

## Mersin Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğinde Kalp Yetersizliği ile Takip Edilen Hastalarda Anemi Sıklığı: Pilot Çalışma\*

The Frequency of Anemia in Heart Failure Patients Followed in The Cardiology Clinic of Mersin University:  
Plot study

Özcan Örşçelik<sup>i</sup>, Buğra Özkan<sup>ii</sup>

<sup>i</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.  
<https://orcid.org/0000-0003-4349-9852>

<sup>ii</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.  
<https://orcid.org/0000-0002-0603-4370>

### Öz

**Giriş:** Anemi kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda sık görülen bir komorbiditedir ve kötü fonksiyonel kapasite, artmış mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşlanan nüfusla birlikte KY olan hastalarda artış görülmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde takip etmekte olduğumuz KY hastalarında anemi oranının saptanması amaçlanmış ve nedenleri tartışılmaya çalışılmıştır.

**Yöntem:** Ocak 2018 ile Haziran 2018 arasındaki 6 aylık sürede kardiyoloji polikliniğine başvurmuş hastalar geriye dönük olarak taranmış ve KY olan hastaların hemogram, biyokimya, transferrin saturasyonu (TSAT) ve ferritin değerleri kayıt edilmiştir.

**Bulgular:** Retrospektif olarak taranan 221 hastanın 114'ünde (%51.6) anemi olduğu saptandı. Bu anemik hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında % 53'ünün erkek, % 48.6'sının ise kadın olduğu görüldü. Kronik böbrek hastalığı (KBH) bulunanların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla anemiye sahip oldukları saptandı (p= 0.003). Ferritin ve B12 değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi (p>0.05). TSAT açısından değerlendirildiğinde anemisi bulunan hastalarda bu değer anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (p<0.001).

**Sonuç:** Takip etmekte olduğumuz KY hastalarının yaklaşık yarısında anemi bulunmaktadır. KY hastalardaki aneminin düzeltilmesi bu hastaların prognozunda fayda sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kalp yetersizliği, anemi

### ABSTRACT

**Introduction:** Anemia is a common comorbidity in patients with heart failure (HF) and it is associated with poor functional capacity, increased mortality and morbidity rates. Because of aging population, the number of patients with HF is increasing. In this study, it is aimed that determine to frequency of anemia in patient with HF following in our clinic.

**Methods:** Patients admitted to cardiology clinic for 6 months between January-June 2018 was screened retrospectively and hemogram, biochemistry, transferrin saturation (TSAT) and ferritin values of patients with HF were recorded.

**Results:** Anemia was detected in 114 (51.6%) of 221 retrospectively screened patients. When analyzed to gender distributions of these patients, 53% were male, 48.6% were female. Number of anemic patients was statistically higher than number of non-anemic patients in the group of chronic kidney disease (p=0.003). Levels of ferritin and vitamin B12 were not significantly different between two groups (p> 0.05). When evaluated in terms of TSAT, this value was found to be significantly lower in patients with anemia (p <0.001).

**Conclusion:** We have found that anemia present in half of the patients with HF admitted in our clinic. Correction of the anemia in patients with HF will benefit the prognosis of these patients.

**Key Words:** Heart failure, anemia

\* Lokman Hekim Dergisi, 2018; 8 (3):212-217

DOI:10.31020/mutfd.437356

Geliş Tarihi – Received: 26 Haziran 2018; Kabul Tarihi - Accepted: 12 Temmuz 2018

İletişim - Correspondence Author: Özcan Örşçelik <ozcanorscelik@yahoo.com>

## GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY) tüm dünyada yaklaşık 26 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 2 milyon insanı etkileyen ve mortalite azaltıcı tedavilerin ortaya çıkması ile birlikte sıklığı giderek artan oldukça yaygın bir sağlık problemidir.<sup>1-3</sup> Kalp yetersizliğine koroner arter hastalığı (KAH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH) ve anemi gibi bir çok komorbidite eşlik etmekte ve hastalık seyrini ağırlaştırmaktadır. Anemi KY olan hastalarda sık görülen bir komorbiditedir ve kötü fonksiyonel kapasite, artmış mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>4-6</sup> Yapılan çalışmalarda hem düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hem korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hem de akut KY olgularında anemi sıklığının arttığı saptanmıştır.<sup>7</sup> Dünya sağlık örgütü anemiyi hemoglobinin erkeklerde 13.0 g/dl, kadınlarda ise 12 g/dl'nin altında olması olarak tanımlamıştır ve KY olan hastalarda anemi oranları farklı çalışmalarda %70'lere kadar çıkmaktadır.<sup>4</sup>

