T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA İNTRAVENÖZ FERRİK KARBOKSİMALTOZ TEDAVİSİNİN EKOKARDİYOGRAFİK DİYASTOLİK PARAMETRELERE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Birkan BEDİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Oğuzhan BİRDAL

ERZURUM – 2026

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Birkan BEDİR

Anabilim Dalı : Kardiyoloji

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: 21.05.2024

Sınav tarihi:

29/ 12 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Demir Eksikliği Olan Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz Tedavisinin Ekokardiyografik Diyastolik Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi

Belirlenme Tarihi : 28.05.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi

☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel

☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Serdar SEVİMLİ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Şule KARAKELLEOĞLU	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Oğuzhan BİRDAL	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TEŞEKKÜR ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **viii**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Kalp Yetersizliği Tanımı 3
2.1.1. Kalp yetersizliği epidemiyolojisi 5
2.1.2. Kalp yetersizliği tanısı 7
2.1.3. Tanısal Yaklaşım ve Görüntüleme Yöntemleri 9
2.1.4. Kalp yetersizliği tedavisi 10
2.1.4.1. DEF-KY 10
2.1.4.2. HEF-KY ve KEF-KY tedavisi 15
2.2. Demir eksikliği 15
2.2.1. Demir emilimi 16
2.2.2. Sistemik demir homeostazının düzenlenmesi 16
2.2.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği 17
2.2.3.1. Demir eksikliğinin prevalansı ve klinik önemi 17
2.2.3.2. Kalp yetersizliğinde demir eksikliğinin nedenleri 18
2.2.3.2.1. Demir alımının azalması 19
2.2.3.2.2. Demir emiliminin azalması 19
2.2.3.2.3. Demir atılımının artması 20
2.2.3.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği tanı yaklaşımı 21
2.2.3.4. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği tedavisi 22
2.2.3.4.1. Kalp yetersizliği hastalarında FKM uygulama protokolü 24
2.3. Diyastolik fonksiyonlar 25
2.3.1. Diyastol fizyolojisi, fonksiyon bozuklukları ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi 25

2.3.1.2. İzovolemik relaksasyon 26
2.3.1.3. Hızlı dolum fazı 26
2.3.1.4. Diyastaz fazı 26
2.3.1.5. Atriyal kontraksiyon fazı 26
2.3.2. TTE ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi 27
2.3.2.1. Pik E velositesi 27
2.3.2.2. Pik A velositesi 28
2.3.2.3. Mitral A süresi 28
2.3.2.4. Mitral içe akım E/A oranı 28
2.3.2.6. Akım hızlarında valsalva ile değişiklikler 29
2.3.2.7. Doku doppler e' velositesi 29
2.3.2.8. Mitral E/e' oranı 29
2.3.2.9. Triküspit regürjitan hızı (TRV) 30
2.3.2.10. Sol atriyum hacim indeksi (LAVİ) 31
2.3.3. Diyastolik disfonksiyonların derecelendirilmesi 31
2.3.3.1. Diyastolik Fonksiyonun E/A Oranına Göre Değerlendirilmesi 33
2.4. Sol ventrikül global longitudinal strain 34
2.4.1. GLS'nin ölçüm yöntemi 35
2.4.2. Normal GLS Değerleri 35
2.4.3. Kalp yetersizliğinde GLS değişiklikleri 35
2.4.4. GLS ve demir eksikliği ilişkisi 36
2.4.5. GLS'nin klinik önemi 36
3. GEREÇ VE YÖNTEM 37
3.1. Araştırmanın yeri, tipi ve yöntemi 37
3.2. Çalışmanın özellikleri 38
3.2.1. Dahil edilme kriterleri 38
3.2.2. Dışlama kriterleri 38
3.3. Gereçler 39
3.3.1. Ekokardiyografi cihazı 39
3.3.2. Ölçülen ekokardiyografik parametreler 39
3.3.3. FKM uygulama protokolü 40
3.4. Laboratuvar Ölçümleri 40
3.5. Etik Kurul Onayı 41

3.6. İstatistiksel Analiz 41
4. BULGULAR 42
5. TARTIŞMA 54
6. SONUÇ 59
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 61
8. KAYNAKÇA 62

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın başlangıcından tamamlanmasına kadar geçen süreçte, hem bilimsel anlamda hem de motivasyon konusunda her zaman yanımda olan, bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Oğuzhan BİRDAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşarak yetişmemize büyük katkı sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Muhammed Hakan TAŞ, Doç. Dr. Yavuzer KOZA, Doç. Dr. Gökhan CEYHUN, Doç. Dr. Sidar Şiyar AYDIN, Doç.Dr. İbrahim SARAÇ ve Doç. Dr. Oktay GÜLCÜ'ye ayrıca teşekkür ederim.

Tez yazım sürecimin başından sonuna kadar her konuda yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. İdris YILDIRIM'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Asistanlık sürecimde her an birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini her zaman hissettiğim değerli eş kıdemlilerim Dr. M. Younus ATTAE ve Dr. Kadir SELÇUK'a da her konuda verdikleri desteklerden dolayı teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu zorlu ve yoğun süreçte de sabırları, sevgileri, anlayışları ve koşulsuz destekleriyle yanımda olan canım anneme ve yengeme, fedakârlıkları için babama ve amcama, beni her daim motive eden ve gururunu hissettiren kardeşlerime gönülden teşekkür ederim. Onların desteği, bu çalışmanın tamamlanmasında en büyük güç kaynağım olmuştur.

Dr. Birkan BEDİR

KISALTMALAR DİZİNİ

A2B : Apikal İki Boşluk

A4B : Apikal Dört Boşluk

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACC/AHA : Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Derneği

ADEİ : Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

AF : Atriyal Fibrilasyon

AFFIRM-HF : The Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Health-Related Quality of Life in Iron-Deficient Patients with Acute Heart Failure

AKR : Aort Kapak Replasmanı

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokörü

ARNI : Anjiotensin Reseptör-Neprilisin İnhibitörü

ASE : Amerikan Ekokardiyografi Derneği

BNP : B-Tip Natriüretik Peptid

BTC : Bridge to Candidacy (Nakil adaylığına köprü)

BTT : Bridge to Transplant (Nakile köprü**)**

DEF-KY : Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

DM : Diyabetes Mellitus

DMT1 : Divalent Metal Taşıyıcı-1

DT : Destination Therapy (Nakil adayı olmayan hastalar için kalıcı tedavi)

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

ES : Ejeksiyon Süresi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

ET : Ejeksiyon Zamanı

FAIR-HF : The Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Functional Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency

GLS : Global Longitudinal Strain

HT : Hipertansiyon
ICD : İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
IRONOUT-HF : Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure
ISDN : İzosorbid Dinitrat
IVKZ : İzovolümetrik Kasılma Zamanı
IVRT : İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KABG : Koroner Arter Bypass Grefti
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KH : Kalp Hızı
KKY : Kronik Kalp Yetersizliği
KMP : Kardiyomiyopati
KRT : Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi
KY : Kalp Yetersizliği
MDD : Mekanik Destek Cihazı
MI : Miyokard Enfarktüsü
MPI / MPİ : Miyokardiyal Performans İndeksi
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NYHA : New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıflaması
PHT : Pulmoner Hipertansiyon
PKG : Perkütan Koroner Girişim
PVI : Pulmoner Ven İzolasyonu
SA : Sol Atriyum
SAVİ : Sol Atriyum Hacim İndeksi
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SV : Sol Ventrikül
SVÇY : Sol Ventrikül Çıkış Yolu
SVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
TAVI : Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu
TDI : Doku Doppler Görüntüleme
TSAT : Transferrin Satürasyonu
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ESC KY kılavuzu DEF-KY tedavi stratejisi 14
Şekil 3. Mitral E, A dalga hızları 29
Şekil 4. Mitral lateral anulustan TDI incelemesi 30
Şekil 5. Triküspit kapak jet velositesi 30
Şekil 6. AHA- ESC kılavuzuna göre diyastolik disfonksiyonun değerlendirilme şeması 33

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. ESC 2021 kılavuzuna göre KY Sınıflandırılması 4
Tablo 2. Akut KY klinik prezentasyonları (ESC 2021) 4
Tablo 3. New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflaması 5
Tablo 4. ESC 2021 KY kılavuzuna göre KY semptom ve bulgular 8
Tablo 5. ESC 2021 KY kılavuzuna göre SV diyastolik disfonksiyon/artmış SV dolum basıncı ile uyumlu kardiyak anormallikler..... 10
Tablo 6. DEFKY (NYHA Sınıf II-IV) farmakolojik tedavi önerileri 12
Tablo 7. DEFKY (NYHA Sınıf II-IV) diğer farmakolojik tedavi önerileri 12
Tablo 8. DEF-KY (NYHA Sınıf II-IV) diğer farmakolojik tedavi önerileri..... 13
Tablo 9. 2021 ESC KY kılavuzu – iv demir tedavisi önerileri 23
Tablo 10. CONFIRM-HF çalışmasına göre standart dozlama protokolü..... 25
Tablo 11. Diyastolik disfonksiyonun evrelemesi 32
Tablo 12. GLS değerlerinin sınıflandırılması..... 35
Tablo 13. Katılımcıların klinik özelliklerinin dağılımı 42
Tablo 14. Biyokimyasal parametrelerin dağılımları..... 43
Tablo 15. FKM tedavisi öncesi TTE parametrelerin dağılımları 44
Tablo 16. FKM tedavisi sonrası TTE parametrelerin dağılımları 45
Tablo 17. FKM tedavisine göre biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerin değişimleri..... 46
Tablo 18. FKM tedavisi öncesi biyokimyasal parametreler ile TTE parametreleri arasındaki ilişkiler 48
Tablo 19. FKM tedavisi sonrası biyokimyasal parametreler ile TTE parametreleri arasındaki ilişkiler 50
Tablo 20. FKM tedavisi sonrası GLS üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA analizi sonuçları 51
Tablo 21. FKM tedavisi sonrası E/A üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA sonuçları..... 51
Tablo 22. FKM tedavisi sonrası tapse üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA sonuçları..... 52

Tablo 23. FKM tedavisi sonrası ortalama e' değeri üzerinde ferritin, BNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm Etkileri (ANCOVA)..... 53
Tablo 24. FKM tedavisi sonrası SVEF değeri üzerinde Ferritin, BNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm Etkileri (ANCOVA) 53

ÖZET

Demir Eksikliği Olan Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında İntravenöz Ferrik Karboksimaltoz Tedavisinin Ekokardiyografik Diyastolik Parametrelere Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Araştırmamızda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) ve demir eksikliği olan hastalarda, intravenöz (iv) ferrik karboksimaltoz (FKM) tedavisinden önce ve sonra yapılan transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile diyastolik parametrelerde iyileşme olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Metot: Prospektif olarak tasarlanan bu çalışmada 2024-2025 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde DEF-KY ve demir eksikliği olan 50 hasta dahil edilmiştir. TTE'de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ≤%40, Ferritin <100 mcg/L olan veya Ferritin 100-299 mcg/L arasında iken transferrin satürasyonu <%20 olan ve hemoglobin (Hgb) <15 gr/dL olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. SVEF >%40, Hgb >15 gr/dL veya <7 gr/dL olan, New York Kalp Cemiyeti Fonksiyonel Sınıf (NYHA) 4 olan ve entübe olarak takip edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dahil edilme kriterlerine uygun hastalara FKM tedavisi öncesinde TTE yapılarak sistolik ve diyastolik parametreler değerlendirilmiş olup, intravenöz FKM tedavisinden 6 hafta sonra tedavi öncesi değerlendirilen parametrelerde iyileşme olup olmadığı TTE ile tekrar değerlendirilmiştir. FKM tedavisi 1000 mg infüzyon (250 ml %0,9 NaCl ile sulandırılıp 15-30 dakikalık infüzyon şeklinde) olarak verilmiştir. Hastanın Hgb değeri >14-<15 gr/dl ise sadece 500 mg infüzyon tedavisi verilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada demir eksikliği bulunan DEF-KY hastalarına iv FKM tedavisi uygulanmış ve tedavi sonrası ferritin düzeyinde anlamlı artış ($p<0.001$), Hgb düzeyinde yükselme ($p=0.021$) ve brain natriüretik peptit düzeyinde azalma eğilimi ($p=0.331$) gözlenmiştir. TTE'de sol ventrikül global longitudinal strain değerinde anlamlı iyileşme ($p<0.001$), mitral kapak E/e′ oranında düşüş ($p<0.001$), mitral te lateral e′, septal e′ ve ortalama e′ hızlarında artış (tüm $p<0.001$) saptanmıştır. Diyastolik fonksiyon göstergelerinden mitral E dalgası deselerasyon zamanı ($p=0.002$) ve izovolümetrik relaksasyon zamanı ($p=0.151$) tedavi sonrası değişmiş; mitral E

dalgası deselerasyon zamanında anlamlı kısalma izlenmiştir. Sağ ventrikül fonksiyonlarında triküspit düzlem sistolik ekskursiyon (TAPSE) ($p<0.001$) ve triküspit S' dalgasında ($p<0.001$) anlamlı artış, sistolik pulmoner arter basıncında (SPAB) belirgin azalma ($p<0.001$) elde edilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonu anlamlı düzeyde değişmemekle birlikte ($p=0.064$), diyastolik parametrelerdeki düzelmeler FKM tedavisinin erken dönemde kardiyak fonksiyon üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışma, demir eksikliği bulunan DEF-KY hastalarında iv FKM tedavisinin kısa dönemde hematolojik, biyokimyasal ve kardiyak fonksiyonlarda belirgin iyileşme sağladığını göstermiştir. Tedavi sonrası ferritin ve Hgb düzeylerinde anlamlı artış, brain natriüretik peptit düzeylerinde azalma ve sol ventrikül global longitudinal strain, mitral kapak E/e′ oranı, mitral lateral, septal ve ortalama e′ hızları ile TAPSE gibi ekokardiyografik parametrelerde anlamlı düzelme elde edilmiştir. Ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı değişiklik izlenmemekle birlikte, strain ve diyastolik parametrelerdeki hızlı toparlanma, tedavinin miyokardiyal fonksiyonları erken dönemde olumlu etkilediğini desteklemektedir. FKM tedavisinin kısa dönemde güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu görülmüş olup, uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi için daha geniş ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, ferrik karboksi maltoz, hemoglobin, ferritin, transferin satürasyonu, demir eksikliği, ekokardiyografi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik parametreler.

ABSTRACT

Evaluation of the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose Therapy on Echocardiographic Diastolic Parameters in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency

Aim: Our study aimed to evaluate whether there is an improvement in diastolic parameters assessed by transthoracic echocardiography before and after intravenous ferric carboxymaltose therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency.

Methodt: In this prospectively designed study, 50 patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency who were followed in the Cardiology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital between 2024 and 2025 were included. Patients with a left ventricular ejection fraction ≤ 40%, ferritin <100 μg/L, or ferritin between 100 and 299 μg/L with transferrin saturation <20%, and hemoglobin <15 g/dL were included in the study. Patients with left ventricular ejection fraction >40%, hemoglobin >15 g/dL or <7 g/dL, New York Heart Association (NYHA) functional class IV, and those who were followed while intubated were excluded.In patients who met the inclusion criteria, systolic and diastolic parameters were evaluated by transthoracic echocardiography before ferric carboxymaltose(FCM) therapy, and whether there was an improvement in the parameters evaluated before treatment was reassessed by transthoracic echocardiography 6 weeks after intravenous ferric carboxymaltose therapy. Ferric carboxymaltose therapy was administered as a 1000 mg infusion diluted in 250 mL of 0.9% NaCl and infused over 15–30 minutes. If the patient's level was hemoglobin >14 and <15 g/dL, only a 500 mg infusion therapy was administered.

Results: In this study, intravenous ferric carboxymaltose (FCM) therapy was administered to patients with HFrEF and iron deficiency. After treatment, a significant increase in ferritin levels ($p < 0.001$), an increase in hemoglobin levels ($p = 0.021$), and a trend toward a decrease in brain natriuretic peptide levels ($p = 0.331$) were observed. On transthoracic echocardiography, a significant improvement in left ventricular global longitudinal strain ($p < 0.001$), a reduction in the mitral E/e′ ratio (p

< 0.001), and increases in lateral, septal, and mean mitral annular e′ velocities (all p < 0.001) were detected. Among diastolic function parameters, mitral E-wave deceleration time (p = 0.002) and isovolumetric relaxation time (p = 0.151) changed after treatment, with a significant shortening observed in mitral E-wave deceleration time. Regarding right ventricular function, significant increases were noted in tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) (p < 0.001) and tricuspid S′ velocity (p < 0.001), along with a marked decrease in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) (p < 0.001). Although left ventricular ejection fraction did not change significantly (p = 0.064), the improvements in diastolic parameters indicate that FCM therapy exerts favorable early effects on cardiac function.

Conclusion: This study demonstrated that short-term intravenous ferric carboxymaltose (FCM) therapy provides significant improvements in hematological, biochemical, and cardiac functional parameters in patients with HFrEF and iron deficiency. After treatment, significant increases in ferritin and hemoglobin levels, a reduction in brain natriuretic peptide levels, and significant improvements in echocardiographic parameters—such as left ventricular global longitudinal strain, mitral E/e′ ratio, lateral, septal, and mean mitral annular e′ velocities, and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)—were observed. Although no significant change was noted in left ventricular ejection fraction, the rapid recovery observed in strain and diastolic parameters supports the early favorable effects of FCM therapy on myocardial function. Short-term FCM therapy was found to be a safe and effective treatment option; however, larger studies with longer follow-up are required to evaluate long-term outcomes.

Keywords: Heart failure with reduced ejection fraction; ferric carboxymaltose; hemoglobin; ferritin; transferrin saturation; iron deficiency; echocardiography; left ventricular systolic and diastolic parameters**.**

1. GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY); efor dispnesi, periferik konjesyon, çarpıntı gibi semptomların yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklere eşlik ettiği klinik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. KY'nin dünya genelinde yaklaşık 26 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (1). Önceleri sistolik fonksiyonlar (sistolik kalp yetersizliği, diyastolik kalp yetersizliği) ve yetersizlik lokalizasyonu (sağ kalp yetersizliği, sol kalp yetersizliği) gibi parametrelere göre sınıflandırmalar yapılmış ancak son yıllarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (SVEF) göre yapılan sınıflandırma yaygın olarak kabul görmüştür.

TTE'de SVEF %40 ve altında olan grup DEF-KY olarak sınıflandırılmıştır (3). KY olan hastalarda demir eksikliği yaygın olarak görülmekte olup, prevalansı %50-80 oranındadır (4). DEF-KY olan hastalarda demir eksikliği; egzersiz kapasitesinde azalma, yaşam kalitesinin bozulması, hastaneye yatış ve/veya yeniden hastaneye yatış oranlarının artması ile ilişkili bulunmuştur (4,5). Yapılan birçok çalışma sonucunda, demir eksikliği olan DEF-KY hastalarında iv demir replasmanının egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesindeki artış üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (6,7).

DEF-KY hastalarında diyastolik disfonksiyon sık gözlenmektedir. Bu diyastolik disfonksiyon, DEF-KY'li hastalarda KY kliniğinde SVEF'nin düşük olmasına ek olarak, klinik gidişatı olumsuz etkilemektedir.

AFFIRM-AHF (Association Between Hemoglobin Levels and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency) çalışmasında, SVEF <%50 ve demir eksikliği olan, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan 1132 hastada, plaseboya kıyasla FKM tedavisinin kardiyovasküler mortalite üzerine önemli bir etkisi olmadığını gösterilmiştir. Ancak FKM tedavisi KY nedeniyle hastaneye yatışı önemli ölçüde azaltmıştır (8,9).

2023 ESC (European Society of Cardiology) KY kılavuzunda, DEF-KY ve demir eksikliği olan semptomatik hastalarda iv demir takviyesi, KY semptomlarını hafifletmesi ve yaşam kalitesini iyileştirmesi nedeniyle sınıf 1 endikasyonla

önerilmiştir. Yine bu kılavuzda, HEF-KY (hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği)'li demir eksikliği olan semptomatik hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatışı azaltmasından dolayı FKM tedavisi sınıf 2a endikasyonla önerilmektedir (10).

DEF-KY olan hastalarda serum ferritin düzeyi <100 mikrogram/L ise veya serum ferritin düzeyi 100-299 mikrogram/L arasında ve transferin satürasyonu (TSAT)<%20 ise FKM endikasyonu bulunmaktadır (11).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp yetersizliği tanımı

KY, kalbin dolum ya da kanı sistemik dolaşıma pompalama işlevinin yapısal veya işlevsel bir bozukluk nedeniyle yetersiz kalması sonucu gelişen semptom ve bulgularla tanımlanan klinik bir sendromdur (12). Tanı; genellikle nefes darlığı, egzersiz intoleransı ve sıvı retansiyonu gibi semptomların yanı sıra, fizik muayene ve görüntüleme bulgularına dayalı olarak konur.

KY, heterojen etyolojisi ve klinik sunumu nedeniyle, yalnızca tek bir parametre ile tanımlanması güç bir durumdur. Bu nedenle hastalar, genellikle SVEF'ye göre sınıflandırılır. Mevcut kılavuzlara göre, EF ≤%40 olanlar DEF-KY, EF %41–49 arasında olanlar HEF-KY, EF ≥ %50 olanlar ise KEF-KY olarak tanımlanır (13).

