



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**RUTİN LABORATUAR PARAMETRELERİ,
İLAÇ TEDAVİLERİ VE CİNSİYETİN AKUT KALP
YETMEZLİĞİNDE GÖRÜLEN ANEMİ İLE İLİŞKİSİ**

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

Dr.Diğdem DİKERDEM

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU

**İSTANBUL
(2011)**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin son yılında birlikte çalışma ve bilgilerinden yararlanma fırsatı bulduğum çok değerli hocalarım Prof.Dr. Hakan ŞENTÜRK, Prof.Dr.Rümeysa KAZANCIOĞLU , Prof.Dr.Reha ERKOÇ, Prof.Dr.Kürşad TÜRKDOĞAN., Doç.Dr.Ahmet DANALIOĞLU, Doç.Dr.Ahmet Turan IŞIK, Doç.Dr.Orhan KOCAMAN'a ;

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna dek yanımda olan, özellikle son yılda daha fazla birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bana her zaman sabırla ve sevecen davranan, tezimi yaparken sonsuz desteğini gördüğüm, tez danışmanım, değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Mehmet Ali ÇIKRIKÇIOĞLU'na ;

Vakıf Gureba EAH'nde aldığımız eğitim süresince bizden bilgi ve desteğini esirgemeyen, değerli hocam Doç.Dr.Tufan TÜKEK'e ;

Tezimin oluşması aşamasında bana çok önemli katkıları olan Dr.Pınar SOYSAL ve Dr.Satı Sena YILDIZ'a ;

Son dönemece geldiğimde zor anlarımda yanımda olan Dr.Aycan UĞUR ve Dr.Neşe KARPUZ'a;

Ve yol boyunca tanıştığım, birlikte çalıştığım tüm diğer yol arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak ;

Değerli aileme, çok sevgili eşim Yaman DİKERDEM'e ve biricik oğlum Can DİKERDEM'e

Beni sevgileriyle hayata bağladıkları, her zaman her koşulda yanımda oldukları için binlerce kez teşekkür ederim.

Dr.Diğdem DİKERDEM

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ.....	6
2.2. KALP YETMEZLİĞİ VE ANEMİ	34
3. MATERYAL VE METOD	37
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR.....	57

KISALTMALAR

ABY	: Akut böbrek yetersizliği
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
AKY	: Akut Kalp Yetersizliği
ANP	: Atriyal natriüretik peptit
BNP	: Beyin natriüretik peptit
DEA	: Demir eksikliği anemisi
DM	: Diyabetes Mellitus
DD	: D-Dimer
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EPO	: Eritropoietin
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
Fe	: Demir
Hb	: Hemoglobın
Hct	: Hematokrit
HT	: Hipertansiyon
İ.V	: İntravenöz
KY	: Kalp Yetmezliği
KK	: Kırmızı Küre
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KMP	: Kardiyomiyopati
LV	: Left Ventrikül (sol ventrikül)
LVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MCH	: Mean Corpuscular HB
MCHC	: Mean Corpuscular HB Concentration
MPV	: Mean Platelet Volume
NYHA	: New York Heart Association
PND	: Paroksismal Noktürnal Dispne
PVO2	: Peak oksijen tüketimi
RA	: Romatoid artrit
TDBK	: Total demir bağlama kapasitesi
TNF	: Tümör nekroz faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Anemik ve nonanemik hastalarda cinsiyet dağılım özellikleri.....	45
Şekil 2: Anemik ve nonanemik hastalarda digoksin kullanımının dağılım özelliği.....	46
Şekil 3: Anemik ve nonanemik hastalarda KBY dağılım özelliği.....	46
Şekil 4: Anemik ve nonanemik hastalarda KKB kullanımının dağılım özelliği.....	47
Şekil 5: Anemik ve nonanemik hastalarda LDL düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	47
Şekil 6: Anemik ve nonanemik hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	48
Şekil 7: Anemik ve nonanemik hastalarda AST düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	48
Şekil 8: Anemik ve nonanemik hastalarda BNP düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	49
Şekil 9: Anemik ve nonanemik hastalarda MCV düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	49
Şekil 10: Anemik ve nonanemik hastalarda MCHC düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği...	50
Şekil 11: Anemik ve nonanemik hastalarda magnezyum düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.....	50

TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1: Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımında ana bulgular	10
Tablo 2: Akut kalp yetmezliği olan hastalarda anemik ve nonanemik gruplara gore demografik ve laboratuvar sonuçları	43
Tablo 3: Akut kalp yetmezliği olan hastalarda anemik ve nonanemik gruplara gore klinik ve laboratuvar özellikleri	44
Tablo 4: Hastaneye yatıştan önceki 3 ayda ilaç kullanımı	45

ÖZET

RUTİN LABORATUAR PARAMETRELERİ, İLAÇ TEDAVİLERİ VE CİNSİYETİN AKUT KALP YETMEZLİĞİNDE GÖRÜLEN ANEMİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç : Akut kalp yetersizliğindeki anemi ile rutin laboratuvar parametreleri, ilaç tedavileri ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Gereç ve Yöntem : Akut kalp yetersizliği nedeniyle ardışık olarak hastanemize yatan 234 hasta(114 kadın,120 erkek) çalışmaya alındı. Anemi yapan comorbiditesi olanlar, kan transfüzyonu yapılanlar, anti-anemik tedavi alanlar dışlandı. Çalışma hastaları anemik ve non-anemik olarak iki guruba ayrıldı. Bu iki gurup demografik özellikler, hastaneye yatmadan önceki 3 ay boyunca kullanmakta olduğu ilaçlar, transtorasik ekokardiografi, hemogram, sCRP, eritrosit sedimantasyon hızı, proBNP, D-dimer ve rutin biyokimya analizleri açısından karşılaştırıldı. Ayrıca bu hastalar içerisinde rastgele seçilen 50 hastada ilave olarak hemosiderinüri, retikulosit sayımı ve direct coombs testi yapıldı. Anemik ve nonanemik gurup arasında anlamlı olarak farklı bulunan tüm değişkenler, Binary Logistik Regresyon Analizi'ne (BLRA) tabii tutuldu.

Bulgular : Çalışmamızda araştırdığımız parametrelerden 25 tanesi anemik ve nonanemik gurup arasında anlamlı olarak farklı bulundu. Bu parametrelerle yapılan BLRA sonucu 11 parametre birbirinden bağımsız ve anlamlı olarak AKY de görülen anemi ile ilişkili idi. Kadın cinsiyette 2.6 kat, kalsiyum kanal blokeri (KKB) kullananlarda 2.6 kat, Kronik renal yetmezliklilerde (KBY) 3.1 kat, daha düşük serum AST si olanlarda 3.6 kat, daha düşük düzeltilmiş serum kalsiyumu olanlarda 3.0 kat, daha düşük LDL kolesterolu olanlarda 2.6 kat, daha düşük ortalama corpuscular volume (MCV)'lilerde 2.5 kat, daha düşük ortalama corpuscular hemoglobine konsantrasyon (MCHC)lularda 2.5 kat, serum magnezyum düzeyi daha yüksek saptananlarda 2.6, daha yüksek pro BNP'lilerde 3.5 kat daha fazla anemi olduğu görüldü. Digoxin kullananlarda ise 4.2 kat daha az anemi görüldüğü saptandı. Hemosiderinüri 13 hastada pozitif olup, anlamlı olmayarak anemik grupta sığıttı. Retikulosit indeksi anemik grupta anlamlı olmayarak daha düşüktü. Direkt coombs testi hemoliz bulguları olmayan 3 hastamızda pozitif bulundu.

Sonuç : Anemik akut kalp yetmezliği hasta gurubunda non anemik guruba göre kadın cinsiyet, KBY varlığı, KKB kullanımı anlamlı olarak daha sıktı.Yine anemik gurupta düzeltilmiş serum kalsiyumu, serum AST'si, LDL kolesterol, MCV, MCHC anlamlı olarak daha düşük, serum magnesiumu, proBNP anlamlı olarak daha yuksekti.Digoxin kullanımı ise anemik olmayan gurupta anemik guruba göre anlamlı olarak daha sıktı.

Anahtar kelimler : Kalp yetmezliği, anemi

SUMMARY

ROUTINE LABORATORY PARAMETERS, MEDICATIONS AND SEX RELATED WITH ANAEMIA IN ACUTE HEART FAILURE

Objective: To investigate the relation of medication and routine laboratory parameters with anaemia in acute heart failure (AHF).

Method: 234 AHF patients were enrolled in the study. Those with comorbidities leading to anaemia, and those receiving blood transfusion and antianaemic treatment were excluded. Anaemic and non-anaemic AHF patients were compared in terms of demographics, medication use for 3 months prior to hospitalisation, transthoracic echocardiography, haemogram, sCRP, erythrocyte sedimentation rate, proBNP, d-dimer and biochemistry analyses. In addition, haemosiderinuria, reticulocyte count and direct Coombs test were performed in randomly selected 50 patients among the participants. All variables that were found to be significantly different between the anaemic and non-anaemic group were subjected to binary logistic regression analysis (BLRA).

Results: The results of BLRA showed that anaemia was seen 4.2 folds less in digoxin users; whereas it was increased in patients have the following conditions by the number of folds indicated in parenthesis: female gender (2.6 folds), calcium channel blocker (CCB) use (2.6), chronic renal failure (3.1), lower serum AST (3.6), lower corrected serum calcium (3), lower LDL cholesterol (2.6), lower mean corpuscular volume (MCV) (2.5), lower mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) (2.5), higher magnesemia (2.6), higher proBNP (3.5 folds). Haemosiderinuria was positive in 13 patients and was insignificantly more frequent in the anaemic group.

Conclusion: Digoxin use, CCB use, lower corrected calcium, higher magnesemia, lower serum AST and lower LDL cholesterol are parameters emerging in our study associated with anaemia in AHF and which have not been reported so far. The contribution of chronic intravascular haemolysis to anaemia might also deserve to be investigated.

Keywords: Heart failure, anaemia

1. GİRİŞ

Kalp yetmezliği major bir sağlık sorunudur ve hastane yatışlarının en sık nedenlerinden biridir. Kalp yetmezliği insidansı gelişmekte olan ülkelerdekileri de içererek özellikle dünyanın yaşlanmakta olan nüfusunda hızla artmaktadır (Batı nüfusunun %1' i).

Kalp yetmezliğinin prognozu tedavisindeki önemli gelişmelere rağmen hala kötüdür.

Kalp yetmezliği klinik bir sendromdur. Kardiyak debide azalma ve venöz dönüşte artış ile karakterize olan ve yetmezlik içindeki kalbin progresif olarak kötüleşmesine ve büyük olasılıkla prematür miyosit hücresi ölümüne yol açan moleküler anormalliklerin eşlik etmesi bu sendromun karmaşıklığını yansıtır (1).

Kalp yetmezliğinin hem akut hem de kronik görünümleri vardır. Akut kalp yetmezliği sıklıkla akut pulmoner ödem olarak anılır ve tedavi stratejisi kronik kalp yetmezliğinden bütünüyle farklıdır. Genel olarak akut kalp yetmezliğinin başlangıcına şiddetli solunum güçlüğü, ortopne ve diaforez eşlik eder. Acil tıbbi bakım gerektirir. Elbette kronik kalp yetmezliği de başlangıçta akut dekompanseasyon olarak kendini gösterebilir. Kronik kalp yetmezliği ayakta ve fonksiyonu iyi olan hastalarda bulunabilir. Solunum güçlüğü ve yorgunluk gibi sınırlamalara rağmen, kronik kalp yetmezliği hastaları acil tıbbi girişim gerektirmeksizin olağan günlük işlerini sürdürebilirler (2,3).

Kalp yetersizliği birçok etyoloji, patofizyolojik mekanizmayı ve klinik prezentasyonu içeren geniş bir terimdir. Kalp yetmezliğinin tanısı şüphesiz ki bazı yatakbaşı gözlemler (su tutulumu, az miktarda derişik idrar, genişlemiş boyun venleri, büyümüş kalp) ve laboratuvar bulgularıyla konulabilmektedir. Kalp yetmezliğini, başlangıçta hiçbir klinik belirtinin eşlik etmediği, yapısal ve fonksiyonel kardiyak bozukluklarla başlayan bir süreç olarak düşünmek daha faydalıdır. Bu dönem sıklıkla odacık büyümesi, hipertrofi ve bazı olgularda ejeksiyon fazı endekslerinin bozulması gibi değişikliklerle birlikte yavaş bir süreçtir. Ardından hikaye ve fizik muayene ile saptanabilen kalp yetmezliği patogenezinin yola çıkarak, en sık rastlanan kalp

yetmezliği tablosu miyokard kasılma bozukluğunun neden olduğu pompa yetersizliğidir. Kalp yetmezliği kompleks bir sendrom olup sadece pompa yetersizliğine değil, kalbin gevşeme, genişleyebilme, kapakların yapısal / fonksiyonel bozukluklarına, vasküler ve hümorale faktörlere de bağlıdır (4,5,6,7,8).

Hangi etioloji ve mekanizma ile meydana gelirse gelsin, kalp yetersizliği ciddi bir tablodur. Kardiyak ve ekstrakardiyak kompensasyon mekanizmaları ile düzeltilmeye çalışılır (9).

Kalp yetmezliğinde anemi, insidensi çalışılan populasyonlara bağlı olarak % 9 ile 70 arasında değişen, sık görülen bir komorbiditedir (10).Malnutrition, artmış hospitalizasyon, kalp yetmezliği tedavisine cevapsızlık ve ölüm gibi kötü gidişatla alakalıdır (11). Patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Proinflamatuvar ve neurohormonal aktivasyonun ve kalp yetmezliğine çok sık eşlik eden renal disfonksiyonun (kardiyorenal syndrome) anemiye yol açtığı ve bir kronik hastalık anemisi olduğu kabul edilmektedir (10,11).Aneminin derecesine göre azalmış erythropoietin (EPO) salınımı, küntleşmiş EPO cevabı, azalmış demir emilimi, demir depolarından azalmış demir mobilisationunu, kalp yetmezliğinde anemiye açıklamada en çok savunulan patofizyolojik mekanizmalardır Ayrıca ileri yaş, kadın cinsiyet, gerçek demir eksikliği, hemodilüsyon, angiotensin converting enzim inhibitörü(ACEI) ve angiotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı kalp yetmezliğinde anemiye yol açan diğer nedenlerdir (10). Aneminin düzeltilmesi NYHA klasifikasyonunda ,sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonunda,sol ventrikul hipertrofisinde ve diüretik cevapta, hastalığın gidişatında (out –come) düzelme ve hospitalizasyon sıklığında azalma ile sonuçlanmıştır. Kalp yetmezliğinde anemiye tedavi için EPO kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte henüz long term etkinliği ve güvenirliliği konusunda yeterli veri yoktur (11).KBY nedeniyle kullanım endikasyonu olmadıkça anemik kalp yetmezliği hastalarında EPO tedavisi tavsiye edilmemektedir. Bu sebepten anemisi olan kalp yetmezliği hastalarında varsa iron, folate ve vitamin B12 eksikliğini düzeltmek ve bunlar yoksa derin anemik hastalarda kan transfüzyon yapmaktan başka pratik çare yoktur. Bu çalışmamızda kalp yetmezliğinde multifaktöriyel etiyojili olan anemi ile demografik özellikler, medikasyon (çalışmaya alınmadan önceki 3 ayda kullanmakta olduğu ilaçlar) ve rutin laboratuvar tetkikleri arasında ilişkileri araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

Tanım:

Kalp yetmezliği, ventriküllerin kanla dolma ve/veya kanı pompalama özelliğini bozan herhangi bir yapısal ya da fonksiyonel kalp hastalığına bağlı olarak oluşan hemodinamik, renal ve nörohormonal yanıtlarla karakterize kompleks bir klinik sendromdur. Kalpteki yapısal veya fonksiyonel değişiklikler efor dispnesi ve dolaşım konjesyonu gibi ikincil fenomenlere yol açar (12).

Kardiak yapı ve fonksiyonlardaki bozulmanın başlangıcı ile bundan haftalar, aylar veya yıllar sonra görülen kalp yetmezliğinin klinik bulguları arasında sıklıkla uzun bir zaman dilimi vardır (12).

Son 10 yılda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, kalp yetmezliğinin özellikle sempatik sinir sistemi ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi olmak üzere nörohumoral aktivasyonda artışla karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohumoral aktivite artışı, günümüzde kalp yetmezliğinin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan major bir patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir (13).

Çoğu hastada kalp yetmezliği ve anormal dolaşım konjesyonu hem kalp yetmezliğinin kendisinin, hem de sonradan oluşan ve sempatik sinir sisteminin ve renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği periferik dolaşım değişikliklerinin sonucu olarak gelişir. Mekanik veya miyokardiyal bozukluklara bağlı klinik kalp yetmezliği olan çoğu hastada, kalp (pompa) yetmezliğinden önce, kardiyak pompa fonksiyonunun ve kardiyak debinin miyokard hipertrofisi ve ventrikül dilatasyonundan oluşan kompensatuvar mekanizmalarla, en azından istirahatte korunduğu, önemli bir miyokardiyal disfonksiyon dönemi vardır. Bu sebepten dolayı, erken dönemlerde hastanın hiçbir engeli veya semptomu olmayabilir veya bunlar çok az düzeyde olur (14,15).

Kalp yetmezliği, hala büyük ölçüde, klinik veya yatakbaşı bir tanıdır. Dikkatlice alınmış bir hikaye (nefes darlığı, yorgunluk, sıvı tutulumu) ile fizik muayenenin (akciğer

konjesyonu, genişlemiş boyun venleri, taşipne, galo ritmi ve sıvı tutulumu) kombinasyonu tanıya ulaşma şeklidir. Yapısal kalp hastalığına ilişkin direkt kanıtlara da ihtiyaç vardır ve bu konuda en faydalı yöntem ekokardiyografidir. Ancak kalp yetmezliği halen klinik ve yatakbaşı bir tanıdır. Tanı dikkatlice yapılan bir yatak başı muayene ile konulmakta ve göğüs röntgeni ve/veya ekokardiografi ile doğrulanmaktadır (12).

Kalp yetmezliğinin sınıflandırma ve evrelemesi:

Modası geçmiş “ileriye doğru kalp yetersizliği” ve “geriye doğru kalp yetersizliği” gibi artık fazla yararlı olmayan kavramları da içeren pek çok tanım ve sınıflandırma şeması yıllar içinde evrim geçirmiştir (14). Ancak New York Kalp Birliği sınıflandırma sistemi bile çok yaygın kullanılmasına rağmen kusursuz değildir.

New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflandırması:

1. Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktiviteyi kısıtlamadığı hastalar: Olağan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye ve anginal ağrıya yol açmaz.
2. Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar: Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Sıradan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
3. Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar: Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.
4. Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilememesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar: Kalp yetersizliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir, herhangi bir fiziksel aktiviteye girildiğinde artar.

Kalp yetersizliğinin gelişim süreci incelendiğinde başlatan nedenler, ventriküler remodeling, semptomsuz ventrikül disfonksiyonu ve klinik kalp yetersizliği dönemleri dikkati çekmektedir. Bu nedenle kalp yetmezliği dört evreye ayrılabilir.

Kalp Yetmezliği Evreleri:

Evre A: Kalp yetmezliği(KY)'nin gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetmezliği riski olan hastalar: Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur ve KY'nin belirti ve bulgularını hiş göstermemişlerdir. Kapakların veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örneğin sistemik hipertansiyonu, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitusu olan hastalar bu gruba girer.

