T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ BULUNAN HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN; KLİNİK, SAĞ KALP KATETERİZASYONU BULGULARI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emek EDİBOĞLU

ANKARA – 2018

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ BULUNAN HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN; KLİNİK, SAĞ KALP KATETERİZASYONU BULGULARI VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emek EDİBOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Ahmet TEMİZHAN

ANKARA – 2018

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleği için gerekli olan çalışma azmi, kararlılık, şefkat, hırs, insana dokunmak… adına ne derseniz deyin bu hisleri duyguları öğrencisine, küçüğüne, kardeşine aktarmayı başarmış, öğrenme ve öğretme isteğini yitirmemiş, mesleğini layıkıyla gerçekleştiren başta asistanlık hayatımdaki ve öğrencilik yıllarımdaki hocalarıma, asistana değer veren uzman büyüklerime, birlikte çalışmayı keyfli kılan asistan arkadaşlarıma içten teşekkür ederim.

Çalışma ortamında işini severek yapan, elinden gelen desteği esirgemeyen, yardımları çok dokunan hastanemiz çalışanlarına, hemşireleri ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emekleri çok olan ilkokuldan liseye kadar tüm sevgili öğretmenlerime de teşekkür ederim.

Hayatta her zaman bana yol gösteren, destek olan, sahip çıkan anneme, babama ve ablama teşekkür ederim.

Hayatımı değiştiren insan, evli olmaktan gurur duyduğum meslektaşım sevgili eşim Elif'e ve henüz daha çok küçük olup verdiği mutluluk dünyalara değer olan oğlum Ali'ye de ne kadar teşekkür etsem azdır.

Emek EDİBOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLOLAR x
ŞEKİLLER xi
ÖZET xii
ABSTRACT xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı 2
2.2. Kalp Yetersizliği Sınıflaması 2
2.3. Kalp Yetersizliğinin Klinik Ayrımı 4
2.3.1. Korunmuş, Hafif Azalmış ve Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği 4
2.3.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği 4
2.4. Epidemiyolojisi 4
2.5. Etiyolojisi 5
2.6. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi 7
2.6.1. Nörohormonal Mekanizmalar 7
2.6.2. Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi (re-modelling) 8
2.7. Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Hastanın Değerlendirilmesi 8
2.7.1 Anamnez ve Fizik Muayene 8
2.7.2. Elektrokardiyografi 10
2.7.3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptidler 10
2.7.4. Telekardiyografi 12

2.7.5. Ekokardiyografi (EKO) 13
2.7.6. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme 14
2.7.7. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET) ve Holter Elektrokardiyografi 14
2.7.8. Girişimsel Tanı Yöntemleri 15
2.7.9.Kalp Yetersizliğinde Genetik Testler 15
2.7.10. Komorbid Durumlar 15
2.8. Kalp Yetersizliği Gelişmesini Erteleyen veya Önleyen Yaklaşımlar 16
2.9 Kalp Yetersizliği Tedavisi 18
2.9.1 Genel Önlemler 18
2.9.2 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Kalp Yetersizliğinin Medikal Tedavisi 18
2.9.3 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Cihaz Tedavisi 30
2.9.4. Mekanik Dolaşım Desteği (MCS) ve Kalp Transplantasyonu 33
2.10 Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliği ve Anemi 35
2.10.1 Demir Eksikliği ve Anemi Tanımı – Prevalansı 36
2.10.2 Demirin Absorbsiyonu - KY'de Demir Eksikliği ve Aneminin Oluş Mekanizması 37
2.10.3 Demir Eksikliği ve Anemi Tanısının Konması 39
2.10.4 Demir Eksikliği Olan KY Hastalarında Prognoz 40
2.10.5 Demir Eksikliğinde Tedavi 41
3.MATERYAL VE METOD 45
3.1 Çalışma Dizaynı 45
3.2 Çalışma Popülasyonu 45
3.3 Dışlama Kriterleri 45
3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları 46
3.5 Laboratuvar Parametreleri 46

3.6 Transferrin Saturasyonun Hesaplanması 46
3.7 Ekokardiyografik Değerlendirme 46
3.8 Sağ Kalp Kateterizasyonu ve İnvaziv Hemodinamik Veriler 46
3.9 Takip 47
3.10 İstatiksel Analiz 47
4. BULGULAR 48
4.1 Çalışma Populasyonunun Genel Değerlendirilmesi 48
4.2 Serum Demir Parametrelerinin Hemodinamik Heriler le Korelasyonlarının Değerlendirilmesi 51
4.3 Demir Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi 53
5.TARTIŞMA 55
6.SONUÇ 60
KAYNAKLAR 62
ÖZGEÇMİŞ 72

KISALTMALAR

6MWT:	6 Dakika Yürüme Testi
A :	Mitral inflow atriyal kontraksiyon dalgası
ACC :	Amerikan Kardiyoloji Birliği
ACEI :	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF :	Atriyal Fibrilasyon
AHA :	Amerikan Kalp Cemiyeti
AIRE:	The Acute Infarction Ramipril Efficacy
ALT :	Alanin Aminotransferaz
ANP:	Atrial Natriüretik Peptid
AST:	Aspartat Aminotransferaz
ARB :	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ARNİ :	Anjiyotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü
ARVC:	Aritmojenik Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi
AVP:	Arginin Vazopressin
BB:	Beta Bloker
Bid:	Günde iki kez
Bi VAD :	Biventriküler Destek Cihazı
BNP :	B Tipi Natriüretik Peptid
BSN :	Birleşik Son Nokta
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP :	Siklik Adenozin Monofosfat
CAPRICORN:	The Carvedilol Post Infarct Survival Controlled Evaluation
CARE-HF :	Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study
cGMP :	Siklik Guanozin Monofosfat
CHARM :	Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CHARM-added :	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin- converting-enzyme inhibitors
CI:	Kardiyak indeks
CIBIS II :	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II
CK-MB:	Kreatin Kinaz Muskuler Band
CNP :	C Tipi Natriüretik Peptid

CO :	Kardiak Output(debi)
COMET:	Comparison of Carvedilol and Metoprolol on Clinical Outcomes in Patients with Chronic Heart Failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial
COMPANION :	Comparison of Medical Thearpy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure
CONFIRM:	a Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study to Assess the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Functional Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency
CONSENSUS :	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study
COPERNICUS :	Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival
CPET:	Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
CRP:	C Reaktif Protein
CRT :	Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi
CRT-D:	Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi ve Defibrilatör
CRT-P:	Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi ve Pacemaker
DANISH:	The Danish Study to Assess The Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillators in Patients With Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality
DEFINITE :	Defibrilators in Nonischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation
DEF-KY :	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
DIG :	Digoxin Associated With Significant Decrease in Hospitalizations in Patients With Systolic Heart Failure
DM :	Diabetes Mellitus
DMT:	Divalan Metal Transporter
E :	Mitral İnflow Erken Dolum Zirve Velosite
e':	Mitral Anulus Erken Diyastol Akım Hızı
e-GFR:	Tahmini Glomerul Filtrasyon Hızı
Ea :	Mitral Anulus Erken Diyastolik Hızı
EDÇ:	Diyastol Sonu Çap
EF :	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG :	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ELITE II:	The Losartan Heart Failure Survival Study
EMPHASIS :	Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival S tudy in Heart Failure
EQ-5D:	Görsel Analog Ölçeği
EPHESUS :	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
ESA:	Eritropoetin Stimulan Ajan
ESC :	European Society of Cardiology
ESÇ:	Sistol Sonu Çap
EVEREST :	The Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan

FAIR-HF:	Rationale and Design of Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure
FCM:	Ferrik Karboksimaltoz
FERRIC-HF:	Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients With Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency
GFR :	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GİS:	Gastro İntestinal Sistem
H-ISDN:	Hidralazin Isosorbid Dinitrat
HCT :	Hematoktrit
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HEAAL :	Effects of High-Dose versus Low-Dose Losartan on Clinical Outcomes in Patients with Heart Failure
HR :	Risk Oranı
hsCRP :	Yüksek Sensitif C Reaktif Protein
HT :	Hipertansiyon
ICD :	İmplante Edilebilien Kardiyoverter Defibrilatör
IL:	İnterlökin
INR:	International Normalize Ratio
INTERMACS :	The Interagency Registry for Mechanically Assisted irculatory Support
IRON-HF:	A Randomized Trial to Assess the Effects of Iron in Heart Failure Patients With Anemia
IRONOUT-HF:	Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency
IS:	Demir Sükroz
I-PRESERVE :	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study
İv:	İntravenöz
KAH :	Koroner Arter Hastalığı
KCCQ:	Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi
KEF-KY :	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
KI :	Kardiyak Indeks
KMP :	Kardiyomiyopati
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV:	Kardiyovasküler
KY :	Kalp Yetersizliği
LAVI:	Sol Atrial Volüm Indeksi
LBBB :	Sol Dal Bloğu
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV:	Sol Ventrikül
LVAD :	Sol Ventrikül Destek Cihazı

LVH:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVMI:	Sol ventrikül kütle indeksi
MADIT II :	Multicenter Automatic Defibrillator Implatation Trial II
MADIT CRT:	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy
MCS:	Mekanik Dolaşım Desteği
MERIT-HF :	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in ongestive Heart Failure
MI:	Miyokard Infarktüsü
MR:	Magnetik Rezonans
MRA :	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
MY :	Mitral Yetersizlik
NE :	Norepinefrin
NT-proBNP :	N-terminal Propeptid B tipi Natriüretik Peptit
NYHA :	New York Kalp Cemiyeti
O.d:	Günde Bir Kez
PA :	Pulmoner Arter
PARADIGM HF :	Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PET :	Pozitron Emisyon Tomografi
PCWP :	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDE:	Fosfodiesteraz
PLT:	Platelet
PTÖ:	Pretibial Ödem
PVR :	Pulmoner Vasküler Rezistans
RA :	Sağ Atriyum
RAAS :	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
RALES :	Randomized Aldactone Evaluation Study
RED-HF:	Treatment of Anemia With Darbepoetin Alfa in Systolic Heart Failure
RV:	Sağ Ventrikül
SAVE:	Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients With Left Ventricular Dysfunction After Myocardial Infarction
SCD-HeFT :	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SENIORS :	Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure
SGLT:	Sodyum Glukoz Ko-transporter
SHIFT :	The Systolic Heart Failure Treatment with The If Inhibitör Ivabradine Trial
SPECT:	Bilgisayarlı Tek Foton Emisyon Tomografisi
SPRINT :	A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

SPAP:	Sistolik PulmonerArter Basıncı
sTfR:	Çözünebilir Transferrin Reseptörü
TAH :	Bütün Yapay Kalp
TAPSE :	Triküspid Anuler Plan Sistolik Ekskürsiyonu
TEE :	Transözafagial Ekokardiyografi
TTE:	Trans Torasik Ekokardiyografi
TIBC:	Total Demir Bağlama Kapasitesi
Tid:	Günde Üç Kez
TNF-alfa:	Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TRACE:	Trandolapril Cardiac Evaluation
TSAT:	Transferrin Saturasyonu
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TTE :	Transtorasik Ekokardiyografi
Val-HeFT :	Valsartan Heart Failure Trial
VALIANT:	Valsartan In Acute Myocardial Infarction
VKİ:	Vücut Kütle İndeksi
WBC:	Beyaz Küre
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR

Tablo 1. ACC-AHA Kalp Yetersizliği Evreleri ve NYHA Fonksiyonel Sınıflaması.. 3
Tablo 2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi 6
Tablo 3. Kalp Yetersizliği Semptom ve Bulguları..... 9
Tablo 4. Kalp Yetersizliği Hastasını Değerlendirmede Kullanılan Bazı Yeni Biyobelirteçler..... 11
Tablo 5. Natriüretik Peptid Yüksekliği Nedenleri 12
Tablo 6. Kalp Yetersizliği Ön Tanısı Olan Hastaya Yaklaşım 17
Tablo 7. KY de Kullanılan ACEI dozları..... 19
Tablo 8. KY de Kullanılan BB Dozları..... 20
Tablo 9. KY'de Kullanılan MRA Dozları..... 21
Tablo 10. KY'de Kullanılan ARB'ler..... 23
Tablo 11. KY'de Kullanılan Loop Diüretikler..... 24
Tablo 12. KY'de Kullanılan Tiyazid Diüretikler..... 25
Tablo 13. KY'de Kullanılan Potasyum Tutucu Diüretikler..... 25
Tablo 14. Sol Ventrikül Destek Cihazına Uygunluk Kriterleri..... 34
Tablo 15. Kalp Transplantasyonu Endikasyon ve Kontrendikasyonları..... 35
Tablo 16. Demir Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Demografik Özellikler, Laboratuvar Parametreleri ve EKO Parametrelerinin Karşılaştırması..... 49
Tablo 17. Demir Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Kateter Parametrelerinin Karşılaştırması..... 50
Tablo 18. Demir Parametrelerinin Hemodinamik Veriler ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi..... 52
Tablo 19. Demir Eksikliği Olan ve Olmayan Hastalarda Sonlanım Noktaları 53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Demirin Barsaktan Emilerek Plazmaya Taşınması..... 38
Şekil 2. Kaplan-Meier Analizine Göre Sağkalım 54

ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında demir eksikliği ve anemi sık görülür. KY'li hastalarda demir eksikliğinin mortalite ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Biz bu retrospektif kohort çalışması ile demir eksikliğinin DEF-KY hastalarının kliniğini, laboratuvar parametrelerini ve prognozunu nasıl etkilediğini, kalp kateterizasyonu değişkenleri ile ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD: Hastanemizin kardiyoloji kliniğine DEF-KY tanısı ile yatırılan, kalp nakli veya kalp destek cihazı için değerlendirilmek üzere 01.01.2014 – 01.01.2018 tarihleri arasında sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler direnç ölçümleri tamamlanan 18 yaş üzeri 239 hasta çalışma için incelendi. Demir eksikliği tanımı için ferritin <100 µg/L veya ferritin 100-299µg/L ise transferrin saturasyonu (TSAT) <%20 olarak kabul edildi.

Çalışma için 2 tane birincil sonlanım noktası belirlendi. Birinci birincil sonlanım noktası hastaneye yatışında ve/veya takip süresince tüm nedenlere bağlı ölüm olması ve/veya hastaya kalp nakli yapılması ve/veya hastaya mekanik dolaşım destek cihazı uygulanmasından oluşan birincil birleşik son nokta (BSN), ikinci birincil sonlanım noktası ise uzun dönem takip süresince olan tüm nedenlere bağlı ölümler olarak belirlendi.

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler hasta sayısı ve yüzdesi olarak ifade edildi. Çalışmadaki tüm hastaların birleşik son-noktaya gelişen ve gelişmeyen olguların kıyaslanması sürekli değişkenler için bağımsız örneklem T testi ve kategorik değişkenler için Ki-kare testi ile yapıldı.

Daha önceki çalışmalarla kanıtlanmış birleşik son nokta ve mortalite prediktörleri ile beraber, demir eksikliğinin birleşik son-nokta ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi predikte etme değerini belirleyebilmek için Cox regresyon analizleri yapıldı. Demir eksikliği olan ve olmayanlardaki BSN ve tüm nedenlere bağlı ölüm Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi.

BULGULAR: 239 hastanın 191'inde (79,9%) demir eksikliği mevcuttu. Hastalar Haziran 2018 tarihine kadar ortalama 16.7 ay (minimum 0 hafta -maksimum 53 ay) kadar takip edildi. Toplam 103 (% 43,1) hastada birincil birleşik sonlanım noktası görüldü. Demir eksikliği bulunan grup daha ileri fonksiyonel sınıftaydı ($p<0.001$) ve pretibial ödem ($p=0.007$) bu grupta daha sıktı. Yaş, ileri fonksiyonel sınıfta olma, hemoglobin, yüksek natriüretik peptid düzeyi, ejeksiyon fraksiyonu ve demir eksikliği varlığının yanı sıra sağ atriyum basıncı, kreatin, ürik asit, kardiyak indeks de mortalitenin öngördürücü olarak bulundu. Kardiyak indeks ve kardiyak output(debi) demir eksikliği olan grupta daha düşük iken bu hastalarda pulmoner vasküler rezistans (PVR) daha yüksek bulundu. Demir eksikliği bulunan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldü

SONUÇ: Çalışmamız demir eksikliği varlığının DEF-KY hastalarında artmış mortalite ile ilişkili olduğu ortaya çıkarmıştır. Hemodinamik değişkenlerin demir eksikliği olan ve olmayan DEF-KY hastalarında farklılık gösterdiği ve bu değişkenlerin de mortalitenin birer öngördürücüsü olduğu sonucuna varılmıştır.
Anahtar Kelimeler: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, demir eksikliği anemi, sağ kalp kateterizasyonu

ABSTRACT

INTRODUCTION and AIMS: Iron deficiency and anemia is common in heart failure (HF) patients with reduced ejection fraction (HFrEF). There are studies which indicate the relationship between iron deficiency and morality in patients with HF. In this retrospective cohort study, we aimed to find out how iron deficiency affects clinics, laboratory parameters and prognosis of patients with HFrEF and how it is associated with cardiac catheterization variables.

MATERIAL and METHOD: For the our study, 239 patients older than 18 years who are hospitalized in cardiology clinic of our hospital with a diagnosis of HFrEF, waiting for the heart transplant or assist device and whose right-heart catheterization, invasive flow and pulmonary vascular resistance measurements were completed between the dates 01.01.2014 and 01.01.2018 were examined. For the definition of iron deficiency, ferritin <100 μg/L or if ferritin 100-299μg/L then (transferrin saturation) TSAT<%20 was accepted.

Two primary endpoints were determined for the study. The first primary endpoint was identified as a composite endpoint (CEP) during hospitalization and/or during follow-up, due to all-cause mortality and/or heart transplantation to the patient and/or the application of mechanical circulatory assist device. The second endpoint was identified as all-cause mortality during long term follow-up.

Continuous variables were stated as mean±standard deviation, categorical variables were stated as frequency and percentage of patients. The comparison of cases of all patient in the study which reach to and not reach to composite endpoint, was analyzed by independent sample t test for the continuous variables and chi-square test for the categorical variables.

Cox regression analysis were conducted to determine how iron deficiency predict composite endpoint and the all-cause mortality with proven composite endpoints and mortality predictors from previous studies. CEP and all-cause mortality in patients who has iron deficiency and who does not have iron deficiency were assessed by Kaplan-Meier analysis.

FINDINGS: There were iron deficiency in 191 of 239 patients (79,9%). Patients were followed until the date of June 2018, 16.7 months on an average (minimum 0 week – maximum 53 months). The group having iron deficiency, were in a more advanced functional class ($p<0.001$) and pretibial edema ($p=0.007$) was more frequent in this group. Predictors of mortality were found out as age, being an advanced functional group, hemoglobin, high natriuretic peptide level, ejection fraction and having iron deficiency as well as right atrium pressure, creatinine, uric acid and cardiac index. While cardiac index and cardiac output (flow) is lower in the group having iron deficiency; pulmonary vascular resistance (PVR) is found as higher in these patients. Primer composite endpoint were seen in a total of 103 patients (43,1%). It is found that the rate of all-cause mortality is statistically significantly higher in patients with iron deficiency.

RESULTS: Our study indicated that presence iron deficiency is related with increased mortality in patients with HFrEF. It is found that hemodynamic variables differ in patients with and without iron deficiency and these variables are predictors of the mortality.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction, iron deficiency, anemia, right heart catheterization.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp Yetersizliği (KY), kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanan, kendine özgü semptomlarla seyreden, kalbin dolum basıncının arttığı, pompaladığı kan miktarının azaldığı karmaşık bir klinik sendromdu (1). Gelişmiş ülkelerde erişkin nüfusta prevalansı %1-2 olmakla birlikte, 70 yaş üzerinde bu oran %10'u geçmektedir (1).

Gelişmiş tedavi seçeneklerine rağmen bu hastalar düşük yaşam kalitesine, yüksek hastaneye yatış oranlarına ve azalmış yaşam beklentisine sahiptirler. KY'ne eşlik eden komorbid durumlar semptomları kontrol altına almayı güçleştirmekte, prognozu olumsuz etkilemekte, tedavi şansını azaltmaktadır. Bu istenmeyen yandaş hastalıkların kontrolü de bu noktada önem kazanmaktadır. KY'de sık görülen komorbid durumların biri demir eksikliğidir. Mevcut çalışmalar demir eksikliğinin, KY çeşitlerinden bağımsız olarak hepsinde ortaya çıkabildiğini göstermiştir (2). Ayrıca demir eksikliğinin bulunması KY hastalarında kötü prognozkriteri olarak öne çıkmaktadır. Geçmişte KY hastalarında demir eksikliğinin tedavisi için eritropoetin, oral veya intravenöz (iv) demir ile birçok çalışma yapılmıştır. Bunların bir kısmında klinik yarar sağlanmış olsa da bazılarında ise beklenmedik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Son yıllarda ise iv demir ile yapılan çalışmalarda KY hastalarında net klinik yararlar ortaya konmuş ve bu tedavi şekli son kılavuzda yer almıştır (1, 3).

Bu retrospektif kohort çalışmasında; düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetersizliği (DEF-KY) ile poliklinikte takip edilen ve kalp nakli veya cihaz tedavisi için değerlendirilmek üzere sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler rezistans ölçümü (PVR) yapılmış olan hastalarda demir eksikliğinin hastaların kliniği, demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, hemodinamik ölçümleri ve prognozları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerinden kaynaklanan, kendine özgü semptomlarla seyreden, kalbin dolum basıncının arttığı, pompaladığı kan miktarının azaldığı karmaşık bir klinik sendrom olarak tarif edilebilir. KY hastalarında nefes darlığı, ayak bileği şişliği, yorgunluk gibi belirtiler ve akciğerde ral, artmış juguler ven basıncı, kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi bulgular görülmektedir (1).

