

T.C.
UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
ANKARA



**OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ İLE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOĞRAFI İLE DEĞERLENDİRİLEN DİYASTOLİK
FONKSİYON İNDEKSLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Gültekin Günhan DEMİR

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri ERKAN

Ankara 2011

ÖNSÖZ

Türkiye’ de modern tıbbın kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, sayın Prof. Dr. Rıdvan Ege hocamıza bize sağlamış olduğu tüm fırsatlar için teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince özellikle pratik anlamda çok şey öğrendiğim, ayrıntı ve mükemmellik kavramlarının kardiyolojide sürekli bir arada olması gerektiğini gösteren Kardiyoloji Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Hasan Fehmi Töre’ye, bilimsellik, deontoloji ve nezaket kavramlarını bünyesinde birleştirebilmiş ve meslek içinde ve dışında hayata karşı duruşun nasıl olması gerektiğini öğreten sayın Prof. Dr. Sengül Çehrelî’ye, kısa zaman zarfında özellikle girişimsel kardiyolojideki cesaretlendirici tavırlarıyla beni destekleyen sayın Prof. Dr. Şule Korkmaz’a, çok değerli hocamız sayın Prof. Dr. İsfendiyar Candan’a, bilgi dağarcığının kapılarından her zaman rahatça girdiğim tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Aycan Fahri Erkan’a, teorik ve pratik anlamda hiçbir zaman desteğini esirgemeyen sayın Yrd. Doç. Dr. Ebru Ercan’a,

Hasta seçimi ve veri toplanmasında desteğini esirgemeyen Dr. Gürkan İş’e, ekokardiyografik değerlendirmelerde desteğini esirgemeyen Dr. Gamze Tombak’a, eğitimim ve tez sürecim boyunca çok şey öğrendiğim Dr. Utku Kütük’e ve diğer araştırma görevlileri arkadaşlarıma,

Hastane hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde sonsuz katkı ve desteklerini gördüğüm olan anneme, babama, kardeşlerime ve biricik hayat arkadaşım Goncagül Demir’e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Gültekin Günhan DEMİR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ateroskleroz	6
2.2. Oksidatif Stres.....	13
2.3. Oksidatif Stres Parametreleri.....	19
2.4. Antioksidan Sistem.....	25
2.5. Hipertansiyon.....	28
2.6. Diyastolik Disfonksiyon	32
2.7. Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	47
3. GEREK VE YÖNTEM	53
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ	80
7. ÖZET	81
8. ABSTRACT	83
9. KAYNAKLAR	85

KISALTMALAR

ADEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
AEFKY	: Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile olan kalp yetersizliği
AKS	: Akut koroner sendrom
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
Ö	: Aile öyküsü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
BNP	: Brain natriuretic peptide
DD	: Diyastolik disfonksiyon
DDG	: Doku Doppler görüntüleme
DKY	: Diyastolik kalp yetersizliği
DM	: Diyabetes Mellitus
DZ	: Deselerasyon zamanı
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EZ	: Ejeksiyon zamanı
GPX	: Glutatyon peroksidaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
Hs CRP	: Yüksek duyarlıklı CRP
HT	: Hipertansiyon
İKZ	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
İVRZ	: İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KEFKY	: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile olan kalp yetersizliği
KKB	: Kalsiyum kanal blokörü
KKY	: Konjestif kalp yetersizliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MDA	: Malondialdehid
MPİ	: Miyokard performans indeksi

MPO	: Myeloperoksidaz
NO	: Nitrik oksid
OS	: Oksidatif Stres
PKKB	: Pulmoner kapiller kama basıncı
ROT	: Reaktif oksijen ürevleri
ŞA	: Sağ atriyum
ŞV	: Sağ ventrikül
SoA	: Sol atriyum
SOD	: Süperoksid dismutaz
SoV	: Sol ventrikül
TG	: Triglisericid

TABLULAR

- Tablo 1.** Antioksidanların Sınıflandırılması.
- Tablo 2.** Diyastolik Disfonksiyon Evreleri.
- Tablo 3.** Çalışmaya katılanların dağılımı
- Tablo 4.** Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımı
- Tablo 5.** Kontrol ve vaka grupları arasındaki cinsiyet dağılımı
- Tablo 6.** Kontrol ve gruplarının yaş ortalaması
- Tablo 7.** Kontrol ve vaka grubunun cinsiyetlere göre yaş ortalamaları
- Tablo 8.** Kontrol ve vaka gruplarına göre çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş bilgileri
- Tablo 9.** Hasta ve kontrol grubunun ortalama laboratuvar değerleri.
- Tablo 10.** Hasta grubunda AOPP ve MDA değerleri ortalamaları
- Tablo 11.** Kontrol grubunda AOPP ve MDA değerleri ortalamaları

ŞEKİLLER

- Şkil 1.** Reaktif oksijen türleri ve ateroskleroz patogenezi.
- Şkil 2.** Reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve metabolizması.
- Şkil 3.** Redoks dengesinin belirleyicileri.
- Şkil 4.** Oksidatif stresin nitrik oksid metabolizma ve hareketleri üzerine etkisi.
- Şkil 5.** Diyastolik Disfonksiyon Evreleri.
- Şkil 6.** Strong Heart Study verilerine göre transmitral e/a oranı ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ölüm arasındaki ilişkiye dair mortalite sonuçları.
- Şkil 7.** Kardiyovasküler hastalıklardan kalp yetersizliğine geçişin şematik gösterimi.
- Şkil 8.** Kloramin-T standart eğrisi.
- Şkil 9.** MDA standart eğrisi.
- Şkil 10.** Tüm çalışma grubunda AOPP ile MDA arasındaki korelasyonun gösterilmesi.
- Şkil 11.** Hasta grubunda diyastolik disfonksiyon evresine göre hastaların dağılımı.
- Şkil 12.** Tüm çalışma grubunda AOPP ile E'/A' arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun gösterilmesi.
- Şkil 13.** Tüm çalışma grubunda AOPP ile E' arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun gösterilmesi.
- Şkil 14.** Hasta grubunda E' değeri ile MDA arasındaki korelasyonun gösterilmesi.
- Şkil 15.** Hipertansiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve ateroskleroz etkileşimi.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada halen bir numaralı ölüm sebebidir. 2030 yılında 23.6 milyon insanın başta kalp hastalığı ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölmesi beklenmektedir¹.

Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditenin halen yüksek olması, günümüz araştırmalarının ana hedef olarak aterosklerozun başlangıç evresi, kardiyovasküler hastalıkların erken tanı ve tedavisi üzerine yoğunlaşmasına neden olmuştur. Aterosklerotik sürecin en erken ve temel basamağı olan endotelial disfonksiyon, biyokimyasal değişikliklerin arteriyel duvarda yapısal değişikliklere yol açması ile ilişkilidir. Ateroskleroz açıklamaları içinde en yaygın kabul göreni serbest radikal teorisi dir. Serbest radikallerin aşırı üretimi veya etkisiz nötralizasyonu sonucu oksidatif stresin oluşması, düşük dansiteli lipoproteinler, nitrik oksid (NO), endotel hücreleri ve doku hücrelerini hasarlandırarak nihayetinde endotelial disfonksiyona yol açmaktadır².

Son 20 yılda gittikçe artan sayıda kanıt, serbest radikalleri içeren reaktif oksijen türevlerinin (ROT) daha genel başlığıyla oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir. Oksidatif stres, ROT üretimi ile antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir³. Bu durum zararlı biyokimyasal reaksiyonlara sebep olur ve insanlarda ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, mutagenesis ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozukluklar ve hatta yaşlanma sürecinin hızlanmasını da içeren çok çeşitli kronik hastalıkların görülmesine önemli düzeyde katkıda bulunur⁴. Ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve iskemi/reperfüzyon hasarı ROT'nin etkin rol oynadığı gösterilmiş kardiyovasküler hastalıklardan bazılarıdır².

Oksidatif ve karbonil stres altında oluşan ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) oksidatif stresin önemli bir belirteci olarak ön plana çıkmıştır. Serbest oksijen radikallerini in vivo koşullarda doğrudan ölçmek mümkün olmadığından, serbest radikallerin proteinlere etkimesiyle oluşan AOPP oksidatif stresi tayin etmek için kullanılmaktadır. Malonil dialdehid (MDA) ise, lipid peroksidasyonu belirteci olup, oksidatif stresin başka bir yolağını yansıtmaktadır.

Kalp yetersizliği, kalbin fizyolojik bir dolaşım sağlayacak pompa yeteneğini bozan yapısal veya fonksiyonel bozukluklar sonucu oluşan kompleks bir sendromdur. Kalp yetersizliği hastalarının önemli bir kısmı sık hastaneye yatış ihtiyacı duyar ve yüksek oranda mortalite oranlarına sahiptir⁵. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastaların yönetimindeki ilerlemeler hayat beklentisinde anlamlı bir uzama sağlamıştır ancak aynı durum ekokardiyografik olarak sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olmayan kalp yetersizliği hastaları için geçerli değildir. Bu tip kalp yetersizliği için normal veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği veya diyastolik kalp yetersizliği terimleri kullanılmaktadır⁶.