Evre B: Kalp yetmezliği gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini hiş göstermemiş, örneğin sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalığına bağlı ventrikül dilatasyonu, geğirilmif miyokard infarktüsü olan hastalar bu gruba girer.

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen belirtileri olan hastalar.

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

Bu yeni evreleme şeması büyük ölçüde kliniğe dayalıdır. Hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına daha fazla odaklanmış bir biçimde yönlendirmesine izin vermektedir. Hastalar genellikle bu şemada ileriye doğru gelişme gösteriyor olsalar da bazen D'den C'ye de geçebilirler.

Sık Görülen Bazı Kalp Yetersizliklerinin Tanımları ve Sınıflandırmaları

Kalp yetersizliği: Klasik semptomları, bozulmuş miyokard fonksiyonundan kaynaklanan, nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı olan klinik bir sendromdur.

Konjestif kalp yetersizliği: nceki tanıma benzemektedir. Ek olarak jugler venöz distansiyon, raller, periferik ödem ve asit gibi dolaşım konjesyonu bulguları mevcuttur.

Non-kardiyak dolaşım konjesyonu: Bu sendromda yapısal kalp hastalığı bulunmamaktadır. Konjestif kalp yetersizliğinden klinik olarak ayırt edilmesi mümkün değildir. Akut böbrek yetersizliği gibi non-kardiyak bir sebep bulunmaktadır.

Sistolik kalp yetersizliği: Klasik semptomları, nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransıdır. Kalp dilate olmuş ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara sahiptir. Eşlik eden kapak hastalığı olabilir veya olmayabilir.

Normal sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği: Bazen “diyastolik kalp yetersizliği” olarak da adlandırılır. Bu durumda bozulmuş diyastolik fonksiyon (çoğunlukla ekokardiyografi ile teşhis edilir) ve normal veya normale yakın ejeksiyon fazı endeksleri mevcuttur. Nefes darlığı, çabuk yorulma ve egzersiz intoleransı gibi semptomlar ile karakterizedir. Sıklıkla, değişmiş olan LV sertliğine bağlı olarak kalbin doluşunda bozulma mevcuttur. LV hipertrofisi veya diyastolik disfonksiyon eşlik eder. Genellikle şiddetli sistemik hipertansiyon vardır. Mitral yetersizliği gibi bir kapak hastalığı eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bu tip kalp yetersizliği sistolik kalp yetersizliği ile birlikte olabilir.

Sağ taraflı kalp yetersizliği: Jugüler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sıklıkla sağ ventrikül dilatasyonu ve şiddetli triküspit yetersizliği ile birlikte, sağ ventrikülün sistolik performansında belirgin bozulma mevcuttur. Bu sendromun, şiddetli sol-taraflı kalp yetersizliği, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile birlikte bulunan şiddetli akciğer hastalığı(cor-pulmonale), sağ ventrikül miyokard infarktüsü ve primer pulmoner hipertansiyon gibi birçok sebebi olabilir.

Sistolik ve Diyastolik Disfonksiyon: Ventrikül yetersizliği varlığında yapılması gereken önemli bir ayırım sistolik ve diyastolik disfonksiyon ayırımıdır (Tablo 1).

Bununla birlikte, bu terimler en uygun olarak sistemik hemodinamik değişikliklerden ziyade, ventrikül mimarisindeki değişikliklerle tanımlanır. Sistolik disfonksiyonda, genişlemiş, bozulmuş ejeksiyondan dolayı debi azalmıştır. Diyastolik disfonksiyonda ise kalınlaşmış, küçük kaviteli ve dolumun sınırlı olduğu bir ventrikül mevcuttur.

Sistolik disfonksiyon terimini dilate olmuş, genellikle eksantrik hipertrofiye uğramış bir ventrikül için kullanırız. Diyastolik disfonksiyon teriminde, kalın duvarlı konsantrik hipertrofiye uğramış, normal veya küçük bir ventrikül mevcuttur. Bu iki ayrı durum arasında önemli yapısal farklılıklar mevcuttur (16,17,18,19,20).

“Diyastolik kalp yetersizliği” veya “korunmuş LV sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliği”, büyümeye devam eden epidemiyolojik bir klinik problem olarak daha fazla dikkat çekmektedir.

Kalp yetersizliği ile gelen hastaların %40' ının korunmuş LV sistolik fonksiyonları vardır. Bu oran daha yaşlı ve kentsel hastalara bakan hastanelerde daha yüksek olabilir.

Diyastolik kalp yetersizliği sıklıkla iyi kontrol altına alınamamış sistemik hipertansiyon ile birlikte (21,22). LV diyastolik fonksiyonun bozulmasına neden olan faktörler, miyokard fibrozu, hipertrofi, iskemi ve artmış ard-yüktür. Miyokard iskemisinin tespit edilmesi önemlidir, çünkü hipertansiyon gibi tedavi edilebilir bir durumdur (23,24).

Sistolik olayların diyastolik fonksiyonu etkileyebileceğini görmek önemlidir.

Diyastolik disfonksiyonun tanısı zor olabilir, fakat bu amaç için geliştirilmiş olan ekokardiyografik (EKO) teknikler belirgin olarak ilerlemiştir. Yüklenme durumları, kalp hızı ve yaştan kaynaklanan sınırlamaların, görüntülemenin yeni uygulamaları ile kısmen üstesinden gelinmiştir.

Tablo 1:Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımında ana bulgular

Sistolik Kalp Yetersizliği	Diyastolik Kalp Yetersizliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük LV kavitesi, konsantrik LV hipertrofisi
Normal veya düşük kan basıncı	Sistemik hipertansiyon
Geniş bir yaş grubu, erkeklerde daha sık	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
S3 galosu	S4 galosu
EKO ile sistolik ve diyastolik bozukluklar	Çeşitli eko ölçümleri ile diyastolik bozukluklar
Tam oturmuş bir tedavi	Tam oturmamış bir tedavi
Prognoz kötü	Prognoz o kadar kötü değil
Miyokard iskemisinin rolü	Miyokard iskemisi sık seçilmiş vakalarda önemli

Düşük Debili Kalp Yetersizliği:

Pompa yetersizliklerin sebepleri dört ana kategoride sınıflanabilir:

1. İş yükünün artması veya mekanik bozukluklara bağlı yetersizlik,
2. Birincil miyokardiyal bozukluklarla ilişkili yetersizlik,
3. Anormal kardiyak ritm veya ileti bozuklukları ile ilişkili yetersizlik,
4. Miyokard iskemisi / infarktüsü.

Kantitatif bir miyokard kaybına yol açan miyokard infarktüsü özel bir tip iş aşırı yüküne yol açar. Akut infarktüs sırasında, azalmış atım volümünü arttırmak için diyastol sonu volüm artarken, EF(Ejeksiyon fraksiyonu) düşer. EF'deki bu düşüş kaybedilen miyokard ile hemen hemen doğru orantılıdır. Geçen zaman içerisinde EF, bu düşük seviyelerde kalma eğilimindedir. İnfarktüsün iyileşmesi ile birlikte, infarktüslü alan nedbe haline gelir ki bu alan ventriküler boşalmaya katkıda bulunamadığı gibi yükü de arttırmaktadır. Dolayısıyla tüm yük geride kalan non-iskemik miyokarda düşer.

Non-iskemik miyokard, kaybedilen miyokard miktarına orantılı bir şekilde hipertrofiye olur. Herhangi bir basınç düzeyinde duvar geriliminin artmasına neden olan artmış diyastolik volüm bu yükü daha da artırır. Aylar veya yıllar sonra, kalp yetersizliği, geride kalan non-iskemik miyokarda “ventriküler yeniden şekillenme (ventriküler remodelling)” adı verilen ilerleyici ventrikül dilatasyonuna ve reaktif ventrikül hipertrofisine yol açar. Bunun sonucunda “iskemik kardiyomiyopati” denilen bir tablo ortaya çıkabilir.

Yüksek Debili Kalp Yetersizliği:

Yüksek-debili kalp yetersizliği, birincil olarak kalp dışı dolaşım yüklenmesidir. Bazı hastalarda, toplam kardiyak debi(sistolik veya pompa fonksiyonu) ve sol ventrikül EF'si normal veya artmıştır. Bu durumda ventrikül diyastol basıncında anormal bir yükselmeye ikincil olarak, pulmoner konjesyon ve ödem gelişebilir. Bu sendrom, tuz tutan steroidlere bağlı olarak aşırı su ve tuz birikmesine, aşırı sıvı ve kan verilmesine veya akut glomerulonefrite, oliguriye veya anuriye bağlı olabileceği gibi, kan volümünde bir artışla beraber olan durumlarda da gelişebilir. Diğer hastalarda da arteriyovenöz fistüller, bakteriyemi, sepsis, anemi, hipertiroidi, beriberi, gebelik, Paget

hastalığı, hiperdinamik kalp sendromu, arteriyel hipertansiyon, fibroz displazi, karaciğer hastalığı, çevresel aşırı sıcaklar, polisitemia vera, karsinoid sendrom, dermatolojik bozukluklar, eritrodermi sendromu, Kaposi sarkomu gibi anormal derecede artmış venöz dönüş ve/veya azalmış periferik dirençle birlikte olabilir. Bu durumlarda ventriküle uygulanan kronik volüm ve/veya basınç aşırı yükü, sonunda miyokardiyal ve ventriküler sistolik disfonksiyona yol açabilir. Sonunda bu hem diyastolik basınçları artırır, hem de kardiyak debiyi anormal düzeyde düşük seviyelere çeker. Kardiyak debi halen normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara ikincil olarak pulmoner konjesyon veya pulmoner ödem semptomları gelişirse, bu semptomlara bazen yüksek debili yetersizlik denir (25).

Kalp Yetmezliği'nin Patofizyolojisi:

Geleneksel olarak kalp yetmezliği, kardiyak fonksiyon anormalliğinin, kalbin diğer dokuların metabolik gereksinimlerini karşılayacak yeterli kanı pompalayamamasından sorumlu olduğu, patofizyolojik bir durum olarak tanımlanır.

Bu tanım kontraktilite bozukluğu ve kalbin kan pompalama yeteneğinin azalmasının klinik sendromdan sorumlu olduğu görüşünü yansıtır. Bununla birlikte birçok hastada sistolik ve diyastolik fonksiyonu bozan yapısal kardiyak değişiklikler vardır fakat kalp yetmezliğinin klinik bulguları yoktur, çünkü kompensatuar mekanizmalar kardiyak debiyi ve periferik perfüzyonu sürdürürler. Dolayısıyla kalp yetmezliği günümüzde daha çok basit bir kalp hastalığı olmaktan çok, bir kalp dolaşım bozukluğu olarak kabul edilmektedir.

Son 10 yılda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, kalp yetmezliğinin, özellikle sempatik sinir sistemi ve renin –anjiyotensin –aldosteron sistemi olmak üzere nörohumoral aktivasyonda artışla karakterize olduğunu göstermiştir.

Nörohumoral aktivite artışı günümüzde kalp yetmezliğinin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan majör patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir.

Bugünlerde kalp yetmezliğinde, sitokin aktivasyonunu suçlayan kanıtlar artmaktadır ve kalp yetmezliğinin hem fonksiyonel hem de yapısal sonuçları olabilen inflamatuar bir bileşen içerdiğini savunan görüşü oluşturmaktadır.

Klinik kalp yetmezliği sendromunun, bozuk kardiyak fonksiyona karşı kısa dönemde yararlı bir yanıt olan fakat uzun dönemde kötü sonuçlarla ilişkili kompensatuar mekanizmalar nedeniyle ortaya çıktığını bilmek önemlidir. Bununla birlikte kalp yetmezliğine yol açan primer olay, enfeksiyon, toksinler, inflamasyon veya genetik nedenlerin bir sonucu olarak, akut miyokard infarktüsü gibi bir hasardan sonra veya hipertansiyon veya kalp kapağı hastalığına bağlı uzun süreli basınç-hacim yüklenmesine yanıt olarak, işlev gören kardiyomiyositlerin kritik bir miktarının kaybı gibi görünmektedir. Primer bozukluk her hastada farklı olabilmesine rağmen, pozitif inotropik ajanlarla kardiyak kontraktilitenin iyileştirilmesinin başarısız olduğuna dikkat edilmelidir (13). Aksine ventrikül yeniden şekillenmesini sınırlandıran ve nörohumoral aktivasyonu inhibe eden girişimler sağkalımda artışla ilişkilidir (26).

Henüz çok iyi tanımlanamamış sinyallere, olasılıkla duvar gerilimini de içeren baroreseptör aktivasyonuna veya doku perfüzyonunun azalmasına yanıt olarak kompensatuvar düzenlemeler devreye girer. Bunlar şöyle sıralanabilir:

- Artmış ön-yüke yanıt olarak kardiyak kontraksiyonu güçlendiren Frank-Starling mekanizması (olasılıkla sarkomer uzama miktarını artırarak);
- Kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler dilatasyon, miyokard hipertrofisi ve
- Sempatik ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemlerinin aktivasyonu (kalp hızı/kontraktilitesinde artışa neden olurlar).

Bu adaptasyon mekanizmaları, kalbin genel pompa performansını sürdürmede, akut kalp yetmezliğinde yeterli olabilmelerine rağmen, uzun dönemli etkileri daha az avantajlıdır ve bu mekanizmalar bir dizi olumsuz uzun dönemli fonksiyonel ve yapısal değişiklikten sorumlu tutulmaktadır.

Kalp yetmezliğinde oluşan volüm yüklenmesi, kalp boşluklarında diyastolik basınçların artmasına, basınç yüklenmesine, ventriküler boşalmanın zorlaşmasına neden olur. Diyastolik basınçların artışı ile konjesyonun oluşması, atım hacimlerinin azalması da ileri doğru yetersizlik tablolarının ana nedenini oluşturur. Bu yüklerin toleransı, şiddetlerine, sürelerine ve miyokardın gevşeme, genişleyebilme (relaksasyon), kompiyans ve kontraktilite gibi özelliklerine bağlı olarak değişir. Kardiyak adaptasyon

mekanizmaları ventrikül içi diyastol sonu basıncını ve sistol sonu hacmini korumaya yani normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir.

Miyokard akut yüklenmelere kontraktilite değişikliği ile cevap verir. Akut ard yük ve ön yük artışlarında miyokard kontraktilesi artar (sırayla Anrep etkisi ve Frank Starling mekanizması). Sempatik tonus ve kan katekolamin düzeyleri yükselir. Sempatik aktivasyon akut gelişen bir cevap olmakla birlikte, yetersizliğin sürmesi halinde kronik olarak devrede kalarak önemli klinik ve prognostik sonuçlar doğurur (27).

Kronik ön yük ve ard yük artışlarına karşı gelişen majör miyokardial cevap miyokard hipertrofisi, ventrikül dilatasyonu veya bunların birlikte gelişmesidir. Kronik basınç yüklenmeleri önce hipertrofi ile kompanse edilir. Miyokard hipertrofisine, ventrikül dilatasyonu da eklendiğinde dekompanasyon başlamıştır.

Kronik volüm yüklenmelerinde ise ventrikül dilatasyonu kompensatuvar bir değişikliktir ve 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 miyokard kütlesi belirgin olarak artsa da duvar kalınlığında önemli artış olmayabilir. Hipertrofi ventrikül kompliyansını azaltır, konjestif belirtileri arttırır.

Her iki tür yüklenmede de ventrikül dilatasyonunun ve hipertrofisinin birlikte bulunduğu evreler KY'nin ilerlediğini gösterir.

Kardiyak performans ve ejeksiyon fraksiyonu progresif olarak azaldıkça, ventriküllerin sistol ve diyastol sonu volümleri artar. Ventrikül hacimleri arttıkça, geometrisinin koniden küresele doğru değiştiği görülür(ventriküler remodelling). Küre, yüzey/hacim oranı en küçük şekildir. Yüzey genişliği aynı iki ventrikülden küresel olana daha fazla kan sığar ve aynı miktarda atım hacmi için daha az lifin kasılması gerekir. Ventriküler remodelling, yüklenme koşullarında ventriküler kitle, odacık boyutu ve şekildeki değişiklikleri içeren bir dizi değişikliğe yanıt olarak sol veya sağ ventrikülün herhangi bir yapısal değişikliği olarak tanımlanabilir. Ventriküler

remodelling ard-yükte (basınç yüklenmesi) veya ön-yükteki(hacim yüklenmesi) artışlara yanıt olarak gelişir ve ayrıca miyokard hasarından da kaynaklanabilir. Ventriküler remodellingin kısa dönemli bir yararı vardır, çünkü Frank-Starling mekanizmasına göre atım hacmi daha yüksek olacaktır. Bununla birlikte uzun dönemli yapısal ve biyokimyasal adaptasyonların hastalığın seyri üzerinde kötüleştirici etkileri vardır. Ventriküler remodelling, ileri dönemlerde ortaya çıkması, ventrikül dilatasyonu ile birlikte papiller kasların pozisyonunun değişmesi, atriyoventriküler halkanın genişlemesi ve fonksiyonel atriyoventriküler kapak yetersizliklerinin artmasıyla birlikte olduğundan, kötü prognoza ve ileri derece azalan kardiyak rezerve işaret eder(28,29).

Hemodinamik ve nörohumoral mekanizmalar inotropik destek sağlamasına rağmen uzun dönemli yük ve riskte bir artışla da ilişkilidir. Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sisteminin ile renin- anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu periferik vazokonstriksiyon ve art yük artışıyla diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikül yapısını belirgin bir şekilde etkiler, kardiyak enerji tüketimini artırır. Yani nörohumoral aksın aktivasyonu ile kompensatuvar kısa dönemli adaptasyon, uzun dönemli kötüleştirici etkilerle ilişkilidir ve bir kısır döngüye yol açar (30).

Nörohumoral aktivasyon kalp yetmezliği hastalarında sodyum ve su tutulumuna yol açar. Sıvı dengesindeki değişiklik büyük ölçüde renin anjiotensin sisteminin glomerüler ve tübüler fonksiyon üzerindeki doğrudan ve dolaylı etkilerinden kaynaklanır (31).

Kalp hızı, kontraktilesi ve duvar gerilimi miyokardiyal oksijen tüketiminin üç major belirleyicisidir. Dolayısıyla yetmezlikteki kalbin metabolik gereksinimi, daha düşük bir kalp hızında çalışan normal bir ventrikül ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (32).

Kalp dışı kronik adaptasyon mekanizmaları, intravasküler volümü ve vasküler direnci değiştirerek etkili olurlar. Katekolaminlerin pozitif inotropik ve kronotropik etkileri mevcuttur. Bu mekanizmalar ve medyatörler arasında, sempato-adrenal sistem, reninanjiotensin-aldosteron mekanizması, natriüretik peptitler, arginin-vasopressin, prostaglandinler, nitrik oksit, endotelin ve sitokinler önemlidir (33) .

Kalp yetersizliği ilerledikçe, kapak disfonksiyonu ve sıvı retansiyonu miktarından da etkilenerek kalp boşluklarının doluş basınçları yükselir. Konjestif belirtiler ortaya

çıkar(geriye doğru yetersizlik). Konjestif tabloların kontrolünde öncelikle diüretiklerden yararlanır. Tüm KY tablolarında, aynı zamanda, ihtiyaç duyulan miktarda kalp debisinin sağlanamaması da söz konusu olduğundan, değişik derecelerde mutlak veya nispi debi düşüklüğü, sistemik perfüzyon yetersizliği söz konusu olur(ileriye doğru yetersizlik). Kalp debisini arttırmak için kullanılabilecek ajanlar da teorik olarak pozitif inotropolar ve vazodilatörlerdir. Pozitif inotropolar akut olarak kalp debisini arttırmakla birlikte, uzun dönemde dijital istisnası dışında mortaliteyi arttırıcı etki yaparlar. Dijital kullanımının semptomların kontrolünde yarar sağladığı ve mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.