Sol ventrikül disfonksiyonu, KY olgularının çoğunluğunda ön planda görülmektedir. Buna karşın sağ ventrikül de dolaylı veya doğrudan etkilenebilir. Sol kalp kaynaklı pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yüklenmesine ve dolayısıyla sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilir. Ayrıca aritmojenik sağ ventrikül displazisi veya sağ ventrikül miyokard enfarktüsü gibi durumlar sağ ventrikülü doğrudan etkileyerek izole sağ ventrikül yetersizliğine yol açabilir(14).

Sağ ventrikülün kompleks geometriye sahip olması, ejeksiyon fraksiyonunun doğru değerlendirilmesini güçleştirir. Bu nedenle, sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için alternatif görüntüleme parametreleri kullanılır. Bunlar arasında fraksiyonel alan değişimi (FAC), TAPSE ve doku Doppler yöntemi ile triküspit S' hızı yer almaktadır(15).

Tablo 1. ESC 2021 Kılavuzuna göre KY sınıflandırılması (11)

KY tipi	EF (%)	Temel özellikler	Tedavi yaklaşımı
DEF-KY	≤ 40%	Sistolik disfonksiyon baskın, en sık görülen form	ADEİ/ARNI, beta-bloker, MRA, SGLT2 inhibitörü, ICD/CRT
HEF-KY	41–49%	Sistolik ve diyastolik bozukluk arası geçiş formu	SGLT2 inhibitörü önerilir, diğer ilaçlar seçilmiş olgularda düşünülebilir
KEF-KY	≥ 50%	Diyastolik disfonksiyon ön planda, ileri yaş ve komorbiditelerle ilişkili	SGLT2 inhibitörü faydalı olabilir, semptomatik tedavi ve komorbidite kontrolü

KY: Kalp yetersizliği, DEF-KY: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği HEF-KY: Hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, KEF-KY: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARNI: Anjiyotensin reseptör-neprilizin inhibitörü, MRA: Mineralokortikoid reseptör antagonisti, SGLT2: Sodyum-glukoz kotransporter-2, ICD: İmplante edilebilir kardiyoverter defibrilatör, CRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi

Tablo 2. Akut KY Klinik Prezentasyonları (ESC 2021) (11)

Klinik tip	Mekanizma	Semptomların nedeni	Başlangıç süresi	Hemodinamik anormallikler
Akut dekompanse KY	– Sol ventrikül disfonksiyonu – Sodyum ve su tutulumu – Artmış art yük	–Sıvı birikimi – Artmış intraventriküler basınç	Günler	-Artmış LVEDP ve PCWP – Düşük/normal CO – Düşük/normal SBP
Akut pulmoner ödem	– Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu – Kalp kapak hastalıkları	– Akciğerlerde sıvı birikimi – Akut solunum yetersizliğiiği	Saatler	– Artmış LVEDP ve PCWP – Normal CO – Normal/yüksek SBP
İzolesağ ventrikül yetersizliği	– Sağ ventrikül disfonksiyonu – Prekapiller pulmoner hipertansiyon	–Artmış santral venöz basınç (CVP)	Günler / saatler	–Artmış RVEDP – Düşük CO – Düşük SBP
Kardiyojenik şok	– Ciddi kardiyak disfonksiyon	–Sistemik hipoperfüzyon	Günler / saatler	– Artmış LVEDP ve PCWP – Düşük CO – Düşük SBP

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

Kalp yetersizliği semptomlarında ciddiyetine göre sık olarak olarak New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. New York Heart Association (NYHA) Fonksiyonel sınıflaması (12)

Sınıf	**Tanım**
Sınıf I	Fiziksel aktivitede kısıtlama yoktur. Sıradan fiziksel aktivite ile semptom oluşmaz.
Sınıf II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama vardır. Hasta istirahatte rahattır, ancak sıradan fiziksel aktivite ile semptomatik olur.
Sınıf III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlama vardır. Hasta istirahatte rahattır, ancak sıradan aktiviteden daha azıyla semptomatik olur.
Sınıf IV	Semptomsuz fiziksel aktivitede bulunamaz. İstirahatte bile semptomlar olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite ile semptomlar artar.

2.1.1. Kalp yetersizliği epidemiyolojisi

Son yıllarda miyokard enfarktüsü, kapak hastalıkları ve aritmi yönetimindeki ilerlemeler yaşam süresini uzatmış, bu durum KY prevalansında artışa neden olmuştur (16). Günümüzde dünya genelinde yaklaşık 23 milyon kişinin KY tanısı aldığı tahmin edilmektedir (17). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bu sayı 6,2 milyon olup, genel popülasyondaki prevalansı %1,8 olarak bildirilmektedir (18). Avrupa'da bu oran %1-2 düzeyindeyken, Türkiye'de HAPPY (Heart Failure Prevalence and Prognosis in Turkey) çalışmasının verilerine göre 35 yaş üstü bireylerde KY prevalansı %2,9'dur (19). Avrupa'da yıllık yeni KY vaka insidansı ise 1000 kişide 3-5 kişi olarak belirlenmiştir (20).

KY prevalansı yaş ve cinsiyet ile değişkenlik göstermektedir. Elli yaş altı bireylerde %1 iken, 70 yaş üstü bireylerde %10'a ulaşmaktadır (21). Genel popülasyon içinde erkeklerde KY oranı daha fazladır. Bununla birlikte, kadınların yaşam süresinin uzun olması nedeniyle ileri yaş grubunda kadın KY hastalarının oranı artmakta ve toplam hastaların yarısını oluşturmaktadır (22).

KY gelişiminde en yaygın etiyolojik nedenler arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları ve aritmiler bulunmaktadır. KY olgularının

%30-40'ı genetik nedenlere bağlanmakta, bu gruba kardiyomiyopatiler, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif ve depo hastalıkları ile nöromüsküler hastalıklar dahil edilmektedir (23). Ayrıca enfeksiyöz nedenler, perikardiyal hastalıklar, metabolik bozukluklar ve bazı ilaçlar da KY'ye yol açabilmektedir (24).

EF değerlerine göre KY dağılımı incelendiğinde, hastalar çoğunlukla %35 ve %55 EF aralıklarında kümelenmektedir. Bu değerler sırasıyla DEF-KY ve KEF-KY gruplarını tanımlar. KY'ye yönelik mortaliteyi azaltan tedavi protokolleri öncelikli olarak DEF-KY grubunu hedef alırken, hastaların yaklaşık yarısı KEF-KY grubunda yer almaktadır (25). KEF-KY genellikle kadınlarda daha sık görülmekte olup, yaşla birlikte insidansı artmaktadır.

DEF-KY ve KEF-KY gruplarına ek olarak, hafif azalmış EF'ye sahip olan hastalar (HEF-KY) da ayrı bir klinik alt grup olarak tanımlanır. Bu hastalar genellikle genç, erkek ve etiyolojisinde koroner arter hastalığı bulunan bireylerdir. Atriyal fibrilasyon (AF) ve diğer sistemik komorbiditeler bu grupta daha az sıklıkla izlenmektedir (26).

Medikal tedavideki ilerlemeler sayesinde KY mortalite oranları özellikle DEF-KY grubunda azalma göstermiştir. Ancak KY halen birçok maligniteden daha yüksek mortalite ile seyretmektedir. Geniş ölçekli bir kohort çalışmasında KY tanısı alan bireylerin %20'sinin ilk bir yıl içinde, %53'ünün ise beş yıl içinde yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (27). Kadınlar daha az kanıta dayalı tedavi alsalar da erkeklere göre daha düşük mortalite oranına sahiptir. Ayrıca KEF-KY ve HEF-KY hastalarının prognozu DEF-KY hastalarına kıyasla daha iyidir (28).

KY hastalarında yıllık hastaneye yatış sıklığı yaklaşık bir kez olarak belirtilmektedir (29). Mortalite oranları erkeklerde daha yüksek olsa da kadınlar daha fazla hastaneye yatış göstermektedir. Özellikle diyabetes mellitus (DM), AF, artmış vücut kitle indeksi, yüksek hemoglobin A1c düzeyleri ve düşük glomerüler filtrasyon hızı hastaneye yatış riskini artıran önemli klinik belirleyicilerdir (30).

2.1.2. Kalp yetersizliği tanısı

KY tanısı, SVEF'nin %50'nin altında olan hastalarda KY ile ilişkili semptom ve bulguların varlığında doğrudan konulabilir (31). Ancak SVEF değeri %50 ve üzerinde olan bireylerde, benzer semptom ve bulgulara ek olarak altta yatan yapısal ya da fonksiyonel kalp anormalliklerinin gösterilmesi tanı açısından gereklidir (31,32).

KEF-KY ve HEF-KY grubundaki bireylerde tanının doğrulanması için ekokardiyografi ya da diğer ileri görüntüleme yöntemleriyle yapısal veya fonksiyonel anormalliklerin desteklenmesi gerekmektedir (31,32).

KY tanısında kullanılan semptomların çoğu yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmamakla birlikte, bazıları tanı açısından daha belirgin öneme sahiptir (31). KY'nin en temel semptomu olarak nefes darlığı öne çıkmaktadır. Ayrıca ortopne, paroksismal noktürnal dispnesi ve egzersiz kapasitesinde azalma da sık karşılaşılan klinik belirtiler arasındadır (31). Bu semptomların yanında fizik muayenede gözlenen juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferal ödem, üçüncü kalp sesi (S3) ve akciğer krepitasyonları gibi bulgular da tanıya katkı sağlar (33). KY semptomlarının ve bulgularının sınıflandırıldığı 2021 ESC KY kılavuzunda tipik ve atipik semptomlar ayrı ayrı tanımlanmıştır (31). Aynı şekilde fizik muayene bulguları da spesifiklik düzeyine göre gruplandırılmıştır. Bu kapsamda KY'de en sık gözlenen semptom ve bulgular, aşağıda tanımlanan Tablo 4'te detaylandırılmaktadır.

Tablo 4. ESC 2021 Kılavuzuna göre KY semptom ve bulguları (31)

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

2.1.3. Tanısal yaklaşım ve görüntüleme yöntemleri

2021 ESC KY kılavuzu'na göre, KY'den şüphelenilen bir hastada ilk adım olarak risk faktörlerinin sorgulanması, detaylı öykü alınması ve fizik muayene ile semptom ve bulguların değerlendirilmesi gerekir. Bu değerlendirmeyi takiben elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi önerilmektedir (34).

Tanı sürecinin ikinci aşaması; elde edilen klinik bulguların kalbin yapısal veya fonksiyonel bozukluklarıyla ilişkilendirilmesidir. Bu noktada natriüretik peptitler (BNP ve NT-proBNP), KY tanısında yüksek negatif prediktif değere sahip oldukları için ilk tercih edilen laboratuvar testleri arasında yer alır (34). Elde edilen değerler belirlenen eşik düzeylerin altında ise KY olasılığı büyük ölçüde dışlanabilir (34).

2021 ESC kılavuzuna göre cut-off değerleri (34):

- NT-proBNP ≥125 pg/mL (sinüs ritminde)
- BNP ≥35 pg/mL (sinüs ritminde)

Bu değerlerin üzerindeki sonuçlar varlığında tanının netleşmesi amacıyla ekokardiyografik değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca hastanın semptomları, fizik muayene bulguları ve elektrokardiyografisi (EKG) KY'yi kuvvetle düşündürüyorsa veya biyobelirteçler mevcut değilse, ekokardiyografi doğrudan ilk değerlendirme aracı olarak da kullanılabilir (34).

KEF-KY tanısında yalnızca EF yeterli olmayıp, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu veya artmış dolum basıncı ile uyumlu ekokardiyografik parametrelerin de gösterilmesi gereklidir (35). Bu parametreler Tablo 5' *de* özetlenmiştir.

Ekokardiyografiyle yeterli görüntü kalitesi elde edilemeyen durumlarda ise kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), miyokardın yapısal ve fonksiyonel değerlendirilmesi için önerilen alternatif bir yöntemdir (36).

Tablo 5. ESC 2021 KY kılavuzuna göre SV diyastolik disfonksiyon/artmış SV dolum basıncı ile uyumlu kardiyak anormallikler (33)

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

2.1.4. Kalp yetersizliği tedavisi

2.1.4.1. DEF-KY

2021 ESC KY kılavuzuna göre, DEF-KY hastalarında tedavi üç temel amaca odaklanmaktadır: mortalitenin azaltılması, hastane yatışlarının önlenmesi ve semptom kontrolüyle birlikte fonksiyonel kapasite ile yaşam kalitesinin artırılması (37).

Farmakolojik tedavide ilk basamak, dört temel ilaç grubunun eş zamanlı kullanımını içermektedir: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ) veya anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörleri (ARNI), beta blokörler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) ve sodyum-glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2i) (37). Bu ajanların her biri sağkalım avantajı sunduğu için kontrendikasyon yoksa tüm hastalarda tedaviye başlanması önerilmektedir. Tedaviye düşük dozla başlanmalı, klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş hedef dozlara kademeli olarak ulaşılmalıdır (38). ADEİ veya ARNI kullanamayan hastalarda anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) alternatif olarak tercih edilebilir (37).

Diüretikler, konjestif semptomları olan hastalarda semptomatik rahatlama amacıyla önerilmektedir. Bu grup içinde lup diüretikler, hızlı etki başlangıçları ve renal fonksiyonu bozulmuş hastalarda etkinliğini sürdürebilmeleri nedeniyle öncelikli tercihtir (38). Ayrıca bazı temel KY ilaçlarının da diüretik etkileri bulunmaktadır (ARNI, MRA ve SGLT2i) (39).

Kalp hızı (KH) kontrolü, kalbin iş yükünü azaltarak semptomların hafifletilmesine yardımcı olur. Beta blokörler, hedef doza ulaşana kadar titrasyonla kullanılır. Eğer hasta sinüs ritmindeyse ve KH 70 atım/dk üzerindeyse, beta bloköre ek olarak ivabradin kullanımı düşünülebilir (40).

Tüm standart tedavilere rağmen NYHA sınıf II-IV semptomları devam eden hastalarda, çözünür guanilat siklaz (sGC) reseptör stimülatörü olan vericiguat kullanımına başlanabilir (41). Ek olarak, semptomları devam eden sinüs ritmindeki hastalarda hastane yatışlarını azaltmak amacıyla digoksin düşünülebilir (37).

Medikal tedaviye rağmen EF ≤ %35 olan, NYHA sınıf II–III semptomları devam eden ve 1 yıllık sağkalım beklentisi olan hastalarda kardiyak cihaz tedavileri değerlendirilmelidir. İskemik nedenli DEF-KY hastalarında implantabl kardiyoverter defibrilatör (IKD) sınıf I öneri düzeyindeyken, non-iskemik etiyolojisi hastalarda sınıf IIa düzeyinde önerilmektedir (42).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) ise QRS süresi ve blok paternine göre öneri düzeyi değişen bir tedavidir:

- QRS süresi ≥150 msn ve sol dal bloğu (LBBB) olan hastalarda: sınıf I
- QRS ≥150 msn ve non-LBBB ya da 130–149 msn ve LBBB olan hastalarda: sınıf IIa
- QRS 130–149 msn ve non-LBBB olan hastalarda: sınıf IIb

Tüm tedavilere rağmen semptomları devam eden son dönem KY hastalarında, uygun merkezlerde mekanik dolaşım destek (MDD) cihazları ve kalp transplantasyonu (KT) gibi ileri tedavi seçenekleri düşünülmelidir (42).

Tablo 6. DEFKY (NYHA Sınıf II-IV) farmakolojik tedavi önerileri (39)

Öneri	Sınıf	Kanıt düzeyi
KY bulunan DEF-KY'li bireylerde, hastane yatış oranlarını ve mortaliteyi azaltmak amacıyla ADEİ kullanımı önerilmektedir.	I	A
Stabil seyreden DEF-KY hastalarında, KY kaynaklı yatış ve ölüm riskini azaltmak için beta bloker tedavisi önerilir.	I	A
MRA kullanımı, DEF-KY hastalarında KY nedeniyle gelişen olumsuz sonuçların önlenmesinde etkili olup önerilmektedir.	I	A
Dapagliflozin ya da empagliflozin gibi SGLT2 inhibitörleri, DEF-KY'ye sahip hastalarda morbidite ve mortaliteyi azaltmak adına önerilmektedir.	I	A
DEFKY tanılı bireylerde, KY'ye bağlı hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak amacıyla ADEİ yerine ARNI tercih edilmesi önerilmektedir.	I	B

DEFKY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği, KY: Kalp Yetersizliği. ADEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, ARNI: Anjiyotensin Reseptör-Nötr Peptidaz İnhibitörü

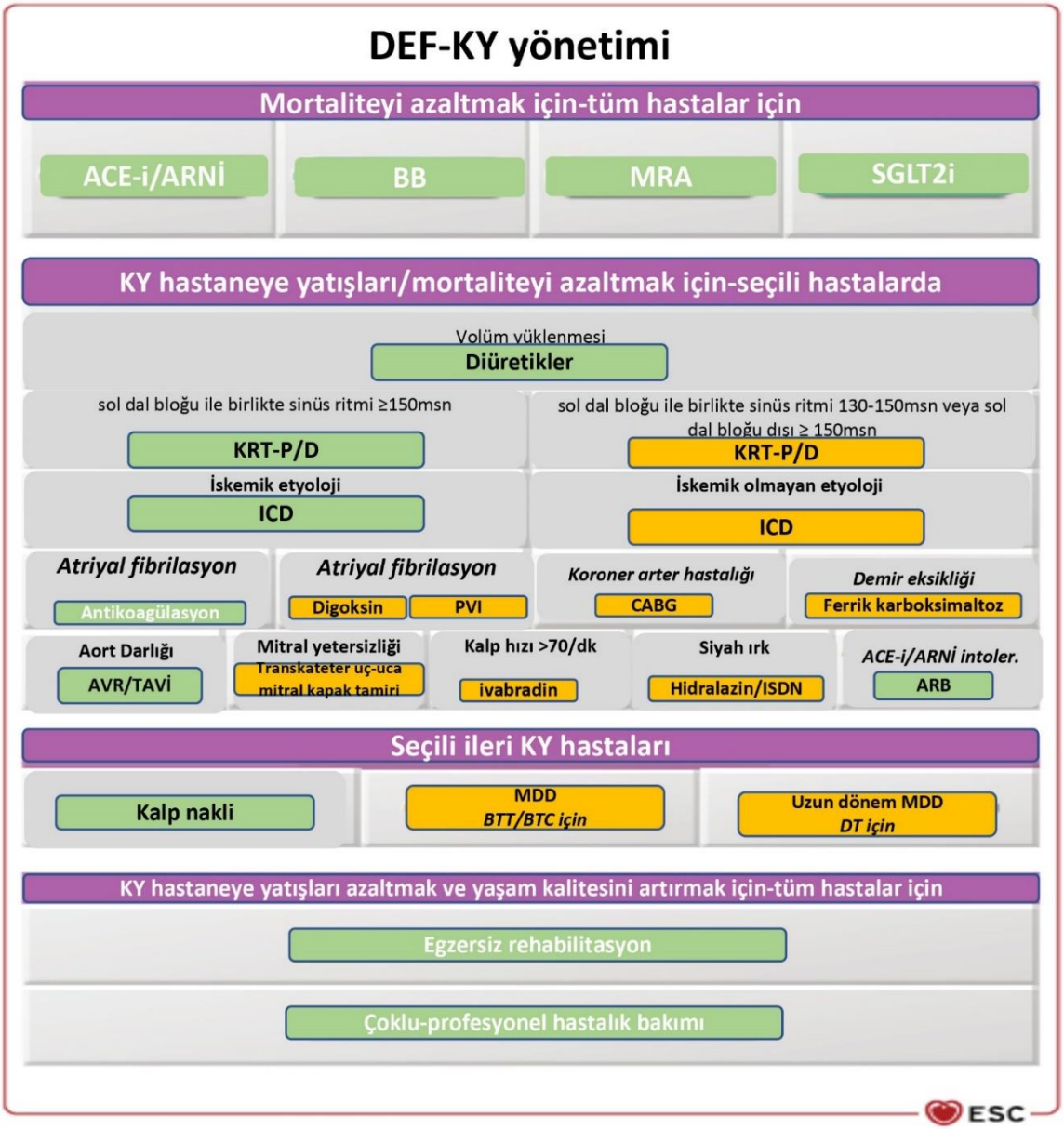
Tablo 7. DEFKY (NYHA Sınıf II-IV) diğer farmakolojik tedavi önerileri (39)

Öneri	Sınıf	Kanıt düzeyi
Lup diüretikler: DEF-KY'li ve konjesyon belirtisi veya semptomları olan hastalarda, KY semptomlarını hafifletmek, egzersiz kapasitesini artırmak ve KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak amacıyla önerilir.	I	C
ARB; ADEİ veya ARNI'yi tolere edemeyen semptomatik hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak amacıyla önerilir. Bu hastalar beta-bloker ve MRA almalıdır.	I	B

Tablo 8. DEF-KY (NYHA Sınıf II-IV) diğer farmakolojik tedavi önerileri

	Sınıf	Kanıt düzeyi
If Kanal İnhibitörü: ivabradin, EF ≤%35 olan, sinüs ritminde (SR) ve dinlenme KH ≥70 atım/dk olan semptomatik hastalarda; kanıta dayalı dozda beta-bloker (veya tolere edilen en yüksek dozda), ADEİ (veya ARNI) ve MRA tedavisine rağmen KY nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için düşünülmelidir.	IIa	B
İvabradin: EF ≤%35 olan, SR ve dinlenme kalp hızı ≥70 atım/dk olan semptomatik hastalarda, beta-blokeri tolere edemeyen veya kontrendikasyonları olan hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak için düşünülmelidir.	IIa	C
sGC Reseptör Stimülatörü: Vericiguat, NYHA sınıf II-IV olan ve ADEİ (veya ARNI), beta-bloker ve MRA ile tedaviye rağmen KY kötüleşen hastalarda kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskini azaltmak için düşünülebilir.	IIb	B
Hidralazin ve İzosorbid Dinitrat: EF ≤%35 veya dilate sol ventrikülle birlikte EF <%45 olan ve NYHA sınıf III–IV semptomları bulunan, ADEİ (veya ARNI), beta-bloker ve MRA ile tedaviye rağmen semptomları devam eden siyahi hastalarda KY nedeniyle hastaneye yatış ve ölüm riskini azaltmak için düşünülmelidir.	IIa	C
Digoksin: ADEI (veya ARNI), bir beta-bloker ve MRA ile tedaviye rağmen semptomatik DEF-KY'li sinüs ritmindeki hastalarda hastaneye yatış riskini (hem tüm nedenlerle hem de KY nedeniyle) azaltmak amacıyla düşünülebilir.	IIb	B

DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği,EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, NYHA: New York Kalp Derneği Fonksiyonel Sınıflaması, ADEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARNI: Anjiyotensin Reseptör – Nötr Peptidaz İnhibitörü, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti



Şekil 1. ESC KY kılavuzu DEF-KY tedavi stratejisi (43**)**

DEF-KY: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğiiği, ADE-i: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARNI: Anjiyotensin Reseptör-Nötr Peptidaz İnhibitörü, BB: Beta Bloker, MRA: Mineralokortikoid Reseptör Antagonisti, SGLT2i: Sodyum-Glukoz Kotransporter 2 İnhibitörü, KRT-P/D: Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisi – Pacemaker / Defibrilatör, ICD: İmplante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör, AVR: Aort Kapak Replasmanı, TAVI: Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu, PVI: Pulmoner Ven İzolasyonu,CABG: Koroner Arter Bypass Grefti, ISDN: İzosorbid Dinitrat, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeri, MDD: Mekanik Destek Cihazı, BTT: Bridge to Transplant (Nakile köprü), BTC: Bridge to Candidacy (Nakil adaylığına köprü), DT: Destination Therapy (Kalıcı tedavi, nakil adayı olmayan hastalar için), KY: Kalp Yetersizliği

2.1.4.2. HEF-KY ve KEF-KY tedavisi

2021 ESC KY kılavuzuna göre, HEF-KY ve KEF-KY hastalarında, konjesyona bağlı semptom ya da bulgular mevcutsa diüretik tedavi, semptomatik iyileşme amacıyla sınıf I öneri düzeyinde önerilmektedir (44).

