

ANEMIA PADA GAGAL JANTUNG

**Cecilia Hendrata
Reginald L. Lefrandt**

Divisi Kardiologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: meyhendratta@yahoo.com

Abstract: Anemia, a frequently occurring comorbid in patients with heart failure, is increasingly recognized as an independent predictor of morbidity and mortality. The etiology of anemia associated with heart failure is not entirely understood. It is assumed as a multifactorial anemia, most likely caused by chronic kidney diseases and other chronic diseases. Besides that, iron deficiency due to lack of iron intake and absorption, and chronic blood loss due to anti-platelet agents play some important roles, too. Other factors related to risks of anemia in heart failure are old age, female gender, decrease of body mass index, usage of *angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors)* and *angiotensin receptor blockers (ARBs)*, and advanced heart failure. Based on its documented impact on clinical outcomes, anemia has emerged as a possible target for treatment in patients with heart failure. Further studies are needed to determine the optimal threshold for initiation of treatment, target hemoglobin, optimum dosing regimen, choices of erythropoietic agents, roles of iron supplementation, and long-term safety of erythropoietic agents in anemic patients with heart failures.

Keywords: anemia, heart failure, management, therapy

Abstrak: Anemia merupakan komorbid yang sering ditemukan pada penderita gagal jantung dan telah dikenal sebagai prediktor independen dari morbiditas dan mortalitas. Penyebab anemia yang menyertai gagal jantung tidak sepenuhnya diketahui, diduga sebagai anemia multifaktor yang umumnya diakibatkan oleh gagal ginjal kronis dan penyakit kronis lainnya. Selain itu defisiensi besi akibat kurangnya asupan maupun absorpsi besi, serta kehilangan darah kronik akibat konsumsi obat-obatan anti platelet turut berperan. Faktor lainnya yang berhubungan dengan resiko terjadinya anemia pada gagal jantung adalah: usia tua, jenis kelamin perempuan, adanya penurunan indeks massa tubuh, penggunaan obat-obat *angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors)* dan *angiotensin receptor blockers (ARBs)*, serta gagal jantung tingkat lanjut. Berdasarkan dampaknya terhadap hasil klinis, anemia perlu dipikirkan sebagai target pengobatan pada penderita gagal jantung. Studi lanjut diperlukan untuk menentukan ambang optimal untuk memulai pengobatan anemia, hemoglobin target, regimen dosis yang optimum, pemilihan preparat eritropoietik, peran suplementasi besi, dan keamanan pemberian jangka panjang preparat eritropoietik pada penderita anemia dengan gagal jantung.

Kata kunci: anemia, gagal jantung, penanganan, pengobatan

Gagal jantung secara umum didefinisikan sebagai ketidakmampuan jantung untuk memompa darah beserta nutrisinya, dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan, baik pada saat istirahat maupun selama aktifitas.¹ Insidens

gagal jantung diperkirakan 1-3 per 1000 penduduk pada usia di atas 25 tahun, dan menjadi 3-13 % pada populasi usia di atas 65 tahun.²

Anemia merupakan salah satu faktor komorbid penting yang sering ditemukan

pada pasien dengan gagal jantung.³ Definisi anemia berdasarkan *World Health Organization (WHO)*^{dikutip dari 1} adalah Hb < 13 gr% untuk laki-laki, dan < 12 gr% untuk perempuan.

Prevalensi anemia pada gagal jantung bervariasi dari 12-55 %. Luasnya variasi prevalensi anemia ini disebabkan oleh ketidakteragaman definisi yang dipakai sebagai dasar untuk menegakkan diagnosis anemia pada berbagai studi yang dilakukan. Beberapa studi menggunakan definisi berdasarkan WHO sebagai dasar diagnosis anemia, sementara studi lain menggunakan batasan Hb < 12 gr% sebagai definisi anemia secara umum, tanpa memandang jenis kelamin maupun umur penderita.² Faktor lain yang menyebabkan variabilitas ini adalah adanya perbedaan populasi penderita yang diikutsertakan dalam studi, dimana prevalensi anemia meningkat pada populasi yang didominasi pasien gagal jantung dengan usia tua, jenis kelamin perempuan, serta adanya riwayat gangguan ginjal. Prevalensi anemia juga meningkat bermakna dengan makin beratnya gagal jantung.⁴