Vazodilatörler yalnızca akut ve kronik yetersizliklerin kontrolünde yarar sağlamakla kalmazlar, hastaların yaşam beklentisini de arttırırlar (34).

Kalp yetersizliği belirtileri uygun tedavi ile kontrol altına alınsa bile tablo progresyon gösterir. Bu nedenle tedavi yaklaşımlarındaki temel amaçlardan biri de hastalığın progresyonunu önlemektir. Miyokard hasarına neden olan başlatıcı olay tekrarlamasa da miyokardiyal fonksiyon kaybının giderek artması, histolojik incelemelerde miyosit sayısının azalması, bağ dokusu artışı, inisial faktörden sonra ortaya çıkan ve süreklilik gösteren sekonder hasar mekanizmalarının işlediğini düşündürmektedir (35).

Kalp yetersizliği olan hastalarda, özellikle transplantasyon uygulananlardan alınan kalplerde yapılan histolojik incelemeler apoptotik miyosit sayısında çok ileri düzeylere varabilen artışların olduğunu göstermiştir. Apoptozis erişkinlerde timusta, doğum sonrasında uterusunda, demansiyal tablolarda beyinde belirgin olarak artan özel bir hücre ölümü tipidir. Buradaki hücre ölümü, nekrotik hücre ölümünde olduğu gibi hücrenin şişmesi ve membran bütünlüğünü yitirmesiyle başlamaz. Önce DNA fragmantasyonu, kromatin yoğunlaşması gelişir. Hücre büzülür ve ölür. Etrafındaki hücreler canlıdır. “Programlı hücre ölümü” ya da hücrenin intiharı da denilen bu olayda özel mekanizmaların var olduğu ve KY olan hastalarda miyositlerdeki bu mekanizmaların uyarıldığı anlaşılmaktadır (36) .

Kalp yetersizliğinde artan endokrin ve parakrin (kan yoluyla gelen ya da myokard içinde sentez edilen) nörohormonlar, nörepinefrin, anjiyotensin-II, endotelin, aldosteron ve tümör nekroz faktörü(TNF) apoptozisin artışından sorumlu tutulmuşlardır. Deneysel çalışmalar ile bu maddelerin apoptozisi uyarmaları, antagonistlerinin hangi mekanizma

ile ortaya çıkmış olursa olsun KY olan hastalarda klinik yarar sağlamaları, bu düşünce lehine değerlendirilmektedir (37). Ancak nörohormonların KY'nin progresyonunu azaltıcı etkilerinin zamanla zayıfladığı ve ortadan kalktığı da dikkati çekmektedir. Kalp yetersizliği olan hastalarda anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü kullanımı, mortalite veya hospitalizasyon oranını plaseboya göre azaltmakta, ancak 1-1,5 yıldan sonra gruplara ait eğriler yeniden paralelleşmekte ve gruplar arasındaki fark ilk dönemde sağlanan ile sınırlı kalmaktadır. Bu durum, ACE inhibitörlerinin (veya beta blokerlerin) KY'nin progresyonunu yavaşlatıcı etkilerinin - sağladıkları yarar kalıcı olsa da- bir süre sonra ortadan kalktığını göstermektedir.

Beta blokerleri ve ACE inhibitörünü birlikte alan hastalarda da benzer sonuçlar görülmektedir (38). Kullanılan nörohormonal antagonistlerin etkileri bir süre sonra ortadan kalkmakta ya da bu etkileri dengeleyen karşıt mekanizmalar devreye girmektedir. Son yıllarda pravastatin ve enalapril ile yapılan iki önemli çalışmanın sonuçları da bunu göstermektedir (39,40) .

Son yirmi yılda KY olan hastalarda semptomların kontrolünde önemli aşamalar kaydedilmiş, vazodilatör ve beta-bloker tedavi ile hastaların yaşam beklentilerinin artırılabilirliği gösterilmiştir, ancak sağlanan kazanımlar yeterlilikten uzaktır. Kalp yetersizliği tedavisinde daha başarılı olmanın yolu miyosit kaybını uyaran ve kontrol eden mekanizmaları daha fazla anlamak ve etkileyebilir olmaktan geçiyor gibi görünmektedir.

Kalp Yetersizliğinin Mekanizmaları:

Kalp yetersizliği sıklıkla, miyokard kaybı ile sonuçlanan, tetikleyen bir faktörle (örneğin, akut miyokard infarktüsü) veya çok fazla aşırı-yüklenmeyle (örneğin, valvüler kalp hastalığı, akut miyokard infarktüsü, dilate ve hipertrofik kardiyomiopati ile sonuçlanan mutasyon vs.) başlar. Hipertrofi artmış yükü kaldıramadığında ventrikül dilatasyonu olur.

Ventrikül daha küresel bir şekil alır (eksantrik hipertrofi). Bu da atım volümünün azalmış bir EF'ye rağmen korunmasını sağlar. Bu kısa dönem bir fayda sunmaktadır. Bir miktar dilatasyonun yokluğu muhtemelen şok ve erken ölümle sonuçlanırdı. Nöroendokrin aktivasyon, muhtemelen perfüzyon basıncını koruma ihtiyacının algılanması ile olur. Ancak nörohormonlar, LV'nin yeniden şekillenme sürecini

hızlandırıp, kalp yetersizliğinin patogenezi ve progresyonuna neden olurlar. Bu aşırı basitleştirilmiş ön hipotezin varsayılan tutarlılığına rağmen, bilgilerimizdeki özellikle her fenotipik değişikliğin kalp yetersizliğinin progresyonunda yaptığı niceliksel katkı ile ilgili birçok boşluk doldurulmayı beklemektedir. Halen karanlıkta olan çok şey vardır (41,42,43,44,45,46,47,).

Kalp yetersizliğinin muhtemel mekanizmaları:

Miyosit kaybı, geride kalan miyositlerin hipertrofisi, enerji üretimi ve kullanımındaki bozukluklar(oksijen ve enerjinin temini, substrat kullanımı ve enerji depolanması, uygunsuz mitokondri kitlesi ve fonksiyonu), ventriküler yeniden şekillenme, anormal kontraktıl proteinler(anormal miyofibril ve miyozin ATPaz'ı, anormal miyokardiyal proteinler, hatalı protein sentezi, kontraksiyonun ve fonksiyonun bir örnek olmayışı), kontraktıl elemanların aktivasyonunda aksamalar(membran Na⁺/K⁺-ATPaz'ındaki hatalar, anormal sarkoplazmik retikulum fonksiyonu, anormal Ca²⁺ salınımı), miyokardiyal reseptörlerin anormal fonksiyonu(beta adenoreseptörlerin down-regülasyonu, β_1 reseptörlerinde azalma, Gs proteininde azalma, Gi proteininde artma), otonom sinir sistemi bozuklukları(anormal miyokardiyal norepinefrin fonksiyonu veya kinetiği, anormal baroreseptör fonksiyonu)(48), miyokardiyal fibroblastların büyümelerinde artma, yaşlanmaya bağlı değişiklikler, sürekli taşikardi kalp yetmezliğinde rol alan muhtemel mekanizmalardır(49,50,51,52).

Kalp Yetersizliğinde Kompansatuar Mekanizmalar:

Otonom sinir sistemi aktivasyonu(artmış kalp hızı, artmış miyokardiyal kontraktıl stimülasyon, artmış relaksasyon hızı, periferik dolaşımda artmış arteriyel vazokonstriksiyon, venöz vazokonstriksiyon), renal cevap(renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ve arteriyel/venöz vazokonstriksiyon gelişimi, sodyum ve su tutulumunun artışı), sitokinlerin açığa çıkması [endotelin-1 (artmış ön ve ard yük), arjinin vazopressin (artmış ön ve ard yükler), atriyal ve beyin natriüretik peptidler (azalmış ard yük), prostaglandinler, peptidler], kalbin Frank-Starling yasası(artmış diyastol sonu volüm, basınç ve lif uzunluğu, artmış ön yük), hipertrofi, periferik oksijen dağılımında değişimler (kardiyak debinin redistribüsyonu, oksijen ile hemoglobinin

ayırışmasında değişiklikler, dokuların artmış oksijen alımı), anaerobik metabolizmanın gelişmesini içerir(53,54,55,56,57,58,59,60).

Kalp Yetersizliğinde Nörohümorale Değişiklikler:

Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu (artmış epinefrin, norepinefrin), artmış endotelin, arjinin-vazopressin, renin ve anjiyotensin II, aldesteron, artmış nöropeptid Y, artmış atriyal ve beyin natriüretik peptid, artmış insülin, kortizol, büyüme hormonu, tümör nekrozis faktör-alfa, interlokin-6, vazoaaktif intestinal peptid, adrenomedüllin, ürodilatin, artmış dopamin, prostaglandinler (PGI₂, E₂), vazodilatatör peptidler(örneğin bradikinin) nörohümorale değişikliklere örnektir (61,62,63,64,65,66,67,68,69,70).

Kalp Yetersizliği Olan Hastaların Tanısı ve Değerlendirilmesi:

Olası veya kesin kalp yetmezliği hastasının ilk değerlendirilmesinin birkaç amacı vardır:

- Tanı doğrulanmalıdır.
- Sol ventrikül fonksiyonu değerlendirilmelidir.
- Bazı hastalarda miyokard iskemisini de içererek spesifik geri döndürülebilir nedenler tanımlanmalı ve tedavi edilmelidir.
- Özellikle kardiyak transplantasyon veya araştırma yaklaşımları için aday olabilecek hastalarda prognoz değerlendirilmesine olanak verecek bilgiler toplanmalıdır (71).

Öykü :

Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

- Pulmoner ödeme bağlı olanlar:Efor dispnesi, ortopne, paroksizmal gece dispnesi.
- Sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar: Periferik ödem , assit, karın ağrısı ve bulantı.
- Düşük kardiyak debiye bağlı olanlar: Yorgunluk, egzersiz toleransında azalma, mental durumda değişiklik/konfüzyon, renal disfonksiyon.

Kalp yetersizliğinin klasik semptom triadında dispne, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne(PND) bulunmaktadır. Kalp yetersizliğinin en belirgin semptomu nefes darlığı olup inspirasyon sırasında yeterince hava alamama hissidir. İlk olarak efor sırasında fark edilir. Kalp yetersizliği ilerledikçe önce hafif eforla, sonunda istirahatle nefes darlığı oluşur. Mekanizması tam anlaşılamamakla birlikte multifaktöryeldir.

Akut kalp yetersizliğinde pulmoner ödem geliştiğinde, oksijen difüzyon kapasitesinde azalma dispne hissine sebep olabilir. Kronik stabil kalp yetersizliğinde ise dispneye, artmış fizyolojik ölü boşluk, artmış hava yolu direnci, azalmış akciğer kompliyansı ve solunum kaslarının yorgunluğu sebep olabilir.

Merkezi olarak dispnenin algılanmasında, pulmoner j reseptörlerinin rolü olduğu söylenmektedir.

Ortopne, sırtüstü yatar pozisyonda nefes darlığı hissedilmesidir. Hastalar uyumak için daha fazla yastığa ihtiyaç duyduklarını ve hatta yatağın başını kaldırmakta olduklarını tarif edebilir. PND, hastayı uykudan uyandıran ani noktürnal dispnedir ve bu durumda hasta solunumunu rahatlatmak için sıklıkla oturur veya ayağa kalkıp hareket eder.

Diğer yakınmalar ise hırıltılı solunum(wheezing), öksürük, dolaşım ve organ konjesyonuna bağlı semptomlardır. Mide bulantısı, kusma, sağ üst karın ağrısı, keza bağırsak ödeme ve karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı semptomlar olabilir. Periferiködem de bulgular arasındadır.

Düşük kardiyak debiyeye bağlanabilir semptomlar, yorgunluk, egzersiz toleransında azalma ve mental durum değişikliğini içerir. Bu semptomlar nonspesifik olduğundan bunları bildiren hastalarda potansiyel kalp dışı nedenler yanında kalp yetmezliği tanısını da düşünmek gerekir. Hasta çoğunlukla, görüşmeden haftalar veya aylar önce hiçbir güçlük çekmeden yaptığı aktiviteleri yaparken artık yorulduğunu, bitkin düştüğünü söylemektedir.

Aşırı yorulma da multifaktöryeldir. Muhtemelen kısmen kötü doku perfüzyonuna, nöroendokrin sistemin aşırı aktivitesine, artmış sitokin seviyelerine, iskelet kaslarının kondisyonunun kaybolmasına neden olan düşük kardiyak debiden kaynaklanmaktadır (72,73).

Fizik Muayene:

Kalp yetersizliğinde tam bir muayene gerekmektedir. Tam bir kardiyovasküler muayene hem periferik hem de kardiyak bulguları bünyesinde barındırır. Fizik muayene bulguları:

1. Sol kalp yetersizliği ve pulmoner venöz konjesyon ile ilişkili bulgular: Akciğerlerde staz ralleri, solunum seslerinde azalma, kalp perküsyonunda matite, üçüncü kalp sesi, kalp apeks vurusunun yer değiştirmesi.

2. Düşük kalp debisi ile ilişkili bulgular: Taşikardi, pulsus alternans, düşük nabız basıncı, hipotansiyon.

3. Sağ kalp yetersizliği ve sistemik venöz konjesyon ile ilişkili bulgular: Periferik ödem, juguler ven basıncı artışı, belirgin v dalgaları ve dik y inişi, hepatojuguler reflü, hepatomegali, assit, sağ kalp kökenli üçüncü kalp sesi, palpasyonda sol parasternal kaldırma.

Tanısal Testler:

Rutin laboratuvar testlerinin bir çoğu alternatif veya eşzamanlı tanımlar hakkında ve kalp yetmezliğinden kaynaklanan sistemik disfonksiyon hakkında bilgi sağlar. Alternatif olarak bu testler tedaviye kılavuzluk etmeleri ve tedavinin takibi için de gerekebilir(73).

1. Elektrokardiyografi (EKG): Akut ST-T değişiklikleri, atriyal fibrilasyon ve diğer taşiaritmiler, bradiaritmiler, Q dalgası, düşük voltaj, sol ventrikül hipertrofisi bulgusu.

2. Göğüs röntgeni: Kardiyomegali, akciğerde intertisyel dansiteler(Kerley B çizgileri), akciğerde diffüz alveolar dansiteler, plevral effüzyon.

3. Ekokardiyografi: Kalp yetersizliği semptomları olan hastaları değerlendirmede en önemli tanı aracı ekokardiyografidir. Kalbin sistolik, diyastolik fonksiyonlarını değerlendirme, odacık büyüklüğünü tespit etme, kalp yetersizliği etiyojisini belirleme, kalp kapak fonksiyonlarını belirlemede daha birçok rolü bulunmaktadır.

4. Natriüretik peptitler: Kronik kalp yetmezliğinde kompensatuar mekanizmaların aktifleşmesi bir çok nörohormonal faktörün düzeylerinin yükselmesine neden olur. Çok sayıda çalışmada, sol ventrikül sistolik disfonksiyonunda nörepinefrin ve natriüretik

peptitlerin düzeylerinin arttığı ve bu nörohormonların düzeylerinin prognostik bilgi verebileceği saptanmıştır (74,75,76).

Kalp yetmezliği olan hastalarda atriyal natriüretik peptid(ANP), N terminal ANP ve beyin natriüretik peptid düzeylerinin arttığı saptanmıştır(76). Atriyal natriüretik peptid, primer olarak atriyumda gerilmeye yanıt olarak üretilen, vazodilatör bir nörohormonal faktördür. Kalp yetmezliğinde sekrete edilen ANP düzeyi artar ve yüksek düzeylerinin kötü sağkalım öngördüğü bildirilmiştir(77). N-terminal ANP, pro-ANP'nin amino-terminal bölümünün bir kalıntısıdır ve klirens hızındaki azalma nedeni ile ANP'den daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve bazı çalışmalarda N-terminal ANP'nin asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonun belirlenmesinde ANP'den daha duyarlı olduğu gözlenmiştir(78). Daha yakın zamanlarda, ek bir kardiyak peptid olarak BNP tanımlanmıştır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda BNP'nin dolaşan düzeyleri artar. Beyin natriüretik peptidi primer olarak ventrikülden salınır ve BNP'nin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve prognoz için ANP veya N-terminal ANP'den daha iyi bir gösterge olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır(76,79). Yani nörohormonal düzeyler günümüzde klinik olarak kullanılmamasına rağmen bunlar asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun göstergeleri olarak ve gelecekte prognostik göstergeler olarak potansiyel yararlıdır.

5. Diğer testler: Rutin kan testleri kalp yetersizliği ve dekompanseasyonu hakkında bazen değerli bilgiler verebilir. Anemi, ateş gibi kalp yetersizliğini dekompanse eden durumlar, düşük kan sodyum düzeyi, prerenal azotemi, kalp yetersizliğinde görülebilir. Keza kreatinin düzeyinin yükselmesi kalp yetersizliğinden kaynaklanan renal disfonksiyona işaret eder. Kalp kateterizasyonu iskemik kalp hastalığı veya şüphesi varlığında, ayrıca radyonüklid ventrikülografi, PET (pozitron emisyon tomografi) gibi etiyolojiye göre uygun endikasyon alabilecek diğer tetkikler de yer almaktadır.

Prognostik Göstergeler:

1.Klinik:

- NYHA sınıfı
- 3. kalp sesi
- Kardiyomegali
- Doruk egzersiz oksijen tüketimi

2. EKG(elektrokardiyografi):

- . Ventriküler aritmiler
- . Atrial fibrilasyon
- . İnterventriküler ileti gecikmesi(noniskemik kardiyomiyopati)

3.Biyokimya:

- Hiponatremi
- Natriüretik peptidler(ANP, N-terminal ANP, BNP)
- Plazma renin aktivitesi
- Norepinefrin

4. Hemodinami:

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- Sağ ventrikül fonksiyonu
- Sol ventrikül dolum basıncı
- Sağ atriyum basıncı

Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Geçen 10 yılda kalp yetmezliğine yaklaşımda önemli değişiklikler olmuştur. Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetmezliğinin progresyonunu yavaşlatmaya ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır.

Progresyonu yavaşlatmak için yeni önleyici tedaviler, bir süre sonra etkili olur. Oysa saf semptomatik tedaviler genellikle daha hızlı etkilidir. Bu nedenle kısa süreli ve uzun süreli amaçlar her hasta için belirlenmelidir. Önemli tedavi hedefleri kardiyak remodeling, nöroendokrin ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu düzeltmeyi kapsar (80).

Tedavi yaklaşımları üç başlık altında toplanabilir.

1. Genel önlemler:

-Tuz kısıtlaması: Evre C'den itibaren tuz kısıtlaması gerekir(4 gr/gün, ileri evrelerde 2 gr/gün sodyum ile)

-Sıvı Kısıtlaması: İleri evrelerdeki kalp yetersizliği hastalarında hiponatremi söz konusu olsun veya olmasın sıvı alımı 1,2 - 2 lt/gün ile sınırlanmalıdır.

-Alkol kullanımının kısıtlanması: Orta miktarda alkol alımına izin verilebilir, fakat alkolik kardiyomyopatiye kesin bırakılmalıdır.

- Fazla kiloların verilmesi

- Sigaranın bırakılması.

- Düzenli fiziksel egzersiz: Günaşırı en az 30 dk düzenli egzersiz önerilmelidir.