Bu klinik semptomlar belirgin olmadan önce hastalar, KY nin ayak sesleri olan yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerle hekime başvurabilirler. Genelde öne çıkan neden sistolik/diyastolik ventriküler disfonksiyona yol açan miyokard hasarı olsa da diğer nedenler arasında; kapak, perikard, endokard, iletim problemleri yer almaktadır (1).

2.2. Kalp Yetersizliği Sınıflaması

En sık olarak New York Kalp Cemiyeti (NYHA) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC) – Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA)'nin evreleme sistemleri kalp yetersizliği hastalarını sınıflandırmak için kullanılmaktadır. ACC-AHA sınıflaması, hastalığın gelişimini ve ilerleyişine vurgu yaparken, NYHA sınıflaması ise egzersiz kapasitesini ve semptom durumunu ön plana çıkartır (4).

ACC-AHA ; KY'ni sınıflandırırken, hem yapısal kardiyak bozuklukları hem de KY ile ilişkili risk faktörlerini göz önünde bulundurur. Bu sınıflama ilerleyen yapıdadır; eğer bir hasta bir sonraki evreye geçerse o hastanın bir daha önceki evreye geçmesi mümkün değildir. Tablo 1.de ACC-AHA NYHA fonksiyonel sınıflaması yer almaktadır (4).

Tablo 1. ACC-AHA Kalp Yetersizliği Evreleri ve NYHA Fonksiyonel Sınıflaması

ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evreleri		NYHA Fonksiyonel Sınıflaması	
A	KY için yüksek riskli olan ancak yapısal kalp hastalığı veya KY semptomu olmayan kişiler	-	
B	Yapısal kalp hastalığı bulunduğu halde KY belirti ve semptomları olmayan kişiler	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük fiziksel aktivite KY semptomlarına yol açmaz
C	Yapısal kalp hastalığı ile birlikte geçmişte veya yakın zamanda KY semptomları olan kişiler	I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma yok. Günlük fiziksel aktivite KY semptomlarına yol açmaz
		II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma var. İstirahatte rahat ancak günlük fiziksel aktivite KY semptomlarına yol açar.
		III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma var. İstirahatte rahat ancak günlük aktivitenin daha hafifi bile KY semptomlarına yol açar.
		IV	KY semptomlarının istirahatte dahi olması veya herhangi bir fiziksel aktivitede dahi KY semptomlarının ortaya çıkması
D	Özelleşmiş girişimlere ihtiyaç duyan dirençli KY olan kişiler	IV	KY semptomlarının istirahatte dahi olması veya herhangi bir fiziksel aktivitede dahi KY semptomlarının ortaya çıkması

2.3. Kalp Yetersizliğinin Klinik Ayrımı

2.3.1. Korunmuş, Hafif Azalmış ve Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Tarihsel olarak kalp yetersizliği tanımlaması yapılırken sol ventrikül (LV)ejeksiyon fraksiyonu ölçümü yapılmıştır. EF değeri ≥%50 olduğunda korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) tarif edilmektedir. EF değeri <%40 ise düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğini (DEF-KY) tanımlamaktadır. EF değeri %40-49 aralığında olanlar ise "gri aralıkta" olup hafif azalmış EF'li KY olarak geçmektedirler (1). Bu ayrımı yapmanın avantajı güncel tedavilerin getirdiği morbidite ve mortalite faydasının DEF-KY hastalarında ortaya çıkmasıdır.

KEF-KY hastalarına tanı koymak DEF-KY den daha zor olabilmektedir. Çünkü bu hastalarda dilate sol ventrikül yerine duvarları kalınlaşmış ve/veya sol atriyumu genişlemiş, dolum basınçları artmış bir kalp karşımıza çıkmaktadır.

2.3.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına göre akut veya kronik KY terimleri kullanılmaktadır. Bir süredir kalp yetersizliğine sahip olan kişiye "kronik" KY hastası denmektedir. Bunun yanısıra tedavisi devam eden ve semptom ve bulguları yaklaşık 1 aydır değişmeyen hastaya "stabil" KY hastası ifadesi kullanılır. Eğer kronik ve stabil bir KY hastası yavaşça veya aniden kötüleşirse dekompanze olmuş sayılır. Yeni başlangıçlı KY, akut olarak miyokard infarktüsü (MI) sonrası ortaya çıkabilmekle birlikte, dilate kardiyomiyopatili hastanın göreceli kötüleşmesi sonucu günler veya haftalar içinde de kendini gösterebilmektedir. Konjestif KY ise akut veya kronik kalp yetersizliğinin fazla sıvı yüklenmesi ile seyrettiği klinik durumdur.

2.4. Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerin erişkin popülasyonunda yaklaşık %1-2 sıklıkta görülürken, 70 yaş ve üzerindeki bireylerde bu oran %10'u geçmektedir (1). Yaşlı nüfusun artması ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte KY hastalarının yaşam süreleri de uzamış, hastalığın prevalansı zamanla artış göstermiştirtir. Bu hastaların yaşam süreleri artmış olmasına rağmen, tanıdan itibaren 5 yıllık mortalite oranları yaklaşık %50 dir (4).

Genel olarak bakıldığında KEF-KY ve DEF-KY hastalarının farklı epidemiyolojik ve etiyolojik yapıları vardır. DEF-KY hastalarına kıyasla KEF-KY hastaları yaşlı, sıklıkla kadın, genellikle hipertansiyon (HT) ve atriyal fibrilasyonun (AF) eşlik ettiği ve miyokard infarktüsünün daha az görüldüğü guruptur (1).

Kalp yetersizliği hastalarında çoğu ölümler kardiyovasküler (KV) sebeplerle özellikle de ani ölüm ve KY nin kötüleşmesi ile olmaktadır. Bir çalışmada KY nedeniyle hospitalize edilen hastaların 30 günlük, 1 yıllık ve 5 yıllık ölüm oranları sırasıyla %10,4 , %22 ve %42,3 bulunmuştur (5).

2.5. Etiyolojisi

Sol ventrikülün yapısında veya fonksiyonunda değişikliğe yol açan herhangi bir durum KY gelişmesine yol açabilmektedir. Sanayileşmiş ülkelerde koroner arter hastalığı (KAH), KY'nin kadın ve erkeklerdeki baskın nedenidir ve KY vakalarının %60 ile %75'inden sorumludur (6).

DEF-KY bulunan hastaların %20-30'unda kesin etiyolojik neden bulunamamıştır. Bu hastalar için non-iskemik, dilate veya idiopatik kardiyomiyopati (KMP) gibi tanımlamalar kullanılmaktadır (6). Öte yandan geçirilmiş viral enfeksiyon, toksin maruziyeti (ör: aşırı alkol tüketimi), kemoterapotik ajan kullanımı gibi nedenler dilate KMP gelişmesine yol açmaktadırlar. Bunların yanında genetik nedenler, enfeksiyon, nutrisyonel, kalp kapak hastalıkları, ritim problemleri, endokrin hastalıkları gibi diğer sorunlar da etiyolojide yer almaktadır.

Aşağıdaki Tablo 2.de Avrupa Kardiyoloji Birliği (ESC) 2016 Kılavuzunda KY etiyolojisinde yer alan nedenler yer almıştır (1).

Tablo 2. Kalp Yetersizliği Etiyolojisi

-İskemik kalp hastalıkları
-Toksinler: Alkol, madde bağımlılığı, ağır metaller (demir, bakır, kurşun), immünmodulatör ilaçlar, antidepresanlar, anestezikler, radyasyon
-İmmün ve İnflamatuar: Enfeksiyon (bakteriyel, viral, mantar), otoimmün hastalılar (graves, romatoid artrit, sistemik lupus)
-İnfiltratif: Malignite, amiloidoz, sarkoidoz, hemokromatozis, Pompe ve Fabry hastalıkları
-Metabolik ve Beslenme: Hipertansiyon, tiroid hastalıkları, büyüme hormonu eksikliği, Addison hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, gebeliğe bağlı nedenler, tiamin eksikliği, L-karnitin eksikliği vb
-Genetik Anormallikler: Hipertrofik KMP, dilate KMP, non-compaction KMP, restriktif KMP, muskuler distrofiler
-Kapak ve Miyokard Hastalıkları: Mitral, aort, triküspit, pulmoner kapak hastalıkları, atriyal septal defekt, ventrilüler septal defekt
-Perikardiyal ve Endomiyokardiyal Nedenler: Konstrüktifperikardit, efüzyon, hipereozinofilik sendrom, endomiyokardiyal fibrozis
-Aritmiler: Atriyal ve ventriküler aritmiler, sinüs nod hastalıkları, iletim bozuklukları
Diğer nedenler: Anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget hastalığı, arterio-venöz fistül, gebelik, böbrek hastalıkları vs

2.6. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

Kalp yetersizliğinin temelinde kalpte meydana gelen fonksiyonel veya yapısal bir hasarın (indeks olay) sonucunda kalbin dolumunun ve/veya boşalmasının bozulması yatmaktadır. Etiyolojide farklı etkenler yer alsa da bu süreçte diğer organların perfüzyonunu sağlamak adına vücutta ve kalpte birtakım değişiklikler meydana gelmeye başlar. Bu sürecin başında hastalar asemptomatik veya minimal semptomatiktirler. Nörohormonal sistem ve sitokinlerin aktive olması ile birlikte sol ventrikül yeniden şekillenmesi (re-modelling) başlar. Kompansatuar mekanizmalar ile atım volümü, LV fonksiyonları, kan basıncı ve organ perfüzyonu idame ettirilmeye çalışılır. Bu döngü olumsuz olarak devam ederse re-modelling (yeniden yapılanma) kalp yetersizliği ile sonuçlanır ve hastada semptomlar başlar (7).

2.6.1. Nörohormonal Mekanizmalar

Biyolojik aktif moleküllerin aşırı salınması ile kalp kası ve dolaşım sisteminde bazı değişikliler olur. Bunu başlatan sistemler renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve sempatik sinir sistemidir.

Kardiyak atım hacminin azalması sonucunda RAAS aktivasyonuyla birlikte kan basıncı ve debiyi korumak adına vücutta su ve tuz tutulumu başlar. Düz kas hücrelerinde, fibroblastlarda, böbrek tübüllerinde hipertrofi, proliferasyon meydana gelir. Salınan vazoaktif maddeler ile vazokonstrüksiyon, sodyum geri emiliminde artış, kalp ve böbrekte fibrozis oluşumu gözlenir. Sonuçta kan damarlarının kompliyansı azalır, ventrikülün gevşeme yeteneği kaybolur. İlerleyen süreçte kasılma fonksiyonu da bozulan kalbin boyutlarında artış olur ve kalp yetersizliği ortaya çıkar (7).

Azalan debi ve kan basıncının etkilediği diğer sistem sempatik sinir sistemidir. Baroreseptör ve vazomotor merkez uyarılması ile birlikte sempatik sistem aktive olur. Dolaşımdaki norepinefrin (NE) düzeyi artar ve ileri kalp yetersizliği olan kişilerde normalin 2-3 katına çıkar. Kalp hızında artış, inotropik etki ve periferikvazokonstrüksiyon beklenen diğer sonuçlardır. Bunun getirdiği beklenmedik etki ise miyokardın oksijen ihtiyacının artması ve ihtiyacın karşılanmadığı durum olursa da miyokardiyal iskemidir (7).

2.6.2. Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi (re-modelling)

Kalbin karşı karşıya kaldığı basınç ve sıvı yüküne verdiği cevap re-modellingin temelini oluşturur. Basınç yüklenmesi gibi durumlar ör: hipertansiyon, aort darlığı sarkomerlerin paralel eklenmesine ve miyositin genişlemesine yol açarak konsantrik hipertrofiye neden olur. Volüm yüklenmesinin görüldüğü durumlar ise diyastolik duvar stresinde artışa, sarkomerlerin seri bağlanarak miyositin boyunun uzamasına yol açıp sol ventrikül dilatasyonuna neden olur ve sonuçta eksantrik hipertrofi görülür. Bütün bu değişikliklerin sonucunda ise fibrozis, skar, LV geometrisinin bozulması, aritmik odakların ortaya çıkması, papiller kas işlevinin bozulması ile mitral yetmezlik oluşması sık görülen sonuçlardır (7).

2.7. Kalp Yetersizliğinde Tanı ve Hastanın Değerlendirilmesi

KY'den şüphelenildiğinde klinik değerlendirmedeki amaç KY varlığını ortaya koymak, etiyolojiyi aydınlatmak, hastalığın yaygınlığını ve hastanın prognozunu belirlemek, komorbiditeleri göstermek ve tedaviye yanıtı görmektir (8).

2.7.1 Anamnez ve Fizik Muayene

Kalp yetersizliğindeki semptomların bazıları özgül değildir ve başka hastalıklarda da sık görülebilir. Ayrıca yaşlı, obez veya kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olanlarda ayırt etmek zor olabilir. Bunun yanında gençlerde etiyolojik neden, hastalığın ortaya çıkışı ve sonuçları yaşlılara göre farklı olabilmektedir (1).

Şüphesiz ki gelişmiş laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanı koymada yardımcı olmaktadır ancak detaylı hasta öyküsü ve fizik muayene KY hastasını değerlendirmek için vazgeçilmezdir. Öyküde etiyolojiye yönelik ipuçları, ailesel olabilecek sendromun anahtar kelimeleri yakalanabilir. Fizik muayenede hastanın sıvı yükü, dolaşım yeterliliği, hastalık yaygınlığı belirlenebilir.

Aşağıdaki Tablo 3.de kalp yetersizliğinde görülen semptom ve bulgular yer almaktadır (1).

Tablo 3. Kalp Yetersizliği Semptom ve Bulguları

Semptomlar	**Bulgular**
Tipik	**Daha Özgül**
Nefes Darlığı Ortopne Paroksismal Nokturnal Dispne Egzersiz Toleransının Azalması Halsizlik, Yorgunluk, Egzersiz Sonrasında Derlenme Süresinin Artması Ayak Bileği Ödemi	Juguler Ven Dolgunluğunun Artması Hepatojuguler Reflü Üçüncü Kalp Sesi(Gallop Ritmi) Apikal Vurunun Laterale Yer Değiştirmesi
Daha Az Tipik	**Daha Az Özgül**
Gece Olan Öksürük Wheezing İştah Kaybı Konfüzyon Depresyon Çarpıntı Sersemlik Senkop Bendopne	Kilo Alımı (>2kg/Hafta) Kilo Kaybı (İleri KY'de) Doku Kaybı (Kaşeksi) Kardiyak Üfürüm Periferik Ödem (Ayak Bileği, Sakral, Skrotal) Akciğerde Raller Taşikardi Düzensiz Nabız Takipne Cheyne Stokes Solunumu Hepatomegali Asit Soğuk Ekstremiteler Oligüri Dar Nabız Basıncı

2.7.2. Elektrokardiyografi

KY hastalarını değerlendirmede elektrokardiyografi (EKG) vazgeçilmez öneme sahip bir araçtır. Normal EKG örneği KY tanısını büyük oranda dışlamaya yardımcı olur. KY hastalarının çoğunda anormal EKG değişiklikleri görülür ve bunlar etiyolojiyi anlamamıza yardımcı olur. Geçirilmiş miyokard kaybına bağlı Q dalgası, AF, dal bloğu, ventriküler aritmiler, hipertrofi bulgusu, ST-T dalga değişiklikleri sık görülmektedir.

Bu EKG bulguları ayrıca tedaviyi yönlendirmede yardımcı olmaktadırlar. AF varlığında antikoagülan tedavi, bradikardi varsa pacemaker, geniş QRS i olan hastalarda kardiyak resenkronizasyon terapisi (CRT) uygulanabilmektedir (1). Sol ventrikül hipertrofisi varlığında sistemik hipertansiyon ya da aort darlığı incelenmelidir. Sağ ventrikül hipertrofisi bulgusu varsa hasta pulmoner hipertansiyon göz önünde bulundurulmalıdır. Düşük QRS voltajı görülürse infiltratif KMP'ler, akciğer hastalığı veya perikardiyal efüzyon akla gelmelidir. QT mesafesinin uzaması elektrolit bozukluklarında, ilaç etkisi ile, miyokardiyal hastalığa bağlı olabilmektedir (8).

2.7.3. Laboratuvar Testleri ve Natriüretik Peptidler

Yeni tanı alan kalp yetersizliğinde veya mevcut kalp yetersizliğinin dekompanze olması durumunda tedavi seçimi için KY'nin muhtemel geri çevrilebilen nedenlerini göstermeye yönelik yapılacak laboratuvar testleri vardır. Tam kan sayımı, üre, kreatin, sodyum, potasyum, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR), troponin, international normalized ratio (INR), bilirubin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), glukoz, hemoglobin A1c (HbA1c), lipid profili (total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid), troid stimulan hormo (TSH), ferritin, transferin saturasyonu (TSAT), serum demiri, serum demiri bağlama kapasitesi (TIBC), natriüretik peptidler bu hastalarda bakılmalıdır (1).

Kardiyak debinin azalması ile birlikte renal perfüzyon bozulabilir ve elektrolit, üre, kreatinin değerleri kötüleşebilir. Hiponatremi serum sodyumunun 135 mmol/L altında olması olarak tanımlanır ve volüm yüklenmesine veya diüretik kullanımına bağlı olarak akut KY hastalarının %25 inde görülmekle birlikte kötü prognozla

ilişkilidir (9). Konjesyona sekonder karaciğer fonksiyon testlerinde, INR, bilirubin değerinde artış olabilir.

Hematolojik sorunlar KY hastalarında yaygın görülmektedir. Düşük hemoglobin seviyeleri ileri KY semptomları, azalmış egzersiz kapasitesi, artmış mortalite ile ilişkilidir (9).

KY hastalarında diyabet, dislipidemi, hipo-hiper tiroidi sıkça görülen diğer sağlık sorunlarıdır.

Yaşanan gelişmelerle birlikte geleneksel testlerin yanına yeni biyobelirteçler eklenmiştir. Bu belirteçler şüphelenilen veya kanıtlanmış KY hastasında tanıda, hastalık yaygınlığını değerlendirmede, tedaviye yanıtı anlamak için ve takipte sık kullanılmaktadır (9).

Tablo 4. Kalp Yetersizliği Hastasını Değerlendirmede Kullanılan Bazı Yeni Biyobelirteçler

İnflamasyon: C-reaktif protein, tümör nekrozis faktör, interlökin 1,6,18	Oksidatif Stres: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL), miyeloperoksidaz, ürinerbiyopürin
Nörohormonlar: Norepinefrin, renin, anjiotensin II, aldosteron, arginin vazopressin, endotelin	Miyosit Hasarı: Troponın I ve T, CKMB, kalp tipi yağ asit proteini, miyozin hafif zincir kinaz tip I
Miyosit Gerilimi: BNP ve NT-proBNP, proadrenomedullin	Yeni Biyo Belirteçler: Kromogranin, galektin 3, osteoprotegerin, adiponektin

Bunların en sık kullanılanı B-tip natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal propeptid B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) dir. Artan duvar stresine yanıt olarak ventrikül miyositinden salınırlar. KY dışında kapak hastalıkları, aritmi, pulmoner hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri yaş gibi durumlarda değeri yüksek saptanabilir. Obezlerde daha düşük bulunabilir (9).

Akut başlangıçlı olmayan KY hastalarında kullanılan sınır değerler NT-proBNP için 125pg/mL ve BNP için 35 pg/mLdir. Akut başlangıçlı KY hastalarında ise daha yüksek olan NT-proBNP için 300 pg/mL, BNP için ise 100 pg/Ml sınır değerleri kullanılmaktadır.

Akut olan ve olmayan durumlarda natriüretik peptidlerin negatif öngördürücülük değeri yüksektir (0.94-0.98) . Buna karşın pozitif öngördürücülük değeri akut durumlarda (0.66-0.67) ve akut olmayan durumlarda (0.44-0.57) düşüktür (1).

Aşağıdaki Tablo 5.de natriüretik peptid yüksekliğine yol açan bazı nedenler gösterilmektedir (4).

Tablo 5. Natriüretik Peptid Yüksekliği Nedenleri

***Kardiyak Nedenler**
-KY - Akut koroner sendrom - Kalp kası hastalıkları (ör: LVH)
-Kalp kapak hastalıkları – Perikard hastalıkları - AF
-Miyokardit - Kalp cerrahisi - Kardiyoversiyon - Toksik/Metabolik miyokard hasarı
***Kalp Dışı Nedenler**
-İleri yaş –Anemi – Uyku apnesi – Pnömoni
-Pulmoner hipertansiyon - Sepsis

2.7.4. Telekardiyografi

Telekardiyografi, kalp yetersizliği hastasını değerlendirirken tanıdan ziyade hastanın dispne gibi şikayetlerinin nedenini aydınlatmak, muhtemel akciğer hastalığını değerlendirmek ve takip amaçlı kullanılır (1). Toraks, akciğer parankimi, pulmoner vasküler yapılar, kalp boyutları incelenmelidir. KOAH, infiltrasyon, pnömoni, plevral efüzyon, kardiyotorasik oran hakkında bilgi verir. Yeni başlayan kalp yetersizliğinde kardiyomegali görülmeyebilir. Kalp yetersizliği olan hastada sol ventrikül dolum basıncı artmasıyla beraber, pulmoner kapiller kama basıcı (PCWP) de yükselir ve sonuçta akciğerde perivasküler ve intersitisyel ödem gelişir. İlerleyen evrede Kerley B çizgileri, yalancı (FANTOM) tümör görünümü olabilir. Tek taraflı olursa genelde sağda olabilen veya bilateral seyreden plevral efüzyon izlenebilir(10).

