

# Kronik kalp yetersizliği ve anemisi olan hastalarda intravenöz demir tedavisinin egzersiz kapasitesi ve kardiyak fonksiyonlara etkisi

Yılmaz CANIM (\*), Bülent ERALP (\*\*), Nail BAMBUL (\*\*), Erdal AKYER (\*\*), Hilmi ÇİFTÇİ (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmamızda kronik kalp yetersizlikli anemik hastalarda tek başına intravenöz demir tedavisinin egzersiz kapasitesi ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini araştırdık

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza kronik kalp yetersizliği (KY) ve demir eksikliği tanısı almış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < % 40, Hb < 12 g/dl ve ferritin < 400 ng/dl olan 39 hasta (21 kadın, 18 erkek) alındı. Hastalara tedavi öncesi ekokardiyografi, 6 dakika yürüme testi (6DYT) metre cinsinden yapıldı. Toplam 6 kez (1, 3, 5, 13, 15 ve 17. günlerde) 200 mg (2 ampul) i.v. ferrik hidroksil sükröz verildikten sonra 21. gün tekrar ekokardiyografi, 6DYT ve kan değerleri ölçümleri alındı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi ortalama  $9.43 \pm 1.15$  g/dl olan Hb düzeyi tedavi sonrası  $11.53 \pm 0.94$  g/dl ( $p < 0.001$ ), Fe düzeyi  $16.64 \pm 10.94$  mcg/dl'den  $84.77 \pm 30.08$  mcg/dl'ye ( $p < 0.001$ ), transferrin saturasyonu %  $5.02 \pm 3.07$ 'den %  $21.87 \pm 6.83$ 'e ( $p < 0.001$ ), ferritin  $12.10 \pm 7.67$  ng/ml'den  $92.05 \pm 37.48$  ng/dl'ye ( $p < 0.001$ ), 6DYT  $181.77 \pm 54.39$  m'den  $289.84 \pm 74.27$  m'ye ( $p < 0.001$ ) yükseldi. Hastaların fonksiyonel kapasiteleri NYHA  $2.20 \pm 0.47$ 'den  $1.33 \pm 0.48$ 'e geriledi ( $p < 0.001$ ). LVEF ölçümleri tedavi öncesi ve sonrası değişmedi.

**Sonuç:** KY olan hastalarda anemi prevalansı oldukça yüksek olup bu hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını ciddi düzeyde yükseltmektedir. KY ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda tek başına i.v. demir sükröz tedavisi hemoglobini yükseltmekte güvenlidir, semptomları geriletmiş ve egzersiz kapasitesini arttırmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kronik kalp yetersizliği, demir eksikliği anemisi, intravenöz demir sükröz, fonksiyonel kapasite, egzersiz kapasitesi

## SUMMARY

**Effect of intravenous iron on exercise tolerance and cardiac function in anemic patients with chronic heart failure**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance and cardiac function in anemic patients with chronic heart failure

**Material and Methods:** We evaluated 39 anemic patients (21 women, 18 men) with chronic heart failure which left ventricular ejection fraction (LVEF) < % 40, Hb < 12 g/dl and ferritin < 400 ng/dl. Echocardiographic examination and six minute walk test (6MWT) were conducted at the beginning and end (21st day) of intravenous iron therapy. Intravenous 200 mg ferric hydroxyl sucrose infusion was given total six times (1., 3., 5., 13., 15., and 17. days).

**Results:** The mean Hb increased from  $9.43 \pm 1.15$  g/dl to  $11.53 \pm 1.04$  g/dl ( $p < 0.001$ ), iron from  $16.64 \pm 10.94$  to  $84.77 \pm 30.08$  mcg/dl ( $p < 0.001$ ), transferrin from  $5.02 \pm 3.07$  to %  $21.87 \pm 6.83$  ( $p < 0.001$ ), ferritin from  $12.10 \pm 7.67$  to  $92.05 \pm 37.48$  ng/ml ( $p < 0.001$ ), 6MWT from  $181.77 \pm 54.39$  to  $289.84 \pm 74.27$  m ( $p < 0.001$ ). NYHA functional class (FC) improved from FC II to FC I ( $p < 0.001$ ). No differences were found in LVEF measurements.

**Conclusion:** Anemia is common in patients with chronic heart failure and an independent predictor of poor prognosis. Intravenous iron sucrose therapy is effective and safe in these patients. Functional capacity and exercise tolerance improved with i.v. iron sucrose therapy.