Diyastolik kalp yetersizliği, kalp yetmezliği semptom ve bulguları yanında korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ve azalmış sol ventrikül kompliyansı ve gevşemesi sonucu oluşan anormal sol ventrikül diyastolik fonksiyonu ile karakterizedir. Diyastolik kalp yetersizliğine ait semptom ve bulgular, sistolik disfonksiyon sonucu oluşan kalp yetersizliğinden ayırt edilemez; o nedenle, diyastolik kalp yetersizliği sıklıkla bir dışlama tanısıdır. Kalp yetersizliği ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastaların çoğunda hipertansiyon öyküsü bulunmaktadır.

Hipertansiyon, kalp yetersizliği gelişimine önemli katkıda bulunur, bu katkısını ya sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon yoluyla ya da ateroskleroz, myokard enfarktüsü yoluyla sistolik disfonksiyona ve dilatasyona yol aarak gerekleřtirir⁷.

Hipertansiyon, duvar stresini normal sınırlara çekebilmek için ventrikül duvarında kompensatuar kalınlaşmayı indükler ve sonucunda sol ventrikül konsantrik hipertrofisi meydana gelir. Hipertrofi sırasıyla sol ventrikül kompliyansı ve diyastolik doluşunu azaltır. Diyastolik disfonksiyonun, hipertansiyon ile kalp yetmezliği arasında bir köprü görevi gördüğüne inanılmaktadır⁸.

Son yıllarda oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek kan basıncı arasında nedensel bir ilişkiye dair kanıtlar artmaktadır. Oksidatif stres ve kadim dostu inflamasyon, hipertansiyon ve uzun-dönem komplikasyonları dahil pek çok akut ve kronik hastalık patogenezinde kritik rol oynamaktadır⁹.

Diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin presipitasyonunda etkili olması ve prognozu belirlemesi açısından gittikçe artan bir şekilde görüntenilmektedir.

Diyastolik disfonksiyon sıklıkla yeterince tanınmamaktadır ve tedavi yaklaşımı açısından pek çok noktada sistolik disfonksiyondan farklılık göstermektedir ¹⁰.

Bu çalışmanın amacı, oksidatif stres belirteci olan AOPP ve MDA ile transtorasik ekokardiyografi incelemesi sırasında doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen diyastolik fonksiyon indeksleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Hipertansiyon ile oksidatif stres ve diyastolik disfonksiyon ilişkisi daha önce ayrı ayrı gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla oksidatif stres ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki ilk defa araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda başta olmak üzere tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm ölümlerin % 29'dan fazlası aterosklerotik kardiyovasküler hastalık kaynaklıdır. Yaygın kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, tütün kullanımı ve aile öyküsünün hastalık tabiatındaki etkin rolü konusunda geniş görüş birliği olmasına rağmen, hücresel ve moleküler düzeyde tam olarak neyin hangi noktada damar duvarına hasar vererek hücresel olaylar kaskadını başlatıp aterosklerotik lezyon oluşumundan vasküler disfonksiyona kadar giden sürece neden olduğu konusu halen tartışma ve çelişkilerle doludur ¹¹.

Oksidatif stres, ROT düzeyinin antioksidan savunma sistemini aştığı durumu tanımlamak için kullanılır. Ortamdaki bu dengesizlik, ROT-aracılıklı sinyal iletim sürecini ROT-aracılıklı patofizyolojik bir sürece dönüştürür. Vasküler ortamda ise oksidatif stres ROT'lerinin aşırı üretimi ve/veya antioksidan kapasitede azalması sonucu oluşur; damar duvarında hangisi hakim olursa olsun, net sonuç ROT-aracılıklı biyoyararlanılabilir nitrik oksidde azalma ve lipidlerin, proteinlerin oksidatif modifikasyonu sonucu bozulmuş vazomotor reaktivite, inflamasyon ve düzensiz hücre proliferasyonudur. Bu pro-oksidan ortamın, aterotrombotik vasküler hastalıktaki ortamda da meydana geldiği gözlenmiştir ve bu nedenle oksidatif stresin ateroskleroz patogenezi ve progresyonunda suçlanması ve aterosklerotik insan koroner arterleri ve plaklarında oksidatif stresin varlığının gösterildiği kanıtların artması sürpriz değildir.

Hücre içinde sayısız ROT oluşturan ve ROT metabolize eden sistem mevcuttur ve herhangi bir bileşenin bozulması oksidatif stres durumuna yol açar. Normal şartlar altında, oksijenden-zengin bir ortamda yapılan bazal hücresel solunum sonucu topluca ROT adı verilen moleküler oksijenin kısmen indirgenmiş ve aktif halinin türevlerinden bol miktarda ortaya çıkar. Oksijenin bir-elektron indirgenme ürünü olan süperoksid anyonu, çoğu ROT türediği ana kaynaktır. Süperoksid anyonu, metabolik ve enzimatik kaynaklarla oluşturulur; bunlar mitokondriyal solunum, NAD(P)H oksidazlar, ksantin oksidaz, siklooksijenaz,

lipooksijenaz ve eşlenmemiş nitrik oksid sentazdır. Altı çizilmesi gereken bir nokta superoksid anyonunun ve metabolik bir ürünü olan hidrojen peroksidin, homeostatik hücrel fonksiyonları düzenleyen sinyal kaskadlarında anahtar moleküller olarak görev yapmasıdır. ROT’de geçici yükselmeler ihtiyaç olduğu durumlarda faydalı bir şekilde bu süreçleri amplifiye eder; bununla birlikte fizyolojik bir uyarı yokken uzamış ROT birikimi durumunda oksidatif stres ortaya çıkar¹¹.

Kalp yetersizliği prevalansı modern toplumlarda artmaktadır⁶. Myokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve dilatasyonu çalışmalarında oldukça geniş şekilde araştırılmıştır. Son yıllarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun kalp yetersizliği belirti ve bulgularına katkıda bulunduğu ve kronik kalp yetmezliği hastalarında sistolik fonksiyonlardan bağımsız olarak artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır¹².

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu, fizik muayene, teleradyografi veya elektrokardiyogram ile değerlendirmek zordur. Sol ventrikül diyastolik doluşu geleneksel olarak kardiyak kateterizasyon ile doluş basınçlarının ve gevşemenin doğrudan ölçülmesiyle değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun majör belirleyicisi olarak sol ventrikül kompliyans ve gevşemesini alan bu invaziv yaklaşım, diyastolik fonksiyonun rutin değerlendirilmesi için pratik ve uygun bir yöntem değildir. İki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografi, sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu teşhisi için invaziv olmayan, pratik, güvenilir ve oturmuş bir yöntemdir¹².

Oksidatif stres, kalp yetersizliği patogeneğinde olduğu gibi endotel fonksiyonunu bozarak kalp yetersizliğinin ilerlemesinde de rol oynar. Oksidatif stres hücrel proteinlere zarar verebilir ve miyosit apoptoz ve nekrozuna yol açabilir. Nitrik oksid sentaz aktivitesinde azalma ve nitrik oksidin inaktivasyonuna neden olarak endotel disfonksiyonuna neden olur ve aritmilere zemin hazırlar. İnflamasyon ve immün aktivasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, nitrik oksid ve superoksid anyonunun etkileşiminden ortaya çıkan peroksinitrit ve katekolaminlerin dolaşımdaki seviyelerinin artması ile oksidatif stres daha da fazla artar¹³.

2.1 Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklar bütün dünyada erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Aterosklerotik damar hastalığı ve komplikasyonları kardiyovasküler hastalıkların en önemli bölümünü oluşturur. Ateroskleroz, vasküler duvarda sürekli bir hasar sonucu oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır¹⁴. Aterosklerozun patogenezinde çok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar mekanizmanın tam aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Bu mekanizmaları açıklamak için dislipideminin, oksidatif stresin, hiperkoagülabilitenin, endotel disfonksiyonunun, inflamasyonun ve infeksiyonun ön planda rol aldığını öne süre değişik teoriler bildirilmiştir¹⁵.

Endotel, damar duvarının anti-inflamatuvar, mitojenik ve kontraktıl aktivitelerinin yanında, damar lümenindeki hemostatik süreci de kontrol eden dinamik otokrin ve parakrin bir organdır¹⁵. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde ilk ve temel basamaktır¹⁶. Nitrik oksid sentezinde azalma ile karakterize endotel disfonksiyonu geliştiğinde, dolaşımdaki lipoproteinlerin damar duvarına geçişi ve oksidasyonu kolaylaşmakta ve monosit girişi artmakta, inflamasyon tetiklenmekte, düz kas hücre proliferasyonu, hücre dışı matriks birikimi, vazokonstriksiyon ve protrombotik durum artmaktadır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir¹⁵.

Koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların yaklaşık üçte birinde geleneksel risk faktörleri bulunmamaktadır. Yeni kanıtlar geleneksel risk faktörlerine ek olarak, inflamasyonun sistemik belirteçlerinin kardiyovasküler olayların güçlü öngördürücüsü olduğunu göstermektedir. Sistemik inflamasyonun veya aterosklerotik plak içindeki lokal inflamasyonun KAH başlamasında ve ilerlemesinde sonrasında da akut koroner olayları presipite etmesinde majör role sahip olduğuna inanılmaktadır. Kardiyovasküler olaylar sıklıkla, “anlamli” olmayan darlık bölgelerinden kaynaklanmaktadır; bu nedenle darlığın derecesinden çok plak kararsızlığının anahtar risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Bu plak kararsızlığı, aktive makrofajların inflamatuvar medyatörler salgılaması, matriks metalloproteinazları (MMP) aktive etmesi ve koruyucu fibröz başlığı parçalamasını kapsayan plak içi inflamasyon ile ilişkilidir. Bu inflamasyonun kaynakları

enfeksiyöz olmayan tetikçiler (ör, okside LDL, sigaranın oksidasyon ürünleri, endotelial hasar, genetik, vs.) veya bazı enfeksiyon ajanlar olabilir¹⁷⁻¹⁹.