Anemia pada gagal jantung menyebabkan makin berkurangnya toleransi terhadap beban kerja, memperburuk klas fungsional gagal jantung berdasarkan *New York Heart Association (NYHA) functional class*, serta menyebabkan meningkatnya hospitalisasi dan kematian akibat gagal jantung.³⁻⁵ Resiko kematian pada penderita gagal jantung dilaporkan meningkat 2-3% pada setiap penurunan hematokrit 1%.⁶ Hal ini menjadikan anemia potensial untuk dijadikan target pengobatan, bersama-sama dengan pengobatan terhadap gagal jantungnya sendiri.¹⁻³ Dalam tinjauan kepustakaan ini akan dibahas etiologi, patofisiologi, konsekuensi anemia terhadap gagal jantung, serta koreksi anemia pada penderita gagal jantung.

ETIOLOGI

Terdapat berbagai faktor yang berkontribusi terhadap resiko terjadinya anemia pada penderita gagal jantung. Insufisiensi ginjal merupakan faktor komorbid penting yang sering ditemukan pada gagal jantung,

dan merupakan prediktor kuat meningkatnya resiko anemia pada gagal jantung. Perkiraan jumlah penderita gagal ginjal kronik dengan laju filtrasi glomerulus < 60 mL/menit pada populasi penderita gagal jantung adalah 20-40%.^{7,8}

Faktor lain yang berhubungan dengan resiko terjadinya anemia pada gagal jantung adalah: usia tua, jenis kelamin perempuan, adanya penurunan indeks massa tubuh, penggunaan obat-obat *angiotensin converting enzyme-inhibitor (ACE-inhibitor)* dan *angiotensin receptor blocker (ARB)*, serta gagal jantung tingkat lanjut.^{1,2,9}

Sebagian besar (50-60%) anemia pada gagal jantung merupakan anemia normokrom normositer akibat penyakit kronik dan anemia renal. Penyebab anemia lainnya adalah defisiensi besi (30%) akibat kurangnya asupan maupun absorpsi besi, serta kehilangan darah kronik akibat konsumsi obat-obatan anti platelet. Pada gagal jantung terjadi peningkatan volum plasma yang berakibat hemodilusi dan menyebabkan "anemia" tanpa penurunan aktual volum sel darah merah.^{1,2}

PATOFISIOLOGI

Inflamasi memegang peranan penting dalam mekanisme terjadinya anemia pada gagal jantung. Sitokin proinflamasi seperti TNF- α , interleukin-1 dan interleukin-6 meningkat pada gagal jantung, dan menyebabkan gangguan pada berbagai aspek eritropoiesis seperti mengurangi sekresi eritropoietin serta menurunkan aktifitas eritropoietin pada prekursor eritrosit dalam sumsum tulang.^{1,10} Sitokin proinflamasi juga meningkatkan kadar *hepcidin*, suatu peptida yang dihasilkan oleh hepatosit. *Hepcidin* menyebabkan gangguan absorpsi besi di duodenum, meningkatkan ambilan besi ke dalam makrofag serta menghambat pelepasan besi dari makrofag. Hal ini menyebabkan besi terperangkap dalam makrofag sehingga mengurangi bioavailabilitas cadangan besi untuk sintesis hemoglobin.^{1,2,11}

Gagal ginjal ditemukan pada sekitar 50% penderita gagal jantung. Pada penderita gagal ginjal dengan laju filtrasi glomerulus

< 35-40 ml/menit akan terjadi anemia sebagai konsekuensi gangguan sintesis eritropoietin yang terutama berlangsung di sel endotel peritubular ginjal.¹ Patofisiologi yang mendasari belum jelas, diduga akibat terjadinya fibrosis tubulointerstisial ginjal, adanya kerusakan tubuli, serta obliterasi pembuluh darah.^{12,13} Eritropoietin merupakan komponen utama dalam sistem homeostasis, dan dapat mencegah apoptosis sel progenitor eritrosit, serta menstimulasi proses proliferasi, maturasi, dan diferensiasi eritrosit. Gangguan terhadap produksi eritropoietin oleh ginjal atau berkurangnya respons sumsum tulang terhadap eritropoietin menyebabkan terjadinya anemia.¹³