2.7.5. Ekokardiyografi (EKO)

Kardiyak görüntüleme kalp yetersizliği hastasını değerlendirmede önemli rol almakla birlikte hastanın korunmuş ya da düşük EF'ye göre sınıflandırılmasınıda sağlamaktadır. Kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri (ör: konjenital kalp hastalıkları, kapak anormallikleri, perikard ve koroner arter hastalıkları vb), hasta riskini tayin etmeyi, tedavi planını belirlemeyi görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla kolaylıkla yapabiliriz. Bu amaçla kullanılan görüntüleme metodları EKO, magnetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi (BT) , nükleer görüntüleme (SPECT ve PET) dir. Bu yöntemlerin her birinin morfoloji, fonksiyon, doku ve metabolizmayı göstermede farklılıkları ve üstünlükleri vardır(9). Kardiyak görüntülemede ucuz ve kolay erişim nedeniyle en sık kullanılan yöntem transtorasik ekokardiyografidir (TTE) . Miyokardın yapı ve fonksiyonu, kapaklar, intrakardiyak basınçlar, akımlar, kalp boşlukları, perikard, kalple ilişkili damarlar detaylı şekilde değerlendirilebilir.

EKO yapılırken çeşitli modalitelerle (m-mode, 2-boyutlu, 3-boyutlu, spektral doppler, doku doppler, strain vb) değerlendirme yapılabilir. Bunun yanında görüntülerin yeterli olmadığı veya ileri incelemenin gerektiği durumlarda transözofagialekokardiyografi (TEE) kullanılabilir. Miyokard iskemisine bağlı ventrikül fonksiyonlarının ve kapak anormalliklerinde ventrikül rezervinin değerlendirilmesinde stres ekokardiyografiden (farmakolojik, egzersiz) yararlanılabilir.

Sol ventrikülsistolik fonksiyonları değerlendirilirken EF ölçümünde modifiye biplan Simpson metodu önerilmektedir. LV sistol ve diyastol sonu ölçümleri için apikal iki ve dört boşluk görüntüleri kullanılmalıdır. Endokard sınırlarının net görüldüğünden emin olunmalıdır (1).

Sol ventriküldiyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde doppler ölçümleri yararlı olacaktır. Mitral kapak akım giriş paternleri erken akım dalgası (E) , atriyal katkı (A) , mitral anulus doku doppler hızı ölçümleri (e'), pulmoner ven akımları ölçümleri yapılır ve sol atriyal volüm indeksi (LAVI) hesaplanır (9).

LAVI için sınır değer 34 mL/m^2 kullanılmaktadır. Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) için ise erkeklerde 115 g/m^2, kadınlarda 95 g/m^2 kullanılmaktadır. Bu değerlerdeki artış sol atriyumun genişlediğini ve sol ventrikül kütlesinin normalin üzerine çıktığını gösterir. $E/e' \geq 13$ cm/s ve ortalama e' septal ve lateral duvar < 9 cm/s olması

LV diyastolik fonksiyonların bozulduğunu gösteren belirteçlerdir (1). Sağ ventrikül (RV) değerlendirilmesinde triküspit anulusun sistol sırasında ekseninde oluşan yer değişiminin (TAPSE) ölçümüve triküspit kapak lateral anulus sistolik hızı (s') ölçümü sık kullanılır. TAPSE<17 mm ve S'<9.5 cm/s olması RV sistolik disfonksiyon olduğunu gösterir.

2.7.6. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak görüntüleme araçları içinde kalp boşluklarının ölçümü, kütle değerlendirilmesi, sağ ve sol ventrikül EF ölçümünde altın standart kullanılan yöntem MR'dır. KY'nin iskemik veya iskemik olmayan şeklinde ayrımında, skar dokusunun ve fibrozisin gösterilmesinde, miyokardit, amiloidozis, sarkoidozis, Chagas ve Fabry hastalıklarında, "non-compaction" KMP, hemokromatozis gibi klinik durumlarda detaylı bilgi vermektedir (1).

Diğer görüntüleme araçlarından BT, koroner arterlerin invaziv işleme gerek kalmadan görüntülenmesinde sık kullanılır. Bilinen KAH olan veya şüphelenilen hastalarda miyokardiskemisi ile canlılığı göstermede bilgisayarlı tek foton emisyon tomografisi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) önemli bir metod olarak kullanılırlar.

2.7.7. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (CPET) ve Holter Elektrokardiyografi

Kardiyopulmoner hastalıkların ilk safhalarında egzersiz intoleransı önemli bir yer tutar ve doktora başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda gelir. KY hastalarında ise bu durum daha da belirgindir. NYHA kriterleri veya 6 dakika yürüme testi ile hastanın kapasitesi değerlendirilse de bu testler yeterince keskin sonuçlar vermez. Ayrıca kişinin kardiyak, pulmoner veya ortopedik kusuruna bağlı olarak da farklı sonuçlar verebilir. Daha kesin bilgiler vermesi, egzersiz intoleransının belirlenmesi ve derecelendirilmesindeki hassaslığı nedeniyle CPET önemli bir tanı aracıdır (9, 11) .

Holter EKG ile senkop veya çarpıntı şikayeti olan hastalar değerlendirilerek atriyal veya ventriküler aritmilere tanı konabilir. AF'li hastaların ortalama kalp hızı tayin edilebilir.

2.7.8. Girişimsel Tanı Yöntemleri

2.7.8.1. Koroner Anjiografi

Kalp yetersizliği hastalarında koroner anjiografi; angina varlığında, semptomatik ventriküler aritmi veya kardiyak arrest öyküsü varlığında, invaziv olmayan testlerle iskemi gösterildiğinde, koroner arter hastalığı için yüksek risk varsa yapılmalıdır. Ayrıca kapak patolojileri varlığında sol ventrikülografi de yapılabilir (1).

2.7.8.2. Sağ Kalp Kateterizasyonu

Geçmişle kıyaslandığında biyobelirteçler ve invaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin gelişmesiyle birlikte tedaviyi yönetmek için kalp içi basınç ölçümü ve hemodinamik değerlendirmeye daha az ihtiyaç duyulmaktadır. Kalp nakline aday olabilecek hastaları değerlendirmek için sağ kalp kateterizasyonu yapmak önemlidir ve bu sayede pulmoner vasküler direnç hesaplanabilir. Pulmoner arter kama basıncı hesaplanması hastanın volüm durumu ve eğer sol atriyum ile sol ventrikül arasında basınç farkı yoksa da sol ventrikül diyastol sonu basıncı hakkında fikir verir (9). Kardiyak debi hesaplanmasında en sık Fick ve termodülisyon yöntemleri kullanılmaktadır.

2.7.8.3. Endomiyokardiyal Biyopsi

KY hastalarında biyopsi yapılması sık olmamakla birlikte, özelleşmiş tedavi gerektiren bir hastalıktan şüphelenildiğinde, geleneksel yöntemlerle tanı konulamadı ise, tedavi altında hastalık hızlı ilerledi ise, nakil sonrasında beklenmedik kötüleşme olduğunda bu durumlarda akla gelmelidir (1, 9).

2.7.9.Kalp Yetersizliğinde Genetik Testler

Genetik araştırmaların hipertrofik KMP, idiopatik dilate KMP, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi (ARVC) , “non-compaction” KMP gibi klinik durumlarda yapılması önerilmektedir (1).

2.7.10. Komorbid Durumlar

Kalp yetersizliği insidansının 6. dekaddan itibaren keskin biçimde artmasının sonucunda diğer kronik hastalıklar da sıkça eşlik etmeye başlar. Bunun yanında KY gelişmesine yol açan diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi hastalıklar kalp

haricinde diğer organları da etkilemektedir. Bu komorbid durumlar yalnızca KY seyrini kötüleştirmekle kalmayıp aynı zamanda tedavi için atılacak adımlara da engel olmaktadırlar. Örneğin kronik böbrek hastalığı olan bir KY hastasında RAAS blokerleri yeterli dozda verilememektedir. Benzer olarak bu komorbid durumlar kılavuzda yer alan önemli terapilerin faydasını azaltmaktadır. Buna örnek olarak atriyal fibrilasyonun beta bloker (BB) ve kardiyak resenkronizasyon terapisinin sağlayacağı faydayı azaltması verilebilir (9).

2.8. Kalp Yetersizliği Gelişmesini Erteleyen veya Önleyen Yaklaşımlar

KY risk faktörlerinin kontrol altına alınması veya asemptomatik LV sistolik disfonksiyonu olanların tedavi edilmesi ile KY başlangıcının ertelendiğini veya önlendiğini gösteren makul kanıtlar vardır. SPRINT çalışmasında diyabetik olmayan ≥75 yaşındaki hipertansif veya yüksek riskli hipertansif hastaların tansiyonları 140 mmHg'e kıyasla 120 mmHg'nin altına düşürüldüğünde kardiyovasküler hastalık riski, ölüm ve KY ilişkili hastaneye yatışlar azalmıştır (1).

Tip 2 diyabet hastalarında sodyum-glukozko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörü olan empaglifozin'in KY ilişkili hastaneye yatışları ve mortalitede azalmayı sağladığı gösterilmiştir (1).

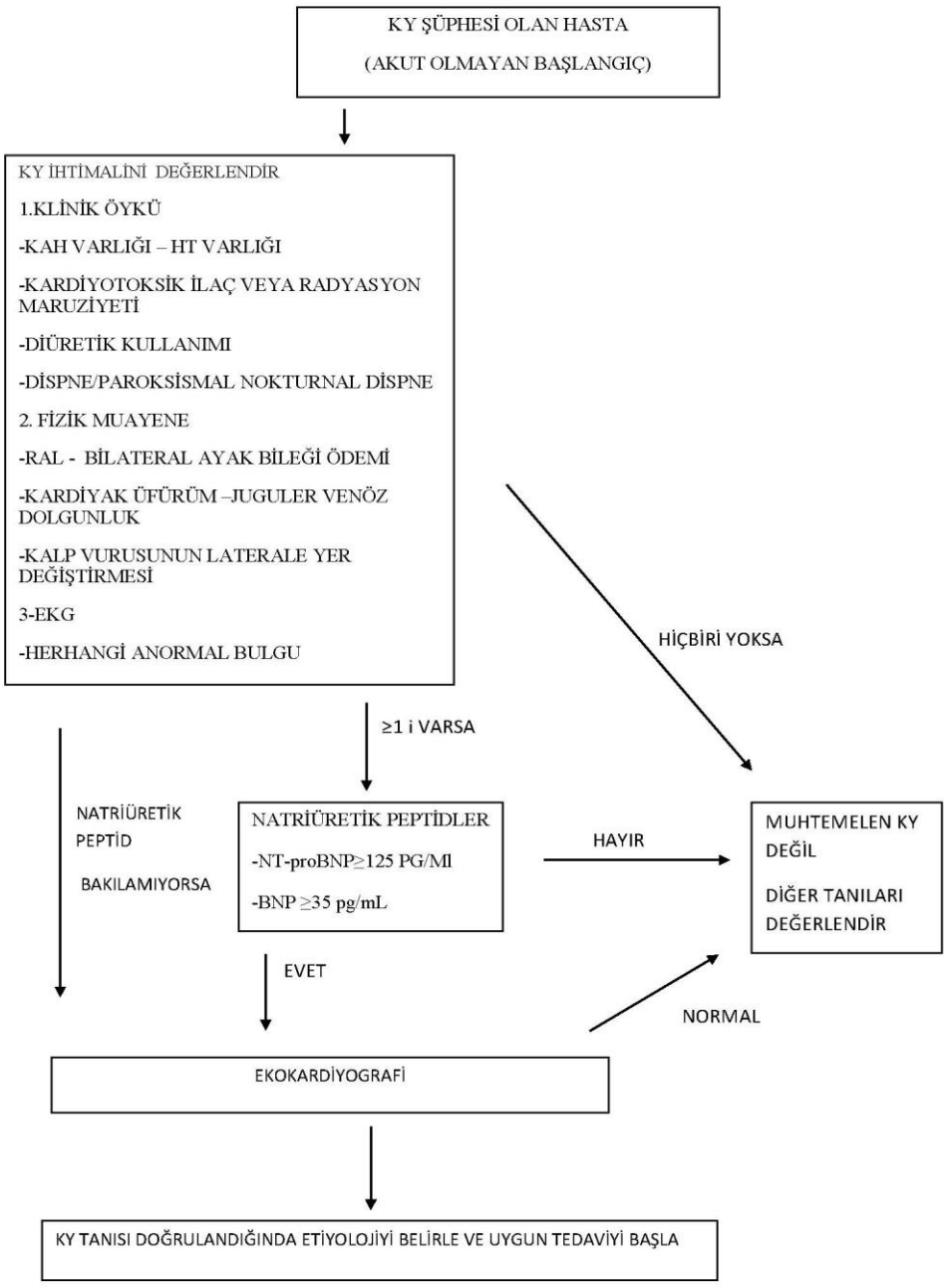
Alkol alımı ile yeni tanı KY gelişimi ilişkisinin U şeklinde olduğu gösterilmiş, en düşük riskin ılımlı tüketimle ilişkisi ortaya konmuştur. Buna karşın fazla tüketimin toksik KMP gelişmesine yol açacağı bilinmeli ve böyle durumda tüketim tamamen kesilmelidir (1).

Statinlerin kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi azalttığı, KY gelişmesini önlediği veya geciktirdiğini gösteren kanıtlar vardır.

Öte yandan ne aspirinin, ne diğer antiplatelet ajanların ne de revaskülarizasyonun KY gelişme riskini ve stabil KAH'da mortaliteyi azalttığı gösterilmemiştir (1). Obezite, KY gelişmesi için risk oluştursa da obezitenin tedavi edilmesinin KY gelişmesine etkisi bilinmemektedir.

Aşağıdaki Tablo 6. da kalp yetersizliği ön tanısı olan hastayı değerlendirmek için uygun olan yaklaşım yer almaktadır (1).

Tablo 6. Kalp Yetersizliği Ön Tanısı Olan Hastaya Yaklaşım



2.9 Kalp Yetersizliği Tedavisi

2.9.1 Genel Önlemler

Kalp yetersizliğinin tedavisinde hedeflenen amaçlar; hastanın klinik durumunu iyileştirmek, fonksiyonel kapasitesini ve yaşam kalitesini arttırmak, hastaneye başvurusunu önlemek ve mortalitesini azaltmaktır (1). Tedavi basamaklarının önemli bir kısmını farmakolojik tedavi, cihaz ve cerrahi tedavi şekilleri oluşturmaktadır. Bunun yanında KY hastalarında uygulanması gereken genel öneriler ve önlemler vardır. Bunlar; risk faktörlerinin kontrolü, tedaviye uyumun arttırılması, hasta ve hasta yakınlarının eğitimi, günlük kilo takibinin yapılması, tuz kısıtlaması yapılması, aşırı sıvı alınmasının önlenmesi, obeziteden kaçınılması, düzenli egzersiz yapılması, bağışıklama uygulamaları, gereksiz ilaç kullanılmasının önlenmesi, uyku apnesine yönelik tedaviler, depresyonun tedavi edilmesidir.

2.9.2 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Kalp Yetersizliğinin Medikal Tedavisi

2.9.2.1. Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACEI)

ACEI'leri, anjiotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşmesini inhibe ederek RAAS sisteminin etkilerinin geri çevrilmesine yardımcı olurlar. Sol ventrikül yeniden şekillenmesinin geriye dönmesinde, sıvı yükünün tedavisinde, hasta semptomlarının iyileşmesinde, hastaneye yatışların azalmasında, yaşamın uzamasında katkıları vardır. Bu katkılar nedeniyle semptomatik veya asemptomatik olsun EF<%40, kontrendikasyonu olmayan, tolere edebilen hastalarda kullanılması önerilmektedir (6). Düşük dozlarda tedaviye başlanmalı, hastanın toleransına göre çalışmalarda uygun görülen hedef doza çıkılmaya çalışılmalı, doz artırımı uygun şekilde yapılmalıdır (1). Tedaviye başladıktan 1-2 hafta sonra böbrek fonksiyonlarına bakılmalıdır, hipotansiyon ve hiperkalemi için dikkat edilmelidir.

Aşağıdaki Tablo 7. de KY'de kanıta dayalı önerilen ACEI'lerin başlangıç ve hedef dozları yer almaktadır (1).

Tablo 7. KY'de Kullanılan ACEI Dozları

ACE inhibitörleri	*Başlangıç dozu (mg)*	*Hedef dozu(mg)*
Kaptopril	6,25 t.i.d	50 t.i.d
Enalapril	2,5 b.i.d	10-20 b.i.d
Lisinopril	2,5-5 o.d	20-35 o.d
Ramipril	2,5 o.d	5 b.i.d
Trandolapril	0,5 o.d	4 o.d

t.i.d.: günde üç kez b.i.d.: günde iki kez o.d.: günde bir kez.

ACEI'lerinin bu olumlu etkileri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Enalapril ile yapılan CONSENSUS çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında, enalapril kolunda 6 ayın sonundamortalitede anlamlı olarak %40 daha fazla azalma görülmüştür (12). Benzer mortalite yararı enalapril ile yapılan SOVLD çalışmasında da gösterilmiştir (13).

Lisinopril ile yapılan ATLAS çalışmasında kalp yetersizliği hastalarında düşük doz ile yüksek doz lisinopril karşılaştırılmış. Çalışma sonucunda yüksek doz ilaç alan grupta % 12 daha düşük ölüm ve %24 daha düşük hastaneye yatış oranları görülmüştür (14). Kaptoprilin yer aldığı SAVE çalışmasında ise (MI) geçirmiş ve EF≤ %40 olan hastalar plasebo ile karşılaştırıldığında kaptopril alan grupta tüm nedenli ölümler %19 daha düşük izlenmiştir (15).

AIRE çalışmasında miyokardinfaktüsü sonrasında kalp yetersizliği oluşan hastalarda ramipril alan grupta plaseboya göre tüm nedenli mortalitede %27 risk azalması meydana gelmiştir (16).Yine MI sonrası EF≤%35 olan hastalarda plaseboya karşı trandolaprilin karşılaştırıldığı TRACE çalışmasında mortalite oranları trandolapril kolunda daha düşük bulunmuştur (17).

2.9.2.2 Beta Blokerler (BB)

Kalp yetersizliği hastalarında santral sinir sisteminin artan etkinliğini, beta bloker ilaçlarların alfa, beta1 ve beta 2 reseptörlerini bloke etmesi ile kontrol altına

alabilmekteyiz. Beta blokerler, ACEI ile birlikte kullanıldıklarında LV yeniden şekillenmesini geri çevirmekte, KY semptomlarını iyileştirmekte, hastaneye yatışları azaltmakta ve hayatı uzatmaktadırlar. Bu nedenle EF ≤%40, semptomu olsun ve olmasın kalp yetersizliği hastalarında kullanılması endikedir (6).

Aşağıdaki Tablo 8. de KY de kanıta dayalı önerilen BB 'lerin başlangıç ve hedef dozları yer almaktadır (1).

Tablo 8. KY de Kullanılan BB Dozları

β- blokerler	Başlangıç dozu	Hedef dozu(mg)
Bisoprolol	1,25 o.d	10 o.d
Karvedilol	3,125 b.i.d	25-50 b.i.d
Metoprololsüksinat (CR/XL)	12,5-25 o.d	200 o.d
Nebivolol	1,25 o.d	10 o.d

b.i.d.: günde iki kez; o.d.: günde bir kez

Bisoprolol ile yapılan CIBIS II çalışmasında EF≤%35, NYHA sınıf III ve IV olan KY hastaları yer almıştır. Plaseboya göre bisoprolol kolunda tüm nedenli mortalite %34 daha düşük bulunmuştur (18). COPERNICUS çalışmasına NYHA sınıf III ve IV, EF<%25 olan hastalar alınmış ve karvedilol ile plasebo karşılaştırılmıştır. Karvedilol kolunda plaseboya göre mortalitede 12 ay sonunda % 38 azalma görülmüştür (19).Yine karvedilol ile yapılan CAPRICORN çalışmasında MI sonrasında EF≤%40 olan hastalar alınmıştır. Karvedilol grubunda plaseboya göre total mortalitede %23 risk azalması görülmüştür (20).

MERIT-HF çalışmasında kronik kalp yetersizliği olan NYHA sınıf II-IV , EF≤%40 hastalar plasebo ve metoprolol CR/XL kollarına randomize edilmiş. 1 yılın sonunda metoprolol CR/XL kolunda tüm nedenli ölümler %34 daha düşük görülünce çalışma erken sonlandırılmıştır (21). Diğerlerinden farklı olarak plasebonun yer almadığı, karvedilol ile metoprolol tartaratın karşılaştırıldığı COMET çalışmasına NYHA II-IV, EF <%35 olan hastalar dahil edilmiş. Çalışma sonunda karvedilol ile daha düşük

tüm nedenli mortalite oranı ortaya çıkmış ve %17 risk azalması bulunmuştur (22). SENIORS çalışmasına 70 ve üzeri yaşa sahip, kalp yetersizliği bulunan hastalar dahil edilmiş. Hastaların bir kısmının EF 'si ≤%35 olmakla birlikte, bir kısmının EF'si %35-50 arasındadır. Plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm ve kardiyovasküler nedenli hastaneye yatış birleşik sonlanım noktası göz önüne alındığında %14 risk azalması görülmüştür(23).

Beta bloker ajanlar klinik olarak stabil hastalarda düşük dozlarda başlanmalı, 2 haftadan kısa olmayan aralıklarla doz artırılarak hastanın tolere edebildiği en üst doza çıkılması amaçlanmalıdır (1). BB kullanan hastada halsizlik, sıvı retansiyonu, bradikardi görülebilmektedir. Ayrıca 2. veya 3. derece kalp bloğu, astım, akut kalp yetersizliği, semptomatik hipotansiyon durumlarında kullanılması önerilmemektedir (6).

2.9.2.3 Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri (MRA)

Bu grupta yer alan spironolakton ve eplerenon; aldosteron reseptörlerine bağlanarak inhibisyon yaparlar. Potasyum tutucu diüretik olarak bilinseler de bu inhibisyon sayesinde sodyum dengesinde olumlu etkileri vardır. ACEI ajanlar aldosteron salınımını geçici olarak azaltsa bile tedavisi uzun süren kronik hastalarda aldosteron düzeyi tedavi önceki seviyesine hızlıca geri dönmektedir. Bu nedenle NYHA sınıf II-IV , EF ≤%35, standart tedaviyi (ACEI, BB, diüretik) almakta olan hastalara MRA kullanımı önerilmektedir (6).