Yapılan araştırmalara göre KY'de 2012'den 2030 yılına kadar ortalama %46'lık bir artış beklenmektedir.<sup>8</sup> Buna paralel olarak Mersin bölgesinde de her geçen gün KY hastası popülasyonuna yeni hastalar eklenmekte ve bu popülasyon her geçen gün büyümektedir. Bu hasta grubunda aneminin sıklığının bilinmesi, birinci basamak sağlık kuruluşlarından başlayarak hastaların bu konuda bilgilendirilmesi ve doğru bir şekilde yönlendirilmesi hastalık semptomları ve hatta prognozu açısından önem arz etmektedir.

İlk başta da belirtildiği gibi Türkiye'de 2 milyon kadar KY hastası olduğu tahmin edilmektedir.<sup>3</sup> Mersin bölgesinde ise KY hasta sayısının ne olduğuna dair bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde takip etmekte olduğumuz KY hastalarında anemi oranının saptanması amaçlanmış ve nedenleri tartışılmaya çalışılmıştır.

## YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 1,648 milyon nüfuslu Mersin İli'ne hizmet veren üç kamu hastanesinden birisidir. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 5 profesör, 1 doçent, 2 doktor öğretim üyesi ve 7 asistan doktor ile bu bölgeye hizmet sağlamaktadır. Klinikte 23'ü yoğun bakım olmak üzere 45 yatak bulunmaktadır. Üniversite hastanesine 5 aylık süre zarfında 360789 hasta ayaktan başvurmuş, bunlardan 13183 tanesi kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, Ocak 2018 ile Haziran 2018 arasındaki 5 aylık sürede Mersin Üniversitesi kardiyoloji polikliniğine başvurmuş hastalar geriye dönük olarak taranmıştır. Bu hastalardan KY tanısı alan 18 yaş üzerinde, hastane sisteminde hemogram, biyokimya, ferritin, vitaminB12, demir, demir bağlama kapasitesi ve transtorasik ekokardiyografi (TTE) değerleri bulunan 221 (149 Erkek, 72 Kadın) hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Malignite öyküsü bulunanlar, hastane arşivinde kayıtlı hemogram, biyokimya, ferritin, vitaminB12, demir, demir bağlama kapasitesi ve TTE'si bulunmayanlar çalışmadan dışlanmıştır. Anemi için hemoglobin değeri olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği gibi kadın için 12 g/dL, erkek için ise 13 g/dL altı kabul edilmiştir. Hastaların kronik böbrek hastalığı evresi glomerüler filtrasyon hızları hesaplanarak belirlenmiştir. Glomerüler filtrasyon hızı hesabında "Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü;  $MDRD = 186 \times (\text{serum kreatin (mg/dl)})^{-1.154} \times (\text{yaş})^{-0.203} \times [0.742 (\text{kadın hastalar için})]$  kullanılmıştır.<sup>9</sup> Transferrin saturasyonu, Serum demiri (mg/dL) x100 / Total demir bağlama kapasitesi (mg/dL) formülü ile hesaplanmıştır. Hastaların hastalık öyküleri yine hastane sisteminde bulunan özgeçmişlerinden kayıt edilmiştir. Çalışma için Mersin Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan 2018-2071 numaralı etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel analizler 64-bit Windows uyumlu SPSS (version 22.0, SPSS, Chicago, IL, USA) ile yapılmıştır. Sürekli (sayısal ölçüm) değişken özelliği taşıyan ölçümler için ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Kategorik yapıdaki değişkenler frekans ve oranları ile ifade edildi. Parametrik değişkenlerin

karşılaştırılmasında “independent-samples t-test”, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise “Mann-Whitney U” testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise “ki-kare” testi kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Retrospektif olarak taranan 221 hastanın 114’ünde(%51.6) daha önce anlatılan kriterlere uygun olarak anemi olduğu saptandı. Bu anemik hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında % 53’ünün erkek (toplam 149 erkek hastanın 79’u), % 48.6’sının ise kadın olduğu (toplam 72 kadın hastanın 35’i) görüldü (Tablo1).