DEF-KY tedavisinde mortalite ve morbidite üzerine güçlü etkileri gösterilen ADEİ/ARNI, BB, MRA, HEF-KY grubunda aynı etkinliği göstermemiştir. Bu hasta grubunda bu ajanlar, kılavuzda sınıf IIb öneri düzeyinde yer almaktadır (45,46,47).

KEF-KY için 2021 ESC kılavuzunda bu tedavilere yönelik belirgin bir öneri yer almamakla birlikte, 2023 yılındaki güncellemesinde SGLT2i grubu ilaçlar, KY'ye bağlı hastane yatışlarını ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltma amacıyla sınıf 1 öneri düzeyinde önerilmektedir.

2.2. Demir eksikliği

Demir, doğada bol miktarda bulunan ve tüm canlı organizmalar için hayati öneme sahip olan temel bir elementtir (48). Antik dönem uygarlıklarından Mısırlılar, Yunanlılar ve Romalılar tarafından da medikal amaçlarla kullanıldığı bilinmektedir (48). Ancak modern tıpta demirin asıl önemi, hgb sentezindeki kritik rolünün anlaşılmasıyla ortaya çıkmıştır (49).

Yetişkin bir insan vücudu ortalama olarak 3.5–4,5 gram demir içerir. Bu demirin yaklaşık %60'ı hgb içerisinde yer alırken, %25'i karaciğer ve dalakta ferritin formunda, %15'i ise kaslardaki miyoglobinde ve çeşitli hücresel enzim sistemlerinde bulunmaktadır (50). Demir, yalnızca oksijen taşınımı ve depolanmasında değil, aynı zamanda DNA sentezi, elektron transportu, oksidatif stres yanıtı, tiroit hormon sentezi, ilaç detoksifikasyonu ve hücresel metabolizmanın pek çok aşamasında da önemli görevler üstlenmektedir (50).

2.2.1. Demir emilimi

Günlük diyetle yaklaşık 10–20 mg demir alınır ve bu miktarın yalnızca %10'u sistemik dolaşıma katılır (51). Demirin emilim yeri, başlıca duodenum ve proksimal jejunumdur. İnce bağırsak epitelinde yer alan divalent metal transporter 1 (DMT1), intestinal lümendeki demirin enterosit içine taşınmasından sorumlu membran taşıyıcısıdır (52).

Besinlerle alınan demirin büyük bir kısmı ferrik (Fe^{3+}) formunda bulunur. Ancak DMT1 yalnızca ferröz (Fe^{2+}) demiri taşıyabilir. Bu nedenle gastrik asitler, bağırsak lümeninde pH'ı düşürerek Fe^{3+}'ün indirgenip Fe^{2+} formuna dönüştürülmesine olanak sağlar ve böylece emilim mümkün hale gelir (52).

Enterosit içine alınan Fe^{2+}'nin sistemik dolaşıma katılması, vücuttaki demir dengesine duyarlı bir negatif feedback mekanizması tarafından kontrol edilir. Demir eksikliği durumlarında bu mekanizma absorpsiyonu yaklaşık 10 kat artırabilirken, demir yüklenmesi olduğunda hepsidin adlı hepatik hormon demir emilimini baskılamaktadır (53).

Ferroportin (Fpn), enterositin bazolateral membranında yer alan ve demirin sistemik dolaşıma geçişini sağlayan demir taşıyıcı proteindir (54). Bu protein sadece enterositlerde değil, aynı zamanda makrofajlar ve hepatositler gibi demir geri dönüşümünden sorumlu hücrelerde de işlev görür. Fpn aracılığıyla hücre dışına çıkan Fe^{2+}, plazmada transferrin adı verilen taşıyıcı protein içerisine alınmadan önce hefastin enzimi yardımıyla tekrar Fe^{3+} formuna okside edilir (54). Böylece transferrin, demiri hem depolama yerlerine hem de metabolik gereksinimi olan dokulara taşır.

2.2.2. Sistemik demir homeostazının düzenlenmesi

İnsan vücudunda aktif demir atılımını sağlayan fizyolojik bir mekanizma bulunmamaktadır. Bu nedenle demir dengesinin korunması, büyük oranda bağırsaklardan gerçekleşen demir emiliminin düzenlenmesi yoluyla sağlanır. Bu

kontrolün temel iki bileşeni, hepsidin adı verilen hepatik bir hormon ve Fpn adlı membran proteindir (55).

Hepsidin, karaciğerde sentezlenen ve plazmada dolaşan bir peptid hormondur. Bu hormon, demir emilimini Fpn üzerinden baskılayarak etki gösterir. Hepcidin, Fpn'ye bağlandığında Fpn'nin hücre içine alınmasına ve lizozomal yıkımına yol açar. Bu olay sonucunda enterosit, makrofaj ve hepatositlerden plazmaya demir salınımı baskılanır ve sistemik demir düzeyi düşer. Tersine, hepsidin düzeylerinin azalması, hücre yüzeyinde Fpn ekspresyonunun artmasına ve sonuç olarak sistemik demir emiliminin artmasına yol açar (56).

Hepsidin, demir homeostazının merkezinde yer almasına rağmen düzeyleri pek çok patolojik durumdan etkilenebilir. Özellikle kronik inflamasyon, anemi, hipoksi, eritropoetin aktivite ve enfeksiyonlar, hepsidin sentezini doğrudan veya dolaylı olarak düzenleyen fizyolojik süreçlerdir (57). Bu bağlamda, KY gibi kronik inflamatuar durumlarda da hepsidin seviyelerinde artış gözlenmektedir. Bu artış, demir emiliminin azalmasına ve sonuç olarak fonksiyonel demir eksikliği tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir (58).

2.2.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği

2.2.3.1. Demir eksikliğinin prevalansı ve klinik önemi

KY hastalarında hem kardiyovasküler hem de sistemik pek çok komorbidite sıklıkla gözlenmektedir. 65 yaş ve üzerindeki 120.000'den fazla KY hastasının dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada, bireylerin %96'sında en az bir klinik olarak anlamlı komorbidite tespit edilmiştir (59). Dahası, bu hastaların yarısından fazlasında dört ya da daha fazla eşlik eden hastalık mevcuttur (59).

KY'ye eşlik eden komorbidite durumlar arasında en yaygın olanlardan biri demir eksikliği ve anemidir. 153.180 hastayı kapsayan bir meta-analize göre, KY hastalarında anemi prevalansı %37,2 olarak bildirilmiştir (60). Demir eksikliğinin prevalansı ise, anemi varlığına bakılmaksızın, kronik KY hastalarında %55'e, akut KY

hastalarında ise %80'e kadar ulaşmaktadır (60). Bu veriler, demir eksikliğinin anemiden daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Demir eksikliği yalnızca yaygınlığı ile değil, aynı zamanda anemiden bağımsız bir kötü prognoz göstergesi olması nedeniyle de klinik açıdan önemlidir (60). KY hastalarında demir eksikliği; egzersiz kapasitesinde azalma, daha sık hastaneye yatış, kardiyovasküler ve genel mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir (61).

Randomize kontrollü çalışmalarda iv demir tedavisinin KY hastalarında semptomatik iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu tedavi, mortaliteyi doğrudan azaltmasa da çeşitli meta-analizlerde tüm nedenlere bağlı ölüm, kardiyovasküler nedenlere bağlı hastaneye yatış ve KY'ye bağlı yatış gibi bileşik sonlanım noktalarında anlamlı fayda sağladığı bildirilmiştir (61).

2.2.3.2. Kalp yetersizliğinde demir eksikliğinin nedenleri

KY hastalarında gözlenen demir eksikliğinin tek bir nedene dayandığını söylemek güçtür. Bu durum genellikle çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir ve çeşitli mekanizmaların bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. Demir eksikliğinin nedenleri temel olarak üç ana başlık altında incelenebilir: yetersiz demir alımı, bozulmuş demir emilimi ve artmış demir kaybı (62).

KY hastalarında, iştahsızlık ve gastrointestinal sistemdeki (GİS) konjesyon gibi faktörler nedeniyle yeterli demir alımı sağlanamayabilir. Aynı zamanda sistemik inflamasyonun neden olduğu hepsidin düzeylerindeki artış, bağırsaklardan demir emilimini azaltabilir (63). Ayrıca, özellikle non-steroidal antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı gibi durumlar, GİS'de mikroskobik kan kaybına yol açarak demir atılımını artırabilir (64). Bu üç temel mekanizma birlikte değerlendirildiğinde, KY'de demir eksikliğinin gelişiminde karmaşık bir etkileşim ağı olduğu görülmektedir.

2.2.3.2.1. Demir alımının azalması

Yapılan araştırmalar, KY olan bireylerin %35 ila %78'inde yetersiz beslenme durumunun mevcut olduğunu ortaya koymaktadır (65). Yorgunluk, nefes darlığı, yutma güçlüğü, mide bulantısı, iştahsızlık ve erken doyma gibi belirtiler, bu hastalarda besin alımını olumsuz yönde etkileyerek beslenme yetersizliğine katkı sağlamaktadır (66).

Buna ek olarak, KY hastalarına sıklıkla önerilen tuz kısıtlamalı diyetler, hastaların iştahını azaltarak yetersiz beslenme riskini daha da artırmaktadır (66). Yapılan bir çalışmada KY hastalarının %46'sının günlük demir alımının önerilen miktarın altında olduğu saptanmıştır (67). Aynı çalışmada, NYHA sınıf III ve IV semptomlarına sahip hastalar arasında, sınıf IV hastalarının demir alım düzeylerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu rapor edilmiştir (67).

Bu bulgular, hem hastalığın şiddeti arttıkça demir alımının azaldığını, hem de azalan demir alımının KY semptomlarını ağırlaştırabileceğini göstermektedir.

2.2.3.2.2. Demir emiliminin azalması

KY hastalarında demir eksikliğine yalnızca diyetteki demirin yetersizliği değil, aynı zamanda demirin emilimini bozan çeşitli mekanizmalar da katkı sağlar. Literatürde, oral demir takviyeleri ile yapılan çalışmalarda demir depoları üzerinde anlamlı bir artış sağlanamadığı ve semptomatik iyileşme elde edilemediği bildirilmiştir (68) Bu durum, KY hastalarında yalnızca demir alımının değil, aynı zamanda demir emiliminin de bozulduğunu düşündürmektedir.

KY'de sağ ventrikül disfonksiyonu, venöz konjesyona neden olarak intestinal kan akımını azaltır. Bu azalma; bağırsak morfolojisinde, geçirgenliğinde ve emilim fonksiyonlarında çeşitli değişikliklere yol açar (69). Öte yandan, demir eksikliğinin kendisi de bağırsak mukozasında adaptif değişiklikleri tetikleyebilir. Artmış hücre proliferasyonu, mukozal kalınlıkta artış, villus uzunluk ve yüzey alanındaki artış bu adaptasyonlara örnektir (70). Ancak bu değişiklikler her zaman olumlu sonuçlar

doğurmaz; bazıları maladaptif olup emilimi daha da bozabilir. Sonuçta demir emilimi klinik olarak anlamlı şekilde azalır.

Genetik etkenler de bu süreci etkileyebilir. TMPRSS6 geninde mutasyon bulunan bireylerde, hepsidin üretimi artar. Hepsidin, intestinal hücrelerden demir geçişini baskıladığından, bu kişilerde demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi gelişebilir (71).

Ayrıca, KY gibi kronik inflamatuar hastalıklarda, interlökin-1 (IL-1), interlökin-2 (IL-2) ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α) gibi inflamatuar sitokinlerin düzeyleri artmaktadır. Bu sitokinler üzerinden hepsidin düzeylerinin de artması ve dolayısıyla demir emiliminin azalması beklenmektedir (72). Ancak KY hastalarında yapılan bazı çalışmalarda, hepsidin düzeylerinin beklenenin aksine artmadığı, hatta hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha da düştüğü gösterilmiştir. Bu durum, demir metabolizmasında hepsidinden bağımsız yolların da etkili olabileceğini düşündürmektedir (72).

KY'nin en yaygın nedeni olan iskemik kalp hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak antitrombotik ilaçlar (antiagregan ve antikoagülanlar) kullanılmaktadır. Ayrıca kalp kapak hastalıkları ve aritmiler gibi diğer komorbidite durumlar da antitrombotik tedavi gerektirir. Bu tedaviyle birlikte proton pompa inhibitörleri (PPİ) kullanım sıklığı da artmaktadır. Ancak PPİ'lar mide asidini baskılayarak, demirin Fe^{3+} formuna dönüşmesini ve enterositlerce emilmesini engeller (73). Bu etki, KY'de görülen demir eksikliğinin bir başka katkı mekanizmasıdır.

2.2.3.2.3. Demir atılımının artması

KY hastalarında demir eksikliği prevalansı yaş ilerledikçe artış göstermektedir (74). Özellikle ileri yaştaki hastalarda, demir eksikliğinin ortaya çıkmasında yalnızca yetersiz demir alımı ya da emilim bozuklukları değil, artmış demir kaybı da önemli bir rol oynamaktadır (75).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte GİS'de bazı patolojik durumların sıklığı artar. Kolorektal kanser, kolon polipleri ve angiodisplazi gibi lezyonlar, GİS üzerinden kronik veya gizli kanamalara neden olarak demir kaybını artırabilir. Bunun yanı sıra peptik ülser, gastrit ve özofajit gibi üst ve alt GİS hastalıkları da kronik kan kaybının yaygın sebeplerindendir (76).

Gizli GİS kanamaları, KY hastalarında kullanılan antitrombotik ilaçlar nedeniyle daha da belirgin hale gelir. Bu ilaçlar, özellikle mevcut GİS patolojilerinde kanama riskini ciddi oranda artırmaktadır (76).

KY hastalarında yaygın olarak gözlenen ileri yaş**,** çoklu ilaç kullanımı ve komorbidite hastalıkların varlığı**,** demir atılımının artmasına neden olan gizli kanama riskini daha da yükseltmektedir. Bu faktörlerin kombinasyonu, demir eksikliğinin derinleşmesine katkıda bulunur (76).

2.2.3.3. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği tanı yaklaşımı

2021 ESC KY kılavuzu, tüm KY hastalarında demir metabolizmasının rutin olarak değerlendirilmesini sınıf 1 öneri düzeyinde önermektedir. Bu değerlendirme kapsamında, serum ferritin düzeyi ve TSAT ölçümleri temel parametreler olarak kullanılmaktadır (77).

Ferritin, vücut demir depolarının göstergesi olarak görev yaparken; transferin, demiri plazma içerisinde taşıyan temel proteindir. TSAT, serum demir düzeyinin toplam demir bağlama kapasitesine oranlanması ile elde edilen bir parametredir ve yüzde olarak ifade edilir (77).

Demir eksikliği tanısında kullanılan eşik değerler klinik duruma göre değişkenlik gösterebilmektedir. Sağlıklı bireylerde serum ferritin düzeyinin 30 µg/L altında olması genellikle demir eksikliği göstergesi kabul edilse de KY gibi kronik inflamatuar durumlarda ferritin düzeyleri inflamasyondan etkilenebileceği için farklı sınırlar belirlenmiştir. Bu bağlamda, serum ferritin düzeyinin 100 µg/L altında olması, ya da ferritin değerinin 100–299 µg/L aralığında olup aynı zamanda TSAT değerinin

%20'nin altında bulunması, fonksiyonel veya mutlak demir eksikliği açısından anlamlı kabul edilmektedir (77).

2.2.3.4. Kalp yetersizliğinde demir eksikliği tedavisi

KY hastalarında demir eksikliğinin tedavisinde çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar arasında oral demir preparatları, iv demir tedavisi, eritropoez stimüle edici ajanlar ve kan transfüzyonu yer almaktadır.

Oral demir preparatları, kolay uygulanabilir olmaları ve düşük maliyetleri nedeniyle yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ancak KY hastalarında polifarmasiye bağlı ilaç etkileşimleri ve bağırsak mukozasındaki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, demir emilimini azaltarak bu tedavinin etkinliğini sınırlamaktadır. IRONOUT-HF (Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure) adlı çalışmada, demir eksikliği olan KY hastalarında oral demir tedavisinin egzersiz kapasitesine olan etkisi değerlendirilmiş; 16 haftalık tedavi sonunda pik VO_2, 6 dakikalık yürüme mesafesi ve NT-proBNP düzeylerinde plaseboya kıyasla anlamlı bir fark izlenmemiştir (78).

Oral tedaviye göre iv demir uygulamaları, GİS emilim basamağını bypass etmesi ve daha hızlı terapötik etki sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir. Farklı iv demir preparatları (demir dekstran, demir sükroz, ferrik glukonat ve FKM) çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, özellikle demir dekstran ve ferrik glukonat kullanımı ile bazı hastalarda hipotansiyon, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar rapor edilmiştir (79). Ayrıca, anafilaktik reaksiyon riski tüm iv demir preparatları için mevcut olup, en sık olarak demir dekstran ile ilişkilendirilmiştir (79). İv demir, aynı zamanda T lenfositleri ve nötrofillerin işlevini bozabileceği için aktif enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır (79).

Klinik çalışmalarda demir sükroz ve FKM, iv yoldan en çok tercih edilen preparatlar olarak öne çıkmaktadır. Toblli ve arkadaşlarının 40 hastayla yürüttüğü bir çalışmada, 5 haftalık demir sükroz tedavisi uygulanmış ve hastalar 5 ay takip edilmiştir. Sonuçta NYHA fonksiyonel sınıfında ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme ile NT-proBNP düzeylerinde azalma gözlenmiştir. FERRIC-HF (Ferric Iron

Sucrose in Patients with Chronic Heart Failure) çalışmasında ise demir sükroz tedavisi sonrası yalnızca 2 haftalık süreçte bile benzer iyileşmeler bildirilmiştir (80).

FAIR-HF (Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure) çalışmasında 459 hasta ile yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada, FKM tedavisi sonrası 6 aylık takipte; NYHA sınıfında ve yaşam kalitesinde iyileşme, 6 dakika yürüme mesafesinde artış ve kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatışta azalma gözlenmiştir (81). Benzer şekilde, CONFIRM-HF (Ferric Carboxymaltose evaluation on performance in patients with iron deficiency in combination with chronic heart failure) çalışmasında 301 hasta (EF ≤ %45) bir yıl süreyle izlenmiş ve tedavi grubunda NYHA sınıfı, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesinde belirgin düzelmelerin yanı sıra KY'ye bağlı hastane yatışlarında da düşüş tespit edilmiştir (82).