Aşağıda Tablo 9. da KY de kullanılan MRA dozları yer almaktadır(1).

Tablo 9. KY'de Kullanılan MRA Dozları

MRA	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu(mg)
Spironolakton	25 o.d	25-50 o.d
Eplerenon	25 o.d	50 o.d

o.d.: günde bir kez.

RALES çalışmasında EF <%35, NYHA III-IV, halen tedavi (ACEI, diüretik, digoxin) almakta olan hastalar spironolakton ve plaseboya randomize edilmiş.

Çalışma sonunda plaseboya kıyasla spironolakton kolunda total mortalitede %30, hastaneye yatışta %35 risk azalması ortaya çıkmıştır (24).

EMPHASIS-HF çalışmasında NYHA sınıf II , EF<%30 (QRS 130 msn den fazla ise EF<%35) olan kalp yetersizliği hastalarında eplerenon; kardiyovasküler nedenli ölüm ve KY nedeniyle hastaneye yatışı %27 azaltmıştır (25). Yapılan bir başka çalışma olan EPHESUS'da akut MI sonrasında LV disfonksiyonu ve kalp yetersizliği ile komplike olan hastalarda eplerenonun mortalite ve morbidite üzerine etkisi araştırılmıştır. Eplerenon alan hastalarda plaseboya göre tüm nedenli ölümlerde %15 azalma sağlanmıştır (26).

Aldosteron antagonistleri kullanıldığında sık görülen bir sorun hiperkalemi olmaktadır. Böbrek yetersizliği olan veya potasyumdan zengin gıdalar alan hastalarda bu durum daha sık görülmektedir. Bu ilaçlar serum kreatinini 2.5 mg/dL, serum potasyumu 5.5 mmol/L den fazla ise önerilmemektedir. Spironolakton kullanan hastaların %10-15' inde ağrılı jinekomasti görülemekte ve bu durumda eplerenona geçiş yapmak önerilmektedir(6).

2.9.2.4 Anjiotensin Reseptör Blokerleri (ARB)

ACEI'lerini öksürük, cilt reaksiyonu, anjioödem nedeniyle tolere edemeyen semptomatik veya asemtomatik EF <%40 hastalarda ARB'ler önerilmektedir. ARB'ler kardiyak remodelling üzerine olumsuz etkisi olan anjiotensinII'nin bağlandığı anjiotensin tip 1 reseptörünü bloke ederler.

Val-HeFT çalışmasında NYHA sınıf II,III ve IV hastalarda ACEI ile birlikte kullanılan valsartan, plasebo ile karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditeden oluşan kombine sonlanımı %13.2 azaltmıştır (27). Valsartan ile yapılan bir başka çalışma olan VALIANT'daakut MI sonrası LV disfonksiyonu olan hastalarda, valsartanın tüm nedenli mortalite için kaptoprilden aşağı olmadığı görülmüştür (28). CHARM-added çalışmasında ACEI ve BB alan hastalarda tedaviye kandesartan eklendiğinde KY nedeniyle olan yatışlarda %17, kardiyovasküler nedenli ölümlerde ise %16 oranında azalma izlenmiştir(29). Charm-alternative çalışmasında ACEI'i tolere edemeyen NYHA II-IV, EF≤%40 olan hastalarda kandesartan ve plasebo karşılaştırılmıştır. Kandesartan kolunda KY nedeniyle hastaneya yatış ve kardiyovasküler nedenli ölüm %23 oranında azalmıştır (30). OPTIMAAL çalışmasında MI sonrası KY gelişen hastalarda losartanınkaptoprile üstünlüğü

gösterilememiştir (31). ELITE II çalışmasına 60 yaş ve üstünde, NYHA II-IV, EF≤%40 olan hastalar alınmış, losartan ve kaptopril karşılaştırılmıştır. Ancak losartanın kaptopile üstünlüğü gösterilememiştir (32). HEAAL çalışmasında losartanın düşük dozu ile yüksek dozu karşılaştırılmış ve yüksek doz kullanan hastalarda kalp yetersizliği ile hastaneye başvurunun azaldığı ortaya çıkmıştır (33). ACEI'leri ile görülen hipotansiyon, hiperkalemi gibi yan etkiler ARB kullanılmasında da ortaya çıkmaktadır. Daha az sıklıkta olsa da anjioödem riski vardır. Aşağıdaki Tablo 10. da KY de kullanılan ARB'ler yer almaktadır (1).

Tablo 10. KY'de Kullanılan ARB'ler

ARB	Başlangıç dozu (mg)	Hedef dozu(mg)
Kandesartan	4 veya 8 o.d	32 o.d
Valsartan	40 b.i.d	160 b.i.d
Losartan	50 o.d	150 o.d

b.i.d.: günde iki kez; o.d.: günde bir kez.

2.9.2.5 Diüretikler

Kalp yetersizliği sendromunda ortaya çıkan birçok belirti ve bulgunun nedeni su ve sodyum tutulumuna bağlı vasküler ve ekstravasküler alandaki artmış volümdür. Diüretik tedavi ile birlikte sodyum ve su dengesinde ortaya çıkan olumlu etkinin sonucunda LV dilatasyonunda, mitral yetersizliğinde, duvar stresinde düzelme ve subendokardiyaliskemide iyileşme görülmektedir. Kısa dönemli klinik çalışmalarda tedaviye başladıktan bir süre sonra juguler venöz basınçta, akciğer konjesyonunda, periferik ödemde, vücut ağırlığında azalma görülmüştür. Orta dönem çalışmalarda diüretiklerle beraber kardiyak fonksiyonlarda, semptomlarda ve egzersiz toleransında iyileşme olduğu göze çarpmıştır. Bugüne kadar KY hastalarında uzun dönemli bir çalışma yapılmadığı için diüretiklerin morbidite ve mortalite üzerine etkileri yeterince bilinmemektedir (6).

2.9.2.5.1 LoopDiüretikler

Loop diüretikler henle kulpunun çıkan kolundaki Na^{+}-K^{+}-$2Cl^{-}$ kotransporterı geri dönüşümlü olarak inhibe ederek su ve sodyum atılımı yaparlar. Loop diüretikler ayrıca venödilatör etki ile sağ atriyal ve pulmoner kapiller kama basıncını azaltırlar. Bu grupta yer alan furosemidin oral biyoyararlanımı %40-70 iken, bumetanide ve torsemidin ise %80 'in üzerindedir (6). Konjesyon bulguları olan KY hastalarında loop diüretikler semptomatik iyileşme için kullanılırlar. Diüretik direnci olduğu düşünülen hastalarda iv form tercih edilerek, yüksek doz kullanılarak veya diğer grup diüretiklerle kombinasyon yapılarak etkin diürez sağlanabilir. Düşük EF'li hastalarda ACEI/ARB, BB ve MRA ile birlikte kullanılmalıdırlar. Hastanın diüretik ihtiyacı sıvı yüküne göre ayarlanmalı övolemik hastada ilaç kesilmelidir. Hastalara verilecek eğitimle günlük kilo takibine ve semptom durumuna göre diüretik dozunu kendileri ayarlamaları sağlanabilir (1).

Aşağıda Tablo 11.de KY'de kullanılan loop diüretiklerin önerilen kullanım dozları gösterilmiştir(1).

Tablo 11.KY'de Kullanılan Loop Diüretikler

Diüretik	Başlangıç Dozu(mg)	Günlük Genel Dozu(mg)
Furosemide	20-40	40-240
Bumetanide	0,5-1,0	1-5
Torasemide	5-10	10-20

2.9.2.5.2 Tiyazid Diüretikler

Tiyazid diüretikler Henle çıkan kolunun kortikal kısmındaki ve distal tübüldeki Na^{+}-Cl^{-} transportunu inhibe ederler. Tiyazid kullanımı ile hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperkalsemi sık görülmektedir. Ürikasit düzeyini arttırabilirler. Tiyazid diüretiklerin etkinliği GFR < 30 ml/dk olduğunda yetersizdir.

Aşağıda Tablo 12.de KY'de kullanılan tiyazid diüretiklerin önerilen kullanım dozları gösterilmiştir (1).

Tablo 12.KY'de Kullanılan Tiyazid Diüretikler

Tiyazidler	Başlangıç dozu (mg)	Günlük Dozu(mg)
Bendroflumetiyazide	2,5	2,5-10
Hidroklorotiyazide	25	12,5-100
Metolazon	2,5	2,5-10
İndapamid	2,5	2,5-5

2.9.2.5.3 Potasyum Tutucu Diüretikler (Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri)

Spironolakton ve eplerenon, sentetik mineralokortikoid reseptör antagonisti olup distal tübülde Na^+/K^+değişimini engelleyerek potasyum tutulmasına, su ve sodyum atılmasına neden olurlar. Spironolakton, antiandrojenik ve progesteron benzeri etki ile erkeklerde jinekomasti ve impotansa; kadınlarda ise menstrual düzensizliklere yol açabilir. Eplerenonun reseptör selektivitesi spironolaktondan daha fazla olduğu için bu yan etkiler daha az görülür. Bu ilaçların kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye asıl faydaları aldosteronun bu sistem üzerindeki yıkıcı etkilerini antagonize etmelerinden kaynaklanmaktadır (6).

Aşağıda Tablo 13.de KY'de kullanılan potasyum tutucu diüretiklerin önerilen kullanım dozları gösterilmiştir (1).

Tablo 13. KY'de Kullanılan Potasyum Tutucu Diüretikler

Potasyum-tutucu diüretikler	+ ACEi/ARB -ACEi/ARB	+ ACEi/ARB -ACEi/ARB
Spironolakton/eplerenon	12,5-25 50	50 100-200
Amilorid	2,5 5	5-10 10-20
Triamteren	25 50	100 200

2.9.2.5.4 Arginine Vasopressine (AVP) Antagonistleri

Kalp yetersizliği hastalarında yükselmiş arginine vasopressine seviyeleri artmış sistemik vasküler dirence ve pozitifsu dengesine neden olur. AVP'nin hücresel etkileri V_{1a}, V_{1b}, V_2olmak üzere bu 3 reseptör ile gerçekleştirilir. V_{1a} reseptör blokajı ile AVP'nin periferik vasküler düz kaslardaki vazokonstrüksiyon etkisi ortadan kalkar. V_2 reseptör antagonistleri de toplayıcı tübüllerdeki aquaporin kanallarını inhibe ederek su geri emilimini engellerler. Kombine V_{1a}/V_2antagonistleri sistemik vasküler dirençte azalma ve KY'de meydana gelen dilüsyonel hiponatremide düzelme sağlarlar. Tolvaptan, lixivaptan, satavaptan selektif V_2 blokajı yaparken, konivaptan non-selektif V_{1a} ve V_2 blokajı yapar. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç İdaresi'nin (FDA) hipervolemik/övolemik hiponatremisi olan kalp yetersizlikli hastalarda kullanılmasını onayladığı ajanlar konivaptan ve tolvaptandır. EVEREST çalışmasında kalp yetmezliği ile yatırılan hastalarda tolvaptan ve plasebo karşılaştırılmıştır. Tolvaptan ile ödem, hiponatremi, vücut ağırlığı, dispnede anlamlı düzelme görülmüştür ancak mortalite ve KY ile yatışta fark görülmemiştir (34).

2.9.2.6 Anjiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü(ARNI)

Yeni tedavi seçeneği olarak ortaya çıkan, sakubitril ve valsartan içeren ARNI; RAAS ve nötral endopeptidazlar üzerine etkilidir. Sakubitril, neprilisini inhibe eder. Neprilisin ise natriüretik peptidler (ANP,BNP,CNP), anjiotensin II, bradikinin, adrenomedüllin gibi vazoaktif peptidlerin yıkılmasında rol alır. Neprilisinin inhibe edilmesiyle beraber bu aktif peptidlerin kan düzeyleri artarak başta cGMP artışına ve sonrasında diürez, natriürez, miyokardiyal gevşeme, anti-remodelling gibi olumlu etkilere yol açarken diğer taraftan valsartanın anjiotensin reseptör blokajı etkisiyle birlikte vazokonstrüksiyonda düzelme, su ve sodyum tutulmasında azalma, miyokardiyal hipertrofide geri dönüş gibi olumlu sonuçlar meydana gelir.

ARNI ile yapılan PARADIGM-HF çalışmasına semptomatik, NYHA sınıf II-IV, EF≤ %40 olan hastalar alınmış ve ARNI ile enalapril karşılaştırılmıştır. Çalışma ARNI lehine olumlu sonuçlar nedeniyle erken sonlandırılmıştır. ARNI ile enalaprile göre kardiyovasküler mortalite ve ve KY nedeniyle hospitalizasyonda istatiksel olarak anlamlı %20 azalma sağlanmıştır. Ayrıca KY nedeniyle olan fiziksel kısıtlamalarda ve semptomlarda azalmaya bakıldığında ARNI, enalaprile üstündür. Anjioödem, ARNI kullananlarda daha fazla görülmüştür. Anjioödem riskini

azaltmak için ACEI kesildikten en az 36 saat sonra ARNI başlanması önerilmektedir (35).

2.9.2.7 I_f kanal inhibitörü: İvabradin

İvabradin, sinüs nodundaki I_f kanallarını inhibe ederek kalp hızını düşürdüğünden sadece sinüs ritmindeki hastalarda kullanılmalıdır. SHIFT çalışmasına semptomatik kalp yetersizliği olan EF ≤%35, sinüs ritminde ve kalp hızı ≥70 atım/dk, son 1 yılda KY ile hastaneye başvuran, BB, ACEI/ARB, MRA, tedavisi alan hastalar dahil edilmiştir. Plasebo ile ivabradin karşılaştırılmıştır. Birincil birleşik sonlanım noktası olan kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatışlar ivabradin alan grupta %18 daha düşük görülmüştür(36). Ayrıca ivabradin semptomatik, EF ≤%35, sinüs ritminde istirahat kalp hızı ≥70 atım/dk, ACEI/ARB ve MRA kullanan, BB tolere edemeyen veya kontrendikasyonu olan hastalarda da önerilmektedir (1).

2.9.2.8 Hidralazin-İsosorbid Dinitrat (H-ISDN)

Bu ilacın sabit doz kombinasyonunun DEF-KY hastalarında kullanılmasını öneren sağlam kanıtlar yoktur. Klinik faydayla ilgili kanıtlar KY tedavisinde ACEI veya beta blokerin henüz kullanılmadığı zamanda yapılan küçük bir randomize klinik çalışmadan gelmektedir (1). Düşük EF'li, NYHA III-IV ve geleneksel KY tedavisine eklenen H-ISDN ile Afrika'lı siyahi hastalarda mortalitede ve KY nedenli hastaneye yatışlarda azalma görülmüştür (37).

2.9.2.9 Digoxin

Digoxin Na^+-K^+-ATPase pompasını inhibe eder. Miyozitlerde sarkolemmal pompanın inhibisyonu hücreiçi Ca^{++}artışına ve kardiyak kontraktilite artışına yol açarken, vagal afferentlerde ise digoxin aktivite artışına yol açarak kalp hızının azalmasını sağlar. Digoxinin yan etkileri arasında kardiyak aritmiler, bloklar,ektopik atımlar, reentren aritmiler sık görülür. Görme bozuklukları, konfüzyon, oryantasyon bozuklukları, bulantı, kusma, iştahsızlık diğer yan etkilerdir. Serum digoxin düzeyi 1 ng/mL'nin altında olmalıdır. Özellikle yaşlı, böbrek testleri bozuk, vücut kütlesi yetersiz kişilerde daha dikkatli olunmalıdır. Toksik etkiler genelde serum düzeyi 2 ng/mL'nin üzerinde görülse de hipomagnezemi ve hipokalemi durumlarında daha

düşük serum seviyelerinde de görülebilirler (6). KY hastalarında digoxin ile yapılan DIG çalışmasında mortalite faydası gösterilememiş olsa da hastaneye yatışları ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesini anlamlı olarak azaltıştır (38).

2.9.2.10 Oral Antikoagülanlar(OAK) ve Antiplatelet Tedavi

Atriyal fibrilasyonu olanlar dışında düşük veya korunmuş EF'li hastalarda antikoagülan tedavinin aspirin veya plaseboyla karşılaştırıldığında mortalite/morbiditeye faydası gösterilmemiştir. Benzer şekilde antiplatelet tedavilerin koroner arter hastalığı olmayan KY hastalarında kullanılması özellikle yaşlı hastalarda gastrointestinal kanamalara risk oluşturması nedeniyle faydasızdır (1). Baskılanmış LV fonksiyonlarına bağlı genişlemiş kalp boşluklarında staz meydana geldiği ve bunun sonucunda artmış trombüs riski olduğuna inanılır. KY ve AF'nin beraber bulunduğu hastalarda antikoagülan tedavi yaklaşımı kanama ve inme riskleri değerlendirilerek bireyselleştirilmelidir. Bunun yanında sistemik veya pulmoner emboli öyküsü, inme veya geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda varfarin tedavisi akılda bulundurulmalıdır (6).

2.9.2.11 Antiaritmik ilaçlar

Atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği hastalarında görülen en sık aritmidir. AF, KY semptomlarını kötüleştirebilir ve tromboembolik olay sıklığını arttırabilir (6). Kronik KY ve AF öyküsü olan hastalarda ritm kontrol (farmokolojik veya elektriksel kardiyoversiyon) stratejisinin ventrikül hız kontrolü stratejisine kardiyovasküler nedenlerle ölümleri azaltma açısından üstünlüğü gösterilmemiştir (39).

Amiodaron ve dofetilid haricindeki birçok antiaritmik ilacın negatif inotropik ve proaritmik etkisi vardır. Sınıf III antiaritmik ilaç olan amiodaron supraventriküler ve ventriküler aritmilerde etilidir. Amiodaron, sinüs ritmini sağlamada, idame ettirmede ve AF'nin elektriksel kardiyoversiyon başarısını yükseltmede tercih edilen ilaçtır. Amiodaron, serum fenitoin ve digoxin seviyelerini arttırabilir, varfarin kullananlarda INR düzeyini yükseltebilir. Yan etkiler olarak hipo/hipertroidi, pulmoner fibrozis, hepatit görülebilir. Antiaritmik ilaçların LV disfonksiyonu olanlardaki proaritmik etkilerinden ötürü aritmi tedavisinde tek başına veya amiodaron ile kombine olacak

şekilde implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) kullanılması tercih edilebilir (6).

2.9.2.12 İnotrop –İnodilatör İlaçlar

İnotropik ve inodilatör ilaçlar cAMP aracılığıyla kardiyak atım volümünü arttırırken, pulmoner kapiller kama basıncını da düşürürler. Bu ilaçlar klinikte kısa süreli kullanılsalar bile hipotansiyon, atriyal ve/veya ventriküler aritmiler gibi yan etkiler ortaya çıkarabilmekte, artmış hastane içi ve uzun dönem mortaliteye neden olmaktadırlar. KAH olan hastalarda azalmış koroner perfüzyonu ve artmış miyokard oksijen talebi nedeniyle daha dikkatli olunmalıdır. Bu ilaçların kullanımına azalmış EF, düşük kan basıncı (TA<90 mmHg), organ hipoperfüzyonunu gösteren ikincil durumlarda (bilinç değişikliği, azalmış idrar çıkışı gibi) başvurulmalıdır.

Dopamin, hem adrenerjik - dopaminerik reseptör agonisti görevi yapar hem de norepinefrin alımını inhibe eder. ≤ 2µg/kg/dk altındaki dozlarda renal, splahnik ve serebral dilatasyon yapar, natriürezi arttırır. 2-10 µg/kg/dk dozlarda artmış norepinefrin salınımına yol açarak inotropide artışa ve vazokonstrüksiyona neden olur. 10 -20 µg/kg/dk gibi yüksek dozlar alfa adrenerjik agonist etki ile periferal ve pulmoner vazokonstrüksiyon yaparak ekstremite ve uç organ iskemisine yol açabilir. Hipotansif kalp yetersizliğinde, kardiyojenik şokta kan basıncını düzeltmek ve kardiyak debiyi arttırmak için uygun ajan olarak kullanılır (40).

Dobutamin, artmış mortalite kanıtına rağmenAvrupa ve Birleşik Devletler'de en sık kullanılan pozitif inotrop ilaçtır. İnfüzyon başlandıktan 24-48 saat içinde taşiflaksi gelişmekte ve ilaç etkisi azalmaktadır. İnfüzyon ile beraber BB kullanılması yarışmalı antagonizmaya neden olarak yüksek doz ilaca gereksinim ortaya çıkarmaktadır. Semptomlar, hemodinamik takip ve diüreze dikkat edilerek infüzyon dozu 15-20 µg/kg/dk'ya kadar çıkılabilir. Yan etkileri hipotansiyon, atriyal ve ventriküler aritmiler, miyokardiyal iskemidir (40).

Levosimendan, miyoflamanların kalsiyum duyarlılığını fazlalaştırarak kardiyak kontraktiliteyi arttırır, vasküler düz kaslardaki potasyum kanallarını aktive ederek periferik vazodilatasyon sağlar. Böylece pozitif inotropik etki yaparken kalbin ön ve ard yükünü azaltmış olur. İnfüzyon öncesi yükleme yapılmalıdır. Vazodilatasyon etkisi nedeniyle hipotansif olgularda tek başına verilmemelidir. Aktif metabolitinin

uzun yarıömrü nedeniyle infüzyon bittikten günler sonra bile levosimendanın etkisi devam etmektedir(40).

Fosfodiesteraz (PDE) IIIa enzim inhibitörleri, cAMP yıkılmasını engelleyerek hücre içi kalsiyumu arttırırlar. Bunun sonucunda kardiyak kasılmada artış sağlarken periferik düz kaslarda gevşemeye neden olurlar. İnotropik etkinin yanında arterial ve venöz dilatasyon etkisi de böylece sağlanmış olur. Bu nedenle inodilatör ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Bu grupta amrinone, milrinone ve enoximone yer almaktadır (40).

