

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN BİREYLERDE SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ KONVANSİYONEL
EKOKARDİYOGRAFI VE STRAIN GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cemre Gül TEKİN CEBECİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Demet Menekşe GEREDİ ULUDAĞ

ANKARA

2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN BİREYLERDE SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ KONVANSİYONEL
EKOKARDİYOGRAFI VE STRAIN GÖRÜNTÜLEME
YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cemre Gül TEKİN CEBECİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Demet Menekşe GEREDİ ULUDAĞ

ANKARA

2020

KABUL ve ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Cemre Gül Tekin Cebeci	Tarih: 22/06/2020
Anabilim/Bilim Dalı	: Kardiyoloji ABD	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.D. Menekşe Gerede Uludağ	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı : Demir Demir Eksikliği Anemisi Olan Bireylerde Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Konvansiyonel Ekokardiyografi ve Strain Görüntüleme Yöntemi ile Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	
IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr. Eralp Tutar
Kardiyoloji Anabilim Bilim Dalı
Başkanı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Kudret Aytemir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi (Tez Danışmanı)

Unvanı, Adı, Soyadı
Doç.Dr.D.Menekşe Gerede Uludağ
Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki tıpta uzmanlık eğitimim süresince desteğini hiç esirgemeyen ve ufkumu açan Anabilim Dalı Başkanımızın Sayın Prof. Dr. Eralp Tutar ve Sayın Prof. Dr. Çetin Erol'a, ekokardiyografiye ilgi duymamı sağlayan ve tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar her aşamada çalışmalarım bana destek olan danışman hocam Doç.Dr.Demet Menekşe Gerede Uludağ'a, tez sürecimde ve asistanlık eğitimimde desteğini hissettiğim Uzm.Dr.Seda Tan'a, tüm bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde katkıda bulunan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri tüm hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim. Hematoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Sinem Civriz Bozdağ'a tez çalışmasının hazırlık aşamasında katkı ve desteğinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığımız başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, büyük Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ailesine teşekkür ederim.

Son olarak, tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini benden bir an olsun esirgemeyen, her zaman yanımda olan canım annem, babam ve kardeşim Deniz'e, varlığı ile hayatıma renk katan sevgili eşim Halil'e ve her anımda yanımda olan manevi kardeşim Gökçe'ye sonsuz sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemre Gül TEKİN CEBECİ

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Anemi.....	2
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Metabolizma ve Patofizyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Klinik.....	6
2.1.5. Tanı.....	8
2.1.6. Tedavi.....	9
2.2 Anemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	12
2.2.1 Giriş ve Patofizyoloji.....	12
2.2.2 Kalp Yetersizliği ve Anemi.....	13
2.3 Strain Ekokardiyografi.....	23
2.3.1. Tanım ve Değerlendirme Yöntemleri.....	23
2.3.2. Benek Takip Ekokardiyografi.....	28
2.3.3. Normal Strain Değerleri ve Prognoz.....	30
2.3.4. Strain Ekokardiyografi Endikasyonları.....	31

3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Etik Kurul Onayı.....	34
3.2. Hasta Seçimi.....	34
3.3. Kan Sonuçları ve Epidemiyolojik Veriler.....	35
3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	36
3.4.1. Konvansiyonel Ölçümler.....	36
3.4.2. Ejeksiyon Fraksiyonu Değerlendirilmesi.....	38
3.4.3. Benek Takip Ekokardiyografik Değerlendirme.....	38
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	57
ÖZET	59
SUMMARY.....	61
KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR DİZİNİ

2B: İki Boyutlu

3B:Üç Boyutlu

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (Angiotensin Converting Enzyme)

AKS: Akut Koroner Sendrom

BTS: Benek Takip Strain

DE: Demir Eksikliği

DEA:Demir Eksikliği Anemisi

DSÇ: Diastol Sonu Çap

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DZ: Deselerasyon Zamanı

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

GLS: Global Longitudinal Strain

GRS: Global Radyal Strain

GSS: Global Sirküferansiyel Strain

Hb: Hemoglobin

IVS: İnterventriküler Septum

KMP: Kardiyomiyopati

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

KY: Kalp Yetersizliği

LAVI: Sol Atrium Hacim İndeksi (Left Atrial Volume Index)

LS: Longitudinal Strain

LV: Sol Ventrikül (Left Ventricle)

LVMI: Sol Ventrikül Kütle İndeksi (Left Ventricle Mass Index)

MCH: Ortalama Hücre Hemoglobini (Mean Corpuscular Hemoglobin)

MCHC: Ortalama Hücre Hemoglobin Konsantrasyonu (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)

MCV: Ortalama Hücre Hacmi (Mean Corpuscular Volume)

NYHA: New York Heart Association

PAB: Pulmoner Arter Basıncı

PW: Posterior Duvar (Posterior Wall)

RBC: Kırmızı Kan Hücresi (Red Blood Cell)

RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği (Red Cell Distribution Width)

ROI: İlgilenilen Özel Alan (Region of Interest)

RS: Radyal Strain

SR : Strain Hızı (Strain Rate)

SS: Sirküferansiyel Strain

SSÇ: Sistol Sonu Çap

sTfR: Serum Transferrin Reseptörü

TAPSE: Triküspit Kapağın Anüler Planda Sistolik Yer Değiştirmesi
(Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion)

TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

TDI: Doku Doppler Görüntüleme (Tissue Doppler Imaging)

TNF α : Tümör Nekrozis Faktör α



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anemi ve kalp yetersizliği ilişkisi	17
Şekil 2. Strain (deformasyon) ölçümü	25
Şekil 3. Miyokard segmentinin longitudinal, radyal ve sirküferansiyel hareketi.....	26
Şekil 4. Mitral akım değişkenlerinin değerlendirilmesi	37
Şekil 5. Sol ventrikülün iki boyutlu ekokardiyografi ile global longitudinal strain analizi.....	39
Şekil 6. Sol ventrikülün üç boyutlu ekokardiyografi ile global longitudinal strain analizi.....	41

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi sebepleri.....	6
Tablo 2. Demir eksikliği anemisinde görülen semptomlar.....	8
Tablo 3. İntravenöz demir preparatlarının doz bilgisi.....	12
Tablo 4. Kronik kalp yetersizliğinde anemi etiyolojisi.....	16
Tablo 5. Kalp yetersizliğinde demir replasman tedavisini değerlendiren çalışmaların özeti.....	22
Tablo 6. TDI strain ve benek takip strain karşılaştırılması.....	27
Tablo 7. 2B ile 3B benek takip strain ekokardiyografi karşılaştırılması.....	29
Tablo 8. Yazılımlara göre normal GLS değerleri.....	30
Tablo 9. Strain ekokardiyografi endikasyonları.....	32
Tablo 10. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri.....	42
Tablo 11. Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametreleri.....	43
Tablo 12. Çalışma popülasyonunun ekokardiyografik parametreleri.....	44
Tablo 13. Hemogloblin değerine göre yapılan gruplandırma, grupların dağılımı ve ortalama hemogloblin değerleri.....	47
Tablo 14. Anemi gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri.....	48
Tablo 15. Hemogloblin ve ferritin parametrelerinin ejeksiyon fraksiyonu ve global longitudinal strain parametreleri ile korelasyonu.....	50

1. GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi; pediatrik, adölesan, reproduktif yetişkin ve geriatric popülasyonda sık rastlanılan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği anemisi, en sık rastlanılan anemidir ve kadınlarda daha sık görülmektedir. Aneminin en sık sebebi kan kaybıdır ve menstrüasyon kanamaları kadınlardaki en sık sebeptir. Demir alım yetersizliği, azalmış demir emilimi, artmış demir ihtiyacı ve artmış demir kaybı demir eksikliğinin dört ana mekanizmasıdır. Klinik olarak geniş bir yelpazeye sahip olan demir eksikliği anemisi, bazı hastalarda asemptomatik seyredebilirken, bazılarında kalp yetersizliği bulguları ile prezente olabilir. Tanısı laboratuvar ile konulan demir eksikliği anemisi, hipokromi ve mikrositoz, serum demir ve ferritin düzeyinin azalması, transferrin saturasyonunda düşüş ve total demir bağlama kapasitesinde artış ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerileri doğrultusunda öncelikli tedavi, diyet bazlı yaklaşımdır. Diyetin yetersiz olması durumunda, oral demir replasman tedavisi önerilmektedir. Oral demir tedavisine yanıtız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda intravenöz demir tedavisi tercih edilmelidir.

Demir eksikliği anemisi birçok sistemi etkilemekle birlikte, kardiyovasküler sistem üzerine etkileri oldukça önemlidir. Koroner arter hastalığında, aneminin hipoksi ve miyokardiyal iskemiye derinleştirdiği ve böylece miyokardiyal enfarktüse sebep olduğu bilinmektedir. Akut koroner sendromda, anemi artmış kardiyovasküler mortalite için risk faktörüdür. Koroner arter hastalığına ek olarak kalp yetersizliğinde de önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

Kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliği anemisi oldukça sık görülmektedir. Literatürde, kalp yetersizliği hastalarında anemi ile fonksiyonel kapasite, hospitalizasyon sıklığı, egzersiz kapasitesi ve kardiyovasküler ölüm arasında ilişkiyi değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Kalp yetersizliğinde sık görülen demir eksikliği anemisinin kalp yetersizliğinin bir sonucu mu yoksa etiyolojik bir nedeni mi olduğu konusu henüz net bilinmemektedir. Son zamanlarda semptomatik kronik kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasiteyi iyileştirmek, yaşam kalitesini

arttırmak ve hospitalizasyon sıklığını azaltmak amaçlı intravenöz demir replasman tedavisi uygulanmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında anemi sık görülmesine karşın anemik hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu gelişip gelişmediği konusunda veri bulunmamaktadır.

Transtorastik ekokardiyografi tetkikinde geleneksel yöntemlerle sol ventrikül miyokardının radyal kontraktilesi değerlendirilirken longitudinal kontraktilesi net belirlenememektedir. Halbuki, radyal kontraktilede bozukluk gelişmeden longitudinal kontraktile baskılanabilmektedir. Strain görüntüleme ile longitudinal kontraktile değerlendirilebildiğinden henüz konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilemeyen subklinik sol ventrikül disfonksiyonu erken evrede tespit edilebilmektedir. Strain ekokardiyografi koroner arter hastalığının, kardiyomiyopatilerin, kapak hastalıklarının ve diğer kardiyak patolojilerinin hemodinamik etkilerinin değerlendirilmesinde konvansiyonel ekokardiyografik inceleme yöntemlerine ilave tanısı ve prognostik bilgi sağlayabilmektedir.

Çalışmamızda; bilinen kardiyak hastalığı olmayan hafif ve orta ciddiyette demir eksikliği anemisi olan bireylerde, konvansiyonel ekokardiyografi ve strain görüntüleme yöntemi ile aneminin sol ventrikül fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından erkek hastalarda hemoglobin (Hb) değerinin 13 g/dL, kadınlarda ise 12 g/dL altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır. Gebelerde sınır değeri 11 g/dL ve altı olarak kabul edilmektedir. Sigara içicilerinde, yüksek rakımda yaşayanlarda ve sporcularda Hb sınır değerleri daha yüksek kabul edilebilir [1]. Aneminin diğer kabul görmüş tanımı, hemoglobin

düzeyinin yaş ve cinsiyete göre normal değerin iki standart sapma altında olmasıdır. Demir eksikliği anemisi (DEA) en sık görülen ve tedavi edilebilir anemidir [2].

2010 yılında global anemi %32.9 oranında görülmüş olup, bu yüzdenin çoğunluğu demir eksikliği anemisidir [3]. Aneminin kadınlardaki prevalansı %30.2 olup gebelerde ise %41.8'dir. 60 yaş üzeri bireylerde %23.9 oranında görülmektedir [4]. Amerika'da yapılan çalışmalarda demir eksikliği anemisi %4.5-%18 oranında görülmektedir [5].

2015 yılında DSÖ tarafından, 2011 yılında ülkemize ait anemi verileri yayınlanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda Türkiye'de 6-59 aylık çocukların %39'unda, 15-49 yaş aralığındaki üreme çağı dönemi kadınların %29'unda, 15-49 yaş aralığındaki gebelerin %28'inde anemi görülmektedir [6].

2.1.2. Metabolizma ve Patofizyoloji

Hemoglobin ve miyoglobinde vücut demirinin %60'ı bulunmaktadır. Hayati öneme sahip olan demir molekülü enzimatik olaylar, DNA sentezi ve mitokondriyal enerji oluşumu gibi intrasellüler mekanizmalar için gereklidir. Yetişkin bir bireyde vücutta 3-5 gr demir bulunur. SELLÜLER metabolizma ve kırmızı kan hücre üretimi için günlük 20-25 mg demir gereksinimi vardır. 1-2 mg demir günlük olarak menstruasyon, terleme, deri deskuamasyonu ve üriner atılım ile kaybedilmektedir [7].

Ekstrasellüler demir metabolizmasını incelediğimizde, diyet ile alınan demir ferrik (+3) formdadır. Mideye ulaşan demir mide asidi ile ferröz forma (+2) indirgenir. Jejunumda emilen demir, enterositte ferroportin sayesinde taşınır ve plazmada bulunan transferrine ulaştırılır. Transferrin demir molekülünün ana taşıyıcısıdır. Kemik iliğine ve karaciğere taşınan demir, ferritinde depolanır [2].

Diyet (günlük 1-2 mg) ile demir alımı kısıtlı olması sebebi ile demir homeostazı için farklı kaynaklar gerekmektedir [7]. Bir diğer kaynak; yaşlı ve ömrü dolmuş olan eritrositler makrofajlar tarafından fagosite edilirken açığa çıkan demir molekülüdür. Vücut için kıymetli olan bu demir molekülü tekrar kullanılmak üzere ya ferroportin ile plazmaya verilir ya da makrofaj içerisinde ferritin şeklinde depolanır [8].

Demir homeostazisinde hepatositlerden sekrete edilen hepsidin adı verilen peptid önemli bir rol oynamaktadır. Karaciğer dışında makrofaj, adiposit, miyokard ve böbrekte hepsidin üretimi vardır. Hepsidin temel görevi ferroportine bağlanmaktır. Ferroportin sadece demir transportasyonu için görevli spesifik bir proteindir. Bu protein parçalanır ise enterosit, makrofaj ve hepatosit gibi hücreler demiri transport edemezler. Hepsidin ekspresyon artışı ile plazma demir düzeyi düşer. Bu proteinin ekspresyonu karaciğerde ve plazmada bulunan demir konsantrasyonu, enflamasyon ve fiziksel aktivite ile upregüle edilir. Downregülasyonu ise demir eksikliği, eritropoez, hipoksi ve endokrinolojik sinyaller (testosteron, östrojen ve büyüme hormonu) ile olur [7].

2.1.3. Etiyoloji

Demir eksikliği anemisi oluşumunda dört tane mekanizma mevcuttur. Artmış demir kaybı, artmış demir ihtiyacı, azalmış demir emilimi ve demir alım yetersizliği bu mekanizmalardır [9]. DEA'nin en sık sebebi kan kaybıdır. Kadınlarda kayıpların sorumlusu çoğunlukla menstruasyondur. Dönem başına ortalama 35 ml kan kaybı ile ortalama 16 mg demir kaybı görülür [2].

Totalde bakıldığında Avrupa kılavuzlarında belirtildiği üzere kan kaybının en sık sebebi sırasıyla kolon karsinomu, gastrik karsinom, bening gastrik ülser ve anjiyodisplazi gibi gastrointestinal sistem kaynaklı kanamalardır [10]. Gelişmemiş ülkelerde ise Trichuris Trichura gibi parazitler DEA'nin üçte birini oluşturmaktadır.

Gastrointestinal ve jinekolojik olaylara ek olarak, kan kaybının diğer bir sebebi iatrojeniktir (cerrahi kayıplar). Hematüri, epistaksis ve hemoptizi ise daha nadir görülmektedir [7].

Demir malabsorbsiyonun en sık sebebi Çölyak Hastalığı, gastrektomi, by-pass gastrik cerrahi ve Helicobacter Piloni'dir. Helicobacter Piloni enfeksiyonu birçok mekanizma ile demir eksikliği oluşturabilir. Enfeksiyonun kendisi ülser için risk faktörüdür. Aklorhidi ile demir emilimini bozan Helicobacter, otoimmün gastrite de sebep olabilir. Enflamatuvar barsak hastalığı, kronik kalp yetersizliği, kronik böbrek

hastalığı, malignite, romatoid arterit ve obezite gibi kronik hastalıklarda fonksiyonel DEA sıkça görülür [7].

Pica; nütrisyonel değeri olmayan maddelere karşı iştah ile karakterize ve DEA sebepleri arasında bulunan kompulsif bir durumdur [11].

Birçok ilacın; non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar, proton pompa inhibitörleri ve aspirin gibi, DEA insidansını artırdığı kanıtlanmıştır [2].

Gebelik sırasında eritrosit artışı sebebiyle demir ihtiyacı üç kat kadar artar. İnfan ve çocuklarda (0-15 yaş) ani büyüme atakları demir depolarını tüketip, demir eksikliği (DE)'ne sebep olabilir [7].

DEA genetik sebepleri nadir görülmekle birlikte, bu grupta en bilineni Demir Refrakter DEA'sidir. Milyonda bir görülen bu mikrositik anemi TMPRSS6 gen defektiyle ilişkilendirilmiştir. Hepsidin konsantrasyon artışı ile karakterize olan bu hastalık oral demir tedavisine yanıt vermemektedir [12].

