T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN SANTRAL AORTİK STİFFNESS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ŞENER

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2023

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA DEMİR EKSİKLİĞİNİN SANTRAL AORTİK STİFFNESS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ŞENER

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Kadir Uğur MERT

ESKİŞEHİR

2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Emre ŞENER'e ait '' Kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliğinin santral aortik stiffness ile ilişkisinin değerlendirilmesi'' adlı tez çalışması jürimiz tarafından Kardiyoloji Bilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: …/…/2023

Jüri Başkanı Doç. Dr. Kadir Uğur MERT
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Muhammet DURAL
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Selda MURAT
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulunun …/…/…… Tarih ve ……/…… Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Necmi ATA'ya, Prof. Dr. Bülent GÖRENEK'e, Prof. Dr. Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Prof. Dr. Taner ULUS'a, Doç. Dr. Kadir Uğur MERT'e, Doç. Dr. Muhammet DURAL'a, Dr.Öğretim Üyesi Selda MURAT'a, Dr Öğretim Üyesi Gurbet Özge MERT'e bu çalışmanın yapılış sürecinde ve tezimin hazırlanmasında her aşamada bilgi ve deneyimleri ile yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Kadir Uğur MERT'e, kliniğimizde beraber çalıştığım meslektaşlarıma, tezimin istatistiksel analizi sürecinde her konuda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a ve özellikle bu süreçte her türlü desteğini ve anlayışını esirgemeyen sevgili eşim Arş. Gör. Dr. Pelinsu ŞENER'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Şener E., Kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliğinin santral aortik stiffness ile ilişkisinin değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi. Eskişehir, 2023 Kalp yetmezliği dünyada sık görülen ve mortalitesi en ölümcül malignitelerle benzerlik gösteren bir klinik sendromdur. Mortalite üzerine etkili medikal ve cihaz tedavileri ile mortalite oranlarında önemli iyileşmeler sağlanmasının yanında semptomları hafifleten tedaviler de giderek önemini artırmaktadır. Bu tedavilerin en önemlilerinden biri demir eksikliğinin tedavisidir. İntravenöz demir preparatları ile semptomlarda iyileşme, fonksiyonel kapasitede artış, yürüme mesafesinde artış, hastaneye yatış oranlarında azalma gibi önemli klinik sonlanımlar çalışmalarla kanıtlanmıştır. Biz çalışmamızda intravenöz demir tedavisinin klinik sonlanımları iyileştiren olası mekanizması olarak aortik stiffness üzerine olan etkilerini inceledik. Çalışmaya demir eksikliği olmayan 29, demir eksikliği olan 57 hasta dâhil edildi. Demir eksikliği olan hasta grubunda intravenöz demir tedavisi kararı bağımsız klinisyenler tarafından verildi. SphygmoCor cihazı ile hastaların bazal ve 3. ay aortik stiffness parametreleri ölçüldü. Çalışmamızda demir eksikliği olmayan hastalara kıyasla demir eksikliği olan hastalarda PWV'nin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlendi (6,79±2,03'e karşı 7,54±1,93, p=0,049). Demir eksikliği olup demir tedavisi verilen ve demir eksikliği olup demir tedavisi verilmeyen grupların bazal ve 3. ay PWV değişimleri arasında ise demir tedavisi verilen grup lehine anlamlı fark izlendi (7,56±2,12 / 6,92±1,42'ye karşı 7,60±2,19 / 8,11±1,85, p=0,009).

Anahtar Kelimeler: Aortik stiffness, Nabız dalga hızı, Demir eksikliği, Kalp yetmezliği

ABSTRACT

Şener E., Evaluation of the relationship between iron deficiency and central aortic stiffness in patients with heart failure, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Specialization Thesis in Medicine. Eskişehir, 2023 Heart failure is a clinical syndrome that is common in the world and its mortality is similar to the deadliest malignancies. In addition to providing significant improvements in mortality rates with effective medical and device treatments on mortality, treatments that alleviate symptoms are becoming increasingly important. One of the most important of these treatments is the treatment of iron deficiency. Important clinical outcomes such as improvement in symptoms, increase in functional capacity, increase in walking distance, and decrease in hospitalization rates with intravenous iron preparations have been proven by studies. In our study, we examined the effects of intravenous iron therapy on aortic stiffness as a possible mechanism for improving clinical outcomes. 29 patients without iron deficiency and 57 patients with iron deficiency were included in the study. In the patient group with iron deficiency, the decision for intravenous iron therapy was made by independent clinicians. Basal and 3rd month aortic stiffness parameters of the patients were measured with the SphygmoCor device. In our study, it was observed that PWV was significantly higher in patients with iron deficiency compared to patients without iron deficiency (6.79±2.03 vs. 7.54±1.93, p=0.049). A significant difference was observed between the baseline and 3rd month PWV changes of the groups with iron deficiency who were given iron treatment and those who were not given iron treatment (7.56±2.12 / 6.92±1.42 vs. 7.60±2.19 / 8.11±1.85, p=0.009).

Key Words: Aortic stiffness, Pulse wave velocity, Iron deficiency, Heart failure

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI iii

TEŞEKKÜR iv

ÖZET v

ABSTRACT vi

İÇİNDEKİLER vii

SİMGELER VE KISALTMALAR ix

ŞEKİLLER xiii

TABLOLAR xiv

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Kalp Yetmezliği 3

2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı 3

2.1.2. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi 5

2.1.3. Kalp Yetmezliği Tanısı 7

2.1.4. Kalp Yetmezliği Tedavisi 10

2.2. Demir Eksikliği 12

2.2.1. Demir Emilimi 13

2.2.2. Sistemik Demir Homeostazının Düzenlenmesi 13

2.2.3 Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliği 14

2.3. Arteriyal Stiffness 22

2.3.1. SphygmoCor CvMS Cihazı ile Yansıyan Dalga Parametreleri ve Pulse Wave Velocity Ölçümü 24

2.3.2. Nabız Basıncı Amplifikasyonu 27

2.3.3. Refleksiyon Zamanı 28

2.3.4. Augmentation Basıncı 29

2.3.5. Augmentation İndeks 30

2.3.6. Ejection Duration 30

2.3.7. Subendocardial Canlılık Oranı 31

2.3.8. Heart Rate Variability Indeks 32

2.3.9. Pulse Wave Velocity 32

3. GEREÇ VE YÖNTEM 34

4. BULGULAR 39

4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri 39

4.2. Santral aortik stiffness komorbidite ilişkisine dair bulgular 43

4.3. Santral aortik stiffness ilaç kullanımı ilişkisine dair bulgular 50

4.4. Bazal santral aortik stiffness parametreleri ile demir eksikliği ilişkisine dair bulgular 55

4.5. 3. Ay kontrolüne gelen hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri 56

4.6. 3. Ay kontrolüne gelen hastalarda PWV, NYHA semptom sınıfı ve 6 dk yürüme testi mesafesi değişimlerine ait bulgular 61

5. TARTIŞMA 66

6. SONUÇ ve ÖNERİLER 77

KAYNAKLAR 79

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği
ACEi	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
AFFIRM-AHF	The Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Health-Related Quality of Life in Iron-Deficient Patients with Acute Heart Failure
Aix	Augmentation Index
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokörü
ARNI	Anjiotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü
AugP	Augmentation Pressure
BNP	B-Tip Natriüretik Peptid
cf-PWV	carotid-femoral Pulse Wave Velocity
CONFIRM-HF	The Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Functional Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency
CRT	Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
DEF-KY	Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DM	Diyabetes Mellitus
DMT-1	Divalent Metal Taşıyıcı-1
ED	Ejection Duration
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu

eGFR	Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FAC	Fraksiyonel Alan Değişimi
FAIR-HF	Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure And Iron Deficiency
Fe	Demir
FERRIC-HF	Effect of Intravenous Ferrous Sucrose on Exercise Capacity in Chronic Heart Failure
Fpn	Ferroportin
GIS	Gastro İntestinal Sistem
HEF-KY	Hafif Azalmış Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
HAPPY	Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey
HRVi	Heart Rate Variability Index
HT	Hipertansiyon
ICD	İmplante Edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör
IL	İnterlökin
IRONOUT-HF	Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity In Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency
IV	İntravenöz
KAH	Koroner Arter Hastalığı

KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KEF-KY	Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KHK	Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
KKH	Kalp Kapak Hastalıkları
KY	Kalp Yetmezliği
LBBB	Sol Demet Dal Bloğu
LV	Sol ventrikül
MR	Manyetik Rezonans
MRA	Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti
NT-proBNP	N terminal pro-B-Tip Natriüretik Peptid
NYHA	New York Kalp Derneği
PA	Pulmoner Arter
PPamp	Pulse Pressure Amplification
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
PWV	Pulse Wave Velocity
RAS	Renin-Anjiotensin Sistemi
SEVR	Subendocardial Viability Ratio
SGLT2i	Sodyum Glukoz ko-Transportır 2 İnhibitörü
SVO	Serebrovasküler Olay
O_2	Oksijen
TAPSE	Triküspit Anuler Düzlem Sistolik Sapma
TMPRSS6	Transmembran Serin Proteaz 6

TNF- α	Tümör Nekroz Faktör
T_r	Reflection Time
TSAT	Transferrin Satürasyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

2.1 Santral/aortik nabız dalga formu

2.2 Şematize edilmiş tonometri yöntemi

2.3 Santral nabız dalga formunda refleksiyon zamanı

2.4 Santral nabız dalga formunda augmentasyon basıncı

2.5 Santral nabız dalga formunda ejeksiyon süresi

2.6 Santral nabız dalga formunda subendokardiyal canlılık oranı

2.7 Şematize edilmiş PWV ölçümü

3.1 Bir çalışma hastasından elde edilen radiyal nabız dalga formu ve aortik stiffness parametreleri

3.2 Bir çalışma hastasından elde edilen cfPWV ölçümü

3.3 Bir çalışma hastasından elde edilen HRVi ölçümü

4.1 Çalışmaya katılan hastaların komorbidite sayısına göre bazal PWV ortalamaları

4.2 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV gruplar arası karşılaştırması

4.3 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar arası karşılaştırması

TABLOLAR

2.1 ESC 2021 KY kılavuzuna göre akut KY klinik prezentasyonları

2.2 New York Heart Association semptom ciddiyeti ve fiziksel aktivite temelli fonksiyonel sınıflaması

2.3 ESC 2021 KY kılavuzuna göre DEF-KY, HEF-KY, KEF-KY tanımı

2.4 ESC 2021 KY kılavuzuna göre KY semptom ve bulguları

2.5 ESC 2021 KY kılavuzuna göre LV diyastolik disfonksiyon/artmış LV diyastol sonu basınç ile uyumlu kardiyak yapısal, fonksiyonel ve serolojik anormallikler

2.6 Demirin insan vücudundaki önemli kullanım alanları

2.7 ESC 2021 KY kılavuzuna göre KY hastalarında IV demir tedavisine dair öneriler

2.8 CONFIRM-HF çalışmasında uygulanan tedavi şeması

3.1 Çalışmaya dâhil etme ve dışlama kriterleri

4.1 Çalışmaya katılan hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırması

4.2 Çalışmaya katılan demir eksikliği olan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

4.3 Çalışmaya katılan hastaların PWV ve PPamp değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

4.4 Çalışmaya katılan hastaların Aix ve AugP değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

4.5 Çalışmaya katılan hastaların T_r ve ED değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

4.6 Çalışmaya katılan hastaların SEVR ve HRVi değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

4.7 Çalışmaya katılan hastaların PWV ve PPamp değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

4.8 Çalışmaya katılan hastaların Aix ve AugP değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

4.9 Çalışmaya katılan hastaların T_r ve ED değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

4.10 Çalışmaya katılan hastaların SEVR ve HRVi değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

4.11 Çalışmaya katılan hastaların santral aortik stiffness parametrelerinin demir eksikliği ile ilişkisi

4.12 3. Ay kontrolüne gelen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırması

4.13 3. Ay kontrolüne gelen demir eksikliği olan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

4.14 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV ve 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar içindeki karşılaştırması

4.15 3. ay kontrolüne gelen hastaların 3. ay NYHA semptom sınıfının gruplar arasındaki karşılaştırması

1. GİRİŞ

Dünya genelinde 23 milyon insanı etkilediği düşünülen kalp yetmezliği (KY) aynı zamanda yüksek mortalitesi nedeniyle önemli bir sağlık problemi oluşturmaktadır.(1) Kalp yetmezliğinde son 30 yıldaki medikal ve kardiyak cihaz tedavilerinin kullanıma girmesinin ardından mortalitede önemli azalmalar sağlanmıştır. Bu azalmaya rağmen KY birçok maligniteden daha ölümcül seyretmektedir. Mortalitedeki azalma KY hasta populasyonunun giderek daha yaşlanmasını, eşlik eden komorbiditelerin artmasını, buna paralel hem yaşam kalitesindeki azalmayı hem de hastaneye yatış sıklığında artışı beraberinde getirmektedir. Bu yönüyle mortaliteyi azaltıcı tedavilere ek olarak semptomları iyileştiren, hayat kalitesini artıran ve hastaneye yatışı geciktiren tedaviler de KY tedavisinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır.

Koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek hasatlığı (KBH) ve hiperlipidemi KY'ye sık eşlik eden komorbiditeler olup klinisyenler tarafından yüksek farkındalık düzeyleri nedeniyle KY tanısı konulan hastalarda gerek laboratuvar tetkikleri gerek noninvaziv ve invaziv görüntüleme yöntemleri ile araştırılmaktadır. KY'de sık görülen ve semptomların kötüleşmesinde önemli rolü olan diğer bir komorbidite ise demir eksikliğidir. KY hastalarında anemi eşlik edip etmemesinden bağımsız olarak demir eksikliğinin tedavisinin semptomları iyileştirdiği, hayat kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir.(2–5)

Demirin oksijen (O_2) transport ve depolanmasında, protein/lipid/RNA sentez ve yıkımında, mitokondriyal fonksiyonların sürdürülmesinde, kalp ve iskelet kasının metabolizmasında önemli rolü vardır.(6) Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) 2021 yılında yayınladığı KY kılavuzu, KY hastalarında ferritin ve transferrin satürasyonu (TSAT) düzeyinin bakılmasını sınıf 1 ile önermektedir.(7) Bu öneri düzeyi KY hastalarında demir durumunun önemine işaret etmektedir.

Bu çalışmada amacımız KY nedeniyle takip edilen, bağımsız klinisyenler tarafından kılavuz önerisiyle demir eksikliği tanısı konulmuş ya da

demir eksikliği olmayan iki hasta grubunda noninvaziv SphygmoCor cihazı ile elde edilen verileri kullanarak demir eksikliğinin arteriyal stiffness üzerine olan etkisini incelemektir. Elde ettiğimiz verilerle demir eksikliğinin arteriyal stiffness üzerinde olası korelasyonu göstermesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Yetmezliği

2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği(KY), ventrikül dolumu ya da kanın ejeksiyonunda bozulmaya neden olan yapısal ya da fonksiyonel anormallikler sonucu meydana gelen semptom ve bulgularla karakterize klinik bir sendromdur.

Kalp yetmezliği tek bir tanımlama ile tüm yönleriyle ifade edilemeyecek kadar geniş bir semptom/bulgu spektrumunu kapsamaktadır. Bu nedenle ejeksiyon fraksiyonuna (EF), etkilenen kalp boşluğuna, hastanın başvuru kliniğine ve hastalığın semptom ciddiyetine göre farklı terminolojiler kullanılmaktadır.

Kalp yetmezliği hastaları sol ventrikül(LV) EF'ye göre 3 gruba ayrılmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu ≤40 olan hastalar düşük EF KY (DEF-KY), EF ≥50 olan hastalar korunmuş EF KY (KEF-KY), EF 41-49 aralığındaki hastalar ise hafif azalmış EF KY (HEF-KY) olarak sınıflandırılır.

Sol ventrikül EF'ye göre yapılan sınıflamadan anlaşılacağı üzere hastaların çok büyük bir kısmında LV disfonksiyonu baskındır. Sağ ventrikül disfonksiyonunun en sık nedeni de LV'deki yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin indüklediği pulmoner hipertansiyondur. Bununla birlikte sağ ventrikülü etkileyen miyokart enfarktüsü, aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi patolojiler izole sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir.(8) Sağ ventrikülün karmaşık anatomisi EF değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle sağ ventrikülün fonksiyonları değerlendirilirken fractional area change(FAC), tricuspid annular plane systolic excursion(TAPSE), doku Doppler'de triküspit anülüs sistolik S' velositesi gibi alternatif ekokardiyografik yöntemler kullanılmaktadır.(9)

Kalp yetmezliği hastanın başvuru kliniğine göre akut ve kronik KY olarak sınıflandırılabilir. Akut KY ise ESC'nin 2021 KY kılavuzuna göre 4 gruba ayrılmıştır(Tablo 2.1).(7)

Tablo 2.1 ESC 2021 KY kılavuzuna göre akut KY klinik prezentasyonları(7)

	Akut dekompanse KY	**Akut pulmoner ödem**	**İzole sağ ventrikül yetmezliği**	**Kardiyojenik şok**
Mekanizma	- Sol ventrikül disfonksiyonu - Sodyum(Na^+) ve su tutulumu	- Artmış art yük - Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu -Kalp kapak hastalıkları	- Sağ ventrikül disfonksiyonu - Prekapiller pulmoner hipertansiyon	- Ciddi kardiyak disfonksiyon
Semptomların nedeni	- Sıvı birikimi - Artmış intraventriküler basınç	- Akciğerlerde sıvı birikimi - Akut solunum yetmezliği	- Artmış CVP - Sistemik hipoperfüzyon	- Sistemik hipoperfüzyon
Semptom başlangıcı	- Günler	- Saatler	- Günler ya da saatler	- Günler ya da saatler
Hemodinamik anormallikler	- Artmış LVEDP ve PCWP - Düşük/normal CO - Düşük/normal SBP	- Artmış LVEDP ve PCWP - Normal CO - Normal/yüksek SBP	- Artmış RVEDP - Düşük CO - Düşük SBP	- Artmış LVEDP ve PCWP - Düşük CO - Düşük SBP

CO: Kardiyak debi, LVEDP: Sol ventrikül end-diyastolik basınç, PCWP: Pulmoner kapiller uç basıncı, RVEDP: Sağ ventrikül end-diyastolik basınç, SBP: Sistolik kan basıncı

KY'nin semptom ciddiyetine göre sınıflandırılmasında yaygın olarak New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflaması kullanılır(Tablo 2.2).

Tablo 2.2 New York Heart Association semptom ciddiyeti ve fiziksel aktivite temelli fonksiyonel sınıflaması(7)

Sınıf 1	Fiziksel aktivitede kısıtlama yoktur. Sıradan fiziksel aktivite ile semptom oluşmaz.
Sınıf 2	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanma vardır. Hasta istirahatte rahattır ancak sıradan fiziksel aktivite ile semptomatik olur.
Sınıf 3	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Hasta istirahatte rahattır ancak sıradan aktiviteden daha azıyla semptomatik olur.
Sınıf 4	Semptomsuz fiziksel aktivitede bulunamaz. İstirahatte bile semptom olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite ile semptomlar artar.

2.1.2. Kalp Yetmezliği Epidemiyolojisi

Myokard enfarktüsü, kalp kapak hastalıkları(KKH) ve aritmilerin tedavisindeki gelişmeler ortalama insan ömrünün uzamasını sağlamakta, uzayan insan ömrü KY'nin prevalansında artışa neden olmaktadır.(10) Dünyada 23 milyon insanın KY olduğu tahmin edilmektedir.(1) Amerika Birleşik Devletlerinde(ABD) 6,2 milyon KY hastası olduğu düşünülmektedir. Bu rakam ABD'de KY prevalansının %1,8 olduğu göstermektedir.(11) Avrupa'daki oranlar ABD'ye benzer olup %1-2 civarındadır.(12,13) Ülkemizde ise HAPPY çalışmasının verilerine göre ise >35 yaş kişilerde KY prevalansı %2,9'dur.(14) Avrupa'da yıllık KY insidansı 3-5/1000'tir.(15)

Prevalansta yaş ve cinsiyete göre farklılıklar izlenmektedir. 50 yaş altı bireylerde %1 oranında gözlenirken, 70 yaş üstü bireylerin %10'unda KY görülür.(16,17) Tüm yaş gruplarında KY oransal olarak erkeklerde kadınlara göre daha fazladır. Kadınlarda ortalama yaşam beklentisinin fazla olması ve 80 yaş üstünde daha fazla kadın KY hastası olması nedeniyle, kadınlar KY hastalarının en az yarısını oluşturur.(18)

Koroner arter hastalığı, HT, KKH ve aritmiler KY'nin yaygın nedenlerindendir. KY'nin %30-40'ı genetik faktörlere bağlı KY'dir. Kardiyomyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif hastalıklar, depo hastalıkları, nöromusküler hastalıklar bu grupta değerlendirilebilir. İnfektif hastalıklar, endomiyokardiyal hastalıklar, perikardiyal hastalıklar ve metabolik hastalıklar KY'nin diğer nadir nedenleri arasında yer almaktadır. Non steroid anti inflamatuar ilaçlar, kanser kemoterapötikleri gibi bazı ilaç grupları da ilaç ile indüklenen KY'ye neden olabilmektedir.(12,19)

Kalp yetmezliği hastalarının EF'ye göre dağılımlarına bakıldığında 2 değerde pik izlenir. Bu değerler %35 ve %55'tir. Bu iki pik EF değeri sırasıyla DEF-KY ve KEF-KY hasta gruplarına işaret eder. KY'nin mortalite üzerine etkili tedavilerinin temel hedef grubu DEF-KY hastaları olmakla birlikte, KY hastalarının yaklaşık yarısını KEF-KY hastaları oluşturur.(18) Genel KY populasyonunun tersine KEF-KY tüm yaş gruplarında kadınlarda erkeklerden daha sıktır. Artan yaşla birlikte KEF-KY prevalansı da belirgin olarak artar. Bir diğer grup olan HEF-KY hastaları hem DEF-KY hem de KEF-KY hastalarının birtakım özelliklerini taşımakla birlikte DEF-KY hastalarına daha yakın bir profil gösterirler. Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu KY hastaları genellikle genç yaş, erkek ve etiyolojide KAH (%50-60) olan hastalardır. Atriyal fibrilasyon(AF) ve diğer non kardiyak komorbiditelerin eşlik etme oranları düşüktür.(19–21)

Mortaliteyi azalttığı kanıtlanan medikal tedavilerin sonucunda KY mortalite oranları son birkaç dekatta azalma göstermiştir. Bu azalma DEF-KY grubu ile sınırlı olup hala birçok kanser türünden daha mortal seyir göstermektedir. Tüm KY hastalarını içeren bir kohort çalışmasında KY tanısından sonraki 1 yıl içinde %20, 5 yıl içinde %53 oranında mortalite gözlenmiştir.(22–24) Kanıta dayalı medikal tedaviyi daha az almalarına rağmen kadınlarda erkeklere göre mortalite oranları daha düşüktür.(25) Prognoz KEF-KY ve HEF-KY hastalarında DEF-KY hastalarına göre daha iyidir.(26) Kalp yetmezliği hastalarında yılda ortalama 1 kez hastaneye yatış beklenir.(27) Mortalitedeki avantajlarının aksine kadınlarda hastaneye yatış oranları erkeklere göre daha fazladır. Hastaneye yatış oranları komorbiditelerin eşlik etmesi ile artmaktadır. Diyabetes mellitus, AF, yüksek

vücut kitle indeksi(VKİ), artmış hemogA1c ve düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızı(eGFR) hastaneye yatışın güçlü ön gördürücüleridir.(28)

2.1.3. Kalp Yetmezliği Tanısı

Kalp yetmezliği tanısı, EF<50 olan hastalarda KY ile uyumlu semptom ve bulguların varlığında koyulur. EF≥50 olan hastalarda ise semptom ve bulguların yanında, bunları açıklayacak yapısal ya da fonksiyonel anormalliklerin de gösterilmesi gerekir(Tablo 2.3).

Tablo 2.3 ESC 2021 KY kılavuzuna göre DEF-KY, HEF-KY, KEF-KY tanımı(7)

Düşük EF KY (DEF-KY)	**Hafif Azalmış EF KY (HEF-KY)**	**Korunmuş EF KY (KEF-KY)**
Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu	Semptom ± Bulgu
EF ≤ %40	EF %41-49	EF ≥%50
		Yapısal/Fonksiyonel anormallik

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Kalp yetmezliği semptomlarından hiçbiri yüksek duyarlılık ya da özgüllüğe sahip değildir. Yine de bazı semptomlar diğerlerine göre KY tanısında daha güvenilirdir. Kalp yetmezliğinin kardinal semptomu nefes darlığıdır. Kalp yetmezliğinde en sık görülen semptom ve bulgular Tablo 2.4'te listelenmiştir.