Anemik sınırın altında kalan hastalar anemisi bulunmayanlar ile karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet ve ejeksiyon fraksiyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı izlendi ( $p > 0.05$ ). Yine bu gruplar (anemisi olan ve olmayan) hastalık öyküleri bakımından değerlendirildiklerinde hipertansiyon ve koroner arter hastalığının anemi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptandı ( $p > 0.05$ ). Diabetes mellitusu olan hastalarda anemi sıklığının daha fazla olduğu ve diabet mevcudiyetinin anemi açısından sınırdan da olsa anlamlı bir parametre olduğu hesaplandı ( $p = 0.046$ ). Yine benzer şekilde evre 3 ve üzerine kronik böbrek hastalığı bulunanların istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla anemiye sahip oldukları görüldü ( $p = 0.003$ ) (Tablo 1).

Laboratuvar parametreleri incelendiğinde anemik grubun MCV değerlerinin anemik olmayan gruba göre anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu ve daha çok mikro-normositer anemiye yatkınlığın bulunduğu saptandı ( $p = 0.005$ ). Anemisi olan hastaların nötrofil/lenfosit oranlarının diğer gruba göre daha yüksek olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlam ifade etmediği hesaplandı ( $p > 0.05$ ). Yine ferritin ve B12 değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0.05$ ). TSAT açısından değerlendirildiğinde anemisi bulunan hastaların TSAT’unun daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1.** Kalp yetersizliği ile takip edilen hastaların demografik, ekokardiyografik ve laboratuvar özellikleri.

Anemik hasta sayısı ve oranı			
Tüm KY hastaları (n=221)	114, % 51.6		
Erkek hastalar (n=149)	79, % 53		
Kadın hastalar (n= 72)	35, % 48.6		
	Anemisi Olanlar (n=114)	Anemisi Olmayanlar (n=107)	p
Yaş (yıl)	66.0 ± 13.6	63.7 ± 12.5	0.190
Cinsiyet (K/E)	35/79	37/70	0.539
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	39.3 ± 15.2	36.1 ± 13.9	0.105
Diabetes mellitus (n,%)	60, %58.8	42, %41.2	<b>0.046</b>
Hipertansiyon (n,%)	65, %50.4	64, %49.6	0.647
Koroner arter hastalığı (n,%)	97, %52.2	89, %47.8	0.697
KBH (evre ≥3) (n,%)	61, %62.9	36, %37.1	<b>0.003</b>
Hemoglobin (g/dL)	10.9 ± 1.2	14.3 ± 1.4	<b>&lt;0.001</b>
MCV (fL)	81.8 ± 13.5	86.1 ± 8.1	<b>0.005</b>
Nötrofil/Lenfosit oranı	3.39 ± 1.9	2.92 ± 1.7	0.056*
Ferritin (ng/mL)	138.5 ± 212.9	102.5 ± 87.8	0.357*
Transferrin saturasyonu (%)	23.8 ± 25.4	40.9 ± 47.6	<b>&lt;0.001*</b>
Vitamin B12 (pg/mL)	379.7 ± 165.2	344.5 ± 198	0.052

\* Nonparametrik Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir.

## TARTIŞMA

Kalp yetersizliği (KY) kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel bozukluğu sonucu gelişen tipik belirti ve bulguların eşlik ettiği klinik bir sendromdur.<sup>10</sup> Tüm dünyada ortalama 26 milyon insanı etkilemekle beraber toplumların giderek yaşlanması ve etkili mortalite azaltıcı tedavi prensiplerinin geliştirilmesi gibi nedenlere bağlı olarak sıklığı gün geçtikçe artmaktadır.<sup>1,2</sup> Yapılan araştırmalara göre KY'de 2012'den 2030 yılına kadar ortalama %46'lık bir artış beklenmektedir. Buna göre ABD'de 2030 yılında sekiz milyondan fazla KY hastası olacağı tahmin edilmektedir.<sup>8,11</sup> Türkiye'de de durum çok farklı değildir ve iki milyondan fazla KY hastası olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup> Yeni tanı konulan KY'li hastaların takibinde kötü sağkalım ve neredeyse %100'e yaklaşan 10 yıllık mortalite oranları, bu hastalığın birçok kanser türünden bile ölümcül olduğunu göstermektedir. Hastalığın bu denli ağır olması, sık tekrarlayan hastaneye yatışlar ve yüksek mortalite ile seyretmesi toplumlara büyük ekonomik yük getirmekte ve KY'ni presipite eden faktörler ile etkin mücadeleyi gerekli kılmaktadır.<sup>12</sup> Aneminin de tüm KY türlerinde yaygın görülen, dekompanzasyonu tetikleyen, mortalite ve morbiditeyi arttıran bir presipitan olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>4-6</sup>