Pada penderita gagal jantung terdapat resiko terjadinya defisiensi besi akibat terganggunya absorpsi besi di usus halus. Mekanisme yang mendasari keadaan ini adalah adanya iskemi pada mukosa usus, penebalan dinding usus akibat edema, serta peranan mediator proinflamasi yang menghambat absorpsi besi.¹

Sistem renin-angiotensin memainkan peranan penting terhadap regulasi volum plasma dan eritrosit. Peningkatan pengkodean angiotensin II pada ginjal merubah tekanan oksigen peritubuler yang merupakan faktor regulasi penting terhadap sekresi eritropoietin. Penurunan tekanan oksigen peritubuler pada korteks adrenal menyebabkan peningkatan aktifitas *hypoxia inducible factor-1 (HIF-1)* dan ekspresi gen eritropoietin. Angiotensin II meningkatkan sekresi eritropoietin dengan menurunkan aliran darah ginjal dan meningkatkan reabsorpsi sodium di tubuli proksimal. Angiotensin II juga mempunyai efek stimulasi langsung terhadap prekursor eritrosit di sumsum tulang. Penghambatan sistem renin angiotensin dengan obat-obatan *ACE inhibitor* ataupun ARB berhubungan dengan penurunan produksi eritrosit sehingga menyebabkan anemia.^{1,12,13}

Anemia pada gagal jantung sering berhubungan dengan gejala dan tanda kongesti, sehingga peningkatan volum plasma mungkin berkontribusi terhadap terjadinya anemia pada gagal jantung melalui proses hemodilusi. Pada suatu penelitian terhadap 37 penderita anemia dengan gagal

jantung kongestif yang tidak disertai edema, didapatkan 46% penderita mempunyai nilai hematokrit yang rendah dengan jumlah eritrosit yang normal, sehingga anemia pada pasien-pasien ini diakibatkan oleh peningkatan volum plasma yang berakibat hemodilusi.¹⁴

KONSEKUENSI ANEMIA TERHADAP GAGAL JANTUNG

Anemia menyebabkan abnormalitas fungsi dan struktur jantung. Iskemi perifer akibat anemia menyebabkan vasodilatasi dan penurunan tekanan darah. Keadaan ini akan mengaktivasi sistem renin angiotensin aldosteron, menyebabkan penurunan aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus, serta meningkatkan absorpsi air dan garam. Meningkatnya volum cairan ekstrasel akibat retensi cairan menyebabkan hemodilusi dan semakin rendahnya kadar Hb. *Overload* plasma menyebabkan beban jantung bertambah dan mengakibatkan dilatasi ventrikel. Pada perlangsungan yang lama, terjadi hipertrofi ventrikel kiri, kematian otot jantung dan gagal jantung yang selanjutnya memperburuk anemia.^{1,2}

Konsentrasi Hb merupakan petunjuk penting terhadap distribusi oksigen ke otot rangka selama aktifitas. Pada pasien dengan gagal jantung kemampuan kompensasi fisiologik terhadap penurunan kadar Hb berkurang, sehingga terjadi penurunan kapasitas aerobik sebagai respons terhadap anemia. Beberapa peneliti melaporkan adanya hubungan antara penurunan Hb dengan makin memburuknya klas fungsional gagal jantung berdasarkan klasifikasi NYHA.¹⁵