DEA sebepleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demir eksikliği anemisi sebepleri

Demir kaybı	Artmış demir ihtiyacı
<i>Gastrointestinal sebepler</i>	• Gebelik • Laktasyon • Çocukluk ve adölesan çağ
• Malignite	
• Üst gastrointesinal kanamalar	
i. Gastrik veya duodenal ülser ii. Varis kanaması iii. Özefajit iv. Anjiyodisplazi	
• Alt gastrointestinal kanamalar	
	Azalmış demir emilimi
i. Divertikülit ii. Hemoroid, anal fissür iii. Anjiyodisplazi iv. Enflamatuvar barsak hastalığı	• Çölyak Hastalığı • Duodenal rezeksiyon/ gastrik bypass cerrahisi • Helikobakter Piloni enfeksiyonu • Otoimmün gastrit • Enflamatuvar barsak hastalığı
<i>Jinekolojik sebepler</i>	
• Uterin malignite • Miyom, endometriyozis	
<i>Diğer kayıp sebepleri</i>	Demir alım yetersizliği
• Cerrahi travma • Uzun süreli non-steroidal antienflamatuvar ilaç kullanımı • Parazit enfeksiyonu	• Malnütrisyon

2.1.4. Klinik

Demir eksikliği anemisi hastalarında klinik prezentasyon; aneminin ciddiyeti, hastanın yaşı, ek komorbid hastalıkları ve aneminin kronisitesi ile ilişkilidir. Bazı vakalar asemptomatik takip edilir iken ağır anemi durumunda hemodinamik instabilite

görülebılır. DEA’de deride, konjuktivada ve tırnak yataklarında solukluk görülebılır. Hipoksiye sekonder halsizlik, efor dispnesi, angina pektoris, vertigo, senkop, başağrısı ve taşikardi karşımıza çıkabilir [13]. En sık görülen semptom olan halsizlik, demir depoları tükendiğinde bile görülebilmektedir. Anemik hastanın fizik muayenesinde sistolik üfürüm dikkat çekebilir[14].

Semptomlar sadece anemide değil, demir eksikliği tablosunda da görülebılır. DE en çok epiteliyal hücreleri etkiler. Klinikte hastalar ciltte kuruluk, alopesi ve koilonişi (kaşık tırnak) ile prezente olabilir. Huzursuz bacak sendromu DE’nde bildirilmiş bir durumdur [15]. Bu hastalarda görülen soğuk intoleransı, tiroid hormonlarının efikasitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Tiroid hormonlarının intrasellüler etkinliği demir depolarıyla ilişkilidir [2].

2013 yılında yayınlanan bir çalışmada 65 yaş üzeri bireylerde anemi ile kognitif yetersizlik arasında bir ilişki saptanmış ve bu hasta popülasyonunda demans insidansına arttığı görülmüştür. Perinatal DE’nin nörokognitif gelişim ve psikiyatrik hastalıklarla olan bağlantısı kanıtlanmıştır [16]. Yapılan metanalizlerde demir replasman tedavisi alan çocuk, adölesan ve kadınlarda dikkatin ve konsantrasyonun arttığı gösterilmiştir [17].

Plummer-Vinson Sendromu; disfaji, DEA ve özefagial web ile karakterize bir durumdur. Bu sendromda farinks ve özefagusta skuamoz hücreli karsinom görölme sıklığı belirgin artmıştır. Patogenezinde DEA dominanttır. Bu hasta profili demir replasman tedavisinden oldukça fayda görür [18].

Tablo 2’de DEA’sinde görülen semptomlar özetlenmiştir.

Tablo 2. Demir eksikliği anemisinde görülen semptomlar

Çok sık görülen semptomlar	Sık görülen semptomlar	Nadir görülen semptomlar
Solukluk	Alopesi	Hemodinamik instabilite
Halsizlik	Atrofik glossit	Senkop
Dispne	Huzursuz bacak sendromu	Plummer-vinson sendromu
Baş ağrısı	Kuru ve soluk cilt	
	Taşikardi	
	Nörokognitif disfonksiyon	
	Angina	
	Vertigo	

2.1.5. Tanı

Demir eksikliği anemisinde ortalama Hb seviyesi ve ortalama hücre hacmi (MCV) düşük görülür. Bu durum hipokromi ve mikrositoz olarak tanımlanır [7]. DEA'nin nadir bir prezentasyonu normostik anemidir. Mikrositoza; yetersiz oral alım (malabsorbsiyon) ve azotiyoprin türevi ilaç sebebiyle makrositoz eklendiğinde, sonuç normositoz olur.

Hemoglobinopati ve sideroblastik anemi de mikrositoz nedenidir. Talasemi ve orak hücreli anemi gibi hemoglobinopati ekartasyonu için Hb elektroforezi önerilir.

Demir eksikliği anemisinin ayırıcı tanısında kullanılması gereken diğer parametre transferin saturasyonu ve ferritin düzeyidir. Normal koşullarda total vücut demir deposunun en iyi ve spesifik göstergesi ferritindir. 5 yaş üzeri hastalarda ferritin değerinin 15 mikrogram/L altında olması DEA göstergesidir. Ferritinin tanısal kısıtlamasının en önemli sebebi enflamasyondur. Vücuttaki demir durumundan

bağımsız olarak akut ve kronik enflamatuvar hastalıklarda ferritin değeri yükselir. Bu hasta popülasyonunda ferritin düzeyinin 50 mikrogram/L üzerinde olması durumunda DEA akla gelmelidir [19]. Ferritin düzeyi kronik böbrek hastalığında 100 mikrogram/L, hemodiyaliz hastalarında 200 mikrogram/L sınır alınmalıdır [20].

Demir eksikliğinde, serum demir düzeyi düşer ve total demir bağlama kapasitesi artar, böylece transferrin saturasyonu düşer. Demir eksikliği için sınır %16 iken, enflamasyon varlığında %20'dir. Membran transferrin reseptör proteolizi sonucu serumda transferrin reseptörleri(sTfR) görülür. DE durumunda transferrin reseptör sentezi artar, böylece sTfR'de artış gözlenir. sTfR düzeyleri, artmış eritropoezin olduğu hemolitik anemi ve kronik lenfositik lösemi gibi durumlarda da artar. Kemik iliği aspirasyonu DEA tanısında altın standarttır [2, 7]. Spesifik bir tanı yöntemi olan kemik iliği aspirasyonu enflamasyondan etkilenmez. Bu yöntem pahalı ve invazif olması sebebiyle, diğer tekniklerin yetersiz olduğu durumlarda tercih edilmelidir [21].

Demir miktarı azaldıkça, barsaklarda çinko transportu artar, böylece DE'de çinko protoporfirin konsantrasyonu artar. Kemik iliği aspirasyon örnekleme ile karşılaştırıldığında çinko protoporfirin düzeyinin sensitivitesi %77.8, spesifitesi %69'dur. Bu metabolitin düzeyi enfeksiyon, enflamasyon, kurşun zehirlenmesi, hemolitik anemi, artmış bilirubin konsantrasyonu ve hemodializ ile artar [7].

2.1.6. Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından DEA tedavisinde öncelikle demirden zengin yiyeceklerin tüketilmesi gibi diyet bazlı yaklaşımlar önerilmektedir. Kalsiyum, tanin (kahve ve çayda bulunmaktadır) gibi demir emilimini engelleyiciler diyetle bulunmamalıdır. Demir emiliminin en güçlü inhibitörü çaydır ve emilimi %90 oranında azalmaktadır.

2011 yılında DSÖ menstruasyon döneminde olan adölesan ve kadınlarda günlük 60 mg demir alımını önermiştir. Benzer olarak 0-5 yaş aralığında olan çocuklara 2 mg/kg/günlük ve 5-12 yaş aralığında olan çocuklara günlük 30 mg demir tedavisi önerilmektedir [22].

Demir eksiliğinin yüksek demir içeren besinlerde tedavisi mümkündür ancak demir depolarının doldurulması için yetersizdir. Bu gibi durumlarda oral demir replasman tedavisine başlanılmalıdır.

Oral Demir

Terapötik demir tedavisinde oral olarak tercih edilen 4 tane preparat (ferröz sülfat, ferröz sülfat exsicated, ferröz glukonat, ferröz fumarat) mevcuttur. Bu preparatların birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir. Önerilen doz günde üç kez 325 mg'dir. Günde iki kez 200 mg kullanımının efektif olduğu bilinmektedir. Bu protokol gastrointestinal yan etki sıklığı daha az olması sebebiyle günde 3 kez kullanımına tercih edilir [7]. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda düşük doz (günlük 15-20 mg) demir alımının da tedavide yeterli olduğu gösterilmiştir [23].

Oral demir replasman tedavisi, demir emilim inhibitörleri yokluğunda ve öğünler arasında alınmalıdır. Protein ve askorbik asit ile alınan demirin absorpsiyonu artar. Askorbik asit demirin ferröz formda kalmasına yardımcı olur ve emilimi kolaylaştırır ancak gastrointestinal yakınmaları arttırabilir. Oral demir tedavisinin yan etkileri arasında epigastrik rahatsızlık, bulantı, diyare, konstipasyon bulunmaktadır [24]. Klinikte bu tedavinin en sık görülen yan etkisi gaitanın koyu renk almasıdır.

Demir depolarının tam dolması için oral demir tedavisinin en az 3 ay verilmesi önerilmektedir. Oral demir tedavisi ferritin 50-100 mikrogram/L olana kadar devam edilmeli. Tedavi başladıktan sonraki dördüncü gün retikülosit sayısında artış, birinci haftanın sonunda ise retikülosit düzeyinin maksimum olması beklenir. Replasmanın ikinci haftasında Hb konsantrasyonunun artması beklenir [9].

Tedaviye refrakter DEA olan hastalarda tanı teyit edilmeli ve ileri tetkik planlanmalıdır. Demir malabsorpsiyonu; Çölyak hastalığı, barsak rezeksiyonu ve Helikobakter Piloni enfeksiyonunda görülür. Malabsorpsiyondan şüphelenilmesi durumunda hastaya oral ferröz sülfat (50-60 mg) başlanır. Tedavinin birinci ayında serum demir konsantrasyon seviyesi ölçülür. Serum demir konsantrasyonu 100 ml'de 100 mikrogram/günden az ise malabsorpsiyon akla gelmelidir [7].

İntravenöz Demir

Oral demir tedavisine yanıtızsız veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda intravenöz demir tedavisi tercih edilmelidir. Enflamatuvar barsak hastalığında gastrinintestinal kanamalar sık görülür. Bu hasta profilinde sık ve ağır kanamalar sebebiyle oral demir tedavisi yetersiz kalabilmekte ve demir açığı intravenöz demir ile kapatılabilmektedir [25].

İntravenöz demir tedavisi iki gruba ayrılır. Demir dekstran, ferrumoksitol (özellikle kronik böbrek hastalarında tercih edilir), ferrik karboksimaltoz ve demir izomaltozidtek seferde verilen tedavidir. Tam replasman için defalarca verilmesi gereken diğer grup, ferröz glukonat ve demir sükrozdur. Yüksek doz demir gereksinimi olan hastalarda öncelikle ferrik karboksimaltoz ve düşük molekül ağırlıklı dekstran tercih edilmelidir [9].

İntravenöz demir tedavisinin en korkulan yan etkisi alerjik reaksiyonlardır. Hafif reaksiyonlarda infüzyon hızı yavaşlatılmalıdır. Daha ağır reaksiyonlarda sıvı tedavisi ve steroidler tercih edilmelidir. Hafif reaksiyon görülme sıklığı 200’de bir iken, ağır reaksiyonlar 200000’de birdir [9].

Total demir açığını hesaplarken formüller yetersiz kalabilmektedir. Bu sebeple tercih edilen pragmatik yaklaşım 1000 mg replasmandır. **Tablo 3**’te intravenöz demir preparatlarının dozları belirtilmiştir.

İnfüzyon sonrası onikinci haftada ferritin seviyesine bakılmalıdır. Tedavi sonrası birinci ayda Hb düzeyinde 2 g/dL artış görülmelidir. İntravenöz demir tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kronik hastalık ilişkili anemi akla gelmelidir.

Kan transfüzyonu hemodinamik olarak instabil veya kritik anemisi olan hastalarda yapılmalıdır (Hb <7 g/dL). Kardiyovasküler hastalıklar varlığında Hb düzeyi 8 g/dL üzerinde tutulmalıdır. Transfüzyon geçici bir çözüm olup, aneminin altta yatan sebebi araştırılmalı ve tedavi edilmelidir [9].

Tablo 3. İntravenöz demir preparatlarının doz bilgisi

İntravenöz Demir	Dozaj
Demir dekstran	1000 mg
Ferrumoksitol	510 mg
Ferrik karboksimaltoz	1000 mg
Demir sükroz	200 mg
Ferröz glukonat	125 mg

2.2 Anemi ve Kardiyovasküler Hastalıklar

2.2.1. Giriş ve Patofizyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önemli bir halk sağlığı sorunu olup, gelişmiş ülkelerde ölüm sebebi arasında ilk sırada yer almaktadır. KVH tanısı olan hastalarda anemi sık görülmekle birlikte, özellikle yaşlı popülasyonda önem teşkil etmektedir. Diabetes mellitus, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperkolestrolemi gibi KVH için bilinen risk faktörleri ile anemi karşılaştırıldığında mortalite, morbidite ve hospitalizasyon süresi açısından tahmini rölatif risklerinin benzer olduğu gösterildi. Bu sebepten anemi son zamanlarda beşinci kardiyovasküler risk faktörü olarak da tanımlanmaktadır [26].

Aneminin kardiyovasküler sistem üzerine oluşturduğu etkiler incelenecek olursa; anemi (akut veya kronik fark etmeksizin) artmış sistemik arteriyel dilatasyon, azalmış sistemik vasküler rezistans, azalmış afterload, artmış stroke volüm gibi hemodinamik değişikliklere sebep olur. Bu değişiklikler ayrıntılı incelenecek olursa; azalmış sistemik vasküler rezistans mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, vazodilatasyonun ve azalmış viskozitenin bu duruma sebebiyet verdiği düşünülmektedir. Azalmış kan viskozitesi ise kalbe venöz dönüşü arttırır. Anemi kliniğinde sempatik sinir sistemi aktive olur, böylece kalp hızında artış görülür.

Preload artışı ile stroke volüm artar. Taşikardi ile artmış stroke volüm, artmış kardiyak debiye sebep olur. Sonuç olarak anemi hiperkinetik bir dolaşımı tetikler [27].

Klinikte karşımıza en sık çıkan ve yaygın bilinen bir etki ise; akut ve kronik aneminin sistemik hipoksiye ve miyokardiyal iskemiye sebep olduğudur. Bu durumun tersine; Hb değeri 5 g/dL kadar düşen sağlıklı bireylerde laktat düzeyi ile oksijen tüketimi değerlendirilmiş, dolaylı olarak miyokardiyal hasar ve hipoksiye sebebiyet vermediği gösterilmiştir [28].

Koroner arterlerinde klinik olarak anlamlı darlığı olan hastalarda gelişebilecek akut anemi reversibl bir hipoksi ve iskemi oluşturabilir. Koroner arterlerde ciddi stenozu olmayan aterosklerotik hastalarda bile akut gelişebilecek bir anemi, troponin seviyelerinde yükselme ve Tip 2 ST yükselmesiz miyokardiyal enfarktüs kliniğine sebep olabilir.

Koroner arter hastalığı kadar aneminin önemsenmesi gereken bir diğer hasta grubu Kalp Yetersizliği (KY) olan hastalardır. Horwich ve arkadaşları, kalp yetersizliğinde düşük hemoglobin seviyesinin fonksiyonel kapasitede düşüşe ve mortalitede artışa sebep olduğunu göstermiştir. Anemi derinleştikçe mortalite ve morbidite de artış olması, kalp yetersizliği hastalarında anemi ciddiyetinin prognoz göstergesi olabileceğini düşündürmektedir [29]. Bu hastalardaki aneminin temel mekanizmasının hipervolemi ve azalmış eritrosit üretimi olduğu kabul edilmektedir [30].

2.2.2. Kalp Yetersizliği ve Anemi

Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından 2016 yılında yayınlanan ‘Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği’ kılavuzuna göre kalp yetersizliği; tipik semptomlar ile karakterize, azalmış kardiyak debi ve/veya artmış intrakardiyak basınç ile seyreden klinik bir sendromdur. Nörohormonal bozulma ile seyreden bu antite sistolik, diastolik veya miks olabilir. KY klinik olarak dispne, yorgunluk, egzersiz intoleransı, sıvı retansiyonu ile prezente olabilir [31].

Dünya Sağlık Örgütü'nün anemi kriterleri kalp yetersizliğinde de geçerlidir. Hemoglobın değerinin kadınlarda 12g/dL, erkeklerde ise 13g/dL altında olması kalp yetersizliği hastalarında anemi olarak tanımlanmaktadır. Bu hasta popülasyonunda demir eksikliği tanımı farklılık göstermektedir. 'Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği' kılavuzunda; KY hastalarında ferritin düzeyinin < 100µg /L veya ferritin düzeyi 100-299 µg/L arasında ise transferin saturasyonunun <%20 olması demir eksikliği olarak tanımlanmaktadır [31].