Günümüzde, lokal ve sistemik inflamatuvar süreçlerin aterosklerotik lezyonların oluşumunda ve gelişmesinde, akut koroner sendromların patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları iyi bilinmektedir. Bu hipotez, aterosklerotik hastaların kanlarında artmış inflamatuvar reaksiyon parametrelerinin yanında kararsız plakların histopatolojik bulguları (ince fibröz başlık, büyük nekrotik çekirdek, daha az düz kas hücresi, bol köpük hücresi ve lenfosit) ile de desteklenmektedir. Dahası, pek çok çalışmada inflamasyonun koroner plak rüptüründe belirleyici role sahip olduğu gösterilmiştir ve araştırmalar inflamasyonun etyopatogenetik temelini ve koroner ateroskleroz ve bazı enfeksiyöz ajanlar ile ilişkisini araştırmaya odaklanmıştır¹⁹.

Ateroskleroz patogenezini ve inflamasyonun rolünü anlamak için normal arterlerin yapı ve biyolojisi ile kendine has hücre tiplerinin iyi bilinmesi gerekir.

Normal arterler, iyi gelişmiş üç katlı bir yapıya sahiptir. En iç tabaka olan intima tabakasında endotel hücreleri tek sıra halinde bazal lamina üzerine oturur ve kan ile yüzey temasını sağlar. Arteriyel endotel hücreleri, vasküler hemostaz için hayati öneme sahip olan ve arteriyel hastalık sırasında çoğu bozulan son derece iyi düzenlenmiş mekanizmalara sahiptir. İnternal elastik membran intimal tabaka ile altındaki medya tabakası arasındaki sınırı oluşturur. Aort gibi elastik arterlerin medyasında iyi-gelişmiş konsantrik düz kas hücreleri bulunur ve elastinden zengin ekstraselüler matriksin katları arasına dağılır. Bu büyük arterlerin duvarında sol ventrikülün sistolü ile oluşan kinetik enerjinin depolanması için yüksek adaptasyon gösterir. Eksternal elastik lamina adventisya tabakası ile sınır oluşturur. Adventisya kollajen fibrilleri ve fibroblast ve mast hücrelerinden oluşan hücre kümeleri içerir. Vaza vazorum ve sinir uçları arter duvarının bu en dış tabakasında yer alır.

Aterogenez patogenezi halen büyük oranda varsayımlara dayalıdır. İlk yapısal değişikliklerden biri LDL partiküllerinin intimada birikimidir. Burada lipoproteinler proteoglikanlara bağlanır ve kümelenmeye başlar. Bu süreci endotelial tabakanın geçirgenliği destekler. Proteoglikanlara bağlı lipoprotein partikülleri, oksidatif veya enzimatik, glikasyon gibi değişimlere karşı artmış duyarlılık gösterir ve intimadaki LDL modifiye olur. Aterom oluşumunda morfolojik olarak tanımlanabilir ikinci olay

ise lökosit toplanması ve birikimidir; bunlar adezyon molekülleri, endotel hücreleri arasından diyapedez ile intimaya giriş ile olur ve köpük hücreleri oluşmaya başlar. Monositlere ek olarak, T lenfositlerde erken aterosklerotik lezyonlarda kümelenmeye eğilim taşırlar. Lökositlerin doğrudan göçüyle ilgili güncel kabul, endotel ve düz kas hücreleri tarafından okside lipoprotein ve diğer uyarılara yanıt olarak kemoatraktan sitokin veya kemokinler ile ilişkili olduğu yönündedir²⁰.

Arterlerin dallanma noktalarının proksimalinde veya bifurkasyo bölgelerinde yani akımın bölündüğü bölgelerde lezyon predileksiyonun olması erken lezyon gelişimi için hidrodinamik bir temel olduğunu düşündürmektedir. Lokal olarak bozulan akım erken aterogenez basamaklarına geçişi sağlayabilecek değişiklikleri tetikleyebilir. Aynı şekilde laminer akım antiaterojenik homeostatik mekanizmaları aktif tutabilir. Bu hipotez in vitro ortamda laminer makaslama geriliminin ateroskleroza karşı koruyucu genlerin (süperoksid dismutaz, nitrik oksid sentaz) ekspresyonunu artırdığının gösterilmesiyle desteklenmiştir.

Aterom oluşumunda öncelikli değişiklikler endotel fonksiyonunun bozulması ve lökosit göçü ve toplanması iken, ateromun zamanla kompleks plaklara dönüşmesi düz kas hücrelerinin dahil olmasını gerektirir. Düz kas hücreleri, aktive makrofajlardan salgılanan platelet-kaynaklı büyüme faktörü ile medya tabakasından intimaya çekilir. Bu düz kas hücreleri kendini eşlemeye başlar ve dahası bu hücrelerin ölümü aterosklerotik plağın komplike hale gelmesinde rol oynar. Vasküler düz kas hücresi ilerlemiş bir aterosklerotik plağın hacminin çoğunu oluşturan ekstraselüler matriks molekülleri üretir. Bu matriks MMP olarak bilinen enzimlerle katalize edilir. Bu çözülme lezyon büyümesine eşlik eden arteryel yeniden şekillenmede de rol alır²¹.

Ateromatöz bir lezyonun ömrünün ilk bölümlerinde büyümesi dışı doğrudur, lümeni daraltmaz. Bu süreç boyunca plak içerisinde düz kas hücresi proliferasyonu ve migrasyonunda yalnız değildir. Endotelyal hücre migrasyonu ve replikasyonu da plak geliştikçe meydana gelir ve mikrodolaşımda yeni oluşmuş damar ağları ile karakterizedir. Plakların mikrovaskülarizasyonu da aynı zamanda oksijen ve besin sınırlamalarının üstesinde gelerek plak büyümesine imkan tanır. Son olarak, plak mikrodamarları kırılabilir ve rüptüre meyilli olabilir. In situ tromboz ve hemoraji, mikrovasküler yırtılma bölgesine hemen komşu bölgelerde düz kas hücre

proliferasyonu ve matriks birikiminden oluşan kısır bir döngüye yol açabilir. Plaklar evrimleştikçe sıklıkla kalsifikasyon alanları oluştururlar.

Aterosklerotik plağın oluşması ve evrimi genellikle uzun yıllar sürer ve bu zarfta etkilenen kişinin semptomu yoktur. Plak yükü arterin dışı doğru şekillenme kapasitesini aşınca, arteriyel lümeninde olumsuz etkilenme başlar. Eninde sonunda darlık arterden akan kanın akımını bozacak dereceye ulaşır. Kronik kararlı angina veya intermittan kladikasyoda artmış talep mevcuttur ve aterosklerotik hastalıkların yaygın bir tipidir. Bununla birlikte pek çok klinik gözlem çoğu myokard enfarktüsünün kritik daralmalardan değil akımı kısıtlamayan lezyonlardan kaynaklandığını göstermiştir. Artık biliyoruz ki tıkaçıcı bir plak olmasa da tromboz sıklıkla kararsız angina veya akut myokard enfarktüsüne yol açabilir. Tromboz, plağın fibröz başlığında bir yırtılma veya intimanın yüzeysel erozyonu sonucu meydana gelir¹⁹.

Dislipidemi kavramı genellikle artmış total plazma kolesterol ve özellikle artmış LDL düzeyleri ile düşük HDL değerlerini kapsamaktadır. Pek çok çalışma LDL ve KAH arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Aynı şekilde HDL'nin koruyucu etkisi de iyi bilinmektedir. Kolesterol, plağın ana bileşenlerinden biri olması nedeniyle aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynar. Ayrıca küçük, yoğun LDL partiküllerinin bulunması abdominal obezite, yüksek kan basıncı ve yüksek trigliserid seviyesi, azalmış HDL düzeyleri ile karakterize metabolik sendrom ile ilişkili olabilir¹⁹.