2.9.2.13 Vazopressör İlaçlar

Vazopressör ilaçlar santral organ perfüzyonunun bozulduğu belirgin hipotansiyonu olan olgularda kullanılmalıdır. Norepinefrinin güçlübeta$_1$ ve alfa$_1$ reseptör agonist etkisivarken beta$_2$reseptör agonist etkisi daha zayıftır. İnotropik etkisi daha geri plandayken vazopressör etkisi dikkat çeker. Bu nedenle tansiyonu yükseltmek için kullanırken uç organların perfüzyonunu bozabilir ve doku nekrozuna da yol açabilir (40).

2.9.3 Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Semptomatik Kalp Yetersizliğinde Cihaz Tedavisi

2.9.3.1 İmplante Edilebilen Kardiyoverter-Defibrilatör (ICD)

Kalp yetersizliği bulunan ve hafif derecede semptomları olan hastaların büyük bir kısmında aniden ve beklenmedik zamanda ölüm meydana gelmektedir. Bu ölümler ventriküler aritmiler, bradikardi ve asistol nedeniyle olabileceği gibi koroner, serebral ve aortik olaylar nedeniyle de olabilmektedir. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ile ani ölümlerin yıllık oranları azaltılsa da aritmik olaylar olduğunda bu tedaviler yetersiz kalmaktadır. Bazı antiaritmik ilaçlar taşiaritmi ve ani ölüm sayılarını azaltsa da tüm mortaliteyi azaltmak bir yana arttırmaktadırlar. Bu noktada öne çıkan ICD'ler bradikardiyi önlemede ve ölümcül aritmileri tanıyıp tedavi etmede etkindirler (1).

2.9.3.1.1 Ani Kardiyak Ölümden Sekonder Koruma Amaçlı ICD

Amiodaron ile karşılaştırıldığında ICD'ler kardiyak arrest sonrası hayatta kalanlarda ve semptomatik ventriküler aritmi geçmişi olanlarda mortaliteyi azaltmışlardır. Bu sebeple beklenen ömrün 1 yıldan uzun olduğu hastalarda EF kriterine bakmadan sekonder koruma amacıyla ICD implante edilmelidir.

2.9.3.1.2 Ani Kardiyak Ölümden Primer Koruma Amaçlı ICD

ICD tedavisi; ani kardiyak ölümden primer koruma amacıyla iskemik olmayan dilate KMP'li veya MI sonrası en az 40 gün geçmiş, EF≤ %35 ölçülen, NYHA sınıf II-III semptomatik, kılavuzun önerdiği KY ilaç tedavisini en az 3 ay alan ve en az 1 yıl yaşam beklentisi olan hastalara önerilmektedir (1). Öte yandan iki klinik çalışmada MI sonrasında 40 gün içinde ICD implante edilmesinin faydalı olmadığı gösterilmiştir (41, 42). Bu çalışmalardaki hastalarda ani ölümler azalmış olsa da aritmik olmayan ölümlerdeki artış nedeniyle bu fayda dengelenmiştir. NYHA sınıf IV, ilaç tedavisine dirençli semptomlara sahip, CRT, ventrikül destek cihazı ve kalp nakline aday olamayan hastalar kısıtlı yaşam beklentisi olan grupta yer alırlar ve çoğunlukla kalbin pompa fonksiyonunun yetersizliğinden ölürler. Bu nedenle bu hastalarda ICD tedavisi önerilmez (1). Kalp yetersizliğinin ilerlediği vakalarda hasta ile de konuşarak ilgili kalp ekibi tarafından ICD'nin fonksiyonlarının devre dışı bırakılması tartışılabilir. Net olmayan başka bir konu ise ICD bulunan ancak hiç şok tedavisi almayan bir kişinin ihtiyaç olduğunda yeni batarya replasman kararının verilmesidir (1).

MADIT-II çalışmasına MI öyküsü olan, EF≤%30, 1232 hasta alınarak medikal tedavi veya ICD kollarında randomize edilmişlerdir. Ortalama 20 ay sonunda ICD implante edilen hastalarda mortalite %31 istatiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, EF, NYHA sınıf ve QRS süresi gibi alt gruplara göre bakıldığında da ICD'nin benzer olumlu etki ortaya koyduğu izlenmiştir (43).

DEFINITE çalışmasında iskemik KMP olmayan, EF≤ %35, NYHA sınıf I-III hastalar alınmıştır. Medikal tedavi ile ICD implante edilen hastalar karşılaştırıldığında, ICD kolunda aritmik olaylara bağlı ölümlerde anlamlı azalma sağlansa da total mortalitede anlamlı azalma sağlanmamıştır (44).

Bu alanda yapılan başka bir çalışma olan SCD-HeFT ‘e NYHA sınıf II-III, EF≤ %35, iskemik KMP olan ve olmayan, KY tedavisi almakta olan hastalar dahil edilmiştir. Hastalar plasebo, amiodaron ve ICD kollarına ayrılmışlardır. Amiodaron kolunda plasebo ile benzer ölüm oranları görülmüş ancak ICD kolunda ise bunlara kıyasla %23 mortalite yararı ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar iskemik olan ve olmayan gruplarda fark etmemiştir (45).

Öte yandan iskemik KMP olmayan hastalarda yapılan DANISH çalışmasında 1116 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmada KY medikal tedavisi alan hastaların bir kısmına ICD implante edilmiştir. Ortalama 5.6 yıl sonunda primer koruma amaçlı ICD takılan hastalarda herhangi bir nedenle olan ölümler daha az olmasına rağmen istatiksel anlamlılık kazanmamıştır. Sonuç itibari ile diğer çalışmalardan farklıdır.(46)

2.9.3.2 Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi (CRT)

Kardiyak resenkronizasyon terapisinin seçilmiş uygun hastalarda kalp işlevlerini, semptomları, hastanın genel durumunu iyileştirdiği, mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Kardiyak resenkronizasyon terapisi; EF≤ %35, sinüs ritminde, NYHA sınıf II,III ve IV semptomatik, QRS süresi ≥ 130 msn, EKG’de sol dal bloğu bulunan veya bulunmayan, optimal medikal tedaviyi alan hastalara önerilmektedir(1).

MIRACLE çalışmasına, orta ve ileri evre KY semptomları olan, EF ≤%35, QRS süresi ≥130 ms hastalar dahil edilmiş. CRT ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve hastaların KY ilaç tedavisine devam edilmiş. CRT kolundaki hastalarda yaşam kalite skorunda, NYHA sınıfında, 6 dakika yürüme testinde ve EF de anlamlı olumlu etki görülmüş. Hastaneye yatışlar ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesi belirgin olarak azalmış (47).

CARE HF çalışmasına NYHA sınıf III-IV, EF≤%35, ventriküler senkron bozukluğu olan, QRS≥ 120 ms, standart KY tedavisini alan hastalar dahil edilmiştir. Bir gruba kardiyak resenkronizasyon uygulanmış, diğer gruba yalnız ilaç tedavisi verilmiştir. Ortalama 29.4 ayın sonunda primer son noktalar olan herhangi bir nedenle ölüm,

hastaneye yatış, majör kardiyovasküler olay sıklığı CRT kolunda %37 anlamlı olarak azalmıştır. Total mortalite de %36 azalmıştır(48).

COMPANION çalışmasına NYHA sınıf III-IV, QRS ≥120 ms, optimal medikal tedavi alan hastalar kabul edilmiş. Hastalar, yalnız ilaç tedavisi verilen, ilaç verilen ve CRT-Pacemaker(CRT-P) implante edilen, ilaç verilen ve CRT-Defibrilatör(CRT-D) implante edilen olmak üzere 3 kola randomize edilmişlerdir. Birincil sonlanım noktası olan herhangi bir nedenle hastaneye yatışa veya ölüme kadar geçen süre değerlendirildiğinde yalnız ilaç alan gruba göre CRT-P kolunda %19, CRT-D kolunda ise %20 anlamlı risk azalması görülmüştür (49).

MADIT-CRT çalışmasına NYHA sınıf I-II, EF≤%30, QRS ≥130 ms, iskemik olan ve olmayan KY hastaları alınmıştır. Hastalar, ICD ve CRT-D kollarına ayrılarak ölüm ve ölümcül olmayan KY nedenli olaylar araştırılmıştır. Ortalama 2.4 yıl sonunda CRT-D kolunda %34 rölatif risk azalması görülmüştür. Alt gruplara bakıldığında iskemik olan ve olmayan hastalar da fayda görmüştür. Daha çok faydayı ise kadınlar , QRS süresi ≥ 150 ms olanlar ve sol dal bloğu (LBBB) olan hastalar görmüştür. Ayrıca CRT kolunda LV hacmi ve EF için bakıldığında olumlu sonuçlar çıkmıştır(50) .

CRT implante edilen hastalarda atriyum ile ventrikül arasında veya ventriküller arasındaki intervali optimize etmek için ekokardiyografik veya elektrokardiyografik kriterler, kan basıncı yanıtı gibi ölçümler kullanılsa da bunların geçerliliği kesin değildir (1).

2.9.4. Mekanik Dolaşım Desteği (MCS) ve Kalp Transplantasyonu

Kalp yetersizliği ister akut isterse de kronik olsun semptomları medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda bozulmuş ventikülü boşaltmak ve uç organ perfüzyonunu sağlamak için mekanik dolaşım desteği kullanılmaktadır. Akut kardiyojenik şokta olan hastalarda ekstrakorporeal sistemler tercih edilirken, medikal tedaviye dirençli kronik hastalarda implante edilen sol ventrikül destek cihazı (LVAD) tercih edilmektedir.

Son dönem kronik KY hastalarında kalp transplantasyonu sınırlı bir seçenektir. Bu hastaların sayısı gün geçtikçe artmakta, organ bağışı yapanların sayısı yetersiz

kalmakta ve sonuç olarak nakil listesinde bekleme süreleri uzamaktadır. Güncel veriler nakil listesinde bekleyen ve bu aşamada LVAD implante edilen hastaların yaşam sürelerinin uzadığıdır. Başlangıçta nakile kadar köprü amacıyla kullanılan bu MCS cihazları ve sürekli akım LVAD'lar zamanla nakil listesinde uzun süre bekleyen veya nakile uygun olmayanlarda son dönem tedavisi amacıyla kullanılır hale gelmiştir. LVAD implante edilen nakile uygun olmayan hastalarda 1 yıllık sağ kalım oranları %80 ve 2 yıllık ise %70 bulunmuştur. Gelişen teknolojiye rağmen bu cihazlara ait kanama, tromboemboli, pompa trombozu, enfeksiyon, cihaz arızası gibi komplikasyonlar uzun dönem sonuçları etkilemektedir (1).

Aşağıdaki Tablo 14.de Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kalp yetersizliği kılavuzuna göre sol ventrikül destek cihazına uygunluk için kriterler yer almaktadır.

Tablo 14. Sol Ventrikül Destek Cihazına Uygunluk Kriterleri

Optimal medikal ve cihaz tedavisine rağmen 2 aydan uzun süredir yaygın kalp yetersizliği semptomları ile birlikte aşağıdakilerden birinin olması
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%25, ve eğer ölçülebilirse zirveVO2 <12 mL/kg/dak olması
Herhangi bir belirgin neden olmadan son 1 yıl içinde kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye 3 veya daha fazla sayıda yatmış olmak
Pozitif inotropik desteğe bağımlı olmak
Perfüzyonda azalma ile birlikte ventrikül dolum basıncının az olmamasına rağmen uç organ işlevlerinde ilerleyici bozulma olması (kötüleşen karaciğer ve böbrek fonksiyonları) (pulmoner arter kama basıncı ≥20 mmHg ve sistolik kan basıncı 80-90 mmHg veya kardiyak indeks ≤2 L/dk/m^2)
Yaygın sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu ve ileri triküspit kapak yetmezliği olmaması

Son dönem kalp yetersizliği hastaları için kalp transplantasyonu umut verici tedavi seçeneğidir. Kalp nakli geleneksel ilaç tedavisine kıyasla sağ kalımı, egzersiz kapasitesini, hayat kalitesini belirgin olarak iyileştirmektedir. Nakil yapılan

hastalarda uzun dönemde immünsüpresif tedaviye bağlı komplikasyonlar, enfeksiyonlar, hipertansiyon, böbrek bozukluğu, maligniteler ve koroner arter vaskülopatisi meydana gelebilmektedir.

Aşağıdaki Tablo 15.de Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016 kalp yetersizliği kılavuzuna göre kalptransplantasyonu endikasyon ve kontrendikasyonları yer almaktadır(1).

Tablo 15. Kalp Transplantasyonu Endikasyon ve Kontrendikasyonları

Değerlendirmeye alınacak hastalar	Yaygın semptomatik son evre KY, kötü prognoza sahip, alternatif tedavi seçeneği olmayan hastalar Motive olmuş, bilgilendirilmiş, duygusal olarak stabil hastalar. Postoperatif dönemde uygulanacak yoğun tedaviyi tolere edebilecek hastalar.
Kontrendikasyonlar	Aktif enfeksiyon Yaygın periferik arter veya serebrovasküler hastalık olması İlaçlara rağmen geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon olması Kanser Geri dönüşümsüz böbrek hasarı(Kreatin kl<30 mL/dk) Çoklu organ tutulumu olan sistemik hastalıklar Kötü prognoza sahip ko-morbiditeler Nakil öncesi VKİ >35 kg/m^2 Alkol ve ilaç alışkanlığı Psikososyal desteğin yetersiz olması

2.10 Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliği ve Anemi

Kalp yetersizliği, beraberinde birçok sağlık sorununun eşlik ettiği bir klinik sendromdur. Koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı sıklıkla eşlik etmektedir. Son 10 yılda dikkati çeken başka bir komorbid durum da demir eksikliği ve anemidir. DEF-KYve KEF-

KYhastalarında yaygın olarak bulunması, KY prognozunda önemli rol alması demir eksikliği ve anemi tedavisinin önemini arttırmıştır. Bu nedenle demir eksikliği ve anemi tedavisi 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği kalp yetersizliği kılavuzunda tedavi hedefleri arasına girmiştir(51).

2.10.1 Demir Eksikliği ve Anemi Tanımı – Prevalansı

Dünya sağlık örgütü (WHO) anemiyi hemoglobinin erkekte <13 g/dL, kadında <12 g/dL olması şeklinde tanımlamıştır. KY hastalarından oluşan yaklaşık 150 bin kişilik bir metaanalizde anemi prevalansı %37 bulunmuştur (52).

Demir eksikliğinin dünya üzerinde 2 milyardan fazla insanı etkilediğisaptanmıştır(53). Sık görülen bir problem olması nedeniyle yapılan bir çalışmada kronik KY hastalarında demir eksikliği prevalansı Avrupa'da %50 civarında iken bu oran Asya nüfusunda %61 e kadar çıktığı görülmüştür (54). Bu değişen sonuçlar nedeniyle anemi görülmeden de tek başına demir eksikliği görülebileceği hipotezi ortaya atılmıştır. Yapılan bir çalışma ile gösterilmiş ki hastaların %50'sinde demir eksikliği ortaya konmuş iken ancak %28.3'ünde anemi olduğu görülmüştür(55). Başka bir çalışmada ise anemisi olanların %57'sinde, anemisi olmayanların ise %32'sinde demir eksikliği olduğu bulunmuştur (56). Başka bir çalışmada da bakılan periferik kanda demir eksikliği bulunmayan ancak anemisi olan hastalara kemik iliği biyopsisi yapıldığında hastaların %73'ünde kemik iliğinde demir eksikliği olduğu görülmüştür (57). Anemiden bağımsız olarak demir eksikliğinin bulunduğu hastalarda bulunmayanlara göre mortalitenin 4 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (58). Yine demir eksikliğinin kalp yetersizliği hastalarında semptomları kötüleştirdiği, egzersiz kapasitesini azalttığı, yaşam kalitesini bozduğu görülmüştür. Bu nedenle anemi olmasa da demir eksikliğinin değerlendirilmesive varsa tedavi edilmesi gerekmektedir. Toplumda demir eksikliği tanısı koymak için kullanılan ferritin alt sınır değeri 30 µg/L dir (59, 60). Bunun yanında ferritinin bir akut faz reaktanı olduğu ve infalamasyon durumlarında yükseldiği bilinmektedir. Bu sebeple kalp yetersizliğinde demir eksikliği tanısı için daha yüksek ferritin değeri 100 µg/L kullanılmaktadır (61).

KY hastalarında demir eksikliği tanı kriteri ferritin seviyesi <100 µg/L veya ferritin seviyesi 100-299 µg/L ise transferrin saturasyonunun (TSAT) <%20 olmasıdır. Diğer bir tanımlama da mutlak demir eksikliğinde ferritin seviyesi <100 µg/L ve

fonksiyonel demir eksikliğinde ise ferritin seviyesi 100-299 μg/L ise TSAT <%20 olması şeklinde yapılmıştır (62, 63).

TSAT = Serum Demiri / Total Demir Bağlama Kapasitesi (TIBC) şeklinde hesaplanmaktadır.

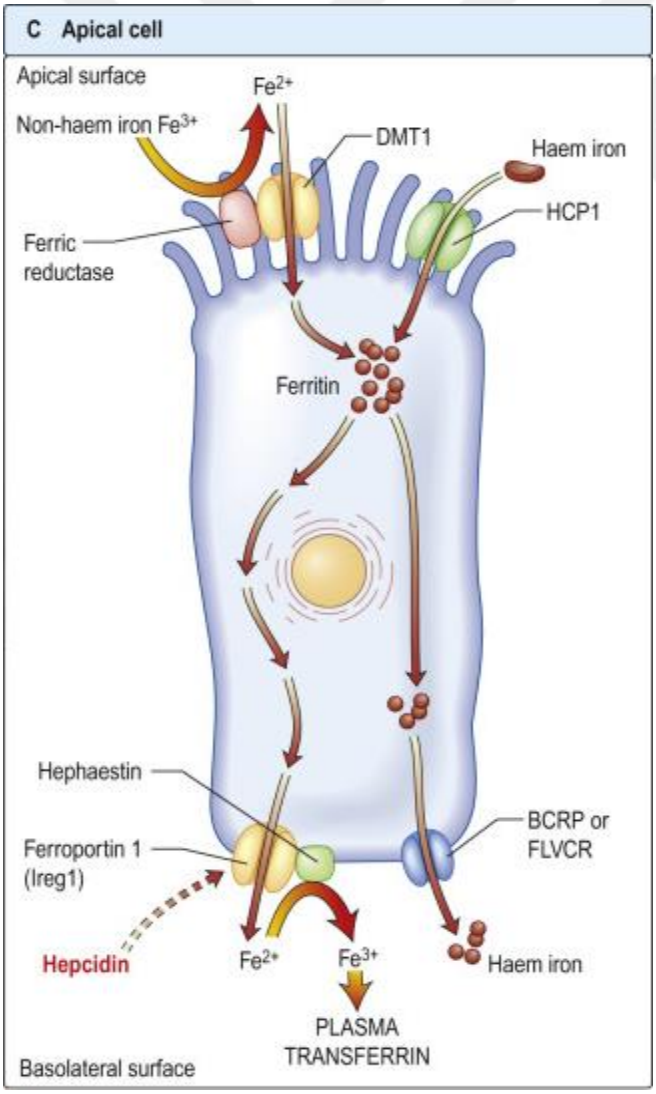
Mutlak demir eksikliğinde vücutta bulunan toplam demirin miktarında eksiklik vardır. Fonksiyonel demir eksikliğinde ise yeterli demir depolarına rağmen demirin dolaşıma geçirilmesinde, kan hücresi üretimi için kullanılmasında sorun vardır. Son zamanlarda çalışmalarda kullanılan çözünebilir (soluble) transferrin reseptörü (sTfR) de demir eksikliği tanısında kullanılmaktadır. Transferrin reseptörü demirin hücre içine alınmasını sağlayan membran proteinidir. sTfR düzeyi demir eksikliğinde artarken inflamasyon, enfeksiyon, kronik hastalıklar gibi durumlarda düzeyi etkilenmemektedir (64).

2.10.2 Demirin Absorbsiyonu - KY'de Demir Eksikliği ve Aneminin Oluş Mekanizması

Erişkin bir insanda yaklaşık 3-4 gr demir bulunmaktadır. Toplam miktarın 2/3 ü hemoglobinin yapısında(oksijen taşınması), kalanı ise miyoglobin (oksijen depolanması), sitokromlar, ferritin, transferrin ve hemosiderin içinde bulunmaktadır (65). Özellikle hemoglobinin ve miyoglobinin yapısında bulunması kalp kası ve iskelet kasının işlevleri için demirin önemini arttırmaktadır. Günlük alınan demir 15-20 mg olmakla beraber normal koşulda bunun ancak %10'u emilmektedir. Demir eksikliği veya gebelikte bu oran %20-30'a çıkabilmektedir. Günlük alınan demirin bir kısmı "non-hem" demir olup genelde tahıllardan temin edilir ve diğer yandan "hem" olarak alınan demir ise kırmızı ette bulunmaktadır. Hem demir, ferröz olarak bilinir ve simgesi Fe^{+2}'dir. Non-hem demirin çoğu ferrik demir olup simgesi Fe^{+3}'dir, az bir kısmı da ferröz demirdir. Hem demirin emilimi non-hem demire göre daha kolay olmaktadır. Demir emilimini etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Diyette fazla demir bulunması emilimi baskılamaktadır. İkinci olarak vücuttaki depo demir miktarıyla ilişkili olarak emilim düzenlenmektedir. Son olarak da kemik iliğinde olan eritropoezis barsaklardaki emilimi kontrol etmektedir. Bu mekanizmalar içinde çok miktarda hormon, enzim, nöromodülatör yer almaktadır. Diyetteki Fe^{+3} mide asidinin yardımı ve demir redüktaz ile Fe^{+2} 'ye redükte edilir. Fe^{+}2duodenumda enterosit içine divalan metal transporter 1 (DMT1) ile alınır. Enterosite alınan demirin bir

kısmı ferritin olarak enterositte depolanır ve barsak epiteli döküldüğünde bu şekilde demir kaybı yaşanmış olur. Enterositteki demirin büyük kısmı bazolateral membrandan ferroportin 1 aracılığıyla plazmadaki transferrine taşınır. Bu taşıma sırasında Fe^{+2}, hephaestin tarafından Fe^{+3} e dönüştürülür. Hepsidin ise enterositten transferine taşıma aşamasını kontrol eder ve yüksek hepsidin seviyelerinde demir transferi azalır. Son zamanda önemi anlaşılan hepsidin demir döngüsünde önemli yer tutmaktadır. İnce barsaktan demir alımını azaltır, makrofajlarda yıkımile oluşan demirin tekrar plazmaya verilmesini kısıtlar, hepatik depolardaki demirin dolaşıma geçmesine engel olur. Aşağıdaki şekilde demirin barsaktan emilerek plazmaya taşınması gösterilmektedir (66).

