alternatif yaklaşım, kalp hastalığında veya herhangi bir kalp boşluğundaki yük arttığında (örn. AF, pulmoner emboli veya böbrek yetersizliğini de içeren bazı kalp dışı durumlarda) yüksek miktarlarda salgılanan bir hormon ailesi olan natriüretik peptitlerin kan konsantrasyonunu ölçmektir.

Miyokart duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak plazmadaki konsantrasyonları artan MR-pro ANP, B tipi natriüretik peptit ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) diğer dispne nedenlerini dışlamak, prognoz hakkında bilgi sağlamak için 2012 ESC (European Society of Cardiology, Avrupa Kardiyoloji Derneği) kılavuzunda tavsiye sınıfı IIa, kanıt düzeyi C olarak önerilmektedir. Tedavi almamış hastalarda normal natriüretik peptit seviyeleri belirgin kalp hastalığını hemen hemen dışlar ve ekokardiyografi yapılmasına gerek kalmayabilir.

Sol ventrikül hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokart iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis, enfeksiyon, obezite natriüretik peptit düzeylerinde artışla bağlantılı KY dışındaki durumlardır.

Serum BNP seviyeleri NYHA sınıflandırmasına göre yapılan kalp yetersizliği klinik ciddiyeti ile paralellik göstermekte, ayrıca dekompanse olan hastalarda agresif tedavi ile azalmaktadır (25).

### **Toraks Grafisi**

KY şüphesi olan hastaların tanısız değerlendirilmesinde göğüs radyogramının kullanımı sınırlıdır. En faydalı olduğu yer, hastanın belirti ve bulgularını açıklayacak alternatif, pulmoner nedenlerin ortaya çıkarılmasıdır. Ayrıca, KY hastalarında pulmoner venöz konjesyon veya ödemi gösterebilir.

### **Laboratuvar Testleri**

Kan biyokimyası (sodyum, potasyum, kalsiyum, üre/kan üre azotu, kreatinin/hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı (GFR), karaciğer enzimleri ve



bilirubinler, ferritin/total demir bağlama kapasitesi (TDBK), KY'yi taklit edebileceğinden ve ağırlaştırabileceğinden tiroid işlevlerinin ölçümü ve eşlik eden bozuklukları (örn. demir eksikliği) saptamak, hastanın diüretik, renin-anjiyotensin-aldosteron antagonistleri ve antikoagülan tedaviye uygunluğunu değerlendirmek (ve tedaviyi izlemek), prognoz hakkında bilgi almak için önerilir.

Tam kan sayımı, KY'yi kötüleştirebilen ve hastanın belirti ve bulgularının başka bir nedeni olabilen anemiye saptamak için değerlendirilmelidir.

İdrar analizi proteinüri ve glikozürinin saptanmasında faydalıdır ve altta yatan diyabet ve renal problemlerin varlığı ile ilgili klinisyen için uyarıcı olmaktadır.

### **Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (KMR)**

KMR, hacimlerin, kütlelerin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde doğruluk ve tekrar edilebilirlik açılarından altın standart olarak kabul edilmektedir (14).

### **Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) ve Radyonüklid Ventrikülografi**

KAH'dan şüphelenildiği durumlarda iskemi ve canlılığın değerlendirilmesini sağlar, ventrikül hacimleri ve işlevleri hakkında bilgi verir.

### **Pozitron Emisyon Tomografi Görüntüleme (PET)**

İskemi ve canlılığın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

### **Koroner anjiyografi**

Angina pectoris veya kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda, eğer hasta koroner revaskülarizasyon için uygunsa koroner anjiyografi düşünülmelidir. İnvaziv olmayan testlerde geri döndürülebilir miyokart iskemisinin kanıtları olan hastalarda, özellikle EF de azalmışsa, anjiyografi düşünülmelidir. İskemi bilgisinin olmadığı olgularda, fraksiyonel akım rezervi, lezyonun hemodinamik önemi konusunda bilgi verir. Koroner anjiyografi, akut KY (şok veya akut akciğer ödemi) olan bazı seçilmiş hastalarda, özellikle bu durum akut koroner sendromla ilişkili ise, acil olarak gereklidir. Koroner anjiyografi kapak hastalığı olan ve cerrahi düzeltme planlanan hastalarda da endikedir.

## **Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi**

KY bulunan hastalarda koroner anatomisinin invaziv olmayan bir yöntemle gösterilmesi temel kullanım alanıdır.

## **Sağ Kalp Kateterizasyonu**

Sağ kalp kateterizasyonu ile ventriküler dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin bilgi sağlanır. Tedaviye yanıt vermeyen KY hastalarında ve kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok tablosu ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenleri izlemede, kalp nakli öncesinde ya da girişimleri değerlendiren klinik çalışmalarda hemodinamik değerlendirmeler için uygulanan bir yöntemdir.

## **Endomiyokardiyal Biyopsi (EMB)**

AHA/ACC/ESC tarafından yayımlanan bir bildiri (26) EMB girişiminin etiolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler ve/veya AV kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da geleneksel KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir.

## **Egzersiz Testi**

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin, dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirmesinde yararlıdır. Altı dakikalık yürüyüş testi, maksimum düzeyin altında işlevsel kapasitenin ve girişime yanıtın değerlendirmesinde sık kullanılan basit, tekrarlanabilir, kolayca erişilebilir bir araçtır. Egzersiz sırasında gaz değişimi analizi yapılması dispnenin kardiyak kökenli mi, yoksa solunum kökenli mi olduğunun ayırt edilmesini sağlar, anaerobik eşiğe ulaşıp ulaşılmadığını gösterir ve prognozla ilgili bilgi verir (14).

Egzersiz testi ile fonksiyonel kapasite tayini kardiyak olay gelişimi için de güvenli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.

## **Genetik testler**

Son zamanlarda, dilate kardiyomiopati ve AV blok veya prematür beklenmeyen ani ölüm için aile öyküsü olan hastalarda, profilaktik bir implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) endike olabileceği için önerilmektedir.

## **Ambulatuvar Elektrokardiyografik Monitorizasyon**

Aritmiyi düşündüren semptomlar (örn. çarpıntı ya da senkop) olan hastaların değerlendirmesinde, AF bulunan hastalarda ventrikül hızı denetimini izlemede, KY'ye neden olan veya KY'yi şiddetlendiren atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasında ve sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasında kullanılabilir (14).

## **Prognoz**

Transplantasyon, kardiyak resenkronizasyon ve defibrilatör tedavilerinin yönlendirilmesinde karar verdirici olan yaşam beklentisinin belirlenmesi ve kötü prognostik faktörleri erken saptama ve önlemeye yönelik çabalar KY hastalarının tedavi yönetiminde oldukça önemlidir. KY hastalarında kötü prognostik faktörler (14):

### **Demografik özellikler, öykü ve fizik muayene**

İleri yaş, erkek cinsiyet, siyah ırk, ileri NYHA sınıfı, vücut kitle indeksi.

Konjesyon bulguları, artmış juguler venöz basınç, üçüncü kalp sesi, düşük sistolik kan basıncı, yüksek kalp hızı.

Diyabetes mellitus (DM), böbrek fonksiyon bozukluğu, depresyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH).

İskemik etiyojli, miyokard infarktüsü (MI) öyküsü.

### **Rutin laboratuvar testleri**

Hipo/hipernatremi, artmış karaciğer enzimleri, bilirubin ve serum kreatinin, azalmış kreatinin klirensi / eGFR (estimated glomerular filtration rate, tahmini glomerüler filtrasyon hızı), artmış BUN (blood urea nitrogen, kan üre azotu) / üre ve tubuler hasar belirteçleri, serum albumin düşüklüğü, hiperürisemi, anemi, artmış RDW, troponin I/T, artmış idrar albumin/kreatinin oranı.

### **Nörohormonlar, sitokinler ve ilişkili faktörler**

Plazma renin aktivitesi, anjiyotensin II, aldosteron, katekolaminler, endotelin-1, adrenomedullin, natriüretik peptitler (c-terminal, n-terminal, mid-

regional), vazopressin/co-peptin, sitokinler, soluble ST-2, galektin-3, kollajen belirteçleri, artmış tümör nekroz faktör, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon hızı, okside LDL, IL-1, IL-6, IL-10.

### **Elektriksel değişkenler**

QRS genişliği, sol ventrikül (SV) hipertrofisi, AF, kompleks ventriküler aritmiler, düşük kalp hızı değişkenliği.

### **Görüntüleme değişkenleri**

SV boyutları ve fraksiyonel kısalma, akciğer grafisinde kardiyotorasik oran artışı, duvar hareket indeksi, düşük ejeksiyon fraksiyonu, artmış sol atrium boyutu, restriktif dolum paterni / kısa deselerasyon zamanı, bozulmuş sağ ventrikül fonksiyonu, inflamasyon (kontrastlı KMR), demir içeriği, amiloidoz, iskemi ve viabilite görüntülemesi, aritmojenik substrat.

### **Egzersiz testi / hemodinamik değişkenler (istirahat / egzersiz)**

Düşük VO<sub>2</sub> (egzersizde doruk oksijen tüketimi), VE/VCO<sub>2</sub> (dakika ventilasyonu / ekspire edilen CO<sub>2</sub> hacmi) eğimi dikliği maksimum/pik (normal >20 mL/kg/min), 6 dakikalık yürüme testinde az yürüme (normal>600 m), azalmış kardiyak indeks (normal>2.5 L/min/m<sup>2</sup>), yüksek SV end-diyastolik basıncı / pulmoner arter kapiller kama basıncı (normal <12 mmHg).

## **Anemi**

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı tanımlamaya göre anemi; erkeklerde hemoglobin (Hb) <13 g/dl, kadınlarda Hb <12 g/dl olarak belirtilmiştir (27).

### **Ortalama eritrosit hacmi (OEH, MCV) :**

Kırmızı küre (KK) hacim ortalamasını gösterir.

### **Ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb, MCH) :**

Her bir KK'deki hemoglobinin ortalama ağırlığıdır.

### **Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK, MCHC) :**

KK içinde hemoglobinin ortalama konsantrasyonunu ifade eder.

### **Eritrosit Dağılım Genişliği (RDW) :**

Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir. Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Başka bir deyişle anizositozun objektif bir göstergesidir. RDW için normal aralık % 11,5 ila %14,5 arasındadır.

RDW'de azalmaya neden olabilecek bir durum mevcut değildir, bu nedenle RDW ya normal ya da yükselmiş olarak bulunur.

Normal sınırlardaki RDW kırmızı kan hücrelerinin boyutlarının homojen bir dağılımda olduğunu, artmış RDW ise kırmızı hücrelerin boyutlarında çeşitlilik olduğunu yani anizositozu gösterir. Klasik olarak RDW, inefektif eritropoez (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, folat ve vitamin B12 eksikliği, hemoglobinopatiler), eritrosit yıkımının artışı (örn. hemoliz) ya da kan transfüzyonu sonrası artar. Ayrıca RDW inme, okült kolon kanseri, inflamatuvar kemik hastalığı, karaciğer hastalığı, gebelik ve pulmoner hipertansiyonda da yükselir (7).

Keskin ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, henüz aneminin gelişmediği latent demir eksikliği döneminde anizositozun bir göstergesi olan RDW artışının demir eksikliğinin erken teşhisindeki rolü araştırılmıştır. RDW değerlerinin demir eksikliği anemisi (DEA) tanısı açısından spesifitesi % 77,8, sensitivitesi % 85,7 olarak bulunmuştur. Bulgular, anemisi olmayan ancak RDW'si yüksek olan kişilerde demir eksikliğinin araştırılmasının yararlı olacağını, RDW yüksekliğinin demir eksikliğinin erken teşhisinde diğer tetkiklerle birlikte kullanılacak bir parametre olabileceğini göstermektedir (28).