Kronik kalp yetersizliğinde DEA sıklığı artmıştır [26]. Anemi, düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF) KY'de %13.2-42.6, korunmuş EF KY'de %18.7-38 arasında görülmektedir. CHARM (Effects of Candesartan in Patients with Chronic Heart Failure and Reduced Left-Ventricular Systolic Function Taking Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors) çalışmasında düşük EF KY'de hastalarının %25'inde DEA görülmüş iken, korunmuş EF KY'de %27 oranında görülmüştür. Sonuç olarak her iki kalp yetersizliğinde anemi sıklıklarının benzer olduğu bildirilmiştir [32]. Ancak korunmuş EF KY hastalarının daha yaşlı ve ek kormobiditelerinin fazla olması sebebiyle anemi prevalansının bu hastalarda daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Toplum kökenli çalışmalarda gerçek hayat verileri değerlendirildiğinde ise korunmuş EF KY'de anemi prevalansı %18.7-%58 aralığında seyretmektedir [33, 34]. Totalde bakıldığından ise KY hastalarının üçte biri anemiktir. Bu hastalarda anemi bulunmadan demir eksikliği görülebilir. KY hastalarının %50 sinde DE saptanmıştır [35]. SOLVD (Studies of Left VentricularDysfunction) çalışmasında kronik KY hastalarının %9.6'sında henüz tanının birinci senesinde anemi geliştiği gösterilmiştir [36].

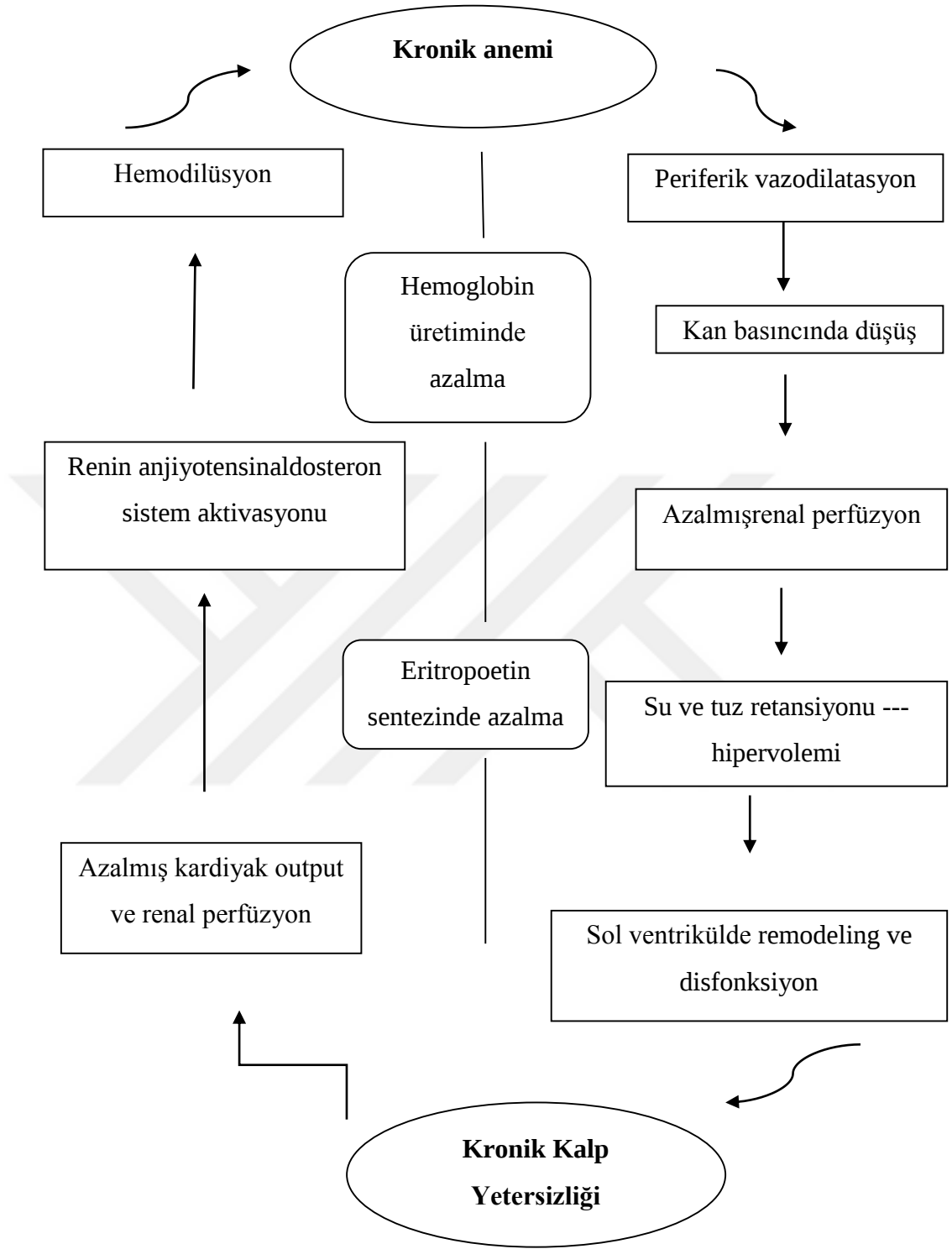
Kronik KY hastalarında aneminin oldukça kompleks bir patofizyolojisi vardır. Hipervolemi ve hemodilüsyon, malnütrisyon, kemik iliğinin azalmış perfüzyonsonucunda azalmış eritrosit üretimi, böbrek yetmezliği, enflamatuvar sitokin artışı ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) inhibitörleri veya Anjiotensin Reseptör Blokörü (ARB) kullanımı sorumlu tutulan mekanizmalardan bazılarıdır [30].

Bu hasta popülasyonunda demir homeostazisi de oldukça karmaşıktır. Barsak ödeminden dolayı demir emilimi suboptimaldir. Hepsidin seviyesi artar ve demirin

intestinal emilimi bozulur [30]. Beklenenden farklı olarak, bu hastalarda ferritin konsantrasyonu düşmez. Ferritin düzeyi enflamasyona sekonder olarak artar. Emilim bozukluğu olmasının dışında, DEA'nin en sık görülme sebebi plazma volüm artışı sebebiyle görülen hemodilüsyondur. Bu hastalarda aneminin bir diğer sebebi, özellikle tumor nekrosiz faktör alfa (TNF α) gibi sitokinlerin kemik iliğini baskılaması ve hematopoezin azalmasıdır [37]. Kemik iliği supresyonu olan bu hastalarda kullanılan ilaçlar DEA'ni tetikleyebilir. KY tedavisinde kullanılan ACE inhibitörlerinin veya ARB'lerin eritropoetin sentezini baskıladığı bilinmektedir [38]. Eritropoetin sentezini baskılayan diğer bir mekanizma ise KY hastalarında gelişen böbrek disfonksiyonudur. Ek olarak bu hastaların yarısından fazlasına koroner arter hastalığı eşlik etmektedir. Antiplatelet kullanımının da gastrointestinal sistemden kan kaybına sebep olduğu bilinmektedir. Kadın cinsiyet, ciddi KY, n-terminal pro B tip natriüretik peptit ve C-reaktif proteinin yüksekliği DEA risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Periferik ödem, böbrek disfonksiyonu, hiponatremi ve düşük vücut kitle indeksi ile anemi arasında yakın ilişki bulunmuştur [39]. Kronik Kalp yetersizliğinde görülen aneminin etiyolojisi ve patofizyolojisi **Şekil 1** ve **Tablo 4**'te özetlenmiştir.

Tablo 4.Kronik kalp yetersizliğinde anemi etiyolojisi

Fonksiyonel demir eksikliği	❖ Kronik hastalık ❖ Enflamasyon
Malnütrisyon	❖ Vitamin B12 eksikliği ❖ Folik asit eksikliği ❖ Kardiyak kaşeksi
Kemik iliği	❖ Eritropoetin direnci ❖ Artmış sitokin düzeyi
Azalmış demir	❖ Kronik kan kaybı (aspirin, warfarin, klopidoğrel gibi) ❖ Demir malabsorbsiyonu
Bozulmuş renal fonksiyon	Eritropoetin üretim azlığı
Medikasyon	ACE inhibitörleri/ ARB
Hemodilüsyon	Psödo anemi



Şekil 1. Anemi ve kalp yetersizliği ilişkisi

Kalp yetersizliğinde aneminin önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Anemi ciddiyeti ile mortalite, hospitalizasyon sıklığı, fonksiyonel kapasite ve egzersiz kapasitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Val-HEFT (Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in pateints with heart failure) çalışmasında, aneminin mortalite ve morbiditede %20'lik bir artışa sebebiyet verdiği gösterilmiştir [40]. Diğer bir çalışma olan RENAISSANC (Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokine)'da KY hastalarının mortalitesi %16 iken, anemi eşlik edenlerde bu oranın %28'e yükseldiği gösterilmiştir [41]. Sol ventrikül (LV) disfonksiyonunda Hb düzeyinde 1 g/dl'lik düşme, mortalitede %10'luk bir artışa neden olmaktadır [42].

PRAISE (Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation) çalışmasında; hematokrit konsantrasyonunda yüzde birlik azalmanın mortalitede %11'lik artışa sebebiyet verdiği gösterilmiştir [42].

Kalp yetersizliği hastalarında fonksiyonel kapasite ile anemi insidansı arasında anlamlı bir ilişki vardır. Anemi; New York Heart Association (NYHA) sınıf I olan hastalarda anemi %9, NYHA sınıf IV olan hastalarda %79 oranında görülmektedir [43].

Birçok çalışma aneminin KY'de kötü prognoz göstergesi olmasının kanıtı olsa da, bu durumu açıklayan net bir mekanizma yoktur. KY hastalarında görülen komorbiditelerin, sitokin artışının, böbrek disfonksiyonunun ve nörohormonal yanıtın artması bu ilişki açıklayan mekanizmalar olabilir [44].

Demir eksikliği, anemiden bağımsız, kötü prognoz göstergesi olarak rapor edilmektedir. Anemi olsa da olmasa da, demir eksikliği bulunan olgularda demir eksikliği bulunmayan olgulara göre mortalite dört kat fazla bulunmaktadır. Bu da demir eksikliğin, anemiden daha güçlü prognostik gösterge olduğuna işaret etmektedir [44]. Yapılan çalışmalarda, kalp yetersizliği hastalarında anemiye sebep olmayan demir eksikliği varlığında tedavi olarak verilen intravenöz demir replasmanının egzersiz süresinde, NYHA fonksiyonel sınıfında ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu durum demir eksikliği tablosunun anemi

olmaksızın KY’de prognozu kötüleştirdiğini kanıtlamıştır [45]. Demirin egzersiz kapasitesinin en önemli hücresi olan miyogloblin ve hemoglobin için elzem bir element oluşu bu ilişkiyi açıklamaktadır. Tüm bu sebeplerden, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti tarafından yayınlanan ‘Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği’ kılavuzunda DE varlığında yaşam kalitesini ve fonksiyonel sınıfı düzeltmek için intravenöz demir replasman tedavisini önermektedir [31].

Kalp yetersizliği hastalarında polistemi de göz ardı edilmemelidir. Endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit hemoglobindeki demire bağlanır. Polistemide; plazmada bulunan nitrik oksit fazla miktarda olan hemoglobinin içerisindeki demir ile hapsedilir. Böylece azalan nitrik oksit düz kas hücrelerinin vazokonstriksiyonuna sebep olur. Sonuç olarak polisteminin de KY’de kötü prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir [46].

Her ne kadar aneminin ilerlemiş KY’nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak aydınlatılamamışsa da, aneminin KY’nin ciddiyeti ve istenmeyen olaylar ile güçlü ilişkisi olduğu net olarak söylenebilir. Bunun yanında, demir eksikliğinin, KY’de anemi olsun veya olmasın, yüksek mortalite ve hastane yatışı ile birlikte KY’nin ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve bu yönü ile prognostik değerinin anemiden daha değerli olabileceğini düşünmek yanlış olmayacaktır [44].

Biz de çalışmamızda multifaktöryel nedenler ile açıklanabilen ve neden-sonuç ilişkisi fazla bilinmeyen anemi ve kalp yetersizliği birlikteliğini, anemi varlığında subklinik sol ventrikül disfonksiyonu olup olmadığını değerlendirerek irdelemeyi amaçladık.

Kalp Yetersizliği Hastalarında Anemi Tedavisi

Kronik kalp yetersizliği hastalarında anemi ve demir eksikliği tedavisinin önemi son zamanlarda fark edildi. Demir replasmanı; doku oksijenizasyonunu, egzersiz toleransını ve yaşam kalitesini arttırmakta, ölüm ve hospitalizasyon sıklığını azaltmaktadır.

Anemisi olan KY hastalarında demir düzeyleri için net bir hedef bulunmamakla birlikte, hemoglobin seviyesinin 12 g/dL tutulması önerilmektedir

[47]. Bu sebeplerden ötürü, KY olan hastalarda oral demir replasman tedavisi, eritropoez stimüle edici ajanlar ve intravenöz demir replasman tedavisi denenmiştir.

Kalp yetersizliğinde oral demir tedavisi ilk olarak IRONOUT-HF (Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency) çalışmasında düşük EF KY hastalarında denenmiştir. Çalışmada günde 2 kez verilen oral demir replasmanı ile plasebo karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak her ki grup karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oral demir tedavisinin bu hasta popülasyonunda biyoyararlanımının oldukça düşük olması, bu çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Oral demirin, intestinal ödem ve perfüzyon bozukluğu görülen KY hastalarında emilimi oldukça düşüktür. Ek olarak artmış hepsidin düzeyi demir molekülünün emilimini zorlaştırmaktadır. Oral demir replasmanının bahsedilen hedef kitlede günde 3 kez kullanımı önerilmektedir [48]. Günlük dozun fazla olması konstipasyon, diyare, dispepsi gibi gastrointestinal yakınmaların sıklığını da arttırmaktadır. IRON-HF (A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia) çalışmasında ise, EF $\leq$ 40% altında olan hastalarında oral demir tedavisi ile intravenöz replasman tedavisi kıyaslanmış ve intravenöz demir replasmanının daha üstün olduğugösterilmiştir [49]. Oral demir replasman tedavisinin sık görülen yan etkileri, fonksiyonel kapasite ve egzersiz toleransında düzelmeyi destekleyen kanıt olmaması sebebiyle intravenöz demir kullanımı ön plana çıkmıştır [50].

Anemik kalp yetersizliği hastalarında etkinliği denenen diğer bir ajan eritropoez stimüle edicilerdir. Bu ajanların kronik böbrek hastalığında anemi tedavisinde kullanılması, KY hastalarında kullanılabileceği düşüncesini doğurmuştur. RED-HF (Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure) çalışmasında; Hb değeri 9-12 g/dL olan 2600 düşük EF KY hastasında Darbepoetin-alfa ve plasebo karşılaştırılması yapılmıştır. Her iki grup arasında mortalite ve hospitalizasyon sıklığında anlamlı bir fark bulunamamış iken, darbepoetin alan grupta tromboembolik olayların arttığı gözlenmiştir [51]. Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda eritropoez stimüle edici ajanların KY hastalarında kullanılması fikri terk edilmiştir.

İntravenöz demir tedavisi oral demir emiliminin yetersiz olması ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle deneysel çalışmalarda öncelikli replasman yöntemi olarak uygulanmıştır. CONFIRM-HF (Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency) çalışmasında; EF %45'in altında, ferritin ve transferrin saturasyonu düşük olan hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltoz ile plasebo karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmanın bir senelik sonucunda, hastaların altı dakika yürüme mesafesinde, hospitalizasyon sıklığında ve NYHA fonksiyonel kapasitesinde anlamlı bir düzelme görülmüştür [52]. Benzer hasta popülasyonunda yapılan diğer bir çalışma olan FAIR-HF (Intravenous ferric carboxymaltose in iron deficient chronic heart failure patients with and without anaemia) 'de aynı sonuçlar elde edilmiştir. FAIR-HF çalışmasında; EF $\leq$ 45% olan hastalarda ferrik karboksimaltoz plasebo ile karşılaştırılmıştır. İntravenöz demir tedavisi alanlarda NYHA sınıfında, 6 dakika yürüme mesafesinde, yaşam kalitesinde ve hospitalizasyon sıklığında düzelme gözlenmiştir [53]. 2009 yılında açıklanan FAIR-HF çalışmasının sonuçları büyük yankı uyandırmış ve 2012 yılında Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 'Kalp Yetersizliği' kılavuzunda yerini almıştır [54].

Bir diğer önemli çalışma olan FERRIC-HF (Effect of Intravenous Iron Sucrose on Exercise Tolerance in Anemic and Nonanemic Patients with Symptomatic Chronic Heart Failure and Iron Deficiency); EF $\leq$ 35% olan hastalarda demir sükröz tedavisinin egzersiz kapasitesi üzerine etkisini araştırmıştır. Bu çalışmanın en önemli özelliği egzersiz kapasitesini pV02/kg gibi kantitatif bir yöntem ile değerlendirmiş olmasıdır [55].

Bu üç çalışmanın elde ettiği sonuçlar birbirini desteklemektedir. İntravenöz demir tedavisi, 6 dakika yürüme testinde mesafeyi arttırdığı, yaşam kalitesini iyileştirdiğini, NYHA sınıfını iyileştirdiğini ve hospitalizasyon sıklığını azalttığını kanıtlamaktadır. Bu tedavinin kardiyovasküler ölüm üzerine etkisi çalışmalarda gösterilememiştir.

Bahsedilen çalışmaların ve kalp yetersizliği hastalarında intravenöz demir replasmanı ile ilgili diğer çalışmaların (IRON-HF, EFFECT-HF) ana özellikleri **Tablo 5**'te verilmiştir [49, 55, 56].