AFFIRM-AHF çalışmasında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan ve KY bağlı hastaneye yatırılmış hastalara FKM uygulanmış; 1 yıllık izlemde ilk hastane yatışı ya da kardiyovasküler ölüm gibi bileşik sonlanım noktalarında, özellikle de KY'ye bağlı toplam hastaneye yatış oranında anlamlı azalma kaydedilmiştir (83).

Bu bulgular doğrultusunda 2021 ESC KY Kılavuzunda demir eksikliği tedavisine yönelik öneriler şu şekilde özetlenmiştir (84):

Tablo 9. 2021 ESC KY kılavuzu – iv demir tedavisi önerileri

Hasta grubu	Demir eksikliği tanımı	Tedavi önerisi	Amaç	Öneri sınıfı
SVEF <%45 olan semptomatik hastalar	Serum ferritin <100 µg/L veya ferritin 100–299 µg/L ve TSAT <%20	FKM ile iv demir tedavisi düşünülmelidir	Yaşam kalitesini ve egzersiz kapasitesini artırmak	Sınıf 2a
SVEF <%50 olup KY nedeniyle hastaneye yatırılmış hastalar	Serum ferritin <100 µg/L veya ferritin 100–299 µg/L ve TSAT <%20	FKM ile iv demir tedavisi düşünülmelidir	Hastaneye yatış riskini azaltmak	Sınıf 2a

Öte yandan, kan transfüzyonu enfeksiyon riski ve demir yüklenmesine neden olabileceğinden, kronik demir eksikliği tedavisinde önerilmemektedir. Transfüzyonun yeri daha çok anemi eşliğindeki akut klinik tablolarla sınırlıdır (85). Ayrıca, eritropoez stimüle edici ajanlar, KY hastalarında sonlanım üzerinde olumlu etki göstermemekte, tromboembolik olay riskini artırmaktadır. Bu nedenle rutin kullanımı önerilmemektedir (86).

2.2.3.4.1. Kalp yetersizliği hastalarında FKM uygulama protokolü

KY hastalarında demir replasmanında uygulanacak toplam demir miktarının belirlenmesi için sıklıkla Ganzoni formülü kullanılmaktadır. Bu formüle göre ihtiyaç duyulan toplam demir dozu şu şekilde hesaplanmaktadır (87):

Toplam Demir dozu (mg) = [Ağırlık (kg) × (Normal Hgb – Hasta Hgb) ×2,4] + 500

Bu hesaplamada, normal hgb düzeyi kadınlar için genellikle 12 g/dL, erkekler için 13 g/dL olarak kabul edilmekle birlikte, bazı protokollerde her iki cinsiyet için 15 g/dL referans değeri de kullanılabilmektedir.

FKM, iv yolla uygulanabilen bir demir preparatıdır ve klinik çalışmalarda hem bolus hem de infüzyon şeklinde kullanılmıştır. Örneğin, FAIR-HF çalışmasında iv bolus şeklinde uygulanmışken, CONFIRM-HF çalışmasında iv infüzyon yöntemi tercih edilmiştir (88,89).

İv bolus uygulama tekniğinde, maksimum doz 200 mg'dır ve bu uygulama haftada en fazla üç kez yapılabilir. Ancak klinik uygulamada en sık tercih edilen yöntem, iv infüzyon yöntemidir. Bu yöntemde tek seferde uygulanacak dozun 15 mg/kg'ı, toplam hesaplanan demir dozunu ya da 1000 mg'ı aşmaması gerekmektedir. Uygulama sırasında FKM, % 0.9 sodyum klorür (NaCl) çözeltisi ile sulandırılmalı ve en az 15 dakika süren bir infüzyon ile verilmelidir (89).

CONFIRM-HF çalışması, başlangıçta Ganzoni formülünü baz alarak demir ihtiyacını belirlemiş olsa da uygulamada süreci kolaylaştırmak adına standart dozlama protokolü geliştirilmiştir. Bu protokol hem literatürde yaygın kabul görmüş hem de çeşitli kliniklerde (bizim kliniğimiz dahil) uygulanmakta olan pratik bir yaklaşımdır.

Tablo 10. CONFIRM-HF çalışmasına göre standart dozlama protokolü

Ağırlık	Hgb	0. Hafta	6. Hafta	12, 24, 36. Hafta	Açıklama
<70 kg	<10 g/dL	1000 mg	500 mg	500 mg	Ferritin <100 µg/L veya 100-299 µg/L ve TSAT <%20 ise
<70 kg	≥10 g/dL	1000 mg	Yok	500 mg	Aynı kriterlerde uygulanır
≥70 kg	<10 g/dL	1000 mg	1000 mg	500 mg	Aynı kriterlerde uygulanır
≥70 kg	≥10 g/dL	1000 mg	500 mg	500 mg	Aynı kriterlerde uygulanır
Tüm hastalar	>14 ve <15 g/dL	500 mg	Yok	Yok	Ek doz gerekmez

2.3. Diyastolik fonksiyonlar

2.3.1. Diyastol fizyolojisi, fonksiyon bozuklukları ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük intraventriküler basınçla yeterli dolum hacminin sağlanabilmesi olarak tanımlanır. Sistol yalnızca miyokard kasılmasıyla ilgiliyken, diyastol süresince ventrikül dolumu çok sayıda fizyolojik faktörün ortak etkisiyle gerçekleşir. Bu faktörler arasında miyokardın viskoelastik özellikleri, ventrikül duvarının esnekliği (kompliyansı), atriyum kasılma gücü, koroner arterlerin dolum kapasitesi, perikardın fiziksel sınırlandırıcı etkisi ve sağ–sol ventriküller arasındaki etkileşim yer almaktadır.

Sol ventrikül relaksasyonu, sistolün hemen bitiminde başlar. Diyastol dönemi ise aort kapağının kapanmasıyla başlar ve mitral kapağın tekrar kapanmasına kadar devam eder. Bu süreç, dört temel evrede gerçekleşir (90,91)

2.3.1.2. İzovolemik relaksasyon

Bu evre, aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasında geçen süredir. Bu dönemde ventrikül hacmi sabit kalır, yani dolum gerçekleşmez, ancak intraventriküler basınç hızlı şekilde düşer. Bu faz, esas olarak aktif miyokardiyal relaksasyonun gerçekleştiği dönemdir (91).

2.3.1.3. Hızlı dolum fazı

Mitral kapağın açılmasıyla birlikte başlayan bu faz, sol ventrikül dolum hızının en üst seviyeye ulaştığı noktaya kadar devam eder. Bu süreçte ventrikül basıncı düşerken hacmi hızla artar. Hızlı dolumun etkinliği, ventrikülün aktif relaksasyon kapasitesine, elastikiyetine ve miyokard dokusunun viskoelastik özelliklerine bağlıdır (91).

2.3.1.4. Diyastaz fazı

Hızlı dolumun sona ermesinden atriyal kontraksiyonun başlamasına kadar olan bu ara dönemde, dolum daha yavaş ve pasif şekilde devam eder. Bu fazda, sistemik venlerden gelen kan sağ ventriküle, pulmoner venöz dönüş ise sol ventriküle ulaşır. Diyastaz dönemindeki dolum miktarı büyük ölçüde sol ventrikül duvarının kompliyansına bağlıdır (91).

2.3.1.5. Atriyal kontraksiyon fazı

Diyastolün son evresi olan bu fazda, atriyumun aktif kasılması ile ventrikül dolumu tamamlanır. Atriyal kasılmanın etkinliği hem atriyal kas gücüne hem de sol ventrikül kompliyansına ve perikardiyal sınırlamaya bağlıdır (91).

Sol ventrikül sistol-sonu ve diyastol-sonu hacimlerinin normal sınırlar içinde olmasına rağmen, diyastol sonunda sol ventrikül dolum basıncında artış saptanması durumunda primer diyastolik disfonksiyondan söz edilir. Normal koşullarda mitral kapak açıldığı anda sol ventrikül hacmi yaklaşık 12–18 mL/m² ve basıncı 10 mmHg'nin altındadır. Dolum sırasıyla aktif miyokardiyal relaksasyonun sağladığı hızlı dolum, ardından pasif dolum (diyastaz) ve son olarak atriyal kontraksiyon ile tamamlanır. Diyastol sonunda sol ventrikül hacmi genellikle 57–87 mL/m² arasında, dolum basıncı ise 12 mmHg'nin altında olmalıdır (91).

2.3.2. TTE ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi

TTE, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde temel görüntüleme yöntemidir. Rutin TTE uygulamaları sırasında, diyastolik fonksiyona ilişkin çeşitli parametrelerin ölçülmesi ve yorumlanması yoluyla diyastolik disfonksiyonun varlığı ve evresi belirlenebilir. Bu değerlendirme, Amerikan Ekokardiyografi Derneği (ASE) ile Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği (EACVI) tarafından yayınlanan kılavuz doğrultusunda önerilen kriterlere dayanmaktadır (92).

2.3.2.1. Pik E velositesi

Apikal dört boşluk (A4B) görüntüsü eşliğinde, mitral kapak düzeyinde renkli Doppler kullanılarak akım belirlenir ve ardından Pulse-Wave (PW) Doppler ile ölçüm gerçekleştirilir. E dalgası, elektrokardiyogramda T dalgasını takiben oluşur ve diyastolün erken evresine karşılık gelir. Bu velosite, sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç gradiyenti sonucunda ortaya çıkar. Gradiyent; mitral kapakların açılmasıyla birlikte, sol ventrikülün oluşturduğu emme etkisine bağlıdır. E dalgasının büyüklüğü, sol ventrikülün relaksasyon hızı ve sol atriyal basınç ile doğrudan ilişkilidir (93).

2.3.2.2. Pik A velositesi

A4B penceresinden mitral kapak düzeyinde renkli Doppler ile belirlenen akım üzerine PW Doppler uygulanarak ölçüm yapılır. A dalgası, EKG üzerinde P dalgasından sonra ortaya çıkar ve atriyal kontraksiyonu takiben oluşur. Bu dalga, diyastolün geç fazında gözlenir ve sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki basınç farkını yansıtır. Pik A hızı, atriyumun kasılma gücü ve sol ventrikülün kompliyansına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. AF gibi ritim bozukluklarında genellikle izlenemez (93).

2.3.2.3. Mitral A süresi

Mitral kapak düzeyinde A4B görüntüden alınan Doppler akım eğrisi üzerinden, A dalgasının başlangıcı ile sonu arasındaki süre ölçülerek elde edilir. Bu parametre, atriyal kontraksiyona bağlı olarak gelişen geç diyastolik dolumun süresini yansıtır ve atriyum ile ventrikül arasındaki senkronizasyonu değerlendirmede kullanılır (92).

2.3.2.4. Mitral içe akım E/A oranı

Mitral kapak düzeyinde Doppler ile elde edilen E ve A dalga pik hızlarının birbirine oranlanması sonucu E/A oranı hesaplanır. E dalga hızı ve deselerasyon süresi birlikte değerlendirilerek farklı diyastolik dolum paternleri tanımlanabilir. Bu paternler; azalmış relaksasyon, normal dolum, psödo-normal dolum ve restriktif dolum olarak sınıflandırılır. E/A oranı yaşla birlikte doğal olarak azalma eğilimindedir. AF varlığında ise A dalgası oluşmadığı için bu oran değerlendirilemez (92).

2.3.2.5. Mitral E velositesinin yavaşlama zamanı

E dalga hızının en yüksek noktasından sıfır noktasına kadar geçen süredir. Bu zaman dilimi, sol ventrikülün kompliyansı ve sertliği ile ilişkilidir. E dalgasının yavaşlama süresi, özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalarda son(end) diyastolik basınç hakkında dolaylı bilgi sunar (92).

2.3.2.6. Akım hızlarında valsalva ile değişiklikler

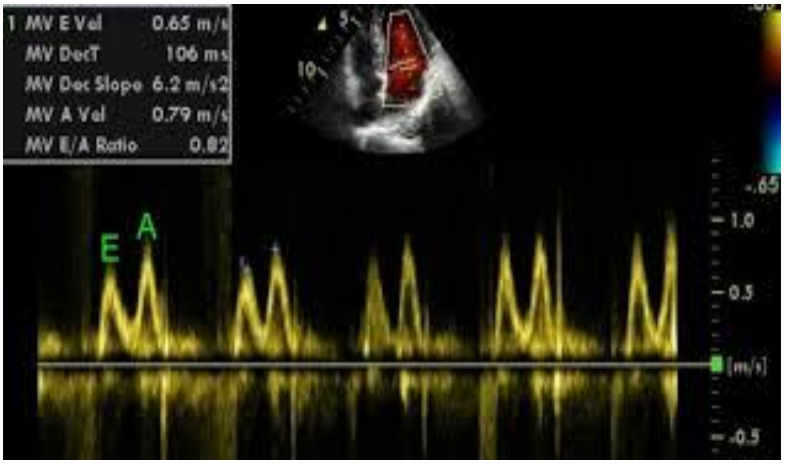
Psödo-normal ile normal dolum paternlerini ayırt etmek için Valsalva manevrası sırasında yapılan TTE ölçümleri önemlidir. Hastadan derin bir inspirasyonu takiben zorlu ekspirasyon yapması istenir ve bu esnada E/A oranı yeniden değerlendirilir. Eğer E/A oranında %50'nin üzerinde bir azalma veya A dalga hızında belirgin bir artış saptanırsa, bu durum sol ventrikül dolum basıncının arttığını yüksek özgüllükle gösterir (94).

2.3.2.7. Doku doppler e' velositesi

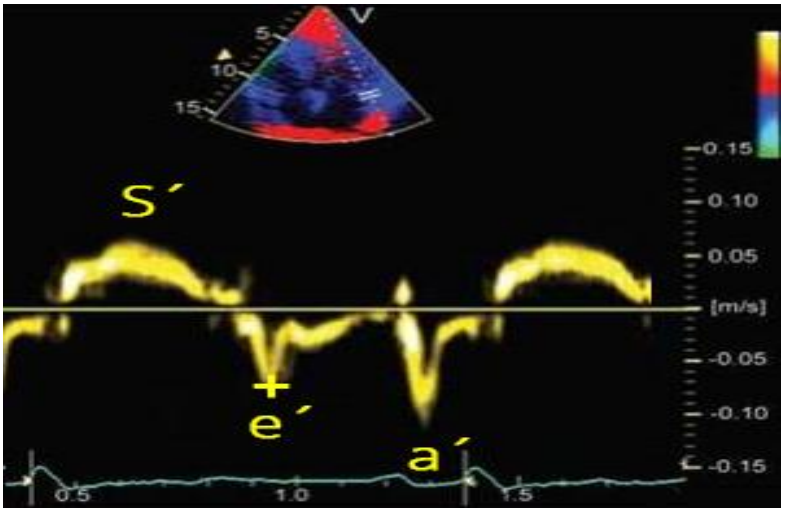
A4B kesitinden mitral un lateral ve septal kısımlarından alınan PW ve Tissue Doppler Imaging (TDI) verileri ile e' dalgası ölçülür. Bu, erken diyastolik fazda mitral un hareket hızını yansıtır. Yaşla birlikte e' hızı azalır. Ancak mitral anüler kalsifikasyon, mekanik mitral protez, segmenter duvar hareket bozukluğu ve perikardiyal hastalıklar ölçüm doğruluğunu olumsuz etkileyebilir (94).

2.3.2.8. Mitral E/e' oranı

Mitral E dalgası ile doku Doppler e' dalgasının ortalama pik hızlarının oranı alınarak hesaplanır. Bu oran, sol ventrikül diyastol sonu dolum basıncının tahmininde kullanılır. E/e' oranı 14'ün üzerinde olduğunda, yüksek dolum basıncını öngörmede spesifitesi oldukça yüksektir (94).



Şekil 3. Mitral E, A dalga hızları

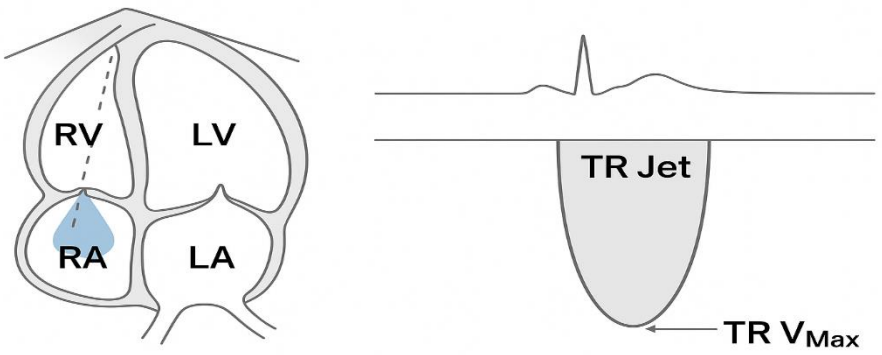


Şekil 4. Mitral lateral den TDI incelemesi

2.3.2.9. Triküspit regürjitan hızı (TRV)

Triküspit regürjitasyon hızı (TRV), A4B görüntü penceresinden renkli Doppler eşliğinde triküspit kapak yaprakları arasındaki geri kaçış akımı belirlenerek ölçülür. Bu akımın tespiti sonrasında sürekli dalga Doppler yöntemiyle hız ölçümü gerçekleştirilir (Şekil 5) (95)

TRV, sağ atriyumun dolum basıncını dolaylı olarak değerlendirmede kullanılan önemli bir parametredir. Ölçülen TRV değeri, sistolik pulmoner arter basıncıyla doğrudan ilişkilidir ve bu sayede pulmoner hipertansiyonun varlığı ya da şiddeti hakkında bilgi sağlar (96).



Şekil 5. Triküspit kapak jet velositesi

2.3.2.10. Sol atriyum hacim indeksi (LAVİ)

LAVİ, A4B ve A2B görüntüleri kullanılarak, mitral kapakçıkların kapalı olduğu ya da açılmadan hemen önceki fazda, görüntüler durdurulup elde edilir. Bu görüntüler üzerinden sol atriyum alanı ve uzunluğu ölçülerek, atriyal hacim hesaplanır (94). Ölçüm sırasında pulmoner venler ve atriyal apendiks değerlendirme dışı bırakılır. Elde edilen sol atriyum hacmi, vücut yüzey alanına bölünerek LAVİ değeri elde edilir (95).

Zaman içerisinde artış gösteren sol ventrikül diyastolik dolum basıncı, LAVİ parametresi ile dolaylı olarak değerlendirilebilir. Sol atriyum hacmindeki artış; kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve tromboembolik inme gibi klinik durumlar açısından güçlü bir prognostik parametre olarak kabul edilmektedir.

2.3.3. Diyastolik disfonksiyonların derecelendirilmesi

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu, ESC ile ASE tarafından ortak olarak benimsenen kılavuzlara göre üç evrede sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma, diyastolik dolum bozukluklarının derecesini belirlemeye yardımcı olur ve klinik yönetimde önemli bir yer tutar. **Tablo 11'**de bu evreler özetlenmiştir (92).

Tablo 11. Diyastolik disfonksiyonun evrelemesi (92)

	Normal	Evre 1	Evre 2	Evre 3
LV Diyastol	Normal	Bozulmuş	Bozulmuş	Bozulmuş
LA Basıncı	Normal	Düşük/Normal	Yüksek	Yüksek
Mitral E/A Oranı	≥0.8	≤0.8	>0.8 <2	>2
Ortalama E/e' Oranı	<10	<10	10-14	>14
Pik TR Velositesi	<2.8	<2.8	>2.8	>2.8
LAVİ	Normal	Normal ya da artmış	Artmış	Artmış

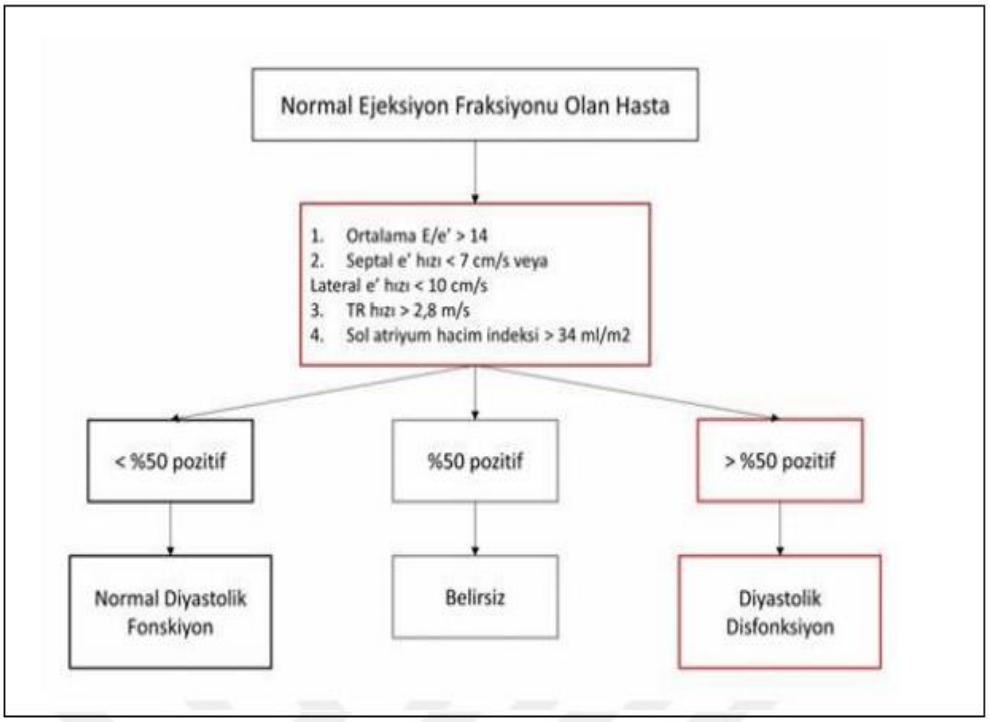
Kısaltmalar: LV: sol ventrikül; LA: sol atriyum; E/A: mitral erken diyastolik dolum hızı/atriyal dolum hızı oranı; E/e′: mitral E dalgasının mitral e′ hızına oranı; TR: triküspit yetmezliği; LAVİ: sol atriyum hacim indeksi.