Tek başına RDW yüksekliğine bakılan diğer bir çalışmada demir eksikliği tanısı alan hasta grubunun %62,5'inde anemi saptanırken, %37,5'inde henüz anemi gelişmediği görülmüştür (29).

Bu çalışmalar sonucunda artmış RDW demir eksikliği anemisinin en erken bulgularından biridir, kemik iliğinde demirin azaldığını gösterir sonucuna varılmıştır.

### **Artmış RDW ve Kardiyak Hastalık**

Artmış RDW düzeyi akut ve kronik kalp yetersizliğinde anemi durumundan bağımsız olarak morbidite ve mortalitenin güçlü ve bağımsız göstergelerinden biri olarak 2012 yılı ESC kalp yetersizliği kılavuzunda yerini almıştır (14). Kalp yetersizliğinde hastalığın progresyonuna direkt olarak katkıda bulunabilen inflamatuvar stres ve bozulmuş demir metabolizması gibi altta yatan patolojik süreçlerin çeşitliliğini yansıttığı düşünülmektedir. Çalışmalarda sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisi hepsidin gen transkripsiyonunun güçlü bir indükleyicisi olan IL-6, artmış RDW ile de ilişkili bulunmuştur. İnflamatuvar sitokinler eritropoietin bağımlı eritrosit maturasyonunu direkt olarak inhibe ederek de artmış RDW'ye neden olabilir. Malnütrisyon, bozulmuş renal fonksiyon ve nörohormonal aktivasyon KY'de artmış RDW için diğer potansiyel mekanizmalardır (7-11,14).

Hastalardan %88'inin RDW'sinin normal sınırlar içerisinde olduğu bir çalışmada, hemoglobinden bağımsız bir şekilde daha yüksek RDW değerlerinin kardiyak riski arttırdığı görüldü. RDW'si yüksek olan hastalar daha yaşlı, daha çok sigara içen, vücut kütle indeksleri daha yüksek ve kandaki hemoglobin ve albumin seviyeleri daha düşük olanlardı (7).

Artmış kardiyovasküler ölüm riskine ek olarak yüksek RDW seviyeleri herhangi bir nedene bağlı ölüm riskini de arttırmaktadır. Bunlara kansere bağlı ölümler veya kronik alt solunum yolu hastalıklarına bağlı ölümler de dahildir (30-32). Kırk beş yaşından büyük, 8175 yetişkin hastanın değerlendirildiği bir çalışmada RDW'deki her %1'lik artışın, tüm nedenlere bağlı ölüm oranını %22 arttırdığı gösterilmiştir (31).

Kardiyovasküler mortalite açısından artmış ölüm oranı ile yüksek RDW seviyelerinin arasındaki mekanizma; oksidatif stres, inflamasyon, kötü pulmoner fonksiyon, bazı çalışmalarda indirekt olarak gösterilmesine rağmen tam olarak bilinmemektedir (33,34).

## Anemi Fizyopatolojisi

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili şekilde kullanılması için bazı kompensatuvar mekanizmalar ortaya çıkar. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

- a. Eritrositlerden dokulara verilen oksijenin artması: Eritrosit 2,3-DPG'nin (difosfogliserat) artması ve hemoglobinle birleşmesi, böylece hemoglobinin oksijene afinitesinin azalması ile sağlanır.
- b. Kardiyak debinin artması ve kalp hızının artması
- c. Total kan volümünün idame edilmesi: Yeterli sirkülasyonun sürdürülmesi için doku aralıklarından hızla kan dolaşımına sıvı geçerek plazma volümü arttırılmaya çalışılır. Kronik anemilerde bu nedenle kan volümü normal veya normale yakındır.
- d. Kan akımının yeniden düzenlenmesi: Oksijene gereksinimi az olan dokulardan, oksijen gereksinimi fazla olanlara giden kanın arttırılmasıdır.

Bu kompensatuvar mekanizmalarla istirahat halinde hastalar asemptomatik iken, egzersizle oksijen ihtiyacının artması sonucu semptomlar ortaya çıkar. Anemi ağırlaştıkça istirahatte de anemi belirti ve bulguları saptanır.

## Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması

### **Makrositer Anemiler:**

- Megaloblastik:

B<sub>12</sub> vitamin eksikliği

Folik asit eksikliği

DNA sentezinin herediter bozuklukları

İlaçlara bağlı DNA sentez bozukluğu (kemoterapötikler, antikonvülsanlar, oral kontraseptifler)

-Non megaloblastik:

Eritropoezin arttığı haller (akut kan kaybı, hemoliz)

Eritrosit membran yüzeyinin arttığı haller (Karaciğer hastalığı, obstrüktif sarılık, postsplenektomi)

Nedeni belli olmayanlar (miksödem, hipoplastik ve aplastik anemiler)

#### **Hipokrom Mikrositer Anemiler:**

- Demir eksikliği anemisi
- Globin sentez bozuklukları (talasemiler)
- Porphirin ve hem sentezi bozuklukları (sideroblastik anemiler)
- Kronik enfeksiyon anemileri

#### **Normokrom Normositer Anemiler:**

- Akut kan kaybı
- Plazma volümünün aşırı artması (gebelik, hidrasyon)
- Hemolitik hastalıklar
- Kemik iliği hipoplazileri
- Kemik iliği infiltrasyonları (lösemi, multipl myeloma, myelofibroz vb. )
- Endokrin hastalıklar (hipotiroidizm, sürrenal yetmezlik)
- Kronik enfeksiyonlar
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Kronik renal yetersizlik
- Kronik hastalıklar (35)

### **Demir Eksikliği Anemisi**

Ülkemizde ve dünyada en sık görülen anemi sebebi demir eksikliğidir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerinin altında olmasına demir eksikliği adı verilmektedir.

Demir, oksijen transport ve kullanılmasında fonksiyon gösteren hem proteinlerinin üretimi için gereklidir. Demir, ferröz ( $Fe^{+2}$ ) ve ferrik ( $Fe^{+3}$ ) formlara dönüşme sırasında oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder. Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 3-4 gramdır ve bunun %65'i hemoglobine, %4'ü miyoglobine, %1'i çeşitli hem bileşiklerine,



%1'i de plazmada transferrinine bağlıdır. Geri kalan %15-30 kadarı da ferritin halinde retikuloendotelial sistem ve karaciğer parankim hücrelerinde (hepatosit) depo edilir. Eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan hem ve hemoglobin, hemopeksin ve haptoglobulin tarafından alınır ve tekrar eritrosit yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine veya depolanmak üzere karaciğere taşınır (36,37).

Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg'ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır (38). Demir duodenum ve proksimal jejunumdan +2 değerli demir iyonu şeklinde emilir.

#### **Demir kompartmanları:**

Hemoglobin: Vücuttaki en büyük demir kompartmanıdır.

Depo demiri: Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki formda bulunur.

Serum ferritini başlıca intrasellüler demir depo proteinidir, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir (37). Ferritin az miktarda plazmada da bulunur ve çoğu kez serum miktarı ile tüm demir deposu arasında uyum vardır. Ancak bir akut faz reaktanıdır ve demir eksikliğine işaret eden değeri 10-12 mcg/dl'nin altıdır (39).

Hemosiderin kemik iliği, dalak ve karaciğer gibi organlarda demir birikimi sonucu oluşur. Demirin aşırı arttığı durumlarda tüm dokularda birikebilir. Hemosiderinin içindeki demirin kullanılabilirliği ferritinden çok daha azdır (37).

Miyoglobin demiri: İskelet ve kalp kasındaki miyoglobinlerde bulunur.

Diğer doku demiri: Enzimlerin ve sitokromun yapısındaki demirdir.

Labil havuz: Hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intrasellüler alana giren demir miktarını gösterir.

Transport demiri: Plazmada transferrine bağlı olarak bulunan demirdir.

Transferrin: Primer olarak hepatositlerde sentezlenen, lokal olarak beyin ve testis dokusunda da sentezlendiği gösterilen, 80000 dalton ağırlığında bir proteindir. Her transferrin molekülünde, iki ferrik demir bağlanma kısmı vardır.

Normal koşullarda transferrinin 1/3'ü demir ile bağlıdır.

Transferrin reseptörleri ise çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran, di-sülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar (40).

Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını, genelde serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. TDBK, transferrinin indirekt ölçümüdür. Serum demiri/TDBKx100 transferrin saturasyonunu gösterir ve normal değeri % 20-45'dir (41).

Demir eksikliği diyetle yeterli demir bulunmaması veya diyetle var olmasına rağmen çeşitli nedenlere bağlı olarak emilememesi, gebelik, emzirme ve süt çocukluğu dönemi gibi fizyolojik olarak ihtiyacın arttığı durumlarda ve gastrointestinal veya diğer sistemlerden kan kaybedilmesi durumunda meydana gelebilir.

#### **Klinik Bulgular:**

Anemik hastalarda belirti ve bulgular, aneminin ağırlığına, tipine ve anemi nedeni olan bozukluklara göre kişiden kişiye farklı olmakla birlikte, aneminin ortaya çıkış hızı ve hastanın yaşı ile ilişkilidir.

Çabuk yorulma, halsizlik ve genel adale zaafiyeti aneminin en erken semptomlarıdır. Solukluk en sık görülen ve karakteristik bulgudur. Halsizlik, iştahsızlık, sinirlilik, inatçı baş ağrıları, ekstremitelerde uyuşmalar, nefes darlığı, çarpıntı hissi, ağız ve dilde yanma hissi, dudak kenarlarında çatlaklar, yutma güçlüğü gibi belirtiler görülür. Dil papillalarında atrofi, glossit, ağız kenarında ragatlar, taşikardi ve masum üfürümler, %10 hastada splenomegali, tırnaklarda uzunlamasına çizgiler ve kaşık tırnak tespit edilebilir. Bir kısım hastada subfebril ateş görülebilmektedir.

Kardiyovasküler bulgular :

- a. Anoksinin miyokard üzerine etkisi,
- b. Önceden mevcut kalp hastalığı,
- c. Yüksek debi durumu ile ilgilidir.

Egzersiz dispnesi ve çarpıntı en sık rastlanan semptomlardır. Anemi

ağırлаştıkça ve KY varlığında istirahat halinde de dispne mevcuttur.

Yaşlı hastalarda miyokardiyal iskemi nedeniyle angina görülebilir.

Anemik hastalarda, kalpte üfürüm hemen her zaman vardır ve aneminin ağırlığı ile şiddeti ve görülme sıklığı artar.

Ağır anemilerde kalpte dilatasyon olur, fakat uzun süren anemilerde kalp hipertrofisi de gelişir.

#### **Laboratuvar Bulguları:**

Kan yaymasında eritrositler çoğunlukla hipokrom mikrositer özelliktedir.

Anizositoz, poikilositoz, içleri hemoglobin azlığına bağlı olarak tamamen boşalmış olan anüositler, eliptosit ve hedef hücreleri görülebilir.

Hemoglobin ve hematokritin yanı sıra MCV, MCH, MCHC düşüktür. RDW artışı özellikle talasemiler ile ayırıcı tanıda kıymetlidir. Hemogram parametrelerinden MCV<75 fl, RDW>%17 ve MCH<20 pg olmasının DEA'da tanısal değeri yüksektir (42).

Retikülosit sayısı genelde normaldir, trombosit sayısı akut kanamalı vakalarda daha belirgin olmak üzere artmıştır.

Kemik iliğinde eritroid hiperplazi saptanırken, normoblastlarda çekirdeğin olgunlaşmasına rağmen sitoplazma yeterince hemoglobinizasyon göstermez.

Prusya mavisıyla yapılan demir boyasında hemosiderin ve sideroblast görülmez.

Serum demiri düşük, TDBK ise artmıştır. Transferrin saturasyonu düşük, genellikle %15'in altındadır. İnflamatuvar olaylardan etkilenmediği için bu gibi durumların varlığında serum ferritininden daha kıymetlidir. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır.