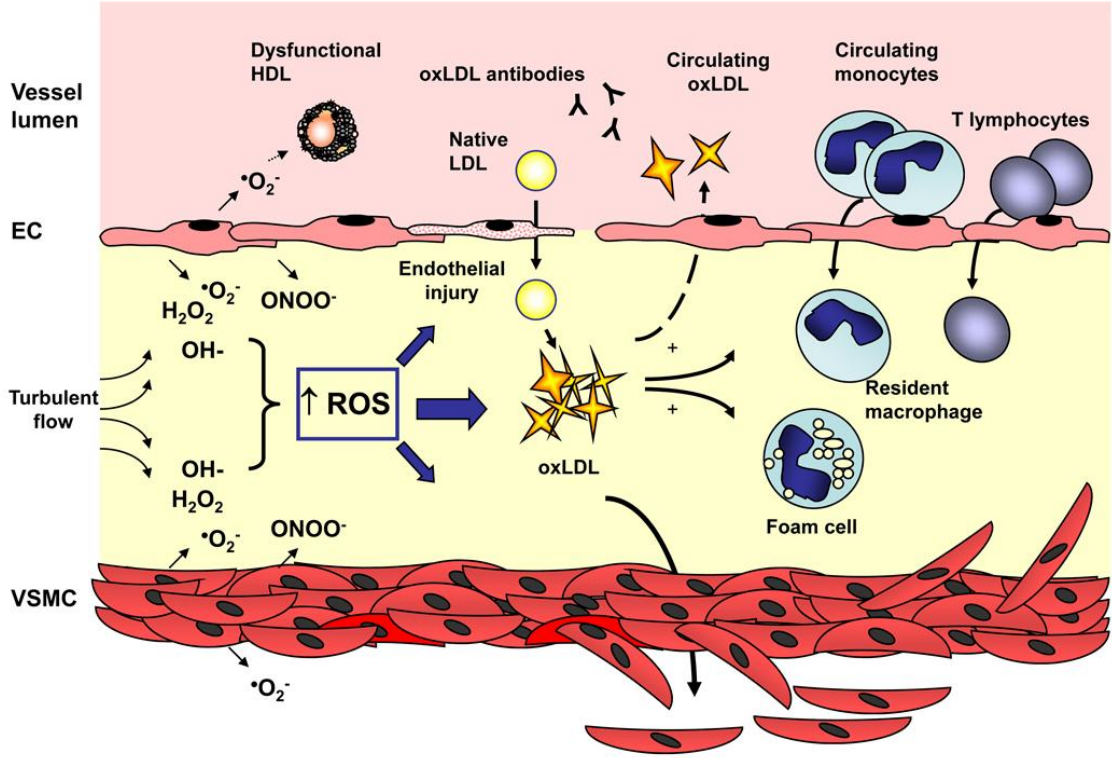
LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu bölgede mikrodamarlar eksiktir. Bu nedenle LDL hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye affinitesi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur²². Biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalarda LDL'nin aterosklerotik lezyonlarda okside olduğu gösterilmiştir. LDL'nin okside olması, monositlerin bunları fagosite edecek makrofajlara dönüşmesi ve sonunda yağ parçacıkları ile dolu köpük hücrelerinin oluşması ile aterosklerozun erken lezyonları olan yağlı çizgilenmeler ortaya çıkar. LDL'nin endotel hücre kültürlerinde oksidatif modifikasyonundan dolayı sitotoksik olduğu ve bunun kesinlikle aterojenik olduğu gösterilmiştir²³.

Yine okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınımı, bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir immün reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler interferon-gama, tümör nekroz edici faktör-alfa ve interlökin-1'dir. Bunlar endotelyum hücreleri üzerine etki ederek adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve prokoagulan aktiviteyi uyarır. Makrofajlar üzerine etki ederek proteazları, endositozu, nitrik oksidi (NO) ve sitokinleri aktive eder. Son olarak düz kas hücreleri üzerine etki ederek NO üretimini uyarır ve büyümeyi, kollajen-aktin ekspresyonunu baskılar. LDL, oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen partikül olarak kabul edilir²⁴. İnsanda T lenfositlerin plaktan alınarak çoğaltılması sonucunda, T lenfositlerin önemli bir bölümünün okside LDL'yi tanıdığı gösterilmiştir²⁵. Bu sebeple LDL oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen molekül olarak kabul edilebilir. Okside LDL'ye karşı antikolar ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek oranlarda bulunur. Ancak antikolar oranlarının hastalığın ilerleyiş derecesini gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Lipid dışında diğer uyarıların, endoteli aktive ettiği ve intima lökositlerin toplanmasını başlattığı bilinmektedir. Özellikle, hücre hasarı esnasında görülen ısı şok proteinlerinin, endoteli aktive ettiği ve monositlerin ve T hücrelerinin girişini başlattığı gösterilmiştir²⁶.

Klasik risk faktörlerinin varlığını sürdürmesi, lezyonda bulunan hücrelerin etkinlik düzeyi, ortamdaki enzim, sitokin ve diğer mediyatörlerin yapım ve yıkımı arasındaki denge bu erken lezyonların ateroskerozun ileri evrelerine ilerlemesine ve çeşitli lezyon tiplerinin oluşmasına neden olur. Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Fakat bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve lipid içeren plaklara dönüşürler. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde olur. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotelyal yüzeyden ayıran fibröz şapka oluşur. Fibröz şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar, muhtemelen düz kas hücre aktivasyonunu uyararak etki ederler. Sonuçta yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili olası mekanizma, hemodinamik stresin ve inflamatuvar aktivasyonun, trombositler

ve makrofajlardan PDGF salınımına neden olmaktadır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz sapkayı oluşturmalarını uyarır. Lipid çekirdek fiziksel olarak endotelial yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucunda arter lümeni daralır.



Şekil 1. Reaktif oksijen türleri ve ateroskleroz patogenezi. Damar duvarında ROT birikimindeki artış, artmış üretim ve/veya azalmış antioksidan kapasite sonucu oluşur. Bu dengesizlik endotelial hücre hasarına neden olur ve nativ LDL oksidasyonunu kolaylaştırır. Bu oxLDL formları hem dolaşımdaki monosit ve T lenfositler için kemotaktik olup makrofaflar tarafından alınarak köpük hücresine dönüşür hem de vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stimüle ederek aterosklerotik lezyon oluşumu için çekirdek görevi görmesine yol açar. Ayrıca, aşırı ROT HDL'yi disfonksiyone hale getirerek, biyoyararlanılabilir nitrik oksid ile tepkimeye girip peroksinitrit oluşturarak (ONOO⁻) ve endotel disfonksiyonunu artırarak, ve doğrudan vasküler düz kas hücre büyümesini uyararak bu etkileri çoğaltır. Artmış ROT düzeyleri aynı zamanda ateroskleroza karşı doğal ve kazanılmış yanıt arasında bir köprü vazifesi görür, nitekim artmış ROT düzeylerinde dolaşımda oxLDL'ye karşı antikorlar tespit edilmiştir. T lenfositlerin, immün yanıtı sınırlandıran uyarılara karşı daha az yanıt verdiği gösterilmiştir. EC, endotel hücre; VSMC, vasküler düz kas hücresi; $\cdot\text{O}_2^-$, süperoksit; H_2O_2 , hidrojen peroksit; $\text{OH}\cdot$ hidroksil radikali ⁵⁷

Lipoproteinlerin plazma seviyeleri ve metabolik hızları, yüzeylelerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilmektedir. Apolipoproteinlerdeki genetik değişimlerin, KAH'nın gelişiminde, kişiler arasındaki farklılıkları belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir²⁷.

Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada sınırlandırılmış olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Medial atrofinin sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son evreye kadar media tabakasında remodeling olur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler. Böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik değerlendirmelerde oldukça normal görünebilir.

Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında tutulum genellikle ileri safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler genellikle palyatif veya ikincil korumaya yönelik olmaktadır. Bu sebeple bilim adamları, ateroskleroza organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirmektedirler.

Sigara tüketimi, KAH için tek ve en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içimi aterotrombozu pek çok mekanizma yoluyla etkilemektedir. Ateroskleroz ilerleyişini hızlandırmanın yanı sıra, uzun-sürelili sigara içimi LDL'nin oksidasyonunu artırabilir ve HDL düzeylerini azaltabilir. Sigara içimi aynı zamanda endotel-bağımlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar ve çok sayıda olumsuz hemostatik etkiye sahiptir; CRP, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve fibrinojeni artırır, spontan platelet agregasyonuna yol açar ve endotel hücrelerine monosit adezyonunu artırır²⁸.

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktüs (AMI) riskinin, 3-6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir. Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artmaktadır. Sigaranın bırakılması, sağlıklı veya AMI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve üç beş yıl içinde KAH riskini %50-80 azaltmaktadır²⁹.

Çeşitli çalışmalarda, sigara içmenin plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini arttırdığı, NO düzeyini azaltması nedeniyle aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş

ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini azaltır ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara tiryakisinde, lipid profilinde değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir³⁰.

Hipertansiyon sıklıkla sessiz bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salınan vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak biçimde damarı zayıflatır. Bu arada endotelde, yine aterojenik bir madde olan “endotelin” üretimi artar. Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indükler. Sonuç olarak hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımıyla ilişkilidir³¹.

İnsulin direnci ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri varlığında risk artar. Diyabetik hastalar hem majör arterlerde hem de mikrovasküler dolaşımda daha fazla aterosklerotik yüke sahiptir. İnsulin direnci de artmış PAI-1 ve fibrinojen ile protrombotik bir durum yaratır. Bu sistemik metabolik anormalliklere ek olarak hiperglisemi ileri glikasyon son ürünlerinin birikimine neden olarak vasküler hasara yol açar. Ayrıca diyabetik hastalar belirgin şekilde bozulmuş endotel ve düz kas fonksiyonlarına sahiptir ve bu hastalarda aterogeneze erken bir basamak olan vasküler endotele lökosit adezyonu artmıştır²⁸.

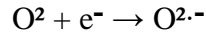
2.2 Oksidatif Stres

Oksidatif stres, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretimi ile antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Son 20 yılda gittikçe artan sayıda kanıt, serbest radikalleri içeren reaktif oksijen türevlerinin (ROT) kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir. Bu durum çalışmaların oksidan maddelerin klinik etkisi üzerine yoğunlaşmasına yol açmıştır. ROT, pek çok oksidatif biyokimyasal ve fizyolojik süreçte oluşan yan ürünlerdir. Ksantin oksidaz, NADPH oksidaz, lipoksijenazlar, mitokondri, ve vasküler hücrelerdeki nitrik oksid sentazın ayrışması gibi pek çok yolla ortaya çıkabilir³.

