

Kalp yetersizliği ve anemi

Heart failure and anemia

Dr. Zülküf Karahan, Dr. Kenan İltümür, Dr. Nizamettin Toprak

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

Anemi, kronik kalp yetersizliğinde sık görülen bir durumdur ve semptomların kötüleşmesine neden olur. Kalp yetersizliğinde anemi görülmesinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, hemodilüsyon, inflamatuvar aktivasyon, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, sağ kalp yetersizliğine bağlı kötü beslenme ve ilaç tedavisi gibi faktörler üzerinde durulmaktadır. Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesinin kalp fonksiyonları ve morbidite üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu semptomatik iyileşmelere karşın, anemiye yönelik agresif tedaviyle hipertansiyon, tromboz ve endotelial aktivasyon gibi olumsuz etkiler de görülebilir.

Anahtar sözcükler: Anemi/komplikasyon/tedavi; anemi, demir yetersizliği/ilâç tedavisi; eritropoietin/terapötik kullanım; kalp yetersizliği, konjestif; hematokrit; hemoglobin; demir; böbrek yetersizliği, kronik; risk faktörü.

Kalp yetersizliğinde morbiditeyi artıran bir sorun olarak anemi

Son dönemlerde giderek daha fazla görülen kronik kalp yetersizliği mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.^[1] Kronik kalp yetersizliğine çoğunlukla egzersiz toleransında bozulma ve semptomlar eşlik eder. Klinik tablonun ana sorumlusu kalp debisinde azalma ve akciğer konjesyonu olsa da, kalp yetersizliğine eşlik eden diğer durumlar (hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, anemi, vb.) tablonun ağırlaşmasına neden olmaktadır.^[2]

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda ise 12 g/dl'nin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. Anemi kalp yetersizliği bulunan hastalarda yaygın bir durumdur ve sıklığı %4 ile %55 arasında değişmektedir.^[3-6] Anemi sıklığı ve ciddiyeti kalp yetersizliği ciddiyetinin artmasıyla paralellik göstermektedir. Orta-

Anemia is commonly observed in patients with heart failure and is associated with aggravating symptoms. The cause of anemia in heart failure is not completely understood, but it is likely to be the result of a combination of factors including hemodilution, inflammatory activation, renal dysfunction, malnutrition due to right-sided heart failure, and drug therapy. Correcting anemia results in beneficial effects on cardiac function and morbidity in patients with heart failure. However, it should be recalled that aggressive treatment of anemia may also lead to adverse effects such as hypertension, thrombosis, and endothelial activation.

Key words: Anemia/complications/therapy; anemia, iron-deficiency/drug therapy; erythropoietin/therapeutic use; heart failure, congestive; hematocrit; hemoglobins; iron; kidney failure, chronic; risk factors.

lama hemoglobin düzeyi NYHA (New York Heart Association) sınıf II hastalarda 13.6 gr/dl iken, sınıf IV hastalarda 10.9 gr/dl'ye düşmektedir.^[7] Anemili hastaların oranı evre I'den IV'e sırasıyla %9.1, %19.2, %52.6 ve %79.1 şeklinde artmaktadır.^[7] Kalp yetersizliğinde tedaviye yanıt vermeyen dirençli hastalarda ortalama hemoglobin değeri daha da düşük (10.2 gr/dl) bulunmuştur.^[7]

Kalp yetersizliğinde anemi sıklığı yaşla artmaktadır. Ayrıca, kan basıncı yüksek, tip 2 diyabetli ve böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda anemi daha sık görülmektedir.^[8,9] Kalp yetersizliğine aneminin eşlik ettiği hastalarda serum albumin, protein ve kolesterol düzeyleri daha düşüktür. Kalp yetersizliğinde anemi bulunması kardiyovasküler olayların daha sık meydana gelmesine neden olur. Bu hastaların diüretik ve digoksin ihtiyacı artar, tıbbi tedaviye daha fazla direnç gelişir.^[8]

Geliş tarihi: 07.07.2005 Kabul tarihi: 11.10.2005

Yazışma adresi: Dr. Kenan İltümür, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, 21280 Diyarbakır.
Tel: 0412 - 248 80 01 / 4952 Faks: 0412 - 248 82 64 e-posta: kencan@dicle.edu.tr