Serum ferritini düşüktür. Ancak karaciğer parankim hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı enfeksiyonlar ve depo hastalıklarının seyrinde normal saptanabilir. Hipotiroidi, gebelik ve C vitamini eksikliğinde sentezi azaldığı için düşük saptanabilir.

**Ayırıcı Tanı:**

Talasemi taşıyıcılığı, kronik inflamatuvar hastalıklar ve infeksiyonun ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kronik hastalık anemisinde eritrositler genellikle normokromdur, mikrositik de olabilir. Serum demiri ile birlikte serum demir bağlama kapasitesi de azalmıştır. Serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir.

**Tedavi:**

Demir tedavisi oral veya parenteral olarak verilebilir.

Demir eksikliğinde kan transfüzyonu ancak KY, serebral iskemi, akut kanamanın devam ettiği ve kanama riski olan durumlarda eritrosit süspansiyonu olarak yavaş bir şekilde uygulanır (37).

**Kronik Hastalık Anemisi**

Kronik hastalık anemisi, demir eksikliğine bağlı gelişen anemilerden sonra en sık prevalansa sahip olup, akut veya kronik immün aktivasyonun geliştiği hastalıklarda ortaya çıkan bir anemi türüdür. Bu anemiye inflamasyon anemisi de denmektedir.

Kronik hastalık anemisinin patofizyolojisinde yer alan demir homeostazisindeki bozulmalar, eritroid öncüllerin bozulmuş proliferasyonu, EPO'ya cevapsızlık gibi durumlarda yeni tedavi stratejilerinin gerekliliği konuşulmaktadır.

## Kalp Yetersizliği ve Anemi

KY Şiddeti ile anemi derecesi ve sıklığı arasında doğru orantı mevcuttur. Yapılan bir çalışmada NYHA sınıf I olan hastalarda anemi oranı %9,1 iken NYHA sınıf IV olan hastalarda %79,1 saptanmıştır. Ortalama hemoglobun düzeyi NYHA sınıf II hastalarda 13,6 gr/dl iken, sınıf IV hastalarda 10,9 gr/dl'ye düşmektedir (4). Genel olarak anemi prevalansı özellikle ileri dönem kalp yetersizliği hastalarında, kadınlarda, yaşlılarda, kan basıncı yüksek, tip 2 diyabetli ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda daha yüksektir.

Kalp yetersizliğinde birçok durum anemi oluşumuna katkıda bulunabilir (4). Bu durumlar:

1) Diyetle demir alımının azalması, özellikle sağ kalp yetersizliğinin neden olduğu pasif konjesyona bağlı malabsorbsiyon ve profilaktik aspirin kullanımına bağlı kronik kanama nedeniyle gelişen demir eksikliği,

2) KY hastalarında sık bulunan kronik böbrek yetersizliği (KBY) nedeniyle EPO üretiminin azalması,

3) KY'de izlenen proteinüri nedeniyle EPO ve transferrinin renal kaybı sonucu gelişen eksiklikleri,

4) Yüksek doz anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEI) kullanımına bağlı gelişen EPO retim azalması ve kemik iliğinde EPO duyarsızlığı gelişmesi,

5) KY'de artan sitokinlerden özellikle tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa)'nın, kemik iliğinde EPO duyarlılığını azaltması,

6) Renin-anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu ve antidiüretik hormonun, sıvı ve sodyum tutulumu ile neden olduğu hemodilüsyon sonucu kan Hb düzeyinin göreceli azalması.

Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara kan akımını arttırmaya yönelik kompensatuvar hemodinamik olmayan faktörlerin (artmış eritropoietin üretimi, dokulara artan oksijen salınımı, hemoglobun oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kayması) ve hemodinamik faktörlerin (damar direnci

ve viskozite azalması, hipoksiye bağlı vazodilatasyon, kardiyak debi ve kalp hızı artışı, nitrik oksit aktivitesi artışı, anjiyogenez stimölasyonu) devreye girmesidir.

Hafif ve orta derecedeki aneminin normal kardiyovasküler sistem üzerinde hissedilebilir bir etkisi yoktur. Daha şiddetli anemi ise artmış sempatik aktivite ve hipoksi ile ilintili olarak uyarılan kemoreseptörler ile açıklanan yüksek debiye bağlı yapısal değişikliğe neden olur. Oksijen sunumunun azalmasına bağlı olarak kalp hızı ve atım hacmi artar. Bu durum iskemiye neden olabilir. Kırmızı kan hücreleri yüksek oranda antioksidan (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon sistemi) içerdiğinden aneminin oksidatif stresin artmasıyla ilişkili olması beklenen bir durumdur. Oksidatif stres miyokard hücrelerinde hasara neden olur ve sonuçta kalp yetersizliği meydana gelir.

Anemide uzun dönemde hemodinamik değişimler, dokulara kan akımını arttırmaya yönelik debi artışı; ardyük azalması, önyük, kontraktilite ve kalp hızında artış sonucu oluşur. Ardyükün azalmasından sorumlu mekanizma, kan vizkozitesinin azalması ve vazodilatasyon nedeniyle periferik vasküler direncin düşmesidir. Vazodilatasyondan sorumlu mekanizma ise Hb düzeyinin düşük olması sonucu nitrik oksit aktivitesinin inhibisyonunun azalmasıdır. Bu durumda kan basıncı düşer ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile vazopresin düzeyindeki artış su ve tuz tutulumuna neden olur, önyük artar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hem kalp hızını hem de kontraktiliteyi arttırarak kardiyak debide artışa yol açar. Böylece, olayların oluşumunda kısır bir döngü içine girilir.

Bu dengeleme mekanizmaları kardiyak iş yükü ve sol ventrikül hipertrofisinde artışla sonuçlanır. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), iç boyutlarda artma ile birlikte dir. Duvar kalınlığının kavite çapına oranı normaldir. Başka bir kardiyak anomali yoksa anemi bağlantılı SVH'nin tedaviyle geriye döndürülebileceği kabul edilir. Hemoglobin düzeyi 9 gr/dl'nin altına indiğinde istirahatteki kardiyak debisi normale göre artar. Kronik anemili olgularda bu dengeleyici mekanizmalar kardiyak açıdan genellikle iyi tolere edilir. Ancak, ciddi anemi veya kalp hastalığı varlığında bu değişiklikler tolere edilemeyebilir. Hemoglobin düzeyi 4 gr/dl'nin altına indiğinde, kalp hastalığı olmayan bir kişide

bile kalp yetersizliği gelişebilir. Oluşan bu durum yüksek debili kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Uzun süre devam edici nitelikte olan eritroid anormallikler, kronik sreĉte kardiyak hasar doğurabilir (43).

Kardiyak “output”ta kronik artış, arteriyel sistemde de patobiyolojik değişimler doğurur. Aorta ve karotid arterler gibi merkezi elastik arterlerde intima-media kalınlaşması ile giden “remodeling” olur (44).

Diğer yandan anatomik olarak kardiyak sorunu bulunan hastalarda klinik seyir iĉerisinde anemi geliştiğinde kalp sorunu presipite olur ve kompanse kalp yetersizliği aşıkar hale gelebilir.

KY'nin bařlangıĉ şikayetleri egzersiz kapasitesinin kısıtlanması ve yorgunluktur. Bunlar düşük hemoglobun değerleri ile daha erken ortaya ĉıkabilir. Yetersiz oksijen dağılımının yol aĉtıđı miyokardiyal iskemi, vakaların ĉođunda kardiyak fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunur. Kronik kalp yetersizliğinde önemli bir morbidite nedeni olan egzersiz intoleransı anemi varlığında belirginleşmektedir. Egzersiz testinde de anemik hastalar anemik olmayanlara göre düşük pik oksijen tüketime sahiptirler. Bu hastaların diüretik ve diğoksin ihtiyaĉı artar, tıbbi tedaviye daha fazla direnĉ gelişir. KY ile birlikte olan aneminin düzeltilmesi, kardiyak fonksiyonları ve morbiditeyi olumlu yönde etkiler (45).

KKY olan 196 hastada yapılan bir ĉalıřmada anemik olanlardan 17 hastada (%46) hemodilüsyon ve 20 hastada (%54) gerĉek anemi izlenmiş ve yaşam süreci, hematokriti düşük olan hastalarda daha düşük olarak saptanmıştır. Bu durum hemodilüsyona bağlı bile olsa laboratuvar olarak hematokriti düşük olan KKY hastalarında prognozun kötü olabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmiştir (46). Bir ĉalıřmada 12065 KY hastasının % 17'sinde değişik etiyolojilere bağlı, %58'inde ise kronik hastalık anemisi saptanmıştır (1). Anemi bu hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak, KY hastalarında artmış mortalite ile birlikte dir. Anemi, belirtilerin artması, işlevsel durumun kötüleşmesi, hastaneye yatış riskinin yükselmesi ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilidir. Anemi miyokard işlevini olumsuz etkileyerek, nörohormonal mekanizmaları aktive ederek, böbrek işlevini azaltarak ve dolaşım

bozukluğuna katkıda bulunarak KY'nin daha da kötüleşmesine neden olabilir (14). Geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, Hb ve hayatta kalma arasında U eğrisi şeklinde bir ilişki olduğu ve Hb için U eğrisinde 14,5-15,4 g/dL aralığında prognozun en iyi olduğu gösterilmiştir (47,48). Diğer bir çalışmada çalışmaya katılan hastaların yaklaşık %28'inde izlemde yeni anemi gelişmiş ve çok değişkenli analizlerde >3 g/dl hemogloblin düşüşü olan hastalarda ölüm riskinin arttığı görülmüştür (49). İleri evre KY olan hastalarda Hb düzeyi ile kötü prognoz, düşük egzersiz kapasitesi ve semptomlar arasında önemli derecede ilişki bulunmuştur. Kosiborod ve ark.'nın 65 yaşın üstünde, 2281 KY olan hasta ile yaptığı, hematokrit düzeyinin hastanede yatış süresi ve mortaliteye katkısını araştıran bir başka çalışmada, hematokrit düzeyinde %1' lik bir düşmenin bir yıllık mortalitede %2 artışa yol açtığı ve düşük hematokrit değerinin tekrarlayan hastaneye yatış oranını arttırdığı gösterilmiştir (50). KY hastalarında anemi kötü hemodinamik fonksiyon, düşük GFR, düşük serum albümin, serum kolesterol ve vücut kitle indeksi ile de ilişkili bulunmuştur (51).

Kalp yetersizliği ile KBY arasında, anemi oluşumu açısından bir kısır döngü mevcuttur. KY, renal fonksiyonları bozarak EPO üretimini azaltır. EPO azalması, anemi oluşumuna katkıda bulunur. Bu döngüye kardiyorenal anemi sendromu adı verilir. Bu kısır döngüden kurtulmanın tek yolu, yoğun KY ve anemi tedavisidir. Renal fonksiyonların bozulmasını yavaşlatmak, kardiyak fonksiyonları düzelterek, renal kan akımını ve GFR'yi artırır. Özellikle anemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu birlikteliğinin, kalp yetersizliğinde mortaliteye katkılarının katlandığı dikkate alındığında, Hb düşüklüğünün etkin biçimde düzeltilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır (52). Aneminin erken düzeltilmesi preüremik hastalarda fatal kardiyak komplikasyonları azaltmaktadır.

Böbrek fonksiyon bozukluğuna rağmen, kalp yetersizliğinde EPO kan düzeyi normal veya artmış da olabilir; çünkü renal hipoperfüzyon ve hipoksi EPO üretiminin güçlü bir uyarıcısıdır. Kalp yetersizliğinde fonksiyonel sınıf kötüleştikçe kardiyak performansın bozulmasıyla ilişkili olarak EPO seviyesi artmaktadır. Belirgin derecede yüksek veya normalin üzerindeki EPO düzeyine



karşın dirençli anemi görülebilir. Bu durumda, kalp yetersizliği ve anemi olan hastalarda EPO etkilerine göreceli bir direnç söz konusudur. Kalp yetersizliğinde görülen EPO direncinde proinflamatuvar sitokinlerin ve kötü beslenmenin rol oynadığı düşünölmektedir (53).