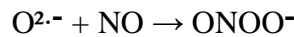
Ayrıca ROT, aterosklerozun altında yatan vasküler inflamasyonun çeşitli sinyal yollarında medyatör olarak görev almaktadır. Çeşitli oksidatif stres hayvan modellerinde ROT'nin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklarda önemli rol oynadığı desteklenmiştir. ROT, canlı dokuda tolere edilemeyecek kadar çok reaktiftir ve aerobik organizmalar, serbest radikallerin aşırı birikimini önlemek için oldukça sofistike enzimatik ve enzimatik-olmayan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Pek çok patofizyolojik durumda, serbest radikal üretimi ile antioksidan kapasitenin bozulması sonucu oksidatif stres oluşur ve doku hasarı meydana gelir. Ateroskleroz, kalp yetmezliği, hipertansiyon ve iskemi/reperfüzyon hasarı ROT'nin etkin rol oynadığı gösterilmiş kardiyovasküler hastalıklardan bazılarıdır³.

Normal şartlarda oksijen metabolizması sırasında süperoksid ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojenperoksid (H_2O_2) gibi ROT önemli miktarda ortaya çıkar. ROT'un başlıca kaynakları mitokondriyal elektron transport sistemi ve nikotainamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, P450 enzimleri, glukoz oksidaz gibi çeşitli enzimlerdir³².

Vücutta oluşan primer ROT, moleküler oksijenin bir elektron ile indirgenmesiyle oluşan süperoksiddir.



Süperoksid, kısa-ömürlü, yüksek oranda reaktif ve komşu moleküllere saldırıp, denatüre edebilen veya modifiye edebilen potansiyel bir sitotoksik moleküldür. Örneğin süperoksid nitrik oksid (NO) ile hızlı şekilde tepkimeye girer ve NO'ü inaktive eder. Bu olay sonucunda peroksinitrit oluşur ve biyo-yararlanılabilir NO azalır:

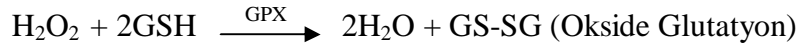
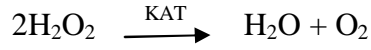
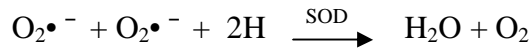


Peroksinitrit son derece reaktif bir nitrojen türüdür. Lipidler, proteinler ve nükleik asitlere saldırıp denatüre eder. Örneğin peroksinitrit, nitrotirozin üretmek için tirozin rezidüleri ile reaksiyona girer. Bu fenomen proteinlerin fonksiyon ve yapısını

değiştirebilir ve tirozin fosforilasyonunu içeren yollarda hücrel sinyal iletimini etkileyebilir.

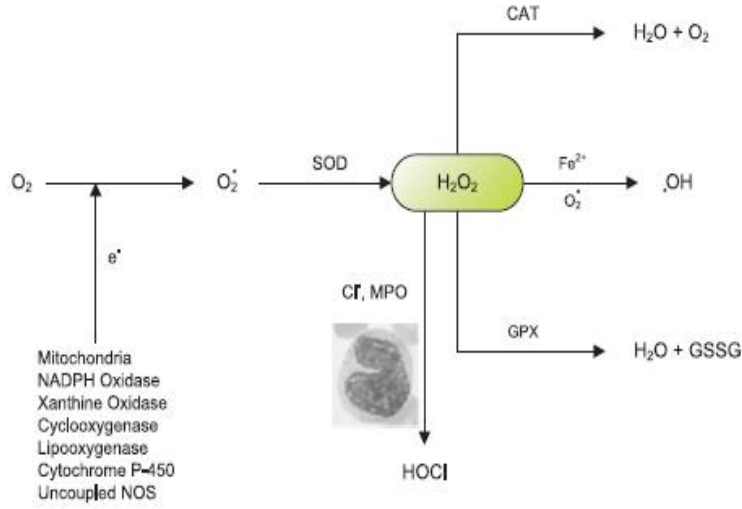


Normalde süperoksid, süperoksid dismutaz olarak bilinen bir enzim grubu ile hidrojen peroksite çevirilir. Hidrojen peroksid suya katalaz (KAT) veya glutatyon peroksidaz (GPX) ile çevirilir.



Bununla birlikte, demir (Fe^{2+}) ve diğeri geçiş metalleri (ör, Cu^{2+}) veya süperoksid gibi elektron donörleri varlığında, hidrojen peroksid (H_2O_2) bilinen en sitotoksik radikal olan hidroksile ($\cdot\text{OH}$) çevirilir. Hidroksil radikali, komşuluğundaki lipid, protein, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi moleküllere saldırır ve denatüre eder.

Ayrıca inflamasyon varlığında, fagositler ürettikleri H_2O_2 'yi myeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik aside (HOCl) çevirirler. Hipoklorik asit, proteinler de dahil pek çok çeşit molekülü okside edip doku hasarı ve disfonksiyonuna yol açabilen son derece reaktif bir klor türevidir. Örneğin, myeloperoksidaz tepkimelerinin yan ürünleri aterosklerotik plaklarda bol miktarda bulunur .



Şekil 2. Reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve metabolizması. NADPH, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; NOS, nitrik oksid sentaz; GSSG, glutatyon sülfat; CAT, katalaz; SOD, süperoksit dismutaz; GPX, glutatyon peroksidaz; ve MPO, miyeloperoksidaz⁹.

Önemli bir nokta ROT'un aşırı miktarda üretimi hasar ve disfonksiyona yol açarken, normal miktarlarda üretimi yaşam için zaruridir. Çünkü ROT, sinyal iletimi, hücre büyümesinin ve apoptozun düzenlenmesi, fetal gelişim, doğal bağışıklıkta pek çok biyolojik olarak önemli rollerde oynamaktadır⁹.

Bazal ROT birikmesini ve patofizyolojik sekeli sınırlamak için, hücrel redoks durumu birkaç küçük molekülden oluşan antioksidanlar ile dengelenir; bunlar indirgenmiş glutatyon, askorbik asid, α -tokoferol, ubikinol-10 ve zararlı ROT'nin hücre içi ve dışı birikimini sınırlayan antioksidan enzimlerdir. Bu antioksidan enzimler ise süperoksit anyonunu hidrojen peroksitde çeviren süperoksit dismutaz, hidrojen peroksidi suya indirgeyen katalaz, hem hidrojen peroksidi hem de lipid peroksidleri su ve lipid alkollerine indirgeyen glutatyon peroksidaz, glutatyon disülfidi glutatyonla indirgeyen glutatyon redüktaz, glutatyonla oksitleyen glutatyon-S-transferaz, hemi biliverdin ve karbon monoksitde parçalayan hem oksijenaz, tiyol-disülfid oksidoredüktaz ve peroksiredoksinler, ve redoks eşdeğeri hem de diğer antioksidan enzimler için kofaktör olan NADPH'ın hücre içi temel kaynağı olan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimleridir³³.

Bir kez oluştuktan sonra, süperoksit anyonları nitrik oksit veya ortamdaki diğer lipid ve proteinlerin yan zincirleri gibi eşlenmemiş elektronlar içeren diğer

türler ile tepkimeye girme konusunda serbesttir. Bu sayede, hidroksil radikalleri, hidrojen ve lipid peroksidler, peroksinitritler gibi ateroskleroz patogenezinde patofizyolojik öneme sahip diğer reaktif türler oluşur. Bu reaktif türler sonradan daha potent oksidanlar oluşturmak için daha ileri reaksiyonlara yol açabilir. Hidrojen peroksid ve klorun, miyeloperoksidaz katalizörlüğünde hipoklorik asid oluşturması buna örnek verilebilir.

Süperoksid anyonu ve nitrik oksid arasında peroksinitrit oluşturmak üzere gerçekleşen reaksiyon hızlıca oluşur ve difüzyon-sınırlıdır. Süperoksid anyonu veya eşlenmemiş elektronu olan diğer serbest radikaller, diğer radikal olmayan türlerle reaksiyona girebilirler. Bu tip reaksiyonlar tercihen serbest radikallerle düşük-moleküler-ağırlıklı antioksidanlar, nükleik asidler, şeker parçaları, protein ve lipid arasında gerçekleşir. Aslında bu yol serbest radikallerin lipid peroksidasyonunu başlattığı ve sonrasında aterosklerotik lezyonu oluşturan mekanizmadır.

ROT, yağ asitlerinin yan zincirindeki karbonlara bağlı hidrojen atomları ile reaksiyona girer ve lipid peroksil radikalini oluşturur. Yeni oluşan lipid peroksil radikali son derece reaktiftir ve etrafındaki lipid molekülleri ile bir zincir reaksiyonu başlatarak ilave lipid peroksil radikalleri ve lipid hidroperoksidlerini oluşturur.

Ek olarak, hidrojen peroksid gibi radikal olmayan ROT de damar duvarında oksidatif olayları tetikleyebilir. Hidrojen peroksid protein tiyol (R-SH) gruplarını oksitleyebilir ve hem-içeren proteinlerle etkileşerek ortama demir verirler veya bir ferril hem parçası oluşturur. Alternatif olarak, kendisi zayıf bir oksidan olan hidrojen peroksid, geçiş metalleri aracılığıyla son derece potent ve reaktif bir oksidan türü olan hidroksil radikaline dönüşebilir (Fenton reaksiyonu). İlginç olarak, çoğu radikal olmayan ROT lipidlerden çok proteinlerin oksidasyonunda görev alır.