Tablo 5.Kalp yetersizliğindedemir replasman tedavisini değerlendiren çalışmaların özeti

	FAIR-HF	CONFIRM-HF	FERRIC-HF	IRON-HF	EFFECT-HF
Semptom	NYHA II-III	NYHA II-III	NYHA II-III	NYHA II-IV	NYHA II-III
LV EF	≤ 45%	≤ 45%	≤35%	≤40%	≤ 45%
Hemoglob in	9.5-13.5 g/dL	< 15 g/dL		9-12 g/dL	< 15 g/dL
Ferritin	<100 ng/ml	<100 ng/ml	<100 ng/ml	< 500 ng/ml	<100 ng/ml
Demir preparatı	Ferrik karboksimaltoz	Ferrik karboksimaltoz	Demir sükröz	Demir sükröz	Ferrik karboksimaltoz
Yaşam kalitesi	Artış	Artış	Artış	-	-
NYHA sınıf	Artış	Artış	Artış	-	-

İntravöz demir replasman tedavisi de masum değildir. Preparatların içerisinde bulunan dekstran, anafilaktoid reaksiyon riski taşımaktadır. Bu sebeple günümüzde replasman tedavisinde demir sükröz ve ferik karboksimaltoz tercih edilmektedir. İntravenöz demir tedavisinin artmış bakteriyel enfeksiyon, oksidatif stres ve bulantı-kusma gibi olumsuz yanları da mevcuttur [57].

2.3 Strain Ekokardiyografi

2.3.1. Tanım ve Değerlendirme Yöntemleri

Kardiyovasküler hastalıklarda miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Sol ventrikül miyokardiyal fonksiyon değerlendirilmesinde günümüzde en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi ekokardiyografidir. Ejeksiyon fraksiyonu; sol ventrikül fonksiyonunu gösteren bir parametredir. EF ölçümü, sol ventrikül duvar hareketlerini analiz edebilse de değerlendirme subjektif yani kişiye bağlıdır. Ayrıca, miyokardın sadece radyal kontraktilitesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Halbuki, son dönemde geliştirilen deformasyon görüntüleme teknikleri ile miyokardın hem global hem de segmenter olarak fonksiyonları daha kapsamlı ve güvenilir olarak değerlendirilebilmektedir [58].

Normalde, sol ventrikül miyokardında uzun eksen boyunca en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilir. Bazalden apekse doğru gidildikçe doku hızları azalmaktadır. Aynı kalp siklusu içinde bazalden apekse doğru miyokard segmentlerinin hareketinin farklı hızlarda ve miktarlarda olması sonucunda LV kasılıp gevşerken deforme olmaktadır. Miyokardın deformasyonunu tanımlamak için ekokardiyografide strain terimi kullanılmaktadır. Strain, elastik bir cisme uygulanan yük neticesi cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir ve

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / \Delta L_0$$

formülü ile strain hesaplanır.

ε ; strain

L_0 ; miyokard segmentinin başlangıç uzunluğunu

L ; sistolik deformasyon sonrası miyokard segmentinin uzunluğunu

ΔL : uzunluk değişimini ifade etmektedir. Deformasyon miktarının birimi % olup, pozitif strain değerleri uzama ve kalınlaşma, negatif strain değerleri kısılma ve incelme şeklinde olan deformasyonu gösterir [59].

Strain hızı (SR, strain rate) ise bu segmentin deformasyon hızı olup birim zamanda oluşan strain değişimidir ve yüzde olarak ifade edilmektedir. Strain hızı ise;

$$\epsilon' = (\Delta L / L_0) / \Delta t = \Delta \epsilon / \Delta t$$

ile formüle edilir.

L_0 ; miyokard segmentinin başlangıç uzunluğunu

ΔL ; uzunluk değişimi

$\Delta \epsilon$; strain değişimini

Δt ; birim zamanı

ϵ' ; strain hızını tanımlar. Birimi s^{-1} olup yönü strain ile aynıdır (kısılma sırasında negatif, uzama sırasında pozitifdir) [58].

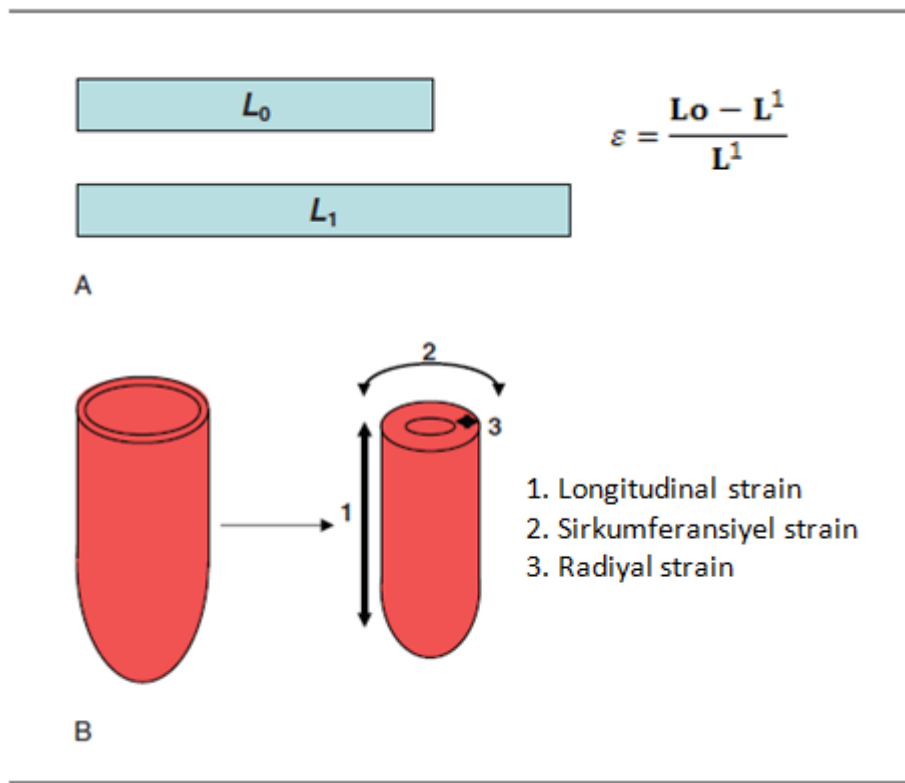
Strain tanımının detayına değinmeden önce kalbin fizyolojisini ve kasılma mekanizmasını ayırtısı ile bilmek gerekmektedir.

Sol ventrikül duvarı üç katmandan oluşmaktadır. LV'nin uzun aksı apeksden bazale kadar, radyal aksı perpendiculumundan epikardiyuma, sirkümferansiyal aksı ise perpendiculumdan radyal ve longitudinal yöne doğru ve saat yönünün tersine uzanmaktadır. Apeks saat yönünün tersine hareket eder. Kalbin bazali ilk önce saat yönünün tersine döner, sistolde ise saat yönünde döner. Konvansiyonel iki boyutlu ekokardiyografi ile sol ventrikül miyokardının sadece radyal kontraktilesi kısmen görüntülenebilirken, longitudinal ve sirkümferansiyel kontraktilesi incelenememektedir. Halbuki, radyal kontraktile henüz bozulmadan longitudinal ve sirkümferansiyel ekseninde kasılma bozukluğu gelişebilir. Haliyle konvansiyonel ekokardiyografi ile tespit edilemeyen sol ventrikül bölgesel fonksiyon bozukluğu strain görüntüleme tekniği ile erken evrede tespit edilebilir. Ayrıca, yarı otomatik ve

nicel bir yöntem olmasından dolayı daha az deneyimle daha doğru bilgi verdiği düşünülmektedir.

LV deformasyonunun dört ana tipi mevcuttur: longitudinal, radyal, sirküferansiyel ve rotasyonel.

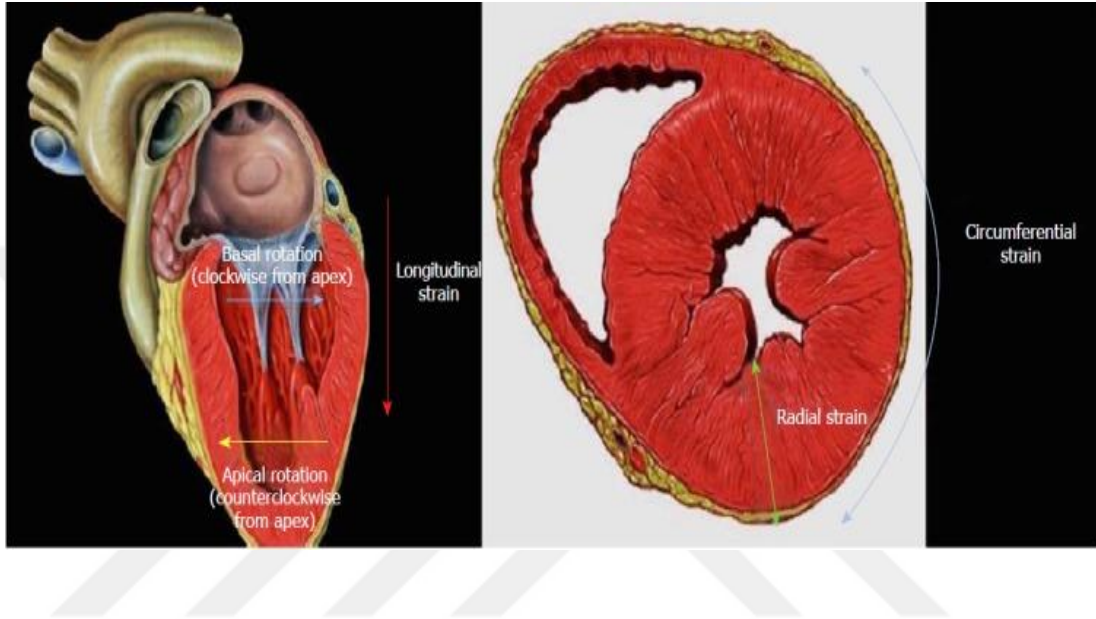
Strain ilk olarak 1973 tarihinde izole kalp kasında ve intakt kalplerde deformasyon olarak tanımlanmıştır [60]. Strain; miyokardiyal segmentin aktif ile pasif hareketinin kıyaslamasını yapmaktadır ve miyokardın kısılmasını prezente etmektedir. EF'den farklı olarak kontraksiyonun uzaysal üç farklı evresini incelemektedir [61]. Longitudinal strain (LS), sirküferansiyel strain (SS) ve radyal strain (RS) miyokard kontraksiyonunu global ve segmenter olarak değerlendirmektedir. Miyokardın longitudinal ve sirküferansiyel hareketi negatif straini, radyal hareket pozitif straini temsil etmektedir (Şekil 2 ve 3).



Şekil 2. (A) Deforme olan bir cismin basitçe şematize edildiği bu örnekte uzunlaşma kısılma görülmektedir. L_1 cismin başlangıçtaki uzunluğu, L_0

uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu, ϵ ise göreceli deformasyon (strain) miktarıdır. (B) Bir kalp siklusu boyunca miyokardın üç düzleminde oluşan deformasyonu görülmektedir [62].

Şekil 3'te sol ventrikülün longitudinal, sirküferansiyal ve radyal hareketi gösterilmiştir [63].



Şekil 3. Miyokard segmentinin longitudinal, radyal ve sirküferansiyel hareketi

Strain değerlendirilmesi, ekokardiyografi veya Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme ile yapılabilir [61]. Ekokardiyografik olarak strain incelemesi; doku doppler görüntüleme (tissue doppler imaging, TDI) veya benek takip metodu ile yapılabilmektedir. Miyokardiyal deformasyonun ekokardiyografi ile ilk değerlendirilmesi TDI yöntemi ile yapılmıştır. Bu yöntem; bilinen iki nokta arasındaki mesafe ve velositenin ölçümü prensibine dayalıdır. Bir bölgenin velosite gradiyenti aynı zamanda uzunluk değişiminin zamansal parametresinin yansıması olması sebebiyle, iki bölge velosite değeri ile strain ölçümü yapılabilmektedir [64].

Tissue doppler imaging (TDI) ile benek takip strain (BTS) karşılaştırıldığında, inter ve intra gözlemci (observer) değişkenliğinin (varyabilite) BTS'de daha az olduğu gösterilmiştir [64]. TDI ile yapılan strain analizi açı bağımlıdır, ufak açı

değişikliği sonuçlarda önemli farklılıklara neden olabilmektedir. BTS yönteminin en büyük avantajıaçıdan bağımsız olması ve translasyonel hareketlerden daha az etkilenmesidir. Ayrıca, miyokardın sadece longitudinal değil, sirküferansiyal ve radyal fonksiyonlarının da belirlenmesine imkan sağlamaktadır [65]. Benek takip yöntemi daha kolay uygulanan, bundan dolayı daha az deneyimle bile doğru sonuçlar alınmasına müsaade eden, nispeten daha yeni olan görüntüleme metodudur. **Tablo 6**'da TDI strain ile BTS özelliklerinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 6. TDI strain ve benek takip strain karşılaştırılması

	TDI strain	BTS
Zamansal çözünürlük	Çok iyi	İyi
Strain	Longitudinal ve radyal	Hepsi
Frame rate	Yüksek	Orta
Üç boyutlugörüntüleme	Yok	Var
Maliyet	Ucuz	Ucuz
Ulaşılabilirlik	Kolay	Kolay
Artefakt	İyi	Daha iyi
Gözlemci değişkenliği	Hassas	İyi

2.3.2. Benek Takip Ekokardiyografi

Benek takip strain ekokardiyografi görüntü kalitesinin yeterli olması durumunda miyokardiyal deformasyonun kantitatif değerlendirilmesinde en çok tercih edilen yöntemdir [61]. Miyokard dijital görüntüleri beneklerden oluşmaktadır. Her bir beneğin geometrik yer değişimi görüntüden görüntüye (frame to frame) takip edilebilmekte veduvarın kalınlaşma ve kısalma hareketi değerlendirilmekte, sonunda strain değeri oluşmaktadır. BTS iki veya üç boyutlu görüntüler üzerinde uygulanabilmektedir. İki boyutlu (2B) BTS değerlerinin sağlıklı olması için çoklu ve kaliteli görüntü şartı gerekmektedir. 2B ile karşılaştırıldığında, üç boyutlu (3B) BTS’de tek bir apikal görüntünün yeterli olması avantajdır. 3B strainin de kendine göre zorlukları vardır. Nefes-tutma tekniği ve çoklu atım (multibeat) görüntülemenin uyum içerisinde yapılması gerekmektedir. 2B BTS ekokardiyografide optimal frame hızı 40-70 frame/saniye iken, 3B’da 20-55 frame/saniyedir [66]. **Tablo 7**’de 2B ile 3B benek takip strain ekokardiyografi karşılaştırılmasının özeti mevcuttur.

Tablo 7.2B ile 3B benek takip strain ekokardiyografi karşılaştırılması

	2B BTS	3B BTS
Uzaysal çözünürlük	0.2-0.3 mm	0.4-0.5 mm
Zamansal çözünürlük	40-70 frame/sn	20-50 frame/sn
Avantaj	• Kolay ve ulaşılabilir • Yüksek zamansal ve uzaysal çözünürlük	• Foreshortening az • Sirküferansiyal strainde üstün • Tek görüntüyeterli
Dezavantaj	• Foreshortening • Radyal ve sirküferansiyel strainde zayıf	• Çözünürlük daha az • Ulaşılabilirliği zor

Benek takip strain görüntülemeye yüksek kalite görüntülerin alınması oldukça önemlidir. Optimal gain ayarı sonrası; nefes-tutma tekniği, endokardiyal ve epikardiyal sınırların değerlendirilmesi için uygulanmalıdır.

Düşük frame hızıyla değerlendirme yapıldığında, zamansal çözünürlük azalır ve böylece sağlıklı strain ölçümüne sebep olabilir. Tersine frame hızı değerinin çok yüksek olması (>100) ise miyokard ve benek takibini güçleştireceği için suboptimal sonuç verebilmektedir [66].

En sık kullanılan parametre longitudinal strain olup sol ventrikülün tüm bölgelerinde %20 olması beklenir. Global strain, LV fonksiyonunun global olarak

ölçülmesidir. Global longitudinal strain (GLS), üç apikal pencereden alınan görüntülerin (apikal dört, üç ve iki boşluk) kombinasyonunun ortalaması alınarak elde edilir [67]. Global sirküferansiyel strain (GSS) ve global radyal strain (GRS) incelemesi ise parasternal kısa eksen penceresinden yapılmaktadır.

2.3.3. Normal Strain Değerleri ve Prognoz

Strain değerlendirilmesinde kullanılacak yöntem (Ekokardiyografi, MR görüntüleme) kullanıcının deneyimine, kullanılacak olan yazılıma, deformasyonun hangi kardiyak patolojide kullanılacağına kadar birçok parametreye göre değişmektedir. **Tablo 8**'de gösterildiği üzere, farklı modalitelere göre strainin normal değer sınırları değişkenlik göstermektedir [61]. Straini etkileyen diğer olası faktörler ise hasta ile ilişkili (yaş, cinsiyet, ırk) ve hemodinamik parametrelerdir (kalp hızı, kan basıncı) [68].