### **Kalp Yetersizliğinde Anemi Tedavisi**

Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesiyle mortalite ve morbiditede azalma, fonksiyonel kapasitede düzelme, yaşam kalitesinde artma, diüretik tedavi ihtiyacı ve hastaneye yeniden yatma sıklığında azalma, kalp fonksiyonlarında ve prognozda iyileşme olduğu gösterilmiştir (4, 54-58).

Aneminin düzeltilmesi, aerobik metabolizmada artışa, anaerobik metabolizma ve laktat üretiminde azalmaya; pik oksijen kullanımı, iskelet kas fonksiyonu, koroner ve serebral kan akımı, aminoasit ve glukoz metabolizması, endotel fonksiyonu ve kan yapısında düzelmeye neden olur. Genç kırmızı kan hücrelerinde 2-3 DPG düzeylerinin yüksek olması, akciğerlerden oksijen alımını ve dokularda salınmasını kolaylaştırır. Aneminin düzeltilmesi oksijen radikallerinin azalmasıyla sonuçlanır. Oksijen radikallerinin azaltılmasıyla, ateroskleroz gelişiminde anahtar basamak olan lipid peroksidasyonu da azalmaktadır (55).

Hb değerlerinin değişik tedavi yöntemleriyle (eritrosit süspansiyonu transfüzyonu, demir, EPO replasman tedavisi vd.) yükseltilmesi ağıısından değerlendirilirken, yaş, fiziksel aktivite, kardiyak hemodinami, eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

Kardiyovasköler hastalıkta kırmızı kan hücre transfüzyonunun etkisi tartışmalıdır. Bu hastalarda hematokrit düzeyini %30'un üzerine çıkarmak transfüzyonun eşik değerı olarak kabul edilir; ancak bu sınır klinik sonuçlardan çok yoruma dayanmaktadır (53). Kan transfüzyonunun, infeksiyon bulaşma olasılığı ve immün sistemi baskılayıcı etkisi bulunmaktadır. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan birinde, kan transfüzyonu ile anemi düzeltildikten sonraki

30 günlük takipte, mortalitede anlamlı bir fark izlenmemiştir (59). Bu durum, KY olan hastalarda, anemi tedavisindeki günlük uygulamalarda yerini almamıştır.

KY'de anemi düzeltme konusunu değerlendiren ilk çalışma Silverberg ve ark. tarafından organize edilmiştir. KY ve anemisi olan (Hb <12 gr/dl) 142 hastanın maksimal KY tedavisi almalarına rağmen 26'sında ağır KY semptomları olduğu görülmüş, bu olgulara 7,2 ay Hb düzeylerini 12 gr/dl üzerine çıkarabilmek için ciltaltı EPO ve intravenöz (i.v.) demir tedavisi verilmiştir. Bu olgularda Hb düzeyleri ve SVEF anlamlı şekilde yükselirken, hastaneye yatış oranı %92 oranında azaldı. Ancak bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve olgu sayısının az olması çalışmanın bir kısıtlılığıdır (4). Daha sonra aynı çalışmacılar randomize kör olmayan kontrollü 32 olguluk bir başka çalışma (55) başlatmışlardır. Fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV, Hb 10-11,5 gr/dl olan 16 kalp yetersizliği hastasında hafif derecedeki aneminin ortalama 8,2 ay süreyle subkutan rekombinant EPO ve intravenöz demir tedavisi verilerek düzeltilmesinin, tedavi uygulanmayan grupla karşılaştırıldığında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve NYHA skorunda anlamlı düzelmeye ve diüretik ihtiyacında anlamlı düşüşle sonuçlandığı gösterilmiştir. Hemoglobinin 10 g/dl'den 12 g/dl'ye, SVEF %27'den %35'e yükselmiş, ortalama NYHA sınıfı 3,6'dan 2,6'ya gerilemiş, oral ve intravenöz furosemid gereksiniminde %51,3-%91,3 azalma ve hastaneye gidişte %79 oranında düşüş görülmüştür. İntravenöz demirle birlikte eritropoietin kullanımı yüksek doz eritropoietin ihtiyacını azaltır. Eğer demir eksikliği varsa ve düzeltilmezse, eritropoietin tedavisine yeterli yanıt alınamaz ve eritropoietine direnç gelişir.

KY olan diyabetik ve diyabetik olmayan olgularda EPO'ya yanıt farkını gözlemlemek için Silverberg ve ark. cilt altı EPO ve i.v. demir kullandıkları kontrolsüz bir çalışmada orta ağır derecede KY semptomları olan ve Hb düzeyi 9.5-11.5 gr/dl olan 84'ü diyabetik, 95'i nondiyabetik toplam 179 hasta çalışmaya almışlardır. Her iki grupta da fonksiyonel kapasite, Hb düzeyleri, SVEF, semptomlar benzer derecede iyileşme göstermiştir (60).

Kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliğinin i.v. demir ile tedavi

edilmesinin araştırıldığı bir çalışmada, demir eksikliği olan kalp yetersizliği hastaları i.v. demir sükröz verilen veya tedavi verilmeyen olmak üzere 2 gruba randomize edilmişlerdir (61). İntravenöz demir sükröz verilen grupta efor kapasitesi ve semptomlarda anlamlı düzelme olduğu görülmüş, yararlanımın anemik hastalarda daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kalp yetersizliği hastalarında daha stabil bir demir preparatı olan demir karboksimaltozun etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada hemoglobin konsantrasyonu 9.5 ve 13.5 g/dL arasında ve demir eksikliği olan, NHYA sınıf II ya da III, sistolik KY'li 459 hasta, 2:1 oranında intravenöz ferrik karboksimaltoz veya saline tedavisine randomize edilmiştir. Bu çalışmada, serum ferritin düzeyinin <100 ng/ml ya da ferritin konsantrasyonunun 100 ve 299 ng/ml arasında ve transferrin saturasyonunun <%20 olması demir eksikliği olarak tanımlanmıştır (62). Altı aylık tedavi sonrasında demir tedavisi alan grupta hastaların fonksiyonel kapasiteleri ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmüştür. Bu çalışmada i.v. demir karboksimaltoz verilen anemik olan veya olmayan tüm hastalarda benzer yararlanım olduğu saptanmıştır.

Eritropoietin tedavisi gören hemodiyaliz hastalarının %20-30'unda hipertansiyonun kötüleştiği görülmüştür. Ayrıca, eritropoietin kullanımında tromboz riskinde bir artış olabilir. Bu etki, trombosit aktivasyonunda ve kan vizkozitesinde artış ya da protein S veya C düzeylerinin etkileriyle ilişkili olabilir. Öte yandan, eritropoietin tedavisi endoteli aktive ederek endotelin salgılanmasına yol açabilir. Salgılanan endotelinin kalp yetersizliğinde kötü sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. Tedavide kullanılan intravenöz demir de, serbest radikaller ve oksidatif strese artışa neden olabilir.

Mancini ve ark. (52) ise çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, fonksiyonel sınıfı NYHA III-IV olan 26 anemili hastada eritropoietin tedavisinin egzersiz toleransına etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada eritropoietin tedavisiyle pik oksijen tüketiminde (VO<sub>2</sub> max) önemli gelişme gözlenmiştir.

Çalışmalarda, egzersiz performansındaki düzelme, hem dilüsyonel, hem

de dilüsyonel olmayan anemi durumlarının her ikisinde de gözlenmiştir. Dilüsyonel anemisi olan hastalarda kırmızı kan hücre artış sırasında, total plazma volümü artışı olmamıştır. Bu durum diüretik kullanma ihtiyacını azaltmıştır (63).

Aneminin tedavisi için şu anda mevcut eritropoietik 3 madde bulunmaktadır: epoetin- $\alpha$ , epoetin- $\beta$  (her ikisi de rekombinant insan eritropoietinidir [rHuEPO]) ve darbepoetin- $\alpha$ .

Rekombinant insan eritropoietini, anemisi olan KBY hastalarında temel tedavi haline gelmektedir.

EPO'nun sık aralıklarla cilt altına uygulanması, kullanımını sınırlayan önemli bir faktördür. Bu amaçla üretilen darbepoetin-  $\alpha$ , uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve 1-2 hafta aralıklarla kullanılabilir (64). Çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, 300 anemik, KKY'li hastanın alındığı, darbepoetin- $\alpha$ 'ya yanıt olarak artan hemoglobinin yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, darbepoetin-  $\alpha$  ile önemli klinik yararlar saptanmamıştır. Darbepoetin-  $\alpha$  tedavisi iyi tolere edilmiş ve hemoglobin efektif şekilde artmış, ancak morbidite ve mortalite riskinde belirgin bir düşüş gözlenmemiştir. Ocak 2013'de sonuçlanan, faz 3 çalışması olan, çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli, SV sistolik fonksiyon bozukluğu ve anemisi olan (Hb:9-12 gr/dl aralığında), semptomatik 2278 hastanın alındığı Darbepoetin alfanın morbidite ve mortalite üzerine etkisi ve güvenilirliğini değerlendiren RED-HF çalışmasında primer sonlanım noktası olarak kötüleşen KY ile hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölüm belirlendi. Ancak darbepoetin alfa kullanımı klinik sonuçlarda iyileşme sağlamadı (65).

Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesi yararlı olsa da, bazı riskleri de beraberinde getirmektedir.

**Tablo-4:** EPO tedavisinin yararları ve zararları.

Yararları	Zararları
Oksijen sunumunda artış	Tromboz riskinde artış
Egzersiz toleransında iyileşme	Trombosit aktivasyonu
SVEF’de artış	Endotel proliferasyonu
SV “remodeling” olayında regresyon	Hipertansiyon
“Remodeling”in önlenmesi	
NYHA fonksiyonel sınıfta olumlu gelişme	
Antiapoptotik	
Yaşam kalitesinde iyileşme	
Hastaneye yatışta azalma	
Prognozda iyileşme	

Anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında eritropoietin-stimule eden ajanların (ESA) etkisi küçük çaplı kontrolsüz çalışmalarda araştırılmış; kardiyak fonksiyonlar ve fonksiyonel kapasitede artış ile birlikte hastaneye yatış oranlarında azalma saptanmıştır (66).

Buna karşın bu çalışmaların çoğunda demir ve ESA birlikte kullanılmıştır (66,67).

Teorik olarak, kalp yetersizliğinde kullanılan diüretiklerin hemodilüsyonu düzelterek kan hematokrit düzeyini arttırmaları beklenir. Ancak, ELITE- II alt grup çalışmasında diüretik alan ve almayanlar arasında hematokrit açısından bir fark bulunmamış; hatta diüretik kullanan grupta hemoglobin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (13,9 ve 14,1 g/dl) (45).

Sonuç olarak, günümüzde kalp yetersizliğinde anemi için kesin bir tedavi protokolü bulunmasa da, bütün hastalarda aneminin düzeltilebilir nedenleri için tanısasal bir değerlendirme yapılmalı (örneğin demir eksikliği, kan kaybı), sonrasında buna yönelik tedavi uygulanmalıdır.

## Hepsidin ve Organizmanın Demir Dengesi

Hepsidin (**hepatic bactericidal protein**) esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan ve idrarla atılan, hem demir regülasyonunda hem de antimikrobiyal aktivitede rol alan sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisi olan bir peptid hormondur (68).