SV diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde dört temel parametrenin incelenmesi gereklidir. Bu parametrelerin varlığına göre diyastolik disfonksiyonun olup olmadığı belirlenebilir:

1. Ortalama E/e′ oranı >14
2. Mitral septal e′ <7 cm/sn ve mitral lateral e′ <10 cm/sn
3. TRV >2,8 m/sn
4. LAVİ >34 ml/m²

Bu kriterlerden sadece biri pozitifse diyastolik disfonksiyon yok kabul edilir. İki parametrenin pozitif olması durumunda sonuç şüpheli olarak değerlendirilir.

Üç veya dört parametre pozitifse, diyastolik disfonksiyon varlığı tanısı konur (Şekil 6) (96).



Şekil 6. AHA- ESC kılavuzuna göre diyastolik disfonksiyonun değerlendirilme şeması (96)

2.3.3.1. Diyastolik fonksiyonun E/A oranına göre değerlendirilmesi

Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde, ejeksiyon fraksiyonu normal, azalmış ya da kardiyomiyopatili hastalarda, öncelikle mitral giriş E ve A dalga tepe hızları analiz edilmelidir.

Evre 1 diyastolik disfonksiyon tanısı için (94):

- E/A oranı ≤ 0,8 ve
- E dalga hızı ≤ 50 cm/sn olmalıdır.
- Bu durumda sol atriyum (SA) basıncı genellikle normaldir.

Evre 3 diyastolik disfonksiyon tanısında ise (94):

- E/A oranı> 2 olmalıdır.
- Bu evrede SA basıncı genellikle artmıştır.

E/A oranı 0.8 ile 2 arasında ya da E/A ≤ 0.8 fakat E> 50 cm/sn ise, tanı koymak için ek diyastolik disfonksiyon parametrelerinin incelenmesi gereklidir. Bu parametreler şunlardır:

Ortalama E/e′> 14
TRV> 2,8 m/sn
LAVİ> 34 ml/m²

Bu üç parametreden yalnızca biri mevcutsa, SA basıncı normal kabul edilir ve Evre 1 diyastolik disfonksiyon düşünülür. Ancak iki veya üç parametre pozitifse**,** Evre 2 diyastolik disfonksiyon tanısı konur (94).

2.4. Sol ventrikül global longitudinal strain

KY olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesinde geleneksel olarak EF kullanılmaktadır. Ancak EF, volüm değişikliklerine dayalı bir parametre olduğundan, miyokardın erken dönem kontraktilite bozukluklarını her zaman yansıtamamaktadır. Bu nedenle, son yıllarda ventrikül kasılmasının daha duyarlı bir göstergesi olarak GLS ölçümü önem kazanmıştır (104).

GLS, sol ventrikülün bazalden apikale uzanan longitudinal kas liflerinin deformasyon yüzdesini ifade eder. Sol ventrikülün endokardiyal yüzeyine paralel olarak uzanan subendokardiyal lifler, sistol sırasında kısalırken diyastolde uzar. Strain, boyut değişiminin başlangıç boyuna oranı olarak hesaplanır ve genellikle negatif bir değer olarak ifade edilir. Bu nedenle GLS değeri ne kadar negatifse sistolik fonksiyon o kadar iyidir. Örneğin, sağlıklı bir bireyde GLS yaklaşık −20% civarındayken, KY hastalarında bu değer −12%'ye kadar düşebilmektedir (105).

2.4.1. GLS'nin ölçüm yöntemi

GLS, iki boyutlu speckle-tracking ekokardiyografi (2D-STE) yöntemi ile değerlendirilir. Bu yöntem, TTE'de "speckle" adı verilen doğal akustik izleri izleyerek miyokardın kasılma ve gevşeme hareketlerini analiz eder. A4B, A2B ve uzun aks görüntüler elde edilir. Her kesitten altı segment belirlenir ve toplam 17 segment üzerinden ortalama global strain değeri hesaplanır (103,106). Ölçümler 50–80 fps aralığındaki kare hızlarında yapılmalı, foreshortening artefaktlarından kaçınılmalıdır. Ayrıca ölçüm sırasında hastanın hemodinamik durumu sabit olmalı, yüklenme koşullarındaki ani değişiklikler önlenmelidir (106).

2.4.2. Normal GLS değerleri

GLS değerleri yaş, cinsiyet ve cihaz markasına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Ancak genel kabul gören normal değerler −18% ile −22% arasındadır (107). Kadınlarda GLS genellikle daha negatif değerlere (−21% civarı) sahipken, erkeklerde bu değer −19% civarındadır. Yaş ilerledikçe miyokardiyal elastisite azalır ve bu durum GLS değerinde hafif bir azalmaya yol açar (105). GLS değerlerinin sınıflandırılması Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. GLS değerlerinin sınıflandırılması (106)

Değerlendirme	GLS (%)	Klinik yorum
Normal	−18,-22	Normal sistolik fonksiyon
Sınırda	−15, -17	Hafif sistolik disfonksiyon
Anormal	≤ −14	Belirgin sistolik disfonksiyon

(GLS'nin daha az negatif olması, yani −12% gibi değerler, sistolik fonksiyonun bozulduğunu göstermektedir.)

2.4.3. Kalp yetersizliğinde GLS değişiklikleri

KY, gerek DEF-KY gerekse KEF-KY formlarında miyokardiyal deformasyonun bozulduğu bir sendromdur. DEF-KY hastalarında GLS değeri genellikle −10% ila −14% arasındadır. Bu grup hastalarda GLS, EF ile güçlü

korelasyon gösterse de EF'ye göre daha erken dönemde azalmaktadır (107). KEF-KY hastalarında ise EF normal sınırlarda olmasına rağmen, GLS değerinin −14% civarına düşmesi "subklinik sistolik disfonksiyon" olarak yorumlanır (107).

Akut dekompanse KY dönemlerinde, artan afterload ve preload koşulları nedeniyle GLS değerinde geçici azalmalar gözlenebilir. Tedaviyle birlikte, özellikle diürez veya demir replasmanı sonrası, GLS değerinde iyileşme meydana gelir (107).

2.4.4. GLS ve demir eksikliği ilişkisi

Demir, mitokondriyal enerji üretimi ve miyosit kontraktilitesinde temel rol oynayan bir mikroelementtir. Demir eksikliğinde mitokondri fonksiyonları bozulur, Adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalır ve oksidatif stres artar. Bu durum, özellikle oksijen ihtiyacı yüksek olan subendokardiyal liflerde kontraktilite azalmasına ve dolayısıyla GLS değerinin daha az negatif hale gelmesine yol açar (108). FKM gibi intravenöz demir preparatları, miyokardiyal enerji dengesini yeniden sağlayarak kasılma gücünü artırabilir. Bu etkinin GLS üzerine olumlu yansıdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Benavent García ve arkadaşları, stabil DEF-KY hastalarında FKM tedavisinden üç ay sonra GLS değerinde yaklaşık 1,5–2 puanlık (mutlak) iyileşme saptamışlardır. Benzer şekilde, Sutil-Vega ve ark. FKM uygulaması sonrası GLS ve NT-proBNP değerleri arasında anlamlı korelasyon bildirmiştir (108).

2.4.5. GLS'nin klinik önemi

GLS, klasik EF ölçümünden bağımsız olarak, kalp yetersizliği hastalarında prognozu öngörmede bağımsız bir prediktör olarak kabul edilmektedir. Tayal ve arkadaşlarının meta-analizinde, her 1 puanlık GLS bozulmasının mortalite riskini yaklaşık %12 artırdığı bildirilmiştir (106).

Ayrıca GLS, tedaviye yanıtın erken dönemde saptanmasına olanak tanıdığı için klinik takipte oldukça değerlidir. Özellikle demir eksikliği olan DEF-KY hastalarında, tedavi sonrası GLS'de ≥1.5 puanlık iyileşme, miyokardiyal enerji rezervinin yeniden sağlandığını ve sistolik performansın düzeldiğini göstermektedir (108).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın yeri, tipi ve yöntemi

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi kardiyoloji kliniğinde 2024–2025 yılları arasında yürütülmüş tek merkezli, prospektif, gözlemsel bir klinik araştırmadır. Çalışmanın amacı; DEF-KY ve demir eksikliği tanılı hastalarda, iv FKM tedavisi öncesi ve sonrası TTE ile ölçülen diyastolik fonksiyon parametrelerinde ve GLS değerlerinde değişim olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmaya alınacak minimum örneklem büyüklüğü, literatürde benzer çalışmaların etki büyüklükleri dikkate alınarak belirlenmiş olup, en az 50 hastanın değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu doğrultuda prospektif olarak takibe alınan dışlanma kriterlerini karşılamayan 50 gönüllü hasta çalışmaya alınmıştır.

Tüm hastalara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra yazılı onamları alınmıştır. Uygun hastalar dekompanse KY kliniğinden kompanse KY kliniğine geldikten sonra ve iv FKM tedavisi uygulanmadan hemen önce TTE ile diyastolik ve sistolik fonksiyon parametreleri kaydedilmiştir. Ardından tüm hastalara CONFIRM-HF çalışması doz protokolüne göre intravenöz FKM tedavisi uygulanmış ve yaklaşık 6 hafta sonra TTE tekrarlanarak tedavi öncesi–sonrası değişiklikler karşılaştırılmıştır.

Prospektif araştırma akışı şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

1. Başvuru ve tarama: DEF-KY + demir eksikliği kriterlerini karşılayan hastaların belirlenmesi
2. Tedavi öncesi değerlendirme: Hastalar kompanse KY kliniğinde iken, TTE ile EF, GLS, diyastolik fonksiyon parametreleri, sağ ventrikül fonksiyon parametreleri
3. FKM uygulaması: CONFIRM-HF çalışması doz protokolüne uygun iv infüzyon
4. Tedavi sonrası değerlendirme: Yaklaşık 6 hafta sonra TTE ile aynı parametrelerin aynı cihazla yeniden ölçülmesi

5. Veri kaydı ve analizi: Demografik, biyokimyasal ve TTE verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

3.2. Çalışmanın özellikleri

3.2.1. Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardır:

- TTE ile SVEF %40 ve altında olması
- NYHA sınıf 1-2-3 hastalar
- Demir eksikliği açısından şu kriterleri karşılayan hastalar: Ferritin <100 µg/L veya ferritin 100–299 µg/L olup TSAT <%20 olanlar
- Hgb <15 g/dL
- 18 yaş üzerinde olmak
- Çalışmaya katılım için yazılı onam vermek

3.2.2. Dışlama kriterleri

Aşağıdaki özelliklere sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır:

- SVEF>%40
- Hgb >15 g/dL veya <7 g/dL
- NYHA sınıf IV hastalar
- Mekanik ventilatörde entübe şekilde takip edilen hastalar
- Gebelik veya laktasyon
- FKM tedavisine kontrendikasyon varlığı

3.3. Gereçler

3.3.1. Ekokardiyografi cihazı

Tüm TTE değerlendirmeleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi kardiyoloji kliniğinde kullanılan standart GE Vivid e95 yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Ölçümlerde ESC kardiyak görüntüleme yönergelerine uyulmuştur.

3.3.2. Ölçülen ekokardiyografik parametreler

Tedavi öncesi ve sonrası aşağıdaki parametreler ölçülmüştür:

Sol ventrikül sistolik fonksiyonları

a. SVEF
b. GLS

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları

- E dalga
- A dalga
- E/A oranı
- TDI lateral e′
- TDI septal e′
- Ortalama e′
- E/e′ oranı
- IVRT
- DT (Deselerasyon süresi)

Sağ ventrikül fonksiyonları

- TAPSE
- Triküspit S′ dalga hızı
- SPAB

Tüm parametreler A4B, parasternal uzun eksen, kısa eksen, TDI ve speckle tracking strain yöntemleriyle ölçülmüş ve ortalama üç ölçüm alınarak değerlendirilmiştir.

3.3.3. FKM uygulama protokolü

Hastalara CONFIRM-HF çalışması doz protokolüne uygun iv FKM uygulanmıştır:

- 1000 mg FKM → 250 mL %0,9 NaCl içinde, 15–30 dakikalık iv infüzyon
- Hgb >14– <15 g/dL olanlarda: 500 mg tek doz infüzyon
- İnfüzyon sırasında hemodinamik parametreler izlenmiştir.

Tedavi süresince herhangi bir ciddi advers reaksiyon gözlenmemiştir.

3.4. Laboratuvar ölçümleri

Uygun hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında aşağıdaki biyokimyasal parametreler çalışılmıştır:

- Ferritin
- Demir
- TSAT
- Hgb
- NT-proBNP
- Kreatinin, GFR
- Diğer rutin biyokimya parametreleri

Kan örnekleri hastane biyokimya laboratuvarında standart oto analizörlerle değerlendirilmiştir.

3.5. Etik kurul onayı

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 12.07.2024 tarihli ve B.30.2.ATA.0.01.00/508 sayılı toplantıda onaylanmıştır.

3.6. İstatistiksel analiz

Verilerin analizi için IBM SPSS Statistics 26.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*) programı kullanılmıştır. Araştırmada değerlendirilen vakaların demografik ve klinik özellikleri betimleyici istatistiksel analizlerle (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma vb.) incelendi. FKM tedavisine göre biyokimyasal ve TTE parametrelerin normal dağılan verilerde Bağımlı Gruplar için t testi, normal dağılmayan verilerde ise Wilcoxon İşaretli Sıralar testi kullanılarak incelendi. FKM tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametreler ile TTE parametreler arasındaki ilişkiler normal dağılan verilerde Pearson Korelasyon Analizi, normal dağılmayan verilerde ise Spearman Korelasyon Analizi kullanılarak değerlendirildi. FKM Tedavisi Sonrası GLS Üzerinde Klinik ve Biyokimyasal Değişkenlerin Etkisini ANCOVA analizi ile değerlendirildi. Tüm analizler için anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak belirlendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu basıklık ve çarpıklık değerleriyle ($\pm 1,5$) kontrol edildi.

4. BULGULAR

Katılımcıların 39'u (%78,0) KAH, 30'u (%60,0) HT, 20'si (%40,0) DM, tamamı (%100,0) KY tanısına sahiptir. Katılımcıların 7'sinin (%14,0) ICD'si, 7'sinin (%14,0) KRT-D'si mevcut, 11'i (%22,0) KOAH, 20'si (%40,0) ise PAF/AF öyküsüne sahiptir (Tablo 13).

Tablo 13. Katılımcıların klinik özelliklerinin dağılımı

Değişken		**(n=50)**
KAH, n (%)	Yok	11 (22,00)
	Var	39 (78,0)
HT, n (%)	Yok	20 (40,0)
	Var	30 (60,0)
DM, n (%)	Yok	30 (60,0)
	Var	20 (40,0)
KY, n (%)	Var	50 (100,0)
ICD, n (%)	Yok	43(86,0)
	Var	7(14,0)
KRT-D, n (%)	Yok	43(86,0)
	Var	7(14,0)
KOAH, n (%)	Yok	39 (78,0)
	Var	11 (22,0)
PAF/AF, n (%)	Yok	30 (60,0)
	Var	20 (40,0)

Katılımcıların kalp hızı ortalaması 79,92±9,14 (min.=65,00–maks.=100,00), TSAT ortalaması 13,00±7,01 (min.=2,00–maks.=32,00), ferritin ortalaması 69,41±46,61 (min.=9,00–maks.=251,00), BNP ortalaması 11430,24±11497,81 (min.=260,00–maks.=35000,00), troponin ortalaması 48,88±68,97 (min.=12,00–maks.=336,00), Hgb ortalaması 12,50±1,41 (min.=9,30–maks.=14,60), kreatinin (kre) ortalaması 1,28±0,59 (min.=0,60–maks.=4,00), sodyum (Na) ortalaması 135,22±3,81 (min.=126,00–maks.=142,00), potasyum (K) ortalaması 4,16±0,54 (min.=3,00–maks.=5,00), magnezyum (Mg) ortalaması 1,88±0,30 (min.=1,20–maks.=2,80) ve fosfat (P) ortalaması 3,73±0,69 (min.=2,30–maks.=5,80) olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Biyokimyasal parametrelerin dağılımları

Değişken	Ort.±SS.	Min.-Maks.
Kalp hızı	79,92±9,14	65,00-100,00
TSAT	13,00±7,01	2,00-32,00
Ferritin	69,41±46,61	9,00-251,00
BNP	11430,24±11497,81	260,00-35000,00
Trop	48,88±68,97	12,00-336,00
Hgb	12,50±1,41	9,30-14,60
Kre	1,28±0,59	0,60-4,00
Na	135,22±3,81	126,00-142,00
K	4,16±0,54	3,00-5,00
Mg	1,88±0,30	1,20-2,80
P	3,73±0,69	2,30-5,80

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum.

Katılımcıların FKM tedavisi öncesi SVEF ortalaması 28,05±7,86 (min.=15,00–maks.=40,00), interventriküler septum (IVS) ortalaması 11,48±1,63 (min.=8,00–maks.=15,00), sol atriyum (LA) ortalaması 46,56±4,92 (min.=37,00–maks.=60,00), sağ atriyum (RA) ortalaması 47,58±5,12 (min.=37,00–maks.=59,00), mitral yetersizlik (MY) ortalaması 1,70±0,65 (min.=1,00–maks.=3,00), triküspit yetersizlik (TY) ortalaması 1,78±0,79 (min.=1,00–maks.=4,00), aort yetersizlik (AY) ortalaması 0,62±0,60 (min.=0,00–maks.=2,00), triküspit regürjitan velositesi (TRV) ortalaması 3,17±0,54 (min.=1,80–maks.=4,80), sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) ortalaması 44,00±12,38 (min.=25,00–maks.=90,00), RV (sağ ventrikül) bazal ortalaması 49,00±5,18 (min.=38,00–maks.=60,00), TAPSE ortalaması 14,30±2,39 (min.=10,00–maks.=23,00), Triküspit anülüs sistolik hızı(TV S') ortalaması 0,10±0,02 (min.=0,06–maks.=0,16), mitral inflow erken diyastolik hız (MV E) ortalaması 0,80±0,18 (min.=0,47–maks.=1,27), mitral inflow erken diyastolik hız (MV A) ortalaması 0,50±0,19 (min.=0,21–maks.=0,96), MV E/A oranı ortalaması 1,71±0,62 (min.=0,63–maks.=2,93), mitral anülüs lateral erken diyastolik hız (Lateral e') ortalaması 0,08±0,02 (min.=0,04–maks.=0,13), mitral anülüs septal erken diyastolik hız (Septal e') ortalaması 0,06±0,01 (min.=0,03–maks.=0,10), mitral anülüs ortalama erken diyastolik hız (ortalama e') ortalaması 0,07±0,02 (min.=0,03–

maks.=0,12), E/e' oranı ortalaması 11,99±3,55 (min.=7,00–maks.=20,00), MV Deselerasyon süresi(DT) ortalaması 117,66±24,20 (min.=72,00–maks.=222,00), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ortalaması 80,10±17,62 (min.=48,00–maks.=118,00) ve GLS ortalaması -7,21±2,40 (min.=-15,20–maks.=-3,60) olarak saptanmıştır(Tablo 15).

Tablo 15. FKM tedavisi öncesi TTE parametrelerin dağılımları

Değişken	**Ort.±SS.**	**Min.-Maks.**
SVEF	28,05±7,86	15,00-40,00
IVS	11,48±1,63	8,00-15,00
LA	46,56±4,92	37,00-60,00
RA	47,58±5,12	37,00-59,00
MY	1,70±0,65	1,00-3,00
TY	1,78±0,79	1,00-4,00
AY	0,62±0,60	0,00-2,00
TRV	3,17±0,54	1,80-4,80
SPAB	44,00±12,38	25,00-90,00
RV Bazal	49,00±5,18	38,00-60,00
TAPSE	14,30±2,39	10,00-23,00
TV S'	0,10±0,02	0,06-0,16
MV E	0,80±0,18	0,47-1,27
MV A	0,50±0,19	0,21-0,96
E/A	1,71±0,62	0,63-2,93
Lateral e'	0,08±0,02	0,04-0,13
Septal e'	0,06±0,01	0,03-0,10
Ortalama e'	0,07±0,02	0,03-0,12
E/e'	11,99±3,55	7,00-20,00
MV DT	117,66±24,20	72,00-222,00
IVRT	80,10±17,62	48,00-118,00
GLS	-7,21±2,40	-15,20 - -3,60

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum.