Şekil 1. Demirin barsaktan emilerek plazmaya taşınması(66).



KY'de hepsidin seviyeleri artması sonucunda, oral verilen demirin tedavide etkinliği olmadığı IRONOUT-HF çalışmasında gösterilmiştir (67).

Demir eksikliği ve aneminin meydana gelmesinde birçok etken rol almaktadır. Kalp yetersizliğinde inflamatuar sistemin aktivasyonun artması, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, KY de iştaha bağlı alım azlığı, gastrointestinal sistemden (GIS) olan gizli kan kayıpları, barsak duvarı ödemi nedeniyle GIS emiliminin yetersiz olması, hemodilüsyon, diyabet, kemik iliğinin baskılanması, böbrek yetersizliğinin olması, ilaç kullanımı etyolojide yer almaktadır (68). Normal şartlarda vücutta bulunan demir fizyolojik mekanizmalarla vücuttan atılmaz ancak barsak epitel hücrelerinin dökülmesi ve GIS'den olan gizli kayıplarla birlikte total demir miktarında azalma olabilmektedir. KY de aktive olan inflamatuar yanıt ile sadece hepsidin düzeyi artmaz, bunun yanında tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin (IL)-1, IL-6, IL-18 gibi sitokinlerde de artış görülür. Bu sitokinler böbreklerde eritropoetin sentezini baskılar, kemik iliğinde eritropoetin işlevini azaltır. Ayrıca KY hastalarında sık görülen kronik böbrek hastalığı sebebiyle böbrekte üretilen eritropoetin miktarında azalma olur ve bu durum anemi gelişmesine katkıda bulunur. KY'de sık kullanılar ACEI/ARB gurubu ilaçlar eritroid projenitör hücre gelişmesini baskılayarak, eritropoetin miktarını azaltarak yine anemi gelişmesine yol açarlar(51). Ayrıca proton pompa inhibitörleri, H_2 reseptör antagonistleri mide asidinin azalmasına yol açarak absorbsiyona uygun demir miktarında azalmaya yol açarlar (65). Demir metabolizmasının kontrolünde önemli pay sahibi olan hepsidinin sentezini boşalmış demir depoları, hipoksi ve inefektif eritropoez azaltırken; enfeksiyon ve inflamasyon zıt etki yapmaktadır (69).

2.10.3 Demir Eksikliği ve Anemi Tanısının Konması

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzunda yeni tanı kalp yetersizliği hastalarından rutin olarak hemoglobin ve demir eksikliği parametrelerinin araştırılması önermektedir. Daha önce bahsedildiği üzere anemi olmadan da demir eksikliği görülebildiği ve demir eksikliğinin düzeltilmesinin yaşam kalitesi ve semptomlara olan olumlu etkisi nedeniyle yeni tanı alan KY hastalarında demir parametreleri araştırılması faydalı olmaktadır. CONFIRM çalışmasında da kriter olarak alındığı için hemoglobini 15'in altında olan hastalarda ferritin ve TSAT düzeyi araştırılmalıdır. Anemi varlığında etyoloji için vitamin B12,

folat, periferik yayma, gaytada gizli kan bakılabilir ve gerektiğinde kemik iliği biyopsisi uygulanabilir (51).

KY hastalarında demir eksikliği tanı kriteri ferritin seviyesi <100 µg/L veya ferritin seviyesi 100-299 µg/L ise transferrin saturasyonunun (TSAT) <%20 olmasıdır. Diğer bir tanımlama da mutlak demir eksikliğinde ferritin seviyesi <100 µg/L ve fonksiyonel demir eksikliğinde ise ferritin seviyesi 100-299 µg/L ise transferrin saturasyonunun (TSAT) <%20 olması şeklinde yapılmıştır (62, 63).

Pek sık kullanılmamakla birlikte yeni bir fizyopatolojik tanım da Jankowska ve ark. tarafından yapılmıştır. Düşük hepsidin ve yüksek sTfR seviyeleri demir eksikliğini göstermektedir (69).

2.10.4 Demir Eksikliği Olan KY Hastalarında Prognoz

KY hastalarında birçok ek hastalık bulunmaktadır. Eşlik eden bu ko-morbideler hastalığın seyrini kötüleştirmekte, hastaneye yatışları arttırmakta, semptomları ve prognozu etkilemektedir. Ejeksiyon fraksiyonunda azalmayla birlikte kanın oksijen taşıma kapasitesinde azalma olması kalp kasını daha da zora sokmaktadır. DEF-KY'li ve demir eksikliği olan hastalarda azalmış aerobik kapasiteyi gösteren pik oksijen tüketiminde (peak VO_2) düşüş, egzersize yüksek ventilasyon yanıtı ($VE-VCO_2$ slope) ve azalmış 6 dakika yürüme testi (6MWT) mesafesi üç ayrı çalışmada gösterilmiştir (58, 70, 71). Bu nedenle KY hastalarında anemi ve demir eksikliği görülmesi prognozu olumsuz etkilemektedir. DEF-KY ve KEF-KY hastalarından oluşan bir çalışmada KY hastalarında %50 oranında saptanan demir eksikliğinin, NYHA sınıfı, NT-proBNP seviyesi, c reaktif protein (CRP) düzeyiile ilişkili, ayrıca mortaliteyi öngördürücü olduğu ortaya konmuştur (55, 56). Demir elementinin hemoglobin, miyoglobin, ve oksidatif zincirin yapısında olduğunu bilmek demirin yaşam döngüsünde ne kadar hayati rol oynadığını anlamamıza yardımcı olur. Bu şekilde demir eksikliğinde egzersiz kapasitesinde olan azalmayı açıklayabiliriz. FAIR ve CONFIRM çalışmalarında iv demir tedavisi verilen hastaların tedavi sonunda 6MWT, NYHA fonksiyonel sınıfı ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi anketinde olumlu sonuçlar alındığı görülmüştür(62, 63). Yine bu alanda OKONKO ve ark.nın yaptığı çalışmada demir eksikliğinin hemoglobinden bağımsız olarak artmış mortalite ve azalmış egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (58).

Kronik stabil DEF-KY hastalarından demir eksikliğini olanlarda düşük hepsidin seviyeleri gösterilmiştir (72). Dahası akut kalp yetersizliği olan hastaların %46'sında çok daha düşük hepsidin seviyeleri gösterilmiş ve düşük seviyenin kötü sonlanım ile ilişkili olduğu ortaya çıkmış (72, 73).

2.10.5 Demir Eksikliğinde Tedavi

Kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliği ve anemi tedavisinde oral demir, iv demir ve eritropoetin stimülan ajanlar(ESA) kullanılmış, bunların bazılarından olumlu sonuçlar alınırken bazıları ise kötü sonuçlar vermiştir.

Bu alanda yapılan çalışmalarda demir eksikliği hesaplanırken sıklıkla Ganzoni formülü kullanılmıştır(74).

Eksik Demir Miktarı = Vücut ağırlığı(kg) x [15-hastanın Hb (g/dL) değeri]x2.4 + 500(mg)

Bu formülde vücut kütle endeksi 25'in üzerinde olanlar için ideal vücut ağırlığı dikkate alınmıştır. İdeal vücut ağırlığı = 25 x Boy$(m)^2$olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hedeflenen Hb değeri de 15 g/dl alınmıştır.

2.10.5.1 Oral Demir Tedavisi

Ferröz sülfat sık kullanılan oral demir preparatı olmakla birlikte GIS yan etkileri, yiyecek ve ilaç etkileşimleri, barsak duvarı ödemi nedeniyle emiliminin yetersiz olması, tedavi süresinin uzun olması nedeniyle KY hastalarında uygun tedavi olmamaktadır (51).

Oral demir tedavisi ile yapılan büyük çalışma IRONOUT-HF çalışmasıdır. KY olmayan toplumda demir replasmanı ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada(75) TSAT ve ferritin bakımından oral ve iv kollarda benzer iyileşmenin olması oral demir tedavisi ile KY hastalarında çalışma yapılmasına teşvik etmiştir.

Ayrıca oral demirin ucuz ve kolay uygulanabilir olması da bu çalışma için etken olmuştur. IRONOUT-HF çalışmasına EF ≤ %40, NYHA sınıf II-III, ferritin 15-100 µg/L veya ferritin 100-299 µg/L ise TSAT <%20, erkeklerde Hb 9-15 g/dL kadınlarda Hb 9-13,5 g/dL kriterlerine göre 225 hasta alınmıştır. 16 hafta boyunca günde 2 doz 150 mg polisakkarid demir kompleksi veya plasebo verilmiştir. Hastalara başlangıçta, 8. ve 16. haftada Kansas Şehri Kardiyomiyopati anketi(KCCQ), 6MWT, kardiyo pulmoner egzersiz testi (CPET) yaptırılmış, NT-

proBNP değerlerine bakılmıştır. Çalışma sonunda CPET,6MWT, KCCQ için bakıldığında oral demir tedavisinin yararı gösterilememiştir. NT-proBNP ve ferritin açısından fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar KY hastalarında demir eksikliğinin oral demir tedavisi ile düzeltilmesini desteklememektedir (67).

2.10.5.2 İntravenöz Demir Tedavisi

Kalp yetersizliği hastalarında bu alanda yapılan çalışmaların çoğunda iv demir formları tercih edilmiştir. Demir dekstran ile anaflaktik reaksiyonlar bildirildiği için kullanımı kontrendikedir. Ferrik glukonat ise ratlarda karaciğer ve böbrek değerlerini arttırdığı yöndeki çalışma nedeniyle tercih edilmemektedir (76). Demir izomaltoz bu alandaki çalışmalarda pek kullanılmamıştır. Demir sükroz (IS), demir karboksimaltoz (FCM) ise üzerinde en çok durulan iki preparat olup büyük çalışmalarda kullanılmıştır.

Belli başlı çalışmaları tarihsel sırasıyla inceleyelim. Toblli ve ark.'nın 2007 de yaptığı çalışmada kronik kalp ve böbrek yetersizliğine sahip, NYHA II-III, Hb erkelerde <12.5g/dL kadınlarda < 11.5g/dL , TSAT<%20 veya ferritin <100 µg/L, kreatin klirensi <90 ml/min, EF≤%35 olan 40 hasta 2 kola ayrılmış.Çalışma koluna 5 hafta boyunca haftalık 200 mg demir sükroz iv, diğer kola ise aynı şekilde plasebo verilmiş. 5 ayın sonunda iv demir verilen grupta plaseboya kıyasla hematolojik değerlerde ve kreatin klirensinde anlamlı düzelme, NT-proBNP ve CRP de anlamlı azalma, LVEF, NYHA sınıfında ve 6MWT de anlamlı iyileşme, hastaneye daha az yatış bulunmuştur (77).

FERRIC-HF çalışmasına daha az sayıda hasta alınmış. Toplamda 35 hasta EF≤%45, NYHA II-III, ferritin<100 µg/L veya ferritin 100-300µg/L ise TSAT<%20, pik vO_2≤18 mL/dk/kg kriterlerine göre seçilmişler. Hb <12.5g/dL olanlar anemik, Hb 12.5-14.5g/dL arasında olanlar anemik olmayan koluna ayrılmışlardır. Her iki kol demir ve kontrol grubuna ayrılmış. Hastalara haftalık demir sükroz iv verilerek 16 hafta takip edilmiş. İv demir verilen, anemik olan ve olmayan hastaların ferritin ve TSAT düzeyleri anlamlı artmışken, demir almayan kontrol grubunda değişiklik olmamış. Demir alanlarda kontrol grubuna kıyasla pvO_2sonucuna bakıldığında hastaların efor kapasitesin anlamlı düzeldiği görülmüş(78).

IRON-HF çalışmasına diğer çalışmalardakine benzer özellikte 23 hasta alınmış; hastalar iv demir, oral demir ve plasebo kollarına ayrılmış. İv demir koluna 5 hafta boyunca haftada 200 mg demir sükroz verilmiş. Oral demir koluna ise günde 3 kez 200 mg ferröz sülfat 8 hafta süresince verilmiş. Çalışma sonunda iv demir kolunda maksimal oksijen tüketimi anlamlı olmasa da artarken, oral demir kolunda değişiklik olmamış. Hb değerinde düzelme her 3 kolda da benzer sayıda hastada gerçekleşmiş. Oral demir kolunda 6 hastanın, iv demir kolunda 2 hastanın ve plasebo kolunda 1 hastanın NYHA sınıfı 1 kademe iyileşmiş (79).

FAIR-HF hasta sayısı bakımından geniş bir çalışmadır. NYHA sınıf II ve EF≤%40, NYHA sınıf III ve EF≤%45, ferritin <100 µg/L veya ferritin 100-299µg/L ise TSAT<%20, Hb 9,5-13,5 g/dL arasında 459 hasta dahil edilmiş. 304'ü iv demir ve 155'i plasebo kollarına ayrılmış. Ganzoni formülüne göre eksik demir miktarı hesaplanmış. İv demir alacak hastalara haftalık 200 mg demir karboksimaltoz iv bolus enjeksiyon şeklinde verilmiş. Çalışma sonunda 24. haftada hastaların kendilerini genel olarak değerlendirmeleri (Patient Global Assessment) sonucunda daha iyi olduklarını düşünenlerin sayısı anlamlı olarak iv demir alan grupta daha fazla çıkmış. Benzer şekilde hastaların NYHA sınıfları karşılaştırıldığında bu kriterdeki iyileşme yine iv demir alanlarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş. Yine 6MWT, KCCQ, EQ-5D görsel analog ölçeği(EQ-5D Visual Analog Scale)ile hastalar başlangıçta ve 24. haftada değerlendirildiğinde iv demir alan grupta diğer gruba göre anlamlı iyileşme ortaya çıkmış. Yan etkiler, ölüm, hastaneye yatış için bakıldığında ise iki grubun sonuçları benzer bulunmuş (80).

CONFIRM çalışması FCM ile yapılan ikinci büyük çalışmadır. Bu çalışma ortaya koyduğu olumlu sonuçlar ile KY hastalarında demir eksikliği ve anemi tedavisinin önemini ve gerekliliğini göstermiştir. Bunun sonucunda 2016 ESC kalp yetersizliği kılavuzunda iv demir tedavisi IIa öneri ile yer almıştır. CONFIRM çalışmasında EF≤%45, NYHA sınıf II-III, ferritin <100µg/L veya ferritin 100-299µg/L ise TSAT<%20, Hb <15 g/dL, BNP >100pg/mL veya NT-proBNP > 400pg/mL toplam 304 hasta alınmış. Randomizasyon 1:1 FCM ve plasebo olarak yapılmış. Ganzoni formülüne göre demir eksiği hesaplanmış. FCM, dilüe edilmeden iv bolus enjeksiyon

halinde 1 dakikadan biraz uzun sürede verilmiş. Primer sonlanım çalışma başlangıcı ile 24. haftadaki 6MWT mesafesinin farkı alınmış. Sekonder sonlanım ise belli hafta aralıklar ölçülen PGA, NYHA sınıf değerlendirmesi, 6MWT mesafesi, yorgunluk skoru değerlendirmesi, KCCQ değerlendirmesinde oluşan değişim alınmış. Çalışma sonunda FCM kolunda ferritin, TSAT ve Hb değerleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmış. Çalışmanın primer ve sekonder sonlanımına bakıldığında FCM kolu anlamlı şekilde daha olumlu sonuçlanmış. Ayrıca FCM kolunda KY kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışlar anlamlı olarak daha az ortaya çıkmış. Tüm nedenli ölümlere bakıldığında gruplar arasında fark görülmemiş. Güvenlik için bakıldığında ise yan etkiler açısından gruplar benzer bulunmuş (62).

2.10.5.3 Eritropoetin Tedavisi

Kronik böbrek hastalarında anemi tedavisinde kullanılan eritropoetinin kalp yetersizliği hastalarında da etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla RED-HF çalışması yapılmıştır. EF < %40, NYHA sınıf II-III-IV, Hb: 9-12 mg/dL arasında olan ve optimal KY tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmişler. Hastalar cilt altına verilen darbepoetin alfa ve plasebo kollarına randomize edilmişler. Eritropoetin tedavisi Hb 13 gr/dL'ye yükselinceye kadar 2 haftada 1 kez tekrar edilmiş, daha sonra da ayda 1 kez uygulanmış. Hastaların demir indeksleri 3 ayda 1 kez kontrol edilmiş. TSAT %20'nin altına indiğinde hastalara oral veya iv demir tedavisi verilmiş.Çalışma başlangıcında benzer düzeyde olan Hb seviyesi çalışma sonunda eritropoetin alan kolda anlamlı olarak daha fazla artmış. Birincil sonlanım noktası herhangi bir nedenle ölüm veya HF kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatış darbepoetin alfa(%50.7) ve plasebo(%49.5) kollarında benzer görülmüş. Sekonder sonlanımlarda da fark izlenmemiş. Ölümcül olan ve olmayan inme, tedavi grubunda daha fazla görülmüş ama anlamlı değere ulaşmamış. Embolik ve trombotik yan etkiler darbepoetin alfa kolunda 153 hastada, plasebo kolunda ise 114 hastada görülmüş ve fark anlamlı çıkmış. Sonuç olarak darbepoetin alfa Hb düzeyinde artışa neden olsa da primer sonlanımda olumlu sonuç vermemiş, ortaya çıkan fazlaca inme vakası nedeniyle güvenirlilik açısından da memnun etmemiştir (81).

3.MATERYAL VE METOD

3.1 Çalışma Dizaynı

Retrospektif kohort çalışması

3.2 Çalışma Popülasyonu

Hastanemizin kardiyoloji kliniğine DEF-KY tanısı ile yatırılan, kalp nakli veya kalp destek cihazı için değerlendirilmek üzere 01.01.2014 – 01.01.2018 tarihleri arasında sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler direnç ölçümleri tamamlanan 18 yaş üzeri hastalar çalışma için incelendi. DEF-KY tanımı için Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016 Kalp Yetersizliği kılavuzu dikkate alındı. Demir eksikliği varlığı CONFIRM çalışması esas alınarak ferritin <100 µg/L veya ferritin 100-299µg/L ise TSAT<%20 olarak kabul edildi (62). Hastaların seçiminde Hb üst değeri bulunmuyorken alt değer olarak 9 gr/dL'yi kabul ettik. Hastaların takipte iv veya oral demir tedavisi almamış olmasına dikkat ettik.

Tüm hastaların demografik özellikleri, komorbid hastalıkları, var olan kardiyovasküler risk faktörleri, kullandığı ilaçları, anamnez bilgileri, fizik muayene bulguları, laboratuar sonuçları, EKG örnekleri, transtorasik ekokardiyografi bulguları, invaziv hemodinamik değerlendirme sonuçları kayıt altına alındı. Sağ kalp kateterizasyonu yapılacak hastalardan işlem öncesi bilgilendirilmiş onam alınmış olmasına özen gösterildi. Hastaların işlem öncesi INR'si <1.5 olmasına dikkat edildi. Hastaların supin pozisyonda yatabiliyor ve son 48 saat içinde pozitif inotrop almamış olmalarına dikkat edildi.

3.3 Dışlama Kriterleri

Aktif kanser, inflamatuar hastalık, son dönem böbrek hastalığı, son dönem karaciğer hastalığı olanlar, oral veya iv demir tedavisi alanlar, Hb değeri <9gr/dL olanlar dahil edilmedi.

3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Çalışma için 2 tane primer sonlanım noktası belirlendi. İlk birincil sonlanım noktası hastaneye yatışında ve/veya takip süresince tüm nedenlere bağlı ölüm olması ve/veya hastaya kalp nakli yapılması ve/veya hastaya mekanik dolaşım destek cihazı uygulanmasından oluşan birleşik son nokta (BSN), diğer birincil sonlanım noktası ise uzun dönem takip süresince olan tüm nedenlere bağlı ölümler olarak belirlendi.

3.5 Laboratuvar Parametreleri

Hemoglobin ve diğer tam kan değerlendirmesi XN-1000(Sysmex,Kobe,Japan) ile yapıldı. Ferritin değerlendirmesi COBAS-6000(Roche,Manheim,Germany) ile yapıldı. Biyokimyasal diğer değerler COBAS C-501(Roche,Manheim,Germany) ile yapıldı. BNP ve NT-proBNP değerlendirmeleri ise COBAS-E-411 (Roche,Manheim,Germany) ile yapıldı.

3.6 Transferrin Saturasyonun Hesaplanması

TSAT = Serum Demiri / Total Demir Bağlama Kapasitesi (TIBC) şeklinde hesaplanmaktadır.

3.7 Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların kalp kateterizasyonu öncesi yapılan eko değerlendirmesi Philips Epiq 7 cihazı ile yapılmıştır.