Serbest radikal ve radikal olmayan ROT ile lipid ve proteinler arasındaki demin bahsedilen reaksiyonlar oksidatif stresin ateroskleroz patogenezinde anahtar rol oynadığını düşündürmektedir. Ateroskleroz etyolojisini açıklama adına çok sayıda hipotez öne sürülmüştür ve bunlar damar duvar homeostazının bozulmasına dair farklı fakat bağlantılı odaklara yoğunlaşmıştır. Örneğin, hasara-yanıt hipotezi endotelial hasar ve/veya aşınmanın son noktasının ateroskleroz olacağını iddia etmiştir. Öte yandan göllenmeye (retansiyon) yanıt hipotezi vasküler duvarın lipoproteinleri içine almasıyla neointima oluşumu ile sonuçlanacağını önermektedir.

Aksine, aterosklerozun oksidatif modifikasyon hipotezi oksidatif stresin aterosklerotik lezyon oluşumunu başlatması için mekanik bir zaruret olduğunu önermektedir. Aslında düşük-dansiteli lipoproteinlerin (LDL) nativ halinin aterojenik olmadığı gösterilmiştir, bununla birlikte bir kez okside olduktan sonra bu okside düşük-dansiteli lipoproteinler (oxLDL) makrofajlar tarafında yutulduktan sonra fenotip modülasyonu geçirir ve köpük hücresine dönüşür, aterosklerotik plağın gelişimi için çekirdek oluşmuş olur.

LDL oksidasyonu sürecinde, ROT öncelikle hidrojen atomları içeren poliansatüre yağ asitlerini hedef alır. Bu okside poliansatüre yağ asitleri dejenere olur ve apolipoprotein B-100 ile etkileşerek LDL partiküllerinin yüzey yükünü değiştirir. Apolipoprotein B-100'ün oksidatif modifikasyonu olmazsa, LDL diğer bölgelerde okside olur ve oxLDL'nin bu minimal okside olmuş formları endotelial ve vasküler düz kas hücrelerde kemokin (monosit kemotaktik protein-1) sentezini indükler. Oksidatif modifikasyon gerçekleşikten sonra , LDL makrofajların çöpçü reseptör yolları tarafından alınır ve kolesterolden zengin köpük hücreleri açığa çıkar. Benzer şekilde, oxLDL, lektin-benzeri okside LDL reseptör-1 (LOX-1) aracılığıyla endotelial hücreler tarafından alınır; intraselüler oxLDL birikimi azalmış endotelial nitrik oksid üretimine, lökosit adezyon moleküllerinin indüksiyonuna, antitrombotik yüzey kaybına, ve düz kas mitojenik faktörlerinin üretimine yol açar. Lipid yüklü endotelial hücreler aterojenik makrofaj-kaynaklı köpük hücreleri ile etkileşerek plak oluşumuna ilerler. Aterosklerotik plaklarda oxLDL varlığı doğrulanmıştır, insan aterosklerotik lezyonlarının immünohistokimyası apolipoprotein B-100 için anlamlı miktarda boyanma gösterir ve bu ateroskleroz kanıtı olmayan normal arterlerde tespit edilemez³⁴.

Aterosklerozda vasküler oksidatif stresi artıran sayısız biyokimyasal medyatöre ek olarak, homeostatik pulsatil akımın ve mekanik kuvvetlerin bozulması benzer şekilde ROT birikimini artırır ve bu sayede aterosklerotik oluşuma katkıda bulunur. Kan damarları, pulsatil kan akımı ve kan basıncının sonucu olarak durmadan makaslama stresi (shear stress) ve gerinme gibi mekanik kuvvetlere maruz kalır. Bununla birlikte, akımın türbülant hale geldiği ve aterosklerotik plak oluşumu için predileksiyon bölgesi olan arteriyel dallanma noktalarında bu hemodinamik kuvvetlerin koruyucu etkilerinin kaybolduğu bildirilmiştir.

Deneysel modellerde laminer akıma maruz kalan statik vasküler endotel hücreleri NAD(P)H oksidaz aktivasyonu ile ROT üretiminde geçici bir artış gösterir, bu da ROT ortamdaki sinyalizasyon sürecinde rol aldığını düşündürmektedir. Aksine, turbülan akıma uzamış maruziyet hem NAD(P)H oksidazı hem de ksantin oksidazı aktive ederek süperoksid ve hidrojen peroksid üretimini artırmıştır. ROT birikimi ve ROT metabolizması arasındaki denge, antioksidan enzimlerin gen ekspresyonundaki akım-aracılıklı değişikliklerden de etkilenir.

Aterosklerotik plaklar turbülan akım bölgelerinde oluşmaya meyilli olduğundan, akım-aracılıklı ROT üretiminin aterosklerotik plak gelişmesine katkıda bulunması şaşırtıcı değildir³⁵. Turbülan akım sonucu üretilen ROT, biyoyararlanılabilir durumdaki nitrik oksid düzeyini azaltır ve duyarlı endotel hücreleri apoptoza sürükler; bunu hücre geçirgenliğini artırarak, inflamatuvar hücre adezyon moleküllerinin yüzey ekspresyonunu artırarak ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu artırarak gerçekleştirir. Turbülan akım aynı zamanda lökosit toplanması, adezyonu ve subendotelial matrikse geçişi için gerekli olan kemokinlerin ve kemotaktik faktörlerin seviyelerini artırır. Mekanik yüklenme gibi diğer hemodinamik faktörler de aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunur. Artmış mekanik yüklenme, yüksek kan basıncı ile ilişkilidir ve insan karotis arterlerinde intima-medya kalınlığı ile tanımlanan aterom yükü ile iyi korelasyon gösterir. Mekanik yüklenme aynı zamanda hipertansiyon hastalarında artmış çözünebilir proinflamatuvar intraselüler adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir. In vitro ortamda, adezyon moleküllerinin endotel hücrelerince ekspresyonu, antioksidan özelliği olan N-asetilsistein ve katalaz ile inkübasyon ile engellenmiştir. Bu durum ROT'nin inflamasyon ve aterosklerotik plak oluşumu arasında mekanik bir köprü vazifesi yaptığını düşündürmektedir³³.

2.3. Oksidatif Stres Parametreleri

Oksidatif stres, ROT üretimi ile antioksidan kapasite arasındaki denge bozulması sonucu meydana gelir. Bu durum ya ROT oluşumunun artmasıyla ya da

antioksidan sistemin bozulması veya ikisinin kombinasyonu ile oluşabilir. Oksidatif stres durumunda, karşılanmamış ROT fonksiyonel ve yapısal moleküllere saldırıp, onları modifiye eder ve denatüre ederek doku hasarı ve disfonksiyonuna neden olur.

Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasar, protein, lipid ve nükleik asit gibi biyomolekülleri etkilediğinden; oksidatif stresin gösterilmesinde, bu biyomoleküllerin oksidatif ürünlerine yönelik testler kullanılmaktadır³⁶.

Myeloperoksidaz (MPO)

MPO' nun organizmadaki başlıca fonksiyonu, solunum patlaması sırasında, antimikrobiyal ajanları oluşturmaktır³⁷. NADPH oksidaz olarak bilinen enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilen solunum patlaması sırasında tüketilen oksijenin hepsi, NADPH' dan aktarılan elektronlarla süperoksit radikale indirgenmekte ve O₂•-' nin spontan dismutasyonu ile H₂O₂ oluşmaktadır. Nötrofiller tarafından üretilen H₂O₂' nin çoğu, aktif nötrofillerden salınan MPO tarafından tüketilmektedir. MPO, fagozomlarda veya hücre dışında, halidler (Cl⁻, I⁻, Br⁻)'in biriyle, özellikle klor iyonlarıyla, H₂O₂' den HOCl oluşturmaktadır³⁸.

Organizmada HOCl üretimini katalizleyen tek enzim olan MPO, bir taraftan HOCl üretimiyle mikrobisid aktivite gösterirken, diğer taraftan enflamasyon alanında doku hasarına da neden olmaktadır. MPO, enzim inaktivasyonu, tirozil rezüdüllerinin ve çapraz bağlı proteinlerin oluşumu, amino asit oksidasyonu ve lipidlerin kloridasyonu ile doku hasarına katkıda bulunmaktadır^{39,40}.

Malondialdehit (MDA)

Hidroperoksitler, doymamış lipidlerin peroksidasyonu sırasında oluşan ilk stabil ürünlerdir⁴¹. Lipid hidroperoksitler, oldukça stabil olmakla beraber; yüksek sıcaklıkta ya da geçiş metal iyonlarına maruz kaldıklarında parçalanabilirler. Lipid hidroperoksitlerin dekompozisyonu, hidrokarbon gazları (etan, pentan) ve aldehitler (Malondialdehit, 4-HNE) gibi sekonder peroksidasyon ürünlerinin kompleks bir karışımını oluşturur⁴².

Lipid peroksidasyonunu yansıtan Malondialdehit(MDA) ölçümü, sıklıkla yapılsa da; MDA' nın yarı ömrünün kısılgı, düşük spesifite ve sensitivitesi olan yöntemlerin kullanılması, sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle, oksidatif stresin gösterilmesinde, lipid türevleri yerine, protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır⁴³.

