

# KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA DEMİR EKSİKLİĞİ KRİTERLERİ

Dr. Gizem Yüksel

**Yorumlayan:** Dr. Gizem Yüksel

**Makale:** Criteria for Iron Deficiency in Patients with Heart Failure

**Link:** Masini G, Graham FJ, Pellicori P, Cleland JGF, Cuthbert JJ, Kazmi S, Inciardi RM, Clark AL. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022 Feb 1;79(4):341-351. doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.039.

## KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA DEMİR EKSİKLİĞİ KRİTERLERİ

### GİRİŞ

Demir eksikliği (DE) kronik kalp yetersizliği hastalarında sık görülmekte olup, anemi olsun ya da olmasın; daha düşük egzersiz kapasitesi ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Demir eksikliği için çeşitli tanımlar mevcut olup ortak bir uzlaşa sağlanamamıştır. Bu tanımların çoğunda temel alınan kriter serum ferritin düzeyinin düşüklüğüdür. Ancak inflamasyon gibi hücre hasarına sebep olan durumlarda; hücre içinde bağlı bulunan ferritinin salınımına bağlı olarak, hastada demir eksikliği olsa bile, serum ferritin düzeyi artabilir. Gözlemsel çalışmalar; prognoz tayininde, serum demir düzeyi ve transferrin saturasyonunun (TSAT) ferritinden daha belirleyici olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada; büyük bir hasta popülasyonuna sahip olan bir kalp yetersizliği kliniğinde, çeşitli kriterler kullanılarak demir eksikliğinin prevalansı ve prognostik önemi araştırılmıştır.

### METOD

Tek merkezli olarak tasarlanan çalışmaya, Hull-Life Lab adındaki yerel bir kalp yetersizliği kliniğine Aralık 2001 ile Haziran 2019 arasında başvuran hastalar dahil edilmiştir. Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastalar, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarına (LVEF) göre düşük (DEF-KY), hafif azalmış veya korunmuş (KEF-KY) EF'li kalp yetersizliği olarak sınıflandırılmıştır. NT-proBNP düzeyi yüksek olan ancak sol ventrikül fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunmayan hastalar, "NT-proBNP artmış kalp yetersizliği" grubuna dahil edilmiştir. Hastaların TSAT, serum demir ve ferritin ve hemoglobin değerleri incelenmiş, bu parametrelere göre çeşitli demir eksikliği kriterleri (kalp yetersizliği kılavuzu demir eksikliği kriteri, ferritin <100 ng/ml, TSAT <%20 ve serum demiri  $\leq$ 13  $\mu$ mol/L) oluşturulmuştur. LVEF > %40 olup NT-proBNP düzeyi bilinmeyen veya <125 ng/ml olan; veritabanında hiç ekokardiyografi kaydı bulunmayan veya hemoglobin düzeyi ya da demir parametrelerinden herhangi biri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 4422 hastadan %35'inde DEF-KY, %18'inde hafif azalmış EF'li KY, %39'unda KEF-KY, %8'inde NT-proBNP artmış kalp yetersizliği mevcuttur. Demir eksikliği prevalansı, tanıma göre değişmekle beraber, %44 ile %68 arasında bulunmuştur. KEF-KY hastalarının diğer kalp yetersizliği gruplarına kıyasla; TSAT, serum demir ve ferritin düzeyleri daha düşük saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

Kılavuz demir eksikliği kriterlerini (serum ferritin düzeyi <100 ng/ml veya ferritin 100-299 ng/ml arasında olup TSAT <%20 olması) karşılayan hasta sayısı 3011 olarak bulunmuştur. Bu hastaların 963'ünde (%32) TSAT  $\geq$ %20 ve serum demiri >13  $\mu$ mol/L olup, kılavuz kriterlerini karşılamayan hastaların 282 tanesinde (%20) TSAT <%20 veya serum demiri  $\leq$ 13  $\mu$ mol/L olduğu görülmüştür.

Hastalar TSAT <%20 ve  $\geq$ %20 olacak şekilde ikiye ayrılmış; ferritin düzeylerine göre medyan hemoglobin değerleri ve 5 yıllık ölüm oranları belirlenmiş, modelleme yapılırken yaş, cinsiyet ve kalp yetersizliği tipine göre düzeltme yapılmıştır (Tablo 1). Medyan takip süresi 49 ay olan çalışmada toplamda 2321 hastada (%52.5) mortalite görülmüş, 5 yıllık mortalite oranı %34.5 olarak hesaplanmıştır. En düşük mortalite oranına sahip olan, serum ferritin <100 ng/ml ve TSAT >%20 olan hasta grubu iken; en yüksek mortalite, ferritin  $\geq$ 300 ng/ml ve TSAT <%20 olan grupta görülmüştür. Mortalitenin en yüksek görüldüğü grubun, anemi prevalansı en yüksek olan grup olduğu saptanmıştır.