-Kalp yetersizliğini arttıran ilaçların kesilmesi: Non-steroid antiinflamatuarlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum antagonistleri(amlodipin ve felodipin dışında), trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler ve lityum kalp yetersizliğini ağırlaştırabilir.

2. İlaç tedavisi:

ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler ve spiranolaktonun(aldesteron reseptör antogonisti) kalp yetersizliğinde mortalite ve morbiditeyi azalttığı kanıtlanmıştır. Diüretikler ve dijital glikozidler semptomatik yarar sağlarlar, ancak bu ilaçların prognoz üzerine olumlu etkileri gösterilememiştir. Kalsiyum kanal blokerleri, vazodilatatörler, pozitif inotropikler(dijital glikozidler dışında), antitrombotikler ve antiaritmiklerin kalp yetersizliği tedavisinde yeri sınırlıdır. Diyastolik kalp yetersizliği tedavisi konusundaki klinik çalışma verileri yetersizdir.

Kalp yetersizliğini presipite eden ve alevlendiren durumlar:

Nonkardiyak

- Önerilenlere uymamak (tuz, sıvı, ilaç),
- Yakın zamanda reçete edilen diğer ilaçlar (amiodaron harici diğer antiaritmikler, beta-blokerler, non steroid anti inflamtuarlar, verapamil, diltiazem),

- Alkol kullanımı,
- Böbrek disfonksiyonu (aşırı diüretik kullanımı),
- Enfeksiyon,
- Pulmoner embolizm,
- Tiroid disfonksiyonu (örneğin, amiodaron),
- Anemi (gizli kanama vs.).

Kardiyak

- Atriyal fibrilasyon,
- Diğler supraventriküler veya ventriküler aritmiler,
- Bradikardi,
- Mitral veya triküspid regürjitasyonunun ortaya çıkması veya kötüleşmesi,
- Miyokardiyal iskemi(sıklıkla semptomsuz miyokardiyal enfarktüsü de kapsar),
- Aşırı ön yük azalması (diüretik+ACE inhibitörleri).

ANEMİ

Anemi eritrosit kitlesinin ve buna bağılı olarak hemoglobin miktarının, kişinin yaş ve cinsiyeti için normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan tanıma göre anemiden söz edildiğinde; erkeklerde hemoglobinin 13,5 gr/dl, hematokritin %40'ın altında, kadınlarda ise hemoglobinin 12 gr/dl, hematokritin %37'nin altında olması anemidir. Anemi kendisi başlı başlına bir hastalık grubunu oluşturduğu gibi, diğler birçok hastalığın klinik belirtilerinden birini de oluşturur.

Ortalama eritrosit hacmi (OEH, MCV): Kırmızı kürelerin(KK) hacim ortalamasını gösterir. Hematokrit/KK sayısı(litrede) formülü 10 üzeri 15 ile çarpılarak hesaplanır ve femtolitre olarak ifade edilir.

Ortalama eritrosit hemoglobini (OEHb, MCH): Her bir KK'deki hemoglobinin ortalama ağırlığıdır. Hücrenin büyüklüğü ile hücredeki hemoglobin konsantrasyonundan etkilenir.

Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (OEHK, MCHC): KK içinde hemoglobinin ortalama konsantrasyonunu ifade eder. Hemoglobin değerinin(g/dl), hematokrite bölünmesi ile elde edilir.

Kırmızı küre volüm dağılımı(RDW), son yıllarda tariflenmiş olan bir KK indeksidir. KK büyüklüklerinin birbirinden farklı oluşu ile ilgili elektronik sayıcılardan elde edilen bir rakam olup, eritrosit anizositozunu gösterir.

Anemi Fizyopatolojisi

Hemoglobinin esas fonksiyonu akciğerlerden dokulara oksijen transportudur. Anemide, kanın oksijen taşıma kapasitesi azaldığından dokulara gerekli miktarda oksijen taşınmaz ve doku hipoksisi gelişir. Hipoksi sonucu, dokuların fonksiyonları bozulur. Bundan dolayı aneminin belirtileri pek çok sistemde ortaya çıkar. Bu arada özellikle adale, kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi belirtileri önemlidir.

Kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmayı takiben, vücutta mevcut hemoglobinin en etkili şekilde kullanılması için bazı kompensatuvar mekanizmalar ortaya çıkar. Bunlar ilk önce bizzat eritrositlerde, sonra sirkülasyonda görülür. Bu mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

a. Eritrositlerden dokulara verilen oksijenin artması: Her hemoglobin ünitesinin dokulara daha fazla oksijen vermesi ile sağlanır. Buradaki esas olay, eritrosit 2,3-DPG'nın (difosfogliserat) artması ve hemoglobininle birleşmesi, böylece hemoglobinin oksijene afinitesinin azalmasıdır.

b. Kardiyak debinin artması ve kanın dolaşım hızının artması: Bu da kalbin atım hacminin artması ve bir dereceye kadar kalp hızının artması ile sağlanır.

c. Total kan volümünün idame edilmesi: Yeterli sirkülasyonun sürdürülmesi için plazma volümü artırılarak, total kan hacmi normal veya normale yakın tutulmaya çalışılır. Akut kan kaybından hemen sonra, mayi doku aralıklarından hızla kan dolaşımına geçerek total kan volümü normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Kronik anemilerde ise volüm ayarlanması sürekli olarak sağlanmakta olup kan volümü normal veya normale yakındır.

d. Kan akışının yeniden düzenlenmesi: Oksijene gereksinimi az olan dokulardan, oksijen gereksinimi fazla olanlara giden kanın artırılmasıdır. Böylece deride kan akımı azalırken, serebral ve adale kan akımı artar.

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.

Klinik Bulgular

Anemik hastalarda belirti ve bulgular,

- a. Bizzat aneminin kendisine veya
- b. Anemiye sebep olan bozukluklara bağlıdır.

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

Akut kan kaybına bağlı anemilerde semptomlar şiddetli iken, kronik vakalarda ise daha hafiftir. Yaş ilerledikçe kardiyovasküler kompensasyonda yetersizlik nedeniyle daha fazla semptomatik hale gelir.

Çabuk yorulma, halsizlik ve genel adale zaafiyeti aneminin en çok görülen ve en erken semptomlarıdır. Solukluk, en sık görülen ve karakteristik bulgudur.

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 ağırlaştıkça (Hb <3 g/dl) ve kalp yetmezliği 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.

Anemilerin Morfolojik Sınıflandırılması

Makrositer Anemiler:

- Megaloblastik:

B 12 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)
- Porfirin ve hem sentezi bozuklukları (sideroblastik anemiler)
- Kronik infeksiyon 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 yetmezliği)
- Kronik infeksiyonlar
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Kronik renal yetmezlik
- Kronik hastalıklar(81).

Demir Eksikliği Anemisi:

Ülkemizde ve dünyada en sık görülen anemi sebebi demir eksikliğidir. Dünya toplumunun yaklaşık %30'u anemik olup bunların yarısında demir eksikliği anemisi mevcuttur.

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 (82). Demir, ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder (83). Toplam vücut demir miktarı yaklaşık 3-4 gramdır ve çoğu eritrosit yapısındaki hemoglobinde bulunur (84). Demir içeren hemoglobin, miyogloblin ve sitokromlar toplam vücut demirinin %70- 90'ını içerir. Geri kalan kısım ise ferritin ve hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depolanır (82). 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 (85).

Günlük demir ihtiyacının yaklaşık 20 mg'ı hemoglobin katabolizmasından sağlanır. Geri kalan ise demir depolarından veya demir emilimi ile sağlanır(86).

Yöresel ve ekonomik koşullara göre değişkenlik göstermekle birlikte, ortalama bir diyetinde 10 mg/gün demir vardır. Diyetdeki demirin %10-15'i emilir (1 mg/gün). Demir duodenum ve proksimal jejunumdan +2 değerli demir iyonu şeklinde emilir.

Demir metabolizmasının incelenmesinde başlangıç noktasını, genelde serum demiri ve demir bağlama kapasitesinin ölçümü oluşturur. Total demir bağlama kapasitesi (TDBK) transferrinin indirekt ölçümüdür, demirin bağlanacağı miktarı gösterir. Serum demiri x100/TDBK transferrin saturasyonunu gösterir ve % 20-45 sınırları normal değerleri oluşturur (87).

Transferrin reseptörleri ise çoğu hücre yüzeyinde bulunan, transferrine bağlı demirin hücreye girişini kolaylaştıran, di-sülfid bağlı transmembran proteinleridir. Demir eksikliğinde miktarı artar (87).

Demir kompartmanları:

Hemoglobin : Vücuttaki en büyük demir kompartmanıdır.

Depo demiri : Ferritin ve hemosiderin olmak üzere iki formda bulunur. Serum ferritini başlıca intrasellüler demir depo proteindir, en fazla bulunduğu yer demir içeren bileşiklerin sentezinin olduğu eritroid ana hücreler ile demir metabolizması ve

depolanmasında rol oynayan makrofaj ve hepatositlerdir(83). 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.

Hipotiroidi ve C vitamini eksikliğinde de düşük bulunabilir (87).

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(83).

Miyoglobin demiri: İskelet ve kalp kası miyoglobin içerir. Miyoglobinde yaklaşık 130 mg demir bulunur.

Diğer doku demiri: Enzimlerin, sitokromun ve miyoglobinin yapısındaki demirdir. Yaklaşık 6-8 mg'dır.

Labil havuz: Hem ve depo demir yapısına girmeden önce plazmadan ayrılarak interstisyel ve intrasellüler alana giren demir miktarını gösterir. Yaklaşık 80 mg'dır.

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. Plazmadaki transferrin konsantrasyonu genellikle total demir bağlama kapasitesinin ölçümü ile hesaplanır.

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:

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.

Fizik muayenede, çoğunlukla yeşilimsi bir cilt rengi ile seyreden cilt solukluğu en çarpıcı bulgudur. 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.

Laboratuvar Bulguları:

Kan yaymasında eritrositler çoğunlukla hipokrom mikrositer özelliktedir. Anizositoz, poikilositoz, içleri hemoglobin azlığına bağlı olarak tamamen boşalmış olan annülositler, eliptosit ve hedef hücreleri görülebilir.

Hemoglobin ve hematokritin yanı sıra ortalama eritrosit hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu düşüktür. RDW artışı özellikle talasemiler ile ayırıcı tanıda kıymetlidir. 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, total demir bağlama kapasitesi ise artmıştır. Transferrin saturasyonu düşük, genellikle %15 in altındadır. Özellikle serum ferritininin arttığı inflamatuvar olaylardan etkilenmediği için bu gibi durumların varlığında serum ferritininden daha kıymetlidir. Serbest eritrosit protoporfirini artmıştır.

Serum ferritini düşük genellikle de 10 ng/ml nin altındadır. Ancak karaciğer parankim hastalığı, kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı enfeksiyonlar ve depo hastalıklarının seyriinde normal saptanabilir. Hipotiroidi, gebelik ve C vitamini eksikliğinde sentezi azaldığı için düşük saptanabilir.

Ayırıcı Tanı

Çocukluk çağında hipokrom mikrositer anemi nedenleri arasında en sık demir eksikliği anemisi gözlenmesine rağmen diğer hipokrom mikrositer anemi nedenleriyle ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalıklardan biri talasemi taşıyıcılığıdır. Eritrosit sayısının yüksek, RDW'nin normal olması ve hemoglobin elektroforezinde HbA2 yüksekliği ile DEA'nden ayırt edilebilir. Yine

ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekli diğer bir durum da kronik inflamatuvar hastalıklar ve infeksiyondur. Bu durumda eritrositler genellikle normokromdur, mikrositik de olabilir.

Serum demiri ile birlikte serum demir bağlama kapasitesi de azalmıştır. Serum ferritin düzeyi normal veya yüksektir.

Tedavi:

İlkeler:

- Demir eksikliğinin sebebini ortaya çıkarmak, eğer sebep kanama ise yerini ve karakterini belirlemek,
- Sebebi ortadan kaldırmak(diyet değişikliği veya kolonda kanayan tümörün cerrahi olarak çıkarılması gibi)
- Yeterli süre, efektif tedavi vermek,
- Tedaviye cevabı değerlendirmek gerekmektedir.

Demir tedavisi oral veya parenteral olarak verilebilir.

1.Oral demir tedavisi:

Oral yoldan basit demir tuzlarının verilmesi en ucuz ve en güvenli yoldur. Ayrıca bu tedavi genellikle iyi tolere edilir ve daha efektiftir(82). Kullanılabilen demir tuzları ferröz sulfat, ferröz glukonat ve ferröz fumarattır. Birçok hastada en az yan etkiyi oluşturarak, hemoglobin konsantrasyonunda yeterli yükselmeyi sağlayan doz, günde iki veya üç dozda öğün aralarında verilen 4-6 mg/ kg elemental demir en uygun dozdur. Bu doz hemoglobin konsantrasyonunda 0,4 gr/dl/gün yükselmeyi sağlar. Hemoglobin konsantrasyonu ne kadar düşükse başlangıçtaki yükselme o kadar fazla olur. Uygun tedavi ile retikülosit sayısı da ikinci günde yükselmeye başlayarak 7- 10. günde en yüksek değerine ulaşır. Oral demir tedavisi hastanın Hb değeri yaşa göre uygun düzeye geldikten sonra, en az 2-3 ay daha kullanılmalıdır. Tedaviye cevap alınamıyorsa DEA tanısı tekrar değerlendirilmeli, tedaviye uyum, antasit kullanımı sorgulanmalı, doz hesaplanmalı, demir eksikliğine ek olarak diğer nutrisyonel anemiler veya malabsorbsiyon araştırılmalıdır (83,88,89).

Demir tedavisinde yan etkiler ancak yüksek dozlarda ortaya çıkar. En sık yan etkiler kabızlık, abdominal kramp ve bulantıdır. Bunlar demir dozu azaltılarak engellenebilir. Tedavi sırasında gaytanın rengi siyaha boyanabilir.

Sıvı preparatların kullanımı dişlerde boyanma yapabilir (89).

2. Parenteral tedavi:

Endikasyonları:

- a. Hastanın oral tedaviye uyumsuzluğu,
- b. İntestinal malabsorbsiyon, inflamatuvar barsak hastalığı,
- c. Cerrahi olarak kontrol edilemeyen kanama,
- d. Total parenteral beslenme,
- e. Akut ishaller.

Parenteral demir tedavisi için en çok demir dextran kullanılmaktadır. 50 mg/ml elementer demir içerir. Intramuskuler veya intravenöz uygulanabilir.

Uygulama dozu (ml): kilo x istenen Hb artışı (gr/dl) x 0.076 ya da Total demir=(15-Hb)x kg x3

Enjeksiyon yerinde ağrı, kusma, ateş, artralji, ürtiker, flebit gibi yan etkiler görülebilir (82,83).

3.Kan transfüzyonları:

Demir eksikliğinde kan transfüzyonu ancak kalp yetmezliği, serebral iskemi, akut kanamanın devam ettiği ve kanama riski olan çocuklarda eritrosit süspansiyonu olarak yavaş bir şekilde verilmelidir (83).

2.2. KALP YETMEZLİĞİ VE ANEMİ

Kronik hastalıklar sık olarak anemiyle birlikte ve bu, semptomların daha da kötüleşmesine ve hayat kalitesinde azalmaya neden olur. Anemi KY'de nispeten sık rastlanan bir bulgudur (90) ve kalp hastalığının şiddetini artırır. KY hastalarının yaklaşık %55'i anemik bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda anemi, kalp yetmezliği hastalarında hastaneye yatış ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Anemi ölüm riskini iki katına çıkarır (91).

KY'nin başlangıç şikayetleri egzersiz kapasitesinin kısıtlanması ve yorgunluktur. Bunlar düşük hemoglobin değerleri ile daha erken ortaya çıkabilir. KY'de tepe egzersiz toleransı kan taşıma kapasitesi ile ilgilidir ve yetersiz oksijen dağılımının yol açtığı miyokardiyal iskemi, vakaların çoğunda kardiyak disfonksiyona katkıda bulunur. KY ile birlikte olan aneminin düzeltilmesi, kardiyak fonksiyonları ve morbiditeyi olumlu yönde etkiler (92).

Dokulara oksijen sunumu, kan akımı, uygun kan dağılımı ve kanın oksijen taşıma kapasitesi ile sağlanır. Anemi, özellikle derin ve kronik ise doku oksijenizasyonunu değişik derecelerde bozar. Bu durumdan olumsuz etkilenen organ ve sistemlerin başında kardiyovasküler sistem gelmektedir. Anemi varlığında kompensasyon amacıyla non-hemodinamik faktörler (artmış eritropoietin üretimi, dokulara artan oksijen salınımı, hemoglobin oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kayması) ve hemodinamik faktörler (damar direnci ve viskozite azalması, hipoksiye bağlı vazodilatasyon, kardiyak debi ve kalp hızı artışı, nitrik oksit aktivitesi artışı, anjiyogenez stimülasyonu) devreye girer. Anemiye taşikardinin eşlik etmesi, artmış sempatik aktivite ve hipoksi ile ilintili olarak uyarılan kemoreseptörler ile açıklanmaktadır. Anemide uzun dönemde hemodinamik değişimler, kardiyomegali, sol ventrikül hipertrofisi (LVH)'ne neden olmaktadır. LVH, iç boyutlarda artma ile birlikte. Duvar kalınlığının kavite çapına oranı normaldir. Bu durum, patobiyolojik bir değişimdir ve diyastolik disfonksiyona sıklıkla neden olmaz. Başka bir kardiyak anomali yoksa anemi-bağlantılı LVH'nin tedaviyle geriye döndürülebileceği kabul edilir.

Kardiyak outputta kronik artış, arteriyel sistemde de patobiyolojik değişimler doğurur.

Aorta ve karotid arterler gibi merkezi elastik arterlerde intima-media kalınlaşması ile giden 'remodelling' olur (93).

Anemi, eritroid kitlede azalma ile birlikte doku oksijenlenmesinde azalmaya neden olabilmektedir. Anemi, kardiyovasküler sistemi ve hemodinamiyi olumsuz etkiler. Kardiyak açıdan normal olan anemik bir hastada bile sadece eritroid kitle anormalliği ile ilintili olarak kalp yetmezliği gelişebilir. Diğer yandan anatomik olarak kardiyak sorunu bulunan hastalarda klinik seyir içerisinde anemi geliştiğinde kalp sorunu presipite olur ve kompanse kalp yetmezliği, aşıkardekompanse hale gelebilir. Uzun süre devam edici nitelikte olan eritroid anormallikler, kronik süreçte kardiyak hasar doğurabilir(94). Özellikle yaşlı koroner arter hastalarında, koroner iskemi ile birlikte olan derin bir anemi, tehlikeli akut koroner sendromlara yol açabilir. Aneminin prevalansı ve ciddiyeti KY ciddiyeti ile paralel biçimde artar. KY hastalarında aneminin başlıca nedenleri, yetersiz beslenme, eşlik eden renal yetmezlik, düşük eritropoietin düzeyleri, kemik iliği depresyonu, KY sürecinde salınan TNF alfa gibi proinflatuvar sitokinler ve bunların ayrıca neden olduğu inflamasyonla birlikte eritropoietin direnci, artmış oksidatif stres, kemik iliği depresyonu, ACE inhibitörleri, aspirin kullanımı, ateroskleroz, gastrointestinal demir kaybı, idrarda proteinüri ile EPO kaybı, ve artmış plazma volümü ile paralel hemodilüsyondur.

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan antiaritmik, antihipertansif, antiagregan, vazodilatör, antikoagülan, diüretik ilaçların çoğunun hematolojik toksisitesi vardır ve anemiye neden olabilir. Kalp hastaları izlenirken bu durum da göz önüne alınmalıdır.