Kalp yetersizliğinde nörohormonal aktivasyonun farmakolojik blokajında önemli başarılar sağlanmış olmasına karşın, kalp yetersizliği sonucu görülen mortalite ve morbiditede yeni mekanizmaları araştırmak gerekmektedir. Hemogloblin düzeyindeki düşüklük ile kötü klinik sonuçlar arasında bağımsız bir ilişki olduğu düşünülmektedir.^[2-12] Framingham çalışmasında aneminin semptomatik kalp yetersizliği için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir.^[10] Dekompans kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda hemogloblin düzeylerinin kötü sonuçlarla bağımsız ilişkide olduğu saptanmış; hemogloblinin desilitrede 1 gr azalışı, 60 günlük hastaneye tekrar yatışta veya ölüm oranında %12 risk artışıyla ilişkili bulunmuştur.^[11] ELITE -2 altgrup çalışmasında (The Evaluation of Losartan in the Elderly), orta derecede kalp yetersizliği olanlarda, geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, düşük hemogloblin düzeyinin mortalite artışıyla ilişkili olduğu bulunmuştur.^[12]

Kalp yetersizliğine eşlik eden aneminin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen hemodilüsyon, inflamatuvar aktivasyon, böbrek yetersizliği, kötü beslenme, ilaç tedavisi ve oksidatif stres gibi faktörlerin bulunması ve bunların etkileşimi söz konusudur.^[2,3,13]

Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesiyle mortalite ve morbiditede azalma meydana gelir.^[2] Aneminin düzeldiği hastalarda fonksiyonel kapasite de düzelmekte, yaşam kalitesi artmakta, diüretik tedavi ihtiyacı ve hastaneye yeniden yatma sıklığı azalmaktadır.^[7] Ayrıca, birçok çalışmada, aneminin tedavi edilmesiyle kalp fonksiyonlarında iyileşme olduğu gösterilmiştir.^[14-18] Kalp yetersizliği ve anemi bulunan

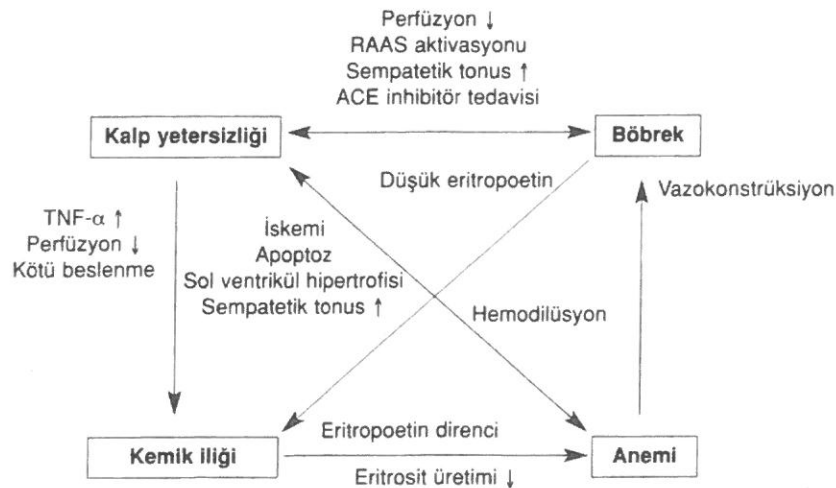
hastalarda anemiye yönelik tedavi gerekmesine karşın, kalp yetersizliği ile ilgili güncel kılavuzlarda aneminin tedavi veya değerlendirilmesi üzerine özgün tavsiyeler bulunmamaktadır.^[19,20]

Etyoloji ve patofizyoloji

Anemi, kalp yetersizliğinde sıklıkla rastlanan bir durum olsa da, bunun primer kalp yetersizliğinden mi, yoksa kalp yetersizliğine sıklıkla eşlik eden diğer sorunlardan mı kaynaklandığı tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, aneminin kendisi de kalp yetersizliğine neden olabilmektedir.^[11,8]

Kalp yetersizliğinde anemiye muhtemelen birden fazla etken neden olmaktadır (Şekil 1).^[2,3] Demir alımında azalma bu faktörlerden biridir. Beslenmede demir eksikliği ve özellikle sağ kalp yetersizliğinin neden olduğu pasif konjesyona bağlı malabsorbsiyon demir alımını azaltmaktadır.^[2] Ayrıca, bu hastalarda yaygın olarak kullanılan aspirin ve warfarin, kronik kan kaybına neden olarak demir eksikliğine katkı sağlar. Sharma ve ark.^[12] aspirin kullanımıyla hemogloblin düzeyindeki düşüş arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir.