Tablo 8. Yazılımlara göre normal GLS değerleri

Firma	Yazılım	Ortalama GLS değeri
General Electric (GE)	EchoPAC BT 12	-21.2% - -21.5%
	EchoPAC 110.1.3	-21.3%
Philips	QLAB 7.1	-18.9%
Toshiba	Ultra Extend	-19.9%
Siemens	VVI	-17.3% - -19.8%
Esaote	Mylab 50	-19.5%

Sağlıklı popülasyonda yapılan bir metanalizde, GLS değeri %-15.9 - -22.1 arasında saptanmıştır. Normal GLS sınır değerlerinin değişkenlik göstermesinin birçok sebebi vardır (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, frame rate gibi). Ortalama kan

basıncı değeri bağımsız olarak yüksek GLS ile ilgili bulunmuştur [69]. NORRE (Normal Reference Ranges for Echocardiography) çalışması; 549 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışma olup bu çalışmada sağlıklı bireylerde GLS değeri $\% -22.5 \pm 2.7$ olarak ölçülmüştür. GLS değerinin kadın cinsiyetinde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Taranan hastalardaki en düşük GLS erkeklerde $\% -16.7$, kadınlarda $\% -17.8$ bulunmuştur. Kadınlarda GLS'nin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir. Ortalama GSS değeri $\% -31.9 \pm 4.5$ ve ortalama GRS değeri $\% 37.4 \pm 8.4$ olarak bulunmuştur [70].

Yapılan çalışmalarda, inme ve miyokard enfarktüs gibi vasküler olaylarda, yeni gelişimli atriyal fibrilasyonda düşük GLS değerinin güçlü bir mortalite prediktörü olduğu gösterilmiştir. Ek olarak koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği ve kardiyomiyopatiler için de prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. LV EF ile karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda GLS'nin mortalite öngörüsünde üstün olduğu görülmüştür [71].

Yüksek riski gösteren net bir GLS değeri yoktur. Yapılan çalışmalarda korunmuş EF'si olan hastalarda GLS değeri $\% -(12-14)$ altında olanlarda ciddi sistolik disfonksiyon gelişebileceği düşünülmektedir [72].

Kemoterapi tedavisi alan, kronik nefropati ve diabetes mellitus tanısı olan hastalarda yine GLS ölçümünün erken LV disfonksiyon saptanmasında kullanılabilecek bir yöntem olduğu yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır [73].

2.3.4. Strain Ekokardiyografi Endikasyonları

Strain ekokardiyografinin **Tablo 9'** da gösterildiği üzere koroner arter hastalığı, viabilite, kardiyomiyopatiler, aritmiler, kapak hastalıkları ve kemoterapi kardiyomiyopatisi gibi birçok kardiyak patolojide kullanım endikasyonu mevcuttur.

Tablo 9. Strain ekokardiyografi endikasyonları

Endikasyonlar
Koroner arter hastalığı
Kardiyomiyopati
Kalp yetersizliği
Kemoterapi ile indüklenmiş disfonksiyon
Dissenkronizasyon tedavisi
Kapak hastalıkları
Diyastolik disfonksiyon
Atrial fibrilasyon
LV hipertrofisi
Pulmoner hipertansiyon
Sarkoidoz

Strain ekokardiyografinin en çok kullanıldığı alan koroner arter hastalığıdır. TDI strain veya BTS değerlendirilmesi iskemi varlığını yakalayabilir. İskemik alanın genişliğinin, skarın transmural veya non-transmural ayrımının strain ekokardiyografi ile tespit edilebileceğine dair veriler mevcuttur. Miyokardiyal iskemi esnasında strain ve SR düşer [65]. Yapılan çalışmalarda dobutamin stres ekokardiyografi esnasında bakılan GLS'nin koroner arter hastalığı tanısında %75-100 oranında güvenilir olduğu gösterilmiştir [67].

Strain ekokardiyografinin ikinci sıklıkta kullanımı kardiyomiyopatilerdir. Amiloidoz, hipertrofik kardiyomiyopati ve dilate kardiyomiyopati gibi kardiyomiyopati değerlendirilmesinde ve prognoz tespitinde strain ekokardiyografinin rolü oldukça önemlidir [68].

Miyokardiyal instersistiyumda amiloid fiberlerinin depozisyonu kardiyak amiloid olarak tanımlanmaktadır. Konvansiyonel 2B ekokardiyografide biventriküler duvar kalınlaşması, interatriyal septum infiltrasyonu, biatriyal genişleme, perikardiyal

effüzyon kardiyak amiloid için tipik görüntülerdir. Amiloid’de son döneme kadar LV EF’si korunur. Strain değerlendirilmesi ile subklinik kardiyak amiloid hastaları yakalanabilir. Başka bir deyiş ile strainin subklinik bir LV disfonksiyonu yakalama hassasiyeti yüksektir [59].

Hipertrofik kardiyomiyopati (KMP) kardiyak sarkomer protein anomalitesinden kaynaklanan ve LV duvar kalınlaşması ile karakterize bir hastalıktır. Tanısı klinik prezentasyon, elektrokardiyografi (EKG) ve konvansiyonel ekokardiyografi kombinasyonu ile konulur. Hipertrofik KMP hastalarında EF korunmaktadır. Strain ile değerlendirildiğinde ise longitudinal strain değerinin bu hastalarda düşük olduğu gösterilmiştir [74]. Duvar kalınlaşması ile seyreden diğer patolojiden (valvüler kapak hastalığı, hipertansiyon, atlet kalbi, kardiyak amiloidoz, Fabry hastalığı gibi) ayrımı zordur. Atlet kalbi ile karşılaştırıldığında hipertrofik KMP’de diastolik strain değerlerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak; LV hipertrofisi etiolojisinde strain yol gösterici bir görüntüleme yöntemidir.

Son dönemlerde kemoterapi alan hastalarda strain çalışmaları ilgi görmektedir. Bu hasta popülasyonunda, EF yerine GLS takibinin daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Kemoterapi alan hastalarda bazal GLS değerine göre, $>15\%$ ’ lik bir düşüş subklinik LV disfonksiyonu göstermede oldukça hassastır. Yüzde sekizin altında bir GLS düşüşü ise anlamsız olarak kabul edilmektedir [73].

Başka bir endikasyon olan kapak hastalıklarında (aort stenozu, aort yetmezliği, mitral yetmezliği gibi) miyokardiyal fonksiyon değerlendirilmesinde strain görüntülemenin önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [75].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınan çalışma Vaka-Kontrol çalışması olarak tasarlandı. Hasta ve gönüllülerden çalışmaya katılım için sözlü ve yazılı onam alındı.

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Şubat 2018 -Şubat 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci ve İbn-iSina Hastaneleri Hematoloji ve Kardiyoloji polikliniklerine başvuran, 18 yaş ve üzerinde, hafif-orta ciddiyette demir eksikliği anemisi tanısı olan 72 hasta ve 38 sağlıklıanemisi bulunmayan gönüllü dahil edildi.

Çalışmaya;

- Katılmaya onay vermeyen
- Koroner arter hastalığı tanısı olan
- Diabetes Mellitus tanısı olan
- Hipertansiyon tanısı olan
- Kronik böbrek hastalığı tanısı olan
- Malignite tanısı olan
- Bilinen kalp kapak hastalığı tanısı olan
- Kalp yetersizliği tanısı olan
- Ek komorbid hastalığı olan
- Düzenli ilaç kullanımı olan
- Demir eksikliği anemisi dışında başka sebeplerle anemisi olan hastalar (Talasemi, Orak hücre anemisi, Mikroanjyopatik hemolitik anemiler, Hemoglobinopatiler, Hematolojik maligniteler, Kronik hastalık anemisi)
- Hemoglobin değeri 7gr/dL altında olup, anemiye sekonder hemodinamik instabilitesi olan hastalar

- Ekokardiyografik değerlendirme ve strain analizi için görüntü kalitesi yetersiz olanlar

dahil edilmedi.

3.3. Kan Sonuçları ve Epidemiyolojik Veriler

Çalışmaya katılan DEA tanılı hastaların yaş, cinsiyet, anemi süresi ve vitalleri veri kayıt formuna işlendi. Ardından hastaların hemogram değerleri [hemoglobin, hematokrit, ortalama hücre hacmi -Mean Corpuscular Volume (MCV), ortalama hücre hemoglobini-Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu-Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC),eritrosit dağılım genişliği-Red Cell Distribution Width (RDW) ve eritrosit sayısı- Red Blood Cell (RBC)] ve demir parametreleri [ferritin, transferrin satürasyonu, serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK)] incelendi ve kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda, DEA tanısı için şu tanı kriterleri kullanıldı [76];

1. Kadınlarda Hb < 12 g/dL, erkeklerde Hb < 13 g/dL
2. Kadınlarda hematokrit < %35, erkeklerde < %39
3. Serum demir düzeyi kadınlarda <50 µg/dL, erkeklerde < 65 µg/dL
4. Transferin satürasyonu < %10
5. Serum ferritin düzeyi kadınlarda < 10 ng /dL, erkeklerde <20 ng/dL

Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı kişilerin, yaş ve cinsiyet gibi epidemiyolojik verileri ve vitalleri kaydedildi. Hematoloji poliklinikten istenilen normal sınırlarda bulunan hemogram ve demir parametreleri de veri kayıt formuna eklendi.

Demir parametreleri, anemi hastalarında Hematoloji polikliniği tarafından rutin istenilen tetkikler olduğundan çalışma için herhangi bir ek bütçe ayrılmadı.

3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

3.4.1. Konvansiyonel Ölçümler

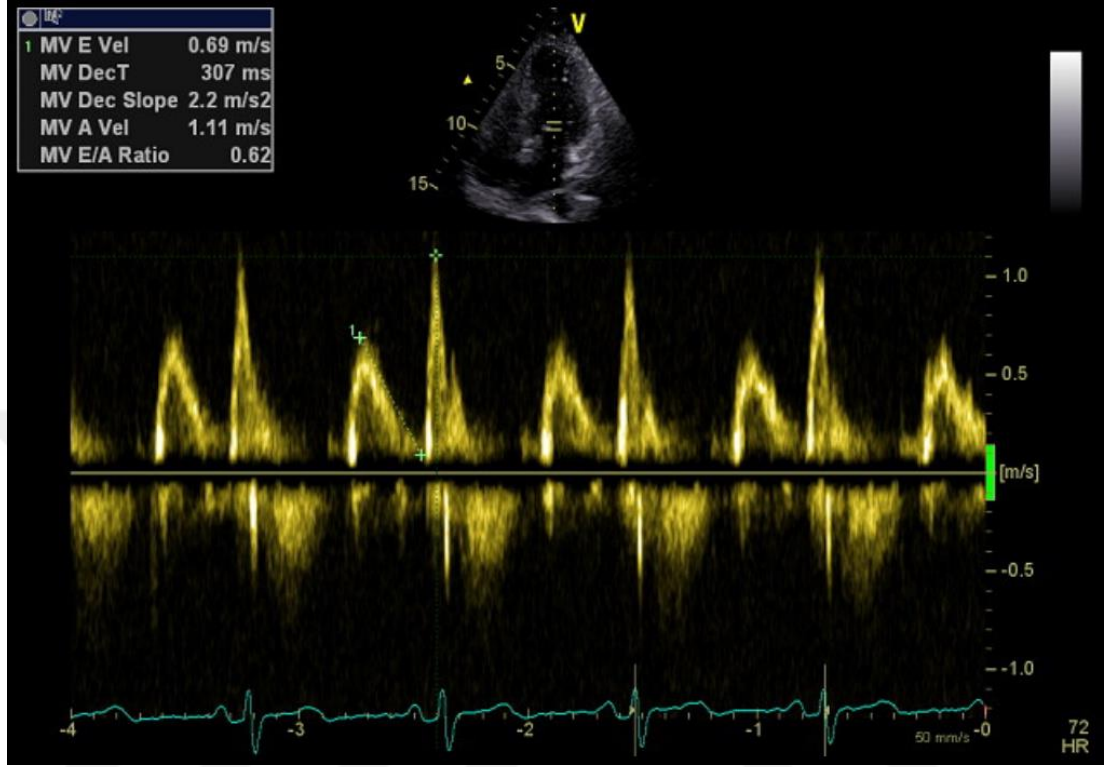
Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki bireylere sol lateral dekübitus pozisyonunda GE LOGIQ E9 XD Clear cihazı ile, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Cemiyet'i kılavuzlarınca belirlenen şekilde ekokardiyografik değerlendirme yapıldı [77]. Sol lateral dekübit pozisyonunda, parasternal uzun eksen kesitinde, M-Mod ile aort çapı ve sol atrium çapı değerlendirildi. Mitral kapağın altındaki kordalar seviyesinde ise M-mod yardımı ile sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu çapları, diastol sonunda interventriküler septum ve LV posterior duvar kalınlığı ölçüldü. Apikal dört boşluk M-mod görüntüleri kullanılarak, triküspid annüler düzlem sistolik yer değiştirme (TAPSE) ölçümü yapıldı. Yine aynı pencereden elde edilen görüntüler kullanılarak, triküspit yetmezlik akımı üzerinden, CW Doppler yardımıyla, modifiye Bernoulli denklemine göre sistolik pulmoner arter basıncı (PAB) hesaplandı. Triküspit yetmezliğinin pik hızı olan V değerinin karesinin dört ile çarpımına sağ atrium basıncının eklenmesi ile sistolik pulmoner arter basıncı hesaplanmıştır. Sistolik pulmoner arter basıncı: $4V^2 + \text{sağ atriyum basıncı}$. Subkostal görüntüler kullanılarak, vena cava inferior'un (VCI) çapı ve solunumla olan değişkenliği değerlendirilerek eklenecek sağ atriyum basıncı tahmin edildi. Devereux formülü $[0.8\{1.04[(LVEDD + IVSd + PWD]^3 - LVEDD^3)\} + 0.6]$ kullanılarak sol ventrikül kütlesi hesaplandı ve vücut yüzey alanına oranlanarak da sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) bulundu ve kaydedildi [78].

Transmitral akım hızları, diyastol boyunca uzanan mitral yaprakçıkların uçlarına gelen noktanın 1 cm üstündeki alandan pulse Doppler yardımıyla apikal dört boşluk pencereden değerlendirildi.

Transmitral akım değişkenleri:

1. Mitral akım erken diastolik doluş zirve hızı (E)
2. Mitral akım atriyal kontraksiyondaki geç doluş hızı (A)
3. E/A oranı
4. Deselerasyonu zamanı (DZ)

Olarak kayıt edildi (Şekil 4).



Şekil 4. Mitral akım değişkenlerinin değerlendirilmesi

Apikal dört boşluk pencereden; gain ayarı yapıldıktan sonra Doku Doppler değerlendirilmesi yapıldı. Septal, lateral ve triküspit lateral duvar sistolik velosite (S'), erken (E') ve geç (A') diastolik velositeleri ölçüldü.

3.4.2. Ejeksiyon Fraksiyonu Değerlendirilmesi

İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Ejeksiyon Fraksiyon Ölçümü

Modifiye Simpson metodu ile apikal dört ve iki boşluk pencereden EF hesaplandı. Bütün ölçümler ardışık üç siklusta yapıldı ve bunların ortalamaları kaydedildi.

Üç Boyutlu Ekokardiyografi ile Ejeksiyon Fraksiyon Ölçümü

Hastalardan GE LOGIQ E9 XD Clear cihazına ait üç boyutlu prob aracılığı ile görüntü kayıtları alındı. Cihazın EKG elektrodları ile hastalar monitorize edildi. Ekspiryum sonunda nefeslerini tutacak şekilde dört-beş kardiyak atım (multibeat) boyunca apikal dört, üç ve iki boşluk pencereden görüntüler elde edildi. EchoPAC (GE Healthcare) yazılımı ile off-line olarak LV diyastol sonu hacim ve sistol sonu hacim belirlendi. LV anterior, inferior, lateral, septum ve LV apeksi olmak üzere 5 adet referans noktası belirlendi. Otomatik olarak her bir frame için ayrı ayrı LV endokard sınırı çizildi. Manuel olarak düzeltmeler yapıldıktan sonra yazılım aracılığı ile üç boyutlu LV EF değeri elde edildi.

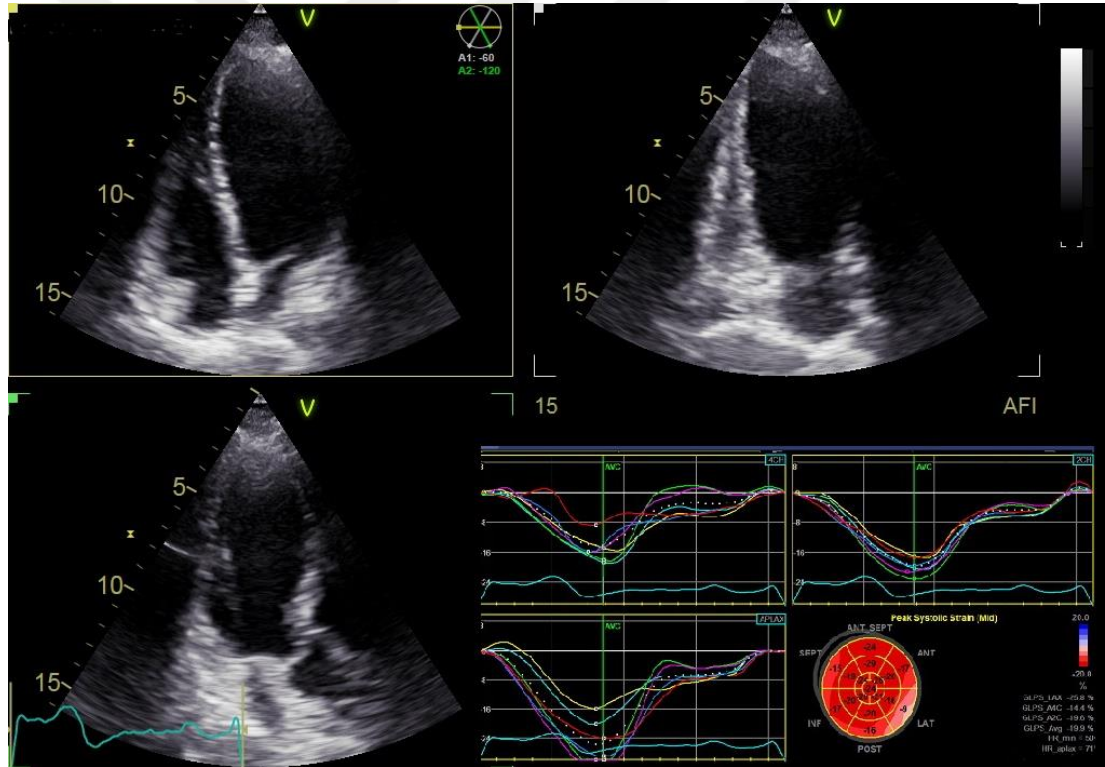
3.4.3. Benek Takip Ekokardiyografik Değerlendirme

İki Boyutlu Ekokardiyografi ile Sol Ventrikül Benek Takip Strain Analizi:

Global longitudinal strain değeri, 2B ekokardiyografi ile benek takip yöntemi aracılığı ile ölçüldü. 60-80 Hz frekansında, apikal dört-üç ve iki boşluk görüntüleri ardışık üç kardiyak atım (multibeat) boyunca kaydedildi. Miyokard dokusu dışı artefaktlardan kaçınıldı ve sağlıklı strain ölçümü için optimal görüntü elde edilmeye çalışıldı. Bu görüntüler benek-takip sistemine dayalı strain analizi yapan özel bir yazılım olan EchoPAC ile off-line olarak değerlendirildi.