Remodeling jantung merupakan penanda dari gagal jantung yang progresif. Anemia yang berlangsung lama dan tidak diobati menyebabkan peningkatan curah jantung, dilatasi dan peningkatan massa ventrikel kiri, serta mengakibatkan hipertrofi ventrikel kiri. Massa jantung meningkat 25 % pada tikus coba dengan anemi kronik. Hubungan terbalik antara penurunan kadar Hb dan hipertrofi ventrikel kiri telah diperlihatkan pada berbagai studi klinis terhadap penderita gagal ginjal kronik (GGK) predialisis

maupun dengan hemodialisis rutin. Studi dari *Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RENAISSANCE)* memperlihatkan peningkatan 1 gr% Hb berhubungan dengan penurunan 4,1 gr/m² massa ventrikel kiri setelah 24 minggu.^{2,15}

PENANGANAN ANEMIA PADA GAGAL JANTUNG

Penanganan anemia pada gagal jantung sampai saat ini masih kontroversial. Pada penderita gagal jantung sebaiknya dilakukan pemeriksaan berkala kadar Hb setiap enam bulan untuk mendeteksi anemia sedini mungkin; juga harus dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengetahui etiologi anemia.³

Transfusi darah

Penggunaan transfusi darah untuk pengobatan anemia pada penderita dengan penyakit kardiovaskular masih kontroversial. Menurut *guidelines* dari *American College of Physicians and the American Society of Anesthesiologist*, transfusi diberikan bila kadar Hb < 8gr%. Penelitian Hebert dkk pada 838 pasien dengan penyakit kritis (26 % diantaranya dengan penyakit kardiovaskuler) menunjukkan bahwa mempertahankan Hb pada nilai 10-12 gr% tidak memberikan hasil lebih baik terhadap penurunan angka kematian <30 hari, dibandingkan dengan kadar Hb 7-8 gr%. Transfusi juga beresiko terhadap terjadinya berbagai efek samping seperti supresi sistem imun dengan resiko terinfeksi, sensitisasi terhadap antigen HLA, serta kelebihan cairan dan besi. Dengan adanya berbagai resiko ini maka transfusi lebih bermanfaat untuk mengatasi keadaan akut pada anemia berat, dan tidak ditujukan untuk penanganan jangka panjang terhadap anemia pada gagal jantung.^{1,3}

Pemberian preparat eritropoietin

Anemia pada gagal jantung berespons terhadap pemberian suplemen eritropoietin. Mekanisme utama stimulasi eritropoietin terhadap produksi eritrosit adalah melalui inhibisi apoptosis dari progenitor eritrosit

dalam sumsum tulang. Dengan demikian dapat terjadi proliferasi, pertumbuhan dan maturasi dari proeritroblas dan normoblas, dengan hasil akhir kenaikan kadar Hb.¹⁶

Dewasa ini terdapat tiga jenis eritropoietin yang telah digunakan sebagai pengobatan terhadap anemia, yaitu: epoetin- α , epoetin- β (keduanya merupakan *recombinant human erythropoietin* [rHuEPO]) dan darbepoetin- α . Pada tahun 1985 rHuEPO pertama kali disintesis, dan mulai digunakan pada tahun 1988 untuk penderita anemia dengan GGK stadium akhir. Waktu paruh rHuEPO setelah pemberian intravena adalah 6-8 jam, sedangkan pada pemberian subkutan mencapai 24 jam. Jumlah rHuEPO yang diperlukan untuk mencapai target Hb pada pasien GGK kira-kira 25% lebih kurang dibanding dengan pemberian intravena. Darbepoietin- α merupakan eritropoietin dengan waktu kerja yang panjang, merupakan suatu *N-linked supersialylated* analog dari *human erythropoietin*, dan mulai digunakan pada tahun 2001 sebagai pengobatan anemia pada GGK. Dibandingkan dengan rHuEPO, darbepoetin- α mempunyai afinitas yang lebih kuat terhadap reseptor eritropoietin, dan waktu paruh lebih panjang yaitu sampai 48 jam; sebagai konsekuensi dapat diberikan dengan interval lebih lama yaitu 1-2 minggu selama pengobatan pemeliharaan.²