Kalp yetersizliğinde sık görülen plazma hacmindeki artış da, hemodilüsyon nedeniyle hemogloblin düzeyini düşürmektedir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve antidiüretik hormon, sıvı ve sodyum tutulumuna neden olarak hemodilüsyona yol açmaktadır.^[11] Androne ve ark.^[21] bir araştırmasında kalp yetersizliği bulunan 37 hastanın %54'ünde gerçek anemi, %46'sında da hemodilüsyon saptanmış; hem hemodilüsyon hem de gerçek anemi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.



Şekil 1. Kalp yetersizliği, böbrek, kemik iliği ve anemi arasındaki ilişki.^[9] (RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi; TNF: Tümör nekroz faktör; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim.)

Kalp yetersizliğinde aneminin ana nedeninin böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir.⁽⁸⁾ Kalp yetersizliğinde olguların %30-50'sinde böbrek fonksiyonlarında bozulma görülmektedir.⁽³⁾ Bunun sonucunda, böbreklerde eritropoetin üretiminin bozulması anemi gelişimine katkı sağlar. Son dönem böbrek yetersizliğinde aneminin olumsuz kardiyak sonuçlara (sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül genişlemesi ve klinik kalp yetersizliği) neden olduğu iyi bilinmektedir.⁽²²⁻²⁴⁾ Son dönem böbrek yetersizliği bulunan hastaların %80'inde sol ventrikül genişlemiştir.⁽²⁴⁾ Böbrek yetersizliği, eritropoetin üretimi ve kalp yetersizliği arasında karmaşık bir ilişki vardır (Şekil 1).

Kronik kalp yetersizliğinde genellikle inflamatuvar aktivasyonda süreklilik vardır.^(1-3,25-28) İnflamasyonun derecesi hastalık şiddeti ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir.⁽²⁶⁻²⁸⁾ Kalp yetersizliğinde tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamatuvar belirteçlerin serum düzeyleri çoğunlukla artmaktadır.⁽²⁷⁾ Proinflamatuvar sitokin olan TNF- α ve IL-6'nın kemik iliğine doğrudan etkileri vardır. Başka bir deyişle, kronik hastalık anemisi mekanizmasına benzer bir durum söz konusudur.⁽²⁸⁾ Dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin artması, kemik iliğinde kırmızı hücre üretiminin azalmasına neden olur. Bu durum, eritropoetin etkisine bir direncin veya eritropoetin üretiminin azalması nedeniyle dir. Kemik iliğinin baskılanması sonucu, retikuloendotelial sistemden demir alımı bozulur ve sonuçta anemi meydana gelir. Kalp yetersizliğinde kullanılan bazı ilaçların anemi gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. ELITE-2 altgrup çalışmasında aksi sonuç bildirilse de,⁽¹²⁾ kalp yetersizliğinde yaygın olarak kullanılan ACE inhibitörleri eritropoetin üretimini baskılayarak anemiye neden olabilmektedir.⁽²⁹⁾ Son dönemlerde yayımlanan Val-HeFT çalışmasında (Valsartan Heart Failure Trial) ACE inhibitörü kullanan ve kullanmayanlar arasında hemoglobin değerleri açısından bir fark saptanmamış; ancak, anjiyotensin reseptör blokleri kullananlarda hemoglobin değeri biraz daha düşük bulunmuştur.⁽⁹⁾

Aneminin kendisi de kalp yetersizliğine neden olabilir.^(1,8) Oksijen sunumunun azalmasına bağlı olarak kalp hızı ve atım hacmi artar. Bu durum iskemiye neden olabilir ve sonuçta hücre ölümü meydana gelir. Kırmızı kan hücreleri yüksek oranda antioksidan (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon sistemi) içerdiğinden aneminin oksidatif stresin artmasıyla ilişkili olması beklenen bir durumdur. Oksidatif stres miyokard hücrelerinde hasara neden olur ve sonuçta kalp yetersizliği meydana gelir.^(1,8,13)