Görüntü kalitesi yetersiz olanlar incelemeye alınmadı. Ölçümler yapılır iken; segmentlerin endokard sınırları manuel olarak çizildikten sonra program yardımıyla epikardiyal sınır oluşturuldu. LV duvarının tüm kalınlığı ROI denilen ilgilenilen özel alana dahil olduysa çizim program tarafından onaylandı. Program tarafından endokard

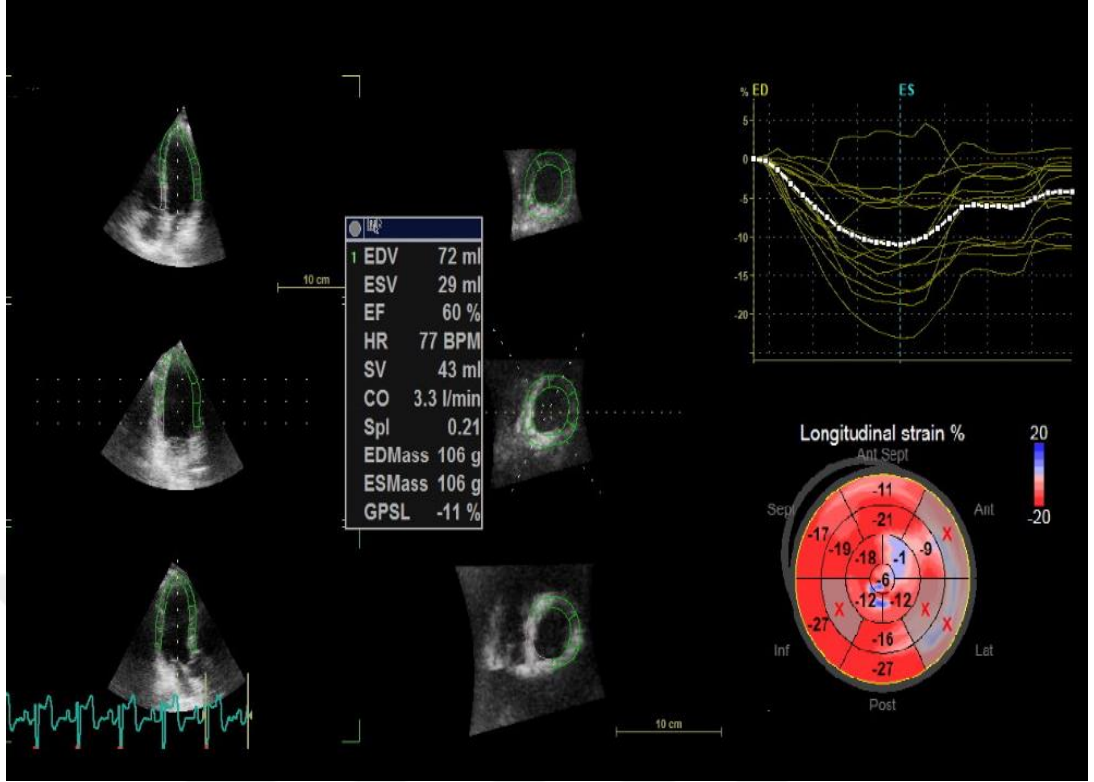
sınırının tayin edilemediğinde observer (gözlemci) endokard sınırını tekrar belirlemek için uyarıldı. Her bir ölçüm üç kez tekrarlandı ve elde edilen verilerin ortalaması çalışmada kullanıldı. Apikal dört boşluk görüntülerden septal ve lateral duvar, üç boşluk görüntülerden posterior ve anteroseptal duvar, iki boşluk görüntülerden inferior ve anterior duvar değerlendirilecek şekilde görüntüler iki duvara bölündü. Her bir duvar apikal, orta ve bazal olacak şekilde üç segmente ayrıldı. Yazılım yardımıyla görüntüler toplamda 18 segmente bölündü. Her segment için elde edilen pik sistolik değer, pik longitudinal strain olarak belirlendi. Global longitudinal strain (GLS) ise 18 segmentten elde edilen pik sistolik strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi (Şekil 5).



Şekil 5. Sol ventrikülün iki boyutlu ekokardiyografi ile global longitudinal strain analizi

Üç Boyutlu Ekokardiyografi ile Sol Ventrikül Benek Takip Strain Analizi:

Elektrokardiyografi monitorizasyonu sonrası 3B prob kullanılarak üç boyutlu ekokardiyografik görüntüler elde edildi. Nefes tutma tekniği ile eş zamanlı olarak ardışık 4-6 vuruşlu görüntü kesitleri (multibeam) alındı. Optimal görüntü kalitesi için frame hızı en az 25 görüntü/sn olacak şekilde görüntüler kaydedildi. Görüntüler off-line olarak EchoPAC yazılımı aracılığı ile değerlendirildi. Yazılım yardımıyla LV kavitesinin en büyük olduğu diyastol sonu, kavitenin en küçük olduğu sistol sonu belirlendi. Hem sistol hemde diyastol sonu dönemde sol ventrikül apeks ve mitral anülüs bölgesi işaretlendi ve uzun ekseninin endokardiyal sınırı belirlendi. Endokardiyal sınırlar program tarafından yetersiz tayin edildiğinde ise observer (gözlemci) tarafından manuel olarak düzeltildi. Endokardiyal sınır tamamlandıktan sonra LV hacmi, ejeksiyon fraksiyonu ve strain parametreleri yazılım ile otomatik olarak elde edildi. İki boyutlu strain ekokardiyografide olduğu gibi miyokard 18 segmente bölündü. Her segment için elde edilen pik sistolik değer, pik longitudinal strain olarak belirlendi. Global longitudinal strain (GLS) ise 18 segmentten elde edilen pik sistolik strain değerlerinin ortalaması alınarak elde edildi (**Şekil 6**).



Şekil 6. Sol ventrikülün üç boyutlu ekokardiyografi ile global longitudinal strain analizi

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 24 ile yapılmış ve sonuçlar %95 güven düzeyinde değerlendirilmiştir. Çalışmada hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testikullanıldı. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma ve medyan değerleri verilmiştir. Hasta gruplarındaki nicel değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. *P* değeri <0.05 olduğunda fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 21-62 (ortalama yaş 37,8) arasında 3'ü (%4,2) erkek, 69'u (%95,8) kadın olmak üzere toplamda 72 anemi hastası dahil edildi. Kontrol grubuna yaşları 19-61 (ortalama yaş 43,3) arasında olan, 2'si (%5,3) erkek, 36'sı (%94,7) kadın olmak üzere toplamda 38 sağlıklı gönüllü birey alındı.

Hasta popülasyonunun anemi süreleri ortalama 18,9 ay (1-120 ay) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun ortalama kalp hızı, vücut kitle indeksi (VKI), ortalama sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) değerlerini içeren demografik özellikleri **Tablo 10**'da verilmiştir. Çalışma grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri kıyaslandığında ortalama yaşın iki grup arasındaki farkı anlamlı idi ($p=0.03$). Yaş dışındaki diğer demografik özelliklerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 10. Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

	Hasta (n=72)	Kontrol (n=38)
Yaş	37,82 ± 9,98	43,34 ± 8,26
Cinsiyet (kadın/erkek)	69/3	36/2
DEA süresi (ay)	18,9±23,1	-
Kalp hızı (atım/dk)	85 ± 10	79 ± 9
VKI (kg/m ²)	24,2 ± 2,5	25,6 ± 2,9
SKB (mmHg)	113 ± 9	121 ± 7
DKB (mmHg)	79 ± 5	83 ± 8

Kısaltmalar: DEA, demir eksikliği anemisi; VKI, vücut kitle indeksi; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun anemi parametreleri kıyaslanmıştır. Hasta grubunun ortalama hemoglobin değeri 9,82 g/dL iken, kontrol grubunun Hb değeri 13,44 g/dL'dir. Hastaların ortalama ferritin değeri 12,12 ng/dL

hespalandırılmıştır. Kontrol grubunda ise ferritin değeri 29,26 ng/dL olarak bulunmuştur. **Tablo 11**'de hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma popülasyonunun laboratuvar parametreleri

	Hasta (n= 72)	Kontrol (n=38)	p
Hemoglobin (g/dL)	9,82 ± 1,55	13,44 ±1,07	<0.001
Hematokrit (%)	32,51± 5,21	51,13 ±6,03	<0.001
MCV (fL)	72,50 ± 12,01	83,92 ± 14,10	<0.001
MCH (pg/cell)	21,62 ± 4,50	28,01 ± 2,05	<0.001
MCHC (g/dL)	33,04 ± 32,12	32,44 ± 1,16	<0.001
RDW (%)	17,74 ± 17,74	14,10 ± 2,03	<0.001
RBC (x10¹²/L)	4,50 ± 0,54	4,78 ± 0,33	0.003
Ferritin (ng /dL)	12,12 ± 27,68	29,26 ± 32,83	<0.001
Serum Demiri (µg/dL)	40,26 ± 59,46	75,14 ± 36,38	<0.001
TDBK (µg/dL)	410,60 ± 87,00	370,26 ± 56,05	<0.001
Transferrinsatürasyonu (%)	9,96 ± 13,17	23,57 ±1 8,06	<0.001

Kısaltmalar: MCV, Mean Corpuscular Volume (Ortalama hücre hacmi); MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama hücre hemoglobini); MCHC,Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu); RDW, Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği); RBC, Red Blood Cell (eritrosit); TDBK, total demir bağlama kapasitesi.

Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldı. **Tablo 12**'de genel ekokardiyografik ölçümler olan aort çapı, sol atrium çapı, LV diyastol sonu çap (DSC), LV sistol sonu çap (SSÇ), interventriküler septum kalınlığı (IVS), LV posterior duvar kalınlığı (PW), pulmoner arter basıncı (PAB), triküspit

kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesinin (TAPSE) ve sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hasta ve kontrol grubu için ortalama değerleri verilmiştir. Hasta grubunun kontrol grubu ile kıyasla aort çapı istatistiksel olarak daha küçük elde edilmiştir ($p=0.035$). Diyastolik parametreler olan; Mitral E, Mitral A, E/A oranı ve deselerasyon zamanı açısından karşılaştırılan gruplarda E/A istatistiksel olarak anlamlı çıkmış olsa da, her iki grubun ortalama E/A değerleri 0.8'in üzerinde ölçülmüştür. Her iki grubun diyastolik parametreleri **Tablo 12**'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu doku doppler parametreleri açısından da karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun Lateral A' ($p = 0.001$) dalgası değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. **Tablo12**'de hasta ve kontrol grubunun Doku Doppler parametrelerinin ortalama değerleri ve karşılaştırılması özetlenmiştir.

Tablo 12. Çalışma popülasyonunun ekokardiyografik parametreleri

	Hasta (n= 72)	Kontrol (n=38)	<i>p</i>
<i>Genelekokardiyografik ölçümler</i>			
Aort çapı (cm)	2,83 ± 0,83	2,93 ± 0,25	0.035
Sol atrium çapı(cm)	3,39 ± 0,39	3,5 ± 0,37	0.059
DSÇ (cm)	5,16 ± 0,25	4,56 ± 0,38	0.960
SSÇ (cm)	3,30 ± 0,56	2,84 ± 0,43	0.297
IVS (cm)	1,00 ± 0,10	0,92 ± 0,28	0.129
PW (cm)	0,90 ± 0,14	0,93 ± 0,11	0.359
PAB (mm Hg)	24,05 ± 3,70	24,96 ± 5,88	0.106
TAPSE (mm)	25,13 ± 4,15	24,52 ± 2,87	0.361

LVMI (g/m²)	84,0 ± 5,20	79,3± 6,30	0.255
<i>Diyastolik parametreler</i>			
Mitral E (cm/sn)	84,86 ± 18,55	79,78 ± 13,16	0.186
Mitral A (cm/sn)	63,98 ± 15,44	67,06 ± 18,64	0.163
E/A	1.38 ± 0.38	1.60 ± 2.32	0.045
DZ (msn)	194,74 ± 37,98	202,35 ± 48,71	0.534
<i>Doku Doppler parametreleri</i>			
Lateral E'(cm/sn)	14,14 ± 3,98	13,85 ± 3,58	0.667
Lateral A'(cm/sn)	8,98 ± 2,00	11,32 ± 3,60	0.001
Lateral S (cm/sn)	9,79 ± 2,66	10,00 ± 2,63	0.539
Septal E' (cm/sn)	11,73 ± 2,43	11,38 ± 2,56	0.608
Septal A' (cm/sn)	9,00 ± 2,10	9,82 ± 2,71	0.185
<i>Ejeksiyon Fraksiyonu ve Global Longitudinal Strain parametreleri</i>			
2B EF (%)	64,73 ± 5,28	65,62 ± 4,82	0.360
3B EF (%)	58,52 ± 6,25	60,89 ± 5,06	0.038
2B GLS (%)	-21,08 ± 3,63	-20,15 ± 3,19	0.241
3B GLS (%)	-15,29 ± 5,16	-14,38 ± 4,83	0.423

Kısaltmalar: DSC, diastol sonu çap; SSC, sistol sonu çap; IVS, interventriküler septum; PW, posterior duvar; PAB, pulmoner arter basıncı; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion (triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi), LVMI, sol ventrikül kütle indeksi; DZ, deselerasyon zamanı; 2B EF, iki boyutlu

ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 3B EF, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 2B GLS, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain; 3B GLS, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain

Çalışmada hasta grubunun ortalama 2B EF değeri %64,7, 3B EF %58,52, 2B GLS -21,08 % ve 3B GLS -15,29% olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise 2B EF %65,6, 3B EF % 60,89, 2B GLS -20,15% ve 3B GLS -14,38% olarak ölçüldü.

Anemi ciddiyetine bakılmaksızın totalde anemik hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 3B EF değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.038$). Ancak 2B ve 3B GLS değeri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. **Tablo 12'**de hasta ve kontrol grubunun EF ve GLS değerleri gösterilmiştir.

Hastalar hemoglobin değerlerine göre orta (7-9 g/dL) ve hafif ($\geq 9-12$ g/dL) ciddiyette anemi olacak şekilde iki ayrı gruba ayrıldı ve sırasıyla Grup A ve Grup B olarak adlandırıldı. Kontrol grubunun Hb değeri ≥ 12 g/dL olup, Grup C olarak isimlendirildi. Grup A; 19 hastadan (%26,4) oluşmakta olup, ortalama Hb değeri 7,6 g/dL olarak hesaplandı. Grup B ise 53 (%73,6) hastadan oluşmaktadır ve ortalama Hb değeri 11,3 g/dL olarak ölçüldü. Grup C'nin ortalama Hb değeri 13,8 g/dL olarak hesaplandı. **Tablo 13'**te bahsedilen grupların dağılımı özetlendi.

Tablo 13.Hemoglobin değerine göre yapılan gruplandırma, grupların dağılımı ve ortalama hemoglobin değerleri

	Hemoglobin (g/dL) (ortalama değer/ Hb aralığı)	Hasta sayısı/ yüzdesi
Grup A (orta derecede anemi)	7,6 (7-9)	19 (26,4%)
Grup B (hafif derecede anemi)	11,3 ($\geq$ 9-12)	53 (73,6%)
Grup C (kontrol)	13,8($\geq$ 12)	38

Anemi ciddiyetine göre olan grupların (Grup A ve B) ve kontrol grubunun (Grup C) ekokardiyografik parametrelerinin ortalaması, standart sapması ve gruplar arasındaki karşılaştırma **Tablo 14**'te verilmiştir. Gruplar arasında genel ekokardiyografik ve mitral diyastolik parametreler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar Doku Doppler parametreleri açısından da kıyaslanmıştır. Gruplar arasında Lateral A'dalga hızı kontrol grubuna kıyasla her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıdaha düşük bulunmuştur ($p=0.015$) (**Tablo 14**).