Tablo 2.4 ESC 2021 KY kılavuzuna göre KY semptom ve bulguları(7)

Semptomlar	Bulgular
Tipik	**Spesifik**
Nefes darlığı	Artmış juguler venöz basınç
Ortopne	Hepatojuguler reflü
Paroksismal nokturnal dispne	3. kalp sesi (gallop ritmi)
Azalmış egzersiz toleransı	Laterale kaymış apikal vuru
Yorgunluk, halsizlik	
Ayak bileğinde şişlik	
Daha az tipik	**Daha az spesifik**
Gece öksürüğü	Kilo artışı, kilo kaybı
Hışıltı	Doku kaybı, kaşeksi
İştah kaybı	Kardiyak üfürüm
Konfüzyon	Periferal ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Depresyon	Pulmoner krepitasyonlar
Çarpıntı	Plevral efüzyon
Baş dönmesi	Taşikardi, düzensiz nabız
Senkop	Taşipne
Bendopne	Cheyne-Stokes solunumu
	Hepatomegali, asit
	Soğuk ekstremiteler
	Oligüri
	Dar nabız basıncı

2021 ESC KY kılavuzuna göre, KY düşünülen hastada risk faktörleri sorgulanmalı, öykü ve detaylı fizik muayene ile semptom/bulgular sorgulanmalı, elektrokardiyografi(EKG) çekilmelidir. Tanıya giden yolda ikinci aşama semptom ve bulguların, kalbin yapısal ve fonksiyonel anormallikleri ile ilişkilendirilmesidir. Natriüretik peptitler KY tanısında yüksek negatif prediktif değerleri nedeniyle tanıyı dışlamada ilk istenecek laboratuvar tetkikidir. Natriüretik peptitler için belirlenmiş cut-off değerlerinin altındaki sonuçlarda KY tanısı büyük ölçüde dışlanabilir. Cut-off değerleri NT-proBNP için ≥125 pg/mL, BNP için ≥35 pg/mL'dir.(29) Bu değerlerin üzerindeki değerler varlığında

hastaya ekokardiyografi(EKO) yapılmalıdır. Eğer hastanın risk faktörleri, semptom ve bulguları, EKG anormallikleri KY için yüksek şüphe oluşturuyorsa ya da natriüretik peptitler çalışılamıyorsa hastaya ilk değerlendirmenin ardından direkt EKO yapılabilir. Ekokardiyografide EF ≤40 ise DEF-KY, 41-49 aralığında ise HEF-KY tanısı koyulur. Ejeksiyon fraksiyonu ≥50 ise LV diyastolik disfonksiyonu ya da artmış dolum basınçları ile uyumlu ek ekokardiyografik parametrelerin varlığında KEF-KY tanısı koyulur. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ya da artmış dolum basınçlarının değerlendirilmesinde kullanılan başlıca ekokardiyografik parametreler Tablo 2.5'te gösterilmiştir. Optimal ekojenitenin sağlanamadığı durumlarda kardiyak manyetik rezonans(MR) ile miyokardın yapı ve fonksiyonunun değerlendirilmesi önerilir.

Tablo 2.5 ESC 2021 KY kılavuzuna göre LV diyastolik disfonksiyon/artmış LV diyastol sonu basınç ile uyumlu kardiyak yapısal, fonksiyonel ve serolojik anormallikler(7)

Parametre	**Eşik**
Sol ventrikül kitle indeksi	≥95 g/m² (kadın), ≥115 g/m² (erkek)
Rölatif duvar kalınlığı	>0.42
Sol atriyum volüm indeksi	>34 mL/m² (sinüs ritimde)
E/e' oranı	>9
NT-proBNP	>125 pg/mL (sinüs ritimde) >365 pg/mL (atriyal fibrilasyonda)
BNP	>35 pg/mL (sinüs ritimde) >105 pg/mL (atriyal fibrilasyonda)
Pulmoner arter(PA) sistolik basıncı	>35 mmHg
Triküspit regürjitasyon velositesi	>2.8 m/s

BNP: B-Tip Natriüretik Peptid, NT-proBNP: N terminal pro-B-Tip Natriüretik Peptid

2.1.4. Kalp Yetmezliği Tedavisi

DEF-KY Tedavisi

2021 ESC KY kılavuzuna göre DEF-KY hastalarında tedavinin 3 amacı; i) mortalitede azalma, ii) hastaneye yatışın önlenmesi, iii) klinik durumda, fonksiyonel kapasitede, yaşam kalitesinde iyileşme sağlamaktır.

Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri/Angiotensin reseptör neprilisin inhibitörleri (ACEi/ARNI), beta blokörler, mineralokortikoit reseptör antagonistleri (MRA) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i) DEF-KY medikal tedavisinin temelidir. Bu temel tedavinin her bir üyesinin, mortaliteyi azaltıcı etkileri nedeniyle kontrendikasyon olmadıkça tüm DEF-KY hastalarına başlanması önerilir. Tedaviye düşük dozlarda başlanıp klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş hedef dozlara kademeli olarak ulaşılmalıdır. Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da ARNI tolere edemeyen ya da kontrendikasyonu olan hastalarda angiotensin reseptör blokörleri (ARB) tercih edilebilir.(30–36)

Konjesyona dair semptom ya da bulgusu olan hastalarda diüretik tedaviler semptomatik iyileşme amacıyla önerilirler.(37) Diüretik tedavinin amacı, mümkün olan en düşük dozla övolemik durumu sağlamak ve korumaktır. Loop diüretikler hızlı etki başlangıcı, güçlü etki ve renal yetmezliği olan hastalarda etkinliğini koruyabilmesi gibi nedenlerden dolayı diüretikler içinde ilk tercihtir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'nin temel tedavilerinden ARNI, MRA ve SGLT2i'lerinin de diüretik etkileri mevcuttur.(38)

Kalp hızının kontrolü, kalbin iş yükünün azaltılması yoluyla semptomların iyileşmesinde önemli bir tedavi hedefidir. Temel DEF-KY tedavisinde yer alan beta blokörler hedef dozda ya da hedef doza ulaşılamıyorsa tolere edilebilen en yüksek dozda kullanılmalıdır. Maksimum dozda beta blokör ve optimal medikal tedaviye rağmen semptomları devam eden, kalp hızı >70 atım/dk olan sinüs ritmindeki hastalara I_f kanal inhibitörü olan ivabradin başlanması düşünülmelidir.(39)

Optimal medikal tedaviye rağmen NYHA sınıf 2-4 semptomları olan hastalarda çözünür guanilat siklaz reseptör stimülatörü olan vericiguat düşünülebilir.(40)

Optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan sinüs ritmindeki hastalarda, hastaneye yatışı azaltmak amacıyla digoksin düşünülebilir.(41)

Optimal medikal tedaviyi en az 3 ay almasına rağmen EF≤35 olan, NYHA sınıf 2-3 semptomları olan, iyi bir klinik durum ile 1 yıllık sağkalım beklenen hastalarda cihaz tedavileri gündeme gelmektedir. 2021 ESC KY kılavuzuna göre bu kriterleri karşılayan iskemik nedenli DEF-KY hastalarında implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) sınıf 1 öneri düzeyi ile önerilmeli, non-iskemik nedenli DEF-KY hastalarında ise sınıf 2a öneri düzeyi ile düşünülmelidir.(42–45) Bu kriterlere ek olarak QRS süresi >150 msn olan sol demet dal bloklu (LBBB) hastalarda sınıf 1, QRS süresi >150 msn non-LBBB hastalarda ve QRS süresi 130-149 msn olan LBBB hastalarda sınıf 2a, QRS süresi 130-149 msn olan non-LBBB hastalarda sınıf 2b ile kardiyak resenkronizasyon tedavisi (CRT) önerilmektedir.(46–56)

Son dönem KY hastalarında mekanik dolaşım destek cihazları ve kalp transplantasyonu da donanımlı merkezler için tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.(57–64)

HEF-KY ve KEF-KY Tedavisi

2021 ESC KY kılavuzuna göre konjesyona dair semptom ya da bulgusu olan HEF-KY ve KEF-KY hastalarında diüretik tedavi, semptomatik iyileşme amacıyla sınıf 1 öneri düzeyiyle önerilirler.(37)

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY tedavisinin temelini oluşturan ACEi/ARNI, beta blokörler, MRA ve SGLT2i'ler HEF-KY hasta grubunda aynı güçlü etkiye sahip olmayıp sınıf 2b öneri düzeyiyle önerilmektedir.(33,65–68) Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hasta grubunda ise bu tedavilere dair öneri yoktur. American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 2022 KY kılavuzu ise KEF-KY hasta grubunda SGLT2i'leri kalp

yetmezliğine bağlı hastaneye yatışı ve kardiyovasküler mortaliteye azaltmak amacı ile 2a öneri düzeyi ile önermektedir.(69)

2.2. Demir Eksikliği

Dünya'da bolca bulunan demir, yaşayan tüm mikroorganizmalar için gerekli bir elementtir.(70,71) Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar tarafından antik çağlarda, medikal amaçla kullanılmıştır. Modern tıp dünyasındaki asıl önemine ise hemoglobin sentezindeki rolünün keşfiyle ulaşmıştır.(72)

İnsan vücudu ortalama 3,5-4,5 g demir içerir. Vücuttaki demirin %60'ı kırmızı kan hücrelerinde hemoglobine bağlı olarak, %25 'i karaciğer ve dalakta ferritine bağlı olarak, %15'i kaslarda myoglobine bağlı olarak, oksidatif metabolizma başta olmak üzere birçok hücre fonksiyonunda görev almak için çeşitli enzimlere bağlı olarak bulunur (Tablo 2.6).(6)

Tablo 2.6 Demirin insan vücudundaki önemli kullanım alanları(6)

Fonksiyon	**Protein**
O_2 transportu	Hemoglobin
O_2 depolanması	Myoglobin
DNA sentez, replikasyon ve tamiri	Ribonükleotid redüktaz, DNA polimeraz, DNA glikozilaz, DNA primaz, DNA helikaz, DNA endonükleaz, Dihidropirimidin dehidrogenaz
Kollajen sentezi	Prolin hidroksilaz
Elektron transportu ve solunum zinciri	Sitokrom C oksidaz, Sitokrom b, Sitokrom c1, Sitokrom oksidaz P450, NADH dehidrogenaz, Akonitaz, sitrat sentaz, Süksinil dehidrogenaz, Sitokrom redüktaz, Kompleks I-III, Rieske protein, NADH ferrosiyanid oksidoredüktaz
Oksidatif strese yanıt	Glutatyon peroksidaz 2, laktoperoksidaz
Tiroid hormon sentezi	Tiroid peroksidaz

İlaç detoksifikasyonu	Sitokrom P450, NADPH sitokrom P450 redüktaz
Hem biyosentezi	Ferroşelataz
Pürin metabolizma ve sentezi	Ksantin oksidaz, Amidofosforiboziltransferaz

DNA: Deoksiribonükleik asit, NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid hidrit

2.2.1. Demir Emilimi

Her gün ortalama 10-20 mg demir diyet ile vücuda girer. Alınan demirin %10'u sistemik dolaşıma katılır. Emilim yeri duodenum ve proksimal jejunumdur.(73) Demirin intestinal lümenden enterosit içine taşınmasında, taşıyıcı membran proteini olan divalent metal transporter-1(DMT-1) görev alır. Ferröz demir (Fe^{+2}) fizyolojik pH'ta oksidize olarak çözünmeyen ve DMT-1 tarafından enterosit içine taşınamayan ferrik demir (Fe^{+3}) formuna dönüşür. Gastrik asitler proksimal jejunumda pH'ı azaltır, böylece demir tekrar Fe^{+2} formuna dönerek enterositlerin içine girer.(74)

Enterositlerin içine giren Fe^{+2}'nin sistemik dolaşıma katılmasında feedback mekanizması rol oynar. Demir eksikliği durumunda emilen Fe^{+2} miktarı 10 kata kadar artırılabilirken, vücutta demir yüklenmesinin olduğu durumlarda hepsidin tarafından demir emilimi azaltılır.

Ferroportin (Fpn) enterosit içindeki Fe^{+2}'in sistemik dolaşıma katılmasında görev alan proteindir. Fpn insanda Fe^{+2}'yi hücre içinden çıkaran tek protein olup enterositlerde olduğu gibi, makrofaj ve hapatositlerden olan Fe^{+2} salınımında da görev alır. Fpn ile sistemik dolaşıma katılan Fe^{+2} tekrar oksidize olarak Fe^{+3} formunda transferrin içine alınır. Bu oksidizasyonda hefastin proteini görev alır. Sistemik dolaşıma katılan Fe^{+3} transferrin tarafından depolanır ve dokulara taşınır.(75)

2.2.2. Sistemik Demir Homeostazının Düzenlenmesi

İnsan vücudunda aktif Fe salınımı yapan bir mekanizma olmaması nedeniyle demir homeostazı, demir emiliminin kontrolü sayesinde devam ettirilir. Demir emiliminin kontrolü ise hepsidin hormonu ve Fpn proteini

tarafından sağlanır. Bu nedenle hepsidin ve Fpn, Fe Homeostazının en önemli bileşenleridir.

Hepsidin, karaciğerden salgılanan bir peptid hormondur. Hepsidin etkisini Fpn üzerinden gösterir. Hepsidin ile bağlanan Fpn'nin internalizasyon ve degradasyonu sonucu Fe emilimi azalır. Hepsidinin azaldığı durumlar ise hücre yüzeyindeki Fpn miktarında artışa, böylece Fe emiliminde artışa neden olur.(76)

Hepsidin Fe homeostazının merkezinde görev alan bir hormon olarak serum seviyeleri birçok durumdan etkilenebilmektedir. Kronik inflamatuar durum nedenlerinden biri olarak kalp yetmezliğinde de sistemik hepsidin düzeylerinde artış olması beklenir.(77,78)

2.2.3 Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliği

Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliğinin Prevalansı ve Önemi

Birçok kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan komorbidite KY'ye eşlik edebilir. 65 yaş ve üstü 120000'den fazla KY hastasında yapılan bir çalışmada hastaların %96'sında en az 1 adet klinik olarak anlamlı komorbidite saptanmıştır. Bu hastaların %50'sinden fazlasında ise 4 ve daha fazla komorbidite KY'ye eşlik etmektedir. Demir eksikliği ve anemi bu komorbiditelerin en sık rastlananlarındandır. Kalp yetmezliğinde anemi prevalansı 153.180 hastadan oluşan bir metaanalizde %37,2 olarak saptanmıştır.(79) Anemi olsun ya da olmasın demir eksikliği prevalansı ise çeşitli çalışmalarda kronik KY'de %55, akut KY'de %80' kadar varmaktadır.(80–83) Bu rakamlar KY'de demir eksikliğinin anemiden daha sık görüldüğü göstermektedir. Demir eksikliğinin anemiden daha fazla görülmesinin yanı sıra, anemiden bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olması demir eksikliğinin tanı ve tedavisinin önemini göstermektedir.(82)

Demir eksikliği KY hastalarında azalmış egzersiz kapasitesi, tekrarlayan hastaneye yatış, yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir.(84,85) Randomize kontrollü çalışmalar DEF-KY

hastalarında intravenöz(IV) demir tedavisi ile semptomlarda iyileşme olduğunu göstermiştir.(2,5,86,87) Demir eksikliği mortaliteyi artırmasına rağmen demir eksikliği tedavisi ile mortalitede iyileşme izlenmemiştir. Mortalitede tek başına iyileşme gösterilememiş olmakla birlikte çeşitli metaanalizlerde tüm nedenlere bağlı ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da KY'ye bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı yatış gibi bileşik sonlanım noktalarında iyileşme gösterilmiştir.(88,89)

Kalp Yetersizliğinde Demir Eksikliğinin Nedeni

Kalp yetmezliği hastalarında demir eksikliğini açıklayacak tek bir neden bulmak zordur. Birçok faktör KY hastalarında demir eksikliğine neden olup, mekanizması çok faktörlü kabul edilmektedir. Demir eksikliği nedenleri; demir alımının azalması, demir emiliminin azalması ve demir atılımının artması şeklinde kategorize edilebilir.

Demir Alımının Azalması

Çalışmalar KY hastalarının %35-78'inde yetersiz beslenme olduğunu göstermektedir.(90–92) Yorgunluk, nefes darlığı, yutma bozuklukları, bulantı, azalmış iştah, erken doyma gibi nedenler KY hastalarında yetersiz beslenmeye neden olabilmektedir.(93–95) KY hastalarına önerilen tuzsuz beslenme de yetersiz beslenme nedenlerinden biri olarak gözükmektedir.(96–99) Bir çalışmada KY hastalarının %46'sında günlük demir alımının önerilenden daha az olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışma NYHA sınıf 3-4 semptomu olanlarda NYHA sınıf 4 semptomu olanlara göre demir alımının anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.(100) Bu sonuç hem KY ciddiyeti arttıkça demir alımının azaldığı, hem de demir emilimi azaldıkça semptom ciddiyetinin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Demir Emiliminin Azalması

Diyetteki demirin azlığı KY hastalarında demir eksikliği nedenlerinden biri olmasına rağmen oral demir preparatları ile yapılan çalışmalar demir depoları üzerine belirgin etki yaratmamış ve semptomları iyileştirmemiştir.(101) Bu durum diyetteki demirin azalmasının yanı sıra emilimin de bozulduğunu düşündürmektedir.

Demir eksikliği sağ ventrikül disfonksiyonu ile ilişkilidir. Kalp yetmezliğine bağlı venöz konjesyon intestinal kan akımında azalmaya neden olur. İntestinal kan akımının azalması intestinal morfoloji, geçirgenlik ve emilimde değişikliklere neden olur. Konjesyonun neden olduğu değişikliklerin tersine demir eksikliği de intestinal morfoloji ve fonksiyonlarda adaptif değişikliklere neden olur.(102–106) Artmış hücre proliferasyonu, mukoza kalınlığında artış, epitelyal hücre yüzeyinde artış, villus uzunluk ve kalınlığında artış bu adaptif değişikliklerden bazılarıdır.(107) Demir eksikliğinin tetiklediği ve intestinal kan akımının neden olduğu adaptif ve maladaptif değişikliklerin net klinik sonucu demir emiliminin azalmasıdır.

Genetik mutasyonlar da demir emilimini etkileyebilir. Transmembran serin proteaz 6 (TMPRSS6) mutasyonu olan hastalarda artmış hepsidin üretimi mevcuttur. Artmış hepsidin seviyeleri intestinal hücrelerden demir emilimini azaltarak bu kişilerde demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisine neden olmaktadır.(108)

Kanser, kronik böbrek yetmezliği, romatizmal hastalıklar, KY gibi kronik inflamatuar durumlarda hepsidin seviyelerinde artış beklenir.(109) Kalp yetmezliğinde interlökin-1(IL-1), interlökin-2(IL-2), tümör nekroz faktör-α(TNF-α) seviyeleri artmıştır. Bu inflamatuar sitokinler aracılığıyla artmış hepsidinin demir emilimini azalttığı düşünülmekteydi. Ancak KY hastalarında yapılan çalışmalar hepsidin seviyelerinde artış olmadığını gösterdi.(110) Bu durum inflamatuar sürecin hepsidinden bağımsız mekanizmalar ile demir eksikliğine neden olduğunu göstermektedir. Kalp yetmezliğindeki artmış inflamatuar sitokinler hepsidin seviyelerini artırmasına rağmen, azalmış demir depoları ve hipoksi gibi diğer nedenler hepsidin seviyelerini düşürmektedir. Böylece KY

hastalarında beklenen hepsidin artışı izlenmemektedir. Kalp yetmezliği ilerledikçe hepsidin seviyeleri daha da düşük seviyelere ulaşır.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY'nin en sık nedeni iskemik kalp hastalıklarıdır. İskemik kalp hastalıklarının tedavisinde antiagregan ve antikoagülan ilaçlar sık kullanılır. Kalp kapak hastalıkları ve aritmiler de KY hastalarında sık görülen ve antitrombotik tedavinin kullanıldığı diğer komorbiditelerdir. Antitrombotik tedavi kullanımı proton pompa inhibitörlerinin(PPI) kullanım sıklığını da artırmaktadır. Demir emilimi bölümünde bahsedildiği gibi gastrik asitler Fe^{+2}'yi Fe^{+3}'e dönüştürerek demirin enterosit içine alınabilir hale getirilmesini sağlar.(74) Proton pompa inhibitörü kullanımı gastrik asit üretimini azaltarak Fe^{+3} dönüşümünü azaltması KY'de demir eksikliğine katkıda bulunan bir başka faktördür.(111,112)

Demir Atılımının Artması

Kalp yetmezliğinde demir eksikliği prevalansı yaşla birlikte daha da artar.(81,82) Yaşlı hastalarda demir eksikliği daha çok diyet dışı faktörlerle ilişkili bulunmuştur.(113,114) Demir emiliminin azalmasının yanı sıra kolorektal kanser, kolon polipleri, angiodisplazi gibi patolojilerin yaşla birlikte artan sıklığı gastrointestinal sistemden (GIS) kanama yoluyla artmış demir atılımına neden olur.(115) Peptik ülser, özofajit, gastrit gibi patolojiler gizli üst ve alt GIS kanamaya neden olarak artmış demir atılımına neden olurlar.(116,117) Gizli GIS kanamaları kullanılan ilaçlara bağlı da meydana gelebilir. İskemik kalp hastalıkları, aritmiler, KKH tedavisinde sık kullanılan antitrombotik tedaviler GIS patolojileri varlığında kanama riskini oldukça artırırlar.(118,119) Kalp yetmezliği hastalarında sık görülen ileri yaş, çoklu ilaç kullanımı, çoklu komorbidite varlığı da GIS kanamaları için risk faktörü oluşturmaktadır.

Kalp Yetmezliğinde Demir Eksikliği Tanısı

2021 ESC KY kılavuzu tüm kalp yetmezliği hastalarında demir durumunun değerlendirilmesini sınıf 1 öneri düzeyiyle önermektedir. Demir durumunun değerlendirilmesinde ise ferritin ve transferrin satürasyonu(TSAT) bakılması önerilmektedir. Ferritin demirin vücut dokularındaki depo edilmiş hali, transferrin ise demirin sistemik dolaşımdaki taşıyıcısıdır. Transferrin satürasyonu, serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölümü ile hesaplanan bir yüzde hesabıdır.

Demir eksikliğinde eşik değer olarak kabul edilen serum ferritin değeri <30 µg/L'dir. Ferritin aynı zamanda akut faz reaktanı olması nedeniyle KY gibi kronik inflamatuar hastalıklarda daha yüksek eşik değerleri kullanılır. Bu nedenle demir eksikliği tanısı serum ferritin <100 µg/L olması ya da serum ferritininin 100-299 µg/L ve TSAT <%20 olması durumunda koyulur.(120–122)

Kalp Yetmezliğinde Demir Eksikliği Tedavisi

Kalp yetmezliği hastalarında demir eksikliği tedavisinde kullanılmış tedavi seçenekleri; oral demir preparatları, IV demir tedavisi, eritropoez stimüle edici ajanlar ve kan transfüzyonudur.

Oral demir preparatları kullanım kolaylığı ve düşük maliyeti nedeniyle sık tercih edilen medikasyonlardır. Kalp yetmezliği hastalarında çoklu ilaç kullanımına bağlı ilaç etkileşimleri, intestinal demir emilimini azaltan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler nedeniyle etkileri azalır. IRONOUT-HF, DEF-KY hastalarında oral demir preparatlarının egzersiz kapasitesi üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmadır. Bu çalışmada oral demir preparatları ile 16 hafta sonunda pik VO_2 değeri, 6 dk yürüme mesafesi ve NT-proBNP değerlerinde plaseboya göre anlamlı fark izlenmemiştir.(101)

Oral demir preparatlarına göre IV tedavi ile emilim basamağının bypass edilmesi ve hızlı etki başlangıcı gibi avantajlar sağlanmaktadır. Demir dekstran, demir sükroz, ferrik glukonat ve ferrik karboksimaltoz deneysel

çalışmalarda denenmiş IV demir preparatlarıdır. Demir dekstran ve ferrik glukonat ile ciddi hipotansiyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon değerlerinde bozulmalar gözlenmiştir.(123,124) Anafilaktik reaksiyon riski tüm preparatlar için var olup, en sık demir dekstran ile gözlenmektedir.(125) İntravenöz demir preparatları T hücre ve nötrofil fonksiyonlarını bozabilir.(89) Bu nedenle aktif enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır. Demir sükroz ve ferrik karboksimaltoz klinik çalışmalarda en sık kullanılan IV demir preparatlarıdır.