Bir çalışmada 12065 KY hastasının % 17'sinde değişik etiyolojilere bağlı, % 58'inde ise kronik hastalık anemisi saptanmıştır(96). Anemi bu hastalarda bağımsız bir prognostik faktör olarak, KY hastalarında artmış mortalite ile birlikte dir. Hastaneye yatırılmış 2281 yaşlı (65 yaş üzeri) KY hastasında, 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 gösterilmiştir. Ayrıca yaşlı anemik KY hastalarında tekrarlayan hospitalizasyonlar dikkat çekmektedir. Bu hastalarda anemi, yaşam kalitesini de belirgin biçimde bozmaktadır. KY hastalarında düşük bir hematokrit değeri kırmızı küre kitlesinde azalma (gerçek anemi) veya plazma volümü artışı (hemodilüsyon) sonucunda olabilir. KY olan 196 hastada yapılan bir

çalışmada, 17 hastada (anemik vakaların % 46'sı) hemodilüsyon ve 20 hastada (anemik vakaların % 54'ü) gerçek anemi saptanmış. Yaşam süreci, hematokriti düşük olan hastalarda, hematokriti normal olan KY'lerine göre daha düşük olarak saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durum hemodilüsyona bağlı bile olsa, laboratuvar olarak hematokriti düşük olan KY hastalarında prognozun kötü olabileceğinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (95). Bir başka çalışmada, 1061 ileri evre kalp yetmezliği hastasında (New York Heart Association [NYHA] fonksiyonel klas III veya IV ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [LVEF] <40 olan), aneminin prognoza etkisi incelenmiştir. Hastalar Hemoglobin(Hb) değerlerine göre incelenmiştir (Hb <12.3 , Hb:12.3 -13.6, Hb:13.7 - 14.8, Hb >14.8 g/dl). Bu çalışmada düşük Hb değerlerinin, kötü hemodinamik profil, yüksek üre ve kreatinin değerleri ile birlikte olduğu bulunmuştur. Düşük Hb'e sahip hastalar, daha çok NYHA klass IV grubunda olup ($p<0.0001$) zirve oksijen tüketimi daha düşüktür (PVO_2) ($p<0.0001$). Bu çalışmaya alınan hastalarda yapılan çok değişkenli analiz sonuçları, düşük Hb değerinin bağımsız bir mortalite prediktörü olduğunu ortaya koymuştur. Yine bu çalışmanın sonuçları, hafif düzeylerdeki aneminin bile semptomların kötüleşmesi, fonksiyonel kapasitenin gerilemesi ve yaşam süresinin kısalmasını doğurabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (97). Kronik anemi varlığı, izleyen klinik süreçle, genel popülasyonda da bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Özellikle anemi ve böbrek fonksiyon bozukluğu birlikteliğinin, kalp yetmezliğinde mortaliteye katkılarının katlandığı dikkate alındığında, Hb düşüklüğünün etkin biçimde düzeltilmesinin önemi ortaya çıkmaktadır(98). Aneminin erken düzeltilmesi preüremik hastalarda fatal kardiyak komplikasyonları azaltmaktadır. Bu bağlamda anemik hastalar, Hb değerlerinin değişik tedavi yöntemleriyle (eritrosit süspanasyonu transfüzyonu, demir, eritropoietin replasman tedavisi vd.) yükseltilmesi açısından değerlendirilirken, yaş, fiziksel aktivite, kardiyak hemodinami, eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak yaklaşım bireyselleştirilmelidir.

3. MATERYAL VE METOD

Hasta Grubu:

Eylul 2009 ile Ocak 2011 tarihleri arasında VG Eğitim ve Araştırma Hast. ve Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesinin , dahiliye kliniği, kardioloji kliniği, koroner yoğun bakım ünitesi, yoğun bakım ünitesinde ardışık olarak yatıp tedavi gören, her tür etiyojili, sistolik ya da diyastolik disfonksiyonlu akut kalp yetmezliği (AKY) hastası, erişkin, 234 kişi (114 Kadın, 120 erkek) çalışmaya alındı.

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin ortaya koyduğu temel prensiplere uygun olarak ADKY 'ne ait tanısal kriterler kullanıldı.Bu kriterler,şunları içermekteydi:

- 1.Altta yatan kalp hastalığı
- 2.Kalp yetmezliği veya kardiojenik şoka ait en az 2 adet semptom veya belirti (dispne,ortopne,raller,yüksek jügüler venöz basınç)
- 3.Pulmoner konjesyonla tutarlı göğüs röntgeni
- 4.Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda 7 günlük yeni başlayan veya kötüleşmeyi işaret eden semptomlar veya belirtiler

Tum hastalardan detaylı ilaç kullanım bilgisi, hastalık hikayesi, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı.Sistematik fizik muayene yapıldı. Çalışmamıza sadece NYHA klas 3-4 hastalar alındı. Diabetes mellitus,tedavi altında olmayan hafif hipertiroidililer, primer hipotirodililer , KOAH, KBY liler,sigara içenler, çalışmaya dahil edildi.

Çalışma sırasında birden fazla kez hastaneye yatışı olan hastalara ait bilgilerde ilk başvurudaki bilgiler dikkate alındı.

Hemoglobini 11.5 gr/dL nin altında olan kadınlar, 12gr/dL nin altında olan erkekler anemik dekompanse kalp yetmezlikli hastalar olarak kabul edildi.

Hasta Dışlama Kriterleri:

Akut koroner sendrom,renal replasma tedavisinde olan son dönem KBY ,Exacerbation devresinde KOAH,malign solid tumoru olma,kemoterapi veya

radoterapi almış olma,hematolojik malign hastalıklar,MDS,Hemolitik anemiler,Portal hipertansiyon,kollagen doku hastalıkları,kronik karaciğer hastalıkları , kronik immunosupressif tedavi alma, hipofiz ve surrenal hormonal disfonksiyon, kronik ve akut infeksiyonlar,son 3 ayda major cerrahi operasyon geçirme ,dekubitus ulserleri, recurrent epistaksis,meno-metroraji,belirgin persistan hematuri,hematemez,melena ve hematokezia anemnezi,gastrektomi,vegeterian diyet,son 3 ayda kan transfuzyonu veya anti anemik tedavi alma dışlama sebebi idi.

Öykü:

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet, yaş, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı,KOAH öyküsü,CABG,kalp kapak hastalığı ve kalp kapak cerrahisi cerrahisi geçirmiş olma durumları sorgulandı ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı.Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından çalışma onaylandı.

Fizik Muayene:

Hastaların genel görünümleri incelenerek deride solukluk,konjonktivada solukluk, ekstremitelerde soğukluk,periferik siyanoz,kaşeksi gibi fonksiyonel kapasite yetersizliği ve anemiyi gösteren bulgulara bakıldı.Boyun ven dolgunluğu, hepatomegali, hepatojuguler reflü, asit,plevral efüzyon,pretibial ödem konjesyon bulguları olarak kaydedildi. Kardiyak üfürümler,üçüncü ve dördüncü kalp sesleri,artmış apikal vuru,taşıkardi kalp ve anemi ile ilgili patolojik muayene bulguları olarak kabul edildi.

Laboratuvar:

Örnekler: Tam biyokimya tahlili, tiroid hormonları, ESR, (eritrosit sedimentasyon hızı), sensitif c-reaktif protein, direk coombs testi (rastgele seçilmiş 50 hastada), HBsAg,anti HCV ve HIV 1-2 tahlilleri için kan örnekleri hastaneye kabulde veya ertesi sabah alındı; ayrıca rastgele seçilmiş 50 hastada hemosiderinuri testi yapıldı.

Hastaların hastaneye kabulünde hemogram, retikulosit sayımı (rastgele seçilmiş 50 hastada), ProBNP, D-Dimer ve eğer gerekli görülürse kardiyak troponinlerin ölçümleri yapıldı.

Ölçümler :

Hemogram ve retikulosit sayımları Abbot Cell Dyne 3700 cihazı ile gerçekleştirildi.(22 parametrelili hemogram).

Biyokimya testleri ise Roche Modular P 800 aygıtı ile gerçekleştirildi.ProBNP, Siemens Dimension X Pand Plus Stratus cihazı ile D-Dimer ise Siemens Stratus CS ile yapıldı.Tiroid hormonları Hitachi moduler E 171 cihazı ile tsh kiti kullanılarak yapıldı.

Akut dekompanse kalp yetmezliği semptom ve belirtilerinin azalmasından sonra tüm hastalara transtorasik ekokardiografi (Hewlett-Packard Sonos 2500 aygıtı kullanılarak) yapıldı.Her hastadan ECG alındı ve gerek görüldüğünde tekrarlandı. Ayrıca her hastadan göğüs röntgeni istendi.

Diğer laboratuvar testleri :

ADHF'ye eşlik edebilecek komorbiditeleri teşhis edebilmek amacıyla, eğer gerek görülürse, aşağıda belirtilen testler de yapıldı : Renkli doppler ve B mod ultrason, CT, MRI, endoskopi, ileri kan ve idrar tahlilleri, kemik iliği aspirasyonu, ve/veya biyopsisi, direk coombs testi, GGK, kan smiri,doku biyopsileri...

İstatistik

Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verilirken,nominal değişkenler oran olarak verildi.Hastalar, bağımlı değişken anemiye göre anemik ve nonanemik olarak 2 guruba ayrıldı.Surekli bağımsız değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını anlamak için one sample colmogorov simirnov testi yapıldı.Normal dağılan bağımsız sürekli değişkenler anemik ve nonanemik gurup arasında student t testi ile, nonnormal dağılan bağımsız surekli değişkenler ise man witney u testi ile karşılaştırıldı. Anemik ve nonanemik gurup arasında anlamlı olarak farklı bulunan numerik değişkenkenlere ROC analizi uygulanarak cut-of değerleri bulundu.Her bağımsız değişken için tum hastaları bu cut-off değerlerin altı ve üstü olarak iki guruba ayırıp nominalize edilmiş bağımsız değişkenler elde ettik.Çalışmamızda zaten nominal olarak yer alan bağımsız değişkenler Ki-kare testi ile anemik ve nonanemik gurup arasında karşılaştırıldı.Kikare testi sonucunda anlamlı bulunan bağımsız nominal değişkenlerle, nominalize edilmiş bağımsız değişkenler logistik regresyon analizine tabi

tutuldu. LRA sonucu geriye kalan değişkenler anemiye açıklayan bağımsız değişkenler olarak kabul edildi. Bu bağımsız değişkenlerin OR'si, %95 CI'i, p değeri verildi. LRA analizi sonucu elde ettiğimiz bağımsız değişkenlerin total olarak çalışmamızda yer alan anemik hastalardan ne oranda sorumlu olduğunu tespit ettik. 0.05 den küçük çift yönlü p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma hastalarımız demografik özellikleri tablo 2-3 de verildi. Buna göre anemik akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalar gurubunda kadınlar erkeklerden anlamlı olarak daha fazla idi (Tablo 3).

.Çalışmaya alınan hastaların % 40.6 sı anemikti

Hastaların %24.8 i yeni başlangıçlı kalp yetmezliği hastası idi.Anemik ve nonanemik gurup arasında benzer oranda görüldü.

Hastaların % 41.5 ı diyastolik,%58.5 ı sistolik disfonksiyonu olan kalp yetmezliği hastası idi.Anemik ve non anemik gurup arasında sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğinin görülme sıklığı benzerdi.

Hastaların %45.3 ü hipertansiyona bağlı kalp yetmezliği,%41.2 sı iskemik,%9.8 u valvuler,%3.7 si noniskemik kalp yetmezliği idi. Kalp yetmezliği sebebi ile anemi arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Anemik gurupta diabetes mellitus (DM) ve kronik renal yetmezlik (KBY) anlamlı olarak daha sık görüldü (Tablo 3).

Hastaneye kabulden önceki son 3 ayda boyunca kullanılan ilaçları incelediğimizde, Digoxin kullanımı nonanemik gurupta anlamlı olarak sık iken, kalsiyum kanal blokeri(KKB) ve ACE inhibitörü kullanımı anemik gurupta anlamlı olarak daha sığı (Tablo 3).

Ondokuz adet nominalize edilmiş bağımsız değişken anemik gurupta anlamlı olarak daha sık görüldü.Bunlar daha yüksek eritrosit sedimentasyon oranı (ESR), daha yüksek d-dimer, daha yüksek probnp, yüksek magnezemi, daha düşük LDL kolesterolemi,daha düşük VLDL kolesterolemi, daha düşük trigliseridemi, daha düşük albuminemi,daha düşük serum AST, daha düşük serum ALT, daha düşük serum indirek bilirubin, daha düşük eGFR, daha düşük düzeltilmiş serum kalsiyumu,daha düşük ortalama korpuskular hacim (MCV), daha düşük ortalama korpuskular hemoglobin konsantrasyonu (MCHC),daha düşük kırmızı kan hücresi dağıtım genişliği (RDW), daha düşük ferritinemi, daha düşük transferrin saturasyon oranı(TSR) idi (Tablo 3).

Çalışmamızda ADHF da anemik ve nonanemik grup arasında anlamlı olarak farklı çıkan 6 nominal bağımsız değişkenle (Cinsiyet,DM,KBY,digoxin ve ace inhibitörü, KKB

kullanımı), nominalize edilmiş 19 anlamlı bağımsız değişken toplam 25 anlamlı bağımsız değişkeni oluşturuyordu. Kendilerini temsil eden anlamlı başka bağımsız değişkenler olduğu için VLDL ve eGFR dışlanarak (VLDL yi temsilen TG kullanıldı, eGFR yi temsilen KBY kullanıldı) 23 bağımsız değişkenle binary lojistik regresyon analizi (BLRA) yapıldı.

LRA sonucu 11 bağımsız değişken birbirinden bağımsız ve anlamlı olarak ADHF da anemi ile ilişkili bulundu:

Kadın Cinsiyette anemi görülme sıklığı 2.6 kat artıyordu (OR:2.60, %95 CI: 1.25-5.38, p değeri: 0.01) KBY si olan hastalarda anemi görülme sıklığı 3.1 kat artıyordu (OR: 3.06, %95 CI: 1.48-6.33, p değeri:0.002) Digoksin kullanan hastalarda anemi görülme sıklığı 4.2 kat azalıyordu (OR:4.15, %95 CI:1.72-9.90, p değeri:0.001) KKB kullanan hastalarda anemi görülme sıklığı 2.6 kat artıyordu (OR:2.61,%95 CI: 1.14-5.97,p değeri:0.023) Serum proBNP \geq 5362 pg/mL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 3.5 kat artıyordu (OR 3.49,%95 CI: 1.78-7.21, p değeri:0.001) Serum AST \leq 21 U/L olan hastalarda anemi görülme sıklığı 3.6 kat artıyordu (OR:3.61,%95 CI:1.76-7.40, p değeri:<0.001) LDL kolesterolemi \leq 95mg/dL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 2.6 kat artıyordu (OR:2.63, %95 CI:1.28-5.41, p değeri:0.009) Düzeltilmiş kalsemi \leq 9.34 mg/dL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 3 kat artıyordu (OR: 3.04, %95 CI: 1.51- 6.17, p değeri: 0.002)

Magnezemi \geq 1.86mg/dL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 2.6 kat artıyordu (OR:2.56, %95 CI 1.29-5.06, p değeri:0.007) MCV \leq 79.90 fL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 2.5 kat artıyordu (OR 2.49, %95 CI: 1.75 -5.75, p değeri:0.033) MCHC \leq 33.3g/dL olan hastalarda anemi görülme sıklığı 2.6 kat artıyordu (OR:2.60, %95 CI: 1.21-5.62, p değeri:0.014)

Çalışmamızda tesbit ettiğimiz tüm anemi vakalarından BLRA'ya giren 23 adet bağımsız değişken % 79.7 oranında sorumlu idi yada başka bir ifade ile bu 23 adet bağımsız değişken tüm anemi vakalarının %79.7si ile ilişkili idi.

Hemosiderinüri pozitif hastalarla (13 hasta) hemosiderinüri negatif hastalar (37 hasta) kreatinin, LDH ,indirect bilirubin,retikulosit indeksi yönünden benzerdi. Hemosiderinüri ile valvulopati arasında anlamlı ilişki yoktu.

Rastgele retikulosit bakılan 50 hastadan anemik olan 19 hastada retikulosit indeksi medyan 0.74%(min 0.38%-max 2.83%),anemik olmayan 31 hastada retikulosit indeksi medyan 1.02%(min 0.67%-max 2.81%) idi.Anemik hastalarda retikulosit sayısı daha düşük ama anlamlı değildi(p=0.204)

Tablo 2: Akut kalp yetmezliği olan hastalarda anemik ve nonanemik gruplara göre demografik ve laboratuvar sonuçları