Efek pengobatan rHuEPO pada penderita gagal jantung dengan anemia pertama kali dilaporkan oleh Silverberg dkk.¹⁷ Dalam penelitiannya mereka menemukan bahwa pemberian rHuEPO subkutan dengan dosis 5000 IU dan besi sukrosa intravena 200 mg sekali seminggu selama 28 minggu menghasilkan peningkatan Hb 2 gr%, perbaikan klas fungsional, peningkatan fraksi ejeksi ventrikel kiri, dan berkurangnya kebutuhan diuretik pada 26 pasien yang diteliti, dibandingkan dengan kelompok kontrol. Mancini dkk¹⁸ menemukan pada 23 pasien gagal jantung dengan anemia, pemberian rHuEPO subkutan 5000 IU tiga kali perminggu meningkatkan hematokrit dari < 35% menjadi > 45% dalam tiga bulan. Disamping itu terjadi peningkatan puncak ambilan oksigen dan perpanjangan durasi *treadmill*. Peningkatan kadar hematokrit berhubungan linier dengan

peningkatan ambilan oksigen.¹⁸

Pada penelitian terhadap 33 penderita gagal jantung dengan anemia (Hb <12,5 gr%) didapatkan bahwa pemberian darbepoetin- α satu kali perbulan dengan dosis 2,0 ug/kgBB menyebabkan kenaikan kadar Hb tanpa adanya efek samping. Penelitian dari van Veldhuisen dkk, pemberian darbepoetin- α 0,7 ug/kgBB subkutan dua kali seminggu selama 26 minggu pada penderita gagal jantung dengan anemia (Hb 9-12 gr%), memperlihatkan adanya peningkatan bermakna kadar Hb, perbaikan toleransi terhadap aktifitas, serta peningkatan kualitas hidup, dibandingkan dengan kelompok plasebo.¹⁹

Efek samping pemberian preparat eritropoietin

Trombosis

Penggunaan eritropoietin beresiko terjadinya trombosis, disebabkan oleh peningkatan viskositas darah serta interaksi platelet-eritrosit, maupun efek langsung eritropoietin terhadap platelet dan endotel kapiler. Beberapa studi klinis mengenai terjadinya trombosis akibat pengobatan dengan rHuEPO jangka panjang memperlihatkan hasil yang bervariasi. Besaral dkk membandingkan penggunaan rHuEPO dengan target Ht 30% dibandingkan dengan target Hb normal pada 1233 penderita GJK stadium akhir dengan hemodialisis rutin dan mempunyai faktor komorbid penyakit jantung. Mereka mendapatkan adanya peningkatan resiko kematian maupun infark miokard pada kelompok dengan target Hb normal. Pada studi retrospektif terhadap pasien dengan kanker serviks, terapi dengan rHuEPO jangka panjang berhubungan dengan resiko terjadinya trombosis vena dalam.³

Meskipun temuan pada penderita GJK dan kanker belum tentu berhubungan dengan penderita gagal jantung, namun hasil dari berbagai studi ini menyebabkan perlunya penelitian lanjut untuk mengetahui efektifitas dan keamanan penggunaan preparat eritropoietin pada penderita gagal jantung. Pada penelitian penderita anemia pada gagal jantung yang dilakukan Silverberg dkk, tidak ditemukan trombosis maupun efek samping

lain dengan penggunaan preparat eritropoietin. Penggunaan anti koagulan dan antiplatelet yang umumnya rutin digunakan penderita gagal jantung mungkin mengurangi efek protrombotik dari preparat eritropoietin.³

Hipertensi

Selain resiko trombosis, pengobatan dengan preparat eritropoietin jangka panjang juga berhubungan dengan kenaikan tekanan darah. Hal ini disebabkan oleh peningkatan viskositas darah akibat bertambahnya massa eritrosit, perubahan milieu neurohormonal, maupun efek langsung terhadap struktur dan fungsi mikrovaskuler. Pada GJK, faktor resiko terjadinya hipertensi pada penderita yang diberi preparat eritropoietin berhubungan dengan peningkatan tiba-tiba nilai hematokrit saat pengobatan, rendahnya nilai hematokrit awal sebelum pengobatan, rHuEPO dosis tinggi yang diberikan intravena, serta adanya predisposisi genetik terhadap hipertensi. Pada studi Mancini dkk, pemberian rHuEPO tidak merubah tekanan darah, baik saat istirahat maupun aktifitas.¹⁸