Tablo 14.Anemi gruplarının ve kontrol grubunun ekokardiyografik parametreleri

	Grup A	Grup B	Grup C	p
<i>Genel ekokardiyografik ölçümler</i>				
Aort çapı (cm)	2,79 ± 0,22	2,85 ± 0,25	2,93 ± 0,27	0.110
Sol atrium çapı (cm)	3,36 ± 0,52	3,44 ± 0,46	3,49 ± 0,34	0.435
DSÇ (cm)	4,63 ± 0,38	5,37 ± 0,24	4,56 ± 0,38	0.696
SSÇ (cm)	2,96 ± 0,37	3,43 ± 0,23	2,86 ± 0,43	0.355
IVS (cm)	1,00 ± 0,00	1,00 ± 0,00	0,92 ± 0,28	0.315
PW (cm)	0,92 ± 0,06	0,89 ± 0,16	0,94 ± 0,11	0.393
PAB (mm Hg)	23,93 ± 4,46	24,66 ± 3,76	24,41 ± 5,71	0.526
TAPSE (cm)	25,78 ± 4,12	24,73 ± 4,21	24,64 ± 2,83	0.753
LVMI (g/m ²)	82 ± 3,10	86 ± 1,10	80 ± 4,30	0.452
<i>Diyastolik parametreler</i>				
Mitral E (cm/sn)	90,78 ± 19,03	82,41 ± 18,36	80,08 ± 12,86	0.216
Mitral A (cm/sn)	63,67 ± 16,75	65,00 ± 16,04	65,86 ± 17,67	0.600
E/A	1.49 ± 0.37	1.33 ± 0.40	1.61 ± 2.29	0.139
DZ (msn)	184,00 ± 42,83	200,68 ± 36,13	199,69 ± 47,96	0.336
<i>Doku Doppler parametreleri</i>				
Lateral E' (cm/sn)	15,35 ± 5,57	13,44 ± 3,14	14,17 ± 3,56	0.644
Lateral A' (cm/sn)	8,88 ± 2,34	9,22 ± 2,39	11,00 ± 3,33	0.015

Lateral S (cm/sn)	10,76 ± 3,77	9,38 ± 2,00	10,06 ± 2,65	0.453
Septal E' (cm/sn)	12,31 ± 2,02	11,51 ± 2,59	11,40 ± 2,52	0.432
Septal A' (cm/sn)	8,69 ± 2,44	9,02 ± 2,05	9,91 ± 2,59	0.140
<i>Ejeksiyon Fraksiyonu ve Global Longitudinal Strain parametreleri</i>				
2B EF (%)	64,25 ± 4,93	64,84 ± 5,42	65,73 ± 4,85	0.495
3B EF (%)	57,78 ± 6,50	58,93 ± 6,29	60,63 ± 5,04	0.164
2B GLS (%)	-19,85 ± 2,95	-21,61 ± 3,75	-20,20 ± 3,28	0.119
3B GLS (%)	-14,39 ± 4,97	-15,81 ± 5,31	-14,33 ± 4,74	0.427

Kısaltmalar: DSC, diastol sonu çap; SSC, sistol sonu çap; IVS, interventriküler septum; PW, posterior duvar; PAB, pulmoner arter basıncı; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion (triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi); LVMI, sol ventrikül kütle indeksi; DZ, deselerasyon zamanı; 2B EF, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 3B EF, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 2B GLS, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain; 3B GLS, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain

Çalışmamızda; gruplar iki ve üç boyutlu EF ve GLS parametreleri açısından kıyaslanmıştır. Gruplar arası verilerin ortalama değerleri ve karşılaştırılması **Tablo 14**'te verilmiştir. Anemi gruplarında 2B ve 3B EF değerleri kontrol grubuna kıyasla rakamsal olarak daha düşük saptanmış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İki boyutlu ve üç boyutlu olarak değerlendirilen GLS analiz sonuçlarında da kontrol grubuna kıyaslandığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. **(Tablo 14)**

Çalışma grubundaki ekokardiyografik parametreler ile ferritin ve Hb değerleri korelasyon analizi ile değerlendirildi. **Tablo 15**'te hasta grubunun hemoglobin ve ferritin parametrelerinin iki ve üç boyutlu ekokardiyografik değerlendirme ile elde edilen EF ve GLS parametreleri arasındaki ilişki özetlenmiştir. Tabloda rakamlar korelasyon katsayısı olan 'r' değerini göstermektedir.

Tablo 15. Hemoglobin ve ferritin parametrelerinin ejeksiyon fraksiyonu ve global longitudinal strain parametreleri ile korelasyonu

	Hemoglobin	Ferritin
2B EF (%)	0.137	0.307**
3B EF (%)	0.086	0.255*
2B GLS (%)	-0.170	-0.301*
3B GLS (%)	0.088	-0.064

*p<0.05, **p<0.01

r =0.000-0.300 arasında ise zayıf ilişki
0.301-0.600 arasında ise orta kuvvetli ilişki
0.601-0.800 arasında ise kuvvetli ilişki
0.801-1.00 arasında ise çok kuvvetli ilişki vardır.

Kısaltmalar: 2B EF, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 3B EF, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu; 2B GLS, iki boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain; 3B GLS, üç boyutlu ekokardiyografi ile değerlendirilen global longitudinal strain

Buna göre ferritin düzeyi ile 2B EF arasında pozitif yönlü orta kuvvette bir ilişki saptandı (r=0.307, p<0.01). Yine ferritin düzeyi ile 3B EF arasında pozitif yönlü ancak daha zayıf bir ilişki gösterilmiştir (r=0.255, p<0.05). İki boyutlu GLS değeri ile ferritin düzeyi arasında ise negatif yönlü hafif-orta kuvvette ilişki olduğu gösterilmiştir (r= -0.301, p <0.05). Sonuç olarak, ferritin düzeyleri azaldıkça 2B GLS değerleri matematiksel olarak artmakta, yani strain değerleri bozulmaktadır.

5. TARTIŞMA

Demir eksikliği anemisi, tüm toplumlarda aneminin önde gelen nedenidir. Menstrüasyon kanamaları ve gebelikte artan ihtiyaç nedeniyle özellikle kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Toplumda sık görülen bu hastalık; yaşam kalitesini azaltması, iş gücü kaybına sebep olması, hospitalizasyon oranını ve medikasyon kullanımını arttırması sebebiyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Anemi; birçok organın işlevselliğini bozmakta olup, en sık kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Anemi ayrıca kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir [26]. Kalp yetersizliğinde aneminin mortalite ve morbiditeyi arttırdığı bilinmektedir [79].

Kalp debisinde artış, miyokard dokusunun oksijen ihtiyacında artış ve taşikardi dolaşım sisteminin anemiye verdiği fizyolojik yanıtıdır. Ağır demir eksikliği anemilerinde kalp yetersizliğine ve sol ventrikül disfonksiyonu görülebilir. Kronik aneminin sol ventrikül diyastol sonu basıncında artışa neden olduğu bilinmektedir [80, 81]. 7 g/dL altında olan hemoglobin değerinde miyokardiyal kontraktilesinin azaldığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [82].

Çalışmamızda; ek hastalığı olmayıp izole demir eksikliği anemisi tanısı olan hastalarda, sol ventrikül fonksiyonlarının konvansiyonel ekokardiyografik parametreler ve subklinik sol ventrikül disfonksiyonunu gösterebilen strain ekokardiyografi yöntemi ile (hem 2B hem de 3B olarak) değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda demir eksikliği anemisi tanısı olan hastalar ile kontrol grubuna dahil ettiğimiz anemisi olmayan sağlıklı bireylerin ekokardiyografik parametrelerini kıyasladığımızda; aort çapı hasta grubunda anlamlı olarak küçük bulunmuştur ($p = 0.035$). Kronik aneminin artmış adrenerejik yanıtı sebebiyet vermesi, kalbin önyükünün artması ve aneminin hiperkinetik bir dolaşıma sebebiyet vermesi sebebiyle aort çapının normalde artması beklenmektedir [83]. Nicolas Diehm ve arkadaşları aneminin indüklediği kronik enflamasyonun, abdominal aort anevrimazı gelişimi ile bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir [84]. Çalışmamızda elde ettiğimiz veri, bahsedilen çalışmalarla uyumlu değildir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların ortalama

sistolik kan basıncının <120 mm Hg olması, hastalarımızın kıyasladığımız kontrol grubuna göre yaş ortalamasının daha genç olması, ortalama anemi tanı sürelerinin 18 ay gibi kısa bir süre olması gibi sebeplerden dolayı aort remodelinginin çok fazla etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Kronik anemi, gebelik, tirotoksikoz gibi hiperdinamik dolaşım sebeplerinin kardiyak debiyi arttırdığı, böylece kardiyak hipertrofi, dilatasyon ve uzun dönem sonucu olarak kalp yetersizliğine sebebiyet verdiği bilinmektedir. Bahl ve arkadaşlarının ortalama Hb değeri 5,2 gr/dL olan 31 anemik hastada yaptığı çalışmada sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapının arttığı gösterilmiştir [85]. Bizim çalışmamızda; sol ventrikül diyastol sonu çapı kontrol grubuna kıyasla anemik hastalarda daha yüksek ölçülmesine karşın, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (5.16 ± 0.25 'e karşın 4.56 ± 0.38 , $p = 0.960$). Benzer şekilde LVMI kontrol grubuna kıyasla rakamsal olarak daha yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklı değildir (84.0 ± 5.2 'e karşın 79.3 ± 6.3 , $p = 0.255$). Kalp yetersizliğinin geç dönem ekokardiyografik bulgusu olan sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapında artış görülmemesi, hasta popülasyonumuzun ağırlıklı olarak hafif anemi kriterlerini karşılıyor olması, hasta sayımızın az olması ve ortalama anemi sürelerinin çok uzun olmaması ile açıklanabilir.

Mitral diyastolik akım örneği parametreleri anemi ve kontrol grubu değerlendirildiğinde; anemi grubunda E/A oranını 1.38, kontrol grubunda 1.60 olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olarak değerlendirildi ($p = 0.045$). Hasta grubunun E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmasına rağmen, Evre I diyastolik disfonksiyon kriterlerine uymamaktadır. Evre I diyastolik disfonksiyon kriterleri; E/A oranının < 0.8, deselerasyon zamanının >200 ms, izovolumetrik relaksasyon zamanının > 100 ms, lateral E dalgası ≥ 10 cm/s ve septal E dalgasının ≥ 8 cm/s olmasıdır [77].

Miyokardiyal relaksasyon evresi enerji bağımlı bir fazdır. Relaksasyon ise diyastolik fonksiyonun bir göstergesidir. Anemik hastalarda oksijenizasyon azalması sebebiyle öncelikli olarak relaksasyonun etkilenmesi beklenmektedir. Bu hipotezi kanıtlayan literatür olmamasına rağmen, korunmuş EF kalp yetersizliğinde aneminin kalp yetersizliğinin nedeni mi yoksa sonucunu mu olduğu net olarak bilinmese de,

aneminin kalp yetersizliği için bir sebep olabileceği göz ardı edilmemelidir. Anemi ile diyastolik disfonksiyon ilişkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur. Cho ve arkadaşları, ciddi anemisi (ortalama Hb 5,3 gr/dL) olan 34 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; kalp boşluklarının artmış olduğunu, LVMI'nin arttığını, E/E' ve sol atrium hacim indeksi (LAVI, Left Atrial Volume Index) ile değerlendirdikleri LV doluş basınçlarının yükseldiğini saptamışlar ve aneminin düzeltilmesinden sonra da bu değerlerin düzelmeye başladığını göstermişlerdir [86]. Öte yandan diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan diğer Doppler parametrelerinin (E', A', DZ gibi) kontrol grubu ile farklı olmadığını bulmuşlardır. Bahl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, anemik hastalar ve kontrol grubu kıyaslandığında E/A oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [85]. Bizim çalışmamızda bu bulguları destekler nitelikte olup, anemik hastaların mitral akım örnekleri ve Doppler parametreleri diyastolik disfonksiyon ile uyumlu değildir.

Doku Doppler parametrelerine baktığımızda;atriyal kontraksiyon evresine ait geç diyastolik Lateral A' dalgasının hasta grubunda kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu saptadık (p=0.001). Hastalar gruplara ayrıldıktan sonra Doku Doppler parametreleri açısından tekrar kıyaslandığında ise orta ciddiyette anemiye temsil eden Grup A'da yine Lateral A' dalgasının daha düşük olduğunu gözledik (p=0.015). Diğer doku Doppler parametrelerinde herhangi bir anlamlı fark saptanmadığından ve septal-lateral A' dalgası ortalamasında gruplar arası farklılık olmadığından bu bulgu yorumlanırken anlamlı olarak değerlendirilmedi. Bununla birlikte; yapılan bir çalışmada anemik hastalarda (Hb <9 g/dl)atriyal disfonksiyon göstergesi olanatriyal longitudinal strain değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir [80]. A' velositesi geç diastolde aktifatriyal kontraksiyonu gösterir veatriyal disfonksiyon tespit edilmesinde kullanılan başka bir parametredir. Çalışmamızda orta ciddiyette anemik hastaları temsil eden Grup A'da Lateral A' dalga velositesinde tespit ettiğimiz bu anlamlı düşüklük anemik hastalarda gelişmiş olası bir sol atrium disfonksiyonu ile açıklanabilir. Bu konu daha büyük çaplı çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları açısından Modifiye Simpson yöntemi ile değerlendirdiğimiz 2B EF değeri iki grup arasında farklı çıkmaz iken (p=0.36), 3B

ekokardiyografi ile değerlendirdiğimiz 3B EF değeri her iki grupta normal referans aralığında olmakla beraber, anemik hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla daha dūşük olarak ölçülmüştür (hasta grupta %58.52, kontrol grubunda %60.89, $p=0.038$). Strain değerlendirmesi neticesinde ise 2B ve 3B strain analizinde anemik hastalar ile kontrol grubunda, GLS değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (2B GLS için $p = 0.241$, 3B için GLS $p = 0.423$) .

Ayrıca anemi ciddiyetine göre hastalar gruplandırılarak değerlendirildiğinde ise Grup A, B ve kontrol grubu olan Grup C arasında bazal ekokardiyografik parametreler ve diyastolik parametreler ağısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Zhou ve arkadaşları anemik hastalarda yaptıkları çalışmada benzer şekilde anemi ciddiyeti ve bazal ekokardiyografik parametreleri karşılaştırmıştır [86]. Bizim sonuçlarımız ile benzer olarak bu çalışmada da sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı ile anemi derinliği arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Çalışmamızda yineanemi grupları arasında kontrol grubuna kıyasla iki ve üç boyutlu ekokardiyografi ile bakılan GLS ve EF değerleri ağısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim sonuçlarımızdan farklı olarak 3B olarak bakılan GLS değerinde anemi hastalarında azalma olduğu gösterilmiştir [86]. Bizim çalışmamızın sonuçları ile olan bu farklılık, bahsedilen çalışmada daha dūşük ortalama Hb düzeyine sahip olan ve daha uzun süredir anemisi olan (ortalama 6 yıl) hastaların çalışma grubu olarak seçilmesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda GLS değerinin anemiklerde normal saptanması, hafif ciddiyette aneminin çalışma popülasyonumuzun büyük kısmını oluşturuyor olması olabilir. Demir eksikliği anemisi tanılı 72 hastanın 53'ünü (%73,6) Grup B oluşturmaktadır. Grup B' nin ortalama hemoglobin değeri ise 11,3 g/dL'dir. Sonuç olarak hasta popülasyonunun ağırlıklı olarak hafif anemi kriterlerini karşılıyor olması sebebiyle subklinik LV disfonksiyonu gelişmediği dūřünülmektedir. Hemoglobin değeri 7 g/dL üzerine olan hastalarda, Frank-Starling mekanizmasının devreye girmesi sebebiyle kardiyak fonksiyonların hafif etkilendiği, böylece kardiyovasküler sistemin anemiye adapte olabileceği öngörülmektedir [82].

Çalışmamızda elde ettiğimiz önemli bir diğer veri ise; ferritin değeri ile 2B EF arasında pozitif yönlü orta kuvvette ve 2B GLS ile negatif yönlü hafif-orta kuvvette

ilişki olmasıdır. Yani ferritin değeri düştükçe; 2BEF azalmakta, 2B GLS matematiksel olarak artmakta, yani strain değerleri bozulmaktadır (2B EF için $r = 0.307$, $p < 0.01$; 2B GLS için $r = -0.301$, $p < 0.05$).

Literatürde ek hastalığı olmayan ve anemi olmaksızın demir eksikliği ile takipli bireylerde sol ventrikül EF ve global longitudinal strain ilişkisini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ancak kalp yetersizliği hastalarında demir eksikliğinin prognozu etkilediğine dair birçok veri bulunmaktadır, bu sebeple intravenöz demir replasmanı tedavisi kalp yetersizliği kılavuzlarında yerini almıştır [31]. Demir, hemoglobin için elzem bir elementtir ve oksijenizasyondan sorumludur. Ayrıca demir, miyokard dokusunda bulunan mitokondrilerde oksijen taşınması, elektron transportu, hücre solunumu gibi birçok işlevde görev almaktadır. Bunlara ek olarak, miyokard kontraktilitesinden sorumlu proteinlerin sentezinde kofaktör olarak da demir molekülü kullanılmaktadır. Bu bahsedilen fizyolojik mekanizmalar, demirin miyokard dokusu için önemini vurgulamaktadır ve bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuca paralel olarak ferritin seviyesi ile sol ventrikül disfonksiyonun göstergesi olan EF ve LV subklinik hasarının belirteci olan global longitudinal strain değeri arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Demir eksikliği anemisi tanımlı hastalarda strain görüntüleme gibi daha hassas ekokardiyografik yöntemler son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda demir eksikliği anemisi olan bireylerde kontrol grubuna kıyasla iki ve üç boyutlu strain değerleri arasında anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Literatürde bu hasta grubunda hem iki boyutlu hem üç boyutlu strain kullanılarak yapılmış çalışma bulunmamaktadır, sadece 3B strain değerlendirilmesi yapılmış tek bir çalışma bulunmaktadır [86]. O çalışmada 3B strain değerleri anemik hastalarda azalmış olarak saptansa da çalışma grubu olan hastalar bizim hasta grubundan çok farklıdır. Biz klinik olarak daha sık karşılaştığımız hafif anemik hastaları ve daha kısa süredir anemisi bulunan hastaları çalışmamıza dahil ettiğimizden bu sonucu elde etmiş olabiliriz. Ayrıca bahsi geçen çalışmada çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları daha yüksek olan hastalardır, yaşla birlikte strain değerlerinde bozulmanın olduğu da bilinen bir hadisedir. Sonuçlardaki farklılık bu nedenlerle izah edilebilir.