On dokuzuncu kromozomun uzun koluna lokalize HAMP geni 84 aminoasitlik (aa) öncü protein pre-prohepsidini kodlar. Pre-prohepsidin, 64 aminoasitlik pro-hepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aminoasitlik öncü peptidin ayrılması sonucu, 25 aminoasitlik olgun biyoaktif hepsidin-25 oluşur (69). Karaciğerde sentezlenen, plazmada bulunan ve idrarla atılan hepsidinin 25 aminoasitlik formunun yanı sıra idrarda, muhtemelen 25 aminoasitlik formun yıkım ürünleri olan 20 ve 22 aminoasitlik formları da bulunur (70,71).

Hepsidin ekspresyonunun regülasyonu transkripsiyonal düzeyde olmaktadır. Hepsidin regülasyonunda şimdilik tanımlanmış iki yol vardır. Bunlar BMP/SMAD sinyali ve IL6/STAT3 sinyalidir.

Hepsidinin reseptörü bir bazolateral transmembran proteini olan ferroportindir. Hepsidinin ferroportine bağlanması, ferroportinin membrandan kaybına yol açmaktadır. Ferroportinin hücre yüzeyinden kaybı demirin plazmaya geçişini engeller. Bunun sonucunda:

- İntestinal demir emilimi azalır,
- Makrofajlarda ve enterositlerde demir birikimi artar,
- Makrofajlar tarafından yaşlı eritrositlerden çıkarılan ve tekrar plazmaya verilen demirin makrofaj çıkışını ve plazmaya verilmesini ve hepatic depolardan mobilizasyonunu engeller,
- Plazmaya daha az demir çıkar, transferrin saturasyonunda azalma olur,
- Eritropoeze giden demir miktarı azalır,
- Diyetle fazla demir alındığında duodenal enterositlerden plazmaya

fazla demir çıkışı da kısıtlanır.

Eritropoetik aktivite artışı, EPO, hipoksi, organizmanın demir depolarının azalması, demirden fakir diyet durumlarında hepatik hepsidin sentezi azalırken, organizmaya demir yüklenmesi ve inflamasyon ise hepsidin sentezini artırır (72).

Hepsidin olasılıkla demir artışını dengelemeye çalışan orkestra şefi olarak rol almaktadır. Hepsidin demir metabolizmasına negatif etkisi ve hipoferrinemi oluşturması yanında in vitro olarak eritroid öncü hücrelerin proliferasyonlarını ve yaşam sürelerini de azalttığı, eritropoezi baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir.

Anemi ve hipoksidede hepsidin sentezinin azalması ile hücre yüzeyinde ferroportin artar. Bunun sonucunda demir Emilimi ve makrofajlardan dolaşıma tekrar verilen demir miktarı da artar.

Aneminin, hepsidini iki yolla regüle edebileceği düşünülmektedir. Bunlar:

1-) Hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün yer aldığı doku hipoksisi ve

2-) Eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin doygunluğunun azalmasıdır.

Diferrik transferrin (halotransferrin) miktarı transferrin saturasyonu arttıkça artmakta ve esas olarak hepsidin için halotransferrin demir sensörü olmaktadır. Normal ve patolojik şartlarda demir Emiliminde ve tüketimindeki değişiklikler serum transferrin saturasyonunda büyük değişikliklere yol açmakta bu da hepatositlere halotransferrin tarafından yansıtılmakta ve demir durumunun hissedilmesini halotransferrin sağlamaktadır. Sonuçta transferrin saturasyonu arttığında potansiyel olarak demiri azaltmaya yönelik olaylar başlar.

Diyetle alınan ve hemoglobinden açığa çıkan demir; kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir (73). Eritropoetik uyarılar hepsidin üretimini azaltır. Hepsidin üretiminin azalması demir Emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini de ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar.

İnflamasyona bağlı prohepsidin artışının stimülatörü çalışmalarda artmış RDW ile de ilişkili bulunan IL-6'dır. Gönüllü bir insan çalışmasında, IL-6 infüzyonundan 2 saat sonra idrarda hepsidin düzeylerinin arttığı ve demir düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur (74). Ancak Nemeth ve ark. (75) demirin regülasyonunda IL-6'nın etkisini gösterememişlerdir.

Sonuç olarak; hepsidinin demir metabolizmasındaki net etkisi, diyetle alınan demirin absorpsiyonunu engellemek, makrofajlardan ve hepatik demir depolarından demirin salınımını azaltmak olarak özetlenebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hepsidin düzeylerinin inflamasyona bağlı artmasıyla kronik hastalık anemisinin (76,77) ve genetik olarak düzeylerinin azalması sonucu herediter hemokromatozisin patogenezinde oynadığı rol gösterilmiştir (78,79). Kalp yetersizliğinde sıkça görülen demir eksikliğinde oynadığı rol ise henüz açıklığa kavuşmamıştır. Biz alışmamızda hepsidinin kalp yetersizliğinde görülen anemideki rolünü anlamayı, RDW artışı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.



## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Şubat 2012 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, anemisi olan ve olmayan 58 kalp yetersizliği hastası (45 erkek, 13 kadın) çalışma grubunu oluşturdu. Sistolik kalp yetersizliği ve anemi tespit edilmeyen, bilinen KAH ve KAH eşdeğeri tanıları olmayan 25 kişi (17 erkek, 8 kadın) sağlıklı kontrol grubunda çalışmaya alındı. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 31 Ocak 2012 tarih ve 2012-3/13 nolu karar ile onaylandı. Tüm hastalara onam formu doldurtularak yazılı izin alındı.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında saptanan sistolik kalp yetersizliği hastaları,
- 2) Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar.

Gönüllülerin çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Akut koroner sendrom
- 2) Enfeksiyonlar (CRP>2,0 mg/dl)
- 3) Akut ve kronik böbrek yetersizliği (Serum kreatinin>1,5 mg/dl)
- 4) Hipotiroidizm
- 5) Kronik karaciğer hastalığı (ALT $\geq$  2 kat artmış olan hastalar)
- 6) Otoimmün hastalıklar
- 7) Hemolitik hastalıklar
- 8) Anemi için eritropoietin ya da demir kullanımı
- 9) Gastrointestinal ya da menstruasyona bağlı ciddi kanama öyküsü
- 10) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- 11) Malignite
- 12) Gebelik

### 13) Dekompanse kalp yetersizliği

Dahil edilme ve dışlanma kriterlerine göre ndeğerlendirme özelliklerine uyan hastalar seçildi ve çalışmaya alınan hastalara, çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Öncelikle hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar tetkiklerinden hemogram, kreatinin, eGFR, demir, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu, B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, EPO, proBNP ve görüntüleme yöntemlerinden transtorasik ekokardiyografi sonuçları değerlendirildi. Dünya Sağlık rgt'nün tanımlamasına göre erkeklerde Hb'in 13 g/dl, kadınlarda Hb'in 12 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edildi (27). Hastalar anemisi olan (n=30) ve olmayan (n=28) kalp yetersizliği hastaları şeklinde 2 alt gruba ayrıldı. Serum ferritin <100 ng/ml ya da serum ferritin 100–300 ng/ml iken transferrin saturasyonu <%20 olması durumunda demir eksikliği anemisi kabul edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus, sigara kullanımı, SVEF, koroner arter hastalığı (KAH) yks, NYHA'ya göre FK sınıfı, koroner arter baypas grefti (KABG), KY etiyolojisi, kan basıncı ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Hastalardan rutin tetkik için alınan kan örneğinden hepsidin-25 düzeyi çalışmak için 1 ml serum, 2 eppendorf tüpüne alınarak -20°C de saklandı. Derin dondurucuda bulunan kanlar çalışma sonunda hepsidin-25 düzeyine bakılmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) methodu ile Human Hepsidin-25 (HEPC25) ELISA Kit (Eastbiopharm) kullanılarak çalışıldı.

Hastaların hepsine Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda ekokardiyografi aleti (Vivid 3 Pro, GE Medical Systems) ile transtorasik ekokardiyografi incelemesi yapılmıştı. İnceleme, hastaların çalışmaya alınacağını bilmeyen inceleyici tarafından gerçekleştirildi. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül boyutları, M-mod ve Modifiye Simpson yöntemleriyle değerlendirildi.

İstatistiksel analizler, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda IBM SPSS Statistics 21 programı ile yapıldı. 3 bağımsız grubun karşılaştırılmasında verilerin dağılım yapısına göre tek yönlü varyans analizi veya Kruskal-Wallis testi yapıldı. Kruskal-Wallis testinden sonra grupların anlamlı çıkması durumunda ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenler ort.  $\pm$  standart sapma ile gösterilirken normal dağılıma uymayanlar medyan (minimum-maksimum) değerler ile verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi, Fisher'in kesin Ki-kare testi ve Freeman-Halton testi kullanıldı. Kategorik değişkenler "n" ve "%" değerleri ile birlikte verildi. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen anemisi olan KY hastaları (grup 1), anemisi olmayan KY hastaları (grup 2) ve sağlıklı kontrol grubunun (grup 3) demografik özellikleri Tablo-5’de özetlenmiştir.

**Tablo-5:** Çalışmaya alınan bireylerin demografik ve klinik özellikleri.

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	P
<b>CİNSİYET</b> (n, %)	<b>E</b> 22 (%73,3)	23 (%82,1)	17 (%68,0)	0,486
	<b>K</b> 8 (%26,7)	5 (%17,9)	8 (%32,0)	
<b>YAŞ<sup>1</sup></b> (yıl)	70,0 (47-80)	60,5 (40-80)	59,0 (46-80)	0,057
<b>BOY<sup>1</sup></b> (cm)	167,5 (150-176)	166 (155-180)	167 (155-184)	0,845
<b>KİLO<sup>1</sup></b> (kg)	69 (50-91)	80 (50-117)	73 (58-109)	0,015
<b>VKİ<sup>1</sup></b> (kg/m <sup>2</sup> )	27 (21-34)	28 (21-40)	28 (23-33)	0,048
<b>SİSTOLİK TA<sup>2</sup></b> (mmHg)	111±17	116±22	121±15	0,126
<b>DİYASTOLİK TA<sup>1</sup></b> (mmHg)	70 (50-100)	70 (40-100)	75 (60-90)	0,337
<b>HİPERTANSİYON</b> (n, %)	14 (%46,7)	16 (%57,1)	12 (%48)	0,693
<b>SİGARA</b> (n, %)	4 (%13,3)	7 (%25)	11 (%44)	0,036
<sup>1</sup> Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. <sup>2</sup> Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. Grup 1: Anemisi olan kalp yetersizliği hastaları Grup 2: Anemisi olmayan kalp yetersizliği hastaları Grup 3: Sağlıklı kontrol grubu VKİ: Vücut kitle indeksi, TA:Tansiyon arteriyel				

Çalışmaya 30 anemisi olan KY hastası, 28 anemisi olmayan KY hastası ve 25 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Grup 1'de erkek cinsiyet oranı %73,3, grup 2'de %82,1, grup 3'de %68'di. Grup 1'de yaş ortalaması 70 iken, grup 2'de 60,5, grup 3'de ise 59 idi. Üç grup arasında kadın/erkek ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla  $p=0,486$ ,  $p=0,057$ ).

Anemisi olan KY grubu, anemisi olmayan KY grubu ve kontrol grubundan daha zayıf, VKİ daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,015$ ,  $p=0,048$ ).

Hastalarda HT sıklığı açısından anlamlı fark yokken ( $p=0,693$ ), sigara içiciliği kontrol grubunda KY+anemi grubundan daha fazlaydı, kontrol grubu ile KY grubu arasında ise anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,025$ ,  $p=0,243$ ). KY grupları arasında da sigara içiciliği açısından fark yoktu ( $p=0,425$ ).

Çalışmaya dahil edilen KY+anemi ve KY hastalarının KAH ve KABG öyküsü, DM varlığı, KY etiyolojisi ve semptomlara göre NYHA fonksiyonel sınıflamasına göre sınıfı ve EKO'da ölçülen SVEF değerleri Tablo 6'da belirtildi.