Pemberian suplementasi besi

Meskipun defisiensi besi hanya ditemukan pada sebagian kecil (< 30%) kasus anemia pada gagal jantung, defisiensi besi fungsional yang dikarakteristik oleh penurunan efektifitas cadangan besi untuk eritropoiesis merupakan masalah pada penderita gagal jantung. Sejumlah studi memperlihatkan adanya peningkatan Hb yang bermakna sebagai respons terhadap pemberian rHuEPO dan suplementasi besi. *National Kidney Foundation* merekomendasikan penggunaan besi intravena untuk mempertahankan kadar ferritin serum >100 ng/mL dan saturasi transferin >20% untuk mengoptimalkan respons klinik terhadap pemberian preparat eritropoietin. Meskipun demikian, kelebihan cadangan besi harus diwaspadai karena beresiko terhadap terjadinya infeksi dan gangguan kardiovaskuler lebih lanjut.^{1,3}

Pemberian diuretik

Pada penderita gagal jantung dengan anemia yang disebabkan oleh hemodilusi,

pemberian preparat eritropoietin akan menaikkan massa eritrosit yang berakibat peningkatan volum darah total, yang akan memperberat gagal jantung. Pada penderita dengan hemodilusi, pemberian diuretik yang agresif akan menurunkan volum plasma sehingga anemia dapat terkoreksi.³

Pemberian transfusi darah, preparat eritropoietin, suplementasi besi atau diuretik memerlukan pertimbangan yang matang serta kekhususan untuk setiap kasus yang dihadapi.

SIMPULAN

Anemia merupakan salah satu faktor komorbid penting yang sering ditemukan pada pasien dengan gagal jantung. Penyebab anemia pada gagal jantung belum jelas dipahami, diduga sebagai anemia multifaktorial dengan penyakit kronis dan gagal ginjal kronik sebagai penyebab utama. Penanganan anemia pada gagal jantung sampai saat ini masih kontroversial. Pemantapan pemberian transfusi darah, preparat eritropoietin, suplementasi besi dan diuretik masih memerlukan studi lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Anker SD, von Hachling S.** Anaemia in chronic heart failure (First Edition). Bremen: UNI-MED, 2009.
2. **Mitchell JE.** Emerging role of anemia in heart failure. *Am J Cardiol* 2007;99(6B):13-21.
3. **Tang YD, Katz SD.** Anemia in chronic heart failure. Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
4. **Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, McLellan WR, Borenstein J.** Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity, and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.
5. **Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, et al.** Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
6. **Mozaffarian D, Nye R, Levy WC.** Anemia predicts mortality in severe heart failure. *J AM Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
7. **McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurcovitz C, Presley R.** Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1928-36.
8. **McKechnie RS, Smith D, Montoye C, Kline-Rogers E, O'Donnell MJ, DeFranco AC et al.** Prognostic implication of anemia on in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2004;110:271-7.
9. **Cromie N, Lee C, Struthers AD.** Anemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002;87:377-81.
10. **Deswal A, Peterson NJ, Fieldman AM, Young JB, White BG, Mann DL et al.** Cytokines and cytokines receptors in advanced heart failure. *Circulation* 2001;103:2055-9.
11. **Ganz T.** Hcpidin a key regulator of iron metabolism and mediator of anaemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8
12. **Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM et al.** Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure. *Circulation* 2006;113:2713-23.
13. **Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm L et al.** Kidney disease as a risk factor for the development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003;108:2154-69.
14. **Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hayniewicz K et al.** Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
15. **Amin MG, Tighiuhart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith JL, MacLeod B et al.** Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1276-82.
16. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G et al.** The effect of correction of anemia in diabetic and non diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:141-6.

17. **Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E 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; 35:1737-44.
18. **Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS.** Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
19. **van Veldhuisen DJ, Dickstein K, Cohen-Solal A, Lok DJ, Wasserman SM, Baker N et al.** Randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of two dosing regimens of darbepoetin- α on hemoglobin response and symptoms in patients with heart failure and anemia. *Eur Heart J* 2007;28:2208-16.