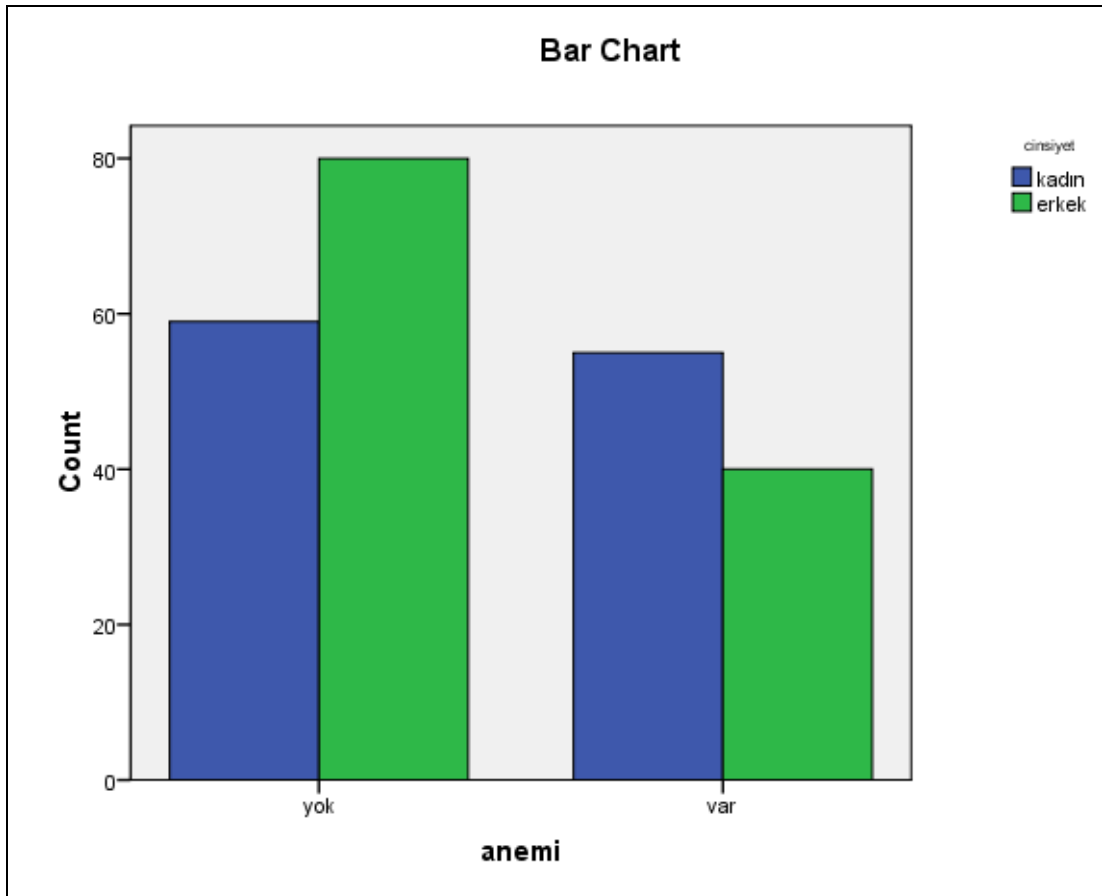
Parametreler	Anemik grup n: 95		Non-anemik grup n: 139		Normal aralık	P değeri
	mean	sd	mean	sd		
Yaş	70.24	10.88	67.73	11.27		0.058
BMI, kg/m ²	26.02	4.86	25.91	5.56	18.5–24.9	0.787
Ejeksiyon fraksiyonu, %	43.12	14.79	41.54	14.76	>50%	0.406
proBNP, pg/ml	18476.5	33791.4	9720.9	24048.9	<125	<0.001
D-Dimer, ng/ml	2096.3	1762.7	1573.1	1656.2	0 – 600	0.004
sCRP, mg/dL	2.3	2.2	2.1	2.2	0.00 – 0.80	0.488
ESR, mm/h	43.4	29.9	30.5	22.6	5–15	0.001
TSH, uIU/mL	3.19	10.2	3.4	9.5	0.53 – 3.59	0.810
FT3, pg/mL	2.34	1.14	2.59	1.29	2.3–5.00	0.062
FT4, ng/mL	1.54	0.40	1.55	0.45	0.93 – 1.60	0.911
Glukoz, mg/dL	142.6	74.6	153.5	78.9	76 – 110	0.089
HbA1C, %	6.4	1.3	6.9	2.1	<6%	0.958
Ürik asit, mg/dL	7.70	2.71	7.45	2.84	2.4 – 5.7	0.506
Albümin, g/dL	3.64	0.52	3.81	0.59	3.5–5	0.010
Sodyum, mEq/L	138.28	5.51	138.77	5.37	135 – 155	0.498
Magnezyum, mg/dL	1.93	0.39	1.80	0.27	1.58 – 2.55	0.010
Potasyum, mEq/L	4.55	0.8	4.44	0.61	3.5–5.5	0.405
Düzeltilmiş serum kalsiyumu, mg/dL	9.12	0.78	9.30	0.75	8.4–10.7	0.022
Fosfor, mg/dL	4.08	0.99	3.87	0.97	2.7–4.5	0.082
CK, U/L	125.2	227.5	162.5	347.7	29–168	0.962
eGFR, ml/dk.	46.22	30.55	70.30	39.34	>89	<0.001
Kreatinin, mg/dL	1.90	1.28	1.17	0.62	<1.2	<0.001
Trigliserit, mg/dL	112.2	60.5	126.5	62.3	<200	0.034
VLDL, mg/dL	22.5	12.1	25.4	12.5	10–40	0.038
LDL, mg/dL	90.99	35.17	107.59	39.63	60–150	0.001
HDL, mg/dL	40.39	13.59	39.96	14.14	>65	0.732
Direkt bilirubin, mg/dL	0.23	0.23	0.27	0.27	0–0.25	0.145
İndiret bilirubin, mg/dL	0.32	0.20	0.59	1.52	0.20–0.95	<0.001
AST, U/L	28.45	29.99	41.57	75.28	15–38	0.001
ALT, U/L	28.68	47.32	36.50	81.76	10–50	<0.001
ALP, U/L	103.53	69.39	89.71	38.74	40–129	0.287
GGT, U/L	51.28	64.54	49.87	55.25	8–61	0.439
LDH, U/L	497.38	296.10	499.21	194.24	240–480	0.314
WBC, no/mm ³	8712.9	3848.7	8636.3	3043.6	4600–10200	0.884
Nötrofil, no/mm ³	6514.2	3690.4	6341.9	3066.5	2000–6900	0.990
Lenfosit, no/mm ³	1390.00	768.2	1556.3	793.5	600–3400	0.110
Monosit, no/mm ³	643.7	338.1	591.7	295.5	0–900	0.308
Eosinofil, no/mm ³	153.2	242.9	136.4	169.7	0–700	0.643
Trombosit, no/mm ³	153.20	242.9	136.4	169.7	142000–424000	0.787
MPV, fL	9.5	2.1	9.3	1.6	0–99.9	0.807
Hemoglobin, g/dL	9.6	1.4	13.4	1.4	12.7–18.1	<0.001
Hematokrit, %	29.6	4.7	39.3	5.0	37.7–53.7	<0.001
MCV, fL	83.15	9.27	86.69	6.82	80.0–97.0	0.001
MCH, pg	27.36	4.08	28.90	3.05	27–31.2	<0.001
MCHC, g/dL	32.74	1.59	33.47	1.33	31.8–35.4	<0.001
RDW, %	18.64	13.64	15.83	2.37	11.6–14.8	0.003
Folik asit, ng/mL	9.01	3.97	9.10	3.52	4.8–37.2	0.496
Vitamin B12, pg/mL	500.77	434.15	519.24	453.11	191–663	0.813
Ferritin, ng/mL	169.16	194.53	181.61	179.42	13–150	0.037
Transferin saturasyon oranı, %	17.53	12.4	22.53	12.58	15–40	<0.001

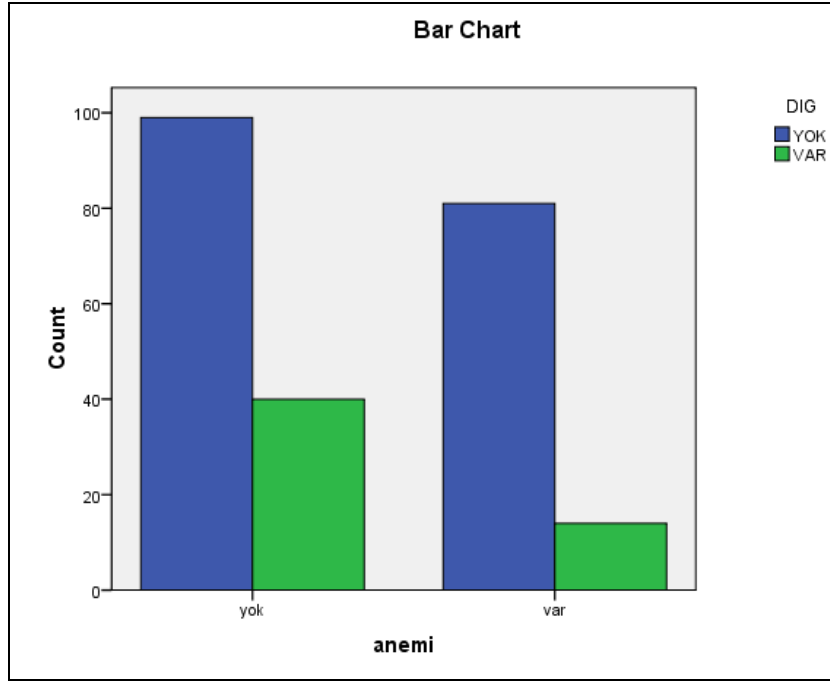
Tablo 3: Akut kalp yetmezliği olan hastalarda anemik ve nonanemik gruplara göre klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellik	Tüm hastalar n: 234	Anemik grup n: 95	Non-anemik grup n: 139	P Değeri
Kadın/Erkek	114/120	55/40	59/80	0.020
Sistolik disfonksiyon	137	59	78	0.361
Diyastolik disfonksiyon	97	36	61	0.361
Hipertansiyona bağlı kalp yetmezliği	106	47	59	0.354
İskemik kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliği	94	37	57	0.657
Valvulopatiye bağlı kalp yetmezliği	23	8	15	0.708
Non-iskemik kalp yetmezliği	11	3	8	0.605
Yeni başlangıçlı kalp yetmezliği	58	20	38	0.274
Geçirilmiş MI	187	79	108	0.306
Atriyal fibrilasyon	85	32	53	0.487
Mitral kapak yetersizliği	139	58	81	0.665
Aort kapak hastalığı	123	95	28	0.526
Triküspid kapak yetersizliği	103	41	62	0.827
Geçirilmiş CABG	39	16	23	0.953
Geçirilmiş kapak cerrahisi	11	4	7	0.770
Arteriyel HT: sistolik/diyastolik $\geq 140/90$ mm-Hg	196	79	117	0.836
Diabetes mellitus	116	56	60	0.018
KOAH	57	21	36	0.507
Sigara kullanımı	18	7	11	0.923
Plevral efüzyon veya asit	73	33	40	0.334
Hipotansiyon (sistolik arteriyel kan basıncı < 100 mmHg)	34	14	20	0.941
Demans	23	6	17	0.136
ABY (serum kreatinin ≥ 1.3 mg/dL)	13	7	6	0.317
KBY (serum kreatinin ≥ 1.3 mg/dL)	83	49	34	<0.001
Primer hipotiroidi	31	11	20	0.534
Hemosiderinüri	13	6	7	0.481
Direkt Coombs testi	3	2	1	0.291
ESR ≥ 30 mm/h	111	58	53	0.001
AST ≤ 21 U/L	107	55	52	0.002
ALT ≤ 17 U/L	111	55	56	0.008
İndirekt bilirubin ≤ 0.30 mg/dl	113	62	51	<0.001
Serum albumin ≤ 3.8 g/dL	127	62	65	0.005
proBNP ≥ 5362 pg/mL	102	55	47	<0.001
D-dimer ≥ 1093 ng/mL	111	57	54	0.001
LDL kolesterol ≤ 95 mg/dl	115	58	57	0.003
VLDL kolesterol ≤ 20.80 mg/dl	115	55	60	0.027
Trigliserit ≤ 104 mg./dl	116	56	60	0.018
Serum magnezyum ≥ 1.86 mg/dl	113	57	56	0.003
Düzeltilmiş kalsiyum ≤ 9.34 mg/dl	131	64	67	0.004
RDW $\geq 15.70\%$	116	57	59	0.008
GFR ≤ 52.02 mL/dk.	113	63	50	<0.001
Transferin saturasyon oranı $\leq 15.85\%$	110	55	55	0.006
Ferritin ≤ 36 ng/mL	49	29	20	0.003
MCV ≤ 79.90 fl	48	30	18	0.001
MCH ≤ 28.80 pg	116	60	56	0.001
MCHC ≤ 33.3 g/dL	140	72	68	<0.001

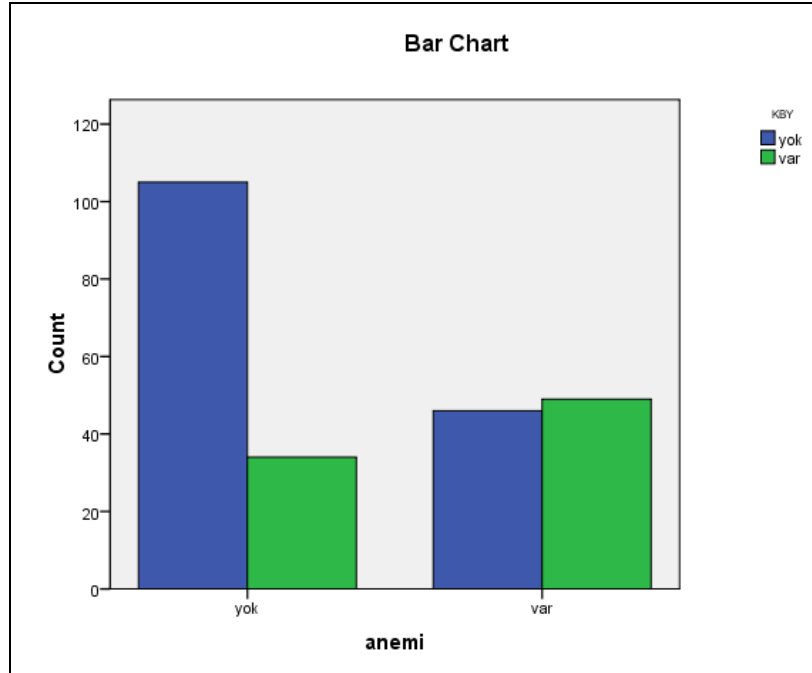
Tablo 4: Hastaneye yatıştan önceki 3 ayda ilaç kullanımı

İlaç	Tüm hastalar n: 234	Anemik grup n: 95	Non-anemik grup n:139	P değeri
Varfarin	23	9	14	0.880
Asetil salisilik asit	112	44	68	0.695
Kalsiyum kanal blokerleri	57	30	27	0.033
ACE inhibitörleri	78	39	39	0.038
Anjiyotensin reseptör blokerleri	49	22	27	0.491
Statinler	37	14	23	0.709
Beta blokerler	102	40	62	0.705
Spirinolakton	72	24	48	0.131
Diüretikler	186	77	109	0.624
Digoksin	54	14	40	0.012

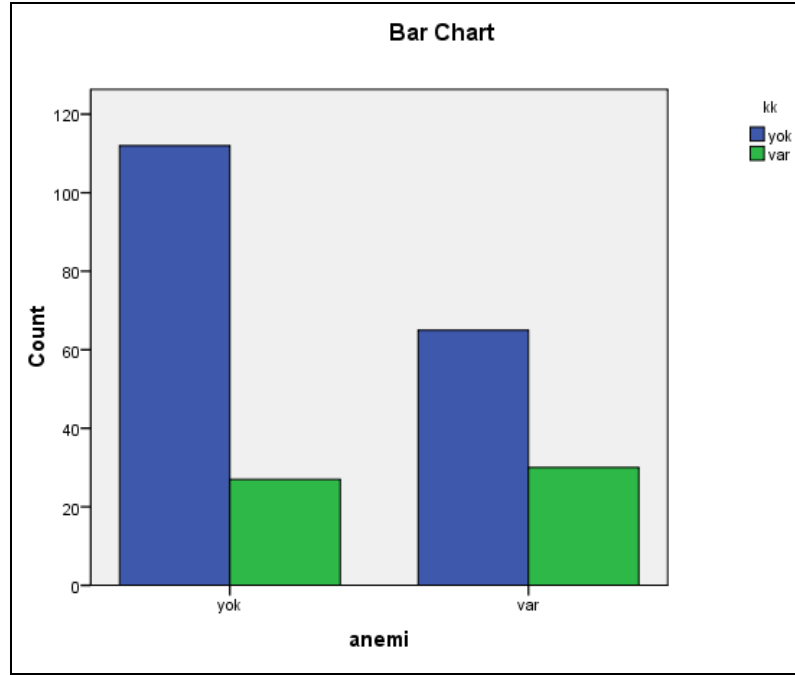
**Şekil 1:** Anemik ve nonanemik hastalarda cinsiyet dağılım özellikleri



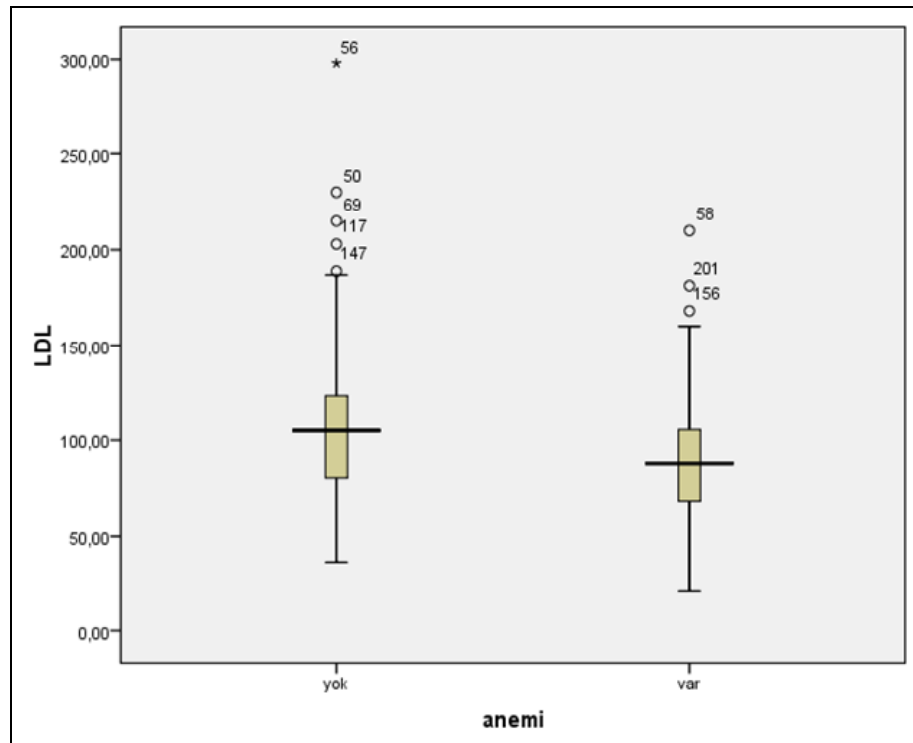
Şekil 2: Anemik ve nonanemik hastalarda digoksin kullanımının dağılım özelliği



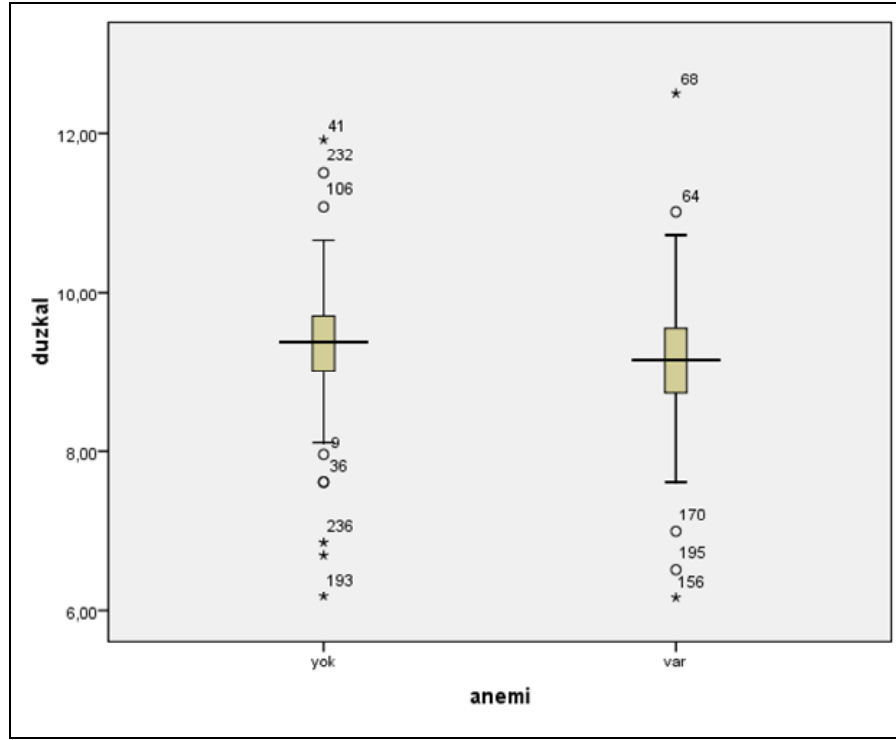
Şekil 3: Anemik ve nonanemik hastalarda KBY dağılım özelliği.