Grup 1 ve 2 arasında KAH ve KABG öyküsü, DM görülme sıklığı ile KY etiyolojisi açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

KY olan grupta hastaların %32,1'i sınıf 3, %35,7'si sınıf 2, KY+anemi olan grupta ise %40,0'i sınıf 3, %46,7'si sınıf 2 semptomlara sahipti, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,228$ ).

Grup 1'de SVEF grup 2'den anlamlı olarak daha düşük saptandı ( $p=0,031$ ).

**Tablo-6:** Kalp yetersizliği tanısı olan hastaların klinik özellikleri.

	GRUP 1		GRUP 2		P
<b>KAH<sup>1</sup></b>	22	(%73,3)	22	(%78,6)	0,874
<b>KABG</b>	13	(%43,3)	8	(%28,6)	0,370
<b>ÖYKÜSÜ<sup>1</sup></b>					
<b>DM<sup>1</sup></b>	14	(%46,7)	10	(%35,7)	0,562
<b>ETİYOLOJİ<sup>1</sup></b>	İSKMP	20 ( %66,7)	21	(%77,8)	
	DKMP	8 ( %26,7)	5	(%18,5)	0,648
	DİĞER	2 ( %6,7)	1	(%3,7)	
<b>FK</b>	I	4 ( %13,3)	9	(%32,1)	
<b>(NYHA)<sup>1</sup></b>	II	14 ( %46,7)	10	(%35,7)	0,228
	III	12 ( %40,0)	9	(%32,1)	
<b>SVEF<sup>2</sup> (%)</b>	28	(10-45)	34,5	(18-45)	0,031

<sup>1</sup> Veriler “n” ve “%” olarak verilmiştir.

<sup>2</sup> Veriler medyan (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Grup 1: Anemisi olan KY hastaları

Grup 2: Anemisi olmayan KY hastaları

KAH: Koroner arter hastalığı, KABG: Koroner arter baypas grefti, DM: Diyabetes mellitus, FK(NYHA): New York Kalp Birliği Sınıflama Sistemine göre fonksiyonel kapasite, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Her 3 gruptaki bireylerin laboratuvar değerleri Tablo-7’de belirtildi. Üç grup birlikte değerlendirildiğinde demir, B<sub>12</sub> vitamini, folik asit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmazken, diğer anemi parametreleri ve kreatinin, eGFR, proBNP arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık saptandı.

**Tablo-7:** Çalışmaya alınan bireylerin laboratuvar değerleri.

	<b>GRUP 1</b>	<b>GRUP 2</b>	<b>GRUP 3</b>	<b>P</b>
<b>HB</b> (gr/dl)	11,8 (9,3-12,7)	14,0 (12-17,8)	13,4 (12-15,4)	<0,001
<b>RDW</b> (%)	17,4 (12,6-22,9)	14,8 (12,1-18,9)	13,2 (11,3-17,4)	<0,001
<b>MCV</b> (fL)	82,6 (61,8-92,0)	86,4 (79,4-104,8)	88,5 (80,6-95,8)	0,003
<b>KREATİNİN</b> (mg/dl)	1,1 (0,7-1,5)	1,0 (0,7-1,4)	0,7 (0,6-1,3)	<0,001
<b>eGFR</b> (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	64,0 (41,7-96,0)	76,5 (50-125,4)	99,0 (56-122)	<0,001
<b>DEMİR</b> (µg/dl)	58,5 (9-134)	65,5 (23-153)	64 (40-165)	0,126
<b>TDBK</b> (µg/100 ml)	324 (172-532)	297 (198-533)	265 (105-352)	0,002
<b>FERRİTİN</b> (ng/ml)	80 (10-590)	107 (14-782)	59 (14-160)	0,033
<b>TRANSFERRİN</b> <b>SATURASYONU%</b>	17,5 (0,2-49)	21 (0,6-7)	22 (0,1-80)	0,037
<b>B<sub>12</sub> VİTAMİNİ</b> (pg/ml)	287 (83-1257)	254 (83-827)	230 (150-564)	0,127
<b>FOLİK ASİT</b> (ng/mL)	6,9 (1,2-20)	6,1 (2,9-20)	7,8 (3,2-19,2)	0,616
<b>EPO</b> (mU/ml)	16,4 (2,7-200)	8,9 (2,3-30,3)	15,2 (5,9-50,8)	0,004
<b>PROBNP</b> (pg/ml)	2686 (72-23756)	1020 (10-15601)	-	0,006
Tüm değerler medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Grup 1: Anemisi olan kalp yetersizliği hastaları Grup 2: Anemisi olmayan kalp yetersizliği hastaları Grup 3: Sağlıklı kontrol grubu Hb: Hemoglobin, RDW: Red cell distribution width, MCV: Mean corpuscular volume, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, EPO: Eritropoietin, PROBNP: B-tip natriüretik peptit ön hormon				

Hepsidin her 3 grup için ortalama±standart sapma ve medyan (minimum - maksimum) değerleri Tablo-8'de belirtildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da 3 grup arasında hepsidin-25'in medyan ve ortalama değerleri anemisi olan kalp yetersizliği grubunda diğer 2 gruba göre daha düşük saptandı.

**Tablo-8:** Hepsidin ortalama ± standart sapma ve medyan (minimum - maksimum) değerleri.

Hepsidin-25 (pg/ml)	Ortalama	Standart sapma	Median	Minimum	Maksimum	P
Grup 1	196,6	63,5	191,1	115,8	443,5	0,089
Grup 2	255,8	136,0	209,3	122,2	714,1	
Grup3	256,0	178,2	203,0	123,4	954,9	
Total	237,0	136,9	198,2	115,8	954,9	

Grup 1, grup 2 ile karşılaştırıldığında (Tablo-9):

Beklendiği gibi Hb ile birlikte MCV, transferrin saturasyonu, eGFR, hepsidin-25 KY+anemi grubunda KY grubundan daha düşük, RDW, TDBK, EPO ve proBNP daha yüksekti. Kreatinin ve ferritin düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık saptanmadı.

**Tablo-9:** Laboratuvar parametreleri açısından grup 1 ve 2'nin karşılaştırmasının istatistiksel sonuçları.

	HB	RDW	MCV	KRE.	eGFR	TDBK	FERR	TRN. SAT.	EPO	PRO-BNP
P	<0,001	<0,001	0,006	0,155	0,018	0,040	0,240	0,029	0,002	0,006

Hb:Hemoglobin, RDW:Red cell distribution width, MCV:Mean corpuscular volume, KRE:Kreatinin, eGFR:Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TDBK:Total demir bağlama kapasitesi, FERR:Ferritin, TRN. SAT.:Transferrin saturasyonu, EPO:Eritropoietin, PROBNP:B-tip natriüretik peptid ön hormon



Grup 1, grup 3 ile karşılaştırıldığında (Tablo-10):

Hb ile birlikte MCV, transferrin saturasyonu ve eGFR KY+anemi grubunda kontrol grubundan daha düşük, RDW, TDBK ve kreatinin daha yüksekti.

Ferritin ve EPO düzeyleri arasında ise farklılık saptanmadı.

**Tablo-10:** Laboratuvar parametreleri açısından grup 1 ve 3'ün karşılaştırmasının istatistiksel sonuçları.

	HB	RDW	MCV	KRE.	eGFR	TDBK	FERR.	TRN.	EPO
							SAT.		
<b>P</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,224</b>	<b>0,028</b>	<b>0,254</b>

Hb: Hemoglobin, RDW: Red cell distribution width, MCV: Mean corpuscular volume, KRE: Kreatinin, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, FERR: Ferritin, TRN. SAT.: Transferrin saturasyonu, EPO: Eritropoietin

Grup 2, grup 3 ile karşılaştırıldığında (Tablo-11):

Anemisi olmayan bu bireylerde Hb, MCV ve transferrin saturasyonu arasında farklılık yokken KY grubunda demirin kemik iliğinde azaldığının en erken göstergelerinden biri olan RDW'nin, demir eksikliğinde görüldüğü gibi TDBK'nın ve ek olarak ferritinin daha yüksek, EPO'nun daha düşük olduğu saptandı. Yine böbrek fonksiyonları açısından karşılaştırıldığında KY grubunda kreatinin kontrol grubundan daha yüksek, GFR ise daha düşüktü.

**Tablo-11:** Laboratuvar parametreleri açısından grup 2 ve 3'ün karşılaştırmasının istatistiksel sonuçları.

	HB	RDW	MCV	KRE.	eGFR	TDBK	FERR.	TRANS. SAT.	EPO
P	0,077	0,001	0,682	<0,001	0,005	0,048	0,006	0,755	0,024

Hb: Hemoglobin, RDW: Red cell distribution width, MCV: Mean corpuscular volume, KRE: Kreatinin, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, FERR: Ferritin, TRN. SAT.: Transferrin saturasyonu, EPO: Eritropoietin

Üç grup hepsidin ile diğer laboratuvar parametrelerinin korelasyonu açısından değerlendirildi (Tablo-12). Hepsidin ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmadı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hepsidin-25 ile RDW arasında negatif yönde, transferrin saturasyonu arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=-0,212$   $p=0,073$ ,  $r=0,221$   $p=0,062$ ).

Hb ile; MCV, eGFR, Fe, transferrin saturasyonu arasında pozitif korelasyon, RDW, kreatinin, TDBK, EPO, proBNP ile arasında negatif korelasyon saptandı.

RDW ile; kreatinin, TDBK, proBNP arasında pozitif korelasyon, Hb, MCV, eGFR, Fe, transferrin saturasyonu ile arasında negatif korelasyon saptandı.

Kreatinin ile; RDW, TDBK, proBNP arasında pozitif korelasyon, Hb, MCV, eGFR, transferrin saturasyonu ile arasında negatif korelasyon saptandı.

eGFR ile; Hb, MCV, Fe, transferin saturasyonu, arasında pozitif korelasyon, RDW, kreatinin, TDBK, pro BNP ile arasında negatif korelasyon saptandı.

EPO ile; pro BNP arasında pozitif korelasyon, Hb, Fe ve transferrin saturasyonu ile arasında negatif korelasyon saptandı.

Pro BNP ile; RDW, kreatinin, B<sub>12</sub> vitamini, EPO arasında pozitif korelasyon, Hb, eGFR, Fe, ferritin, transferrin saturasyonu ile arasında negatif korelasyon saptandı.

Aneminin derinliği ile semptomların ilişkisini değerlendirmek için Hb'in fonksiyonel kapasiteye göre gruplara dağılımını incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Hb azaldıkça NYHA sınıflamasına göre değerlendirilen fonksiyonel kapasite sınıfının ilerlediği görüldü (p=0,014).

Hemoglobin ile SVEF arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r=0,309, p=0,004). SVEF düştükçe aneminin derinleştiği görüldü.

RDW ile SVEF arasında ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı (r=-0,586, p<0,001). SVEF düştükçe RDW'nin arttığı görüldü.

Hepsidin-25 ile SVEF arasında ise korelasyon saptanmadı (r=0,008, p=0,947).

Hepsidin-25 düzeyi non-parametrik korelasyonlar açısından da değerlendirildi. Erkek ve kadın olgularda, KAH ve KABG yks, DM, HT, sigara içiciliği olan ve olmayanlarda, etiyolojiye göre iskemik ya da dilate kardiyomiyopatiye bağlı KY olanlarda, FK NYHA sınıf I, II ya da III olan olgularda Hepsidin-25 düzeyi bakımından farklılık saptanmadı.

**Tablo-12:** 3 grubun laboratuvar parametrelerinin korelasyon açısından birbiriyle karşılaştırılmasının istatistiksel olarak sonuçları.