Anemiye neden olan mekanizmaların birçoğu aynı anda aktive olmaktadır. Kalp yetersizliğinde anemi, kemik iliği yanıtı, böbrek fonksiyonları, inflamatuvar aktivasyon, nörohormonal ve kardiyak performans arasındaki ilişkilerin sonucu olarak meydana gelmektedir. Bu durum kardiyorenal-anemi sendromunu oluşturur.⁽³⁾

Aneminin kardiyovasküler sisteme etkileri

Hafif ve orta derecedeki aneminin normal kardiyovasküler sistem üzerinde hissedilebilir bir etkisi yoktur. Daha şiddetli anemi ise yüksek debiye bağlı yapısal değişikliğe neden olur.⁽¹¹⁾ Kalp debisinde artış, sistemik dirençte azalma, miyokard hipertrofisi ve fibrozis sıklıkla anemiye eşlik eder.⁽¹¹⁾ Kronik kalp yetersizliğinde önemli bir morbidite nedeni olan egzersiz intoleransı anemi varlığında belirginleşmektedir.⁽³⁰⁾

Anemide oluşan kardiyovasküler değişikliklerin temeli dokulara kan akımını artırmaya yönelik adaptasyon mekanizmalarıdır.⁽¹¹⁾ Dokulara kan akımını artırmaya yönelik debi artışı, ardyük azalması, önyük, kontraktilite ve kalp hızında artış sonucu oluşur. Ardyükün azalmasından sorumlu mekanizma, kan vizkozitesinin azalması ve vazodilatasyon nedeniyle periferik vasküler direncin düşmesidir.⁽¹¹⁾ Vazodilatasyondan sorumlu mekanizma ise nitrik oksit artışıdır. Nitrik oksit artışı, kalp yetersizliğinde aneminin ödem patogeneğinde de rol almasına neden olur.⁽¹⁴⁾ Hemoglobin düzeyinin düşük olması sonucu, nitrik oksit aktivitesi inhibisyonu azalır ve yaygın vazodilatasyon meydana gelir. Bu durumda kan basıncı düşer ve nörohormonal aktivasyon, sıvı ve tuz tutulumu artar. Böylece, olayların oluşumunda kısır bir döngü içine girilir.

Öte yandan, anemide renin-anjiyotensin aldosteron sistemi ve vazopresin düzeyindeki artış su ve tuz tutulumuna neden olur ve önyük artar. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, hem kalp hızını hem de kontraktiliteyi artırarak kardiyak debisinde artışa yol açar.⁽¹¹⁾ Bu dengeleme mekanizmaları kardiyak işyükü ve sol ventrikül hipertrofisinde artışla sonuçlanır. Hemoglobin düzeyi 9 gr/dl'nin altına indiğinde istirahatteki kardiyak debisi normale göre artar. Kronik anemili olgularda bu dengeleyici mekanizmalar kardiyak açıdan genellikle iyi tolere edilir. Ancak, ciddi anemi veya kalp hastalığı varlığında bu değişiklikler tolere edilemeyebilir. Hemoglobin düzeyi 4 gr/dl'nin altına indiğinde, kalp hastalığı olmayan bir kişide bile kalp yetersizliği gelişebilir. Oluşan bu durum yüksek debili kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır.⁽¹¹⁾ Kalp yetersizliğinde aneminin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde aneminin kardiyovasküler sisteme etkileri^(1,8)

Kalp hızı	Artar
Kalp boşluklarında genişleme	(+)
Sol ventrikül hipertrofisi	(+)
Pulmoner kapiller kama basıncı	Artar
Beyin natriüretik peptid	Artar
Sistolik kalp yetersizliği	(+)
Diastolik kalp yetersizliği	(+)
Kan basıncı	Düşer

Kalp yetersizliğinde aneminin tedavisi

Kalp yetersizliğinde aneminin tedavi edilmesiyle klinik düzelme sağlanabilmektedir.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ İntravenöz demirle birlikte verilen eritropoetin fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesini artırmakta, hastaneye tekrar yatışları azaltmaktadır.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Ayrıca, aneminin düzeltilmesiyle, kalp yetersizliği prognozunda da önemli bir iyileşme sağlanmaktadır.^(8,9)