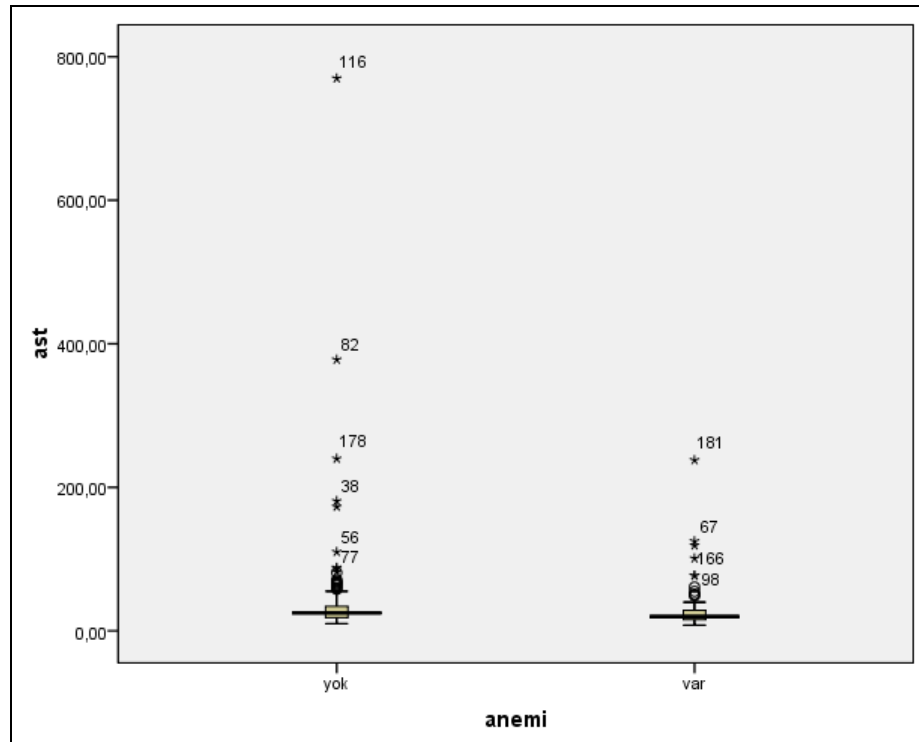
Şekil 4:Anemik ve nonanemik hastalarda KKB kullanımının dağılım özelliği.



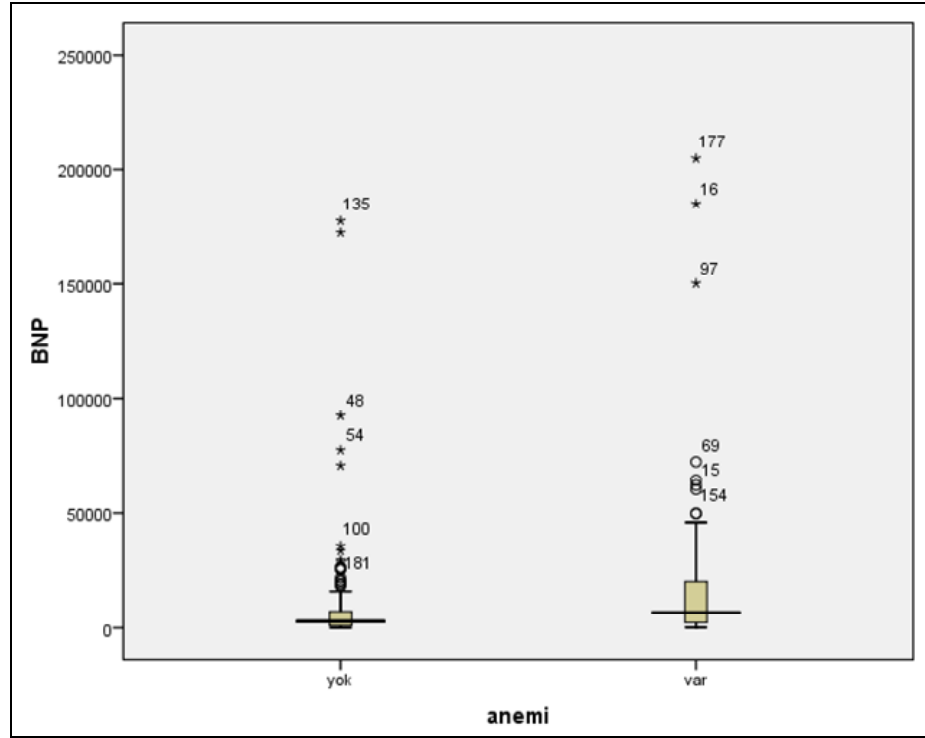
Şekil 5:Anemik ve nonanemik hastalarda LDL düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



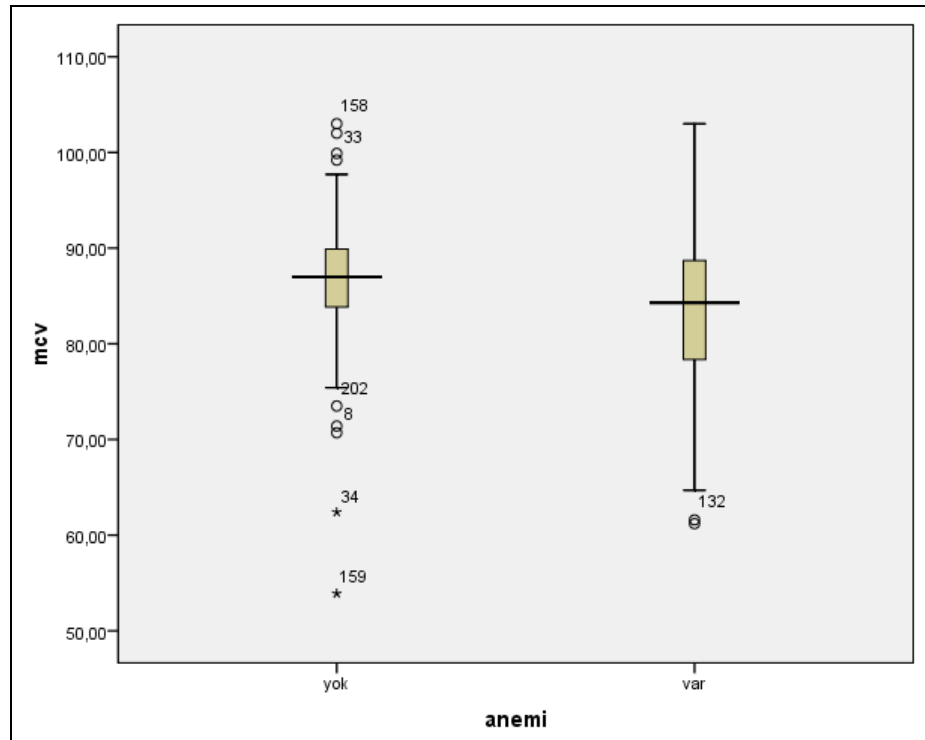
Şekil 6:Anemik ve nonanemik hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği



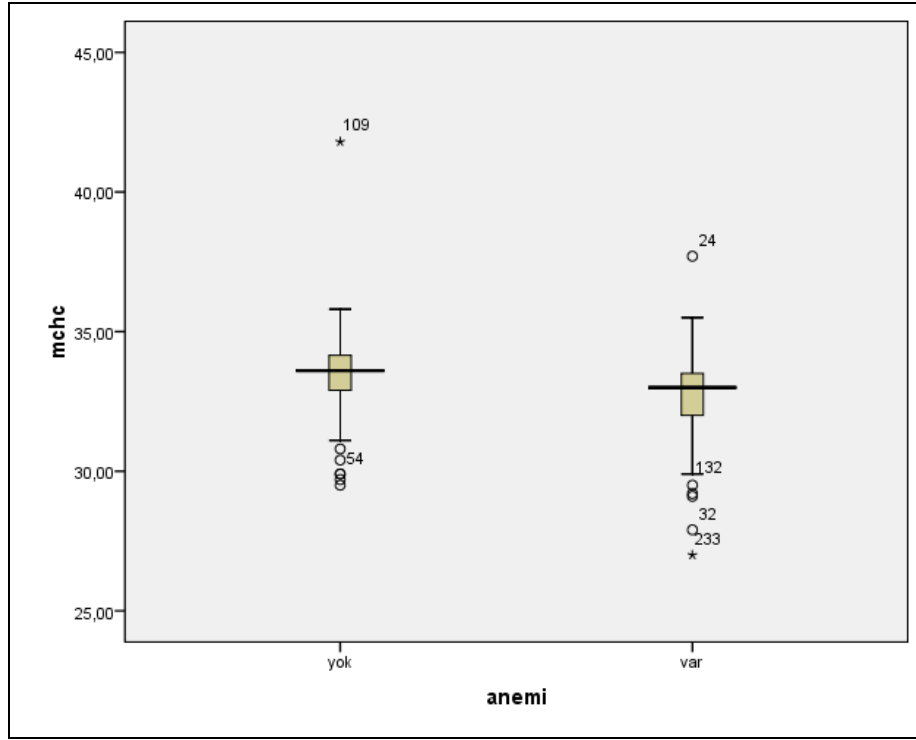
Şekil 7:Anemik ve nonanemik hastalarda AST düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



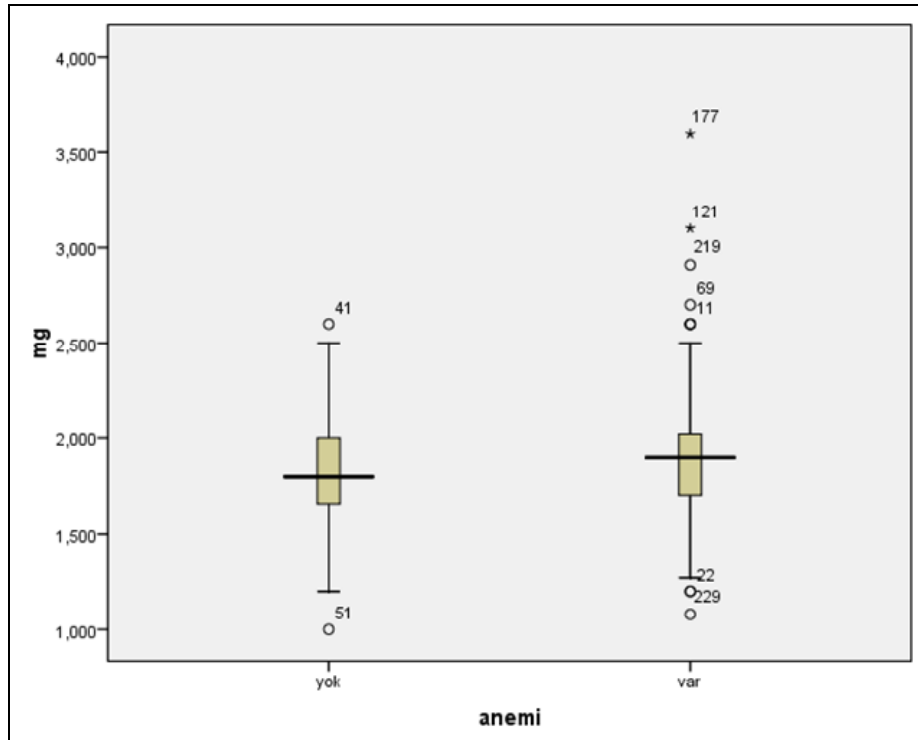
Şekil 8: Anemik ve nonanemik hastalarda BNP düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



Şekil 9: Anemik ve nonanemik hastalarda MCV düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği.



Şekil 10:Anemik ve nonanemik hastalarda MCHC düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği



Şekil 11:Anemik ve nonanemik hastalarda magnezyum düzeyi ortalamalarının dağılım özelliği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki ADHF hastalarında 25 bağımsız değişken anemi ile ilişkili bulunmuştur. Bu değişkenlerin bir kısmı BLRA'de elenmiş daha anlamlı olan veya ortak kaynaktan gelmeyen birbirinden bağımsız 11 bağımsız değişken geriye kalmıştır. Bu 11 değişken kalp yetmezliğinde aneminin sebebi yada sonucu olarak anemi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda anemik hastalarda serum AST ve ALT enzimlerinin aktivitesi anemik olmayanlara göre daha düşük bulundu. Pridoksin eksikliğinin anemi yaptığı klasik bilgidir. Son dönem böbrek hastalarında AST ve ALT aktivitesinin düşük olarak ölçülmesi pridoksin eksikliği ile ilgili bulunmuştur(99). Kalp yetmezliğinde B gurubu vitaminlerin eksikliğinin araştırıldığı bir çalışmada kalp yetmezliği hastalarının %38inde, kontrol gurubunun %19unda pridoksin eksikliği bulunmuştur (p=0.02) (100). Düşük AST kalp hastalarında pridoksin eksikliğine bağlı aneminin de yeri olduğunu gösterebilir.

Çalışmamızda anemik hastalarda TG,VLDL,LDL kolesterol daha düşük bulundu. Eritropoesis için lipidlerin önemli olduğu,talasemi, hereditör sferositoz gibi yüksek eritropoetik aktiviteli anemili hastalarda, kazanılmış aplastik anemi, Fanconi anemi ve Diamond Blackfan anemi gibi düşük eritropoetik aktiviteli anemik hastalara ve kontrol gurubuna göre kolesterol düşüklüğü gözlemlendiği bilinmektedir(101,102).Kalp yetmezliğinde artmış eritropoetik aktivite olduğunu gösteren yayınlar olmadığı gibi çalışmamızda da bununla ilgili bulgular yoktu.Anemik hastalarda nonanemik guruba göre LDH artışı yoktu ve hemolitik anemilerin zıddına indirect bilirubin seviyesi anlamlı olarak düşüktü.Bu yuzden düşük serum kolesterolu düşük eritropoetik aktivitenin sebebi de olabilir. Yani ters epidemiyoloji kavramı bu konuda da geçerli olabilir (103). Kalp yetmezliğinde malnutrisyon yaygındır.(104).Lipid düşüklüğü beslenme durumu ile ya da beslenmeyle kişinin genetik olarak sahip olduğu lipid metabolizması yapısının etkileşiminden kaynaklanabilir.Çalışmamızda LDL kolesterol ile serum albumin arasında (r = 0.312, p<0.001)ve LDL kolesterol ile BMI arasında (r = 0.139, p = 0.033) ılımlı korelasyon vardı..Düşük TG'y i geride bırakarak LRA de düşük LDL kolesterol anlamlı olarak anemi ile ilişkili bulunmuştur.

Anemik kalp yetmezlikli hastalarımızda düzeltilmiş serum kalsiyumu anlamlı olarak düşük bulundu. Bunun bir sebebi diüretik tedavisi iken diğer sebebi kalp yetmezliğinde sık karşılaşıldığı bilinen D vitamin eksikliği olabilir(105,106).İkisi de sekonder hiperparatiroidisme yol açabilir(105,106).Kalp yetmezliğinde KBY olmaksızın furosemid tedavisiyle kalsiyumun düştüğü, alkalemi fosfataz ve parathormonun anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir(105). Gerek primer gerekse sekonder hiperparatiroidide anemi gözlenmektedir (107,108).Ayrıca D vitaminin hematopoez üzerinde pleiotropik etkisi olabilir. Çünkü myelodisplastik sendrom ve myelofibrosiste D vitaminin başarılı bir şekilde kullanıldığını belirten yayınlar vardır (109,110).Böbrek yetmezliğinde eritropoetin direncinin en önemli sebeplerinden biri sekonder hiperparatiroidismdir (111).Kalp yetmezliğinde hem EPO salınımı azalmış hem de EPO cevabı küntleşmiştir (10,11).Bunun üzerine bir de parathormonun yüksekliğinin eklenmesi anemiye ortaya çıkarabilir veya arttırabilir.

Anemik hastalarımızda nonanemik guruba göre proBNP yi anlamlı olarak daha yüksek bulduk. ProBNP ne kadar yuksekse kalp yetmezliği hastasında o kadar fazla miyokardiyal disfonksiyon ve o kadar fazla azalmış efor kapasitesi vardır ve ölüm yaklaşmıştır (112).Otonom sinir sistemi hakkında bilgi veren HRV de ne kadar azalmışsa ölümün o kadar yakın olduğu bilinmektedir(113).Azalmış HRV artmış miyokardiyal disfonksiyon ve artmış sempato-adrenal aktivitenin iyi bir göstergesidir (113).O halde artmış BNP artmış miyokardiyal disfonksiyonla ve artmış sempato-adrenal aktivite ile birlikte olmalıdır.Artmış kortisol salınımı eritropoesisi baskılayabilir (114,115). Artmış BNP artmış kortisol salınımını ve baskılanmış eritropoezi temsil edebilir ve anemi ile ilişkili bağımsız bir risk faktörü olarak bu yüzden karşımıza çıkabilir. Kalp yetmezliğinde inflamasyona yol açan nörohormonal aktivasyon ve sitokin salınımı vardır.Bunlardan bilinenler TNF alfa, IL-1 ve IL-6 dır (10,11). Kalp yetmezliğinde artmış inflamasyon demir emilimini ve kemik iliğine demir sunumunu bozduğu gibi azalmış EPO salınımına ve küntleşmiş kemikiliği cevabına neden olarak kronik hastalık anemisine yol açmaktadır (10,11).Yani kalp yetmezliği hastası fonksiyonel kapasite olarak ne kadar kötü ise o kadar yüksek BNP düzeyine ,o kadar yüksek enflamasyona ve o kadar derin anemiye sahip olabilir (10,11).BNP nin anemi ile bağımsız bir risk faktörü olarak ilişkisi buradan da kaynaklanabilir. Anemi de kalp yetmezliğini daha da kötüleştirdiği için daha çok BNP salınımına neden olabilir (10,11).Bundan başka kalp yetmezliği olmayan kişilerde bile anemi tek başına BNP yi

yükseltmektedir (116). BNP bu yüzden anemi etiolojisiyle ilişkili bir etken olmanın yanında bir sonuç göstergesi de olabilir.

Anemik kalp yetmezliği hastalarında magnezemi anemik olmayanlardan daha yüksek bulduk. Kalp yetmezliğinde diüretik tedavi çoğunlukla hipomagnezemiye yol açmakla birlikte bazen hipermagnezemiye de yol açmaktadır(117). Yüksek doz diüretik tedavisi, böbrek yetmezliğinin varlığı ve ileri kalp yetmezliği hipermagnezemi gelişimine yol açan faktörlerdir(117). Çalışmamızda magnezyumla eGFR ve proBNP arasında anlamlı ılımlı bir korelasyon tesbit ettik ($r = -0.241, p < 0.001$ ve $r = 0.292, p < 0.001$ sırasıyla)

Ama hipermagnezeminin bağımsız bir risk faktörü olarak anemi ile ilişkisini açıklayamadık. Literatürde magnezemi ile anemi ilişkileşiren veya izah eden bir çalışmaya rastlamadık.

Çalışmamızda anemik hastalarda MCV anlamlı olarak daha düşük bulundu. Düşük MCV demir eksikliğini, kronik hastalık anemisini, pridoksin eksikliğini toplu olarak temsil edebilir (118). Eğer MCV yi logistik regresyon analizine sokmayıp 23 bağımsız değişken yerine 22 parametre ile analizi yaparsak düşük ferritine ve yüksek sedimentasyon anemi ile ilişkili parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ikisi demir eksikliği ve enflamasyonu temsil edebilir.

Çalışmamızda anemik grupta anlamlı olarak düşük bulduğumuz düşük MCHC hipokromiyi göstermektedir. Demir eksikliğini gösterdiği gibi folat ve vitamin B12 eksikliği ile demir eksikliği ve/veya enflamasyona bağlı aneminin kombinasyonunu temsil edebilir (119,120,121). Enflamasyona bağlı anemi genellikle normokrom mikrositer (normal MCHC ve düşük MCV), bazen hipokrom mikrositer (düşük MCHC ve düşük MCV) olabilir (120,121). Sadece vitamin b12 ve folat eksikliğine bağlı anemi normokrom ,makrositer bir anemidir (normal MCHC ve yüksek MCV)(119). BLRA den sonra bağımsız olarak anemi ile ilişkili değişken olarak tesbit edilen düşük MCHC çok etkenli tüm hipokromik anemileri temsil edebilir.