Çalışmamızda, anemik hastalarda kontrol grubuna kıyas ile üç boyutlu EF değerinde anlamlı farklılık görülmüştür. Ek olarak demir depo göstergesi olan ferritin düzeyi ile iki boyutlu EF ve GLS arasında da korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki anemi olmaksızın demir eksikliği tablosunda GLS değerinin düşebileceğini öngördürebilir.

Sonuç olarak; hafif-orta derecede anemik bireylerde normal hemoglobin değerine sahip bireyler ile kıyaslandığında, 2B ve 3B strain görüntüleme ile yapılan subklinik sol ventrikül disfonksiyon değerlendirilmesinin farklı olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hemoglobin düzeyi çok düşük olan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması ve hasta grubumuzun büyük çoğunluğunun hafif ciddiyette anemi kriterlerine uyan kişilerden oluşması, çalışmaya dahil edilen hasta ve gönüllülerin sayısının az olması kısıtlılık olarak sayılabilir. Hasta popülasyonumuzun büyük çoğunluğunun genç kadınlardan oluşması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçların tüm yaş gruplarına ve erkek bireylere genellenemeyeceği düşünülebilir. Kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubuna kıyas ile daha yüksek olması çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır. Yine hastaların anemi sürelerinin farklı olması da bir diğer kısıtlılıktır.

6. SONUÇLAR

- Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki boyutlu olarak ölçülen EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
- Hasta ve kontrol grubunun üç boyutlu olarak ölçülen EF değerleri kıyaslandığında, anemik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak 3B EF daha düşük ölçüldü (%58,5'e karşın %60,89, $p=0.038$)
- Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki ve üç boyutlu olarak değerlendirilen global longitudinal strain değerleri arasında anlamlı fark görülmedi.
- Hasta ve kontrol grubunda diyastolik parametreler kıyaslandığında E/A oranı anemik hasta grubunda daha düşük saptandı. ($p=0.045$)
- Hastalar anemi ciddiyetine göre gruplara ayrıldıktan sonra, bazal ekokardiyografik ve diyastolik parametreler açısından gruplar kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunmadı.
- Anemi ciddiyetine göre bakıldığında EF ve GLS parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Ferritin ile 2B EF arasında pozitif yönde orta kuvvette, 3B EF ile pozitif yönde zayıf ilişki saptandı (sırasıyla $r=0.307$, $p<0.01$, $r=0.255$, $p<0.05$).
- Ferritin ile 2B GLS arasında negatif yönlü hafif-orta derecede ilişki olduğu gösterildi ($r=-0.301$, $p<0.05$).
- Hemoglobin seviyesi ile bazal ekokardiyografik parametreler, 2B ve 3B EF ve GLS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi.

Çalışmamızda, hafif-orta derecede anemik bireylerde normal hemoglobin değerine sahip bireyler ile kıyaslandığında, 2B ve 3B strain görüntüleme ile değerlendirilen subklinik sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren GLS değerlerinin farklı olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, anemi ciddiyetinden bağımsız olarak hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 3B EF değeri anemik hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktür.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç ise; hasta grubunda rakamsal olarak E/A oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmasına rağmen, diastolik disfonksiyon kriterlerini karşılamamaktadır. Son olarak demir eksikliğinin en önemli göstergesi olan ferritin değeri ile 2B EF ve GLS değerleri arasında anlamlı bir ilişki elde ettik. Ferritin değeri azaldıkça, 2B EF değeri azalmakta ve strain değerleri bozulmaktadır.

Kalp yetmezliği ile aneminin kompleks neden-sonuç ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, aneminin subklinik sol ventrikül disfonksiyona sebep olabileceğini belirleyebilmek için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ

Demir eksikliği anemisi, Türkiye’de aneminin en sık sebebi olup, önemli bir morbidite nedenidir. Demir eksikliği anemisi kardiyovasküler sistemi etkilemektedir. Kalp yetmezliği sebepleri arasında bulunan aneminin sol ventrikül üzerinde, geleneksel ekokardiyografik tekniklerle saptamanın her zaman mümkün olmadığı, olumsuz etkilere sahiptir. Benek takip ekokardiyografi yöntemi ile sol ventrikül fonksiyon analizi, aneminin hemodinamik etkilerini daha erken ortaya konmasında yardımcı olabilecektir.

Çalışmamızda; hafif ve orta ciddiyette demir eksikliği anemisi ile takipli hastalarda, kantitatif ve yeni bir yöntem olan benek takip strain ekokardiyografi yardımıyla subkliniks sol ventrikül disfonksiyon varlığını değerlendirmek istedik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Şubat 2018 -Şubat 2019 tarihleri arasında, hafif-orta demir eksikliği anemisi tanılı toplam 72 hasta ve 38 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil olan kişiler, iki ve üç boyutlu ekokardiyografik yöntemlerle değerlendirildi. Konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri ve sol ventrikül global longitudinal strain değerleri kıyaslandı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu global longitudinal strain değerleri açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında anlamlı değişiklik görülmez iken (2B GLS için $p = 0.241$, 3B GLS için $p = 0.42$), 3B ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül EF değerinde anemik hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma saptandı ($p = 0.038$). Hastalar anemi ciddiyetine göre gruplandırılarak bakıldığında ise GLS

parametrelerinde fark görülmedi (2B GLS için $p=0.11$, 3BGLSiçin $p=0.42$). Ferritin ile 2B EF ve 2B GLS parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi (2B EF için $r = 0.307$, $p<0.01$, 2B GLS için $r = -0.301$, $p <0.05$)

SONUÇ

Hafif-orta ciddiyette demir eksikliği anemisi, sol ventrikül global longitudinal strain değerlerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: benek takip strain, demir eksikliği anemisi, ejeksiyon fraksiyonu, ekokardiyografi, global longitudinal strain

SUMMARY

INTRODUCTION

Iron deficiency anemia is the most common cause of anemia in Turkey, it is a major cause of morbidity. Iron deficiency anemia affects the cardiovascular system. Anemia, which is one of the causes of heart failure, has adverse effects on the left ventricle that may not be completely determined by conventional echocardiographic techniques. Left ventricular strain analysis with speckle tracking imaging emerges as a promising technique for the evaluation of these hemodynamic effects better.

The aim of our study is to examine left ventricular dysfunction, a possible by speckle tracking imaging in patient with mild or moderate iron deficiency anemia.

METHODS

We included 72 patients with mild iron deficiency anemia and 38 healthy volunteers between February 2018-February 2019 in the study. People involved in the study were evaluated with 2D and 3D echocardiography. Conventional echocardiographic parameters and left ventricular global longitudinal strain values were compared.

RESULTS

When the patient and control groups were compared in terms of global longitudinal strain values, there was no significant change between the groups ($p = 0.241$ for 2D GLS, $p = 0.42$ for 3D GLS), and a significant decrease in left ventricular EF value compared to the control group was detected by 3D echocardiography. ($p = 0.038$). When the patients were grouped according to the severity of anemia, there was no difference in GLS parameters ($p = 0.11$ for 2D GLS, $p = 0.42$ for 3D GLS). A

significant correlation was detected between ferritin and 2D EF and GLS parameters (for 2D EF $r = 0.307$, for 3D EF $r = 0.255$).

CONCLUSION

Mild to moderate iron deficiency anemia does not cause a significant change in the left longitudinal global longitudinal strain values.

Key Words: speckle tracking strain, iron deficiency anemia, ejection fraction, echocardiography, global longitudinal strain,

KAYNAKLAR

1. Organization, W.H., *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*. 2011, World Health Organization.
2. DeLoughery, T.G., Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am*, 2017. 101(2): p. 319-332.
3. Kassebaum, N.J., et al., A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*, 2014. 123(5): p. 615-24.
4. De Benoist, B., et al., *Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*; WHO Global Database of anaemia. 2008.
5. Looker, A.C., et al., Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama*, 1997. 277(12): p. 973-976.
6. WHO, *The global prevalence of anaemia in 2011*. 2015.
7. Lopez, A., et al., Iron deficiency anaemia. *The Lancet*, 2016. 387(10021): p. 907-916.
8. Dev, S. and J.L. Babitt, Overview of iron metabolism in health and disease. *Hemodial Int*, 2017. 21 Suppl 1: p. S6-S20.
9. Jimenez, K., et al., Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterology & hepatology*, 2015. 11(4): p. 241.
10. Goddard, A.F., et al., Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*, 2011. 60(10): p. 1309-16.
11. Borgna-Pignatti, C. and S. Zanella, Pica as a manifestation of iron deficiency. *Expert Rev Hematol*, 2016. 9(11): p. 1075-1080.
12. De Falco, L., et al., Iron refractory iron deficiency anemia. *Haematologica*, 2013. 98(6): p. 845-53.
13. Quinn, J.V., et al., Derivation of the San Francisco Syncope Rule to predict patients with short-term serious outcomes. *Annals of Emergency Medicine*, 2004. 43(2): p. 224-232.
14. Griffiths, R. and M. Sheldon, The clinical significance of systolic murmurs in the elderly. *Age and ageing*, 1975. 4(2): p. 99-104.
15. Allen, R.P., et al., The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*, 2013. 88(4): p. 261-4.

16. Radlowski, E.C. and R.W. Johnson, Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci*, 2013. 7: p. 585.
17. Falkingham, M., et al., The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition journal*, 2010. 9(1): p. 4.
18. Novacek, G., Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. 1: p. 36.
19. Guyatt, G.H., et al., Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia. *Journal of general internal medicine*, 1992. 7(2): p. 145-153.
20. Locatelli, F., et al., Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19 Suppl 2: p. ii1-47.
21. Ganti, A.K., et al., Predictive value of absent bone marrow iron stores in the clinical diagnosis of iron deficiency anemia. *In Vivo*, 2003. 17(5): p. 389-92.
22. Organization, W.H., *Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls*. Geneva, Switzerland, 2016.
23. Rimon, E., et al., Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*, 2005. 118(10): p. 1142-7.
24. Kruske, S., et al., An iron treatment trial in an Aboriginal community: improving non- adherence. *Journal of paediatrics and child health*, 1999. 35(2): p. 153-158.
25. Kulnigg, S., et al., A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*, 2008. 103(5): p. 1182-92.
26. Kaiafa, G., et al., Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol*, 2015. 186: p. 117-24.
27. Anand, I.S., et al., Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Heart*, 1993. 70(4): p. 357-362.
28. Weiskopf, R.B., et al., Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *Jama*, 1998. 279(3): p. 217-221.

29. Horwich, T.B., et al., Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. 39(11): p. 1780-1786.
30. Rymer, J.A. and S.V. Rao, Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*, 2018. 29(2): p. 161-167.
31. Ponikowski, P., et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016. 37(27): p. 2129-2200.
32. Yusuf, S., et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet*, 2003. 362(9386): p. 777-781.
33. von Haehling, S., et al., Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the SENIORS study. *Eur J Heart Fail*, 2011. 13(6): p. 656-63.
34. Kasner, M., et al., Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*, 2013. 168(5): p. 4652-7.
35. Klip, I.T., et al., Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J*, 2013. 165(4): p. 575-582 e3.
36. Bangdiwala, S.I., et al., Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry: rationale, design, methods and description of baseline characteristics. *American Journal of Cardiology*, 1992. 70(3): p. 347-353.
37. Iversen, P.O., et al., Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2002. 282(1): p. R166-R172.
38. Pratt, M., et al., Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentrations in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 1992. 34(4): p. 363-365.

39. Tang, W.H., et al., Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(5): p. 569-76.
40. Anand, I.S., et al., Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation*, 2005. 112(8): p. 1121-7.
41. Mann, D.L., et al., Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation*, 2004. 109(13): p. 1594-602.
42. Mozaffarian, D., et al., Anemia predicts mortality in severe heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. 41(11): p. 1933-1939.
43. Anand, I., et al., Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation*, 2004. 110(2): p. 149-54.
44. Cavusoglu, Y., et al., Iron deficiency and anemia in heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2017. 45(Suppl 2): p. 1-38.
45. Jankowska, E.A., et al., Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2010. 31(15): p. 1872-80.
46. Silverberg, D.S., et al., The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *Journal of the American College of Cardiology*, 2000. 35(7): p. 1737-1744.
47. Hawwa, N. and W.H. Tang, What Should We Target in Heart Failure: Hemoglobin or Iron? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016. 69(9): p. 811-2.
48. Lewis, G.D., et al., Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2017. 317(19): p. 1958-1966.
49. Beck-da-Silva, L., et al., IRON-HF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol*, 2013. 168(4): p. 3439-42.

50. McDonagh, T. and I.C. Macdougall, Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail*, 2015. 17(3): p. 248-62.
51. McMurray, J.J., et al., Design of the Reduction of Events with Darbepoetin alfa in Heart Failure (RED-HF): a Phase III, anaemia correction, morbidity-mortality trial. *Eur J Heart Fail*, 2009. 11(8): p. 795-801.
52. Ponikowski, P., et al., Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiencydagger. *Eur Heart J*, 2015. 36(11): p. 657-68.
53. Filippatos, G., et al., Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail*, 2013. 15(11): p. 1267-76.
54. McMurray, J.J., et al., ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 2012. 14(8): p. 803-69.
55. Okonko, D.O., et al., Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 51(2): p. 103-12.
56. van Veldhuisen, D.J., et al., Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*, 2017. 136(15): p. 1374-1383.
57. Kuo, K.L., et al., Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2008. 19(9): p. 1817-26.
58. Dandel, M., et al., Strain and strain rate imaging by echocardiography-basic concepts and clinical applicability. *Current cardiology reviews*, 2009. 5(2): p. 133-148.

59. F Hernandez-Suarez, D. and A. López-Candales, Strain imaging echocardiography: What imaging cardiologists should know. *Current cardiology reviews*, 2017. 13(2): p. 118-129.
60. Mirsky, I. and W.W. Parmley, Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circulation research*, 1973. 33(2): p. 233-243.
61. Amzulescu, M.S., et al., Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. 20(6): p. 605-619.
62. Marcucci, Carlo, Ryan Lauer, and Aman Mahajan. "New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function." *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. Vol. 12. No. 4. Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2008.
63. Mor-Avi, V., et al., Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011. 12(3): p. 167-205.
64. Voigt, J.U., et al., Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(1): p. 1-11.
65. Hoit, B.D., Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011. 4(2): p. 179-90.
66. Rosner, A., et al., The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(10): p. 1137-47.
67. Mirea, O., et al., Recent advances in echocardiography: strain and strain rate imaging. *F1000Res*, 2016. 5.
68. Smiseth, O.A., et al., Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*, 2016. 37(15): p. 1196-207.

69. Yingchoncharoen, T., et al., Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013. 26(2): p. 185-91.
70. Lancellotti, P., et al., Normal Reference Ranges for Echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013. 14(4): p. 303-8.
71. Stanton, T., et al., Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. 2(5): p. 356-64.
72. Erbsoll, M., et al., Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 61(23): p. 2365-73.
73. Zamorano, J.L., et al., 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016. 37(36): p. 2768-2801.
74. Okada, K., et al., Myocardial shortening in 3 orthogonal directions and its transmural variation in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, 2015. 79(11): p. 2471-9.
75. Kusunose, K., et al., Decision making in asymptomatic aortic regurgitation in the era of guidelines: incremental values of resting and exercise cardiac dysfunction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014. 7(2): p. 352-62.
76. Braunwald, E., et al., Harrison's principles of internal medicine. 15th Edition. McGraw Hill, 2001: 665-666
77. Lang, R.M., et al., Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015. 16(3): p. 233-70.
78. Devereux, Richard B., et al. "Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings." *The American journal of cardiology* 57.6 (1986): 450-458.

79. Mitchell, Judith E. "Emerging role of anemia in heart failure." *The American journal of cardiology* 99.6 (2007): S15-S20.
80. Shen, J., et al., Evaluation of left atrial function in patients with iron-deficiency anemia by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound*, 2016. 14(1): p. 34.
81. Rakusan, Karel, et al. "Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 280.3 (2001): H1407-H1414.
82. Georgieva, Z. and M. Georgieva, Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clin Hemorheol Microcirc*, 1997. 17(1): p. 21-30.
83. Metivier, Fabien, et al. "Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels." *Nephrology Dialysis Transplantation* (2000): 14-18.
84. Diehm, N., et al., Anemia is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA) size and decreased long-term survival after endovascular AAA repair. *J Vasc Surg*, 2007. 46(4): p. 676-81.
85. Bahl, V. K., et al. "Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study." *American heart journal* 124.6 (1992): 1516-1523.
86. Zhou, Q., et al., Assessment of left ventricular systolic function in patients with iron deficiency anemia by three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Anatol J Cardiol*, 2017. 18(3): p. 194-199.