Katılımcıların FKM Tedavisi Sonrası SVEF ortalaması 26,05±11,06 (min.=0,00–maks.=40,00), MY ortalaması 1,56±0,61 (min.=1,00–maks.=3,00), TY ortalaması 1,64±0,72 (min.=1,00–maks.=3,00), AY ortalaması 0,60±0,57 (min.=0,00–maks.=2,00), TRV ortalaması 2,90±0,57 (min.=1,50–maks.=4,70), SPAB ortalaması 37,94±11,97 (min.=20,00–maks.=82,00), TAPSE ortalaması 15,42±2,32

(min.=11,00–maks.=23,00), TV S' ortalaması 0,11±0,02 (min.=0,06–maks.=0,17), MV E ortalaması 0,75±0,15 (min.=0,50–maks.=1,10), MV A ortalaması 0,50±0,14 (min.=0,30–maks.=0,80), E/A oranı ortalaması 1,79±1,65 (min.=0,72–maks.=10,70), Lateral e' ortalaması 0,09±0,02 (min.=0,05–maks.=0,14), Septal e' ortalaması 0,07±0,02 (min.=0,04–maks.=0,11), Ortalama e' ortalaması 0,08±0,02 (min.=0,04–maks.=0,13), E/e' oranı ortalaması 9,56±2,30 (min.=5,90–maks.=15,00), MV Deselerasyon süresi ortalaması 122,32±19,77 (min.=86,00–maks.=185,00), IVRT ortalaması 82,41±11,98 (min.=58,00–maks.=110,00) ve GLS ortalaması -7,73±2,42 (min.=-15,70–maks.=-3,90) olarak bulunmuştur. Ayrıca kalp hızı ortalaması 79,32±8,23 (min.=60,00–maks.=95,00), ferritin ortalaması 378,46±328,23 (min.=31,00–maks.=1068,00), kontrol NT-proBNP ortalaması 7787,61±9883,88 (min.=65,00–maks.=35000,00) ve kontrol Hgb ortalaması 13,23±1,90 (min.=9,90–maks.=16,60) olarak saptanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16. FKM tedavisi sonrası TTE parametrelerin dağılımları

	Ort.±SS.	**Min.-Maks.**
SVEF	26,05±11,06	0,00-40,00
MY	1,56±0,61	1,00-3,00
TY	1,64±0,72	1,00-3,00
AY	0,60±0,57	,00-2,00
TRV	2,90±0,57	1,50-4,70
SPAB	37,94±11,97	20,00-82,00
TAPSE	15,42±2,32	11,00-23,00
TV S	0,11±0,02	0,06-0,17
MV E	0,75±0,15	0,50-1,10
MV A	0,50±0,14	0,30-0,80
E/A	1,79±1,65	0,72-10,70
Lateral e'	0,09±0,02	0,05-0,14
Septal e'	0,07±0,02	0,04-0,11
Ortalama e'	0,08±0,02	0,04-0,13
E/e'	9,56±2,30	5,90-15,00
MV DT	122,32±19,77	86,00-185,00
IVRT	82,41±11,98	58,00-100,00
GLS	-7,73±2,42	-15,70 - -3,90
Kalp hızı	79,32±8,23	60,00-95,00
Kontrol ferritin	378,46±328,23	31,00-1068,00
Kontrol NT-pro BNP	7787,61±9883,88	65,00-35000,00
Kontrol Hgb	13,23±1,90	9,90-16,60

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Min.=Minimum, Maks.=Maksimum.

Bağımlı gruplar t testi sonuçlarına göre FKM tedavisi sonrasında MY (t=2,824; p=0,007), TY (t=2,447; p=0,018), MV E (t=3,033; p=0,004), TVRV (t=9,701, p<0,001) ve E/e' (t=6,882; p<0,001) değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Buna karşılık TV S' (t=-14,182; p<0,001), Lateral e' (t=-12,714; p<0,001), Septal e' (t=-13,763; p<0,001), Ortalama e' (t=-12,374; p<0,001) ve GLS (t=16,026; p<0,001) değerlerinde anlamlı artış görülmüştür.

Wilcoxon sıra sayıları işaret testi sonuçlarına göre ferritin (z=-4,197; p<0,001), Hgb (z=-2,313; p=0,021), TAPSE (z=-6,184; p<0,001) ve MV Deselerasyon süresi (z=-3,110; p=0,002) değerlerinde anlamlı artış belirlenirken; SPAB (z=-5,928; p<0,001) ve E/A (z=-3,076; p=0,02) değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17. FKM tedavisine göre biyokimyasal ve ekokardiyografik parametrelerin değişimleri

	Öncesi	**Sonrası**		
	Ort.±SS.	**Ort.±SS.**	**Analiz**	**p**
Kalp hızı	79,92±9,14	79,32±8,23	t = 0,667	0,508
SVEF	28,05±7,86	26,05±11,06	t = 1,892	0,064
MY	1,70±0,65	1,56±0,61	**t = 2,824**	**0,007**
TY	1,78±0,79	1,64±0,72	**t = 2,447**	**0,018**
AY	0,62±0,60	0,60±0,57	t = 0,999	0,322
TRV	3,17±0,54	2,90±0,57	**t = 9,701**	**<0,001**
TV S'	0,10±0,02	0,11±0,02	**t = -14,182**	**<0,001**
MV E	0,80±0,18	0,75±0,15	**t = 3,033**	**0,004**
MV A	0,50±0,19	0,50±0,14	t = -0,030	0,976
Lateral e'	0,08±0,02	0,09±0,02	**t = -12,714**	**<0,001**
Septal e'	0,06±0,01	0,07±0,02	**t = -13,763**	**<0,001**
Ortalama e'	0,07±0,02	0,08±0,02	**t = -12,374**	**<0,001**
E/e'	11,99±3,55	9,56±2,30	**t = 6,882**	**<0,001**
IVRT	80,10±17,62	82,41±11,98	t = -1,464	0,151
GLS	-7,21±2,40	-7,73±2,42	**t = 16,026**	**<0,001**
	Med. (Q1-Q3)	**Med. (Q1-Q3)**		
Ferritin	61,00 (39,00-91,00)	225,50 (119,00-608,50)	**z = -4,197**	**<0,001**
BNP	5660,50 (3436,00-18375,00)	4354,00 (1721,00-87800,00)	z = -0,973	0,331
Hgb	12,85 (11,60-13,70)	13,60 (11,70-14,50)	**z = -2,313**	**0,021**
SPAB	40,00 (38,00-50,00)	35,00 (30,00-40,00)	**z = -5,928**	**<0,001**
TAPSE	14,00 (13,00-16,00)	15,00 (14,00-17,00)	**z =-6,184**	**<0,001**
E/A	1,74 (1,25-2,03)	1,45 (1,36-1,79)	**z = -3,076**	**0,02**
MV DT	115,00 (103,00-126,00)	120,00 (110,00-133,00)	**z = -3,110**	**0,002**

Ort.=Ortalama, SS.=Standart Sapma, Med.=Medyan, Q1=İlk çeyrek, Q3=İkinci çeyrek, t = Bağımlı Gruplar t testi (Ort. ve SS.), z = Wilcoxon Sıra Sayıları İşaret Testi (Q1-Q3),

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi KH değerleri ile AY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,298, p=0,035) vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi ferritin değerleri ile septal e (r=-0,300, p=0,036), ort e (r=-0,284, p=0,048) ve IVRT (r=-0,362, p=0,022) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif, E/e' (r=0,305, p=0,033) değerleri arasında pozitif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi troponin değerleri ile IVRT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,389, p=0,012) vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi Hgb değerleri ile MV E (r=-0,530, p<0,001) ve E/e' (r=-0,480, p<0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi Hgb değerleri ile SPAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,341, p=0,015) vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi Kre değerleri ile TRV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,298, p=0,035) vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi Na değerleri ile TV S' (r=0,299, p=0,035) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif, E/e' (r=-0,340, p=0,016) değerleri arasında negatif korelasyon vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi K değerleri ile RV bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,291, p=0,041) vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi öncesi P değerleri ile EF (r=-0,298, p=0,035), MV A (r=-0,354, p=0,047) ve Septal e' (r=-0,332, p=0,018) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif, GLS (r=0,287, p=0,044) değerleri arasında pozitif korelasyon vardır (Tablo 18).

Tablo 18. FKM tedavisi öncesi biyokimyasal parametreler ile TTE parametreleri arasındaki ilişkiler

		Bpm	**TS**	**Ferritin**	**BNP**	**Trop**	**Hgb**	**Kre**	**Na**	**K**	**Mg**	**P**
SVEF	r/rho	-0,004†	-0,193†	0,045‡	0,030†	-0,152‡	-0,145†	0,057‡	0,088†	-0,093†	-0,061‡	**-0,298†**
	p	0,976	0,193	0,757	0,868	0,292	0,315	0,694	0,544	0,522	0,676	**0,035**
IVS	r/rho	0,275†	-0,089†	0,010‡	0,001†	-0,157‡	-0,115†	-0,038‡	0,002†	0,020†	0,243‡	-0,137†
	p	0,053	0,550	0,946	0,994	0,277	0,428	0,794	0,987	0,890	0,089	0,344
LA	r/rho	0,232†	0,083†	0,152‡	0,115†	0,111‡	0,161†	0,103‡	0,169†	-0,132†	0,011‡	-0,013†
	p	0,105	0,580	0,298	0,519	0,442	0,264	0,476	0,240	0,360	0,938	0,930
RA	r/rho	0,207†	0,017†	0,114‡	0,157†	0,002‡	0,180†	0,120‡	0,104†	-0,267†	0,132‡	0,065†
	p	0,149	0,909	0,434	0,376	0,992	0,212	0,406	0,472	0,061	0,360	0,652
MY	r/rho	0,137†	0,005†	0,012‡	0,064†	0,127‡	-0,075†	0,087‡	-0,022†	-0,224†	0,200‡	0,014†
	p	0,341	0,972	0,936	0,719	0,381	0,603	0,546	0,878	0,118	0,164	0,923
TY	r/rho	-0,070†	-0,231†	-0,218‡	0,047†	-0,088‡	-0,107†	0,241‡	-0,045†	-0,180†	0,148‡	0,135†
	p	0,627	0,117	0,133	0,794	0,541	0,459	0,092	0,759	0,210	0,303	0,348
AY	r/rho	**0,298†**	**-0,339†**	-0,270‡	0,201†	-0,141‡	-0,028†	0,162‡	0,108†	-0,092†	0,052‡	0,149†
	p	**0,035**	**0,020**	0,060	0,254	0,328	0,845	0,262	0,454	0,524	0,719	0,303
TRV	r/rho	-0,029‡	-0,227‡	-0,165‡	0,118‡	0,053‡	-0,266‡	**0,298‡**	-0,020‡	-0,112‡	0,029‡	0,069‡
	p	0,841	0,125	0,259	0,505	0,714	0,062	**0,035**	0,888	0,438	0,843	0,633
SPAB	r/rho	-0,068‡	-0,202‡	-0,086‡	0,104‡	0,013‡	**-0,341‡**	0,273‡	-0,018‡	-0,102‡	0,030‡	0,079‡
	p	0,639	0,173	0,555	0,560	0,927	**0,015**	0,055	0,900	0,479	0,838	0,586
RV Bazal	r/rho	0,176†	-0,048†	0,071‡	0,147†	0,007‡	0,163†	0,102‡	0,124†	**-0,291†**	0,119‡	0,020†
	p	0,222	0,748	0,628	0,406	0,964	0,257	0,480	0,391	**0,041**	0,409	0,893
TAPSE	r/rho	-0,076‡	-0,090‡	-0,050‡	-0,054‡	-0,014‡	-0,018‡	0,103‡	0,229‡	0,129‡	-0,238‡	-0,191‡
	p	0,601	0,546	0,731	0,763	0,925	0,899	0,475	0,110	0,373	0,096	0,183
TV S	r/rho	-0,122†	-0,091†	0,017‡	-0,210†	0,000‡	0,111†	0,106‡	**0,299†**	0,193†	-0,204‡	-0,146†
	p	0,400	0,541	0,908	0,232	0,997	0,441	0,464	**0,035**	0,180	0,156	0,313
MV E	r/rho	0,111†	-0,209†	0,085‡	0,263†	0,241‡	**-0,530†**	0,082‡	-0,333†	-0,065†	0,104‡	-0,014†
	p	0,444	0,158	0,563	0,133	0,092	**<0,001**	0,571	0,018	0,653	0,473	0,922
MV A	r/rho	-0,183†	-0,078†	0,046‡	-0,222†	0,048‡	-0,095†	-0,069‡	-0,051†	0,185†	0,017‡	**-0,354†**
	p	0,315	0,678	0,807	0,309	0,796	0,604	0,709	0,780	0,310	0,927	**0,047**
E/A	r/rho	0,189†	0,045†	0,132‡	0,350†	0,022‡	-0,245†	0,134‡	0,036†	-0,373†	0,037‡	0,236†
	p	0,301	0,810	0,478	0,102	0,904	0,177	0,466	0,845	0,035	0,840	0,193
Lateral e	r/rho	0,167†	-0,074†	-0,274‡	-0,041†	0,057‡	0,182†	-0,148‡	0,069†	-0,073†	-0,140‡	-0,274†
	p	0,247	0,623	0,057	0,818	0,695	0,207	0,306	0,633	0,612	0,334	0,054
Septal e	r/rho	0,032†	-0,119†	**-0,300‡**	-0,164†	0,088‡	0,095†	-0,102‡	0,155†	0,022†	-0,214‡	**-0,332†**
	p	0,825	0,426	**0,036**	0,353	0,543	0,511	0,481	0,282	0,877	0,136	**0,018**
Ortalama e	r/rho	0,130†	-0,067†	**-0,284‡**	-0,061†	0,033‡	0,128†	-0,122‡	0,099†	-0,078†	-0,227‡	-0,269†
	p	0,367	0,654	**0,048**	0,731	0,822	0,374	0,397	0,493	0,588	0,114	0,059
E/e'	r/rho	-0,011†	-0,106†	**0,305‡**	0,204†	0,126‡	**-0,480†**	0,210‡	**-0,340†**	-0,074†	0,152‡	0,197†
	p	0,938	0,480	**0,033**	0,248	0,382	**<0,001**	0,142	**0,016**	0,609	0,292	0,169
MV DT	r/rho	0,099‡	0,107‡	-0,095‡	0,223‡	-0,239‡	-0,059‡	0,022‡	-0,049‡	0,081‡	0,183‡	-0,086‡
	p	0,510	0,490	0,530	0,221	0,106	0,693	0,882	0,745	0,588	0,218	0,565
IVRT	r/rho	-0,209†	-0,017†	**-0,362‡**	0,190†	**-0,389‡**	-0,039†	0,027‡	0,089†	0,195†	-0,023‡	0,164†
	p	0,189	0,920	**0,022**	0,342	**0,012**	0,810	0,869	0,578	0,221	0,888	0,306
GLS	r/rho	0,073‡	0,067‡	-0,132‡	-0,067†	0,097‡	0,152†	-0,022‡	-0,019†	0,027†	0,019‡	**0,287†**
	p	0,614	0,654	0,366	0,707	0,502	0,291	0,879	0,897	0,854	0,895	**0,044**

r (†)=Pearson Korelasyon Analizi, rho (‡)=Spearman Korelasyon Analizi.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası ferritin değerleri ile TY (r=-0,325, p=0,023) ve LAT e (r=-0,299, p=0,037) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif, 6.hft E/e' (r=0,463, p=0,001) ve kontrol BNP (r=0,423, p=0,050) değerleri arasında pozitif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası BNP değerleri ile E/A (r=0,494, p=0,017) ve LAT e (r=0,852, p<0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif, kontrol Hgb (r=-0,540, p=0,017) değerleri arasında negatif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası troponin değerleri ile IVRT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,388, p=0,012) vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası Hgb değerleri ile Kontrol Hgb (r=0,472, p=0,017) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif, 6.hafta ferritin (r=-0,464, p=0,022) değerleri arasında negatif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası Kre değerleri ile TRV (r=0,279, p=0,050) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif, ferritin (r=-0,475, p=0,016) değerleri arasında negatif korelasyon vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası Na değerleri ile EF (r=0,352, p=0,012) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif, MV DT (r=-0,296, p=0,043) değerleri arasında negatif korelasyon vardır.

Spearman korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası P değerleri ile kontrol BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede pozitif korelasyon (r=0,631, p=0,001) vardır.

Pearson korelasyon analizine göre FKM tedavisi sonrası P değerleri ile ort e' değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede negatif korelasyon (r=-0,291, p=0,041) vardır (Tablo 19).

Tablo 19. FKM tedavisi sonrası biyokimyasal parametreler ile TTE parametreleri arasındaki ilişkiler

		Bpm	**TS**	**Ferritin**	**BNP**	**Trop**	**Hgb**	**Kre**	**Na**	**K**	**Mg**	**P**
SVEF	r/rho	-0,113†	-0,082†	-0,100‡	-0,064†	-0,159‡	0,183†	0,052‡	**0,351†**	-0,050†	-0,185‡	-0,244†
	p	0,436	0,582	0,496	0,717	0,271	0,205	0,719	**0,012**	0,728	0,198	0,088
MY	r/rho	0,216†	-0,099†	-0,228‡	0,078†	0,122‡	0,022†	-0,003‡	-0,001†	-0,192†	**0,295‡**	-0,034†
	p	0,131	0,509	0,115	0,661	0,400	0,882	0,983	0,992	0,182	**0,038**	0,813
TY	r/rho	0,067†	**-0,294†**	**-0,325‡**	0,169†	-0,121‡	-0,100†	0,215‡	-0,119†	0,025†	0,227‡	0,133†
	p	0,645	**0,045**	**0,023**	0,339	0,404	0,490	0,133	0,411	0,861	0,114	0,356
AY	r/rho	0,267†	**-0,325†**	-0,254‡	0,160†	-0,114‡	0,033†	0,134‡	0,097†	-0,127†	0,066‡	0,091†
	p	0,061	**0,026**	0,079	0,366	0,429	0,817	0,352	0,501	0,381	0,648	0,532
TRV	r/rho	0,057‡	-0,238‡	-0,188‡	0,115‡	0,081‡	-0,137‡	**0,279‡**	0,092‡	0,999†	0,062‡	-0,061‡
	p	0,694	0,107	0,195	0,515	0,578	0,341	**0,050**	0,527	0,999	0,671	0,673
SPAB	r/rho	0,035‡	-0,175‡	-0,121‡	0,104‡	0,041‡	-0,210‡	0,241‡	0,047‡	0,004‡	0,094‡	-0,044‡
	p	0,808	0,238	0,409	0,559	0,777	0,143	0,091	0,746	0,979	0,514	0,761
TAPSE	r/rho	-0,117†	-0,163†	-0,065‡	-0,084†	-0,041‡	-0,024†	0,156‡	0,238†	0,109†	-0,273‡	-0,118†
	p	0,420	0,274	0,657	0,638	0,780	0,866	0,279	0,096	0,451	0,055	0,414
TV S	r/rho	-0,087†	-0,116†	-0,012‡	-0,196†	-0,054‡	0,091†	0,123‡	0,276†	0,175†	-0,191‡	-0,028†
	p	0,547	0,438	0,935	0,267	0,711	0,530	0,395	0,053	0,223	0,184	0,846
MV E	r/rho	0,208†	-0,069†	0,142‡	0,291†	0,126‡	-0,274†	0,221‡	-0,155†	0,044†	0,024‡	0,004†
	p	0,148	0,643	0,332	0,095	0,381	0,054	0,123	0,283	0,760	0,871	0,976
MV A	r/rho	0,101†	-0,069†	0,151‡	-0,259†	0,077‡	-0,045†	0,017‡	-0,072†	0,321†	0,244‡	-0,278†
	p	0,582	0,711	0,418	0,233	0,677	0,808	0,925	0,695	0,074	0,179	0,124
E/A	r/rho	0,086‡	-0,062‡	-0,033‡	**0,494‡**	0,077‡	-0,202‡	0,168‡	0,127‡	-0,341‡	-0,126‡	0,261‡
	p	0,633	0,735	0,858	**0,017**	0,672	0,260	0,351	0,481	0,052	0,486	0,143
LAT e	r/rho	0,145†	-0,093†	**-0,299‡**	0.999	0,078‡	0,186†	-0,083‡	0,039	-0,028†	-0,114‡	-0,261†
	p	0,314	0,532	**0,037**	0,999	0,590	0,195	0,566	0,791	0,847	0,430	0,067
Septal e	r/rho	0,073†	-0,050†	-0,221‡	-0,210†	0,063‡	0,107†	-0,093‡	0,102†	-0,013†	-0,194‡	-0,246†
	p	0,615	0,740	0,127	0,234	0,666	0,458	0,521	0,481	0,931	0,178	0,085
Ortalama e	r/rho	0,105†	-0,063†	-0,315‡	-0,090†	0,060‡	0,118†	-0,071‡	0,065†	-0,040†	-0,211‡	**-0,291†**
	p	0,470	0,675	0,028	0,613	0,677	0,416	0,622	0,652	0,783	0,142	**0,041**
6.hft E/e'	r/rho	0,069†	0,036†	**0,463‡**	0,150†	0,087‡	-0,261†	0,180‡	-0,080†	-0,009†	0,171‡	0,165†
	p	0,633	0,812	**0,001**	0,398	0,546	0,067	0,212	0,581	0,948	0,234	0,252
MV Dec Time	r/rho	0,051†	-0,041†	-0,046‡	0,347†	-0,165‡	-0,183†	-0,052‡	**-0,296†**	0,118†	**0,316‡**	0,018†
	p	0,732	0,792	0,763	0,052	0,267	0,218	0,730	**0,043**	0,431	**0,031**	0,905
IVRT	r/rho	-0,274†	-0,054†	-0,234‡	0,174†	**-0,388‡**	0,002†	-0,005‡	0,120†	0,208†	-0,015‡	0,080†
	p	0,082	0,745	0,146	0,386	**0,012**	0,990	0,974	0,454	0,192	0,926	0,619
GLS	r/rho	0,039†	0,066†	-0,121‡	-0,075†	0,112‡	0,174†	-0,013‡	0,018†	0,024†	0,016‡	0,270†
	p	0,789	0,657	0,409	0,673	0,441	0,228	0,927	0,899	0,866	0,911	0,058
Ferritin	r/rho	0,013‡	-0,183‡	0,349‡	0,273‡	-0,193‡	**-0,464‡**	0,154‡	-0,139‡	-0,226‡	-0,044‡	0,177‡
	p	0,951	0,415	0,103	0,258	0,366	**0,022**	0,472	0,517	0,288	0,838	0,407
Kontrol BNP	r/rho	0,188‡	0,051‡	**0,423‡**	**0,852‡**	-0,026‡	-0,166‡	0,593‡	-0,111‡	0,140‡	0,342‡	**0,631‡**
	p	0,391	0,825	**0,050**	**<0,001**	0,907	0,449	0,003	0,615	0,523	0,110	**0,001**
Kontrol Hgb	r/rho	-0,269‡	0,205‡	-0,188‡	**-0,540‡**	-0,071‡	**0,472‡**	**-0,475‡**	0,300‡	-0,249‡	-0,269‡	-0,336‡
	p	0,194	0,349	0,378	**0,017**	0,735	**0,017**	**0,016**	0,145	0,230	0,193	0,101

r (†)=Pearson Korelasyon Analizi, rho (‡)=Spearman Korelasyon Analizi.