Aneminin düzeltilmesi, aerobik metabolizmada artışa, anaerobik metabolizma ve laktat üretiminde azalmaya; pik oksijen kullanımı, iskelet kas fonksiyonu, koroner ve serebral kan akımı, aminoasit ve glukoz metabolizması, endotel fonksiyonu ve kan yapısında düzelmeye neden olur.⁽¹⁵⁾ Genç kırmızı kan hücrelerinde 2-3 difosfogliserat düzeylerinin yüksek olması, akciğerlerden oksijen alımını ve dokularda salınmasını kolaylaştırır. Kırmızı kan hücreleri oksijen radikalleriyle baş etmek için birçok sisteme sahiptir. Dolayısıyla, aneminin düzeltilmesi bu zararlı maddelerin azalmasıyla sonuçlanır. Oksijen radikallerinin azaltılmasıyla, ateroskleroz gelişiminde anahtar basamak olan lipid peroksidasyonu da azalmaktadır.⁽¹⁵⁾ Bununla birlikte, kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesi yararlı olsa da, bazı riskleri de beraberinde getirdiği unutulmamalıdır (Tablo 2).⁽³⁾

Aneminin rekombinan eritropoetin (rEPO) tedavisiyle kısmen düzeltilmesi, kalbin yapı ve fonksiyonlarında iyileşmeye neden olur.⁽¹⁶⁾ Ancak, hematokrit düzeyinin normale getirilmesini hedef alan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir.^(14-18,31,32)

Tablo 2. Kalp yetersizliğinde anemi tedavisinin olası yarar ve riskleri⁽³⁾

Yararları	Zararları
Oksijen sunumunda artış	Tromboz riskinde artış
Egzersiz toleransında iyileşme	Trombosit aktivasyonu
Remodeling'in önlenmesi	Hipertansiyon
Antiapoptotik	
Yaşam kalitesinde iyileşme (?)	
Hastaneye yatışta azalma (?)	
Prognozda iyileşme (?)	

Aneminin rEPO tedavisiyle tamamen düzeltilmesi sonrasında, ileri derecede böbrek yetersizliği olan hastaların (diyalize giren veya diyalize henüz başlamamış) küçük bir grubunda sol ventrikül hipertrofisinde de kısmi iyileşme gözlenmiştir.^(17,18) Başka bir çalışmada ise, hematokrit düzeyinin normale gelmesiyle hastaların kendini iyi hissetme ve yaşam kalitesi indekslerinde yükselme olmakla birlikte, daha önceden sol ventrikül hipertrofisi veya genişlemesi olan asemptomatik bir hasta grubunda bu sorunların ilerlemesini durdurmak mümkün olmamıştır.⁽³¹⁾ Ayrıca, orta veya ağır şiddette semptomatik kalp hastalığı bulunan, son dönem böbrek yetersizliği saptanan hastalarda hematokrit düzeyinin normalleştirilmesini hedefleyen büyük bir çalışmada, hematokriti normale gelen grupta ölüm oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.⁽³²⁾

Ağır ve orta şiddette kalp yetersizliği olan bir grup hastada hafif derecedeki aneminin subkutan rEPO ve intravenöz demir tedavisiyle düzeltilmesinin, tedavi uygulanmayan grupla karşılaştırıldığında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve NYHA skorunda anlamlı düzelme ve diüretik ihtiyacında anlamlı düşüşle sonuçlandığı gösterilmiştir.⁽¹⁵⁾ İntravenöz demirle birlikte eritropoetin kullanımı yüksek doz eritropoetin ihtiyacını azaltır. Eğer demir eksikliği varsa ve düzeltilmezse, eritropoetin tedavisine yeterli yanıt alınmaz ve eritropoetine direnç gelişir.⁽²⁾ Kalp yetersizliğinde aneminin düzeltilmesi için uygulanan intravenöz demir ve eritropoetin tedavisinin sonuçları ümit vericidir.⁽²⁾ Ancak, kesin bir sonuca varmak için randomize, plasebo kontrollü büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Böbrek fonksiyon bozukluğuna rağmen, kalp yetersizliğinde eritropoetin kan düzeyi normal veya artmış olabilir; çünkü, kalp yetersizliğinde fonksiyonel sınıf kötüleştikçe eritropoetin seviyesi artmaktadır.⁽¹⁶⁾ Renal eritropoetin üretimindeki artışın kardiyak performansın bozulmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülebilir. Renal hipoperfüzyon ve hipoksi eritropoetin üretiminin güçlü bir uyarıcısıdır. İlerlemiş kalp yetersizliğinde eritropoetin düzeyindeki artış özellikle dikkat çekicidir. Belirgin derecede yüksek veya normalin üzerindeki eritropoetin düzeyine karşın dirençli anemi görülebilir. Bu durumda, kalp yetersizliği ve anemi olan hastalarda eritropoetin etkilerine göreceli bir direnç söz konusudur. Kalp yetersizliğinde görülen eritropoetin direncinde proinflatuar sitokinlerin ve kötü beslenmenin rol oynadığı düşünülmektedir.⁽³⁾