3.8 Sağ Kalp Kateterizasyonu ve İnvaziv Hemodinamik Veriler

Hastalar 6 saat açlıktan sonra kateter laboratuarına alındı. Hastaların sağ femoral venine ve arterine seldinger yöntemiyle girilerek 7 F sheat konuldu. Multipurpose kateter yardımıyla pulmoner kama basıncı düzeyine kadar ilerlendi ve bu noktadan geri çekilerek sırasıyla pulmoner kama basıncı, sistolik ve diyastolik pulmoner arter basıncı, sağ ventrikül, sağ atriyum basınçları kayıt altına alındı. Ayrıca asendan aortadan ve pulmoner arterden kangazı örnekleri alınarak saturasyon değerleri kayıt edildi. Hastaların boy, kilo, Hb, kalp hızı değerleri de dikkate alınarak Fick metodu yardımıyla kardiyak debi (KD), kardiyak indeks (Kİ) ve pulmoner vasküler rezistans (PVR) hesaplandı.

3.9 Takip

Hastalar Haziran 2018'e kadar takip edildi. Hastaların takip verileri hastane bilgi işletim sisteminden elde edildi. Hastane dışında ölen hastaların bilgileri ise Sağlık Bakanlığı kayıtlarından elde edildi.

3.10 İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler hasta sayısı ve yüzdesi olarak ifade edildi. Çalışmadaki tüm hastaların birleşik son-noktaya gelişen ve gelişmeyen olguların kıyaslanması sürekli değişkenler için bağımsız örneklem T testi ve kategorik değişkenler için Ki-kare testi ile yapıldı..

Demir parametrelerinin diğer değişkenlerle korelasyonunu değerlendirmek için Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Korelasyon katsayısı <0.25 olanlar 'zayıf' derece korelasyon, ≥0.20 ve <0.50 olanlar 'orta'derece korelasyon, ≥0.50 ve <0.75 olanlar 'güçlü' korelasyon ve ≥0.75 olanlar çok güçlü korelasyon olarak değerlendirildi.

Daha önceki çalışmalarla kanıtlanmış birleşik son nokta ve mortalite prediktörleri ile beraber, demir eksikliğinin birleşik son-nokta ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi predikte etme değerini belirleyebilmek için Cox regresyon analizleri yapıldı. Tüm değişkenler önce tek değişkenli Cox Regresyon analizine konuldu. p değeri 0.10'nun altında olan değişkenler potansiyel risk faktörleri olarak kabul edilip çoklu Cox Regresyon analizine dahil edildi. Öncelikle modeller 'backward' eliminasyonu kullanılarak bir model oluşturuldu, ardından 'forward' elinimasyonu ile oluşturulan modelle kıyaslama yapıldı. En az bağımsız prediktörle en yüksek ki-kare değerini veren model seçildi. Cox Regresyon analizinde orantılı hazard varsayımının sağlandığını kontrol etmek için 'log time-log hazard' eğrileri elde edildi.

Demir eksikliği olan ve olmayanlardaki BSN ve tüm nedenlerer bağlı ölüm Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi.

'p' değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20 ile yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Populasyonunun Genel Değerlendirilmesi

01 Ocak 2014 ve 01 Ocak 2018 tarihleri arasındaki sağ kalp kateterizasyonu kayıtları retrospektif olarak değerlendirildiğinde, 392 sağ kalp kateterizasyonunun DEF-KY hastalarının nakil programında değerlendirilmesi amacıyla yapıldığı belirlendi. Hastane kayıtlarındaki demir parametreleri, demir eksikliğinin varlığının değerlendirmek için yeterli olan 239 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 191'inde (79,9%) demir eksikliği bulunmaktayken, 48'inde (20,08%) bulunmamaktaydı. Kohortumuzdaki 239 hastanın ortalama yaşı 46.7±9.99 idi ve hastaların 189'u (%79) erkekti.

Tüm çalışma populasyonu demir eksikliği olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırılmıştır. Demir eksikliği olan grupta, demir eksikliği olmayan gruba kıyasla erkek oranı daha azdı. Hipertansiyon görülme sıklığı demir eksikliği bulunan grupta daha fazla idi (p=0.047). Semptom ve fizik muayene bulguları değerlendirildiğinde, demir eksikliği bulunan grup daha ileri fonksiyonel sınıftaydı (p<0.001) ve pretibial ödem (p=0.007) bu hasta grubunda daha sıktı. Laboratuvar parametreleri kıyaslandığında AST değeri demir eksikliği olmayan grupta daha yüksek iken (p=0.017), beyaz küre sayısı (p=0.043) ve nötrofil değeri (p=0.048) demir eksikliği olan grupta daha yüksekti. Hastaların ilaç kullanımları (ASA, BB, ACEI/ARB, spironolakton, diüretik) arasında farklılık izlenmedi. Ekokardiyografik parametreler kıyaslandığında her iki grupta anlamlı farklılık görülmedi. Grupların demografik, klinik, laboratuvar, ekokardiyografik verileri Tablo 16.da özetlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama EF değeri %21.1± 6.0 idi. Hastalar Haziran 2018 tarihine kadar ortalama 16.7 ay(minimum 0 hafta -maksimum 53 ay) kadar takip edildi. Toplam 103 (% 43,1) hastada birincil birleşik sonlanım noktası görüldü. Takip süresince 12 hastaya (%5) kalp nakli, 42 hastaya (%17.6) LVAD, 2 hastaya (%0.8) BiVAD (Bi ventriküler destek cihazı), 2 hastaya (%0.8) TAH (bütün yapay kalp) uygulandı. 70 hastada (29.3) tüm nedenlere bağlı mortalite görüldü.

Tablo 16. Demir eksikliği olan ve olmayanlarda demografik özellikler, laboratuvar parametreleri ve EKO parametrelerinin karşılaştırması

		Tüm hasta populasyonu N=239	Demir Eksikliği Olmayanlar N=48 (20,08%)	Demir Eksikliği Olanlar N:=191 (79,9%)	p değeri
Yaş		46,74±9.99	44,33±11,39	47,38±9,49	,057
Cinsiyet (erkek)		189 (78.7%)	43 (89,6%)	146 (76,4%)	**0.036**
FK	1	24 (12,2%)	11 (22,9%)	13 (6,8%)	**<0.001**
	2	64 (27.12%)	19 (39,6%)	45 (23,6%)	
	3	112 (47.5%)	12 (25,0%)	101 (52,9%)	
	4	36 (15,3)	6 (12,5%)	31(16,2%)	
KMP (iskemik)		148 (61,9%)	31 (64,6%)	117(61,3%)	0.630
HT		27(11.3)	5 (10,4%)	22 (11,5%)	**0.047**
DM		28 (11.7%)	3 (6,3%)	25 (13,1%)	0.186
Raller		69 (28.9%)	8 (16,7%)	61 (32,0%)	0.056
PTÖ (yok)		157 (65,7%)	39 (81,25%)	118 (61,8%)	**0.007**
VKİ		24.8±4,96	24,84±4,96	25,43±4,84	,092
GLUKOZ		118,41±51,73	107,13±42,41	120,88±53,38	,502
ÜRE		48.39±23.36	44,48±17,41	49,37±24,47	,510
KREATİN		1.11±0.35	1,11±0,29	1,11±0,359	,098
GFR		81.13±23.31	84,93±24,23	79,96±23,00	,060
AST		48.63±143.33	62,50±203,65	44,72±122,66	**,017**
ALT		61.14±185.95	65,51±205,53	59,20±178,88	,226
TOTAL PROTEİN		6.99±0.78	6,86±0,83	7,02±0,75	,194
ALBUMİN		4.13±0.77	4,31±0,86	4,09±0,73	,114
ÜRİK ASİT		7.9±3.0	7,54±2,78	8,01±2,6	,991
SODYUM		136.08±5.21	137,31±4,41	135,71±5,37	,251
POTASYUM		4.29±0.53	4,33±0,46	4,28±0,54	,099
CRP		17.0±25	18,89±36,16	16,34±21,60	,139
BNP		1.901,3±3428	2146,39±5483,658	1846,92±2674,22	,296
HGB		13.7±2,02	14,8±1,91	13,3850±1,94	,212
HCT		42.5±6.0	45.1±6	41.8±6	**<0,001**
Demir		65.2±37,97	100.9±36,26	55.6±32,33	**<0,001**
Demir Bağlama		321.1±88,5	240,2±69,9	342.9 ±80,0	**<0,001**
Ferritin		108.5±192,2	329.0±376,6	61.3±49,9	**<0,001**
Transferrin Satrasyonu		22.0±61.6	30.6±11,21	19.7±69,03	0,282
TIBC		383.1±81,8	338.0±65,3	395.2±81,7	**<0,001**
PLT		230,4±73,0	212,94±60,55	236,01±77,17	,276
WBC		8,5±2	8,28±1,98	8,52±2,49	**,043**
NÖTROFİL		5,7±2	5,52±1,932	5,82±2,18	**,048**
EF		21,1±6,0	21,65±5,48	20,87±6,27	,605
EDÇ		64,2±9,1	64,30±8,53	64,16±9,30	,727
ESÇ		55,8±12,0	54,67±10,82	56,18±12,34	,912
SPAB		47.9±13	42,58±12,10	49,12±12,65	,867
TAPSE		13,6±4	14,55±4,03	13,39±3,66	.137

Kısaltmalar:

FK:Fonksiyonel kapasite KMP:Kardiyomiyopati DM:Diyabetes mellitus HT:Hipertansiyon PTÖ:Pretibial ödem VKİ:Vücut kütle indeksi GFR:Glomerüler filtrasyon hızı AST: Aspartat

aminotransferaz ALT:Alanin aminotransferaz CRP:C reaktif protein BNP: Beyin natriüretik peptid Hgb:Hemoglobin Hct:Hemotokrit TIBC:Total demir bağlama kapasitesi Plt:Platelet Wbc:Beyaz küre EF:Ejeksiyon fraksiyonu EDÇ:Diyastol sonu çap ESÇ:Sistol sonu çap SPAP:Sistolik pulmoner arter basıncı TAPSE: Triküspit anulus sistolik ekskürsiyonu

Hemodinamik veriler kıyaslandığında; demir eksikliği olan grupta RV diyastol sonu basıncı ve LV diyastol sonu basıncı istatiktiksel anlamlı olarak daha yüksek iken RV erken diyastolik, LV sistolik basıncı, LV erken diyastolik, ortalama aortik basınç, kardiyak debi ve kardiyak indeks istatiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. PVR parametresi de demir eksikliği olanlarda daha yüksek görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık eşiğine ulaşmadı. Hemodinamik veriler Tablo 17. de yer almaktadır.

Tablo 17. Demir Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Kateter Parametrelerinin Karşılaştırması

	Demir Eksikliği		
	Demir Eksikliği Olmayanlar	Demir Eksikliği Olanlar	p değeri
RA	10,17±6,30	11,41±5,52	0,178
RV sistol	40,83±15,60	45,97±15,88	0,216
RV erken diyastol	1,19±3,08	1,05±4,23	**0,046**
RV diyastol sonu	10,31±6,05	11,85±5,60	**0,046**
PA sistol	40,63±16,41	47,85±16,44	0,837
PA diyastol	17,98±10,43	22,55±8,94	0,805
PA ortalama	25,941±11,99	32,23±11,92	0,097
PCWP	17,50±9,18	21,72±7,99	0,117
LV sistol	106,28±21,33	99,19±21,50	**0,007**
LV erken diyastol	2,39±13,34	2,02±9,76	**0,008**
LV diyastol sonu	18,22±15,57	21,81±7,83	**0,003**
Ao ortalama	79,91±13,11	76,81±17,01	**0,007**
CO	3,85±1,50	3,44±1,31	**0,001**
CI	2,11±0,69	1,81±0,52	**0,002**
PVR	2,63±1,86	3,20±2,10	0,080

Kısaltmalar: RA:Sağ atriyum RV:Sağ ventrikül PA:Pulmoner arter PCWP:Pulmoner kapiller kama basıncı LV:Sol ventrikül Ao:Aort CO:Kardiyak output(debi) CI:Kardiyak indeks

4.2 Serum Demir Parametrelerinin Hemodinamik Heriler le Korelasyonlarının Değerlendirilmesi

Serum demiri, transferrin saturasyonu, ferritin ve total demir bağlama kapasitesinin sol ve sağ kalp kateterizasyonundan elde edilen parametreler ile korelasyonu değerlendirilmiştir.

Demir parametresi PCWP, sağ atriyum basıncı, RV sistolik basıncı, LV diyastolik basıncı, pulmoner arter sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları ile zayıf dereceli negatif; venöz saturasyon ile orta dereceli pozitif, ortalama aort basıncı, sol ventrikül sistol sonu basıncı, kardiyak output ve kardiyak indeks ile zayıf dereceli pozitif korelasyona sahipti.

Transferrin saturasyonunun LV diyastolik basıncı ile zayıf dereceli negatif; venöz saturasyon, ortalama aort basıncı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ile orta dereceli pozitif korelasyona sahip olduğu görüldü.

Ferritin parametresinin PCWP, pulmoner diyastolik ve ortalama basınçları ile zayıf dereceli negatif; RV erken diyastolik basıncı ve sol ventrikül sistol sonu basıncı ile zayıf dereceli pozitif korelasyona sahip olduğu saptandı.

TIBC parametresinin PCWP, sağ atriyum basıncı, RV sistolik basıncı, pulmoner arter sistolik basıncı, sol ventrikül sistol sonu basıncı, LV diyastolik basıncı, kardiyak output ve kardiyak indeks, PVR ve arteriyel saturasyon ile zayıf düzeyde; RV diyastol sonu basıncı, pulmoner arter diyastolik ve ortalama basınçları ve venöz saturasyon ile orta dereceli pozitif korele olduğu görüldü.

Demir bağlama parametresinin ise PCWP, sağ atriyum basıncı, RV diyastol sonu basıncı , pulmoner arter sistolik, diyastolik ve ortalama basınçları ile orta düzeyde pozitif korele; sol ventrikül sistol sonu basıncı, LV diyastolik basıncı, kardiyak indeks, venöz saturasyon ile orta dereceli negatif korele olduğu görüldü.

Korelasyon analiz bulguları Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18. Demir Parametrelerinin Hemodinamik Veriler ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi

	Serum Demiri		Transferrin Saturasyonu		Ferritin		TIBC		Demir Bağlama	
	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri	r	p değeri
PCWP	-,212	**,002**	-,084	,217	-,169	**,015**	,193	**,004**	,267	**,000**
RA	-,169	**,012**	-,042	,540	-,058	,410	,228	**,001**	,330	**,000**
RV sistol	-,163	**,016**	-,054	,427	-,047	,502	,173	**,010**	,219	**,001**
RV erken diyastol	-,057	,402	-,027	,693	,175	**,012**	,072	,294	,084	,220
RV diyastol sonu	-,114	,091	-,038	,574	-,061	,383	,265	**,000**	,339	**,000**
PA sistol	-,195	**,004**	-,087	,200	-,117	,092	,232	**,001**	,276	**,000**
PA diyastol	-,192	**,004**	-,107	,115	-,177	**,011**	,257	**,000**	,300	**,000**
PA ortalama	-,220	**,001**	-,089	,190	-,169	**,015**	,278	**,000**	,334	**,000**
LV sistol	,297	**,000**	,343	**,000**	,249	**,003**	,238	**,004**	-,293	**,000**
LV erken diyastol	-,084	,322	-,085	,312	,051	,557	,094	,269	,113	**,**183
LV diyastol sonu	-,191	**,022**	-,218	**,009**	-,048	,579	,176	,037	,244	**,004**
Ao ortalama	,244	**,005**	,289	**,001**	,146	,105	,181	,038	-,220	**,011**
CO	,206	**,002**	,097	,150	,055	,428	,172	**,011**	-,229	**,001**
CI	,162	**,024**	,122	,089	,102	,164	,235	**,001**	-,277	**,000**
PVR	-,124	,068	-,073	,285	-,111	,110	,231	**,001**	,230	**,001**
Venöz saturasyon	,312	**,000**	,355	**,000**	,093	,259	,277	**,000**	-,437	**,000**
Arter saturasyon	,67	,409	,099	,222	,013	,875	,170	**,034**	-,176	**,028**

RA:Sağ atriyum RV:Sağ ventrikül PA:Pulmoner arter PCWP:Pulmoner kapiller kama basıncı LV:Sol ventrikül Ao:Aort CO:Kardiyak output(debi) CI:Kardiyak indeks PVR:Pulmoner vasküler rezistans

4.3 Demir Eksikliği Olan ve Olmayanlarda Sonlanım Noktalarının Değerlendirilmesi

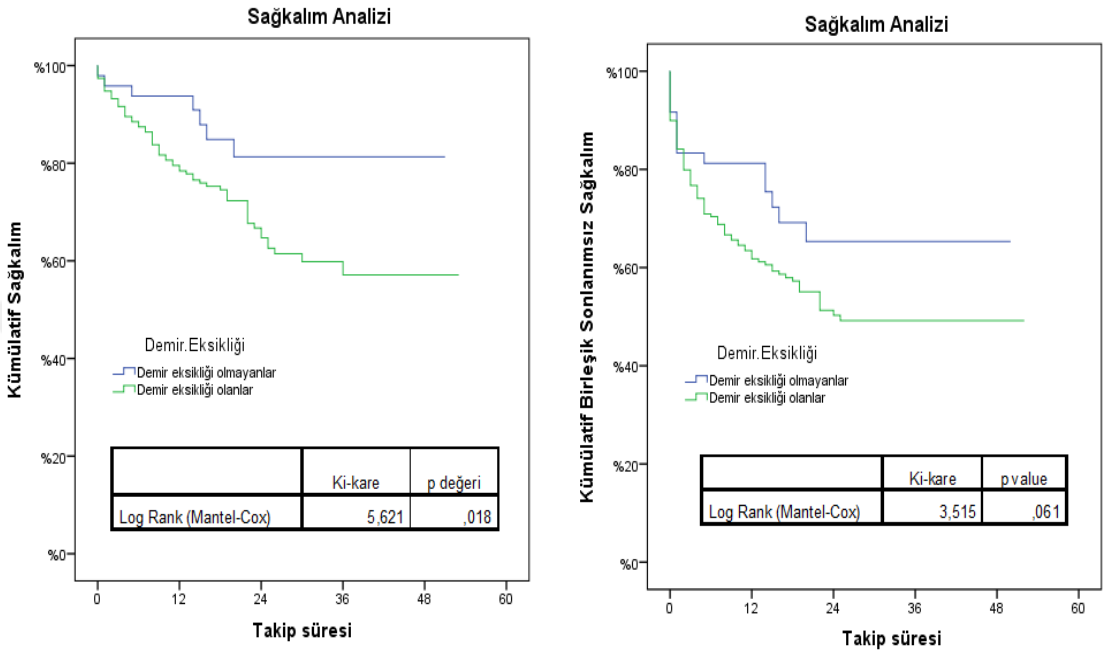
Tablo 19. Demir Eksikliği Olan ve Olmayan Hastalarda Sonlanım Noktaları

	Demir.Eksikliği Olmayan Grup	Demir Eksikliği Olan Grup	P değeri
Birleşik son nokta	14(29.2%)	89 (46,6%)	**0.027**
Tüm nedenlere bağlı ölüm	7(14,6%)	63(33,0%)	**0.012**
Nakil	1(2.1%)	11(5.8%)	0.297
Asist device	6(12,5%)	40(20,8%)	0.527

Birleşik sonlanım noktalarını ki-kare testi ile değerlendirdik. Demir eksikliği olan 89 (46,6%) hastada demir eksikliği olmayan 14 (29.2%) hastada BSN görüldü ve fark anlamlı çıktı (p=0.027). Tüm nedenli ölümlere bakıldığında demir eksikliği olan 63(33,0%) hastada, demir eksikliği olmayan 7(14,6%) hastada ortaya çıktı ve fark anlamlı görüldü (p=0.012). Kalp nakli ve kardiyak yardımcı cihaz(asist device) takılan hasta sayısı demir eksikliği olan grupta daha fazla olmasına rağmen fark anlamlı düzeye ulaşmadı.

Tüm nedenlere bağlı mortalitenin ve birleşik son noktanın prediktörlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan tek değişkenli Cox Regresyon analizlerinde yaş, ileri NYHA sınıflarında olma, sağ atriyum basıncı, kreatinin, hemoglobin, ürik asit, BNP, ejeksiyon fraksiyonu, kardiyak indeks ve demir eksikliğinin varlığı mortalitenin ve birleşik son noktanın birer prediktörü olarak saptandı. Daha sonra mortalite için yapılan çok değişkenli analizde yaş (HR:1.038, p=0.009),sağ atriyum basıncı (HR:1.045, p=0.031), kardiyak indeks (HR:0.617, p<0.001) ile birlikte demir eksikliği varlığı (HR:2,219 %95 GA:1.009-4.883 p=0.047) bağımsız bir mortalite belirteci olarak saptandı. Birleşik son noktayı öngörmek için çok değişkenli analizde

ise sağ atriyum basıncı (HR:1.062, p<0.001), kardiyak indeks (HR:0.347, P<0.001) birleşik son noktanın birer prediktörü olarak bumodelde demir eksikliği varlığı gerekli istatiksel anlamlılığı göstermedi. (p=0.069)



Şekil 2. Kaplan-Meier Analizine Göre Sağkalım

Kaplan-Meier analizinde demir eksikliği bulunan grupta birleşik son noktanın daha sık gerçekleştiği görüldü (%46.6'ya kıyasla %29.2). Fakat bu farklılık istatistiksel eşiğe ulaşmadı (p=0.061). Demir eksikliği bulunan hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla görüldü (%33'e kıyasla %14.6) p=0.018)

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği ile hastanemizde takip edilen, kalp nakli veya kalp destek cihazı tedavisine aday olabilmek için sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler rezistans ölçümleri yapılan hastalarda demir eksikliği olan ve olmayanların hemodinamik değerler ve prognoz bakımından karşılaştırmalı sonuçları değerlendirilmiştir. Bu çalışma DEF-KY hastalarından demir eksikliği bulunanlarda sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler rezistans verilerini değerlendiren ve bu parametrelerin demir eksikliği ile ilişkisini ve mortaliteye etkisini ortaya koyan ilk çalışmadır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliği ile yapılan çalışmaların çoğunda demir eksikliğinin prevalansı, oral veya iv yoldan farklı ajanlarla tedaviye yanıtları, tedavi seçeneklerinin hastaların fonksiyonel kapasite, semptomlar, Hb, zirve oksijen tüketimi ve 6 dakika yürüme testi gibi sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. DEF-KY hastalarında anemi ve/veya demir eksikliğinin mortalite üzerine etkiyle ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır ancak literatürde direkt olarak DEF-KY hastalarında demir tedavisinin mortaliteye etkisini araştıran randomize kontrollü prospektif çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan bir metaanalizde ise bu hasta grubunda demir eksikliğinin iv FCM ile tedavi edilmesinin hastalarda tekrarlayan KV nedenli hastaneye yatışları ve KV nedenli ölümleri anlamlı şekilde azalttığı ortaya çıkmıştır (82). Başka bir metaanalizde de iv FCM ve iv IS kullanılarak benzer hastalarda yapılan çalışmalar incelenmiş ve sonuç olarak tüm nedenli ölüm veya KY kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan sonlanımın iv tedavi ile anlamlı azaldığı sonucu çıkmıştır (83). Bu iki metaanalizin ortaya koyduğu önemli sonuç bize DEF-KY hastalarında demir eksikliğinin bu hastaların kliniğini ve prognozunu nasıl etkileyebileceğini araştırmamız için fikir vermesidir.