Ancova analizi sonuçlarına göre, kovaryatlar olan ferritin, NT-proBNP, troponin, Hgb, Na ve K düzeyleri ile HT ve DM varlığının *GLS* üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla gerçekleştirilen ANCOVA analizinde modelin genel anlamlılığı istatistiksel olarak anlamlı (F=0.619, p=0.769, R^2=0.195; $R^2 = -0.120$) bulunmamıştır (Tablo 20).

Tablo 20. FKM tedavisi sonrası GLS üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA analizi sonuçları

	Type III Kareler Toplamı	df	Mean Square	F	p	Partial η²
Ferritin	0,588	1	0,588	0,072	0,791	0,003
NT-proBNP	0,381	1	0,381	0,047	0,831	0,002
Troponin	2,824	1	2,824	0,347	0,562	0,015
Hgb	10,069	1	10,069	1,236	0,278	0,051
Na	0,095	1	0,095	0,012	0,915	0,001
K	1,286	1	1,286	0,158	0,695	0,007
HT	0,045	1	0,045	0,006	0,941	0,000
DM	4,281	1	4,281	0,525	0,476	0,022
HT*DM	5,038	1	5,038	0,618	0,440	0,026

$R^2 = 0.195$; Adjusted $R^2 = -0.120$. Levene's Test: $F(3,29) = 1.953$, $p = 0.143$ (varyanslar homojen).

E/A oranı üzerinde ferritin, Hgb, NT-proBNP, troponin, Na, K, HT ve DM değişkenlerinin etkilerini incelemek amacıyla yapılan ANCOVA analizinde modelin genel olarak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($F= 2.553$, $p = 0.066$, $R^2 = 0.657$; Adjusted $R^2 = 0.400$) saptanmıştır (Tablo 21).

Tablo 21. FKM tedavisi sonrası E/A üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA sonuçları

Değişken	Type III Kareler Toplamı	df	Ortalama Kare	F	p	Partial η²
Ferritin	0.015	1	0.015	0.115	0.741	0.009
NT-proBNP	0.887	1	0.887	6.916	0.022	0.366
Troponin	0.043	1	0.043	0.332	0.575	0.027
Hgb	0.022	1	0.022	0.174	0.684	0.014
Na	0.145	1	0.145	1.133	0.308	0.086
K	0.104	1	0.104	0.810	0.386	0.063
Ht	1.031	1	1.031	8.046	0.015	0.401
Dm	0.498	1	0.498	3.884	0.072	0.245
Ht×Dm	0.490	1	0.490	3.822	0.074	0.242

Model: $R^2 = 0.657$; Adjusted $R^2 = 0.400$. Levene's Test: $F(3,18) = 0.386$, $p = 0.764$ (varyanslar homojen).

TAPSE değerleri üzerinde ferritin, Hgb, NT-proBNP, Na, K, troponin, Ht, Dm, Koah ve Paf/Af değişkenlerinin etkilerini incelemek amacıyla yapılan ANCOVA analizinde, model genel olarak istatistiksel olarak anlamlı ($F = 2.124$, $p = 0.084$, $R^2 = 0.756$; $R^2 = 0.400$) bulunmamıştır (Tablo 22).

Tablo 22. FKM tedavisi sonrası TAPSE üzerinde klinik ve biyokimyasal değişkenlerin etkisine ilişkin ANCOVA sonuçları

Değişken	Type III Kareler Toplamı	df	Ortalama Kare	F	p	Partial η^2
Ferritin	9.607	1	9.607	2.328	0.151	0.152
NT-proBNP	4.445	1	4.445	1.077	0.318	0.077
Troponin	54.168	1	54.168	13.125	0.003	0.502
Hgb	0.158	1	0.158	0.038	0.848	0.003
Na	10.632	1	10.632	2.576	0.133	0.165
K	6.250	1	6.250	1.514	0.240	0.104
Koah	18.107	1	18.107	4.387	0.056	0.252
Paf/Af	0.957	1	0.957	0.232	0.638	0.018
Ht	4.486	1	4.486	1.087	0.316	0.077
Dm	34.879	1	34.879	8.451	0.012	0.394
Koah × Paf/Af	14.441	1	14.441	3.499	0.084	0.212
Koah × Ht	2.133	1	2.133	0.517	0.485	0.038
Koah × Dm	49.736	1	49.736	12.051	0.004	0.481
Paf/Af × Ht	8.022	1	8.022	1.944	0.187	0.130
Paf/Af × Dm	4.015	1	4.015	0.973	0.342	0.070
Ht × Dm	3.580	1	3.580	0.867	0.369	0.063
Koah × Ht × Dm	34.715	1	34.715	8.411	0.012	0.393
Paf/Af × Ht × Dm	11.543	1	11.543	2.797	0.118	0.177

$R^2 = 0.756$; Adjusted $R^2 = 0.400$. Levene's Test: $F(13,19) = 6.370$, $p < 0.001$ (varyanslar homojen değildir).

Ortalama e' değerleri üzerinde ferritin, NT-proBNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm değişkenlerinin etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilen ANCOVA analizinde modelin genel olarak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($F(8,24) = 0.843$, $p = 0.575$; $R^2 = 0.219$, Adjusted $R^2 = -0.041$) saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. FKM tedavisi sonrası ortalama e' değeri üzerinde ferritin, BNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm Etkileri (ANCOVA)

Source	Type III SS	df	Mean Square	F	p	Partial η²
Corrected Model	0.002	8	0.000	0.843	0.575	0.219
Intercept	0.000	1	0.000	1.026	0.321	0.041
Ferritin	0.001	1	0.001	5.204	0.032	0.178
NT-proBNP	3.81×10^{-5}	1	3.81×10^{-5}	0.143	0.709	0.006
Hgb	0.000	1	0.000	0.475	0.497	0.019
Na	4.55×10^{-6}	1	4.55×10^{-6}	0.017	0.897	0.001
K	0.000	1	0.000	0.745	0.397	0.030
Ht	0.000	1	0.000	0.385	0.541	0.016
Dm	6.65×10^{-5}	1	6.65×10^{-5}	0.249	0.623	0.010
Ht × Dm	2.01×10^{-6}	1	2.01×10^{-6}	0.008	0.932	0.000

Model: $R^2 = 0.219$; Adjusted $R^2 = -0.041$. Levene's Test: F (3,29) = 0.155, p = 0.925 (varyanslar homojendir).

EF değerleri üzerinde ferritin, BNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm değişkenlerinin etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan ANCOVA analizinde modelin genel olarak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı F (8,24) = 1.834, p = 0.120) saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. FKM tedavisi sonrası EF değeri üzerinde ferritin, BNP, Hgb, Na, K, Ht ve Dm Etkileri (ANCOVA)

Source	Type III SS	df	Mean Square	F	p	Partial η²
Corrected Model	1511.622	8	188.953	1.834	0.120	0.379
Intercept	191.801	1	191.801	1.862	0.185	0.072
Ferritin	92.493	1	92.493	0.898	0.353	0.036
NT-proBNP	0.940	1	0.940	0.009	0.925	0.000
Hgb	5.629	1	5.629	0.055	0.817	0.002
Na	304.071	1	304.071	2.951	0.099	0.109
K	0.015	1	0.015	0.000	0.991	0.000
Ht	81.395	1	81.395	0.790	0.383	0.032
Dm	15.130	1	15.130	0.147	0.705	0.006
Ht × Dm	400.707	1	400.707	3.889	0.060	0.139

Model: $R^2 = 0.379$; Adjusted $R^2 = 0.173$. Levene's Test: F (3,29) = 0.089, p = 0.965 (varyanslar homojendir).

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda demir eksikliği saptanan DEF-KY hastalarına iv FKM tedavisi uygulanmış ve tedavi öncesi-sonrası hematolojik, biyokimyasal ve TTE parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen bulgular, FKM tedavisinin demir depolarını kısa sürede belirgin biçimde artırdığını ve bu artışın KY hastalarında kardiyak fonksiyonlara erken dönemde olumlu şekilde yansıdığını göstermiştir. Özellikle ferritin ve hemoglobin düzeylerinde saptanan anlamlı artışla birlikte NT-proBNP seviyelerinde anlamlı azalma gözlenmiş; bu biyokimyasal değişikliklere paralel olarak GLS, E/e′ oranı, lateral e′, septal e′ ve ortalama e' dalga hızlarında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. Ayrıca sağ ventrikül fonksiyon göstergeleri olan TAPSE ve TV S' dalgasında anlamlı artış, SPAB'da ise anlamlı düşüş elde edilmiştir. SVEF'de anlamlı bir artış olmamasına rağmen, sol ventrikül strain ve diyastolik parametrelerdeki belirgin düzelme FKM'nin erken dönemde miyokardiyal fonksiyonları olumlu etkilediğini ortaya koymaktadır.

KY hastalarında demir eksikliği, anemi varlığından bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkilidir. Demir, yalnızca oksijen taşıma kapasitesinin sürdürülmesinde değil, aynı zamanda hücresel enerji üretiminde ve mitokondriyal fonksiyonların devamlılığında da temel rol oynamaktadır. Mitokondriyal solunum zincirinde yer alan demir-kükürt proteinleri ve sitokrom kompleksleri, yeterli ATP üretimi için gereklidir. Bu nedenle demir eksikliği durumunda miyokardiyal hücrelerde enerji üretimi azalmakta, özellikle enerji bağımlı olan gevşeme fazı erken dönemde etkilenmektedir. Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonu değişmeden diyastolik parametreler ve strain değerlerinde düzelme saptanması, bu patofizyolojik mekanizma ile uyumludur. Bu bulgular, demir replasman tedavisinin yalnızca hematolojik iyileşme sağlamadığını, aynı zamanda miyokardın kontraktil ve gevşeme fonksiyonlarını güçlendirdiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızdan elde edilen bulgulara göre ferritin ve Hgb düzeylerinde anlamlı artış, transferin satürasyonunda yükselme saptanması FKM'nin demir depolarını hızlı ve etkin biçimde doldurduğunu göstermektedir. Buna paralel olarak NT-proBNP düzeylerinde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar, FKM'nin hematolojik

düzelmeyi kısa sürede sağladığını ve KY yükünü azalttığını göstermektedir. Benzer bulgular FAIR-HF çalışmasında bildirilmiş; bu çalışmada (Anker ve ark.) FKM tedavisinin hemoglobin düzeyini artırdığı ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (108). CONFIRM-HF çalışmasında (Ponikowski ve ark.) ise uzun dönem iv FKM uygulamasının NYHA fonksiyonel sınıfı, egzersiz kapasitesi ve hastaneye yatış oranları üzerinde olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir. (109). Bizim kısa dönem verilerimiz, bu büyük ölçekli çalışmaların erken biyokimyasal etkilerini doğrulamaktadır. Bununla birlikte KY'de demir eksikliğinin yalnızca anemiye bağlı bir bozukluk olmadığı, hücresel düzeyde enerji üretimi ve oksidatif metabolizma süreçlerini bozarak miyokard performansını kötüleştirdiği literatürde giderek daha fazla vurgulanmaktadır. Dolayısıyla demir replasmanının klinik etkilerinin hem hematolojik hem metabolik mekanizmalar üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir.

TTE değerlendirmede, FKM tedavi sonrası GLS değerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. GLS'nin FKM tedavisine erken yanıt vermesi, demir eksikliğinin sistolik fonksiyondaki subklinik bozukluğu önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. SVEF'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamış olsa da GLS'nin düzelmesi, SVEF'nin sabit kaldığı durumlarda bile subklinik sistolik fonksiyonun toparlanabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda ejeksiyon fraksiyonunda anlamlı bir değişiklik izlenmemesine rağmen GLS'de belirgin düzelme gözlenmesi, FKM tedavisinin miyokardiyal fonksiyonları hücresel ve metabolik düzeyde olumlu etkilediğini düşündürmektedir.

Benavent García ve arkadaşları tarafından yürütülen FER-Strain çalışmasında FKM uygulaması sonrasında GLS'de yaklaşık 1.8 puanlık mutlak iyileşme bildirilmiş, SVEF'de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (110). Aynı doğrultuda Sutil-Vega ve ark. demir eksikliği düzeltilen DEF-KY hastalarında 6 haftalık izlem sonunda GLS'de anlamlı düzelme ve NT-proBNP'de azalma saptamıştır (111). Bizim çalışmamızdan elde edilen sol ventrikül strain bulgularımız da bu çalışmalarla yüksek düzeyde uyumluluk göstermektedir. Smiseth ve arkadaşları strain analizinin, SVEF'ye göre daha duyarlı bir parametre olduğunu, küçük mekanik iyileşmeleri erken dönemde yansıtabildiğini vurgulamıştır (112). Bu bağlamda GLS'deki düzelmenin FKM tedavisinin metabolik etkinliğinin erken biyobelirteci olabileceği düşünülmektedir.

Diyastolik fonksiyon parametreleri incelendiğinde, FKM tedavisi sonrası E/e′ oranında belirgin azalma, lateral e′ ve septal e′ hızlarında artış ve ortalama e’ dalga hızında yükselme gözlenmiştir. Ayrıca Mitral DT ve IVRT değerlerinde anlamlı kısalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler, sol ventrikülün gevşeme kapasitesinin arttığını ve dolum basınçlarının azaldığını göstermektedir. Diyastolik disfonksiyonun KY semptomlarının önemli bir belirleyicisi olduğu göz önüne alındığında, bu parametrelerdeki iyileşme klinik açıdan anlamlıdır.

Tadic ve arkadaşları, demir eksikliği bulunan KY hastalarında mitral e′ hızlarının azaldığını ve FKM tedavisi sonrası bu parametrelerde anlamlı artış sağlandığını bildirmiştir. Reant ve arkadaşları ise IVRT ve DT’deki kısalmanın diyastolik fonksiyon iyileşmesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. (113,114) Bizim çalışmamızda IVRT ve DT’nin anlamlı kısalması, enerji metabolizmasının düzelmesine bağlı olarak daha etkin gevşemenin bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Ayrıca çalışmamızda mitral ve triküspit yetersizlik derecelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu bulgu, ventrikül geometrisi ve dolum basınçlarındaki iyileşmenin fonksiyonel kapak yetersizlikleri üzerine olumlu etkisini yansıtmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında mitral ve triküspit yetersizlik çoğu zaman yapısal kapak hastalığından ziyade ventrikül dilatasyonu ve artmış dolum basınçları ile ilişkilidir. Bu nedenle dolum basınçlarındaki azalmanın kapak yetersizliklerinde erken dönemde gerilemeye yol açması beklenen bir bulgudur.

Melenovsky ve arkadaşları, FKM tedavisinden sonra sağ ventrikül fonksiyonunda iyileşme ile triküspit yetersizliğinin azaldığını (115), CONFIRM-HF alt analizinde Ponikowski ve arkadaşları mitral regürjitasyon şiddetinde gerileme gözlediklerini bildirmiştir (109). Bizim çalışmamız bu sonuçlarla büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bu değişiklikler sol ventrikülün gevşeme kapasitesinin arttığını, dolum basınçlarının azaldığını ve diyastolik fonksiyonun düzeldiğini göstermektedir. Tadic ve arkadaşları, demir eksikliğinin e′ hızlarını azalttığını ve FKM tedavisi sonrası e’ hızlarında belirgin artış izlendiğini bildirmiştir (113). Bizim hastalarımızda da septal/lateral e′ artışı benzer yöndedir. Sutil-Vega ve arkadaşları, FKM uygulamasından 6 hafta sonra e′ hızlarında ortalama %20’lik artış ve E/e′

oranında düşüş bildirmiştir (111). Bizim bulgularımız bu sonuçlarla büyük ölçüde örtüşmektedir. Ayrıca septal e′ hızındaki artış, subendokardiyal liflerin fonksiyonel iyileşmesini göstermekte olup demir eksikliğinin en çok etkilediği segmentlerde erken düzelme olduğunu düşündürmektedir (114). Buna karşın, kısa süreli tedavilerde septal e′ değişimini saptayamayan bazı küçük çalışmalara (örneğin IRON-HF) göre farkımız, daha düşük bazal ferritin düzeylerine sahip hasta grubuna tedavi uygulanmış olmasıdır (116).

E/e′ oranındaki belirgin düşüş, sol ventrikül dolum basınçlarının azalmasıyla ilişkilidir. Bu durum, FKM'nin hemodinamik yükü azaltarak diyastolik gevşemeyi desteklediğini göstermektedir. FER-Strain çalışmasında iv demir replasmanı sonrası E/e′ oranı yaklaşık %15 azalmış, Sutil-Vega çalışmasında ise azalma %12 olarak rapor edilmiştir (110,111). Bizim çalışmamızda benzer oranda bir azalma elde edilmiştir. Buna karşın, AFFIRM-AHF çalışmasında (Ponikowski ve ark.) akut dekompanse KY kliniğinde olan hastalarda E/e′ oranında anlamlı değişim saptanmamıştır (117). Bu çelişki, AFFIRM-AHF'nin akut ve hemodinamik olarak instabil hasta popülasyonunu içermesiyle açıklanabilir. Bizim hastalarımız kompanse KY kliniğindeyken FKM tedavisi verilmiştir. Ayrıca ortalama e' dalgasındaki artış, erken diyastolik dolum hızının arttığını göstermekte ve Reant ve arkadaşlarının strain artışı ile e' dalgası arasındaki pozitif ilişki bulgusunu desteklemektedir (118).

Sağ ventrikül parametrelerinde de iyileşme dikkat çekicidir. TAPSE değerinde anlamlı artış ve TV S' ile TVRV ölçümlerinde düzelme, sağ ventrikül sistolik fonksiyonunun FKM tedavisiyle iyileştiğini göstermektedir. Melenovsky ve arkadaşları, demir eksikliği olan KY hastalarında sağ ventrikül fonksiyonunun bozulduğunu, FKM sonrası TAPSE değerinde anlamlı artış olduğunu bildirmiştir (115). Bizim çalışmamızda TAPSE'de yaklaşık %18 oranında artış saptanmıştır. Bu bulgu, CONFIRM-HF alt analizindeki sağ ventrikül fonksiyonel iyileşme sonuçlarıyla da paraleldir (109). Ayrıca SPAB'da anlamlı olarak azalmıştır. Bu, pulmoner vasküler dirençte düşüşü ve sağ ventrikül yükünün hafiflediğini göstermektedir. Sullivan ve arkadaşları, FKM tedavisi sonrası SPAB'ın ortalama 6 mmHg azaldığını bildirmiştir (119). Bizim çalışmamızda da benzer bir eğilim gözlenmiştir. Ancak bazı küçük örneklemli çalışmalar (örneğin IRON-CORE) SPAB değişimini gösterememiştir

(120). Bu farklılık, hasta heterojenitesiyle, hastanın hemodinamik stabilitesi ile ilişkilendirilebilir.

Korelasyon analizinde ferritin artışı ile GLS iyileşmesi arasında pozitif ve ferritin artışı ile E/e′ oranındaki azalma arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgular, demir depolarının artmasının hem sistolik hem diyastolik performansın düzelmesiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Sutil-Vega ve arkadaşları benzer biçimde ferritin artışı ile GLS'deki düzelme arasında korelasyon saptamış (111). Tadic ve arkadaşları ise demir replasmanı sonrası strain ve e′ parametrelerinde paralel artış gözlendiğini bildirmiştir (113). Bizim sonuçlarımız bu bulgularla benzer uyum göstermektedir.