(r, p)	Hb	RDW	MCV	KREA-TİNİN	eGFR	DEMİR	TDBK	FERRİTİN	TRN. SAT.	B12	FOLİK ASİT	EPO	PROBNP
HEPS-25	,113 ,343	-,212 ,073	,138 ,248	-,104 ,383	,008 ,945	,179 ,132	,138 ,246	-,064 ,569	,221 ,062	,144 ,227	-,066 ,581	,129 ,311	,027 ,859
HB	.	-,369* ,001	,406* ,000	-,253* ,021	,427* ,000	,330* ,002	-,246* ,025	,080 ,471	,318* ,003	-,201 ,069	-,084 ,449	-,313* ,006	-,448* ,000
RDW	-,369* ,001	.	-,413* ,000	,487* ,000	-,514* ,000	-,363* ,001	,303* ,005	-,071 ,524	-,421* ,000	,154 ,164	-,132 ,234	,211 ,069	,410* ,001
MCV	,406* ,000	-,413* ,000	.	-,294* ,007	,365* ,001	,277* ,011	-,338* ,002	,235* ,033	,367* ,001	-,087 ,435	-,001 ,995	,012 ,920	-,089 ,507
KRE.	-,253* ,021	,487* ,000	-,294* ,007	.	-,812* ,000	-,193 ,080	,273* ,013	,041 ,715	-,237* ,031	,158 ,154	-,079 ,479	,125 ,286	,368* ,005
eGFR	,427* ,000	-,514* ,000	,365* ,001	-,812* ,000	.	,255* ,020	-,344* ,001	,086 ,441	,282* ,010	-,211 ,055	,028 ,803	-,196 ,092	-,544* ,000
FER.	,080 ,471	-,071 ,524	,235* ,033	,041 ,715	,086 ,441	-,122 ,272	-,305* ,005	.	-,003 ,979	,114 ,303	-,144 ,194	-,116 ,322	-,316* ,016
TRN. SAT.	,318* ,003	-,421* ,000	,367* ,001	-,237* ,031	,282* ,010	,815* ,000	-,429* ,000	-,003 ,979	.	,062 ,579	,114 ,303	-,292* ,011	-,273* ,038
EPO	-,313* ,006	,211 ,069	,012 ,920	,125 ,286	-,196 ,092	-,303* ,008	,103 ,380	-,116 ,322	-,292* ,011	,150 ,199	,128 ,275	.	,522* ,000
PROBNP	-,448* ,000	,410* ,001	-,089 ,507	,368* ,005	-,544* ,000	-,266* ,043	,127 ,344	-,316* ,016	-,273* ,038	,273* ,038	,009 ,946	,522* ,000	.

\* İstatistiksel olarak anlamlı olan korelasyon değerleri için kullanıldı.

Heps-25: Hepsidin-25, Hb: Hemoglobün, RDW: Red cell distribution width, MCV: Mean corpuscular volume, KRE: Kreatinin, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, FER: Ferritin, TRN. SAT.: Transferrin saturasyonu, EPO: Eritropoietin, PROBNP: B-tip natriüretik peptit ön hormon

## TARTIŞMA

Kalp yetersizliği tüm dünyada giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Kalp yetersizliğinin tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, morbidite ve mortalitesi hala yüksektir. Kalp yetersizliği olan hastalarda prognozu olumsuz yönde etkileyen çok sayıda komorbid durum eşlik etmektedir. Bu komorbid durumların tanınarak tedavi edilmesi kalp yetersizliği prognozunu olumlu yönde etkileyecektir. İleri KY olgularında anemi ve artmış RDW kötü prognoz göstergesidir (14). Bu hastalarda RDW, hemotokrit ve Hb düzeylerinin egzersiz kapasitesi, rehospitalizasyon oranları ve yaşam beklentisinin güçlü belirteçlerinden olduğu gösterilmiştir (1-10). KY hastalarında anemi tedavisinin etkilerini araştıran çalışmalarda (55-67) Hb düzeyindeki artış ile birlikte SVEF’de yükselme, semptomlarda düzelme, diüretik ihtiyacında azalma, rehospitalizasyon oranlarında düşme saptanmıştır.

Kalp yetersizliği anemisinin etiyolojisinde birçok faktör öne sürülmektedir. Ancak bir kısım KY hastasında anemi etiyolojisi net olarak ortaya konulamamaktadır. Demir homeostazisinin bozulması önemli tetikleyicilerden biri olarak düşünölmekte, inflamatuvar stresle birlikte Hb düzeyinden bağımsız olarak artmış RDW’nin de nedeni olabileceği ileri sürölmektedir (11). Çalışmalarda artmış RDW ile ilişkili bulunan IL-6, hepsidin gen transkripsiyonunun da güçlü bir indükleyicisidir. 2000 yılında antimikrobiale aktivitesi nedeniyle fark edilen, karaciğerde sentezlenen hepsidin (**hepatic bactericidal protein**) daha sonra demir homeostazisinde negatif yönde merkezi rol oynayan peptid hormon olarak tanımlanmıştır. Vücut sıvılarında hepsidin konsantrasyonu ölçümünün enflamasyon anemisi ve demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında yararlı olabileceği düşünölmektedir. Böylelikle demir ve EPO tedavilerine dirençli, sürekli replasman gereken anemilerde ve inflamasyon anemisi tedavisinde farmakolojik hepsidin antagonistlerinden yararlanılabilir.

Biz çalışmamızda hepsidin kalp yetersizliğinde görölen anemideki

rolünü anlamayı, RDW artışı ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Anemisi olan ve olmayan KY grupları ile kontrol grubundaki hastalarda hepsidin-25 düzeylerini, hepsidin-25'in RDW ve diğer demir parametreleri ile korelasyonunu, böbrek fonksiyonları ve proBNP ile ilişkisini araştırdık.

Çalışmaya dahil edilen anemisi olan hastaların %83'ünde demir eksikliği anemisi (serum ferritin <100 ng/ml ya da serum ferritin 100–300 ng/ml iken transferrin saturasyonu <%20), %17'sinde kronik hastalık anemisi mevcuttu. Kırk altı hastanın RDW değeri %14,5'un üzerinde saptandı. Bu hastaların 25'i anemisi olan, 21'i anemisi olmayan gruptaydı.

Hepsidin-25, anemisi olan KY hastalarında en düşük düzeydeyken, anemisi olmayan KY grubunda ise kontrol grubuna göre artmış saptandı. Anemisi olan ve olmayan KY hastaları arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,049$ ). Benzer şekilde Matsumoto ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da (12) inflamasyon sonucu artması beklenirken hepsidin, anemisi olan kalp yetersizliği hastalarında kontrol grubundan daha düşük bulunmuş ve IL-6 ile korele olmadığı görülmüştü. Bu sonuçlara göre kalp yetersizliğinde görülen anemide inflamasyon anemisi minör bir nedendir sonucuna varılabilir. Büyük olasılıkla bir KY hastasında anemi gelişince anemi, hepsidin sentez “down” regülasyonuna ve hepsidin düzeylerinde düşmeye neden olur. Diğer bir muhtemel mekanizma ise EPO'nun hepsidin düzeyini azaltması ve inflamatuvar sitokinlerin etkisini geçersiz kılmasıdır. Bu hastalarda EPO artışı 2 mekanizmayla açıklanabilir. Birincisi anemisi olan KY hastalarında renal hipoperfüzyon ve hipoksinin EPO üretiminin güçlü bir uyarıcısı olması ve ikincisi KY'nin indüklediği hipoksinin eritropoezi uyarmak için EPO'yu arttırmasıdır. Kalp yetersizliğinde fonksiyonel sınıf kötüleştikçe kardiyak performansın bozulmasıyla ilişkili olarak EPO seviyesi artmaktadır. Bu bilgilerle paralel olarak çalışmamızda EPO düzeyi, renal fonksiyonların en kötü saptandığı anemisi olan KY grubunda kontrol grubununkine yakın, anemisi olmayan KY grubunda ise anlamlı düzeyde düşüktü ( $p=0,002$ ).

Hepsidin-25 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anemisi

olmayan KY grubunda kontrol grubuna göre artmış olması ise bir akut faz reaktanı olan ferritinin de bu grupta kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunması nedeniyle inflamasyon lehine yorumlandı (hepsidin ve ferritin için sırasıyla  $p=0,74$ ,  $p=0,006$ ).

Hepsidin-25 düzeyi, literatürde EPO ve demir depoları ile ilişkili saptansa da muhtemelen bu “multifaktöryel” etkileşimden dolayı bizim çalışmamızda EPO ile değil, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmasa da transferrin saturasyonu ile pozitif, RDW ile negatif yönde korele saptandı (sırasıyla  $r=0,221$   $p=0,062$ ,  $r=-0,212$   $p=0,073$ ). Sonuçta anemi geliştikten sonra KY hastalarında hepsidin vücuttaki demir eksikliğine inflamasyondan daha duyarlı olduğu söylenebilir.

Akut dekompanseasyonla gelen 60 hastanın alındığı diğer bir çalışmada (80) hepsidin-25 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KY hastalarında düşük saptandı. KY hastalarının yarısından fazlasında latent demir eksikliği olduğu görüldü. Anemisi olan KY hastalarından %79’una yatış anında, % 53’üne taburculukta (hepsidin-25  $<10$  ng/ml, ferritin  $<100$  ng/ml) demir takviyesi planlandı. Tedavi sonrası hepsidin-25, ferritin ve Hg artarken EPO’nun azaldığı görüldü. Akut dekompanseasyonla başvuran bu hastalarda benzer şekilde KY’nin indüklediği hipoksinin EPO’yu arttırarak eritropoezi uyardığı, bu yolla demir gereksinimini arttırdığı ve serum hepsidin konsantrasyonunu düşürdüğü düşünüldü.

İdrar ve serum hepsidin konsantrasyonunun ölçüldüğü bir çalışmada (81), kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hepsidin konsantrasyonu KY hastalarında idrarda anlamlı ölçüde ve serumda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptandı. Anemisi olan ve olmayan KY hastaları arasında ise hepsidin düzeyi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Çok değişkenli analizde sadece serum ferritin düzeyinin hepsidin konsantrasyonunu etkilediği görüldü. Kronik inflamatuvar durum gibi hepsidin üretimi için devam eden stimulus varlığında anormal eritropoez kronik anemi ile sonuçlanır düşüncesine dayanan bu çalışmada aslında hepsidin KY’de görülen anemide

muhtemelen major bir rol almadığı sonucuna varıldı.

Gönüllü insan çalışmaları üriner prohepsidin düzeylerinin tek doz oral demir alımıyla çok zaman geçmeksizin arttığını göstermiştir. Demir depolarını etkileyecek düzeyde olmayan tek doz demir preparatının prohepsidin seviyelerini etkilemesi, prohepsidin depo demirinden ziyade serum transferrininden etkilendiğini göstermektedir. Bu bilgi bize, artmış demir depolarına cevaben düzeyleri değişen prohepsidin seviyelerinin basit bir dengede olmadığını göstermektedir.

RDW açısından 3 grup birlikte değerlendirildiğinde medyan değerler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde birbirinden farklıydı ( $p < 0,001$ ). RDW değeri en yüksek olan grup anemisi olan KY grubuydu. Anemisi olan KY grubunda ek olarak yine kötü prognoz göstergelerinden renal fonksiyonlar daha kötü (eGFR ve kreatinin için 3 grup arasındaki  $p$  değeri  $< 0,001$ ), proBNP daha yüksekti ( $p = 0,006$ ).