Toblii ve arkadaşlarının 40 KY hastasını dâhil ettikleri çalışmada, hastalara IV demir sükroz tedavisi 5 hafta verilmiş ve tedavi sonrası 5 ay takip edilmiştir. NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme, NT-proBNP düzeylerinde azalma izlenmiştir. FERRIC-HF çalışmasında demir sükroz tedavisinden 2 hafta gibi kısa bir süre sonra NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme izlenmiştir.(4) 459 DEF-KY hastasının dâhil edildiği FAIR-HF çalışmasında ferrik karboksimaltoz tedavisi verilmiştir. 6 aylık takip sonucunda NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme, 6 dk yürüme mesafesinde artış, herhangi bir kardiyovasküler nedene bağlı ilk hastaneye yatışta azalma izlenmiştir.(5) CONFIRM-HF tedavide ferrik karboksimaltozun kullanıldığı ve 301 hastanın (EF≤45) dâhil edildiği diğer bir büyük çalışmadır. Hastaların 1 yıllık takibinde NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme, 6 dk yürüme mesafesinde artış izlenmiştir.(2) Bunun yanı sıra, KY'ye bağlı hastaneye yatışta azalma, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği kötüleşmesine bağlı hospitalizasyon bileşik sonlanımında azalma izlenmiştir. AFFIRM-AHF çalışmasında KY'ye bağlı hastaneye yatmış ve EF <%50 olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiş, tedavide ferrik karboksimaltoz kullanılmıştır. 1 yıllık takip sonucunda KY'ye bağlı ilk hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölüm bileşik sonlanımında, toplam KY'ye bağlı hastaneye yatışta anlamlı azalma izlenmiştir.(3) Bahsedilen çalışmalarında dâhil edildiği meta analizlerde tüm nedenlere bağlı ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da KY'ye bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı yatış gibi bileşik sonlanım noktalarında iyileşme gösterilmiştir. Tüm bu çalışmaların ışığında

2021 ESC KY kılavuzunun demir eksikliği tedavisine dair önerileri Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7 ESC 2021 KY kılavuzuna göre KY hastalarında IV demir tedavisine dair öneriler(7)

Öneri	Sınıf
Sol ventrikül EF<45 ve serum ferritin < 100 µg/L ya da serum ferritin 100-299 µg/L ve TSAT <%20 şeklinde tanımlanan demir eksikliği olan semptomatik hastalarda, KY semptomlarını azaltmak, egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesini artırmak amacıyla ferrik karboksimaltoz ile IV demir tedavisi düşünülmelidir.	2a
Kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatırılmış sol ventrikül EF<%50 ve serum ferritin < 100 µg/L ya da serum ferritin 100-299 µg/L ve TSAT <%20 şeklinde tanımlanan demir eksikliği olan semptomatik KY hastalarında, hastaneye yatış riskini azaltmak amacıyla ferrik karboksimaltoz ile IV demir tedavisi düşünülmelidir.	2a

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, IV: Intravenöz, KY: Kalp Yetmezliği, TSAT: Transferrin Satürasyonu)

Kan transfüzyonu enfeksiyon, demir yüklenmesi gibi yan etkileri nedeniyle demir eksikliğinin kronik tedavisinde artık kullanılan bir tedavi seçeneği değildir. Demir eksikliği tedavisindeki yeri, aneminin de eşlik ettiği akut durumlarla sınırlıdır.(126)

Eritropoezi stimüle eden ajanların kullanımı KY hastalarında klinik sonlanım noktalarını azaltmamakta, tromboembolik olayları ise artırmaktadır. Bu nedenle KY hastalarında demir eksikliği tedavisinde kullanımları önerilmemektedir.(127)

Kalp Yetmezliği Hastalarında Ferrik Karboksimaltoz Uygulaması

Demir replasmanı için gereken toplam demir dozu Ganzoni formülü ile hesaplanır:(128)

Verilecek toplam demir dozu (mg)

=

[Ağırlık (kg) × (Normal hemoglobin – hasta hemoglobini) × 2,4] + 500*

* Genellikle kadınlarda 12 g/dL, erkeklerde 13 g/dL olarak kabul edilir. Her iki cinsiyet için 15 g/dL değeri de kullanılabilir.

İntravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi FAIR-HF çalışmasında İV bolus, CONFIRM-HF çalışmasında ise İV infüzyon şeklinde uygulanmıştır.(2,5) İntravenöz bolus uygulamasında tek seferde uygulanabilen maksimum doz 200 mg olup haftada en fazla 3 kez uygulanabilir. İntravenöz infüzyon yöntemi daha sık kullanılmaktadır. Bu yöntemde tek seferlik doz 15 mg/kg'ı veya toplam hesaplanan dozu veya 1000 mg'ı geçmemelidir. Ferrik karboksimaltoz %0,9 NaCl ile sulandırılarak en az 15 dakikada verilmelidir. CONFIRM-HF çalışmasında demir açığını hesaplamak amacıyla Ganzoni formülü kullanılmış ancak tedaviyi basitleştirmek amacıyla farklı bir protokol uygulanmıştır. Bu protokol yaygın kabul görmüş olup kliniğimizde de tercih edilen yöntemdir.

CONFIRM-HF çalışmasında uygulanan protokole göre (Tablo 2.8);

- Hastanın hemoglobin düzeyi >14 ve <15 g/dL ise 0. haftada 500 mg infüzyon uygulanır. Ek doz gerekmez.
- Hasta < 70 kg ve hemoglobin <10 g/dL ise 0. haftada 1000 mg, 6. haftada 500 mg infüzyon uygulanır. 12, 24 ve 36. haftalarda ise daha önce tanımlanan demir eksikliği kriterlerinin karşılanması durumunda ek 500 mg infüzyon uygulanır.
- Hasta < 70 kg ve hemoglobin ≥ 10 g/dL ise 0. Haftada 1000 mg infüzyon uygulanır, 6. Haftada ise infüzyon uygulanmaz. 12, 24 ve 36. haftalarda

ise daha önce tanımlanan demir eksikliği kriterlerinin karşılanması durumunda ek 500 mg infüzyon uygulanır.

- Hasta ≥ 70 kg ve hemoglobin < 10 g/dL ise 0. haftada 1000 mg, 6. haftada 1000 mg infüzyon uygulanır. 12, 24 ve 36. haftalarda ise daha önce tanımlanan demir eksikliği kriterlerinin karşılanması durumunda ek 500 mg infüzyon uygulanır.
- Hasta ≥ 70 kg ve hemoglobin ≥ 10 g/dL ise 0. haftada 1000 mg, 6. haftada 500 mg infüzyon uygulanır. 12, 24 ve 36. haftalarda ise daha önce tanımlanan demir eksikliği kriterlerinin karşılanması durumunda ek 500 mg infüzyon uygulanır.

Tablo 2.8 CONFIRM-HF çalışmasında uygulanan tedavi şeması(2)

Ağırlık	**< 70 kg**		**≥ 70 kg**		**Tümü**
Hemoglobin	< 10 g/dL	≥ 10 g/dL	< 10 g/dL	≥ 10 g/dL	14-15 g/dL
H 0	1000 mg	1000 mg	1000 mg	1000 mg	500 mg
H 6	500 mg	Yok	1000 mg	500 mg	Yok
H 12,24,36	500 (Fe<100 µg/L veya Fe 100-300 µg/L ve TSAT < %20)				

2.3. Arteriyal Stiffness

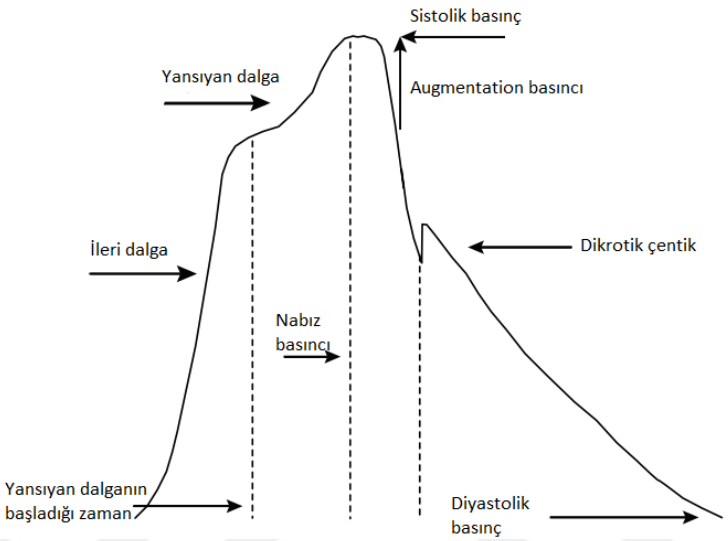
ESC 2021 Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma(KHK) Kılavuzu, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için ana risk faktörlerini apoB içeren kan lipoproteinleri, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı ve DM olarak tanımlamıştır.(129) Bu risk faktörlerine ek olarak etnisite, psikososyal faktörler, aile öyküsü, genetik, sosyoekonomik belirleyiciler, çevresel maruziyet, vücut kompozisyonu gibi birçok potansiyel risk modifiye edici durum tanımlanmıştır. Risk modifiye ediciler arasında kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde sık kullandığımız görüntüleme yöntemleri önemli bir yer teşkil eder. Arteriyal stiffness potansiyel risk modifiye edici görüntüleme yöntemlerinden biri olup 2010 yılında yapılan bir metaanalizde kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.(130)

Arteriyal stiffness ile ilgili ilk çalışma 1999 yılında son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılmıştır.(131) Daha sonra HT, KAH gibi diğer hasta gruplarında, hatta genel populasyonda arteriyal stiffness ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar arteriyal stiffness ölçümünün altın standartı olarak kabul edilen aortik pulse wave velocity'nin (PWV-nabız dalga hızı) prediktif gücüne olan ilgiyi artırmıştır. 2010 yılında Vlachopoulos ve arkadaşları tarafından 17 çalışmadan 15877 katılımcının dâhil edildiği ve ortalama 7,7 yıl takip edildiği metaanaliz yayınlanmıştır. Bu metaanaliz arteriyal stiffnessın kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir prediktörü olduğunu göstermiştir. Aortik PWV'de 1 m/s yükseklik ile toplam kardiyovasküler olay sıklığında %14, kardiyovasküler mortalitede %15, tüm nedenlere bağlı mortalitede %15 artış izlenmiştir. Bu bulgulara ek olarak, arteriyal stiffnessın bazal kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda prediktif gücünün arttığı görülmüştür.(130)

Total arteriyal kompliyans, PWV, yansıyan dalga parametreleri (santral kan basıncı, augmentation index, ..), aortik distensibilite ve valvulo-arteriyal impedans arteriyal stiffness değerlendirilmesinde çalışılmış ve kullanılan markırlardır.(132) Aortik PWV non-invaziv ölçülebilmesi, ucuz ve az deneyim gerektirmesi, anlamlı prognostik ve terapötik verileri olması, referans değerlerin tanımlanmış olması gibi nedenlerden dolayı arteriyal stiffness değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir.

Aort sistol sırasında kalp tarafından pompalanan kanın iletilmesinde bir boru görevi görmesinin yanında, elastik özelliği nedeniyle her bir atımda pompalanan kan hacminin yarısını depolayarak rezervuar görevi görür. Diyastol sırasında meydana gelen aortik recoil ile sistolde depolanan kan diyastolde periferik dolaşıma doğru itilir. Buna Windkessel fenomeni denilmektir.(133) Bu fenomen arteriyal sistem için tanımlanmış en eski modeldir. Kalbin sistolüyle pompalanan kan ile nabız basıncı oluşturulurken, aynı zamanda aort ve ardından periferik arterlerin duvarları boyunca iletilen bir nabız dalgası da oluşturulur. Bu nabız dalgasının normal insanlardaki hızı asendan aorta 4 m/s, abdominal aorta ve karotis arterlerde 5 m/s, brakiyel arterde 7 m/s, iliak arterlerde 8 m/s'dir.(134) Kalpten periferik arterlere doğru

ilerleyen nabız dalgası, periferik arterlerin arteriollere dallandığı bölgelerde kalbe doğru ikinci bir yansıma dalgası oluşturur. Bu yansıma dalgası normal şartlarda oluştuğu atımın nabız dalgası ile erken diyastolde karşılaşır ve bu karşılaşma aort dalga formunda kendini dikrotik çentik olarak gösterir. (Şekil 2.1)



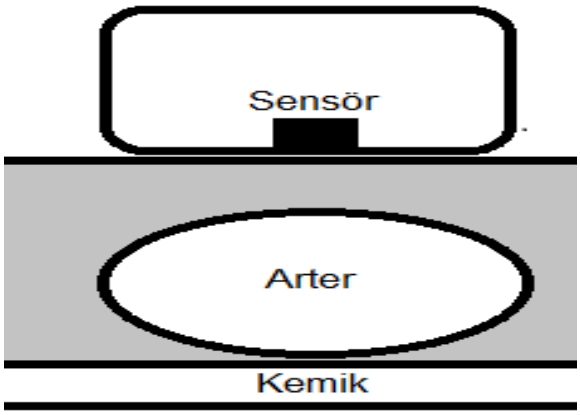
Şekil 2.1 Santral/aortik nabız dalga formu

2.3.1. SphygmoCor CvMS Cihazı ile Yansıyan Dalga Parametreleri ve Pulse Wave Velocity Ölçümü

Sfigmomanometre ile yapılan kan basıncı ölçümünde sistolik ve diyastolik kan basınçları elde edilir. Ancak bu iki basınç arasında nabız basıncı hakkında bilgi elde edilemez. Örneğin yansıyan dalganın oluştuğu atımın nabız dalgası ile erken diyastol yerine geç sistolde karşılaşması, uzun vadede birçok kardiyak yapısal değişikliğe neden olabilmekte, diyastolik koroner akımı etkileyerek miyokardiyal iskemiyi tetikleyebilmektedir. Ayrıca periferik arterlerden yapılan kan basıncı ölçümü, nabız basınç amplifikasyonu nedeniyle santral kan basıncına göre yüksek ölçülmektedir. Özellikle genç bireylerde nabız basınç amplifikasyonu periferik kan basıncında belirgin

değişikliklere neden olabilmektedir. Çalışmalar santral kan basıncının kardiyovasküler olaylar için periferik kan basınçlarından daha doğru bir ön gördürücü olduğunu göstermektedir.(135–137) Farklı antihipertansif ilaç grupları ile periferik kan basıncında benzer düşüşler sağlanmasına rağmen klinik sonlanımda farklılıklar meydana gelmesinin, bu antihipertansif ilaçların santral kan basıncı üzerine olan farklı etkileri dolayısıyla olduğu düşünülmektedir.(138–141) Periferik kan basıncı ölçümünde karşılaşılan bu kısıtlılıkların, tonometri yöntemi ile elde edilen nabız dalga formu ve santral kan basıncı ölçümü ile önüne geçilebilmiştir.

Tonometri oftalmolojide göz içi basınç ölçümünde sık kullanılan bir yöntemdir. Tonometri uygulamasının arteriyal nabız dalgasının elde edilmesi amacıyla ilk kullanımı 1963 yılında Pressman ve Neugard tarafından gerçekleştirilmiştir.(142) 1998 yılında kullanıma giren SphygmoCor cihazı tonometri yöntemi ile nabız dalga formu ve santral kan basıncı ölçümü yapılabilmekte, 2 farklı arter üzerinde yapılan ölçümler ile nabız dalga hızı ölçülebilmektedir.



Şekil 2.2 Şematize edilmiş tonometri yöntemi

SphygmoCor cihazı ile nabız dalga formu elde edilmesinde genellikle radial arter kullanılır. Ölçüm yapılacak olan kişinin işlem öncesinde boy, kilo ve periferik kan basıncı ölçümleri cihazın programına girilir. Sensör radiyal nabzın alındığı noktaya nazik bir şekilde bastırılır. Dalga formu elde edilirken nabız

yüksekliği, nabız yükseklik varyasyonu, diyastolik varyasyon, şekil deviasyonu, nabız uzunluk varyasyonu gibi özellikler cihaz tarafından değerlendirilir. Bu özelliklerin optimal olarak değerlendirildiği noktadan alınan 10-12 ölçüm sonrası cihaz otomatik olarak santral aortik nabız dalga formunu oluşturur. Bu dalga formu üzerinden augmentation index(Aix), augmentation pressure(AugP), pulse pressure amplification(PPamp), reflection time(T_r), ejection duration(ED), subendocardial variability ratio(SEVR) parametreleri elde edilir.

SphygmoCor cihazı ile aortik stiffness ölçümü için radiyal, karotis ve femoral arterlerden herhangi ikisi kullanılabilir. Aortik stiffness ölçümünde karotis-femoral nabız dalga hızı(cf-PWV) altın standart kabul edilmiştir. Karotis ve femoral arterlerden nabız dalga formu daha önce radiyal arter dalga formu elde edilirken bahsedilen şekilde yapılmaktadır. Hastanın boy, kilo, periferik kan basıncı ölçümlerine ek olarak, karotis ve femoral nabız dalga formlarının elde edildiği noktalardan sternal çentiğe olan uzaklık da santimetre cinsinden girilir. cf-PWV ölçümü için gerekli olan bir diğer nokta hastanın ritminin cihazın elektrotları ile monitörize edilmesidir. cf-PWV bir hız ölçümü olup yol/zaman formülü ile hesaplanır. Yol karotis ve femoral arterlerin ölçüm noktasında sternal çentiğe uzaklıklarında, zaman ise EKG'de R noktasından karotis ve femoral nabız dalga formunun oluşmasına kadar geçen sürelerden hesaplanır.

SphygmoCor cihazı ile aortik stiffness ölçümü sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar şu şekilde özetlenebilir:(143)

- Ölçüm sessiz ve stabil oda sıcaklığında yapılmalıdır.
- Ölçüm supin pozisyonda ve en az 10 dk'lık istirahat sonrasında yapılmalıdır.
- Ölçümler yapılırken mümkünse sağ ortak karotis arter ve sağ ortak femoral arter tercih edilmelidir.
- Diürnal varyasyonlar nedeniyle rekrarlanan ölçümler günün aynı saatinde yapılmalıdır.
- Ölçümden önceki 3 saatte yemek yenmemeli, kafein içeren içecekler ve sigara içilmemelidir.

- Ölçüm esnasında hasta konuşmamalı, hasta uyurken ölçüm alınmamalıdır.
- Veriler, en az bir solunum döngüsü (5-6 sn) boyunca elde edilen kayıtların ortalaması olmalıdır.
- Beyaz önlük etkisi akılda tutulmalıdır.
- Karotis ve femoral nabız dalga formlarının elde edildiği noktalardan sternal çentiğe olan uzaklık ölçülürken, yatay zemine dik çizilen hayali çizgi baz alınarak ölçülmelidir.
- 2 ölçüm alınmalı, ölçümler arasında 0,5 m/sn'den fazla fark varsa 3. ölçüm alınmalı, ölçümlerin ortalaması kullanılmalıdır.
- Aritmi, unstabil klinik durum, yüksek dereceli karotis darlığı ve karotis sinüs sendromu varlığında ölçüm yapılmamalıdır.

2.3.2. Nabız Basıncı Amplifikasyonu

Pulse pressure amplication, Türkçe nabız basıncı amplifikasyonu ya da artımı şeklinde ifade edilebilir. Nabız basıncı pik sistolik basınç ile dip diyastolik basınç arasındaki farktır. Örneğin kan basıncı sistolik 132 mmHg, diyastolik 87 mmHg olan bir hastanın nabız basıncı 45 mmHg'dır. Arteryal dolaşımın herhangi bir noktasında nabız formu ileri yönlü nabız dalgası ile o noktanın distalinden gelen yansıyan dalganın toplamıdır. Periferik arterler santral arterlere göre daha az esnek ve daha katıdır.(144) Periferik arterlere doğru artan stiffness nedeniyle arteriyal ağaçta distale doğru gidildikçe, artan ileri yönlü nabız dalga hızı ve yansıyan nabız dalga hızı nedeniyle sistolik basınç artarken diyastolik basınç düşer. Bu da nabız basıncının arteryal ağaçta distale gittikçe artması demektir.

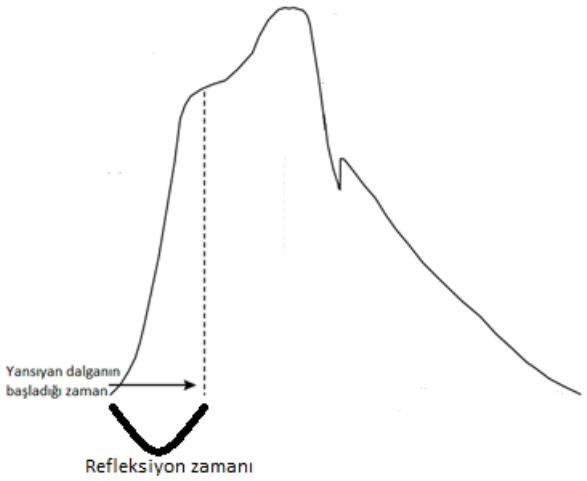
SphygmoCor ile radiyal dalga formu elde edilmeden önce brakiyal kan basıncı ölçülür. Radiyal dalga formunun elde edilmesinin ardından, SphygmoCor cihazının jeneralize transfer fonksiyonu ile santral nabız formu ve bu form üzerinden santral sistolik ve diyastolik basınçlar elde edilir. PPamp brakiyal nabız basıncının, santral nabız basıncına bölünmesi ile elde edilir.

PPamp = Brakiyal nabız basıncı / Santral nabız basıncı

Yaşlanma ile birlikte santral arterlerde stiffness artışı periferik arterlere göre daha hızlıdır.(133) Bu durum PPamp'da azalmaya neden olur. PPamp azalması kalp, beyin, böbrek gibi hayati organlarda mikrodolaşımda bozulmalara neden olmaktadır.(145) Yaşlanmanın dışında sigara, hiperkolesterolemi, sedanter hayat gibi kardiyvasküler risk faktörleri ile PPamp'de azalma gösterilmiştir.(146–148) HT, DM, KBH gibi arteryal stiffness artışı ile sonuçlanan komorbiditelerde de PPamp'de azalma beklenen bir bulgudur. Nijdam ve ark. yapmış oldukları çalışmada daha yüksek PPamp ile daha iyi kardiyovasküler risk profili, daha düşük PWV ve daha düşük KAH ilişkisini göstermişlerdir.(144)

2.3.3. Refleksiyon Zamanı

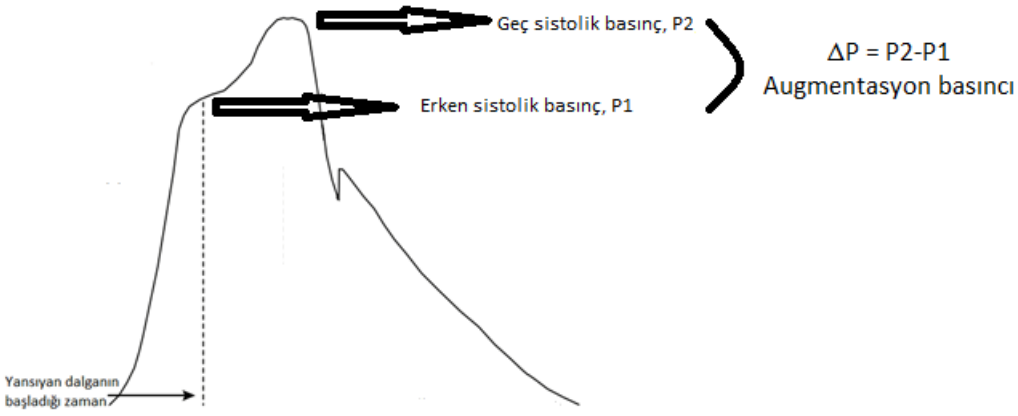
Arteryal dolaşımın herhangi bir noktasında nabız formu ileri yönlü nabız dalgası ile o noktanın distalinden gelen yansıyan dalganın toplamıdır. Refleksiyon zamanı arteryal ağaçta bir noktada nabız dalgasınının oluşumundan, yansıyan dalganın başlamasına kadar geçen süredir. Radiyal dalga formunun elde edilmesinin ardından, SphygmoCor cihazının jeneralize transfer fonksiyonu ile elde edilen santral nabız formunda yansıyan dalganın erken diyastolde başlaması beklenir. Artan stiffness ile yansıyan dalga, ileri yönlü dalga ile geç sistolde karşılaşır. Azalan refleksiyon zamanı nedeni ile yansıyan dalganın ileri yönlü dalga ile geç sistolde karşılaşması kardiyak ardyükü artırır. Bu durum zamanla LV hipertrofisi, sistolik/diyastolik KY, sol atriyumda genişleme ve AF'ye neden olabilmektedir. Ayrıca azalan refleksiyon zamanı ile diyastolik augmentasyonun sistolde meydana gelmesi myokardiyal iskemiyi de tetiklemektedir.(149)



Şekil 2.3 Santral nabız dalga formunda refleksiyon zamanı

2.3.4. Augmentation Basıncı

Augmentasyon basıncı ya da yükselme basıncı olarak ifade edilebilir. Kanın vetrikülden ejeksiyonu sırasında aortada sistolik basınç artar. Çoğu kişide pik aort basıncı pik akım seviyesi ile aynı noktada oluşmaz. Yansıyan dalganın etkisi sonucu pik basınç, pik akım seviyesine ulaşıldıktan bir süre sonra meydana gelir. Bu durum nabız dalga formunda pik akım seviyesinden hemen sonra omuz veren 2. bir sistolik dalga olarak görülür. Normal nabız dalga hızına sahip bireylerde yansıyan dalga, santral dalga formu ile erken diyastolde karşılaşır ve etkisini gösterir. 15-25 yaş arası henüz stiffness bulguları olmayan genç bireylerde augmentasyon görülmeyebilir. Stiffness arttıkça ve nabız dalga hızı arttıkça bu karşılaşma geç sistolde meydana gelir. Bu durum artmış augmentasyon basıncı ve ard yük demektir. Bu ard yük artışı daha önce belirtildiği gibi LV hipertrofisi, sistolik/diyastolik KY, AF ve miyokardiyal iskemi ile ilişkilidir.(149)



Şekil 2.4 Santral nabız dalga formunda augmentasyon basıncı

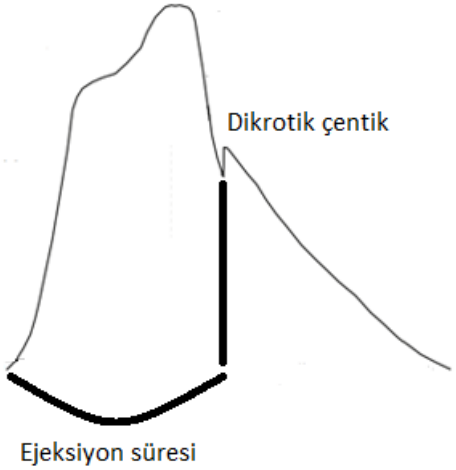
2.3.5. Augmentation İndeks

Augmentasyon indeksi (Aix), augmentasyon basıncının nabız basıncına bölünmesi ile elde edilen ve yüzde cinsinden ifade edilen bir aortik stiffness parametresidir. Aix = ΔP(augmentasyon basıncı)/PP(nabız basıncı) şeklinde ifade edilebilir. Aix yansıyan dalganın refleksiyon zamanı ve ileri yönlü dalga ile karşılaştığı yerden etkilenen bir parametredir. SphygmoCor cihazı tarafından kalp hızı 75 olarak kabul edilerek tekrar hesaplanır. Bu değer SphygmoCor cihazı tarafından Aix75 olarak ifade edilir. Kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olup, yaş ile korelasyonu augmentasyon basıncına göre daha zayıftır. Bu nedenle augmentasyon basıncı, Aix'e göre daha uygun bir stiffness parametresi olarak görülür.(150)

2.3.6. Ejection Duration

Sol ventrikül ejeksiyon süresi aortik stiffness parametrelerinden biri olup, nabız dalgasının başlangıcından dikrotik çentiğe kadar olan süredir. Yansıyan dalganın geç sistolde ileri yönlü dalga ile karşılaşması ard yükte artışa, dolayısıyla ejeksiyon süresinde artışa neden olur. Ejeksiyon süresindeki artış ise yansıyan dalganın sistolün daha erken dönemlerinde ileri yönlü dalga

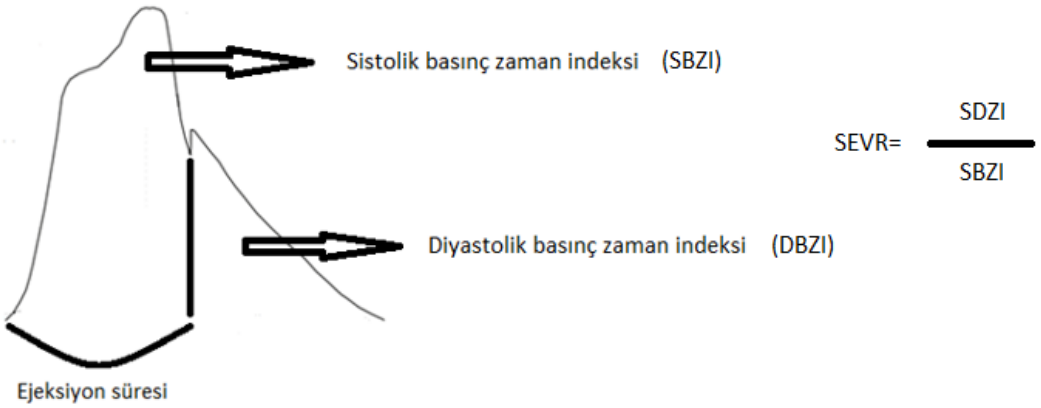
ile karşılaşmasına neden olur. Bu çift taraflı etki augmentasyon basıncında ve Aix'te artış ile ilişkilidir.