Aneminin bir tedavi şekli de kırmızı kan hücre transfüzyonu veya eritropoetin analogudur. Kardiyol

vasküler hastalıkta kırmızı kan hücre transfüzyonunun etkisi tartışmalıdır. Bu hastalarda hematokrit düzeyini %30'un üzerine çıkarmak transfüzyonun eşik değeri olarak kabul edilir; ancak, bu sınır klinik sonuçlardan çok yoruma dayanmaktadır.^[2,3]

Silverberg ve ark.^[7] fonksiyonel kapasitesi sınıf III-IV olan bir grup hastayı demir ve eritropoetinle tedavi etmişler; tedavi sonrasında hastanede yatış, fonksiyonel sınıf ve SVEF'de olumlu gelişme olduğunu göstermişlerdir. Anılan çalışmada hemoglobin 10 g/dl'den 12 g/dl'ye, SVEF %27'den %35'e yükselmiş, ortalama NYHA sınıfı 3.6'dan 2.6'ya gerilemiştir. Mancini ve ark.^[34] ise randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada, fonksiyonel sınıfı III-IV olan 26 anemili hastada eritropoetin tedavisinin egzersiz toleransına etkisini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada eritropoetin tedavisiyle pik oksijen tüketiminde (VO₂ max) önemli gelişme gözlenmiştir. Randomize, kontrollü bir başka çalışmada ise, orta-şiddetli kalp yetersizliği olan ve hemoglobin değerleri 10-11.5 g/dl bulunan 16 hastaya ortalama 8.2 ay süreyle subkutan EPO ve intravenöz demir verilmiş; hemoglobin düzeyinin 12.5 g/dl'ye yükselmesiyle, fonksiyonel sınıfta %42.1 düzelleme, SVEF'de %5.5 artış, oral ve intravenöz furosemid gereksiniminde %51.3-%91.3 azalma ve hastaneye gidişte %79 oranında düşüş görülmüştür.^[15]

Tedavide kullanılan eritropoetin bazı riskleri de vardır.^[3] Eritropoetin tedavisi gören hemodiyaliz hastalarının %20-30'unda hipertansiyonun kötüleştiği görülmüştür.^[35] Ayrıca, eritropoetin kullanımında tromboz riskinde bir artış olabilir.^[36] Bu etki, trombosit aktivasyonunda ve kan viskozitesinde artış ya da protein S veya C düzeylerinin etkileriyle ilişkili olabilir.^[37] Öte yandan, eritropoetin tedavisi endotel aktivite ederek endotelin salgılanmasına yol açabilir. Salgılanan endotelinin kalp yetersizliğinde kötü sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir.^[38] Tedavide kullanılan intravenöz demir de, serbest radikaller ve oksidatif strese artışa neden olabilir.^[9,13]

Teorik olarak, kalp yetersizliğinde kullanılan diüretiklerin hemodilüsyonu düzelterek kan hematokrit düzeyini artırmaları beklenir. Ancak, ELITE- II altgrup çalışmasında diüretik alan ve almayanlar arasında hematokrit açısından bir fark bulunmamış; hatta diüretik kullanan grupta hemoglobin düzeyleri daha düşük bulunmuştur (13.9 ve 14.1 g/dl).^[12]