Dünya Sağlık Örgütü tarafından hemoglobinin erkeklerde 13 g/dL'nin, kadınlarda 12 gr/dL'nin altında olması şeklinde tanımlanan anemi özellikle hospitalize edilen KY hastalarında, kadın hastalarda, yaşlılarda ve KBH'ı bulunan hastalarda oldukça yaygındır. Anemi, KY hastalarında ilerlemiş semptomlar, kötü fonksiyonel kapasite, hastaneye yatışlarda artış ve azalmış sağ kalımla ilişkilidir. Bu nedenle anemisi bulunan KY hastalarında -her ne kadar bir çoğunda spesifik bir neden bulunmasa da- anemi etyolojisini aydınlatmak için gerekli tetkiklerin yapılması (gizli kan kaybı, demir/B12/folat eksikliği, kan diskrazileri) önerilmektedir.<sup>10</sup>

Yedi yıllık dönemde yayınlanmış ve 153180 hastayı kapsayan 34 çalışmanın incelendiği bir metanalizde KY bulunan olgularda anemi sıklığının %37.2 olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Ancak bu oran çok varyasyon göstermektedir ve farklı çalışmalarda %14-61 arasında değişmektedir.<sup>14,15</sup> Kliniğimizde takip ettiğimiz KY hastalarındaki anemi sıklığını araştırdığımız çalışmada da bu oran %51.6 gibi yüksek bir değer bulunmuştur. Silverberg ve ark.'nın yaptıkları çalışmada KY hastalarında anemi oranı %56 gibi yüksek bir değer bulunmuştur.<sup>16</sup> Tanner ve ark.'nın yaptıkları çalışma da ise bu oran %15 saptanmıştır. Bu düşük oranın nedeni ise daha genç bir popülasyonun çalışmaya dâhil edilmiş olmasına bağlanmıştır.<sup>15</sup> Tanner ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların yaş ortalaması 54 iken bizim çalışmamızda ise bu değer 66'dır. Çalışmamızda KY bulunan hastalarda anemi oranının diğer bazı çalışmalardaki gibi yüksek çıkması yaş ortalamasının yüksek olmasına bağlanabilir. Diğer bir neden ise kurumumuzun bölgedeki en üst basamak olması ve nispeten daha çok komorbiditesi bulunan hastaların merkezimize başvurmasıdır. Cinsiyete göre incelediğimizde KY olan erkeklerin %53, kadınların ise %48.6'sında anemi bulunmaktadır. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte erkek KY hastalarında aneminin daha sık olduğu saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle 60 yaşın altındaki anemik KY hastalarında kadın cinsiyetin baskın olduğu gösterilmişken daha ileri yaşlarda erkek hâkimiyetinin olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Bu yüksek oranlar KY hastalarındaki aneminin önemi ve tedavi protokollerinin daha yeni yeni ortaya konuluyor olmasından kaynaklanmaktadır.

Kalp yetersizliğinde anemiye en çok neden olan faktörler incelendiğinde hipervolemiye bağlı hemodilüsyon ilk sırada gelmektedir. Eritropoetin (EPO) seviyesinde düşmeye neden olan kardiyorenal sendom ve anjiotensin kovertin enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin kullanımı da bu hastalarda sıkça anemiye yol açmaktadır. KY hastalarında sık karşılaşılan KBH ve renal hipoperfüzyonun neden olduğu EPO direnci, KY hastalarında aneminin nedenleri arasındadır. Gizli kanamalar, iskemi ve düşük kalp debisine bağlı kemik iliği hipoperfüzyonu, kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği KY'de aneminin diğer nedenleri olarak sayılabilir.<sup>18</sup> Yaptığımız çalışmada da anemik hasta grubunda evre 3 ve daha ileri KBH'nın anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür.