Şekil 2.5 Santral nabız dalga formunda ejeksiyon süresi

2.3.7. Subendocardial Canlılık Oranı

Artan stiffness ile birlikte uzayan ejeksiyon süresi diyastol süresinde azalmaya neden olur. Subendokardiyal canlılık oranı, santral nabız dalga formunda diyastolik basınç zaman indeksinin sistolik basınç zaman indexine oranı olup yüzde cinsinden ifade edilir. Subendokardiyal canlılık oranı, arteriyal yüklenme ve koroner perfüzyon ilişkisini yansıtan önemli bir parametredir. Normal koşullarda %130-200 arasında olması beklenir. %100'ün altına düşen SEVR oranı subendokardda düşük perfüzyon ile ilişkilidir.



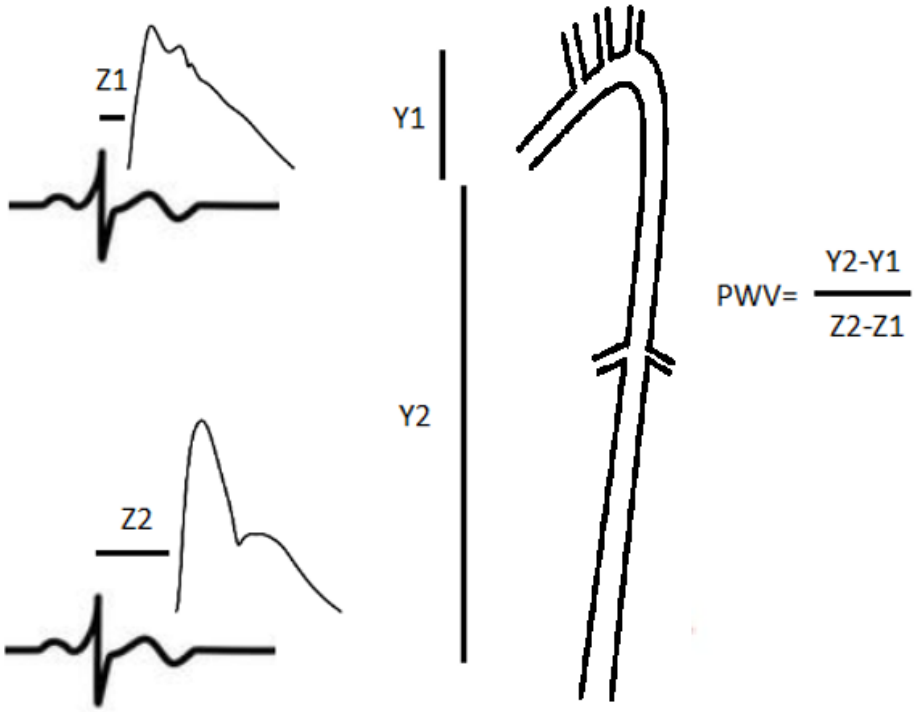
Şekil 2.6 Santral nabız dalga formunda subendokardiyal canlılık oranı

2.3.8. Heart Rate Variability Indeks

Kalp hızı değişkenliği, belli bir zaman aralığında kalp hızındaki dalgalanmaların değerlendirildiği bir parametredir. Aortik stiffness ile ilişkili olmamakla birlikte radiyal arter tonometrisi ile SphygmoCor cihazı ile ölçülebilmektedir. HRVi'de azalma otonomik disregülasyonun bir göstergesidir. Azalmış HRVi parasempatik aktivitede azalma, sempatik aktivitede artışın bir sonucu olup kronik koroner sendrom, KY ve AF ile ilişkilidir.

2.3.9. Pulse Wave Velocity

Pulse wave velocity, LV ejeksiyonu ile birlikte meydana gelen nabız dalgasının arter duvarında seyrettiği hızdır. PWV, seyrettiği arterin yapısal özellikleri ile ilişkilidir. Asendan aortadaki hız 4 m/s civarındayken, değişen lümen çapı ve arter yapısındaki farklılıklar bu hızı iliak arterlerde 8 m/s civarına taşımaktadır. Aoritk PWV, arteryal stiffness ölçümü için altın standart kabul edilmektedir. Aortik PWV'de 1 m/s yükseklik ile toplam kardiyovasküler olay sıklığında, kardiyovasküler mortalitede ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 2.7 Şematize edilmiş PWV ölçümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

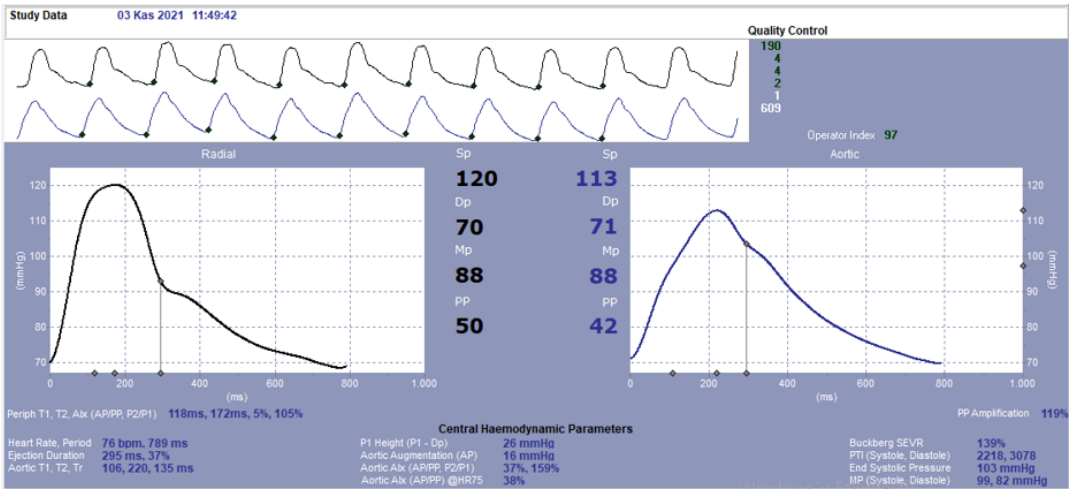
Bu çalışma DEF-KY hastalarında demir eksikliğinin santral aortik stiffness üzerine olan etkilerini incelemek amacıyla planlandı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 3 Kasım 2020 tarihli 19 sayılı kararı ile onay alınarak çalışma başlatıldı. Çalışmaya dâhil edilmesi planlanan hedef gönüllü sayısı demir eksikliği olan ve olmayan gruplara en az 35'er hastaydı. Çalışmaya dâhil etme ve dışlama kriterleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir. Çalışma 1 Aralık 2020-1 Aralık 2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

Tablo 3.1 Çalışmaya dâhil etme ve dışlama kriterleri

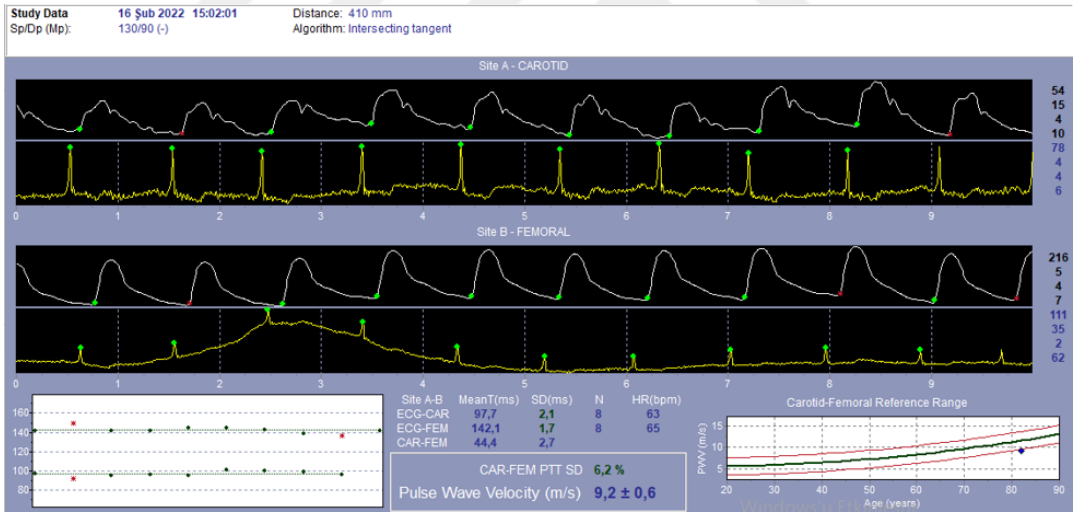
Çalışmaya dâhil etme kriterleri
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <40 olan hastalar
NYHA sınıf II-III hastalar
18-90 yaş aralığındaki hastalar
Sinüs ritmindeki hastalar
Çalışmaya katılmayı kendi rızası ile kabul eden hastalar
Çalışmadan dışlama kriterleri
Gebe ve emziren kadınlar
Atriyal fibrilasyonu olan hastalar
Sinüs ritmi olmasına rağmen pil ritmindeki hastalar
Kan basıncı ve kalp hızı üzerine etkisi olabilecek IV tedavi alan hastalar
Supin pozisyonu tolere edemeyecek hastalar
Periferik arter hastalığı olan hastalar

Çalışmaya dâhil edilen hastalar planlanan tarihler arasında kardiyoloji serviste yatırılarak takip edilen hastalardan rastgele seçildi. Hastaların yatışı, takibi, laboratuar tetkikleri ilgili klinisyence belirlenmiş olup bu süreçlere tarafımızca dâhil olunmamıştır. Anemi parametreleri çalışılmış, kompanse duruma gelmiş, supin pozisyonu tolere edebilen, kan basıncı ve kalp hızını etkileyecek İV tedavi almayan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi.

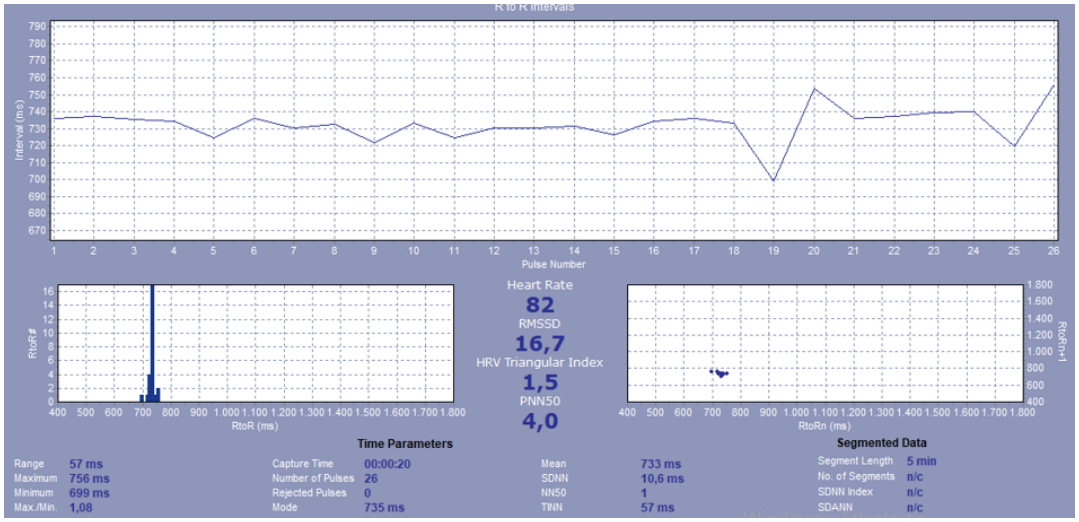
Çalışmaya katılmayı kendi rızası ile kabul eden 86 hastaya aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Serum ferritin <100 µg/L olan ya da serum ferritininin 100-299 µg/L ve TSAT <%20 olan hastalar demir eksikliği grubuna, bu kriterleri karşılamayan hastalar ise demir eksikliği olmayan hasta grubuna dâhil edildi. Hastaların güncel yaşı, boyu, kilosu ve telefon numaraları kaydedildi. Yatıştan önceki medikal tedavisi, NYHA semptom sınıfı ve komorbiditeleri sorgulandı. Hastalar sessiz bir odaya alınarak supin pozisyonda yatırıldı. SphygmoCor CvMS cihazı ile ölçüme geçilmeden önce hastanın brakiyal kan basıncı sfigmomanometre ile ölçüldü. Hastaların öncelikle sağ radiyal arterinden tonometri yöntemi ile radiyal nabız dalga formu elde edildi. Sağ radiyal arter ile uygun dalga formu elde edilemeyen hastalarda sol radiyal arter kullanıldı. Her iki radiyal arterden de uygun dalga formu elde edilemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. SphygmoCor CvMS cihazı tarafından radiyal arter dalga formu, generalize transfer fonksiyonu özelliği ile otomatik olarak aortik dalga formuna çevrilmektedir. Aortik dalga formu üzerinden santral sistolik basınç, santral diyastolik basınç, santral nabız basıncı, PPamp, Aix, AugP, ED, T_r, SEVR ölçümleri elde edildi. Ardından SphygmoCor CvMS cihazının elektrotları sağ el bileği, sol el bileği ve sol ayak bileğine bağlandı. 20 s'lik nabız takibi yapılarak HRV ölçümleri elde edildi. PWV ölçümü için ilk olarak karotis arter ve femoral arterlerin palpe edildiği noktalardan sternal çentiğe olan mesafe, transvers düzleme dik olacak şekilde 150 cm'lik mezura yardımıyla ölçüldü. Hastaların öncelikle sağ karotis arterinden tonometri yöntemi ile karotis arter nabız dalga formu elde edildi. Sağ karotis arter ile uygun dalga formu elde edilemeyen hastalarda sol karotis arter kullanıldı. Her iki karotis arterden de uygun dalga formu elde edilemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ardından hastaların öncelikle sağ femoral arterinden tonometri yöntemi ile femoral nabız dalga formu elde edildi. Sağ femoral arter ile uygun dalga formu elde edilemeyen hastalarda sol femoral arter kullanıldı. Her iki femoral arterden de uygun dalga formu elde edilemeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Karotis ve femoral arterlerden uygun nabız dalga formları elde edilen hastalarda PWV değeri elde edildi. Ardından hastalara 6 dk yürüme testi yapıldı. Hastalara 3 ay sonra PWV ve 6 dk yürüme testi planlandı.



Şekil 3.1 Bir çalışma hastasından elde edilen radiyal nabız dalga formu ve aortik stiffness parametreleri



Şekil 3.2 Bir çalışma hastasından elde edilen cfPWV ölçümü



Şekil 3.3 Bir çalışma hastasından elde edilen HRVi ölçümü

86 hastadan 4'üne ölüm nedeniyle 3. ay ölçümleri yapılamadı. 5 hastaya 3. ay kontrolünde AF olması, 8 hastaya ise 3. ay kontrolündeki ölçüm sırasında sık ekstrasistollere bağlı uygun nabız trasesi elde edilememesi sebebiyle PWV ölçümü yapılamadı. 14 hastaya ise kaydedilen telefon numaralarından ulaşılamadı veya hastalar çalışmaya devam etmek istemedi. 55 hastaya 3. ay kontrolü dâhilinde PWV ölçümü daha önce tarif edildiği şekilde yapıldı. Ardından NYHA semptom sınıfı sorgulandı ve 6 dk yürüme testi yapıldı.

Çalışmada elde edilen veriler, bilgisayar ortamına aktarılarak IBM SPSS Version 15.0 Software (IBM Corp., Armonk, NY) ve Med Calc (MedCalc Statistical Software version 19.1.6(MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2020) paket programlarında değerlendirildi.

Bağımsız grupların veri analizinde öncelikle dağılımlar değerlendirildi. Normal dağılıma uyanlarda t-testi veya ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı grubu belirlemede Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Normal dağılıma uygun olmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı.

Hastaların bazal ve 3. ay PWV, 6 dk yürüme testi değerlerinin karşılaştırmasında bağımlı örneklerde t-testi 3'lü grubun karşılaştırılmasında tekrarlayan örneklerde ANOVA testi kullanıldı.

Nitel verilerin analizinde ki kare testi kullanıldı. 2x2 tablolarda gözlerinde %25'den fazlasında 5'den küçük değer bulunduğunda Fisher's Exact test kullanıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak verildi.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p \leq 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya alınan 86 hastanın 17'si kadın olup çalışma populasyonunun %19,8'ini oluşturmaktaydı. Hastaların yaşları 31-90 aralığında değişmekte olup ortalaması 64,38'di. Hastaların %82,6'sında KAH, %51,2'sinde HT, %45,3'ünde DM, %38,4'ünde KBH, %7'sinde SVO, %38,4'ünde sigara içme öyküsü mevcuttu. Hastaların %31,3'unda anemi, %66,2'inde demir eksikliği mevcuttu. Anemisi olan ve olmayanlar arasında demir eksikliği açısından anlamlı fark izlenmedi (%31,6'e karşın %31,0, p=0,959). LVEF %18-40 aralığında değişmekte olup ortalaması %28,7'ydi.

Hastaların %76,7'si beta blokör, %61,6'sı RAS blokörü, %38,4'ü MRA ve %2,3'ü SGLT2i kullanıyordu. Hem beta blokör hem RAS blokörü kullanan hasta oranı %54,7; beta blokör, RAS blokörü ve MRA kullanan hasta oranı ise %30,2'ydi.

Çalışmaya alınan hastaların demir eksikliği olan ve demir eksikliği olmayan gruplara göre bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 86 hastadan 57'sinde demir eksikliği mevcuttu. Demir eksikliği olmayan ve demir eksikliği olan gruplar arasında yaş, cinsiyet faktörü, NYHA semptom sınıfı, LVEF, vücut ağırlığı, VKİ, kan basıncı, kalp hızı, 6 dk yürüme testi mesafesinde anlamlı fark yoktu.

Komorbitelere bakıldığında iki grup arasında anemi, KAH, HT, DM, KBH, sigara içme, SVO açısından anlamlı fark yokken demir eksikliği olmayan grupta iskemik etiyoloji demir eksikliği olan gruba göre anlamlı olarak fazlaydı(n=25(%86,2)'ye karşı n=37(%64,9), p=0,037).

Demir eksikliği olan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hemoglobin değerleri daha düşüktü (14,15±2,24'ye karşı 13,29±2,31, p=0,103). Potasyum, Kreatinin, eGFR, B12, Folat ve proBNP değerleri arasında iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Sodyum değerleri demir eksikliği olan grupta (137,03±3,90'e karşı 139,15±2,74, p=0,008), Troponin T değerleri

ise demir eksikliği olmayan grupta (1,69±2,91'a karşı 0,32±0,91, p=0,004) anlamlı olarak yüksekti.

Hastalar arasında antiagregan, antikoagülan, beta blokör, RAS blokörü, MRA, SGLT2i, diüretik ve lipit düşürücü kullanımı arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.1 Çalışmaya katılan hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırması

Değişken	**Demir Eksikliği Olmayan (n=29)**	**Demir Eksikliği Olan (n=57)**	**p**
Yaş (yıl±SD)	63,62±10,20	64,77±11,17	0,643
Kadın cinsiyet (%)	3(10,3)	14(24,6)	0,118
NYHA sınıfı (%)			
II	21(72,4)	37(64,9)	0,483
III	8(27,6)	20(35,1)	
EF (SD)	28,37±6,39	28,87±6,83	0,591
Vücut ağırlığı (kg±SD)	75,96±11,66	74,59±13,48	0,643
VKİ (kg/m^2±SD)	27,13±5,82	26,14±4,14	0,502
Kan basıncı[a](mmHg±SD)			
Sistolik	113,85±12,06	112,80±15,03	0,447
Diyastolik	70,71±7,16	68,24±8,47	0,110
Kalp hızı[a] (atım/dk±SD)	71,07±10,07	71,38±13,21	0,912
6 dakika yürüme testi(m±SD)	295,31±51,54	283,15±73,17	0,427
Etiyoloji (%)			
İskemik	25(86,2)	37(64,9)	0,037
Dilate	4(13,8)	20(35,1)	
Komorbiditeler (%)			
Anemi	9(31)	18(31,6)	0,959
Koroner arter hastalığı	27(93,1)	44(77,2)	0,066
Hipertansiyon	14(48,3)	30(52,6)	0,702
Diabetes mellitus	11(37,9)	28(49,1)	0,324
Kronik böbrek hastalığı	11(37,9)	22(38,6)	0,952
Sigara	14(48,3)	19(33,3)	0,178
Serebrovasküler olay	3(10,3)	3(5,3)	0,382
Laboratuar (SD)			

Hemoglobin (g/dL)	14,15±2,24	13,29±2,31	0,103
Sodyum (mEq/L)	137,03±3,90	139,15±2,74	0,008
Potasyum (mEq/L)	4,51±0,57	4,57±0,58	0,697
Kreatinin (mg/dL)	1,49±1,41	1,20±0,48	0,390
eGFR[b] (ml/dk)	58,63±23,63	58,45±20,13	0,850
B12[c] (pg/mL)	414,38±300,47	386,92±261,04	0,622
Folat[d] (ng/mL)	7,90±3,88	7,57±3,78	0,720
proBNP[c] (pg/mL)	6772,85±11217,79	3671,50±6163,44	0,795
Troponin T[e] (ng/mL)	1,69±2,91	0,32±0,91	0,004
İlaçlar[a] (%)			
Antiagregan	18(64,3)	45(78,9)	0,147
Antikogaülan	5(17,9)	9(15,8)	0,809
Betablokör	22(78,6)	44(77,2)	0,886
RAS blokörü	14(50)	39(68,4)	0,099
MRA	12(42,9)	21(36,8)	0,593
SGLT2i	1(3,6)	1(1,8)	0,603
Diüretik	17(60,7)	32(56,1)	0,688
Lipit düşürücü	13(46,4)	32(56,1)	0,399

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, NYHA: New York Heart Association, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, SGLT2i: Sodyum Glukoz co-Transportır 2 inhibitörü VKİ: Vücut kitle indeksi, [a] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 72 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [d] 81 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır. [e] 33 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

Çalışmaya alınan demir eksikliği olan hastaların demir tedavisi verilen ve demir tedavisi verilmeyen gruplara göre bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Demir eksikliği olan 57 hastanın 24'üne takip eden klinisyen tarafından İV demir tedavisi verildi. İV demir tedavisi verilen ve İV demir tedavisi verilmeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, NYHA semptom sınıfı, EF, vücut ağırlığı, VKİ, kan basıncı, kalp hızı, 6 dk yürüme testi mesafesinde ve KY etiyolojisinde anlamlı fark yoktu.