Günümüzde kalp yetersizliğinde anemi için kesin bir tedavi protokolü bulunmasa da,^[19,20] bütün hastalarda aneminin düzeltilebilir nedenleri için tanısal bir değerlendirme yapılmalı (örneğin, demir eksikliği,

meydana gelen kan kaybı), sonrasında buna yönelik tedavi uygulanmalıdır. Eritropoetin analoglarıyla anemik kalp yetersizliğinin tedavisi umut vericidir. Hafif anemi, intravenöz demir ve eritropoetin analoglarıyla tedavi edilebilir.^[7]

Birçok gelişmeye karşın, kalp yetersizliğinde anemiyle ilgili olarak halen yanıtlanması gereken birçok soru vardır. Bunlardan biri, hemoglobin artışında uygun oran ve uygun hemoglobin hedefidir. Ayrıca, kalp yetersizliği bulunan hastalarda aneminin agresif tedavisi konusunda genel bir tavsiye bulunmadığı da göz önüne alınmalıdır.

Sonuç olarak, anemi kronik kalp yetersizliğinde sık rastlanan, mortalite ve morbiditeyi artıran bir sorundur. Kalp yetersizliği ile birlikte görülen aneminin mekanizması çok iyi açıklanamasa da, kullanılan ilaç tedavisi (ACE inhibitörleri gibi), kemik iliği yanıtı, renal hemostaz, artmış inflamatuvar aktivite, kötü beslenme ve kardiyak performansın karmaşık bir ilişkisi ve etkileşimiyle geliştiği düşünülmektedir. Her ne kadar bazı riskler taşısa da, standart kalp yetersizliği tedavisiyle birlikte aneminin düzeltilmesi klinik iyileşmeye de katkı sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Givertz MM, Colucci WS, Braunwald E. Clinical aspects of heart failure: Pulmonary edema, high-output failure. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 2005. p. 539-56.
2. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2005; 7:309-16.
3. Felker GM, Adams KF Jr, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 2004;44:959-66.
4. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2002; 39:1780-6.
5. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;38:955-62.
6. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. Circulation 2005;112:1121-7.
7. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D,

- Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
8. Silverberg DS, Wexler D, Iaina 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. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005; 149:391-401.
 10. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl F:23-6.
 11. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghide M, et al. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 92:625-8.
 12. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004;25:1021-8.
 13. Grune T, Sommerburg O, Siems WG. Oxidative stress in anemia. *Clin Nephrol* 2000;53(1 Suppl):S18-22.
 14. Anand IS, Chandrashekhara Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.
 15. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1775-80.
 16. London GM, Zins B, Pannier B, Naret C, Berthelot JM, Jacquot C, et al. Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int* 1989;36:878-82.
 17. Jeren-Strujić B, Raos V, Jeren T, Horvatin-Godler S. Morphologic and functional changes of left ventricle in dialyzed patients after treatment with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO). *Angiology* 2000; 51:131-9.
 18. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, Togawa M, Okada N, Tsubakihara Y, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:250-6.
 19. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
 20. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-40.
 21. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107:226-9.
 22. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
 23. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1987; 31:973-80.
 24. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996;49: 1428-34.
 25. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323: 236-41.
 26. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol* 2000;72:175-86.
 27. Bolger AP, Haehling S, Doehner W, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Anemia and inflammation in chronic heart failure. *J Card Fail* 2003;9:33.
 28. Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadiis K, Drosos AA. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol* 1999;92:153-60.
 29. Herrlin B, Nyquist O, Sylven C. Induction of a reduction in haemoglobin concentration by enalapril in stable, moderate heart failure: a double blind study. *Br Heart J* 1991;66:199-205.
 30. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz J, Sharma R, Ponikowski PP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-91.
 31. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, Barre PE, Campbell P, Cartier P, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000;58:1325-35.
 32. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissen

- AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-90.
33. Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74:468-73.
34. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
35. Mann JF. Hypertension and cardiovascular effects-long-term safety and potential long-term benefits of r-HuEPO. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10 Suppl 2:80-4.
36. Taylor JE, McLaren M, Henderson IS, Belch JJ, Stewart WK. Prothrombotic effect of erythropoietin in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:235-9.
37. Tang WW, Stead RA, Goodkin DA. Effects of Epoetin alfa on hemostasis in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1998;18:263-73.
38. Carlini RG, Dusso AS, Obialo CI, Alvarez UM, Rothstein M. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) increases endothelin-1 release by endothelial cells. *Kidney Int* 1993;43:1010-4.