**Key words:** Chronic heart failure, iron deficiency anemia, intravenous iron sucrose, cardiac function, exercise capacity

Kronik kalp yetersizliği hastalarında % 5-55 oranında anemi mevcuttur (1). Ve anemi hospitalizasyon ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür (2). Aneminin derecesi kalp yetersizliği prognozuyla

ilişkilidir (3). Anemi sonucu oluşan sempatik stimülasyon vasokonstriksiyon ve taşikardiye sebep olur. Sonuçta kalp yetersizliğinin ana semptomlarından olan egzersiz intoleransı ve yorgunluk düşük

**Geliş tarihi:** 17.06.2009

**Kabul tarihi:** 07.07.2009

SB Muradiye Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları, Uz. Dr.\*; SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.\*\*; SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniği Şefi, İç Hastalıkları ve Kardiyoloji Uz. Doç. Dr.\*\*\*

hemoglobin seviyesi ile agrave olur. Bu çalışmamızda tek başına intravenöz (i.v.) demir tedavisinin kronik kalp yetersizlikli anemik hastalarda kardiyak fonksiyonlar ve egzersiz kapasitesi üzerine etkilerini araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada SB Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği'ne 2006 ve 2008 yılları arasında başvurmuş kronik kalp yetersizliği ve demir eksikliği anemisi tanısı almış olan hastalar değerlendirildi. Çalışmamıza alınma kriterleri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) < % 40, Hb < 12 g/dl, ferritin < 400 ng/ml idi. Yirmi yaşından küçük olan, hemoglobinopatisi olan, B12 ve folat düzeyi anormal olan, NYHA sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi sınıf 4 olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara başlangıçta ekokardiyografi, 6DYT metre cinsinden yapıldı ve Hb (g/dl), Hct (%), demir (mcg/dl), total demir bağlama kapasitesi (TDBK) (mcg/dl), ferritin (ng/ml), ve transferin saturasyonu (%) için kan örnekleri alındı. Toplam 6 kez (1, 3, 5, 13, 15 ve 17. günlerde) 200 mg (2 ampul) i.v. ferik hidroksil sükroz veridikten sonra 21. gün tekrar ekokardiyografi, 6DYT ve kan tetkikleri yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 39 hastanın 21'i (% 53.8) kadın, 18'i (% 46.2) erkekti. Olguların ortalama yaşı  $70.38 \pm 13.40$ 'tı.

Hastalarımızın tedavi öncesi ve sonrası değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası değerler.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Hemoglobin (g/dl)	9.43±1.15	11.53±1.04	<0.001
Serum Demir (mcg/dl)	16.64±10.94	84.77±30.08	<0.001
Transferin (%)	5.02±3.07	21.87±6.83	<0.001
Ferritin (ng/ml)	12.10±7.67	92.05±37.48	<0.001
6DYT (m)	181.77±54.39	289.84±74.27	<0.001
LVEF (%)	31.79±5.74	31.79±5.74	ns
NYHA (sınıf)	2.20±0.47 (2)	1.33±0.48 (1)	<0.001

Tablo 1'de de görüldüğü gibi tedavi öncesi  $9.43 \pm 1.15$  gr/dl olan Hb değeri tedavi sonrası  $11.53 \pm 1.04$  g/dl'ye, serum demiri  $16.64 \pm 10.94$  mcg/dl'den  $84.77 \pm 30.08$  mcg/dl'ye, transferin saturasyonu %  $5.02 \pm 3.07$ 'den %  $21.87 \pm 6.83$ 'e, ferritin  $12.10$  %/ -  $7.67$  ng/ml'den  $92.05 \pm 37.48$  ng/ml'ye, 6DYT  $181.77 \pm 54.39$  m'den  $289.84 \pm 74.27$  m'ye yükseldi. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıflamasına göre sınıf 2'den sınıf 1'e geriledi. Tüm bu değişiklikler istatistiki olarak ileri derecede anlamlı idi. LVEF'da tedavi sonrası bir değişiklik olmadı.

Hastalarımızda kalp yetersizliği ve aneminin dışında % 87.2'sinde koroner arter hastalığı (KAH), % 43.6'sında hipertansiyon (HT), % 38.5'inde kronik böbrek yetersizliği (KBY), % 30.8'inde diabetes mellitus (DM), % 17.9'unda KOAH, % 12.8'inde kardiyomyopati (KMP), % 2.6'sında romatoid artrit (RA) ve % 2.6'sında hipotiroidi vardı (Tablo 2).

Tablo 2. Ek hastalıkların dağılımı.

Ek hastalıklar	n (%)
KAH	34 (% 87.2)
HT	17 (% 43.6)
KBY	15 (% 38.5)
DM	12 (% 30.8)
KOAH	7 (% 17.9)
KMP	5 (% 12.8)
RA	1 (% 2.6)
Hipotiroidi	1 (% 2.6)

## TARTIŞMA

Kalp yetersizliği olan hastalarda aneminin başlıca nedenleri yetersiz beslenme, eşlik eden renal yetersizlik, düşük eritropoetin düzeyleri, kemik iliği depresyonu, kalp yetersizliği süresince salınan TNF- alfa gibi proinflatuvar sitokinler ve bunların ayrıca neden olduğu inflamasyonla birlikte eritropoetin (EPO) direnci, artmış oksidatif stres, kemik iliği supresyonu, ACE inhibitörleri, aspirin kullanımı, gastrointestinal demir kaybı ve artmış plasma hacmiyle paralel hemodilüsyondur. Literatürde oral demir ve EPO tedavisinin kardiyak fonksiyonları, semptomları ve egzersiz kapasitesini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır (4,5). Tek