Komorbitelere bakıldığında iki grup arasında KAH, HT, DM, KBH, sigara içme, SVO açısından anlamlı fark yokken demir tedavisi verilen grupta anemi sıklığı anlamlı olarak fazlaydı (n=13(%54,2)'ye karşı n=5(%15,2), p=0,002).

Demir tedavisi verilen grupta hemoglobin değerleri anlamlı olarak daha düşüktü (12,39±2,46'ya karşı 13,95±1,97, p=0,010). Sodyum, Potasyum, Kreatinin, eGFR, B12, Folat, proBNP ve Troponin T değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi.

İki grup arasında antikoagülan, beta blokör, RAS blokörü, MRA, SGLT2i ve diüretik kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi. Demir tedavisi verilen grupta antiagregan (n=22(%91,7)'ye karşı n=23(%69,7), p=0,045) ve lipit düşürücü (n=18(%75)'e karşı n=14(%42,4), p=0,014) kullanımı anlamlı olarak fazlaydı.

Tablo 4.2 Çalışmaya katılan demir eksikliği olan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Değişken	**Fe tedavisi verilen(n=24)**	**Fe tedavisi verilmeyen(n=33)**	**p**
Yaş (yıl±SD)	64,41±8,86	65,03±12,72	0,840
Kadın cinsiyet (%)	4(16,7)	10(30,3)	0,238
NYHA sınıfı (%)			
II	17(70,8)	20(60,6)	0,424
III	7(29,2)	13(39,4)	
EF (SD)	30,54±5,93	27,66±7,26	0,118
Vücut ağırlığı (kg±SD)	75,29±10,18	74,09±15,59	0,743
VKİ (kg/m^2±SD)	26,45±3,93	25,91±4,33	0,632
Kan basıncı(mmHg±SD)			
Sistolik	114,37±15,62	111,66±14,71	0,406
Diyastolik	68,95±9,32	67,72±7,91	0,712
Kalp hızı (atım/dk±SD)	71,29±13,40	71,45±13,28	0,964
6 dakika yürüme testi(m±SD)	278,41±69,65	286,60±76,51	0,680
Etiyoloji (%)			
İskemik	15(62,5)	22(66,7)	0,745
Dilate	9(37,5)	11(33,3)	
Komorbiditeler (%)			
Anemi	13(54,2)	5(15,2)	0,002
Koroner arter hastalığı	19(79,2)	25(75,8)	0,762

Hipertansiyon	13(54,2)	17(51,5)	0,843
Diabetes mellitus	12(50)	16(48,5)	0,910
Kronik böbrek hastalığı	10(41,7)	12(36,4)	0,685
Sigara	10(41,7)	9(27,3)	0,255
Serebrovasküler olay	3(12,5)	0(0)	0,069
Laboratuar (SD)			
Hemoglobin (g/dL)	12,39±2,46	13,95±1,97	0,010
Sodyum (mEq/L)	139,20±3,28	139,12±2,32	0,525
Potasyum (mEq/L)	4,62±0,53	4,53±0,62	0,570
Kreatinin (mg/dL)	1,27±0,58	1,15±0,40	0,790
eGFR (ml/dk)	54,08±22,77	61,42±17,95	0,224
B12[a] (pg/mL)	358,45±188,93	405,90±301,06	0,973
Folat[a] (ng/mL)	6,71±3,38	8,14±3,98	0,070
proBNP[b] (pg/mL)	2924,16±5010,99	4290,00±7003,43	0,734
Troponin T[c] (ng/mL)	0,45±1,08	0,26±0,86	0,130
İlaçlar (%)			
Antiagregan	22(91,7)	23(69,7)	0,045
Antikogaülan	5(20,8)	4(12,1)	0,470
Betablokör	19(79,2)	25(75,8)	0,762
RAS blokörü	16(66,7)	23(69,7)	0,808
MRA	8(33,3)	13(39,4)	0,640
SGLT2i	0(0)	1(3)	0,390
Diüretik	13(54,2)	19(57,6)	0,798
Lipit düşürücü	18(75)	14(42,4)	0,014

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, NYHA: New York Heart Association, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi VKİ: Vücut kitle indeksi, [a] 55 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 43 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 20 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

4.2. Santral aortik stiffness komorbidite ilişkisine dair bulgular

Çalışmaya katılan hastaların PWV ve PPamp değerlerinin komorbiditelere göre karşılaştırması Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Kadın-erkek cinsiyet, KY etiyolojisi, KAH, sigara içme öyküsü, SVO öyküsü ile PWV arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. 70 yaş ve üstü bireylerde (8,02±1,85'e karşı 6,97±1,97, p=0,007), HT olan hastalarda (7,88±2,39'a karşı 6,67±1,37, p=0,004), DM olan hastalarda (8,20±2,17'e karşı 6,53±1,45, p<0,001) ve KBH

olan hastalarda (8,23±2,38'e karşı 6,70±1,42, p=0,001) PWV değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KY etyolojisi, KAH, HT, DM, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO ile PPamp arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 4.3 Çalışmaya katılan hastaların PWV ve PPamp değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

Değişken	PWV	p	PPamp[a]	p
Yaş				
<70	6,97±1,97	0,007	1,32±0,14	0,870
≥70	8,02±1,85		1,32±0,10	
Cinsiyet				
Kadın	7,77±2,33	0,371	1,32±0,14	0,848
Erkek	7,17±1,89		1,32±0,12	
Etyoloji				
İskemik	7,26±2,11	0,525	132,44±13,36	0,850
Dilate	7,36±1,64		133,04±12,32	
Koroner Arter Hastalığı				
Olan	7,32±2,05	0,977	131,94±13,10	0,309
Olmayan	7,15±1,67		135,73±12,51	
Hipertansiyon				
Olan	7,88±2,39	0,004	1,32±0,12	0,712
Olmayan	6,67±1,37		1,33±0,13	
Diabetes Mellitus				
Olan	8,20±2,17	0,000	1,30±0,13	0,299
Olmayan	6,53±1,45		1,33±0,12	
Kronik Böbrek Hastalığı				
Olan	8,23±2,38	0,001	1,31±0,13	0,710
Olmayan	6,70±1,42		1,33±0,12	
Sigara				
İçen	6,91±1,86	0,159	1,33±0,10	0,578
İçmeyen	7,53±2,03		1,31±0,14	
Serebrovasküler Olay				
Olan	7,61±2,06	0,690	1,29±0,08	0,525
Olmayan	7,26±1,99		1,32±0,13	

Ejeksiyon Fraksiyonu				
<30	7,15±1,69	0,976	1,34±0,12	0,114
≥30	7,40±2,20		1,31±0,13	

(PPamp: Pulse Pressure Amplification, PWV: Pulse Wave Velocity, [a] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

Çalışmaya katılan hastaların Aix ve AugP değerlerinin komorbiditelere göre karşılaştırması Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KAH, HT, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO ile Aix değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kalp yetmezliği etiyolojisi iskemik olan hastalarda (24,53±8,63'e karşı 28,81±10,76, p=0,084) ve EF<30 olan hastalarda (24,03±7,56'ya karşı 26,93±10,42, p=0,070) Aix değerlerinde anlamlılığa ulaşmayan fark izlenmiştir. Diyabetik hastalarda ise Aix değerlerinin diyabeti olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (28,84±10,08'e karşı 23,46±8,27, p=0,012).

Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KY etyolojisi, KAH, HT, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO ile AugP arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aix değerleri ile korele olarak AugP değerleri de diyabetik hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu (10,79±5,06'ya karşı 8,47±4,05, p=0,034).

Tablo 4.4 Çalışmaya katılan hastaların Aix ve AugP değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

Değişken	Aix[a]	p	AugP[b]	p
Yaş				
<70	25,70±10,13	0,673	9,50±4,97	0,815
≥70	25,82±7,61		9,36±3,85	
Cinsiyet				
Kadın	28,42±9,64	0,241	9,80±5,80	0,887
Erkek	25,15±9,33		9,38±4,36	
Etyoloji				
İskemik	24,53±8,63	0,084	9,20±4,52	0,436
Dilate	28,81±10,76		10,13±4,94	

Koroner Arter Hastalığı				
Olan	25,01±8,82	0,145	9,37±4,61	0,698
Olmayan	29,07±11,53		9,85±4,84	
Hipertansiyon				
Olan	25,78±10,17	0,992	9,64±5,00	0,935
Olmayan	25,70±8,62		9,26±4,23	
Diabetes Mellitus				
Olan	28,84±10,08	0,012	10,79±5,06	0,034
Olmayan	23,46±8,27		8,47±4,05	
Kronik Böbrek Hastalığı				
Olan	23,58±8,22	0,120	9,38±5,12	0,634
Olmayan	27,02±9,90		9,51±4,33	
Sigara				
İçen	26,06±9,59	0,801	8,72±3,52	0,453
İçmeyen	25,51±9,37		9,97±5,23	
Serebrovasküler Olay				
Olan	29,16±6,91	0,248	11,16±2,40	0,150
Olmayan	25,45±9,57		9,32±4,74	
EF				
<30	24,03±7,56	0,070	8,97±4,65	0,344
≥30	26,93±10,42		9,82±4,62	

(Aix: Augmentation index, AugP: Augmentation Pressure, [a] 78 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

Çalışmaya katılan hastaların T_r ve ED değerlerinin komorbiditelere göre karşılaştırması Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Cinsiyet faktörü, KY etyolojisi, KAH, DM, KBH, sigara içme öyküsü ve EF düzeyi ile T_r değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hipertansiyonu olan hastalar ile hipertansiyonu olmayan hastaların T_r değerleri arasında anlamlılığa ulaşmayan fark izlenmiştir (132,51±5,71'e karşı 136,61±15,13, p=0,093). 70 yaş ve üzeri hastalarda (128,60±12,77'ye karşı 137,20±15,90, p=0,009) ve SVO öyküsü olan hastalarda (123,66±7,78'e karşı 135,39±15,63, p=0,030) T_r değerleri anlamlı olarak düşük izlenmiştir.

Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KY etyolojisi, KAH, HT, DM, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO ile ED arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. LVEF<30

olan hastalarda ise ED süresi anlamlı olarak yüksek bulundu (280,65±21,60'a karşı 299,80±29,77, p=0,001).

Tablo 4.5 Çalışmaya katılan hastaların T_r ve ED değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

Değişken	T_r[a]	p	ED[b]	p
Yaş				
<70	137,20±15,90	0,009	286,57±27,46	0,310
≥70	128,60±12,77		293,30±28,18	
Cinsiyet				
Kadın	133,46±22,61	0,222	294,18±36,98	0,644
Erkek	134,75±13,54		290,56±25,74	
Etyoloji				
İskemik	135,50±15,59	0,276	293,03±29,05	0,351
Dilate	131,71±15,12		286,70±25,01	
Koroner Arter Hastalığı				
Olan	135,26±14,98	0,146	291,98±28,12	0,602
Olmayan	130,61±17,93		287,80±27,96	
Hipertansiyon				
Olan	132,51±5,71	0,093	291,30±27,59	0,985
Olmayan	136,61±15,13		291,19±28,69	
Diabetes Mellitus				
Olan	133,97±19,26	0,369	296,68±28,58	0,108
Olmayan	134,93±11,94		286,85±26,97	
Kronik Böbrek Hastalığı				
Olan	134,35±19,24	0,299	293,46±33,20	0,573
Olmayan	134,61±12,74		289,90±24,54	
Sigara				
İçen	131,66±13,55	0,171	285,96±23,65	0,167
İçmeyen	136,51±16,53		294,59±30,14	
Serebrovasküler Olay				
Olan	123,66±7,78	0,030	284,83±28,52	0,563
Olmayan	135,39±15,63		291,73±28,06	
EF				
<30	133,70±11,70	0,892	280,65±21,60	0,001
≥30	135,10±17,85		299,80±29,77	

(ED: Ejeksiyon Süresi, T_r :Refleksiyon Zamanı [a] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

Çalışmaya katılan hastaların SEVR ve HRV değerlerinin komorbiditelere göre karşılaştırması Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KY etiyolojisi, KAH, HT, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO ile SEVR arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Diyabeti olan hastalarda (152,23±37,90'a karşı 179,55±34,28, p<0,001) SEVR anlamlı olarak düşükken, LVEF<30 olanlarda (179,07±41,74'e karşı 157,85±32,62, p=0,010) anlamlı olarak yüksek izlenmiştir.

Yaş faktörü, cinsiyet faktörü, KY etyolojisi, KAH, HT, DM, KBH, sigara içme öyküsü ve LVEF düzeyi ile HRVi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. SVO öyküsü olan hastalarda HRVi anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (4,30±0,45'e karşı 2,97±1,27, p=0,038).

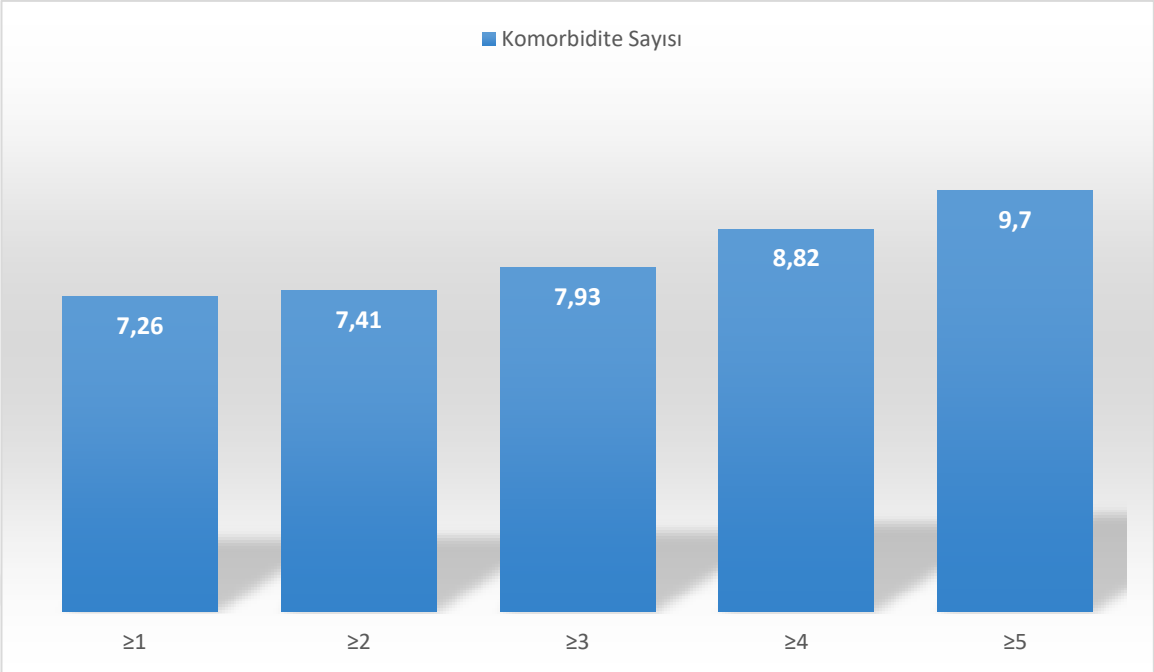
Tablo 4.6 Çalışmaya katılan hastaların SEVR ve HRVi değerlerinin komorbiditeler ile ilişkisi

Değişken	SEVR[a]	p	HRVi[b]	p
Yaş				
<70	166,66±32,99	0,834	3,09±1,32	0,632
≥70	168,88±48,86		2,90±1,19	
Cinsiyet				
Kadın	158,25±36,22	0,294	2,97±1,01	0,652
Erkek	169,44±38,65		3,04±1,34	
Etyoloji				
İskemik	169,49±35,15	0,334	3,11±1,34	0,603
Dilate	161,87±45,57		2,80±1,03	
Koroner Arter Hastalığı				
Olan	169,75±36,49	0,242	3,09±1,31	0,465
Olmayan	156,06±45,27		2,69±1,04	
Hipertansiyon				
Olan	163,76±44,29	0,385	2,75±0,97	0,124
Olmayan	171,00±31,00		3,33±1,49	

Diabetes Mellitus				
Olan	152,23±37,90	0,000	2,99±1,34	0,495
Olmayan	179,55±34,28		3,08±1,21	
Kronik Böbrek Hastalığı				
Olan	171,87±43,73	0,399	2,92±1,19	0,605
Olmayan	164,60±34,68		3,11±1,34	
Sigara				
İçen	165,15±33,55	0,677	3,22±1,48	0,682
İçmeyen	168,73±41,21		2,92±1,14	
Serebrovasküler Olay				
Olan	177,00±43,53	0,440	4,30±0,45	0,038
Olmayan	166,60±38,03		2,97±1,27	
EF				
<30	179,07±41,74	0,010	2,78±0,85	0,540
≥30	157,85±32,62		3,21±1,49	

(HRVi: Heart Rate Variabilitiy index, SEVR: Subendokardiyal Canlılık Oranı, [a] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 64 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

Çalışmaya katılan hastaların komorbidite sıklığı ile PWV arasındaki ilişki Şekil 4.1'de gösterilmiştir. Komorbite sayısı arttıkça hastaların ortalama PWV değerleri de artmaktadır. Komorbidite sayısı 3 ve üstü olanlar ile olmayanlar arasında (7,93±2,25'e karşı 6,52±1,25, p<0,001), 4 ve üstü olanlar ile olmayanlar arasında (8,82±2,56'ya karşı 6,82±1,51, p=0,001), 5 ve üstü olanlar ile olmayanlar arasında (9,70±0,60'a karşı 7,14±1,94, p=0,003) PWV değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır.



Şekil 4.1 Çalışmaya katılan hastaların komorbidite sayısına göre bazal PWV ortalamaları

1 ve daha fazla komorbidite/komorbiditesi olmayan	p=0,376
2 ve daha fazla komorbidite/1 ve daha az komorbidite	p=0,320
3 ve daha fazla komorbidite/2 ve daha az komorbidite	p<0,001
4 ve daha fazla komorbidite/3 ve daha az komorbidite	p=0,001
5 ve daha fazla komorbidite/4 ve daha az komorbidite	p=0,003

4.3. Santral aortik stiffness ilaç kullanımı ilişkisine dair bulgular

Çalışmaya katılan hastaların ilaç kullanımı ile santral aortik stiffness parametreleri arasındaki ilişki, PWV ve PPamp için Tablo 4.7'de, Aix ve AugP için Tablo 4.8'de, T_r ve ED için Tablo 4.9'da, SEVR ve HRVi için Tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalarda PWV anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (9,30±2,88'e karşı 7,04±1,74, p=0,011). Antiagregan kullanımı (1,30±0,12'ye karşı 1,38±0,12, p=0,012) ve lipit düşürücü ilaç kullanımı (1,27±0,11'e karşı 1,33±0,12, p<0,001) PPamp'de anlamlı düşüş ile

ilişkiliyken, kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalarda (1,24±0,12'ye karşı 1,33±0,12, p=0,079) anlamlılığa ulaşmayan düşüş izlenmiştir.

Tablo 4.7 Çalışmaya katılan hastaların PWV ve PPamp değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Değişken	PWV	p	PPamp[a]	p
İlaçlar[a]				
Antiagregan				
Kullanan	7,42±2,05	0,206	1,30±0,12	0,012
Kullanmayan	6,89±1,82		1,38±0,12	
Antikogaülan				
Kullanan	7,32±2,37	0,794	1,32±0,13	0,914
Kullanmayan	7,27±1,93		1,32±0,13	
Betablokör				
Kullanan	7,45±2,10	0,198	1,32±0,12	0,521
Kullanmayan	6,70±1,47		1,33±0,15	
RAS Blokörü				
Kullanan	7,45±1,99	0,199	1,32±0,13	0,673
Kullanmayan	7,00±2,00		1,33±0,12	
MRA				
Kullanan	7,00±1,89	0,367	1,34±0,14	0,440
Kullanmayan	7,46±2,05		1,31±0,12	
Diüretik				
Kullanan	7,39±2,19	0,647	1,32±0,12	0,643
Kullanmayan	7,13±1,71		1,33±0,13	
Lipit düşürücü				
Kullanan	7,41±2,25	0,933	1,27±0,11	0,000
Kullanmayan	7,14±1,67		1,39±0,11	
Kalsiyum kanal blokörü				
Kullanan	9,30±2,88	0,011	1,24±0,12	0,079
Kullanmayan	7,04±1,74		1,33±0,12	
Antiiskemik				
Kullanan	7,15±2,28	0,355	1,31±0,13	0,371
Kullanmayan	7,36±1,80		1,33±0,13	

(MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, PPamp: Pulse Pressure Amplification, PWV: Pulse Wave Velocity, [a] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

Antikoagülan ilaç kullanan hastalarda Aix değerleri anlamlılığa ulaşmayan düşüş göstermiştir (21,61±6,46'ya karşı 26,76±9,67, p=0,068). Diğer ilaç grupları ile Aix değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Lipit düşürücü ilaç kullananlarda (10,38±4,71'e karşı 8,37±4,37, p=0,044) AugP değerlerinde anlamlı artış, KKB kullanan hastalarda (12,44±5,65'e karşı 9,11±4,40, p= 0,080) ise anlamlılığa ulaşmayan artış izlenmiştir. Diğer ilaç grupları ile AugP değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.8 Çalışmaya katılan hastaların Aix ve AugP değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Değişken	Aix[a]	p	AugP[b]	p
İlaçlar[c]				
Antiagregan				
Kullanan	26,29±8,98	0,326	9,83±4,60	0,211
Kullanmayan	24,75±10,56		8,50±4,74	
Antikogaülan				
Kullanan	21,61±6,46	0,068	9,00±4,79	0,647
Kullanmayan	26,76±9,67		9,59±4,65	
Betablokör				
Kullanan	26,63±9,82	0,227	9,55±4,55	0,708
Kullanmayan	23,63±7,64		9,31±5,05	
RAS Blokörü				
Kullanan	26,70±10,06	0,534	10,00±4,89	0,254
Kullanmayan	24,63±8,18		8,66±4,17	
MRA				
Kullanan	24,28±9,20	0,257	8,86±4,94	0,240
Kullanmayan	26,81±9,43		9,87±4,46	
Diüretik				
Kullanan	25,04±8,66	0,375	9,77±5,25	0,870
Kullanmayan	26,97±10,23		9,11±3,73	
Lipit düşürücü				
Kullanan	26,11±9,37	0,635	10,38±4,71	0,044
Kullanmayan	25,60±9,51		8,37±4,37	
Kalsiyum Kanal Blokörü				
Kullanan	26,88±9,72	0,573	12,44±5,65	0,080
Kullanmayan	25,76±9,39		9,11±4,40	

Antiiskemik				
Kullanan	27,70±9,80	0,165	10,25±4,54	0,203
Kullanmayan	24,67±8,97		9,00±4,69	

(Aix: Augmentation index, AugP: Augmentation Pressure, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, [a] 78 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

İlaç kullanımı ile T_r değerleri arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Antiagregan kullanan (295,88±28,37'ye karşı 277,90±23,26, p=0,009) ve lipit düşürücü tedavi alan hastalarda (301,88±26,08'e karşı 278,82±25,47, p<0,001) ED değerlerinde anlamlı artış izlenmiştir. Diğer ilaç grupları ile ED arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Tablo 4.9 Çalışmaya katılan hastaların T_r ve ED değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Değişken	T_r[a]	p	ED[b]	p
İlaçlar[b]				
Antiagregan				
Kullanan	135,40±17,03	0,548	295,88±28,37	0,009
Kullanmayan	131,75±9,95		277,90±23,26	
Antikogaülan				
Kullanan	134,83±11,59	0,935	292,35±27,19	0,865
Kullanmayan	134,41±16,24		290,94±28,50	
Betablokör				
Kullanan	134,88±17,41	0,818	292,75±28,62	0,346
Kullanmayan	133,21±7,33		285,78±26,40	
RAS Blokörü				
Kullanan	134,32±17,17	0,675	293,71±30,10	0,282
Kullanmayan	134,73±12,80		286,83±24,25	
MRA				
Kullanan	137,43±17,30	0,329	293,60±30,67	0,528
Kullanmayan	132,67±14,27		289,60±26,56	
Diüretik				
Kullanan	133,56±17,62	0,212	290,97±32,36	0,937
Kullanmayan	135,62±12,68		291,44±21,70	
Lipit düşürücü				
Kullanan	135,06±16,63	0,790	301,88±26,08	0,000