İnflamatuar stresin retiküloendotelial sistemi etkilemesiyle ortaya çıkan kronik hastalık anemisi de KY hastalarında sık karşılaşılan bir durumdur.<sup>19</sup> KY hastalarında kronik hastalık anemisinin demir eksikliği anemisinden daha sık görülebileceği belirtilmektedir<sup>4</sup>. Yaptığımız çalışmada da inflamatuvar yükün bir göstergesi olan nötrofil-lenfosit (NL) oranı anlamlı olmamakla birlikte anemisi olan grupta daha yüksektir. Ferritin ve vitamin B12 seviyeleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmazken TSAT'nun anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki hastalarda aneminin etyolojisinden daha çok kronik hastalık-inflamasyonun sorumlu olabileceği sonucunu doğurmaktadır.

Daha öncede belirtildiği gibi anemi KY bulunan hastalarda hastalık seyrini ağırlaştırmakta, tekrarlayan dekompanzasyonlara, sık hastane yatışlarına neden olmakta ve bu hastalarda mortaliteyi arttırmaktadır. Giderek artan bir sağlık problemi haline gelen ve branşı ne olursa olsun hemen her hekimin sıkça karşılaştığı bir popülasyon olan KY hastalarında aneminin varlığının araştırılması ve gerekli tedavilerin başlanması, hastalık seyri ve mortalite açısından basit ve de çok ciddi yararlar sağlamaktadır. Tedavi ile fonksiyonel kapasitede düzelme, yaşam kalitesinde iyileşme, doku oksijenizasyonunda düzelme, miyokardiyal iskemide azalma sağlanmaktadır.<sup>18</sup> Hemoglobin değeri çok düşük (<7g/dL) ve semptomatik hastalara kan transfüzyonu, anemi olsun veya olmasın demir eksikliği bulunan hastalara iv ferrik karboksimaltoz infüzyonu ve diğer etyolojik faktörlere yönelik tedavi prensipleri KY hastalarında tersiyer merkezler tarafından planlanmalıdır.

Sonuç olarak takip etmekte olduğumuz KY hastalarının yaklaşık yarısında anemi bulunmaktadır. Mersin ili'nde bulunan birinci basamak sağlık kuruluşlarından başlayarak KY hastalarında anemiye dair gerekli tetkiklerin yapılması, anemi etyolojisine göre uygun tedavilerin başlanarak aneminin düzeltilmesi, hastaların prognozunda fayda sağlayacaktır. Demir eksikliği olan hastalarda fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiği, semptomları ve tekrarlayan hastane yatışlarını azalttığı için intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi düşünülmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Ambrosy AP, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 1;63(12):1123-33.
2. Mozaffarian D, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016 Jan 26;133(4):e38-360.
3. Degertekin M, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2012 Jun;40(4):298-308.
4. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Aug 12;52(7):501-11.
5. Anand I, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004 Jul 13;110(2):149-54.
6. Szachniewicz J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003 Aug;90(2-3):303-8.
7. Cavusoglu Y, et al. Iron deficiency and anemia in heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2017 Mar;45(Suppl 2):1-38.
8. Heidenreich PA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013 May;6(3):606-19.
9. Kocyigit I, et al. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):11-8.
10. Ponikowski P, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
11. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011 Jan;8(1):30-41.
12. Orscelik O, et al. Relationship between intrarenal renin-angiotensin activity and re-hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Anatol J Cardiol.* 2018 Mar;19(3):205-12.

13. Groenveld HF, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2;52(10):818-27.
14. Tang WH, Yeo PS. Epidemiology of anemia in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2010 Jul;6(3):271-8.
15. Tanner H, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2002 Nov;86(1):115-21.
16. Silverberg DS, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jun;35(7):1737-44.
17. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Feb 5;51(5):569-76. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.094.
18. Berk İG, Deniz A. Kalp Yetmezliđi ve Anemiye Güncel Yaklaşım. *Türk İç Hastalıkları Dergisi*. 2014;21:63-7.
19. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.