Tek değişkenli analizde, TSAT <%20 ve serum demiri  $\leq$ 13  $\mu$ mol/L daha yüksek mortalite (hem tüm nedenlere bağlı hem de kardiyovasküler) ile ilişkili bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Ferritin < 100 ng/ml olan hastalarda ise daha iyi sağkalım gözlenmiştir (tüm nedenlere bağlı ve KV ölüm için  $p < 0.01$ ). Kılavuz DE kriteri ise, hem tüm nedenlere bağlı hem de KV ölüm ile ilişkili bulunmamıştır (sırasıyla  $p = 0.16$  ve  $p = 0.98$ ).

Yaş, cinsiyet, vücut kitle endeksi, sistolik kan basıncı, iskemik kalp hastalığı, diyabet, NYHA fonksiyonel kapasite 3 veya 4, kalp hızı, atrial fibrilasyon veya atrial flutter, kalp yetersizliği türü, doğal logaritmik NT-proBNP ve eGFR'ye göre düzeltme yapılarak çok değişkenli analiz elde edilmiştir. Buna göre TSAT <%20 ve serum demiri  $\leq$ 13  $\mu$ mol/L daha yüksek tüm

nedenlere bağılı ölüm ile ilişkili (sırasıyla HR: 1.27; %95 CI: 1.14-1.43, p < 0.001 ve HR: 1.37; %95 CI: 1.22-1.54; p<0.001) iken, kardiyovasküler ölümle ilişkili bulunmamıştır. Ferritin <300 ng/ml ise daha düşük tüm nedenlere bağılı ve KV ölümle ilişkili bulunmuştur.

**Tablo 1: TSAT ve Serum Ferritin Düzeyinin Hemoglobin ve Mortalite İlişkisi**

	F < 30 ng/ml	F 30-99 ng/ml	F 100-299 ng/ml	F ≥ 300 ng/ml
TSAT ≥%20	Popülasyon: %3 ★ Hb 13.2 (12.3-14.1) Mortalite: %24 HR 0.85 (0.59-1.23)	Popülasyon: %22 ★ Hb 13.6 (12.6-14.6) Mortalite: %27 HR 0.98 (0.83-1.16)	Popülasyon: %23 Hb 13.9 (12.8-15) Mortalite: %29 HR 1.00 ref	Popülasyon: %7 Hb 13.7 (12.3-15.1) Mortalite: %41 HR 1.68 (1.36-2.09)
TSAT <%20	Popülasyon: %11 ★ Hb 12.2 (11.1-13.2) Mortalite: %35 HR 1.37 (1.13-1.65)	Popülasyon: %21 ★ Hb 12.5 (11.5-13.5) Mortalite: %38 HR 1.45 (1.24-1.69)	Popülasyon: %11 ★ Hb 12.6 (11.4-13.8) Mortalite: %44 HR 1.82 (1.53-2.17)	Popülasyon: %2 Hb 12.0 (10.7-13.4) Mortalite: %65 HR 3.37 (2.57-4.42)

Serum ferritin (F) ve transferrin saturasyonu (TSAT) düzeyine çalışmadaki hastaların yüzdeler dağılımı, hemoglobin (Hb) düzeylerinin medyan ve 1.-3. çeyrek değerleri, 5 yıllık mortalite oranları ve 5 yıllık mortalite oranlarının düzeltilmiş hazard oranları (HR, %95 güven aralığı). Yaş, cinsiyet ve kalp yetmezliğine türüne göre düzeltme yapılmıştır. Yıldızlı olanlar demir eksikliği için kılavuz kriterlerini karşılayan hastaları göstermektedir. Ref = referans grup

## SONUÇ

Tanımı nasıl olursa olsun demir eksikliği kronik kalp yetersizliği hastalarında yaygındır. Kalp yetersizliği kılavuzundaki demir eksikliği tanımı kullanıldığında, demir eksikliğinin mortalite üzerine etkisi olmadığı; hatta düşük ferritin düzeylerinin daha uzun sağ kalımla ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak TSAT <%20 ve serum demiri ≤13 µmol/L olan hastalarda, kalp yetersizliği türünden bağımsız olarak, ölüm oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır.

## YORUM

Demir eksikliği kalp yetersizliği hastalarında efor kapasitesinde ve hayat kalitesinde düşüşe yol açtığı için önemli bir durumdur. Günümüzde; intravenöz demir tedavisi kararını kalp yetersizliği kılavuzunun, temelde ferritin düzeyini baz alan, demir eksikliği kriterlerine göre vermekteyiz. Ancak; tüm kalp yetersizliği türlerini kapsayan ve demir eksikliği tanımı için çeşitli kriterleri kullanarak yapılan bu çalışma, transferrin saturasyonu ve serum demirinin düşük olmasının prognostik açıdan daha değerli olduğunu öne sürmektedir. Gelecekte, daha çok hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunursa kılavuz tanımlarımız ve günlük pratiğimiz değişebilir.