Kullanmayan	133,74±14,32		278,82±25,47	
Kalsiyum Kanal Blokörü				
Kullanan	130,00±13,35	0,468	300,22±29,10	0,310
Kullanmayan	135,05±15,82		290,09±28,02	
Antiiskemik				
Kullanan	133,56±17,62	0,212	293,61±29,37	0,516
Kullanmayan	135,62±12,68		289,52±27,44	

(ED: Ejeksiyon Süresi, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, T_r : Refleksiyon Zamanı [a] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

Beta blokör kullanan hastalarda SEVR değerlerinde anlamlılığa ulaşmayan düşüş izlendi (164,21±39,18'e karşı 175,47±33,64, p=0,094). Diğer ilaç grupları ile SEVR değerleri arasında anlamlı ilişki görülmedi. Lipit düşürücü tedavi alan hastalarda HRVi değerlerinde anlamlılığa ulaşmayan artış izlendi (3,20±1,20'ye karşı 2,80±1,35, p=0,089). Diğer ilaç grupları ile SEVR değerleri arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 4.10 Çalışmaya katılan hastaların SEVR ve HRVi değerlerinin ilaç kullanımı ile ilişkisi

Değişken	SEVR[a]	p	HRVi[b]	p
İlaçlar[a]				
Antiagregan				
Kullanan	164,01±40,15	0,130	2,99±1,25	0,566
Kullanmayan	174,50±31,14		3,16±1,37	
Antikogaülan				
Kullanan	185,28±53,38	0,154	3,31±0,96	0,123
Kullanmayan	163,05±33,56		2,96±1,33	
Betablokör				
Kullanan	164,21±39,18	0,094	2,91±0,99	0,336
Kullanmayan	175,47±33,64		3,42±1,92	
RAS Blokörü				
Kullanan	167,90±43,32	0,690	3,21±1,24	0,121
Kullanmayan	164,80±27,51		2,79±1,30	
MRA				
Kullanan	173,36±42,42	0,466	2,85±0,99	0,694

Kullanmayan	162,49±34,80		3,12±1,39	
Diüretik				
Kullanan	170,22±41,96	0,701	2,97±1,14	0,940
Kullanmayan	162,13±32,25		3,12±1,46	
Lipit düşürücü				
Kullanan	167,28±41,66	0,747	3,20±1,20	0,089
Kullanmayan	166,15±34,07		2,80±1,35	
Kalsiyum Kanal Blokörü				
Kullanan	161,88±35,93	0,687	2,55±0,74	0,319
Kullanmayan	167,34±38,54		3,10±1,32	
Antiiskemik				
Kullanan	159,82±35,39	0,114	3,14±1,48	0,940
Kullanmayan	171,48±39,49		2,96±1,13	

(HRVi: Heart Rate Variabilitiy index, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, SEVR: Subendokardiyal Canlılık Oranı, [a] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 64 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

4.4. Bazal santral aortik stiffness parametreleri ile demir eksikliği ilişkisine dair bulgular

Çalışmaya katılan hastaların aortik stiffness parametrelerinin demir eksikliği olan ve olmayan gruplardaki karşılaştırması Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Demir eksikliği olan grupta PWV değerleri anlamlı olarak yüksek izlenmiştir (7,54±1,93'e karşı 6,79±2,03, p=0,049). ED değerlerinde demir eksikliği olan grupta anlamlılığa ulaşmayan artış izlenmiştir (294,85±29,18'e karşı 283,89±24,22, p=0,089). Diğer santral aortik stiffness parametrelerinde demir eksikliği olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 4.11 Çalışmaya katılan hastaların santral aortik stiffness parametrelerinin demir eksikliği ile ilişkisi

Değişken	Fe eksikliği olmayan	Fe eksikliği olan	p
pWV	6,79±2,03	7,54±1,93	0,049
Aix[a]	24,88±9,69	26,15±9,34	0,574
Tr[b]	132,92±12,78	135,32±16,73	0,756
SEVR[c]	174,21±32,65	163,96±40,56	0,107
HRVi[d]	3,18±1,34	2,96±1,25	0,626
ED[c]	283,89±24,22	294,85±29,18	0,089
Aug P.[b]	8,51±4,52	9,94±4,64	0,170
PPamp[c]	1,34±0,12	1,31±0,13	0,182

(Aix: Augmentation index, AugP: Augmentation Pressure, ED: Ejeksiyon Süresi, Fe: Demir HRVi: Heart Rate Variability index, PPamp: Pulse Pressure Amplification, PWV: Pulse Wave Velocity, SEVR: Subendokardiyal Canlıklık Oranı, Tr: Refleksiyon Zamanı, [a] 78 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 80 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 85 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [d] 64 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır)

4.5. 3. Ay kontrolüne gelen hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 86 hastadan 4'üne ölüm nedeniyle 3. ay ölçümleri yapılamadı. 5 hastaya 3. ay kontrolünde AF olması, 8 hastaya ise 3. ay kontrolündeki ölçüm sırasında sık ekstrasistollere bağlı uygun nabız trasesi elde edilememesi sebebiyle PWV ölçümü yapılamadı. 14 hastaya ise kaydedilen telefon numaralarından ulaşılamadı veya hastalar çalışmaya devam etmek istemedi. 3. ay kontrolüne gelen ve PWV ölçümü yapılan 55 hastanın, demir eksikliği olan ve demir eksikliği olmayan gruplara göre bazal demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

3. ay kontrolüne gelen 55 hastada yaş, cinsiyet faktörü, NYHA semptom sınıfı, LVEF, VKİ, kan basıncı, kalp hızı ve 6 dk yürüme testi mesafesi açısından gruplar benzerdi. Demir eksikliği olan gruptaki hastaların vücut

ağırlığı anlamlı olarak daha düşüktü (71,68±1,98'e karşı 78,40±9,82, p=0,038). Anemi, KY etyolojisi, KAH, HT, DM, KBH, sigara öyküsü ve SVO açısından gruplar benzerdi. Sodyum değerleri (139,48±2,75'e karşı 136,85±3,81, p=0,005) demir eksikliği olan grupta anlamlı olarak yüksekken, hemoglobin, potasyum, kreatinin, eGFR, B12, folat, proBNP ve troponin T değerleri açısından gruplar benzerdi. Kullanılan ilaç grupları açısından her iki grup birbirine benzerdi.

Tablo 4.12 3. Ay kontrolüne gelen hastaların bazal demografik ve klinik özelliklerinin gruplar arası karşılaştırması

Değişken	**Demir Eksikliği Olmayan (n=20)**	**Demir Eksikliği Olan (n=35)**	**p**
Yaş (yıl±SD)	63,35±11,67	66,14±10,29	0,361
Kadın cinsiyet (%)	2(10)	8(22,9)	0,207
NYHA (%)			
II	14(70)	25(71,4)	0,911
III	6(30)	10(28,6)	
EF (SD)	29,85±6,37	28,85±7,33	0,615
Vücut ağırlığı (kg±SD)	78,40±9,82	71,68±1,98	0,038
VKİ (SD)	27,79±5,78	25,36±3,83	0,069
Kan basıncı(mmHg±SD)			
Sistolik	115,90±12,02	115,14±17,04	0,606
Diyastolik	71,00±6,40	69,28±9,40	0,296
Kalp hızı (atım/dk±SD)	70,25±11,04	68,97±13,91	0,726
6 dakika yürüme testi(m±SD)	296,80±46,70	286,08±59,73	0,493
Etyoloji (%)			
İskemik	17(85)	22(62,9)	0,082
Dilate	3(15)	13(37,1)	

Komorbiditeler (%)			
Anemi	6(30)	9(25,7)	0,731
Koroner Arter Hastalığı	18(90)	28(80)	0,335
Hipertansiyon	8(40)	19(54,3)	0,308
Diabetes Mellitus	8(40)	18(51,4)	0,414
Kronik Böbrek Hastalığı	7(35)	16(45,7)	0,438
Sigara	9(45)	10(28,6)	0,218
Serebrovasküler Olay	2(10)	3(8,6)	0,859
Laboratuar (SD)			
Hemoglobin (g/dL)	14,12±2,28	13,45±2,11	0,283
Sodyum (mEq/L)	136,85±3,81	139,48±2,75	0,005
Potasyum (mEq/L)	4,68±0,51	4,64±0,61	0,834
Kreatinin (mg/dL)	1,63±1,67	1,23±0,50	0,534
eGFR[a] (ml/dk)	55,69±25,51	55,40±19,87	0,847
B12[b] (pg/mL)	417,05±335,23	371,78±223,00	0,984
Folat[c] (ng/mL)	7,96±3,66	7,52±4,02	0,703
proBNP[e] (pg/mL)	6524,21±11342,70	3308,61±4877,83	0,591
Troponin T[f] (ng/mL)	2,02±3,64	0,26±0,80	0,104
İlaçlar[d] (%)			
Antiagregan	12(63,2)	29(82,9)	0,101
Antikogaülan	4(21,4)	7(20)	0,927
Betablokör	15(78,9)	27(77,1)	0,879
RAS Blokörü	10(52,6)	21(60)	0,601
MRA	8(42,1)	11(31,4)	0,433
SGLT2i	1(5,3)	1(2,9)	0,655
Diüretik	11(57,9)	21(60)	0,880
Lipit düşürücü	9(47,4)	23(65,7)	0,190

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, NYHA: New York Heart Association, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, SGLT2i: Sodyum Glukoz co-Transportır 2 inhibitörü VKİ: Vücut kitle indeksi[a] 46 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 50 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 51 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [d] 54 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [e] 53 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [f] 18 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

3. ay kontrolüne gelen demir eksikliği olan hastaların, demir tedavisi verilen ve demir tedavisi verilmeyen gruplara göre bazal demografik ve klinik

özellikleri Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Demir eksikliği olan 35 hastanın 18'ine takip eden klinisyen tarafından İV demir tedavisi verildi. İV demir tedavisi verilen ve İV demir tedavisi verilmeyen gruplar yaş, cinsiyet faktörü, NYHA semptom sınıfı, LVEF, vücut ağırlığı, VKİ, kan basıncı, kalp hızı, 6 dk yürüme testi mesafesi açısından birbirine benzerdi.

Anemi demir tedavisi verilen grupta anlamlı olarak yüksekti (n=8(%44,4)'e karşı n=1(%5,9), p=0,018). Kalp yetmezliği etyolojisi, KAH, HT, DM, KBH, sigara içme öyküsü ve SVO açısından gruplar birbirine benzerdi.

eGFR değerleri demir tedavisi verilen hasta grubunda anlamlı olarak düşüktü (47,38±22,30'a karşı 62,89±14,26, p=0,038). Demir tedavisi verilen grubun hemoglobin değerlerinde anlamlılığa ulaşmayan düşüklük mevcuttu (12,84±2,45'e karşı 14,10±1,48, p=0,075). Sodyum, potasyum, kreatinin, B12, folat, proBNP ve troponin T değerleri iki grup arasında benzerdi.

Antiagregan ilaç kullanımı (n=18(%100)'e karşı n=11(%64,7), p=0,008) ve lipit düşürücü ilaç kullanımı (n=16(%88,9)'a karşı n=7(%41,2), p=0,003) demir tedavisi verilen grupta anlamlı olarak fazlaydı. Diğer ilaç grupları her iki grup arasında benzerdi.

Tablo 4.13 3. Ay kontrolüne gelen demir eksikliği olan hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Fe tedavisi verilen(n=18)	Fe tedavisi verilmeyen(n=17)	p
Yaş (yıl±SD)	65,05±8,09	67,29±12,36	0,528
Kadın cinsiyet (%)	3(16,7)	5(29,4)	0,369
NYHA (%)			
II	13(72,2)	12(70,6)	0,826
III	5(27,8)	5(29,4)	
EF (SD)	30,11±6,52	27,52±8,08	0,305
Vücut ağırlığı (kg±SD)	74,05±10,64	69,17±13,10	0,234
VKİ (SD)	25,95±4,05	24,74±3,60	0,358
Kan basıncı(mmHg±SD)			
Sistolik	116,38±16,52	113,82±17,98	0,483
Diyastolik	71,38±9,36	67,05±9,19	0,163
Kalp hızı (atım/dk±SD)	69,83±13,61	68,05±14,57	0,712
6 dakika yürüme testi(m±SD)	285,88±54,99	286,29±66,10	0,984
Etyoloji (%)			
İskemik	11(61,1)	11(64,7)	0,826
Dilate	7(38,9)	6(35,3)	
Komorbiditeler (%)			
Anemi	8(44,4)	1(5,9)	0,018
Koroner Arter Hastalığı	15(83,3)	13(76,5)	0,612
Hipertansiyon	10(55,6)	9(52,9)	0,877
Diabetes Mellitus	9(50)	9(52,9)	0,862
Kronik Böbrek Hastalığı	10(55,6)	6(35,3)	0,229
Sigara	6(33,3)	4(23,5)	0,396
Serebrovasküler Olay	3(16,7)	0(0)	0,125
Laboratuar (SD)			
Hemoglobin (g/dL)	12,84±2,45	14,10±1,48	0,075
Sodyum (mEq/L)	139,61±2,95	139,35±2,62	0,787
Potasyum (mEq/L)	4,65±0,51	4,64±0,73	0,972
Kreatinin[a] (mg/dL)	1,36±0,64	1,10±0,26	0,273
eGFR (ml/dk)	47,38±22,30	62,89±14,26	0,038
B12[b] (pg/mL)	384,75±199,95	359,58±248,29	0,363
Folat[b] (ng/mL)	6,86±3,83	8,14±4,20	0,370

proBNP[c] (pg/mL)	3560,38±5656,68	3025,37±3989,86	0,721
Troponin T[d] (ng/mL)	0,90±1,54	0,03±0,01	1,000
İlaçlar[d] (%)			
Antiagregan	18(100)	11(64,7)	0,008
Antikogaülan	3(16,7)	4(23,5)	0,466
Betablokör	15(83,3)	12(70,6)	0,311
RAS Blokörü	11(61,1)	10(58,8)	0,890
MRA	6(33,3)	5(29,4)	0,803
SGLT2i	0(0)	1(5,9)	0,486
Diüretik	11(61,1)	10(58,8)	0,890
Lipit düşürücü	16(88,9)	7(41,2)	0,003

(EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, NYHA: New York Heart Association, RAS: Renin-Anjiotensin Sistemi, SGLT2i: Sodyum Glukoz co-Transportır 2 inhibitörü, VKİ: Vücut kitle indeksi, [a] 29 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [b] 33 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [c] 34 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır, [d] 11 hastadan alınan verilerin ortalamasıdır.)

4.6. 3. Ay kontrolüne gelen hastalarda PWV, NYHA semptom sınıfı ve 6 dk yürüme testi mesafesi değişimlerine ait bulgular

3. ay kontrolüne gelen 55 hastadan 20'sinde demir eksikliği yoktu, 18 hastada demir eksikliği olup ilgili klinisyen tarafından demir tedavisi verilmişti, 17 hastada ise demir eksikliği olup ilgili klinisyen tarafından demir tedavisi verilmemişti.

3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV ve 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar içindeki karşılaştırması Tablo 4.14'te gösterilmiştir. Bazale göre, 3. ay PWV değerleri demir eksikliği olup demir tedavisi verilen grupta anlamlı olarak düştü (7,56±2,12'ye karşı 6,92±1,42, p=0,032). Demir eksikliği olmayan grupta ve demir eksikliği olup demir tedavisi verilmeyen grupta ise 3. ay PWV değerleri artmakla beraber bu artış anlamlı değildi.

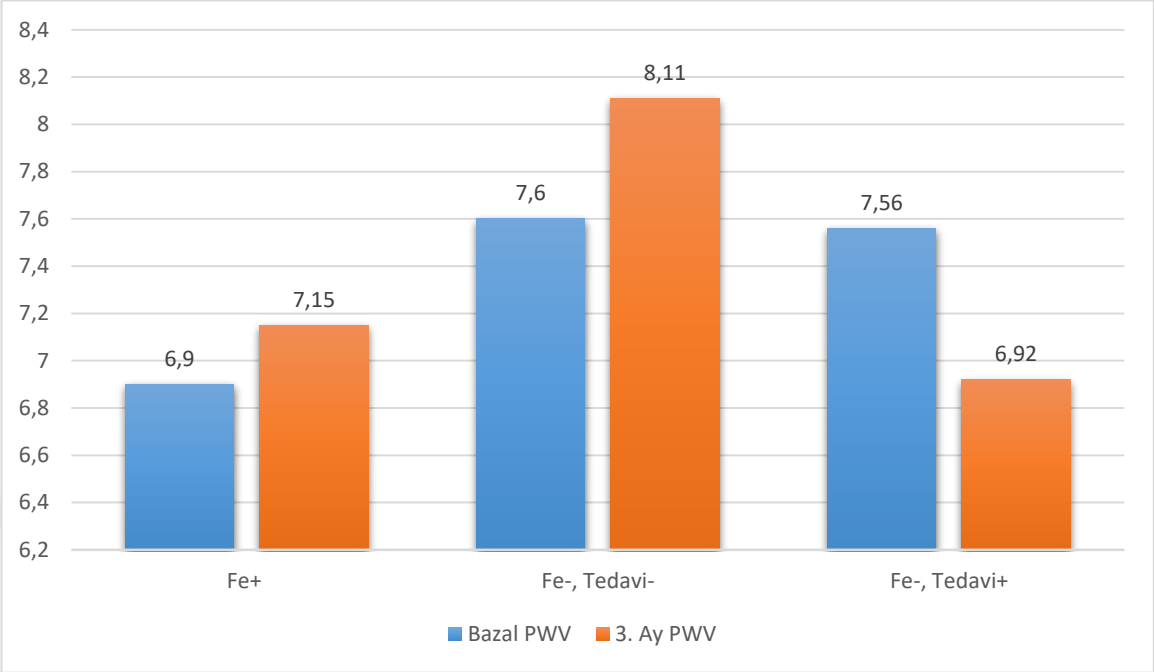
Hastaların bazal ve 3. ay 6 dk yürüme testi mesafelerinde 3 grupta da artış olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi.

Tablo 4.14 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV ve 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar içindeki karşılaştırması

	Bazal PWV	**3. Ay PWV**	**p**
Fe^+	6,90±2,21	7,15±1,50	0,484
Fe^-, $Tedavi^-$	7,60±2,19	8,11±1,85	0,116
Fe^-, $Tedavi^+$	7,56±2,12	6,92±1,42	0,032
	Bazal 6 dk Yürüme Testi	**3. Ay 6 dk Yürüme Testi**	**p**
Fe^+	296,80±46,70	320,75±76,30	0,086
Fe^-, $Tedavi^-$	286,29±66,10	300,35±75,40	0,308
Fe^-, $Tedavi^+$	285,88±54,99	307,44±68,41	0,193

Fe^+: demir eksikliği olmayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^-$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi almayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^+$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi alan hastalar, PWV: Pulse Wave Velocity

3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV değerlerinin gruplar arası karşılaştırması Şekil 4.2'de verilmiştir. Demir eksikliği olmayan ve demir eksikliği olup demir tedavisi verilmeyen gruplar arasında, bazal ve 3. ay PWV değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi. Demir eksikliği olmayan ve demir eksikliği olup demir tedavisi verilen grup arasında, bazal ve 3. ay PWV değerleri arasında anlamlılığa ulaşmayan fark izlendi (6,90±2,21 / 7,15±1,50'ye karşı 7,56±2,12 / 6,92±1,42, p=0,058). Demir eksikliği olup demir tedavisi verilmeyen ve demir eksikliği olup demir tedavisi verilen grup arasında, bazal ve 3. ay PWV değerleri arasında anlamlı fark izlendi (7,60±2,19 / 8,11±1,85'ye karşı 7,56±2,12 / 6,92±1,42, p=0,009).

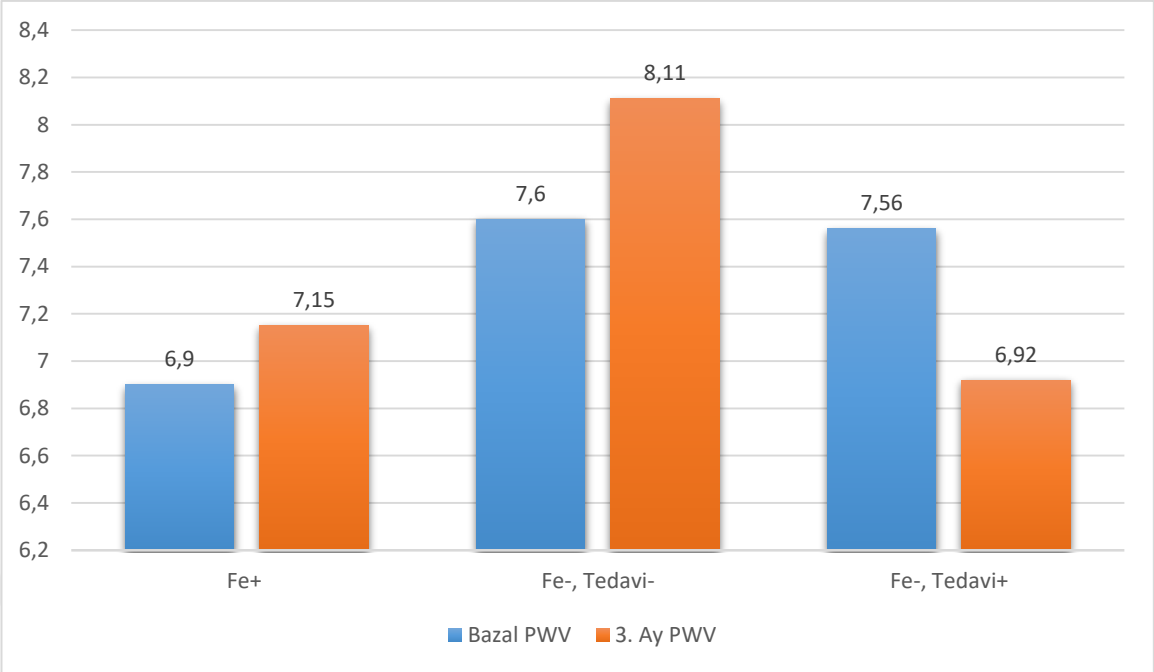


Şekil 4.2 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay PWV gruplar arası karşılaştırması

Fe^+: demir eksikliği olmayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^-$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi almayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^+$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi alan hastalar, PWV: Pulse Wave Velocity

Fe^+ / Fe^-, $Tedavi^-$ **p=0,585**, Fe^+ / Fe^-, $Tedavi^+$, **p=0,058**, Fe^-, $Tedavi^-$ / Fe^-, $Tedavi^+$, **p=0,009**

3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar arası karşılaştırması Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Bazal ve 3. ay 6 dk yürüme testi mesafelerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.



Şekil 4.3 3. ay kontrolüne gelen hastaların bazal ve 3. ay 6 dk yürüme testi mesafelerinin gruplar arası karşılaştırması

Fe^{+}: demir eksikliği olmayan hastalar, Fe^{-}, $Tedavi^{-}$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi almayan hastalar, Fe^{-}, $Tedavi^{+}$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi alan hastalar, PWV: Pulse Wave Velocity

Fe^{+} / Fe^{-}, $Tedavi^{-}$, **p=0,604**, Fe^{+} / Fe^{-}, $Tedavi^{+}$, **p=0,908**, Fe^{-}, $Tedavi^{-}$ / Fe^{-}, $Tedavi^{+}$, **p=0,722**

3. ay kontrolüne gelen hastaların 3. ay NYHA semptom sınıfının gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 4.15'te gösterilmiştir. 3. ay kontrolüne gelen hastaların 3. ay NYHA semptom sınıfında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.15 3. ay kontrolüne gelen hastaların 3. ay NYHA semptom sınıfının gruplar arasındaki karşılaştırması

	3. Ay NYHA	p
Fe^+		
NYHA I-II	15	
NYHA III	5	
Fe^-, $Tedavi^-$		1,000
NYHA I-II	12	
NYHA III	5	
Fe^+		
NYHA I-II	15	
NYHA III	5	
Fe^-, $Tedavi^+$		0,410
NYHA I-II	16	
NYHA III	2	
Fe^-, $Tedavi^-$		
NYHA I-II	12	
NYHA III	5	
Fe^-, $Tedavi^+$		0,228
NYHA I-II	16	
NYHA III	2	

Fe^+: demir eksikliği olmayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^-$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi almayan hastalar, Fe^-, $Tedavi^+$: demir eksikliği olan ve demir tedavisi alan hastalar, NYHA: New York Heart Association

5. TARTIŞMA

Biz çalışmamızda kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliğinin ve demir eksikliği tedavisinin aortik stiffness üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Demir eksikliği olan hastalarda demir eksikliği olmayan hastalara göre cf-PWV'de anlamlı artış, demir eksikliği olup demir tedavisi verilen grupta ise demir eksikliği olup demir tedavisi almayan gruba göre 3 aylık cf-PWV değişiminde anlamlı iyileşme saptadık.