başına i.v. demir tedavisinin kronik böbrek yetersizlikli hastalarda demir seviyesini yükselttiği gösterilmesine karşın, kronik kalp yetersizliği ve anemisi olan hastalarda tek başına demir tedavisinin etkilerine yönelik pek az çalışma vardır (6,7). Silverberg ve ark. kalp hastalığı olan anemik 32 hastanın 16'sına EPO ve i.v. demir vermiş, diğer yarısına vermemiştir. Anemisi düzelen tedavi grubunda LVEF ve fonksiyonel kapasitenin düzeldiğini göstermiştir (7). Aynı araştırmacının daha önce yaptığı bir çalışmada da Hb'nin > 12 g/dl olacak şekilde düzeltilmesinin fonksiyonel kapasite ve LVEF'nu arttırdığını, hospitalizasyon ihtiyacını azalttığını göstermiştir (8). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak LVEF değişmemiştir. EPO tek başına hem kardiyak kas gelişimi hem de kontraktilite üzerine direkt olarak pozitif etkilidir (9). Bu aynı zamanda kardiyak myozit apoptozunu engelleyebilir ve myokarda damar oluşumunu stimüle edebilir. Bu nedenle EPO eksikliği kardiyak fonksiyonu anemiden bağımsız olarak olumsuz etkileyebilir. Bu verilerin ışığı altında, sadece demir tedavisi uyguladığımız hastalarımızda LVEF'de değişiklik olmaması, literatürdeki EPO + demir replasman tedavisinin LVEF üzerindeki olumlu etkisinin esas olarak EPO'nun etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

2008'de yayınlanan FERRIC-HF çalışmasında anemik olan ve olmayan kalp yetersizlikli hastalara i.v. demir verilmiştir (10). Anemisi olmayan hastalarda bazı siliik semptomlar dışında değişiklik olmazken, anemik hastalarda NYHA fonksiyonel sınıflamada, egzersiz kapasitesinde ve semptomlarda belirgin düzelme saptanmıştır. Bu çalışmada peak oxygen consumption (PVO2) yardımı ile kantitatif ölçümlerle maksimal egzersiz kapasitesinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca PVO2'deki artışın Hb değerleri ile korrele olmadığı ancak transferin saturasyonu ile korrele olduğu bulunmuştur. Biz egzersiz kapasitesini 6DYT ile ölçtük ve i.v. demir tedavisi sonrası egzersiz kapasitesinin arttığını kanıtladık.

He SW ve ark., yaptıkları bir meta-analizde kalp

yetersizliği olan hastalarda aneminin, mortaliteyi ve hastanede yatış süresini arttırdığını göstermişlerdir (11). Bu sebepten dolayı aneminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Eğer anemi kalp yetersizliğinin olumsuz gidişinde bir marker değil de bir mediatörse, anemiyi düzeltmek, bu hastalarda uzun süreli bir iyilik halinin sağlanması için tedavideki hedefimiz olmalıdır (12). Kalp yetersizliği olan hastalarda aneminin EPO+ demir replasman tedavisi ile mi yoksa sadece i.v. demir ile mi yapılacağı konusunda karar vermek için halen devam eden plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarını beklemek durumundayız (13).

Sonuç olarak; kronik kalp yetersizliği olan anemik hastalarda tek başına i.v. demir sukroz tedavisi hemoglobini yükseltmekte etkili ve güvenli bulunmuş olup, efor kapasitesini arttırmış, fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlamış ve semptomları azaltmıştır. LVEF'nunda değişiklik olmamasını EPO kullanılmaması ile açıklamak istedik. Karşılaştırmalı bir çalışma ile bu konuda bir fikir elde edilebilir diye düşünüyoruz. Hasta gurubumuzun homojen olmaması ise çalışmamızın zayıf tarafını oluşturmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function, functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. J Am Coll Cardiol 2000;35:1737-1744.
2. Komajda M. Prevalence of anemia in patients with chronic heart failure and their clinical characteristics. J Card Fail 2004;10(1Suppl):S1-4. Review.
3. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and associated with poor outcomes. Insights from a cohort of 12065 patients with new onset heart failure. Circulation 2003;107:223-5.
4. Silverberg DS, Iaina A, Peer g, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. Am J Kidney Dis 1996;27:234-8.
5. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. Circulation 2003;107:294-9.
6. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The efficacy of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. J Am Coll Cardiol

2001;37:1775-80.

**7. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al.** Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1265-71.

**8. Silverberg DS, Wexler D, Laina A.** The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron?. *J Nephrol* 2004;17:749-61.

**9. Wald M, Borda ES.** Mitogenic effect of erythropoietin on neonatal rat cardiomyocytes: signal transduction pathways. *J Cell Physiol* 1996;167(3):461-8.

**10. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al.** Effect of

intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency. FERRIC-HF; a randomised, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(2):103-12.

**11. He SW, Wang LX.** The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail* 2009;15(3):123-30.

**12. Anand IS.** Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(7):501-11.

**13. Silverberg DS, Wexler D, Laina A, et al.** The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: a short review. *Eur J Heart Fail* 2008;10(9):819-23.