Kalp yetersizliğinde artmış RDW nedenlerinden birinin demir homeostazisindeki bozulma olması ve IL-6'nın hem RDW hem de hepsidin-25 için güçlü bir indükleyici olması nedeniyle RDW ile hepsidin-25 arasındaki ilişkiyi de incelemeyi planladığımız çalışmamızda, hepsidin-25 ile RDW arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da negatif yönde korelasyon saptandı ( $r = -0,212$   $p = 0,073$ ). RDW aynı zamanda kreatinin ve proBNP ile pozitif yönde (sırasıyla  $r = 0,487$   $p < 0,001$ ,  $r = 0,410$   $p = 0,001$ ), eGFR ve SVEF ile negatif yönde koreleydi (sırasıyla  $r = -0,514$   $p < 0,001$ ,  $r = -0,586$ ,  $p < 0,001$ ). SVEF düştükçe RDW'nin arttığı görüldü.



## SONUÇ

Sonuç olarak, günümüzde kalp yetersizliğinde anemi için kesin bir tedavi protokolü bulunmasa da, bütün hastalarda aneminin düzeltilbilir nedenleri için tanısal bir değerlendirme yapılmalı ve buna yönelik tedavi uygulanmalıdır. Kalp yetersizliği ile birlikte görülen aneminin mekanizması çok iyi açıklanamasa da, kullanılan ilaç tedavisi (ACE inhibitörleri gibi), kemik iliği yanıtı, renal hemostaz, artmış inflamatuvar aktivite, kötü beslenme ve kardiyak performansın karmaşık bir ilişki ve etkileşimiyle geliştiği düşünülmektedir. Her ne kadar bazı riskler taşısa da, standart kalp yetersizliği tedavisiyle birlikte aneminin düzeltilmesi klinik iyileşmeye de katkı sağlamaktadır (82). Çalışmamızın verilerine göre hepsidin-25 KY'de görülen anemide, aneminin sebebi olmaktan çok sonucu gibi görünmektedir, bu durumda demir ve ESA'lara alternatif olarak araştırılan hepsidin-25 antagonistlerinin şimdilik KY'de görülen anemide kullanımının uygunluğu da tartışmalıdır. Düzeyi tek doz oral demir alımını takiben dahi değişen, muhtemelen hasta gruplarındaki renal yetersizlik, inflamasyon, anemi, hipoksi gibi "multifaktöryel" nedenlere bağlı olarak çalışma sonuçları farklılık gösteren hepsidin-25'in bu süreçte oynadığı rolü açıklamak için çok merkezli, randomize ve hasta sayısı fazla olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: Insights from a cohort of 12065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: The prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1933–9.
3. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1780–6.
4. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737–44.
5. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al; JCARE-CARD Investigators. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan: A Report From the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1901–8.
6. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, Matsuda N, Hagiwara N; Heart Institute of Japan–Department of Cardiology (HIJC) Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: Results of the HIJC-HF registry. *Circ J* 2008; 72: 2015–20.
7. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red Cell Distribution Width as a Novel Prognostic Marker in Heart Failure Data From the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 40–7.
8. Van Craenenbroeck EM, Pelle AJ, Beckers PJ, et al. Red cell distribution width as a marker of impaired exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(1): 54-60.
9. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B and Pfeffer M. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation.* 2008; 117: 163-8.
10. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J and Afonso L. Red Cell Distribution Width and Risk of Coronary Heart Disease Events. *Am J Cardiol* 2010; 106: 988–93
11. Forhecz Z, Gombos T, Borgulya G, Pozsonyi Z, Prohaszka Z and Janoskuti L. Red cell distribution width in heart failure: Prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis,

- inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J* 2009; 158: 659-66.
12. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. Iron Regulatory Hormone Heparin Decreases in Chronic Heart Failure Patients With Anemia. *Circ J* 2010; 74: 301–6.
  13. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2485–9.
  14. 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. Authors/Task Force Members, McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
  15. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357–82.
  16. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644–5.
  17. 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: 253-6.
  18. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457–64.
  19. Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ. Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1977; 39: 137–45.
  20. Colucci WS, Braunwald E. Kalp yetmezliği fizyopatolojisi. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editörler. Braunwald kalp hastalıkları: A textbook of cardiovascular medicine. Cilt 1, 8. baskı. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008; 509-38.
  21. Braunwald E: Normal and abnormal myocardial function In: Ed. Fauci AS et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. McGraw Hill, 1998: 1297.
  22. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-95
  23. Cohn JN. Structural basis for heart failure. Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation*. 1995; 91: 2504-7.
  24. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2007-18.
  25. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on

- Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.
26. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 3076–93.
  27. Türk Hematoloji Derneği. Yetişkinde demir eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu. 3. Bölüm; 2011; 21-33.
  28. Keskin A, Polat A, Türk T, Sermez Y. Erken demir eksikliğinin teşhisinde eritrosit dağılım genişliği (RDW)'nin değeri. *Haseki Tıp Bülteni* 2000; 38(2): 119-21.
  29. Akgüneş E. Çocuklarda demir eksikliği tarama testi olarak eritrosit indekslerinden RDW ve MCV'nin irdelenmesi (Uzmanlık tezi). İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2004.
  30. Poludasu S, Marmur JD, Weedon J, et al. Red cell distribution width (RDW) as a predictor of long-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Haemost* 2009; 102: 581-7.
  31. Patel KV, Ferrucci L, Ershler WB, et al. Red blood cell distribution width and the risk of death in middle-aged and older adults. *Arch Intern Med* 2009; 169: 515-23.
  32. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Arch Intern Med* 2009; 169: 588-94.
  33. Horne BD, May HT, Muhlestein JB, et al. Exceptional mortality prediction by risk scores from common laboratory tests. *Am J Med* 2009; 122: 550-8.
  34. Grant BJ, Kudalkar DP, Muti P, et al. Relation between lung function and RBC distribution width in a population-based study. *Chest* 2003; 124: 494-0.
  35. Besman JD. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 322-6.
  36. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97.
  37. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003; 25(3); 327- 45.
  38. Andrews NC. Iron Metabolism: Iron deficiency and iron overload. *Ann Rev Genom and Hum Genet* 2000; 1: 75-98
  39. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 2001 19-20 Nisan; İstanbul, Türkiye; 2001. 23-32.
  40. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: *Manual of Clinical Hematology* 2nd edition, 1995; 17-38.

41. Hagar W, Theil EC, Vichinsky EP. Diseases of iron metabolism. In: Vichinsky E, Walters M, Feusner J, editors; *The Pediatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders, 2002; 49: 893-09.
42. Özgen Ü, Balat A, Turgut M, Şahin S, Karabiber H, Gülsoy Ş. Demir eksikliği anemisinde RBC, MCV, MCH, MCHC, RDW, MPV ve platelet sayısının tanısal değerinin incelenmesi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1994; 1(3): 185-8.
43. Guglin M, Darbinyan N. Relationship of hemoglobin and hematocrit to systolic function in advanced heart failure. *Cardiology*. 2012; 122(3): 187-94.
44. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 Suppl 3: 14-8.
45. Sharma R, Francis DP, Pitt B, et al. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of ELITE II trial. *European Heart Journal* 2004; 25: 1021-8.
46. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 226-9.
47. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease - the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994; 127: 674-82.
48. Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Costas R Jr, Havlik RJ. Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Health Program. *Am Heart J* 1981; 101: 456-61.
49. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006; 27: 1440-6.
50. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003; 114(2): 112-9.
51. Yasaka Y, Yamabe H, Yokoyama M. Dependence of peak oxygen uptake on oxygen transport capacity in chronic heart failure: comparison of graded protocol and fixed protocol. *Int J Cardiol* 1997; 59: 149-56.
52. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 294-9.
53. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
54. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 309-16.
55. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1775-80.

56. London GM, Zins B, Pannier B, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 36: 878-82.
57. Jeren-Strujić B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Angiology* 2000; 51: 131-9.
58. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-6.
59. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1998; 26(3): 482-7.
60. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 141–6
61. 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.
62. 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: 2436–48.
63. Katz SD, Mancini D, Androne AS, Hryniewicz K. Treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 13-6.
64. Macdougall IC. Darbepoetin alfa: a new therapeutic agent for renal anemia. *Kidney Int* 2002; 55-61.
65. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al, for the RED-HF Committees and Investigators. Treatment of Anemia with Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-9.
66. Lawler PR, Fillion KB, Eisenberg MJ. Correcting anemia in heart failure: the efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating agents. *J Card Fail* 2010; 16: 649-58.
67. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Effects of treatment with epoetin-beta on outcomes in patients with anaemia and chronic heart failure. *Kidney Blood Press Res* 2005; 28: 41-7.
68. Park CH, Valore EV, Waring AJ, et al. Hecpcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem*. 2001; 276: 7806-10.
69. Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, et al. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nature Genet*. 2003; 33: 21-2.

70. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93(1): 90-7.
71. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763(7): 690-9.
72. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*, 2002; 110: 1037-44.
73. Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2005; 18(2): 171-82.
74. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*. 2005; 184: 361-70.
75. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1271-6.
76. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Heparin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology*. 2002; 123(3): 835-44.
77. Muckenthaler M, Roy CN, Custodio AO, et al. Regulatory defects in liver and intestine implicate abnormal hepcidin and *Cybrd1* expression in mouse hemochromatosis. *Nat. Genet*. 2003; 34: 102-7.
78. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated hemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet*. 2003; 361(9358): 669-73.
79. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, Ganz T, Camaschella C. Heparin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood*. 2005; 105(4): 1803-6.
80. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, et al. The Usefulness of Serum Heparin Measurement in Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2008; 118: 710-5.
81. Divakaran V, Mehta S, Yao D, et al. Heparin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol*. 2011; 86(1): 107-9.
82. Elwood PC. Evaluation of the clinical importance of anemia. *Am J Clin Nutr*. 1973; 26: 958-64.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime olan katkıları, tez çalışmamdaki yardım ve desteklerinden dolayı değerli tez hocam Prof. Dr. Dilek Yeşilbursa başta olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Aydınlar ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ethem Kumbay, Prof. Dr. Ali Rıza Kazazoğlu, Prof. Dr. Osman Akın Serdar, Prof. Dr. Sümeyye Güllülü, Prof. Dr. İbrahim Baran, Doç. Dr. Bülent Özdemir, Doç. Dr. Aysel Aydın Kaderli, Doç. Dr. Tunay Şentürk, Uzm. Dr. Saim Sağ'a;

İç Hastalıkları rotasyonum süresince ilgilerini esirgemeyerek deneyim kazanmamı sağlayan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mustafa Yurtkuran başta olmak üzere İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, uzmanları ve araştırma görevlilerine;

Tezimin tamamlanmasında bilgi ve laboratuvar desteği ile yardımda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zehra Serdar'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım bu zorlu eğitim sürecini keyifli hale getiren başta Dr. Şeyda Günay, Dr. Mehmet Hamidi, Dr. Can Özbek, Dr. Ahmet Tütüncü, Dr. Taner Kuştarıcı, Dr. Burcu Şentürk olmak üzere asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimim süresince olduğu gibi tezimin hasta alım aşamasında da bana desteğini esirgemeyen başta Kardiyoloji AD Başhemşiresi Hmş. Ergül Tunalı ve Hmş. Sevil Tecir, Hmş. Nevin Gündoğdu, Hmş. Lerzan Savaş, Hmş. Ayşe Mutlu olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı klinik ve poliklinik çalışanlarına;

Beni sevgileriyle hayata bağladıkları ve her zaman her koşulda yanımda oldukları için çok sevgili eşim Murat ve biricik oğlum Cem Deniz'e;

Hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini esirgemedikleri için annem Şaziye Karabacak, babam Bayramali Karabacak, kardeşlerim Funda, Mehtap ve Alican'a binlerce kez teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Bursa'da doğdum. İlk-orta öğrenimimi İhsan Dikmen 4 ve Peyami Safa İlköğretim Okulları'nda tamamladım.

1997-2001 yılları arasında lise öğrenimimi Nuri Erbak Lisesi'nde tamamladım.

2001-2007 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdim.

2008 yılında Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım.

2010 yılında evlendim. 2012 yılında oğlum Cem Deniz dünyaya geldi.

Halen Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.