Shih-Hsien Sung ve arkadaşları akut KY ile hastaneye yatan hastalarda hemodinamik parametreler ile klinik sonlanımlar arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya 90 hasta dâhil edilmiş ve 6 ay süreyle takip edilmiştir. Hastaların Aix, AugP ve PWV değerleri taburculuktan 2 hafta sonra ölçülmüştür. Kardiyovasküler klinik sonlanımlar KY'ye bağlı hastaneye yatış, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme ve ölüm olarak tanımlanmıştır. Kardiyovasküler olay geçiren hastalarda, olay geçirmeyenlere göre AugP ve PWV anlamlı yüksek saptanmıştır.(151) Bu çalışma yüksek stiffness değerlerinin KY hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. İntravenöz demir tedavisinin KY hastalarında klinik sonlanımlara etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların metaanalizlerinde; tüm nedenlere bağlı ölüm ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da KY'ye bağlı hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ya da tekrarlayan kardiyovasküler/KY'ye bağlı hastaneye yatış bileşik sonlanımlarında risk azalması gösterilmiştir.(88,152) Bu metaanalizlerde yer alan çalışmalardan biri olan FAIR-HF'de, demir tedavisinin hemoglobin değerlerinde iyileşme sağlamasa bile semptomatik iyileşme sağlamasının nedeninin aydınlatılamadığı ve bu durumun daha detaylı bir incelemeyi hak ettiği belirtilmektedir. (5) Tarafımızca Sung'un çalışması ve demir tedavisinin bilinen etkileri birlikte değerlendirildiğinde; IV demir tedavisinin, KY hastalarında klinik sonlanımlar üzerine iyileştirici etkilerinin olası mekanizmalarından birinin aortik stiffnessta azalma olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamız klinik sonlanımları değerlendirmek üzere tasarlanmış bir çalışma değildir. Ancak demir tedavisi alan grupta 3. ay PWV

değerlerinde anlamlı düşüş izlenmesi bu hipotezi destekleyen önemli bir bulgudur.

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında aortik stiffness değerlendirilen çalışmalarda farklı sonuçlar izlenmektedir. Matthias P. Nägele ve arkadaşlarının KY ile retinal mikrovasküler disfonksiyon ilişkisini araştırdıkları çalışmada hastaların cf-PWV değerleri ölçülmüştür. Sağlıklı kontrol grubu, kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar ve KY olan hastalar olmak üzere 3 grup tanımlanmış, her gruba 74'er hasta dâhil edilmiştir. Kalp yetmezliği olan hastalarda PWV değerleri hem sağlıklı kontrol grubuna göre hem de kardiyovasküler risk faktörleri olan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Kalp yetmezliği hastalarının altgrup analizlerinde ise dilate kardiyomiyopatili 26 hasta, iskemik kardiyomiyopatili 34 hasta ve diğer kardiyomiyopatili 14 hastanın PWV değerleri karşılaştırılmıştır. Dilate kardiyomiyopatili hastalarda PWV diğer kardiyomiyopatililere göre anlamlı yüksek saptanırken, iskemik kardiyomiyopatili hastalara göre anlamlılığa ulaşmayan yükseklik saptanmıştır. (153)

Mauro Feola ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sonuçlar Nägele'in çalışmasından farklılıklar göstermiştir. Feola ve arkadaşları çalışmaya 101 hasta dâhil etmişler, KY olan hastalarda arteriyal stiffness parametrelerini sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörü olan hastalarla karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Sağlıklı hasta grubuna 22, kardiyovasküler risk faktörleri olan hasta grubuna 20, KY olan hasta grubuna 59 hasta dâhil edilmiş; KY olan hastaların PWV değerleri sağlıklı hasta grubuna göre artış gösterirken, kardiyovasküler risk faktörleri olan hasta gurubuna göre düşüş göstermiştir. Kalp yetmezliği olan hastaların altgrup analizlerinde DEF-KY, HEF-KY ve KEF-KY hastalarının PWV değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.(154)

Bizim çalışmamız sadece KY hastalarının dâhil edildiği bir çalışma olup, sağlıklı veya sadece kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar ile PWV arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda iskemik KY'li hastaların PWV değerlerinde, dilate KY'li hastalara göre anlamlılığa ulaşmayan düşüş

vardır. Bu bulgu, Nägele'in çalışmasında iskemik ve dilate kardiyomiyopatililerin PWV değerlerine ilişkin bulgusunu desteklemektedir.

Feola'nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamıza sadece DEF-KY'li hastalar dâhil edilmiştir. ESC 2021 KY kılavuzu EF 30 ve altında olmasını ciddi kardiyak disfonksiyon kriterlerinden biri göstermiştir. Bizim çalışmamızda EF<30 olan ve olmayan hastaların PWV değerleri arasında fark izlenmemiştir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY altgruplarında PWV'de fark izlenmemesi, Feola'nın DEF-KY, HEF-KY, KEF-KY hastalarında PWV farklılığı izlenmemesi ile benzerlik göstermektedir. Feola'nın çalışmasına göre bizim çalışmamızdaki bir başka farklılık olarak, kardiyovasküler risk faktörü olan hastalar ayrı bir grup olarak çalışmaya dâhil edilmemiştir. Ancak DEF-KY hastalarında kardiyovasküler risk faktörü olduğu kanıtlanmış komorbiditelerin PWV ile ilişkisi incelenmiştir. Komorbidite sayısı arttıkça PWV değerlerindeki artış Feola'nın çalışması ile uyumludur. Çalışmamız komorbidite sayısının 3 ve daha fazla olmasının PWV değerlerini anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştir.

Bildiğimiz kadarıyla demir eksikliği olan hastalarda aortik stiffness parametrelerini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız hem bu hasta grubunda çalışılan hem de demir tedavisinin aortik stiffness parametrelerine olan etkisinin çalışıldığı ilk çalışmadır. Ji Yoon Ha ve arkadaşları sağlıklı bireylerde serum ferritini ile aortik stiffness ilişkisini incelemiştir. Çalışmaya 2932 gönüllü dâhil edilmiş, gönüllüler ferritin düzeylerine göre 4 gruba ayrılmıştır. Artan ferritin düzeyleri PWV'de artışa neden olmuştur.(155) Luca Valenti ve arkadaşları da hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada ferritin düzeyi arttıkça PWV'de artışı göstermişlerdir. (156) Bizim çalışmamızda demir eksikliği olanlarda, olmayanlara göre PWV değerleri daha yüksek saptanmıştır. Başka bir deyişle ferritin düzeyi düşük olanlarda PWV değerleri, Ji Yoon Ha ve Valenti'nin çalışmalarının aksine anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ji Yoon Ha çalışmasını KAH, SVO, HT, DM ve renal hastalıkları dışlama kriteri olarak kullandığı bir populasyonda; Valenti ise KBH'ı dışladığı, dâhil ettiği hastalarda ise ortalama glukoz değerleri normoglisemik olan izole bir HT hasta grubunda yapmıştır. Bizim çalışmamızda HT, DM ve KBH varlığının PWV'de anlamlı artışlara neden

olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliği olan hastaların %53'ünde HT, %49'unda DM ve %39'unda KBH vardı. Tüm populasyonda ise hastaların %95'ine en az 1 komorbidite, %55'ine ise en az 3 komorbidite eşlik ediyordu. Bizim dâhil ettiğimiz hastalarda ferritinin yanı sıra aortik stiffness üzerine güçlü etkileri olan komorbiditelerin varlığı nedeniyle, Ji Yoon Ha ve Valenti'nin çalışmalarında gösterdiği ferritin PWV ilişkisinin tersine bir ilişki saptandığı düşünüldü.

FAIR-HF çalışması KY hastalarında IV demir tedavisinin semptomlar üzerine etkisini inceleyen randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya demir eksikliği olan NYHA II-III hastalar dâhil edilmiştir. NYHA II hastalar için EF≤40, NYHA III hastalar için EF≤45 olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların demir ihtiyacı Ganzoni formülü ile hesaplanmış; demir tedavisi alan gruba demir hedefine ulaşılana kadar haftada bir 200 mg IV ferrik karboksimaltoz verilmiş, hedefe ulaşıldıktan sonra ise ayda bir demir parametreleri kontrol edilerek gereği halinde aynı doz tekrarlanmıştır. Hastaların 6 aylık takibi sonucunda demir alan hastaların NYHA semptom sınıfında anlamlı azalma, 6 dk yürüme testinde anlamlı artış izlenmiştir.(5)

Ferrik karboksimaltoz tedavisinin değerlendirildiği bir başka büyük randomize kontrollü çalışma CONFIRM-HF çalışmasıdır. Çalışmaya demir eksikliği olan, EF≤45 ve semptom sınıfı NYHA II-III olan 304 hasta dahil edilmiştir. FAIR-HF çalışmasından farklı olarak hastaların demir tedavisi Ganzoni formülüne göre değil, çalışmada detaylı olarak tarif edilen tedavi şemasına göre planlanmıştır. Tedavi şemasına göre hemoglobin değeri 14-15 g/dL aralığında olan hastalar tek doz 500 mg, hemoglobin <10 g/dL olan hastalar 0 ve 6. haftalarda 500/1000 mg, hemoglobin değeri ≥10 g/dL ve ≤14 g/dL olan hastalar ise vücut ağırlıklarına göre 0 ve 6. haftalarda 1 ya da 2 doz 500/1000 mg IV ferrik karboksimaltoz tedavisi almıştır. Hastalardan 12, 24 ve 36. haftalarda tekrar demir parametreleri çalışılmış, demir eksikliği devam eden hastalara 500 mg ek IV ferrik karboksimaltoz tedavisi verilmiştir. Hastaların 1 yıllık takip sonucunda demir tedavisi alan grubun NYHA semptom sınıfında iyileşme, 6 dk yürüme testi mesafesinde anlamlı artış saptanmıştır.(2)

Bizim çalışmamızın sonuçlarında, FAIR-HF ve CONFIRM-HF çalışmalarının aksine NYHA semptom sınıfı ve 6 dk yürüme mesafesinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri hastaların demir tedavisi kararının bağımsız klinisyenler tarafından verilmesidir. Hastaların demir tedavisinin Ganzoni formülü mü yoksa CONFIRM-HF çalışmasının tedavi şemasına göre mi başlandığı bilinmemektedir. Yine bu hastaların ilk doz demir tedavisinin ardından tekrarlayan dozlar için takip planı bağımsız klinisyenlere bırakılmıştır. Hastaların bu açıdan takip edilip edilmediği bilinmemektedir. Bu durum demir tedavisinin etkin olmamasına ve beklenen klinik sonlanımlara ulaşılamamasına neden olmuş olabilir.

Bizim hasta populasyonumuz ile FAIR-HF ve CONFIRM-HF çalışmalarının hasta populasyonları arasındaki önemli bir fark hastaların KY medikal tedavisi alma oranlarıdır. Çalışmamızdaki hastaların %60'ı RAS blokörü kullanırken bu oran FAIR-HF için %92 CONFIRM-HF için %100'dü. Beta blokör kullanımı çalışmamızda %77, FAIR-HF ve CONFIRM-HF için sırasıyla %85 ve %90'dı. Diüretikler için ise bu oranlar sırasıyla %60, %91 ve %90'dı. FAIR-HF ve CONFIRM-HF çalışmasındaki hastalar çok büyük oranda KY medikal tedavisini alırken bizim çalışmamızda hastaların medikal tedavisinde önemli eksikler mevcuttu. Çalışmamızda hastaların 3. ay sonunda medikal tedavideki değişikliklerine dair bir veri yoktur. Ancak medikal tedavideki eksikliklerin çalışma süremiz boyunca bağımsız klinisyenler tarafından önemli oranda giderildiği düşünülmektedir. Beta blokörler, RAS blokörleri, MRA'lar ve diüretikler gibi semptomları azaltıcı tedavilerin, hastaların takip sürecinde medikal tedavisine eklenmesi NYHA semptom sınıfı ve 6 dk yürüme testi mesafesini demir tedavisi üzerinden değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu varsayımı destekleyen önemli bir bulgu FAIR-HF ve CONFIRM-HF çalışmalarında demir tedavisi almayan grupta 6 dk yürüme testi mesafeleri ile çalışmamızdaki demir tedavisi almayan grubun 6 dk yürüme testi mesafeleri karşılaştırıldığında ortaya çıkmaktadır. FAIR-HF çalışmasında plasebo grubunun 6 dk yürüme testi mesafeleri bazalde 269 m, 12. haftada 269 m ve 24. haftada 277 m olup birbirine çok yakındı. CONFIRM-HF

çalışmasında ise plasebo grubunda yürüme mesafesi bazale göre 12. haftada sadece 1 m azalmış, 52. haftada ise 22 m azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise demir eksikliği olup demir tedavisi almayan grubun bazal 6 dk yürüme testi mesafesi FAIR-HF'e benzer olup ortalama 286 m iken, 12. haftada 14 m artarak ortalama 300 m'ye ulaşmıştır.

Çalışmamızın FAIR-HF ve CONFIRM-HF çalışmalarına göre bir başka kısıtlılığı ile hastaların takip süresidir. CONFIRM-HF çalışmasında hastalar 52 hafta takip edilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde 12. hafta sonuçlarına bakıldığında 6 dk yürüme testinde demir tedavisi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,10$). Ancak 24, 36 ve 52. haftalarda iki grubun yürüme mesafelerinde anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). FAIR-HF çalışmasında ise 4, 12 ve 24. hafta yürüme testi mesafelerinin tamamında demir alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). FAIR-HF çalışmasında anlamlı fark 4. haftada gözlenirken, bu farkın oluşması CONFIRM-HF çalışmasında 24. haftayı bulmuştur. Bu farkın 2 çalışmanın demir tedavi algoritmaları arasındaki farklılıktan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. FAIR-HF çalışmasındaki hastalara demir eksikliği giderilene kadar haftalık demir replasmanı yapılırken, CONFIRM-HF çalışmasındaki hastalara bazal demir tedavisi sonrası 6 hafta boyunca ek demir replasmanı yapılmamıştır. Bizim çalışmamızı FAIR-HF çalışması ile karşılaştırdığımızda hastalarımızın efektif demir tedavisi almamış olabileceği varsayımı ön plana çıkmaktadır. Çalışma süresinin ise FAIR-HF ile çalışmamızdaki yürüme testi farkını açıklamadığı görülmektedir. CONFIRM-HF çalışması ile karşılaştırdığımızda ise hastalarımızın efektif demir tedavisi almamış olabileceği varsayımına rağmen çalışma süremizin de kısa olduğu göze çarpmaktadır.

Komorbiditeler ile PWV ilişkisini araştıran çalışmalar, genellikle komorbiditelerin aortik stiffness üzerine etkisini değil, aortik stiffness'ın o komorbiditeye sahip hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler olaylar için öngördürücülüğü üzerine yapılmış çalışmalardır. Yaşı 70 ve üzeri hastalarda, hipertansif hastalarda, diyabetik hastalarda ve KBH'lı hastalarda yüksek PWV

değerlerinin aterosklerotik kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olduğu gösterilmiştir.(157–160)

Gary F. Mitchell ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada yaş ve aortik stiffness ilişkisini incelemiştir. Çalışmaya 1256 erkek ve 1590 kadın hasta dâhil edilmiştir. 50 yaş altındaki hem kadın hem de erkek hastalarda referans değerin üzerinde PWV'ye sahip hasta sayısı %1 iken, 70 yaş ve üstü hastalarda bu oran erkekler için %64, kadınlar için %74 saptanmıştır. Artan yaşa ek olarak obezite varlığı ve DM PWV'de artış ile ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da Mitchell'ın bulgusu ile benzer şekilde 70 yaş ve üstü hastalarda PWV değerleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamızda PWV'ye ek olarak yansıyan dalga parametreleri de aortik stiffness belirteçleri olarak değerlendirilmiştir. Artan yaş ile birlikte PWV'nin yanında T_r süresinde 70 yaş ve üstü hastalarda anlamlı fark bulduk. Diyabetik hastalardaki bulgularımız da Mitchell'ın bulgularını desteklemektedir. Çalışmamızda DM olan hastalarda PWV'de anlamlı artış, ek olarak AugP, Aix ve SEVR parametrelerinde stiffness lehine anlamlı farklar tespit ettik.(161)

Feola ve arkadaşlarının KY hastalarını arteriyal stiffness açısından sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olan gruplarla karşılaştırdığı çalışmada, azalan eGFR değerleri ile hem PWV'de hem de Aix'te anlamlı artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sadece DEF-KY'li hastalar dâhil edilmiş olup, Feola'nın çalışması ile benzer şekilde KBH olan hastalarda PWV'de anlamlı artış izlenmiştir. Kronik böbrek hastalığı ile yansıyan dalga parametreleri arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

Ömer Gedikli ve arkadaşları yeni tanı HT hastalarında arteriyal stiffness ile miyokardiyal hasar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaya 40 kontrol ve 46 HT olmak üzere 86 hasta dâhil etmişlerdir. Çalışmaya diyabetik, renal yetmezlikli, KAH olan ve EF<50 hastalar dâhil edilmemiştir. Hipertansif hastalarda PWV, AugP, Aix, T_r'de stiffness lehine anlamlı fark saptamışlardır.(162) Bizim çalışmamızda HT ile PWV'de anlamlı artış izlenirken, yansıyan dalga parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı. Gedikli'nin çalışması bizim çalışmamıza göre izole bir HT hasta grubunda

yapılmıştır. Hipertansiyona ek olarak bizim çalışmamızdaki hastalara birçok komorbidite eşlik etmektedir ve bu komorbiditelerin yansıyan dalga parametreleri üzerine farklı etkileri mevcuttur. Örneğin PWV üzerine KBH ve DM benzer etki gösterirken, Aix ve AugP KBH olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük, DM olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır.

Carmel M. McEniery ve arkadaşları kardiyovasküler risk faktörlerinin santral basınç üzerine etkisini incelemişlerdir. Çalışmaya HT, hiperkolesterolemi, sigara içme, DM veya kardiyovasküler hastalığı olan 4965 hasta, 5648 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Sigara içme, hiperkolesterolemi ve HT'den birden fazlasına sahip olan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Sigara içenlerde Aix ve AugP sağlıklı gruba göre anlamlı düşük saptanmış, HT ve DM olan hastalarda ise anlamlı yüksek saptanmıştır. McEniery'nin çalışmasında PWV değerleri ölçülmemiştir. Bizim çalışmamızda DM olan hastalarda McEniery'nin çalışması ile benzer şekilde Aix ve AugP'de anlamlı artışa ek olarak PWV'de de anlamlı artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda sigara kullanımı ile aortik stiffness parametreleri arasında ise anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Komorbiditelerin aortik stiffness üzerine olan etkileri hakkında bahsettiğimiz çalışmalarda, çalışmacılar genellikle ilgili komorbiditeye sahip izole hasta gruplarında çalışmışlardır. Bizim çalışmamız ise çoklu komorbiditelerin varlığında PWV'deki değişim hakkında önemli bilgiler vermektedir. Komorbidite sayısı 3 ve üzerinde olanlarda, komorbidite sayısı 2 ve altında olanlara göre PWV'de anlamlı yükseklik mevcuttur. Komorbidite sayısı 3'ün üzerinde artmaya devam ettikçe, daha az komorbiditeye sahip hastalara göre PWV'deki anlamlı yükseklik devam etmektedir. Çalışmamızda demir eksikliği olan ve olmayan hasta gruplarında KAH, HT, DM, KBH, sigara içme ve SVO açısından anlamlı fark olmayıp, demir durumundan bağımsız olarak komorbidite PWV ilişkisi devam etmektedir.

Ewa A. Jankowska ve arkadaşlarının sistolik kronik KY olan hastalarda demir eksikliği ile sağkalım ilişkisini araştırdıkları prospektif, gözlemsel

çalışmaya 546 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya klinik olarak stabil hastalar dahil edilmiş, son 1 ay içinde KY kötüleşmesine bağlı veya başka bir kardiyovasküler nedene bağlı planlanmayan hastaneye yatışı olan hastalar dışlanmıştır. Dâhil edilen hastaların %88'i erkek, EF ortalaması ise %26 olup bizim çalışmamız ile benzer bir populasyonda yapılmıştır. Demir eksikliği ve anemi için tanı kriterleri bizim çalışmamızdaki kriterler ile aynıdır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %37'sinde demir eksikliği saptanmıştır. Anemisi olan ve olmayan hastalarda demir eksikliği prevalansı açısından anlamlı fark izlenmiştir (%57'ye karşı %32, p<0,001).(82)

Ijsbrand T. Klip ve arkadaşlarının kronik KY hastalarında demir eksikliğinin prevalansını, ön gördürücülüğü ve prognoza olan etkisini araştırdıkları çalışmaya 1506 hasta dâhil edilmiştir. Çalışmaya klinik olarak stabil hastalar dahil edilmiş, planlanan ya da devam eden hastaneye yatışı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Demir eksikliği ve anemi için tanı kriterleri bizim çalışmamızdaki kriterler ile aynıdır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların %50'sinde demir eksikliği tespit edilmiş olup, Jankowska'nın çalışmasına benzer şekilde anemisi olan hastalarda demir eksikliği anlamlı olarak fazla izlenmiştir (%61,2'ye karşı %45,6, p<0,001).(81)

Lucas N.L. Van Aelst ve arkadaşları ise Jankowska ve Ijsbrand'ın aksine akut dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı olan hastalarda demir durumunu incelemiştir. Demir eksikliği tanısı için 2 farklı kriter kullanılmıştır. Kriterlerden biri bizim çalışmamızdaki kriterler ile aynı olup, diğer kriter serum hepsidini ve çözünebilir transferrin reseptörü üzerinden yapılan bir değerlendirmedir. Çalışmaya 47 hasta dâhil edilmiş olup bizim kriterlerimizin kullanıldığı sonuçlar temel alındığında hastaların %83'ünde demir eksikliği saptanmıştır.(110)

Bizim çalışmamıza kronik KY'nin dekompanzasyonu veya akut KY nedeniyle hastaneye yatışı olan hastalar dâhil edilmiştir. Çalışmamızda demir eksikliği oranı %66 olup Jankowska ve Ijsbrand'a göre yüksek, Van Aelst'in çalışmasına göre ise düşük saptanmıştır. Bizim çalışmaya dâhil ettiğimiz hastalar bahsedilen çalışmalara göre daha heterojen bir grup olup,

çalışmamızdaki farklılığın dâhil edilen hastaların klinik durumlarındaki çeşitlilikten kaynaklandığını düşündük. Bizim çalışmamızda anemisi olan ve olmayan gruplarda demir eksikliği oranları benzerdir. Bizim bulgumuz Jankowska ve Ijsbrand'ın anemisi olan ve olmayan hastalardaki demir eksikliği oranlarındaki farklılıkla uyumlu değildir. Ancak Julio Nunez ve arkadaşlarının 626 akut kalp yetmezliği hastasında yaptığı çalışmada demir eksikliği olan ve olmayan hastalarda anemi sıklığı açısından fark izlenmemiştir.(163) Van Aelst'in çalışmasında hastalar anemi açısından değerlendirilmemiştir. Bu bulgular anemi ve demir eksikliği arasındaki ilişkide de hastaların klinik durumunun etkili olduğunu göstermektedir.

Ferrik karboksimaltoz ile yapılan CONFIRM-HF ve FAIR-HF çalışmalarında demir alan ve almayan gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından fark yoktur. Bu çalışmalarda IV demir tedavisinin klinik sonlanımlara etkisi, anemi olup olmamasından bağımsızdır. Bizim çalışmamızda ise demir alan grupta demir almayan gruba göre hem anemi daha fazlaydı hem de hemoglobin değerleri daha düşüktü. Bu bulgu klinisyenlerin demir tedavisi verme kararında hemoglobin değerlerinin etkili olmaya devam ettiğini düşündürmektedir.

Aortik stiffness üzerine ilaç etkilerini değerlendiren en büyük katılımlı çalışma CAFE çalışmasıdır. Çalışmaya ASCOT çalışmasından uygun kriterleri sağlayan 2199 hipertansif hasta dâhil edilmiştir. Hastaların 126'sı nabız düzensizliği ve uygun dalga formları alınamaması nedeniyle çıkarılmış, 1042 hasta amlodipin koluna 1031 hasta atenolol koluna dâhil edilmiştir. Hastaların ortalama takip süresi 3 yıldır. Hastaların tedavi sornası brakiyal kan basınçları arasında iki grup arasında fark izlenmezken, santral aortik basınçlar amlodipin grubunda anlamlı olarak azdır. Yansıyan dalga parametreleri üzerine etkilerde karmaşık sonuçlar dikkat çekmektedir. Amlodipin grubunda Aix ve AugP daha az stiffness lehine anlamlı olarak düşükken; atenolol grubunda ise PPamp daha az stiffness lehine anlamlı düşük, ED ve refleksiyon zamanları daha az stiffness lehine anlamlı yüksektir. Çalışmada PWV değerleri üzerine veri yoktur.(138) Bizim çalışmamızda KKB kullanan hastalarda PWV değerleri anlamlı olarak yüksek izlenmiştir. Çalışmamızın sonucu CAFE çalışması ile

uyumsuz gözükmektedir. Ancak bizim çalışmamız ilaç kullanımının aortik stiffness üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma değildir. Çalışmamızın takip süresi de antihipertansif tedavi değerlendirilmesi açısından oldukça kısa bir süredir. Çalışmamızın hasta populasyonu da kan basıncı üzerine etkili birden fazla ilaç kullanımı olan KY hastalarıdır. Kalp yetmezliği hastalarında optimal medikal tedavinin parçası olan ve aynı zamanda antihipertansif özellikler gösteren beta blokör, RAS blokörleri ve MRA'lar nedeniyle KKB kullanımı izole HT hastalarına göre daha düşük olması beklenir. Kalp yetmezliği tedavisine ek olarak KKB kullanımı gereken hastaların daha yüksek evreli HT hastası olabileceği ve bu hastaların bu nedenle daha yüksek PWV değerlerine sahip olabileceği düşünüldü.