Çalışmamızda her iki grupda demografik özellikler, laboratuar parametreleri ve eko parametrelerinin karşılaştırılmasında farklılık arz eden bulgular: demir eksikliği olan grupta erkek cinsiyetin daha az oranda olması, fonksiyonel kapasitenin daha ileri evre olması, hipertansif olan hasta oranının daha fazla olması, pretibial ödeme daha sık rastlanması olarak özetlenebilir.

Kateter verilerine bakıldığında demir eksikliği olan grupta RV erken diyastol, RV diyastol sonu, LV sistol ,LV erken diyastol, LV diaystol sonu, Aort ortalama basınçları, kardiyak debi(output) ve kardiyak indeks parametreleri anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

DEF-KY hastalarında aneminin hem kısa hem de uzun dönemde mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (57, 84). DEF-KY'li demir eksikliği bulunan hastalarda demir eksikliğinin prognoza etkisini inceleyen çalışmalar yapılmıştır.

Klip ve ark.'nın yaptığı 1506 düşük EF'li kalp yetersizliği hastasında (753 hasta demir eksikliği mevcut) demir eksikliğinin prognoza etkisi araştırılmış. Demir eksikliğinin diğer klinik değişkenlerden bağımsız mortaliteyi arttırdığı ve mortalite ile ilişkisinin anemiden bağımsız olduğu sonucu ortaya çıkmış. Demir eksikliği ilehastalık şiddeti, fonksiyonel kapasite ve NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmuş. Ayrıca bu çalışmada demir eksikliğinin prognoza etkisi ileri evre KY hastalarında, erkeklerde, gençlerde, iskemik KY olanlarda, EF'si ve GFR'si <60 mL/min/1.73m^2 olanlarda daha belirgin olduğu gösterilmiş(55).

Jankowska ve ark.'nın 199'unda demir eksikliği bulunan toplam 546 DEF-KYhastasıyla yaptığı çalışmada demir eksikliğinin mortaliteye etkisi araştırılmış. Ortalama 731 gün süren takip sonunda demir eksikliğinin kalp nakli yapılan hasta sayısı ve artmış mortalite ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca demir eksikliği ile kadın cinsiyet, artmış fonksiyonel kapasite, yüksek plazma NT-proBNP düzeyi, yüksek hsCRP seviyesi ve düşük VKİ ilişkili bulunmuştur. Bunun yanısıra artmış ölüm ve kalp naklini öngörmede düşük VKİ, artmış FK, düşük LVEF, yüksek plazma NT-proBNP seviyesi, artmış serum hsCRP düzeyi, azalmış serum sodyum düzeyi, azalmış eGFR ve aneminin varlığıetkili bulunmuştur.(56)

Bizim çalışmamızda da daha önce belirttiğimiz çalışmalara benzer şekilde demir eksikliğinin mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Yaş, ileri fonksiyonel sınıfta olma, hemoglobin, yüksek BNP düzeyi, ejeksiyon fraksiyonu,ve demir eksikliğinin varlığının yanısıra sağ atriyum basıncı, kreatin, ürik asit, kardiyak indeks de mortalitenin öngördürücü olarak bulundu. Mortalite için yapılan analizde yaş, sağ atriyum basıncı, kardiyak indeks ile birlikte demir eksikliği varlığı bağımsız bir mortalite belirteci olarak ortaya çıktı.

Çalışmamızda DEF-KY'li hastalarda demir eksikliği prevalansı %79.9 bulunmuştur. Klip ve ark.'nın yaptığı incelemede DEF-KY'li hastalarda demir eksikliği %50 oranında olduğu görülürken (55), Jankowska ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %37'dir (61). Nanas ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise DEF-KY hastalarınademir eksikliğinin değerlendirilmesi için kemik iliği biyopsisi yapılmış ve hastaların %73'ünde demir eksikliği saptanmıştır(57). Bizim çalışmamızdaki bu oran demir eksikliği tanısının altın standart yöntemi olan kemik iliği biyopsisi yapılarak bulunan sonuca yakın olması yönünden değerlidir.

Çalışmamızda yer alan hastaların çoğu fonksiyonel kapasite olarak sınıf II ve III idi. Demir eksikliği olan hastalar olmayan hastalarla karşılaştırıldığında fonksiyonel sınıflarının daha ileri olduğu görüldü. CONFIRM çalışmasında iv demir tedavisi ile hastaların fonksiyonel kapasitesinde iyileşme olduğunun gösterilmesi de bizim çalışmamızdaki demir eksikliği olmayan hastaların daha iyi fonksiyonel sınıflarının olmasını destekler niteliktedir.

CONFIRM ve FAIR-HF çalışmalarındaki hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 69 ve 67 iken bizim çalışmamızda 46,7'dir. Kalp yetersizliğinin etyolojik nedenine baktığımızda bizim çalışmamızdaki hastaların %61iskemik nedenli iken bu oran CONFIRM'de % 83, FAIR-HF de ise %80'dir. Kalp yetersizliği hastalarına sık görülen ko-morbid hastalıklardan diyabet ve hipertansiyon hastalarımızın %11'inde saptanmıştır. Bu oran CONFRIM ve FAIR-HF çalışmasına göre bizim çalışmamızda anlamlı olarak daha düşüktür. Diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığının görülme sıklığının yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda diyabet, hipertansiyon ve iskemiye bağlı kalp yetersizliğinin diğer çalışmalara göre daha düşük oranda görülmesi bizim çalışmamamızdaki hasta popülasyonun yaş ortalamasının daha genç olmasıyla ilişkili olarak düşünülmektedir.

FERRIC-HF, CONFIRM, FAIR-HF, IRONOUT-HF ve RED-HF gibi önemli çalışmalara alınan hastaların Hb ortalamaları 11 ila 13 gr/dL arasında iken bizim çalışmamıza alınan tüm hastaların ortalama Hb'i 13.7±2,02'dir. Demir eksikliği olmayanlarda Hb 14,8±1,91 ve demir eksikliği olanlarda Hb 13,38±1,94 olarak ölçülmüştür. Bu değerler DEF-KY hastalarında demir eksikliği ile yapılan birçok çalışmadaki değerlerin üzerinde olup hasta seçiminde Hb<15gr/dL kriterini kullanan CONFIRM çalışmasına yakın değerlerdir. Jankowska ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada DEF-KY hastalarında sadeceHb değeri değerlendirilerekanemi

saptanmayan hastalar incelendiğinde hastaların bir kısmında demir eksikliğinin olduğu gösterilmiştir (56). Ayrıca yine DEF-KY hastalarında anemiden bağımsız olarak demir eksikliği olanların uzun dönem takipte demir eksiği olmayanlara göre mortalite oranlarının daha yüksek olduğu ortaya çıkarılmıştır (54, 56) . Bu iki nedenle biz bu çalışmaya hasta seçimi yaparken hemoglobin değeri vedemir parametreleri ile değerlendirilen hastaları dahil ettik. Hemoglobin değerleri anemi ile uyumlu olan hastaların yanı sıra hemoglobin değerleri anemi sınırının altında değil iken demir parametreleri demir eksikliği ile uyumlu hastaları da çalışmamıza almamız nedeni ile bizim çalışmamızdaki hastaların hemoglobin ortalaması diğer çalışmaların ortalamasının üzerinde bulunmuştur.

Çalışmamızdaki hastaların ferritin değeri 108.5±192,2 olup bu alanda yapılmış diğer belli başlı çalışmalardaki değerlerden fazladır. Çalışmamızda CRP değeri ortalama 17.0±25 mg/L ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda CRP; FAIR-HF, CONFIRM, FERRIC-HF gibi çalışmaların ortalama değerlerlerinden daha yüksektir.Bizim çalışmamızda bakılan lökosit sayısı ortalama 8,5±2'dir, diğer çalışmalardaki lökosit sayısına ulaşılamamıştır. Çalışmamıza aktif enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmemiştir ve lökosit sayımız da enfeksiyonla uyumlu olacak şekilde belirgin yüksek değildir. Kalp yetersizliğinin kronik bir hastalık olduğu, akut dekompanzasyonlarla seyredebildiği, eşlik eden diğer kronik hastalıklarında olduğunu ve inflamatuar yanıtın varlığını göz önünde bulundurursak diğerlerine kıyasla çalışmamızdaki yüksek CRP ve ferritin değerlerinin bu nedenlere bağlı yüksek olabileceğini tahmin etmekteyiz. Ayrıca beyaz küre sayısının (p=0.043) ve nötrofil değerinin (p=0.048) demir eksikliği olan grupta daha yüksek bulunması kalp yetersizliğinin kronik bir sendrom olduğu, KY hastalarında demir eksikliğine yol açan inflamatuar yanıtın da buna katıda bulunmuş olduğunu bize düşündürdü.

Kalp yetersizliği hastalarında semptomlara yol açan önemli bir neden volüm yüklenmesidir. IRONOUT-HF çalışmasında 225 DEF-KY'li demir eksikliği bulunan hastanın %10'unda periferik ödem görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların %34.3'ünde pretibial ödem (PTÖ) tespit edilmiştir. IRONOUT-HF ile kıyaslandığında çalışmamızdaki hastaların EF değerleri daha düşük ve fonksiyonel sınıflarının daha ileri olması, çalışmamızdaki PTÖ sıklığının neden daha yüksek olduğunu açıklar niteliktedir.

Hastalar kalp nakli için değerlendirilirken kontrendike durumlar arasında geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon olması yer almaktadır. Ayrıca nakil için değerlendirmek amacıyla 4 wood PVR sınır değeri kullanılmaktadır. Artmış PVR'nin kalp nakli sonrası sağ ventrikül fonksiyonun ilerleyici olarak bozulması ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(85). Buna ek olarak kalp nakli olan hastalardan PVR'si 3'ün altında olanların yaşam beklentisi PVR'si 3'ün üzerinde olanlara göre belirgin olarak daha iyi bulunmuştur (86). Bizim çalışmamızı diğer DEF-KY hastalarında demir eksikliğini inceleyen çalışmalardan ayıran en önemli fark hastalarımıza sağ kalp kateterizasyonu, invaziv debi ve pulmoner vasküler rezistans ölçümü yapılmış olmasıdır. Demir eksikliği olmayanlarla karşılaştırıldığında demir eksikliği olanlarda sağ ventrikül (RV) diyastol sonu basıncı ve sol ventrikül (LV) diyastol sonu basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine demir eksikliği olanlarda RV erken diyastolik basıncı, LV erken diyastolik basıncı, LV sistolik basıncı, aorta ortalama basıncı, kardiyak debi(output), kardiyak indeks anlamlı olarak demir eksikliği olmayan hastalardan daha düşük çıkmıştır. Anlamlı olmasa da demir eksikliği olanlarda PCWP, ortalama pulmoner arter basıncı ve PVR değeri demir eksikliği olmayanlara göre daha yüksek çıkmıştır. Bu ortaya çıkan sonuç kalp yetersizliğinde demir eksikliğinin hastaların hemodinamisini nasıl değiştirdiğini ve yüksek mortalite ile olan ilişkisini açıklayabilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- DEF-KY'li hastalarda demir eksikliği prevalansı %79.9 bulunmuştur.
- Demir eksikliği bulunan hastalarda daha ileri NYHA sınıfı, PTÖ sıklığı daha fazla, HT prevalansı daha yüksektir.
- Demir eksikliği olanlarda RV diyastol sonu basıncı ve LV diyastol sonu basıncı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- Demir eksikliği olanlarda RV erken diyastolik basıncı, LV erken diyastolik basıncı, LV sistolik basıncı, aorta ortalama basıncı, kardiyak debi (output), kardiyak indeks anlamlı olarak demir eksikliği olmayan hastalardan daha düşük çıkmıştır.
- Yaş, ileri fonksiyonel sınıfta olma, hemoglobin, yüksek BNP düzeyi, ejeksiyon fraksiyonu ve demir eksikliğinin varlığının yanısıra sağ atriyum basıncı, kreatin, ürik asit, kardiyak indeks de mortalitenin öngördürücü olarak bulunmuştur.
- Demir eksikliği mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür.

ÇALIŞMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Bizim çalışmamız 239 hasta içermektedir. Hasta sayımız, bu alanda yapılmış birçok önemli çalışmadakinden çok daha fazla olup 459 hastanın bulunduğu FAIR-HF ve 304 hastanın alındığı CONFIRM çalışmasına yaklaşmıştır. Ayrıca çalışmamıza alınan hastalara invaziv değerlendirme yapılarak kateter sonuçlarının elde edilmiş olması demir eksikliği ve DEF-KY ile yapılan çalışmalardan bu yönüyle farklı ve değerlidir. Demir eksikliği olan DEF-KY'li hastalarda başka değişkenlerle kateter verilerinin karşılaştırılması önemli sonuçların ortaya çıkmasını sağlayabilecektir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Diğer çalışmaların çoğu randomize klinik çalışma iken bizim çalışmamızın retrospektif olması en önemli kısıtlılıktır.Çalışmaya alınan 239 hasta arasında kadın hasta sayısının 50 (21.3%) olması diğer çalışmalarla kıyaslandığında daha küçük bir

sayıdır. Bu nedenle sonuçlara cinsiyet etkisi olmuş olabilir. Bunun yanında tüm hastalarımızın ortalama ferritin ve TSAT değerleri literatürde yer alan önemli büyük çalışmalardaki değerlerden daha yüksek çıkmıştır. Bu değerlerin sonuçlara nasıl bir etkisi olduğu bilinmemekle beraber bunun da bir kısıtlılık olabileceğini vurgulamak istedik.

KAYNAKLAR

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016;18(8):891-975.
2. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. Circulation. 2006;113(7):986-94.
3. Ponikowski P, Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. ESC Heart Failure. 2014;1(1):52-8.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(16):e147-239.
5. Loehr LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities study). The American journal of cardiology. 2008;101(7):1016-22.
6. Mann DL. Management of Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald EMDMDSF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine2019. p. 490-522.e4.
7. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald

EMDMDSF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine2019. p. 442-61.e3.

8. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2014.
9. Januzzi JL, Mann DL. Approach to the Patient with Heart Failure. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald EMDMDSF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine2019. p. 403-17.
10. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(10):1797-804.
11. Guazzi MMDP, Bandera FMDP, Ozemek CP, Systrom DMD, Arena RP. Cardiopulmonary Exercise Testing. JACC (Journal of the American College of Cardiology). 2017;70(13):1618-36.
12. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The New England journal of medicine. 1987;316(23):1429-35.
13. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Jr., Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The New England journal of medicine. 1992;327(10):685-91.
14. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100(23):2312-8.
15. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ, Jr., Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. The New England journal of medicine. 1992;327(10):669-77.

16. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet (London, England). 1993;342(8875):821-8.
17. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliasen P, Lyngborg K, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. The New England journal of medicine. 1995;333(25):1670-6.
18. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet (London, England). 1999;353(9146):9-13.
19. Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. Current controlled trials in cardiovascular medicine. 2001;2(1):20-3.
20. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet (London, England). 2001;357(9266):1385-90.
21. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet (London, England). 1999;353(9169):2001-7.
22. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet (London, England). 2003;362(9377):7-13.
23. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). European heart journal. 2005;26(3):215-25.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine. 1999;341(10):709-17.

25. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. The New England journal of medicine. 2011;364(1):11-21.
26. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2003;348(14):1309-21.
27. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. The New England journal of medicine. 2001;345(23):1667-75.
28. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. The New England journal of medicine. 2003;349(20):1893-906.
29. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet (London, England). 2003;362(9386):767-71.
30. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet (London, England). 2003;362(9386):772-6.
31. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. Lancet (London, England). 2002;360(9335):752-60.
32. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. Lancet (London, England). 2000;355(9215):1582-7.

33. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. Lancet (London, England). 2009;374(9704):1840-8.
34. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. Jama. 2007;297(12):1332-43.
35. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. The New England journal of medicine. 2014;371(11):993-1004.
36. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet (London, England). 2010;376(9744):875-85.
37. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R, Jr., Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. The New England journal of medicine. 2004;351(20):2049-57.
38. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The New England journal of medicine. 1997;336(8):525-33.
39. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Rhythm Control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2008;358(25):2667-77.
40. Felker GM, Teerlink JR. Diagnosis and Management of Acute Heart Failure. In: Zipes DPMD, Libby PMD, Bonow ROMD, Mann DLMD, Tomaselli GFMD, Braunwald EMDMDSF, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine2019. p. 462-89.
41. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, Roberts RS, Hampton JR, Hatala R, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2004;351(24):2481-8.
42. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2009;361(15):1427-36.

43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. The New England journal of medicine. 2002;346(12):877-83.
44. Schaechter A, Kadish AH. DEFibrillators In Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE). Cardiac electrophysiology review. 2003;7(4):457-62.
45. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The New England journal of medicine. 2005;352(3):225-37.
46. Thune JJ, Pehrson S, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the DANish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillators in patients with non-ischemic Systolic Heart failure on mortality (DANISH). American heart journal. 2016;179:136-41.
47. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. The New England journal of medicine. 2002;346(24):1845-53.
48. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. The New England journal of medicine. 2005;352(15):1539-49.
49. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. The New England journal of medicine. 2004;350(21):2140-50.
50. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. The New England journal of medicine. 2009;361(14):1329-38.
51. Çavuþoðlu Y, Altay H, Çetiner M, Güvenç TS, Temizhan A, Ural D, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. Turk Kardiyol Dern Ars. 2017;45(0):1-38.
52. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a

systematic review and meta-analysis. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(10):818-27.

53. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet (London, England). 2007;370(9586):511-20.
54. Tkaczyszyn M, Comin-Colet J, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Enjuanes C, Moliner-Borja P, et al. Iron deficiency and red cell indices in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):114-22.
55. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. American heart journal. 2013;165(4):575-82.e3.
56. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. European heart journal. 2010;31(15):1872-80.
57. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(12):2485-9.
58. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(12):1241-51.
59. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010;116(23):4754-61.
60. Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD. 2009;18(3):345-52.
61. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. European heart journal. 2013;34(11):816-29.
62. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. European heart journal. 2015;36(11):657-68.

63. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Rationale and design of Ferinject assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart Fail. 2009;11(11):1084-91.
64. Kohgo Y, Torimoto Y, Kato J. Transferrin receptor in tissue and serum: updated clinical significance of soluble receptor. International journal of hematology. 2002;76(3):213-8.
65. Worwood M, May AM, Bain BJ. Iron Deficiency Anaemia and Iron Overload. In: Bain BJMBBSFF, Bates IMBBSMDMAF, Laffan MADMFF, editors. Dacie and Lewis Practical Haematology2017. p. 165-86.
66. Murphy MF, Pasi KJ, Mead A. Haematological disease. In: Kumar PP, Clark MD, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine2017. p. 515-81.
67. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. Jama. 2017;317(19):1958-66.
68. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. Heart failure clinics. 2010;6(3):279-88.
69. Jankowska EA, Drozd M, Ponikowski P. Iron Deficiency Treatment in Patients with Heart Failure. Handbook of experimental pharmacology. 2017;243:561-76.
70. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure. International journal of cardiology. 2016;205:6-12.
71. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. Journal of cardiac failure. 2011;17(11):899-906.

72. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, Koc-Zorawska E, Banasiak W, von Haehling S, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. European heart journal. 2013;34(11):827-34.
73. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, Bronisz M, Nawrocka S, Oleskowska-Florek W, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. European heart journal. 2014;35(36):2468-76.
74. von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD. Anemia in heart failure: an overview of current concepts. Future cardiology. 2011;7(1):119-29.
75. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2007;110(2 Pt 1):267-78.
76. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2010;25(11):3631-40.
77. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(17):1657-65.
78. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(2):103-12.
79. Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, Rohde LE, Pereira-Barretto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. International journal of cardiology. 2013;168(4):3439-42.

80. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. The New England journal of medicine. 2009;361(25):2436-48.
81. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. The New England journal of medicine. 2013;368(13):1210-9.
82. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):125-33.
83. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2016;18(7):786-95.
84. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. The American journal of medicine. 2003;114(2):112-9.
85. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2000;19(10):909-31.
86. Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Christie JD, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Heart Transplant Report--2011. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2011;30(10):1078-94.

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı: Emek Ediboğlu

Doğum yeri ve tarihi : Nazilli 19.02.1987

Uyruğu :T.C

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu : Yaptı

İletişim adresi ve telefonu: Ankara Yüksek İhtisas SUAM/ 05364806420

Yabancı dili :İngilizce

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Ankara Üniversitesi-Denizli Fen Lisesi-Nazilli Turan İlköğretim Okulu

Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru) :Asistan -Uzman

Mesleki Deneyimi : 1 ay pratisyen hekim ve 5 yıl kardiyoloji asistanı

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar : Türk Kardiyoloji Derneği- Avrupa Kardiyoloji Derneği