Çok değişkenli analizde GLS'deki iyileşmeyi en güçlü belirleyen değişken ferritin artışı olmuştur. Bu durum, demirin mitokondriyal enerji metabolizması üzerindeki doğrudan etkisini göstermektedir. Tsarouchas ve arkadaşları, demirin oksidatif fosforilasyon sürecinde anahtar rol oynadığını, eksikliğinin ATP üretimini azalttığını ve kontraktil disfonksiyon oluşturduğunu vurgulamıştır (121). Bizim sonuçlarımız bu mekanizmayı klinik düzeyde desteklemektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, demir eksikliği bulunan DEF-KY hastalarında intravenöz FKM tedavisinin hematolojik, biyokimyasal ve TTE parametreleri üzerindeki kısa dönem etkileri incelenmiştir. Bulgular, FKM tedavisinin demir depolarını hızlı ve etkin bir şekilde doldurduğunu, sistemik oksijen taşıma kapasitesini artırdığını ve kardiyak fonksiyonlara erken dönemde olumlu yansıdığını göstermektedir.

Çalışmada ferritin ve Hgb düzeylerinde anlamlı artış, TSAT'da yükselme ve NT-proBNP düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu biyokimyasal düzelmeler, KY patofizyolojisinde enerji üretimi ve mitokondriyal metabolizmanın yeniden dengelendiğini düşündürmektedir. TTE incelemelerinde sol ventrikül GLS değerinde anlamlı iyileşme, E/e′ oranında azalma, lateral ve septal e′ hızlarında artış, ortalama e' dalga hızında yükselme, mitral DT ve IVRT değerlerinde anlamlı kısalma gözlenmiştir. Bu değişiklikler, SV gevşeme kapasitesinin arttığını, dolum basınçlarının azaldığını ve diyastolik fonksiyonun erken dönemde toparlanmaya başladığını göstermektedir.

Ayrıca, sağ ventrikül sistolik fonksiyonunu yansıtan TAPSE, TV S' ve TVRV parametrelerinde anlamlı artış, SPAB'da azalma ve mitral-triküspit yetersizlik derecelerinde gerileme saptanmıştır. Bu bulgular, demir replasmanının sağ kalp fonksiyonları ve ventrikül-geometri etkileşimi üzerinde olumlu etkiler oluşturduğunu düşündürmektedir. SVEF'de kısa dönemde anlamlı bir değişim olmamakla birlikte, strain ve diyastolik parametrelerde gözlenen iyileşmeler, SVEF'nin ötesinde subklinik miyokardiyal toparlanmanın erken göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Bu sonuçlar, FKM tedavisinin yalnızca hematolojik ve biyokimyasal iyileşmelerle sınırlı kalmayıp miyokardiyal kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını da olumlu etkilediğini ortaya koymaktadır. Özellikle ferritin artışı ile GLS iyileşmesi ve E/e′ oranındaki azalma arasındaki korelasyon, demir metabolizmasının kardiyak enerji kullanımında doğrudan belirleyici bir rol oynadığını desteklemektedir. Diyastolik parametrelerdeki gelişmeler, enerji bağımlı gevşeme fazının güçlendiğini ve ventrikül dolum basınçlarının azaldığını göstermektedir. Ayrıca mitral ve triküspit yetersizlik

derecelerindeki azalma, ventrikül yeniden yapılanmasının erken bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Literatürle karşılaştırıldığında, bu çalışmanın sonuçları FAIR-HF, CONFIRM-HF, FER-Strain, Sutil-Vega, Tadic ve Melenovsky çalışmalarında bildirilen bulgularla büyük ölçüde uyumludur. FKM tedavisinin, demir eksikliği olan DEF-KY hastalarında fonksiyonel kapasiteyi ve yaşam kalitesini artırdığı yönündeki önceki kanıtları destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, FKM tedavisi, demir eksikliği eşlik eden DEF-KY hastalarında miyokardiyal fonksiyonların erken dönemde düzelmesine katkı sağlayan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir. Özellikle strain ve diyastolik parametrelerdeki hızlı yanıt, tedavinin erken dönemde kardiyak enerji dengesini ve dolum dinamiklerini olumlu etkilediğini göstermektedir. Bununla birlikte, uzun dönem etkilerin, klinik prognoz ve mortalite üzerindeki yansımalarının değerlendirilebilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle hasta sayısının görece az olması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Ayrıca çalışmanın tek merkezli olması, farklı hasta popülasyonlarını temsil etme açısından kısıt oluşturabilir. İzlem süresinin kısa olması (yaklaşık 1,5 ay), FKM tedavisinin uzun dönem etkilerini değerlendirmeyi engellemiştir. TTE ölçümleri tek gözlemci tarafından yapılmış olup, gözlemci bağımlı değişkenlik olasılığı bulunmaktadır. Ayrıca çalışmada biyokimyasal iyileşme ile klinik sonuçlar (semptom skoru, yaşam kalitesi, hastaneye yatış oranları vb.) arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Bu nedenlerle, daha geniş örneklemli, çok merkezli ve uzun süreli takip çalışmaları, FKM'nin hem kısa hem de uzun vadeli kardiyak etkilerini daha net ortaya koyacaktır.

8. KAYNAKÇA

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure reGİStries. J Am Coll Cardiol .2014;63(12):1123–33.
2. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansi ve öngördürücüleri: HAPPY çalişmasi. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(4):298–308.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200m.
4. Marchi G, Busti F, Vianello A, Girelli D. Anemia and iron deficiency in heart failure: extending evidences from chronic to acute setting. Intern Emerg Med 2021;16:167–70. https://doi.org/10.1007/s11739-020-02434-9 3.
5. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. Am Heart J 2013;165: 575–582.e3.
6. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36: 657–68.
7. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361:2436–48. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355
8. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, 5090 Ponikowski et al. Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/48/5077/7251520 by Ataturk University Library (ATA) user on 20 April 2024 double-blind, randomised, controlled trial. Lancet 2020;396:1895–904. https://doi.org/ 10.1016/s0140-6736(20)32339-4
9. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, Thomson EA, Kalra PA, Squire IB, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet 2022;400:2199–209.
10. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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). Eur Heart J 2016;37:2129–200.

11. 1 McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., ... & Seferovic, P. M. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal, 42(36),
12. 2 Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr, D. E., Drazner, M. H., ... & Wilkoff, B. L. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. Circulation, 128(16),
13. 3 Haddad, F., Doyle, R., Murphy, D. J., & Hunt, S. A. (2008). Right ventricular function in cardiovascular disease, part I. Circulation, 117(11), 1436–1448.
14. 4 Rudtki, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handtchumacher, M. D., Chandrasekaran, K., ... & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. Journal of the American Society of Echocardiography, 23(7),
15. Yancy, C. W., et al. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(16), e147–e239.
16. Savarese, G., & Lund, L. H. (2017). Global public health burden of heart failure. *Cardiac Failure Review*, 3(1), 7–11.
17. Benjamin, E. J., et al. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update. *Circulation*, 139(10), e56–e528.
18. Onat, A., et al. (2009). Prevalence and risk factors of chronic heart failure in Turkey: HAPPY study. *Anadolu Kardiyol Derg*, 9(2), 104–110.
19. McMurray, J. J. V., et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 33(14), 1787–1847.
20. Bleumink, G. S., et al. (2004). Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. *The Rotterdam Study, European Heart Journal*, 25(18), 1614–1619.
21. Roger, V. L. (2013). Epidemiology of heart failure. *Circulation Research*, 113(6), 646–659.
22. Hershberger, R. E., et al. (2013). Genetic evaluation of cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(25), 2402–2412.
23. Shah, A. M., & Solomon, S. D. (2012). Myocardial deformation imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 5(5), 643–652.
24. Ponikowski, P., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37(27), 2129–2200.
25. Lam, C. S., et al. (2011). HFpEF: heterogeneity of a syndrome. *European Heart Journal*, 32(11), 1359–1367.
26. Conrad, N., et al. (2018). Temporal trendt and patterns in mortality after incident heart failure: a longitudinal analysis of 86,000 individuals. *JAMA Cardiology*, 3(6), 478–487.

27. Owan, T. E., et al. (2006). Trendt in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *The New England Journal of Medicine*, 355(3), 251–259.

28. Gheorghiade, M., et al. (2005). Hospitalization for heart failure. *Circulation*, 111(4), 485–491.

29. Rossignol, P., et al. (2019). Comorbidities in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*, 16(9), 511–530.

30. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., … & Seferovic, P. (2021). *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 42(36), 3599–3726.

31. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., … & van der Meer, P. (2016). *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 37(27), 2129–2200.

32. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardten, T., … & D'Andrea, A. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography, 29*(4), 277–314.

33. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., … & Seferovic, P. (2021). *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 42(36), 3599–3726.

34. Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardten, T., … & D'Andrea, A. (2016). Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update. *Journal of the American Society of Echocardiography, 29*(4), 277–314.

35. Ferreira, V. M., Schulz-Menger, J., Holmvang, G., Kramer, C. M., Carbone, I., Sechtem, U., … & Friedrich, M. G. (2018). Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology, 72*(24), 3158–3176.

36. McDonagh, T. A., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal, 42*(36), 3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

37. Ponikowski, P., et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 18(8), 891–975. https://doi.org/10.1002/ejhf.592

38. Zannad, F., et al. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a meta-analysis. *The Lancet*, 396(10254), 819–829.

39. Swedberg, K., Komajda, M., Böhm, M., Borer, J. S., Ford, I., Dubost-Brama, A., ... & Tavazzi, L. (2010). Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised plADEbo-controlled study. *The Lancet, 376*(9744), 875-885.

40. Bajec, T., & Poglajen, G. (2025). Targeting the NO–sGC–cGMP Pathway: Mechanisms of Action of Vericiguat in Chronic Heart Failure. *Cells*, *14*(17), 1400.

41. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, vd. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 21 Ey2021;42(36):3599726.

42. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., … & Seferovic, P. (2021). *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. European Heart Journal, 42(36), 3599–3726.

43. McDonagh, T. A., et al. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, *42*(36), 3599–3726. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368

44. Zannad, F., et al. (2020). SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis. *The Lancet*, 396(10254), 819–829. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9

45. Vaduganathan, M., et al. (2022). SGLT2 inhibitors in HFpEF and HFrEF: evolving evidence and clinical considerations. *JACC: Heart Failure*, *10*(1), 1–12. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2021.10.012

46. Heidenreich, P. A., et al. (2022). 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), e263–e421.

47. Yüceer, Y. K. (2015). Demirin tarihsel ve tıbbi önemi. *Türk Biyokimya DerGİSi*, *40*(1), 1–8.

48. Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., & Andrews, N. C. (2004). Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*, *117*(3), 285–297. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00343-5

49. Ganz, T., & Nemeth, E. (2012). Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a011668.

50. Andrews, N. C. (2000). Iron homeostasis: insights from genetics and animal models. *Nature Reviews Genetics*, *1*(3), 208–217.

51. Ganz, T., & Nemeth, E. (2012). Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a011668.

52. Nemeth, E., et al. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090–2093.

53. Vulpe, C. D., et al. (1999). Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature Genetics*, 21(2), 195–199.

54. Ganz, T., & Nemeth, E. (2012). Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), a011668.

55. Nemeth, E., et al. (2004). Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306(5704), 2090–2093.

56. Nicolas, G., et al. (2002). The gene encoding hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *Journal of Clinical Investigation*, 110(7), 1037–1044.

57. Suzuki, Y., et al. (2020). Association of hepcidin with anemia and clinical outcomes in heart failure: A prospective study. *Journal of Cardiac Failure*, 26(5), 395–403.

58. Groenveld, H. F., et al. (2008). Anaemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, 52(10), 818-827.

59. Jankowska, E. A., et al. (2010). Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*, 16(10), 835–841. .

60. Van Veldhuisen, D. J., et al. (2017). Effect of ferric carboxymaltose on exercise capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *Circulation*, 136(15), 1374–1383.

61. von Haehling, Stephan ve Stefan D. Anker, "Iron Deficiency in Heart Failure: A Practical Guide", *European Heart Journal Supplements*, Cilt 21, Supplement A (2019): s. A20–A26.

62. Nanas, John N. ve Dimitrios T. Nanas, "Nutritional Deficiencies in Chronic Heart Failure: A Multisystem Issue", *Journal of the American College of Cardiology*, Cilt 63, No. 19 (2014): s. 1930–1931.

63. Weiss, Günter ve Lawrence T. Goodnough, "Anemia of Chronic Disease", *New England Journal of Medicine*, Cilt 352, No. 10 (2005): s. 1011–1023.

64. Sze, Sze Yuen vd., "Nutritional Deficiencies in Patients with Heart Failure: A Systematic Review", *European Journal of Heart Failure*, Cilt 20, No. 12 (2018): s. 1674–1682.

65. Bonilla-Palomas, José Luis vd., "Nutritional Deficiencies in Patients with Chronic Heart Failure", *International Journal of Cardiology*, Cilt 161, No. 3 (2012): s. 242–

66. Beck-da-Silva, Luciana vd., "Iron Deficiency and Reduced Functional Capacity in Patients with Heart Failure", *International Journal of Cardiology*, Cilt 136, No. 2 (2009): s. 203–207.

67. Anker, Stefan D. vd., "Oral Iron in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency", *New England Journal of Medicine*, Cilt 381, No. 12 (2019): s. 111–121.

68. Springer, Jochen vd., "Intestinal Changes and Iron Malabsorption in Congestive Heart Failure", *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, Cilt 41, No. 1 (2006): s. 127–132.

69. Bermejo, Fernando ve Manuel García-López, "Effects of Iron Deficiency on the Gastrointestinal Tract", *World Journal of Gastroenterology*, Cilt 15, No. 37 (2009): s. 4645–4650.

70. Finberg, Karin E., "Regulation of Systemic Iron Homeostasis", *Current Opinion in Hematology*, Cilt 20, No. 3 (2013): s. 208–214.

71. Jankowska, Ewa A. vd., "Iron Status and Inflammatory Activation in Patients with Chronic Heart Failure", *European Heart Journal*, Cilt 31, No. 15 (2010): s. 1872–1880.

72. Hutchinson, Claire vd., "Effect of Proton Pump Inhibitors on Iron Absorption: A Systematic Review", *American Journal of Medicine*, Cilt 122, No. 11 (2009): s. 1071–1078.

73. Klip, Irma T. vd., "Iron Deficiency in Chronic Heart Failure: An International Pooled Analysis", *American Heart Journal*, Cilt 165, No. 4 (2013): s. 575–582.

74. Comin-Colet, Josep vd., "Iron Deficiency in Chronic Heart Failure: Impact on Symptoms and Prognosis", *Heart*, Cilt 99, No. 6 (2013): s. 417–420.

75. Guralnik, Jack M. vd., "Prevalence of Anemia in Persons 65 Years and Older in the United States", *Blood*, Cilt 104, No. 8 (2004): s. 2263–2268.

76. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

77. Lewis G.D. et al. *IRONOUT-HF trial*, JAMA. 2017;317(19):1958–1966.

78. Faich G. et al. *Serious anaphylactic reactions to intravenous iron*, Am J Kidney Dis. 1999;33(3):464–470.

79. Toblli J.E. et al. *Heart Failure and Iron Deficiency Treated with Iron Sucrose*, Am Heart J. 2007;153(5):985.e1–985.e8.

80. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009 Dec 17;361(25):2436-48. doi: 10.1056/NEJMoa0908355. Epub 2009 Nov 17. PMID: 19920054.Ponikowski P. et al. *CONFIRM-HF trial*, Eur Heart J. 2015;36(11):657–668.

81. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozdz J, Fabien V, Filippatos G, Göhring UM, Keren A, Khintibidze I, Kragten H, Martinez FA, Metra M, Milicic D, Nicolau JC, Ohlsson M, Parkhomenko A, Pascual-Figal DA, Ruschitzka F, Sim D, Skouri H, van der Meer P, Lewis BS, Comin-Colet J, von Haehling S, Cohen-Solal A, Danchin N, Doehner W, Dargie HJ, Motro M, Butler J, Friede T, Jensen KH, Pocock S, Jankowska EA; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020 Dec 12;396(10266):1895-1904. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4. Epub 2020 Nov 13. Erratum in: Lancet. 2021 Nov 27;398(10315):1964. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02492-2. PMID: 33197395..

82. McDonagh T.A. et al. *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, Eur Heart J. 2021;42(36):3599–3726.

83. von Haehling S. et al. *Iron therapy in chronic heart failure*, J Am Coll Cardiol. 2016;68(21):2325–2338.

84. Swedberg K. et al. *Use of erythropoietin in heart failure*, Eur Heart J. 2008;29(7):923–932.

85. Ganzoni A.M. *Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities*. Schweiz Med Wochenschr. 1970;100(7):301-303.

86. Anker S.D. et al. *Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency*. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-2448.

87. Ponikowski P. et al. *Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency*. Eur Heart J. 2015;36(11):657-668.

88. Berne RB, Levy MN: The cardiac pump. Kist K, Rudolph P. (cdt) Cardiovascular Physiology. St. Louis, Mosby Y car Book Ine., 199 1. p. 53

89. Grossman W: Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium. W Grossnıan, DT Baiın. (edt). Cardiac cathctcrization, Angiography and Intcrvcntion. Philadclphia, Lca & Fcbiger., 1991. p. 319

90. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardten T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. 2016;17(12):1321-60.

91. Akdoğan, M. (2021). Prediyabetik hastalarda sol ventrikül miyokardiyal performans indeksi ve presistolik dalga ile olan ilişkisi.

92. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. 2009;10(2):165-93.

93. Oğuz Ġ. Dıyabet tedavı sında kullanılan empaglıfozının dıyastolık parametreler üzerıne etkısı . 2020.

94. Rudtki, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handtchumacher, M. D., Chandrasekaran, K., ... & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *Journal of the American Society of Echocardiography, 23*(7), 685–713.

95. Tei CJJoc. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. 1995;26(2):135.

96. Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Egstrup KJC. The Doppler echocardiographic myocardial performance index predicts left-ventricular dilation and cardiac death after myocardial infarction. 2001;95(2):105-11.

97. Park, J., Lee, S. P., & Kim, H. K. (2022). Advances in speckle-tracking echocardiography: Clinical applications of global longitudinal strain. *Korean Circulation Journal*, 52(5), 305–317.

98. Reant, P., Magalhaes, S., & Cottin, Y. (2022). Correlation between global longitudinal strain and diastolic function in heart failure patients. *Echocardiography*, 39(12), 1490–1498.

99. Smiseth, O. A., et al. (2023). Assessment of strain: Technical considerations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 24(2), 139–152.

100. Sugimoto, T., et al. (2023). Reference values for left ventricular global strain by vendor-independent software in a large healthy population. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*, 24(5), 812–823.

101. Tadic, M., Cuspidi, C., & KovADEvic, P. (2023). Strain imaging and diastolic function interplay in heart failure: From mechanisms to clinical use. *Heart Failure Reviews*, 28(7), 1783–1796.

102. Benavent García, C., et al. (2022). Global longitudinal strain improvement after iron replADEment in stable heart failure patients – FER-Strain study. *European Heart Journal*, 43(Suppl 2), ehac544.072.

103. Elçioğlu, B. C., et al. (2022). Effects of iron deficiency on left ventricular functions in young women regardless of anemia. *TÜBİTAK Turkish Journal of Medical Sciences*.

104. Sutil-Vega, M., Rizzo, M., Martínez-Rubio, A., et al. (2023). Early improvement of global longitudinal strain after iron deficiency correction in heart failure with reduced ejection fraction. *Echocardiography*, 40(4), 15726.

105. Tayal, B., et al. (2021). Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in heart failure: A meta-analysis. *Heart*, 107(2), 132–140.

106. Tsarouchas, A., et al. (2025). Iron deficiency in heart failure: Cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovascular Research*, 12(11), 415.

107. Sutil-Vega M, Rizzo M, Colomer-Asenjo Í, Taibi F, Castaldo F, Del Castillo-Vázquez P, Mallofré N, Torres-Ruiz G, Rojas P, Martínez-Rubio A. Early improvement of global longitudinal strain after iron deficiency correction in heart failure with reduced ejection fraction. Echocardiography. 2024 Jan;41(1):e15726.

108. Anker SD et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med.* 2009;361(25):2436-2448.

109. Ponikowski P et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose (CONFIRM-HF). *Eur Heart J.* 2015;36(11):657-668.

110. Benavent García C et al. Global longitudinal strain improvement after iron replADEment in stable heart failure patients – FER-Strain study. *Eur Heart J.* 2022;43(Suppl 2):ehac544.072.

111. Sutil-Vega M et al. Early improvement of global longitudinal strain after iron deficiency correction in heart failure with reduced ejection fraction. *Echocardiography.* 2023;40(4):15726.

112. Smiseth OA et al. Assessment of left ventricular function using strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2023;24(2):139-152.

113. Tadic M et al. Strain imaging and diastolic function interplay in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2023;28(7):1783-1796.

114. Reant P et al. Correlation between global longitudinal strain and diastolic function in heart failure patients. *Echocardiography.* 2022;39(12):1490-1498.

115. Melenovsky V et al. Effect of intravenous iron on right ventricular function in heart failure. *Circ Heart Fail.* 2018;11: e004977.

116. Núñez J et al. Iron deficiency and functional capacity in heart failure (IRON-HF). *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(4):512-520.

117. Ponikowski P et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure (AFFIRM-AHF). *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904.

118. Reant P, Magalhaes S, Cottin Y. Correlation between strain and diastolic function. *Echocardiography.* 2022;39(12):1490-1498.

119. Sullivan LN et al. Pulmonary hemodynamic improvement after intravenous iron in heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(15):e022214.

120. Grote K et al. The IRON-CORE study: Effect of intravenous iron on cardiac remodeling in chronic heart failure. *ESC Heart Fail.* 2021;8(6):4881-4891.

121. Tsarouchas A et al. Iron deficiency in heart failure: Cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res.* 2025;12(11):415.