Aortik stiffness ile ilişkili bir parametre olmamakla birlikte çalışmamızda hastaların HRVi değerleri de elde edilmiştir. San Ha Kim ve arkadaşları 2100 hastayı dâhil ettikleri çalışmada artan HRV parametrelerinin AF oluşumu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.(164) Bizim çalışmamızda SVO öyküsü olanlarda olmayanlara göre HRVi'de anlamlı yükseklik izlenmiştir. Bizim çalışmamız sinüs ritmindeki hastalar üzerinde olup AF ritmindeki hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Bilinen bir AF öyküsü olmamasına rağmen SVO öyküsü olan hastalarda, yüksek HRVi değerleri bu hastalarda etyolojide paroksismal AF olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Daha önce bahsettiğimiz çalışmanın süresi, hastaların bağımsız klinisyenler tarafından takibi ve demir tedavisi hakkındaki kısıtlılıklara ek olarak şu kısıtlılıklardan bahsedilebilir. Çalışmamız tek merkezli, gözlemsel bir çalışmaydı. Hastaların ayrıntılı EKO bulguları yoktu. Hastalar takip süresinin kısa olması nedeniyle ölüm ve hastaneye yatış açısından değerlendirilemedi. Demir tedavisinin aortik stiffness üzerine olan etkilerini incelemek için daha büyük populasyonlu, çok merkezli, randomize kontrollü, demir tedavisinin efektif yapıldığı, uzun süreli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltıcı medikal ve cihaz tedavilerinin yanında semptomları iyileştiren, hayat kalitesini artıran, hastaneye yatışı azaltan tedaviler de hastalar için oldukça önemlidir. Bu tedavilerin en önemlilerinde biri de IV demir tedavisidir. Semptom tarifleyen tüm DEF-KY hastalarında demir parametreleri çalışılmalıdır.

Çalışmamızda ülkemizdeki geri ödeme koşulları nedeniyle SGLT2i'ler optimal medikal tedavi içinde değerlendirilmemiştir. Buna rağmen beta blokör, RAS blokörü ve MRA'dan oluşan 3'lü tedaviyi çalışmaya dahil edilen hastaların sadece %30'unun kullandığı görülmüştür. Bu hastalarda medikal tedavi optimize edilmeli ve şartlar uygun olduğunda klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış hedef dozlara çıkılmalıdır.

IV demir tedavisinin klinik sonlanımları iyileştiren sonuçları klinisyenlerin farkındalığını artırmakla birlikte, çalışmamızda klinisyenlerin tedavi kararında hemoglobin değerlerinin etkili olduğu görülmüştür. Demir eksikliği olan KY hastalarında IV demir tedavisi kararı alınırken öncelik hastanın semptom durumu olmalı, hastalar anemik olmasalar bile demir eksikliği varlığında IV demir tedavisi uygulanmalıdır. Demir tedavisi tek dozla kalmamalı, demir eksikliği giderilene kadar tekrarlayan dozlara devam edilmelidir.

Çalışmamızda KY hastalarında iskemik KAH oranları referans çalışmalara göre daha yüksektir. İskemik kalp hastalıklarını önlemeye yönelik kilo verme, sağlıklı beslenme, egzersiz, sigarayı bırakma gibi temel yaşam tarzı değişiklikleri tüm hastalar için önerilmelidir.

Çalışmamıza sinüs ritmindeki hastalar dâhil edilmiş olup, SVO öyküsü olan ve bilinen AF olmayan hastalarda HRVi değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgu ışığında yapılacak daha büyük populasyonlu çalışmalar, özellikle kriptojenik inme hastalarında HRV parametrelerinin çalışılmasını, etyoloji araştırmalarının rutin bir parçası haline getirebilir ve bilinen AF'si olmayan hastalarda antikoagülan tedavi yönetimini değiştirebilir.

Çalışmamızda demir eksikliği olan KY hastalarında IV demir tedavisinin aortik stiffness üzerine olumlu sonuçları gösterilmiştir. Aortik stiffness aterosklerotik kardiyovasküler olaylar için ön gördürücüdür. IV demir tedavisinin semptomları hafifletici etkisinin yanında aortik stiffness üzerine etkileri dolayısıyla KY prognozunu da iyileştirdiği akılda bulundurulmalıdır.

Bu nedenlerden dolayı KY hastalarının takibinde demir parametrelerinin takibi ve uygun hastalarda demir eksikliğinin tedavisi önemini artırarak devam ettirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nature Reviews Cardiology. 2011;8(1):30-41.
2. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, vd. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 14 Mart 2015;36(11):657-68.
3. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, vd. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 12 Aralık 2020;396(10266):1895-904.
4. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AKJ, Slater RM, Roughton M, vd. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. J Am Coll Cardiol. 15 Ocak 2008;51(2):103-12.
5. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, vd. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 17 Aralık 2009;361(25):2436-48.
6. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Grote Beverborg N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. J Clin Med. 27 Aralık 2021;11(1):125.
7. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [İnternet]. [a.yer 08 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure, https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-and-Chronic-Heart-Failure

8. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, Mikulicic F, Guidetti F, Frank M, vd. Right ventricular failure: pathophysiology, diagnosis and treatment. Cardiac failure review. 2019;5(3):140.

9. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJ, vd. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European journal of heart failure. 2018;20(1):16-37.

10. Dunlay SM, Roger VL. Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future. Current heart failure reports. 2014;11(4):404-15.

11. Jackson SL, Tong X, King RJ, Loustalot F, Hong Y, Ritchey MD. National burden of heart failure events in the United States, 2006 to 2014. Circulation: Heart Failure. 2018;11(12):e004873.

12. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, vd. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet. 2018;392(10159):1789-858.

13. VL R. Epidemiology of heart failure. Circ Res. 2013;113:646-59.

14. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, vd. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir. 2012;40(4):298-308.

15. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA, Gansevoort RT, Bakker SJ, vd. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. European heart journal. 2013;34(19):1424-31.

16. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. European journal of heart failure. 2016;18(3):242-52.

17. Bibbins-Domingo K, Pletcher MJ, Lin F, Vittinghoff E, Gardin JM, Arynchyn A, vd. Racial differences in incident heart failure among young adults. New England Journal of Medicine. 2009;360(12):1179-90.

18. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, vd. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circulation: Heart Failure. 2013;6(3):606-19.

19. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, vd. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. JACC: Heart Failure. 2016;4(6):464-72.

20. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, vd. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. European journal of heart failure. 2017;19(12):1624-34.

21. Vedin O, Lam CS, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, vd. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. Circulation: heart failure. 2017;10(6):e003875.

22. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Archives of internal medicine. 2002;162(15).

23. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, vd. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in

Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. JAMA internal medicine. 2015;175(6):996-1004.

24. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, vd. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. JACC: Heart Failure. 2018;6(8):678-85.

25. Motiejūnaitė J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, Choi DJ, vd. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. European heart journal. 2020;41(13):1357-64.

26. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, vd. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. European journal of heart failure. 2017;19(12):1574-85.

27. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. European heart journal. 2014;35(1):25-32.

28. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. heart. 2007;93(9):1137-46.

29. Maisel A, Mueller C, Adams Jr K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, vd. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. European journal of heart failure. 2008;10(9):824-39.

30. Garg R, Yusuf S, Bussmann WD, Sleight P, Uprichard A, Massie B, vd. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Jama. 1995;273(18):1450-6.

31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, vd. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993-1004.

32. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 12 Haziran 1999;353(9169):2001-7.

33. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, vd. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 02 Eylül 1999;341(10):709-17.

34. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, vd. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 06 Ocak 2011;364(1):11-21.

35. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, vd. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. New England Journal of Medicine. 2019;381(21):1995-2008.

36. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, vd. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. New England Journal of Medicine. 2020;383(15):1413-24.

37. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. Şubat 2002;82(2):149-58.

38. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, vd. The use of diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. Şubat 2019;21(2):137-55.

39. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, vd. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a

randomised placebo-controlled study. Lancet. 11 Eylül 2010;376(9744):875-85.

40. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, vd. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 14 Mayıs 2020;382(20):1883-93.

41. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med. 20 Şubat 1997;336(8):525-33.

42. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, vd. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 20 Ocak 2005;352(3):225-37.

43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, vd. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 21 Mart 2002;346(12):877-83.

44. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, vd. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 29 Eylül 2016;375(13):1221-30.

45. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, McMurray JJV, Gardner RS. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. Heart. Ocak 2018;104(2):144-50.

46. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C, vd. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 22 Mart 2001;344(12):873-80.

47. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, vd. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 14 Nisan 2005;352(15):1539-49.

48. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, Ghio S, Hassager C, Goode G, vd. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol. 10 Kasım 2009;54(20):1837-46.

49. Cleland JGF, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, vd. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. Eur J Heart Fail. Haziran 2012;14(6):628-34.

50. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, vd. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 20 Mayıs 2004;350(21):2140-50.

51. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, vd. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. Aralık 2013;34(46):3547-56.

52. Tang ASL, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, vd. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 16 Aralık 2010;363(25):2385-95.

53. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, vd. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 01 Ekim 2009;361(14):1329-38.

54. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, Cannom DS, Brown MW, Dan A, vd. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med. 01 Mayıs 2014;370(18):1694-701.

55. Linde C, Abraham WT, Gold MR, St John Sutton M, Ghio S, Daubert C, vd. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic

heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 02 Aralık 2008;52(23):1834-43.

56. Woods B, Hawkins N, Mealing S, Sutton A, Abraham WT, Beshai JF, vd. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart. Kasım 2015;101(22):1800-6.

57. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, vd. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. Kasım 2018;20(11):1505-35.

58. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, vd. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. N Engl J Med. 15 Kasım 2001;345(20):1435-43.

59. Rogers JG, Butler J, Lansman SL, Gass A, Portner PM, Pasque MK, vd. Chronic mechanical circulatory support for inotrope-dependent heart failure patients who are not transplant candidates: results of the INTrEPID Trial. J Am Coll Cardiol. 21 Ağustos 2007;50(8):741-7.

60. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, Russell SD, Conte JV, Feldman D, vd. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. N Engl J Med. 03 Aralık 2009;361(23):2241-51.

61. Goldstein DJ, Naka Y, Horstmanshof D, Ravichandran AK, Schroder J, Ransom J, vd. Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 01 Nisan 2020;5(4):411-9.

62. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, Cleveland JC, Yuzefpolskaya M, Salerno CT, vd. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device - Final Report. N Engl J Med. 25 Nisan 2019;380(17):1618-27.

63. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, Giannopoulos S, Doulamis IP, Villela MA, vd. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg. Ocak 2018;7(1):3-11.

64. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, Naka Y, Bhat G, Long JW, vd. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 06 Mayıs 2014;63(17):1751-7.

65. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, vd. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. Ekim 2006;27(19):2338-45.

66. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, vd. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 01 Ocak 2018;39(1):26-35.

67. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, vd. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 24 Ekim 2019;381(17):1609-20.

68. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, vd. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 04 Şubat 2020;141(5):352-61.

69. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, vd. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 14 Ekim 2021;385(16):1451-61.

70. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. Int J Biochem Cell Biol. Ekim 2001;33(10):940-59.

71. Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Mol Aspects Med. 2001;22(1-2):1-87.

72. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. Journal of Research in Medical Sciences. 2014;

73. Muir A, Hopfer U. Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron-deficient mice. Am J Physiol. Mart 1985;248(3 Pt 1):G376-379.

74. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 15 Ağustos 2014;307(4):G397-409.

75. Yeh KY, Yeh M, Mims L, Glass J. Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Ocak 2009;296(1):G55-65.

76. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. Annu Rev Nutr. 2006;26:323-42.

77. Tang WHW, Yeo PSD. Epidemiology of anemia in heart failure. Heart Fail Clin. Temmuz 2010;6(3):271-8.

78. Anand IS. Pathophysiology of anemia in heart failure. Heart Fail Clin. Temmuz 2010;6(3):279-88.

79. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, vd. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 02 Eylül 2008;52(10):818-27.

80. Rocha BML, Cunha GJL, Menezes Falcão LF. The Burden of Iron Deficiency in Heart Failure: Therapeutic Approach. J Am Coll Cardiol. 20 Şubat 2018;71(7):782-93.

81. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, vd. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J. Nisan 2013;165(4):575-582.e3.

82. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, vd. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. Eur Heart J. Ağustos 2010;31(15):1872-80.

83. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol. Kasım 2015;12(11):659-69.

84. Is A, P G. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. Circulation [Internet]. 07 Mart 2018 [a.yer 16 Aralık 2022];138(1). Erişim adresi: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967232/

85. Iorio A, Senni M, Barbati G, Greene SJ, Poli S, Zambon E, vd. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. Eur J Heart Fail. Eylül 2018;20(9):1257-66.

86. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, vd. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. Ocak 2013;34(1):30-8.

87. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, vd. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. Circulation. 10 Ekim 2017;136(15):1374-83.

88. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, vd. 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. Ocak 2018;20(1):125-33.

89. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, vd. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. Temmuz 2016;18(7):786-95.

90. Billingsley HE, Hummel SL, Carbone S. The role of diet and nutrition in heart failure: A state-of-the-art narrative review. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(5):538-51.

91. Kaluzna-Oleksy M, Sawczak F, Kukfisz A, Szczechla M, Krysztofiak H, Wleklik M, vd. Appetite and Nutritional Status as Potential Management Targets in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction-The Relationship between Echocardiographic and Biochemical Parameters and Appetite. J Pers Med. 06 Temmuz 2021;11(7):639.

92. Ishikawa Y, Sattler ELP. Nutrition as Treatment Modality in Heart Failure. Curr Atheroscler Rep. 17 Şubat 2021;23(4):13.

93. Abu-Sawwa R, Dunbar SB, Quyyumi AA, Sattler ELP. Nutrition intervention in heart failure: should consumption of the DASH eating pattern be recommended to improve outcomes? Heart Fail Rev. Temmuz 2019;24(4):565-73.

94. Lennie TA, Moser DK, Heo S, Chung ML, Zambroski CH. Factors influencing food intake in patients with heart failure: a comparison with healthy elders. J Cardiovasc Nurs. 2006;21(2):123-9.

95. Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, Cantón-Blanco A, Seoane LM, Casanueva FF, vd. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure. Clin Nutr. Eylül 2021;40(9):5141-55.

96. O'Donnell M, Mente A, Alderman MH, Brady AJB, Diaz R, Gupta R, vd. Salt and cardiovascular disease: insufficient evidence to recommend low sodium intake. Eur Heart J. 14 Eylül 2020;41(35):3363-73.

97. Khan MS, Jones DW, Butler J. Salt, No Salt, or Less Salt for Patients With Heart Failure? Am J Med. Ocak 2020;133(1):32-8.

98. Jefferson K, Ahmed M, Choleva M, Mak S, Allard JP, Newton GE, vd. Effect of a Sodium-Restricted Diet on Intake of Other Nutrients in Heart Failure: Implications for Research and Clinical Practice. J Card Fail. Aralık 2015;21(12):959-62.

99. Colin-Ramirez E, McAlister FA, Zheng Y, Sharma S, Ezekowitz JA. Changes in dietary intake and nutritional status associated with a significant reduction in sodium intake in patients with heart failure. A sub-analysis of the SODIUM-HF pilot study. Clin Nutr ESPEN. Şubat 2016;11:e26-32.

100. Hughes CM, Woodside JV, McGartland C, Roberts MJ, Nicholls DP, McKeown PP. Nutritional intake and oxidative stress in chronic heart failure. Nutr Metab Cardiovasc Dis. Nisan 2012;22(4):376-82.

101. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, McNulty SE, Smith A, Felker GM, vd. 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. 16 Mayıs 2017;317(19):1958-66.

102. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, Buhner S, Weber-Eibel J, von Haehling S, vd. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 16 Ekim 2007;50(16):1561-9.

103. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and Liver Issues in Heart Failure. Circulation. 26 Nisan 2016;133(17):1696-703.

104. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, Doehner W, Ebner N, Bekfani T, vd. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. Eur Heart J. 01 Haziran 2016;37(21):1684-91.

105. Raja K, Kochhar R, Sethy PK, Dutta U, Bali HK, Varma JS. An endoscopic study of upper-GI mucosal changes in patients with

congestive heart failure. Gastrointest Endosc. Aralık 2004;60(6):887-93.

106. Sandek A, Swidsinski A, Schroedl W, Watson A, Valentova M, Herrmann R, vd. Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia. J Am Coll Cardiol. 16 Eylül 2014;64(11):1092-102.

107. Naito Y, Tsujino T, Fujimori Y, Sawada H, Akahori H, Hirotani S, vd. Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats. J Hypertens. Nisan 2011;29(4):741-8.

108. Gichohi-Wainaina WN, Towers GW, Swinkels DW, Zimmermann MB, Feskens EJ, Melse-Boonstra A. Inter-ethnic differences in genetic variants within the transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6) gene associated with iron status indicators: a systematic review with meta-analyses. Genes Nutr. Ocak 2015;10(1):442.

109. Shu T, Jing C, Lv Z, Xie Y, Xu J, Wu J. Hepcidin in tumor-related iron deficiency anemia and tumor-related anemia of chronic disease: pathogenic mechanisms and diagnosis. Eur J Haematol. Ocak 2015;94(1):67-73.

110. Van Aelst LNL, Abraham M, Sadoune M, Lefebvre T, Manivet P, Logeart D, vd. Iron status and inflammatory biomarkers in patients with acutely decompensated heart failure: early in-hospital phase and 30-day follow-up. Eur J Heart Fail. Ağustos 2017;19(8):1075-6.

111. Lam JR, Schneider JL, Quesenberry CP, Corley DA. Proton Pump Inhibitor and Histamine-2 Receptor Antagonist Use and Iron Deficiency. Gastroenterology. Mart 2017;152(4):821-829.e1.

112. Tran-Duy A, Connell NJ, Vanmolkot FH, Souverein PC, de Wit NJ, Stehouwer CDA, vd. Use of proton pump inhibitors and risk of iron deficiency: a population-based case-control study. J Intern Med. Şubat 2019;285(2):205-14.

113. Busti F, Campostrini N, Martinelli N, Girelli D. Iron deficiency in the elderly population, revisited in the hepcidin era. Front Pharmacol. 2014;5:83.

114. Wawer AA, Jennings A, Fairweather-Tait SJ. Iron status in the elderly: A review of recent evidence. Mech Ageing Dev. Ekim 2018;175:55-73.

115. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. Lancet. 16 Ocak 2021;397(10270):233-48.

116. Richter JM. Occult gastrointestinal bleeding. Gastroenterol Clin North Am. Mart 1994;23(1):53-66.

117. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 02 Aralık 1993;329(23):1691-5.

118. Abraham NS, Hartman C, Richardson P, Castillo D, Street RL, Naik AD. Risk of lower and upper gastrointestinal bleeding, transfusions, and hospitalizations with complex antithrombotic therapy in elderly patients. Circulation. 22 Ekim 2013;128(17):1869-77.

119. Lin CC, Hu HY, Luo JC, Peng YL, Hou MC, Lin HC, vd. Risk factors of gastrointestinal bleeding in clopidogrel users: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther. Kasım 2013;38(9):1119-28.

120. Okonko DO, Mandal AKJ, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. J Am Coll Cardiol. 13 Eylül 2011;58(12):1241-51.

121. McDonagh T, Damy T, Doehner W, Lam CSP, Sindone A, van der Meer P, vd. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail. Aralık 2018;20(12):1664-72.

122. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, vd. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions:

International expert opinion on definition, diagnosis, and management. Am J Hematol. Ekim 2017;92(10):1068-78.

123. Locatelli F, Nissenson AR, Barrett BJ, Walker RG, Wheeler DC, Eckardt KU, vd. Clinical practice guidelines for anemia in chronic kidney disease: problems and solutions. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. Kasım 2008;74(10):1237-40.

124. Toblli JE, Cao G, Olivieri L, Angerosa M. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. Nephrol Dial Transplant. Kasım 2010;25(11):3631-40.

125. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? Eur J Heart Fail. Mart 2015;17(3):248-62.

126. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. Circulation. 23 Mayıs 2006;113(20):2454-61.

127. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Iron Supplementation in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. Şubat 2016;32(2):151-9.

128. Ganzoni AM. [Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities]. Schweiz Med Wochenschr. 14 Şubat 1970;100(7):301-3.

129. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, vd. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 07 Eylül 2021;42(34):3227-337.

130. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 30 Mart 2010;55(13):1318-27.

131. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation. 11 Mayıs 1999;99(18):2434-9.

132. Ikonomidis I, Aboyans V, Blacher J, Brodmann M, Brutsaert DL, Chirinos JA, vd. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. Nisan 2019;21(4):402-24.

133. Nichols WW, O'Rourke M, Vlachopoulos C, Edelman ER. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles [Internet]. 7. bs. Boca Raton: CRC Press; 2022 [a.yer 17 Aralık 2022]. Erişim adresi: https://www.taylorfrancis.com/books/9781351253765

134. Zambanini A, Cunningham SL, Parker KH, Khir AW, McG Thom SA, Hughes AD. Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Temmuz 2005;289(1):H270-276.

135. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, vd. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. Hypertension. Temmuz 2007;50(1):197-203.

136. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. Hypertension. Eylül 2001;38(3):434-8.

137. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, vd. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. Hypertension. 01 Mart 2002;39(3):735-8.

138. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, vd. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic

pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 07 Mart 2006;113(9):1213-25.

139. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, vd. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet. 23 Mart 2002;359(9311):995-1003.

140. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. J Am Coll Cardiol. 07 Ocak 2004;43(1):92-9.

141. Weinsaft JW. Effect of ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. 06 Temmuz 2000;343(1):64; author reply 66.

142. Pressman GL, Newgard PM. A TRANSDUCER FOR THE CONTINUOUS EXTERNAL MEASUREMENT OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE. IEEE Trans Biomed Eng. Nisan 1963;10:73-81.

143. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, vd. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. Mart 2012;30(3):445-8.

144. Nijdam ME, Plantinga Y, Hulsen HT, Bos WJW, Grobbee DE, van der Schouw YT, vd. Pulse pressure amplification and risk of cardiovascular disease. Am J Hypertens. Nisan 2008;21(4):388-92.

145. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, vd. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension. Haziran 2004;43(6):1239-45.

146. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertension. Ocak 2003;41(1):183-7.

147. Rowell LB, Brengelmann GL, Blackmon JR, Bruce RA, Murray JA. Disparities between aortic and peripheral pulse pressures induced by upright exercise and vasomotor changes in man. Circulation. Haziran 1968;37(6):954-64.

148. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, Thomas A, MacCallum H, Webb DJ, vd. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 20 Mart 2002;39(6):1005-11.

149. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? Mayo Clin Proc. Mayıs 2010;85(5):460-72.

150. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? Age and Ageing. 01 Ocak 2007;36(1):43-8.

151. Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Chuang SY, Wang KL, Huang CM, vd. Pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in acute heart failure. Am J Hypertens. Temmuz 2011;24(7):775-82.

152. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, vd. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. Temmuz 2016;18(7):786-95.

153. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, Cantatore S, von Eckardstein A, Enseleit F, vd. Retinal microvascular dysfunction in heart failure. European Heart Journal. 01 Ocak 2018;39(1):47-56.

154. Feola M, Testa M, Ferreri C, Rosso G, Rossi A, Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. J Clin Med. 18 Ekim 2019;8(10):1721.

155. Ha JY, Kim MK, Kang S, Nam JS, Ahn CW, Kim KR, vd. Serum ferritin levels are associated with arterial stiffness in healthy Korean adults. Vasc Med. 01 Ağustos 2016;21(4):325-30.

156. Valenti L, Maloberti A, Signorini S, Milano M, Cesana F, Cappellini F, vd. Iron Stores, Hepcidin, and Aortic Stiffness in Individuals with Hypertension. PLoS One. 05 Ağustos 2015;10(8):e0134635.

157. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, vd. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 27 Temmuz 2013;382(9889):339-52.

158. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, vd. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. Hypertension. Ocak 2002;39(1):10-5.

159. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation. 15 Ekim 2002;106(16):2085-90.

160. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Aralık 2001;21(12):2046-50.

161. Cross-Sectional Correlates of Increased Aortic Stiffness in the Community [Internet]. [a.yer 15 Ocak 2023]. Erişim adresi: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667733

162. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I, vd. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. Am J Hypertens. Eylül 2008;21(9):989-93.

163. Núñez J, Comín-Colet J, Miñana G, Núñez E, Santas E, Mollar A, vd. Iron deficiency and risk of early readmission following a hospitalization for acute heart failure. European Journal of Heart Failure. 2016;18(7):798-802.

164. Kim SH, Lim KR, Seo JH, Ryu DR, Lee BK, Cho BR, vd. Higher heart rate variability as a predictor of atrial fibrillation in patients with hypertension. Sci Rep. 08 Mart 2022;12(1):3702.