Bizim çalışmamızda da KBY anemi yapan bağımsız bir risk faktörü idi. KBY' nin tek başına bir anemi sebebi olduğu bilinmektedir ve KBY de aneminin etiolojisi yine multifaktoriyeldir. Demir eksikliği, sekonder hiperparatiroidizm, kemik iliği inhibisyonu, eritropoetin eksikliği bunun için söylenebilir (111). Kalp yetmezliğinde KBY sık

karşılaşılan bir durumdur, sebebi tam bilinmemekte, düşük kalp debisinin renal kan akımını azalttığı ve renal vazokonstruksiyona yol açtığı ileri sürülmüştür (10,11). Ama bilinen bir şey var o da bu iki organdan birisi bozuk olursa diğeri de zaman içinde bozulmaktadır (11). Kardiyorenal sendromlar tanımlanmış ve güncel bir konudur.

Çalışmamızda kadın cinsiyet kalp yetmezliğinde anemi için bir risk faktörü olarak karşımıza çıktı. Çalışmamızda kadınlarda folik asit ve mchc erkeklerden anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.034$ ve $p=0.046$ sırasına göre). Kadınlarla erkekler arasında MCV benzerdi. Bu da folat ve demir eksikliği yada kronik enflamasyon anemisi kombinasyonundan kaynaklanan bir aneminin kadınlarda erkeklerden daha sık görülmesine yol açmış olabilir. Seks hormonları ile kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyon yada enflamatuvar sitokin salınımı arasında bir etkileşim olabilir. Kalp yetmezliğinde anemi bazı çalışmalarda kadınlarda daha sık görülmüş bazı çalışmalarda erkeklerle benzer sıklıkta görülmüştür (10).

Çalışmamızda diğer çalışmalara paralel, anlamlılığa çok yakın olarak anemik gurup daha yaşlı idi ($p=0.058$) (10).

Çalışmamızda digoksin kullanımı kalp yetmezliğinde anemiden koruyucu bir faktör olarak görüldü. Bu çok ilginçtir. Digoxinin invitro erythroid stem cell colony formasyonunu EPOnun suboptimal konsantrasyonunda arttırdığı gösterilmiştir (122). Bu çalışmada aynı zamanda parçalanmış formda ünite eritroidin digoxinin yükseltilmiş özelliklerine karşı daha duyarlı olduğu ortaya çıkarılmıştır (123).

Çalışmamızda KKB kullanımı kalp yetmezliğinde anemiye yol açan diğer bağımsız bir faktör olarak ortaya çıktı. Son dönem böbrek hastalarında yapılan in vitro çalışmada eritropoetin tedavisinden önce üremik şahısların kemik iliğinden alınan eritrosit prekürsör hücrelerinde sitoplasmik kalsiyum normal kişilerinkinden düşük bulunmuş. Ortama kalsiyum ilave edilince intraselüler kalsiyum ve eritroid koloni gelişimi artmış, $1,25 (OH)_2D_3$ ilavesi bunu daha da arttırmış (123). Bu çalışmaya istinaden KKB leri kemik iliğinde eritrosit prekürsör hücrelerinde hücre içine kalsiyum girişini engelleyerek anemi gelişimine yol açabilir diye düşündük. Çalışmamızda KKB kullanan hastalarımızda KKB kullanmayan hastalara göre KBY anlamlı olarak daha sıklı.

ACE inhibitörü kullanımının anemi yaptığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir(10).Çalışmamızda da ACE inhibitörü kullanımı anemiyle ilişkili bulunmuş fakat BLRA dan bağımsız bir risk faktörü olarak çıkmamıştır.

Hemosiderinüri bakılan 50 hastada %26 oranında pozitif, valvulopati ile ilişkisi yoktu, anemik grupta daha sık görüldü ama anlamlı değildi.Retikulosit sayısı bakılan 50 hastada mutlak retikulosit sayısı anemik grupta daha düşüktü ama anlamlı değildi.Az sayıda hastada hemosiderinuri bakabildiğimiz için kronik intravasküler hemolizin kalp yetmezliğinde anemiye katkısı ve sebeplerini ortaya çıkaracak ipuçları elde edemedik.

İngilizce literatürde çalışmamıza benzer daha önceden yapılmış başka bir çalışma bulamadık.

SONUÇ VE ÖNERİLER

KKB kullanımı, düşük düzeltilmiş serum kalsiyumu , düşük magnezemi,düşük serum AST, düşük LDLkolesterol, ADHF da aneminin varlığı ile ilişkili parametreler iken digoksin kullanımı anemiden koruyucu görünen faktördü.Bu faktörler, şimdiye kadar bildirilmemiş olup yeni çalışmalarla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kronik intravasküler hemolizin de kalp yetmezliğinde anemi ile ilişkisinin araştırılmaya değer olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Katz AM. pathphysiology,molecular biology, and clinical management. Philadelphia,PA:Lippincott Williams&Wilkins,2000.
2. Francis GS,Archer SL.Diagnosis and management of acute congestive heart failure in the intensive care unit.J Intensive Care Med 1989;4:84-92.
3. Francis GS.Vasodilators and inotropic agents in the treatment of congestive heart failure.Semin Nephrol 1994;14:464-78.
4. Valentin Fuster, R.W. Alexander, R. O'Rourke, "Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi ve Tanısı", Hurst's The Heart, 2002; 2.Cilt: 655-680.
5. Eichna LW. The George E. Brown Memorial Lecture: Circulatory congestion and heart failure. Circulation 1960; 22:864-886.
6. Cowie MR, Mosterd A, Wood Da, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 208-225.
7. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolik disfonksiyon as a cause of congestive heart failure. Ann Intern Med 1992; 117: 502-510.
8. Cohn JN Janson G. Heart failure with normal ejection fraction. Circulation 1990; 81 (suppl II): III-48-III-53.
9. Anversa P, Loud AV, Levicky V, Guideri G. Left ventricular faileru induced by myocardial infarction. Am J Physiol 1985; 248 (17): H883-H889.
10. Le Jemtel TH, Arain S. Mediators of anemia in chronic heart failure. Heart Fail Clin. 2010 Jul;6(3):289-93.
11. Sandhu A, Soman S, Hudson M, Besarab A.Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know?. Vasc Health Risk Manag. 2010 Apr 15;6:237-52.
12. Eichna LW. The George Brown memorial lecture: Circulatory congestion and heart failure. Circulation 1960;22:864-886.
13. Stevenson LW. İnotropic therapy for heart failure. N. Engi. J. Med. 1998; 33
14. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur.Heart J. 1997; 18:208-225.
15. Criteria Comittee, New York Heart Assaciation İnc.Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis, 6.th Edn. Boston; Little, Brown;1964.9: 1948 - 50.

16. Kunis R, Greenberg H, Yoh CB, et al. Coronary revascularisation for recurrent pulmonary edema in elderly patients with ischemic heart diseases and preserved ventricular function. *N Engl J Med* 1985; 313: 1207-1210.
17. Eichorn EJ, Willard J, Alvarez L, et al. Atrial contraction and relaxation coupled in patients without congestive heart failure? *Circulation* 1992; 85: 2132-2139.
18. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, et al. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994; 90:2772-2779. 51
19. Cohen GI, Bietrolungo JF, Thomas DJ, Klein AL. A Practical guide to assessment of ventricular diastolic using doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-1760.
20. Douglas PS. Diastolic dysfunction: Old dog new tricks. *Am Heart J* 1999; 137:777
21. Lindenfeld J, Krause-Steinraif H, Salerno J. Where are all the women with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1417-1419.
22. McDowell P, Karla PA, O'Donoghue GJ, et al. Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure, *Lancet* 1998; 352:13-16.
23. Grossman W, McLaurin LP, Rollet EL. Alteration in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1979;13:514-522.
24. Kelly DT future society : A global challenge. *Circulation* 1997; 95: 2459-2469.
25. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-110.
26. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669-77.
27. 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.
28. Cohn JN. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91:2504-07.
29. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure; basic mechanisms and laboratory results. *Curr Opin Cardiol* 1998;13: 156-61.
30. McMurray JJ, Ray SG, Abdulla I, Dergie HJ, Mortor JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992;85: 1374-9.
31. Drexler H, Coats AJS, Explaining fatigue in congestive heart failure. *Ann Res Med* 1996;47:241-256.
32. Spinale FG, Mann DL, Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 1998;98:1699-1702.

33. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991;69:1185-95.
34. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl J. Med* 1991; 325:293-302.
35. Mann DL Mechanism and Models in Heart Failure A Combinatorial Approach. *Circulation* 1999;100:999-1008.
36. Sabbah HN, Sharov VG. Apoptosis in heart failure. *Prog. Cardiovasc Dis* 1998 May-Jun 40 (6):549-62.
37. Bristow MR. The adrenergic nervous system in heart failure. *N Eng. J. Med* 1984; 311:811.
38. Packer M, Bristow MR, Cohn Jn ,Colucci WS, Fowler M, Gilbert EM, Shusterman NH. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1350-55.
39. The WOSCOPS Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998 Apr 21; 97(15):1440-45.
40. Benedict CR, Francis GS, Shelton B, et al. Effect of longterm enalapril therapy on neurohormones in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *AN J Cardiol* 1995 Jun 1: 75(16):1151-57
41. Haris P. Evolution of the cardiac patient. *Cardioavsc res* 1983; 17 (6-8): 313-319, 373 - 378, 437-445.
42. Kajstura J, Leri A, Finato N, et al. Myocytproliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc natlacadsci USA* 1998; 95: 8801-8805.
43. Swynghdauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiol reviews* 1999; 79 (1): 215-262.
44. Onedera T, Tamura T, Said S, et al. Maladaptive remodeling of cardiac myocyte shape begins long before failure in hypertension. *Hypertensino* 1998; 32: 753-575.
45. Francis GS, Medolant KM. Left ventricular hypertrophy: An initial response to myocardial injury. *Am J Cardial* 1992; 69: 3G-9 G.
46. Francis GS, Medolant KM, Cohn JN, Neurohumoral activation in preclinical heart failure. *Criculation* 1993; 87 (5): IV 90-IV 96.
47. Francis GS, Carlyle WC Hypothetical pathways of cardiac myocyte hypertrophy response to myocardial injury, *Eur heart J* 1993; 14 (suppl): 49-56.
48. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *AM J Cardiol* 1978; 41: 233-243.

49. Gerdes AM, Kellerman SE, Moore JA, et al. Structural remodeling of cardiomyocytes in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1992; 86: 426-430.
50. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999;341 (17): 1276-1283.
51. Lorell BH. Transition from hypertrophy to failure. *Circulation* 1997;96:3824- 3827.
52. Klain I, Lewy GS. New perspectives on catecholamines and the heart. *Am J Med* 1984;76:167-172
53. Kelly RA, Balligant JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996; 79: 363-380.
54. Drexler H. Nitric oxide synthases in the failing human heart: A double edged sword. *Circulation* 1999; 99: 2972-2975.
55. Haywood GA, Tsao PS, Wonderlayend HE, et al. Expression inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1087-1094.
56. Recchia RA, Mc Connell PI, Benstain RD, et al. Reduced nitric oxide production and altered myocardial metabolism during the decompensation of pacing-induced heart failure in the conscious dog. *Circ Res* 1998; 83: 969-979.
57. Massie BM. Exercise tolerance in congestive heart failure: Role of cardiac function, peripheral blood flow, and muscle metabolism and effect of treatment. *Am J Med* 1998; 84: 75-82.
58. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, et al. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 140-145.
59. Hambrecht R, Adams W, Gielen F, et al. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skeletal muscle. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 174-179.
60. Adams B, Jang H, Yu J, et al. Studies on the use of thyroid hormone and thyroid analogue in the treatment of congestive heart failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56(1):54.
61. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, et al. Activity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-1666.
62. Leinbach WN, Wallin G, Victor RG, et al. Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. *Circulation* 1986; 73(5): 914-919.
63. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-621.

64. Chon JN, Lewine TB, Olivary MT, et al. Plasma norepinephrin as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
65. Gafney T, Braunwalt E, Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1963; 34: 320-324.
66. Hall SA, Cigaroa CG, Marcoux L, et al. Time course of improvement in left ventricular function, mass and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta adrenergic blockade. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1554-1561.
67. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: A new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94(9): 2285-2296.
68. Keton TK, Campbell WB. The pharmacologic alteration of renin release. *Pharmacol rev* 1981; 31: 81-227.
69. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ res* 1998; 83: 1182-1191.
70. Tristani F, Hughes CV, Archibald DG, et al. Safety of graded symptom limited exercise testing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1987; 76: 51-54.
71. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil SS, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation* 1988; 77: 607-612.
72. Mayers J, Foelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-386.
73. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, et al. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. *Ann Intern Med* 1977; 86: 133, 138.
74. Cohn JN, Rector TS. Prognosis of congestive heart failure and predictors of mortality. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25A-30A.
75. Francis GS, Kuba SH. Prognostic factors affecting diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Curr Prob Cardiol* 1989; 14(11): 630-671.
76. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdach DR, et al. Biochemical detection of left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-1109.
77. Gattlieb SS, Kukin ML, Ahern D, et al. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-1539.
78. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105-1109.

79. Richards AM, Nichols G, Yandle TG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedulin. *Circulation* 1998;97:1921-1929
80. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium inpatients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995; 274: 538.
81. Besman JD. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:322.
82. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3rd edition. USA: Academic Press, 2000; 33-47.
83. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003; 25(3);327- 345.
84. Andrews NC. Iron Metabolism: Iron deficiency and iron overload. *Ann Rev Genom and Hum Genet* 2000; 1:75-98.
85. 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(5):893-909.
86. Fairbanks VF. Iron deficiency anemias. Mazza JJ, editor: *Manual of Clinical Hematology* 2nd edition, 1995; 17-38.
87. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001; 23-32.
88. Glader B. Iron deficiency anemia. In: Behrman, Kliegman, Jenson editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th edition, WB Saunders, 2004; 1614-1616.
89. Stockman JA. Anemia of iron deficiency. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Wold ER, editors. *Current pediatric therapy* 14th edition. Philadelphia: WB Saunders 1993; 238-240.
90. 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
91. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The importance of anemia and its correction in the management of severe congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4: 681-686.
92. 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 ;25:1021-1028.
93. 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: 14-18.

94. Ghali. JK. Anemia and poor prognosis in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 2204.
95. Androne AS, Katz SD, Lund L et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2003; 107: 226-229.
96. Ezekowitz JA,McAlister FA,Amstrong PW..Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12065 patients with newonset hearth failure .*Circulation* 2003; 107:223
97. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1780-1786.
98. 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 hearth failure. *Circulation* 2003 ; 107:294-9.
99. Ono K, Ono T, Matsumata T. The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B6 deficiency. *Clin Nephrol.* 1995 Jun;43(6):405-8.
100. Keith ME, Walsh NA, Darling PB, Hanninen SA, Thirugnanam S, Leong-Poi H, Barr A, Sole MJ. B-vitamin deficiency in hospitalized patients with heart failure. *J Am Diet Assoc.* 2009 Aug;109(8):1406-10.
101. Shalev H, Kapelushnik J, Moser A, Knobler H, Tamary H. Hypocholesterolemia in chronic anemias with increased erythropoietic activity. *Am J Hematol.* 2007 Mar;82(3):199-202.
102. Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM, Giraudi D, Pacifico A, Pupita G, Tidore MG.Plasma lipids in beta-thalassemia minor.Atherosclerosis. 1989 Feb;75(2-3):245-8.
103. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GCReverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Apr 21;43(8):1439-44.
104. Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality. *Perit Dial Int.* 1999;19 Suppl 2:S309-14.
105. Elmgreen J, Tougaard L, Leth A, Christensen MS. Elevated serum parathyroid hormone concentration during treatment with high ceiling diuretics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1980 Oct;18(4):363-4.
106. Laguardia SP, Dockery BK, Bhattacharya SK, Nelson MD, Carbone LD, Weber KT.Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D in African-Americans with decompensated heart failure.*Am J Med Sci.* 2006 Sep;332(3):112-8.
107. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med.* 1977 May;137(5):588-93.

108. Gallieni M, Corsi C, Brancaccio D. Hyperparathyroidism and anemia in renal failure. *Am J Nephrol*. 2000 Mar-Apr;20(2):89-96.
109. Imai Y, Tsutsumi M, Tsunenari T, Nishikawa M, Matsui T, Natazuka T, Fujita T. Therapeutic trial of hematological disorders with intermittent administration of high-dose 1-alpha-hydroxyvitamin D3. *Review Contrib Nephrol*. 1991;91:95-101.
110. Raya Sánchez JM, Hernández Nieto L, Brito Barroso ML, Hernández García MT. The beneficial effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on the excess of blasts and the myelofibrosis in 2 cases of chronic myeloproliferative syndrome. *Med Clin (Barc)*. 1994 Mar 19;102(10):380-2. Review. Spanish.
111. Lankhorst CE, Wish JB. Anemia in renal disease: diagnosis and management. *Blood Rev*. 2010 Jan;24(1):39-47. Epub 2009 Oct 14.
112. Palazzuoli A, Gallotta M, Quatrini I, Nuti R. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vasc Health Risk Manag*. 2010 Jun 1;6:411-8. Review.
113. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93:1043-1065.
114. Singer JW, Samuels AI, Adamson JW. Steroids and hematopoiesis. 1. The effect of steroids on in vitro erythroid colony growth: structure/activity relationships. *J Cell Physiol*. 1976 Jun;88(2):127-34.
115. Leung P, Gidari AS. Glucocorticoids inhibit the growth of murine fetal liver erythroid burst-forming cells. *Endocrinology*. 1982 Oct;111(4):1121-6.
116. Matsumoto M, Tsujino T, Naito Y, Lee-Kawabata M, Ezumi A, Yamamoto K, Mano T, Masuyama T. Anemia as a factor that elevates plasma brain natriuretic peptide concentration in apparently healthy subjects. *Int Heart J*. 2008 Sep;49(5):577-86.
117. Cohen N, Almozni-Sarafian D, Zaidenstein R, Alon I, Gorelik O, Shteinshnaider M, Chachashvily S, Averbukh Z, Golik A, Chen-Levy Z, Modai D. Serum magnesium aberrations in furosemide (frusemide) treated patients with congestive heart failure: pathophysiological correlates and prognostic evaluation. *Heart*. 2003 Apr;89(4):411-6.
118. Van Vranken M. Evaluation of microcytosis. *Am Fam Physician*. 2010 Nov 1;82(9):1117-22.
119. Cengiz Beyan, Kürşat Kaptan, Esin Beyan and Mustafa Turan. The Platelet Count/Mean Corpuscular Hemoglobin Ratio Distinguishes Combined Iron and Vitamin B12 Deficiency from Uncomplicated Iron Deficiency. *Am Fam Physician*. 2010 Nov 1;82(9):1117-22.
120. Demarmels Biasiutti F. Anemia of chronic disorder - pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Ther Umsch*. 2010 May;67(5):225-8.

121. Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci.* 1994 May;307(5):353-9.
122. Gallicchio VS, Chen MG, Murphy MJ Jr. Modulation of murine in vitro erythroid and granulopoietic colony formation by ouabain, digoxin and theophylline. *Exp Hematol.* 1982 Sep;10(8):682-8.
123. Carozzi S, Ramello A, Nasini MG, Schelotto C, Caviglia PM, Cantaluppi A, Salit M, Lamperi S. Bone marrow erythroid precursor Ca^{++} regulates the response to human recombinant erythropoietin (rHuEPO) in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 1990 Nov;13(11):747-50.