Malondialdehit' in hücre membranlarının geçirgenliğini arttırdığı, membranların iyon alışverişine etki ederek hücre içi iyon dengesini bozduğu,enzim aktivitelerinin bozulmasına, DNA'nın yapısında kırılmalara ve baz değişimlerine neden olduğu bildirilmektedir.Malondialdehit, en çok linoleik asit,arasidonik asit, dokosaheksaenoik asit gibi ikiden fazla çift bağ olan doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşur, fakat bazen eikazonoidlerin enzimatik metabolizması sırasında da ortaya çıkabilir. Malondialdehit, pH değişikliğine bağlı olarak değişik izoformlarda olabilir. Fizyolojik pH' da serbest formda bulunan MDA birçok amino grubuna düşük reaktivite gösteren enolat anyonu formuna dönüşür. Düşük pH' da ise reaktivite artar ve MDA proteinlere atak yapar, özellikle lizin kalıntıları olmak üzere birçok kalıntıda modifikasyonlarla sonuçlanan molekül içi ve moleküller arası çapraz bağlar oluşur.

Malondialdehit, memeli dokularında hızlıca metabolize olur. Aldehid dehidrojenazlar ile malonik semialdehide okside olur, dekarboksilazlar ile asetaldehide, ardından aldehid dehidrojenazlar ile asetata dönüşerek metabolize olur⁴⁴.

İeri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP)

Yüksek derecede okside proteinler olarak, ilk kez Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastaların plazmasında tanımlanan AOPP; protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olarak kabul edilmekte ve bir oksidatif stres parametresi olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir. Kimyasal yapısı halen araştırılmakta olan AOPP' nin, kendi klirensini de önleyebilen yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu, yüksek oranda disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albümin agregatlarından oluştuğu, hem saflastırılmış hem de plazmada bulunan albüminden farklı olduğu, kromatografik ve elektroforetik

tekniklerle gösterilmiş ve oksidatif modifikasyona uğrayan albüminin son çapraz bağlanma ürünleri, AOPP olarak tanımlanmıştır⁴⁵.

AOPP' nin 340 nm' de pik veren düşük ve yüksek molekül ağırlığına sahip iki formda bulunduğu ve her ikisinin de albüminden kaynaklandığı bildirilmektedir⁴⁵. Yüksek molekül ağırlıklı AOPP, disülfid köprüleri ve/veya ditirozin çapraz bağlanmalarla modifiye olmuş albüminden; düşük molekül ağırlıklı AOPP ise monomerik formdaki albüminden kaynaklanmaktadır⁴⁶. Üremik hastaların plazmasında, AOPP ile nötrofil sayısı ve neopterin düzeyleri arasında bulunan pozitif ilişki; AOPP' nin monosit aktivasyonu ile oluşabileceğini göstermektedir. Ayrıca, mononükleer fagositleri bizzat aktive eden AOPP' nin proinflamatuvar mediatörler gibi davrandıkları da öne sürülmektedir⁴⁷. Plazma AOPP düzeylerini spektrofotometrik bir yöntemle tayin etmek mümkündür. PCC ile karşılaştırıldığında, çok daha kolay olan AOPP tayininin diğer bir avantajı da, MDA gibi lipid peroksidasyonu son ürünlerinden bağımsız olmasıdır⁴⁰.

Amino asitler, peptidler ve proteinler serbest radikal ve benzer oksidanların zararlı etkisine karşı savunmasızdır. Özellikle bazı duyarlı aminoasit rezidülerinin oksidasyonu, agregasyonu, çapraz bağlanması, fragmentasyonu, enzimatik özelliklerin kaybı bazı gösterilmiş özelliklerdendir.

AOPP, plazma veya purifiye human serum albüminin (HSA) in vitro hipoklorik aside maruziyeti (HOCl) doza-bağımlı şekilde artmıştır. AOPP düzeyleri oksidasyon-aracılıklı protein hasar göstergeleri olan ditirozin ve ileri glikasyon son ürünler-pentozidinin plazma konsantrasyonları ile korelasyon göstermiştir. Bu nedenle, AOPP oksidasyon-aracılıklı protein hasarının derecesinin tahmin edilmesinde güvenilir belirteçler olarak düşünülmektedir.

Son çalışmalar reaktif oksijen türevleri ile indüklenen oksidatif stresin ateroskleroza katkıda bulunduğunu göstermiştir. AOPP plazma düzeyleri KAH hastalarında KAH olmayan sağlıklı insanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca KAH şiddetini gösteren bir skorlama sistemi olan Gensini skoru ile de AOPP dilimleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır.

Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres oluşumunun, oksidan ve antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkili hızlanmış ateroskleroz sürecinde oksidatif

stresin rolü vurgulanmaya başlanmıştır. Kaneda ve ark.'ın çalışmasında KAH hastalarının AOPP değerlerinin kromatografik dağılım paterni hemodiyaliz hastalarının dağılım paternine benzer bulunmuştur. Bu sonuçlar KAH hastalarında üremik hastalardakine benzer şekilde protein oksidasyonu olduğunu düşündürmektedir.

Ateroskleroz damar duvarının kronik inflamatuvar-fibroproliferatif bir hastalığıdır. Hasarlanmış endotele monosit ve T-lenfositlerin yapışması ve ardından intimaya göç etmeleri lezyon gelişmesinde en önemli safhalardandır. Monosit ve endotel hücreleri doğrudan hücre-hücre etkileşimi ile aktive olduktan sonra, her iki hücreden de pek çok biyolojik olarak aktif molekül salgılanır. Bunlar adezyon molekülleri, sitokinler, koagülasyon ve fibrinolitik faktörler, metalloproteinazlar ve vazoaaktif maddelerdir. Bu maddelerin tümü aterogenez ve tromboza katkıda bulunabilir. Witko-Sarsat ve ark.ları AOPP ile bir monosit aktivasyon belirteci olan neopterin arasında ve ayrıca AOPP ile TNF-alfa ve reseptörleri arasında korelasyon olduğunu göstermiştir ⁴⁸.

AOPP proinflamatuvar medyatörlerinin yeni bir sınıfını temsil ediyor olabilir. Monosit AOPP'nin hücresele bir hedefi ve aynı zamanda AOPP'yi indükleyen oksidanların potansiyel bir kaynağıdır. Birlikte düşünüldüğünde oksidatif stres KAH patogenezi ile ilişkili olabilir ⁴⁸.

AOPP, serbest radikallerin proteinler üzerine olan etki sonucu ortaya çıkar ve nötrofil, monosit ve T-lenfositlerin oksidatif "ateşlemesini" tetikleyen inflamatuvar medyatörler olarak görev yapabilirler. Bu süreçler aterosklerozdaki immün bozukluklardan sorumlu olabilir.

Oksidatif stres, hücre ve dokuları bozma özelliği olan serbest radikallerin bol miktarda ortaya çıkması ile olur. Serbest radikaller, eşlenmemiş bir elektronu olan atom veya atom gruplarıdır. Yüksek reaktivite gösterirler ve çok kısa bir sürede lipoproteinleri, nükleik asitleri, protein ve enzimlere bağlanma özelliğine sahiptir. Serbest radikaller, oksijen reaktif formları bozarlar. Serbest radikallerin endoteldeki nitrik okside (NO) bağlanması vazodilatasyon yeteneğini azaltır ve koroner iskemi oluşumundan sorumlu tutulmaktadır.

Oksidatif stresin ortaya çıkışında önemli bir nokta, ksantinoksidaz, NADPH oksidaz ve yüksek konsantrasyonda okside-LDL kolesterol ve gecikmiş koroner

akım sayesinde gerçekleşir. Oksidatif stresin meydana gelmesinde pek çok faktör kombine şekilde rol alır. Önemli olan organizmadaki anti-oksidatif korumanın düzeyidir.

Son çalışmalar AOPP'nin sadece oksidatif stres göstergesi olarak değil, aynı zamanda inflamatuvar bir medyatör olarak görev aldığını göstermektedir. AOPP'nin detaylı incelenmesinin ateroskleroz kökeni ve ilerlemesi hakkında değerli bilgi vereceğine inanılmaktadır.

AOPP konsantrasyonunun koroner arter hastalığının yayılımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hastanın klinik durumu ile ilişkisi net değildir. Mesela kararlı KAH hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı AOPP konsantrasyon düzeyleri izlenmemiştir. Ancak akut koroner sendrom hastalarında anlamlı olarak yükseldiği gösterilmiştir.

Başka bir çalışmada enfarkt olan ve olmayan arterler arasında AOPP konsantrasyonu açısından anlamlı fark olmaması, AKS hastalarında tek sorumlu bir (culprit) lezyon hipotezi yerine tüm koroner arterlerde çoklu hassas plak bulunması ile açıklanabilir. Arteriyel duvarın oksidatif bozulması ile AKS temelinde sklerotik plağın rüptüründe önemli rol oynayan myeloperoksidaz ve metalloproteinaz enzimlerinin aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir ⁴⁹.

Yüksek Duyarlılık CRP (hsCRP)

CRP, sistemik ve lokal enflamasyonun belirteci olan bir akut faz reaktanıdır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde enflamasyonun önemi bir çok çalışmada vurgulanmıştır. İmmünolojik reaksiyonlar sırasında proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak, karaciğerden CRP salınımı artar. Özellikle arteriyel duvardaki makrofajlar tarafından aktive edilen IL-6, CRP düzeylerini önemli ölçüde etkiler. Erken dönem plak formasyonunda bile, damar duvarında CRP'nin varlığı, CRP'nin çeşitli vasküler, endotelial etkileri olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir ¹⁰⁵.

Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotelial fonksiyon arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur. CRP ölçümü için kullanılan geleneksel

yöntemlerin saptama sınırı 3-5mg/L' dir. Yeni geliştirilen yüksek duyarlıklı CRP ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L'ye kadar hassastır. 10 mg/L' nin üzerindeki degerlerin aktif koroner arter hastalığıyla ilişkisi bilinmekle birlikte 0,01-10 mg/L CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini degerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur ¹⁰⁶.

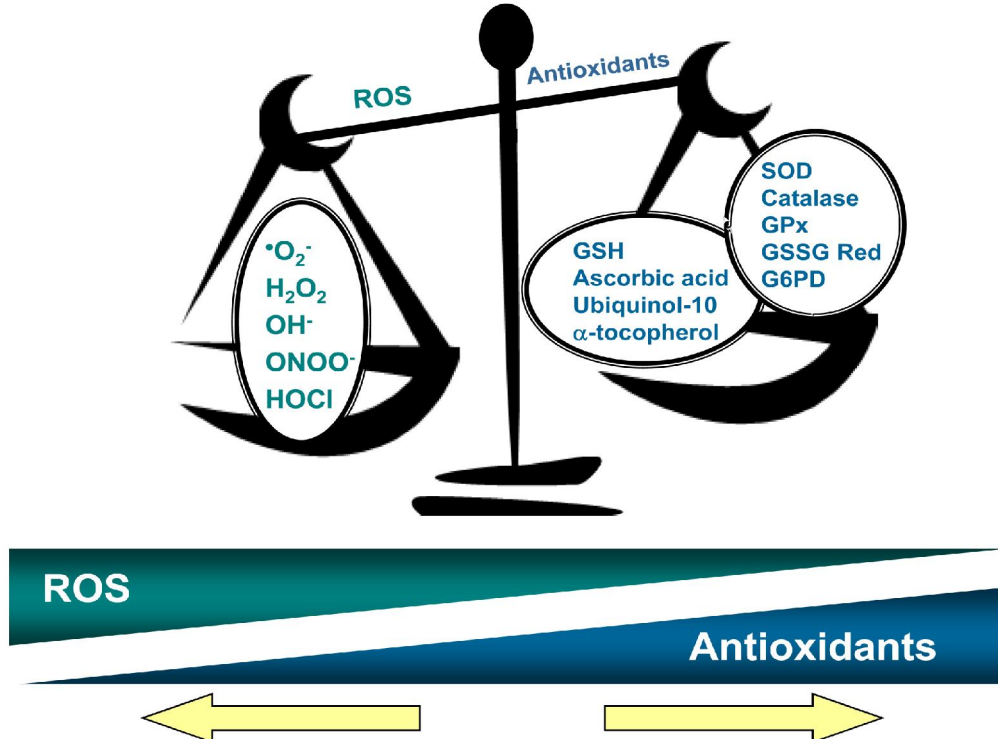
Hs CRP'nin pek çok prospektif epidemiyolojik çalışmada MI, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölümü öngördüğü gösterilmiştir. Hs CRP, gelecek kardiyovasküler olayların bağımsız bir öngördürücüsüdür ve lipid profili, metabolik sendrom ve Framingham risk skoruna ilave bilgiler sağlar ¹⁰⁷.

2.4. Anti-oksidan Sistem

Normal şartlar altında, ROT ve yan ürünlerinin çeşitli biyomoleküllerle tepkimeleri doğal antioksidan sistem ile nötralize edilir ve zararsız moleküllere çevirilir. Antioksidan savunma sistemi sayısız enzim ve pek çok çöpçü molekülden oluşan yüksek derecede kompleks bir biyokimyasal organizasyon içerir. Vücuttaki antioksidan molekül havuzu endojen ve egzogen kaynaklardan oluşur. Egzogen antioksidanlar çeşitli vitamin ve fitokimyasalın yanı sıra normal kolonik mikrobiyal organizmanın yan ürünlerini kapsar.

Antioksidan moleküller ile ROT etkileşimi, fonksiyonel ve yapısal birimleri oksidatif hasardan korur. Antioksidan moleküller sivil halkı istilacı düşmanlardan koruyan askerlere benzetilebilir. Diğer bir önemli nokta ise ROT ile etkileşen antioksidanların kendisi serbest radikal haline gelir ve diğer spesifik enzim veya antioksidan moleküller ile etkisiz hale getirilmelidir. Bu nedenle çok yüksek miktarlarda herhangi bir antioksidanın tüketilmesi serbest radikal metabolitlerinin birikimine bağlı olarak paradoksik bir şekilde oksidatif stresi başlatabilir veya artırabilir ¹¹.

Antioksidanlar genel olarak endojen ve ekzogen antioksidanlar olmak üzere iki grupta incelenir. Mekanizmalarına göre ise antioksidanlar; reaktif oksijen türlerinin oluşumunu inhibe edenler, direkt olarak serbest radikal süpürücü etki gösterenler ve endojen antioksidan savunmayı arttırarak etki gösterenler olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır ^{50,51}.



Şekil 3. Redoks dengesinin belirleyicileri. Damar duvarında, redoks ortamı ROT oluşumu ve küçük antioksidan molekül ve enzimleri ile metabolizması arasında net denge ile sıkıca düzenlenmekte ve belirlenmektedir. ROT üretiminde bir artış ve/veya antioksidan kapasitede bir azalma olunca, oksidatif stres hali vuku bulur. Aksine, ROT düzeyleri ROT-bağımlı sinyal süreçlerini etkileyecek kadar azalınca, indirgeyici stres hali vuku bulur. Bu paradigma ROT birikimi ve antioksidan fonksiyon arasındaki dengenin korunmasının önemine ışık tutmaktadır. $\cdot\text{O}_2^-$, süperoksit ; H_2O_2 , hidrojen peroksit; OH^\cdot , hidroksil radikalil; ONOO^- , peroksinitrit; HOCl , hipoklorik asit; GSH, indirgenmiş glutatyon; SOD, süperoksit dismutaz; GPx, glutatyon peroksidaz; GSSG Red, glutatyon redüktaz; G6PD, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz³³.

Endojen Antioksidanlar	
Enzimler	Enzim Olmayanlar
<ul style="list-style-type: none"> • Süperoksit dismutaz (SOD) • Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) • Glutasyon redüktaz (GSSG-R) • Glukoz 6-P dehidrogenaz (G6PD) • Katalaz (CAT) • Seruloplazmin • Glutasyon-S-transferaz • Tiyoredoksin redüktaz (TR) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lipid fazda çözünenler: α-tokoferol, β-karoten ✓ Sıvı faz (sitozol, kan plazması) da çözünenler: <ul style="list-style-type: none"> • Askorbik asit • Albümin • Glutasyon (GSH) • Hemoglobin • Ürat • Miyoglobin • Sistein • Transferrin • Bilirubin • Laktoferrin • Ferritin • Lipoik asit • Bazı metal iyonları
Egzojen Antioksidanlar	
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Demir redoks döngüsünün inhibitörleri ✓ N-Asetilsistein (NAC) ✓ Rekombinant antioksidan enzimler (r-SOD) ✓ Melatonin (MEL) ✓ Ksantin oksidaz inhibitörleri ✓ Demir selatörleri (Desferroksamin) ✓ NADPH-oksidaz inhibitörleri ✓ Barbitüratlar ✓ NOS inhibitörleri ✓ Lokal anestezikler 	

Tablo 1. Antioksidanların Sınıflandırılması.

Antioksidan sistemde öncelikle enzim sistemleri etkilidir. Bunlardan en önemlileri süperoksit dismutaz, glutasyon redüktaz, glutasyon peroksidaz, katalaz gibi enzimlerdir ⁵².

Antioksidan enzimler genellikle hücre içi ortamda, serbest radikal türlerinin bozulmasını katalizler. Geçiş metal bağlayan proteinler, demir ve bakır gibi geçiş metallere yüksek reaktif $\cdot\text{OH}$ radikali üreten H_2O_2 ve $\text{O}_2 \cdot^-$ ile etkileşimini

önlerler. Zincir kırıcı antioksidanlar önemli hedef moleküller hasara uğramadan önce güçlü elektron vericileri ve serbest radikaller ile reaksiyona girerler. Bunu yaparken antioksidan okside olduğundan tekrar rejenere edilmesi veya yerine konması gerekmektedir⁵³.

2.5 Hipertansiyon

Son yıllarda oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek kan basıncı arasında nedensel bir ilişkiye dair kanıtlar artmaktadır. Neredeyse tüm hayvan modellerinde oksidatif stres yüksek kan basıncı ile ilişkilidir. Ayrıca oksidatif stresin düzeltilmesi hipertansif hayvanlarda kan basıncını azaltmaktadır. Aynı etki normotansif hayvanlarda gözlenmemiştir. Bunlar oksidatif stres ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi destekleyen dolaylı kanıtlar olmakla birlikte doğrudan kanıtlar da mevcuttur.

Oksidatif stres induksiyonu genetik olarak normal hayvanlarda hipertansiyonu tetiklemektedir. Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretiminin blokajı anjiyotensin II infüzyonuna pressör yanıtı zayıflatmaktadır. Öte yandan hem oksidatif strese hem de hipertansiyona T lenfositlerin ve makrofajların renal tübülointerstisyel infiltrasyonu eşlik etmektedir. Kronik kurşun maruziyeti, kronik böbrek hastalığı, deoksikortikosteron asetat-tuz uygulaması, aort koarktasyonu, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu, yüksek tuz tüketimi ve anjiyotensin II sonucu hipertansiyonu olan hayvanlarda oksidatif stres varlığı gösterilmiştir⁹.

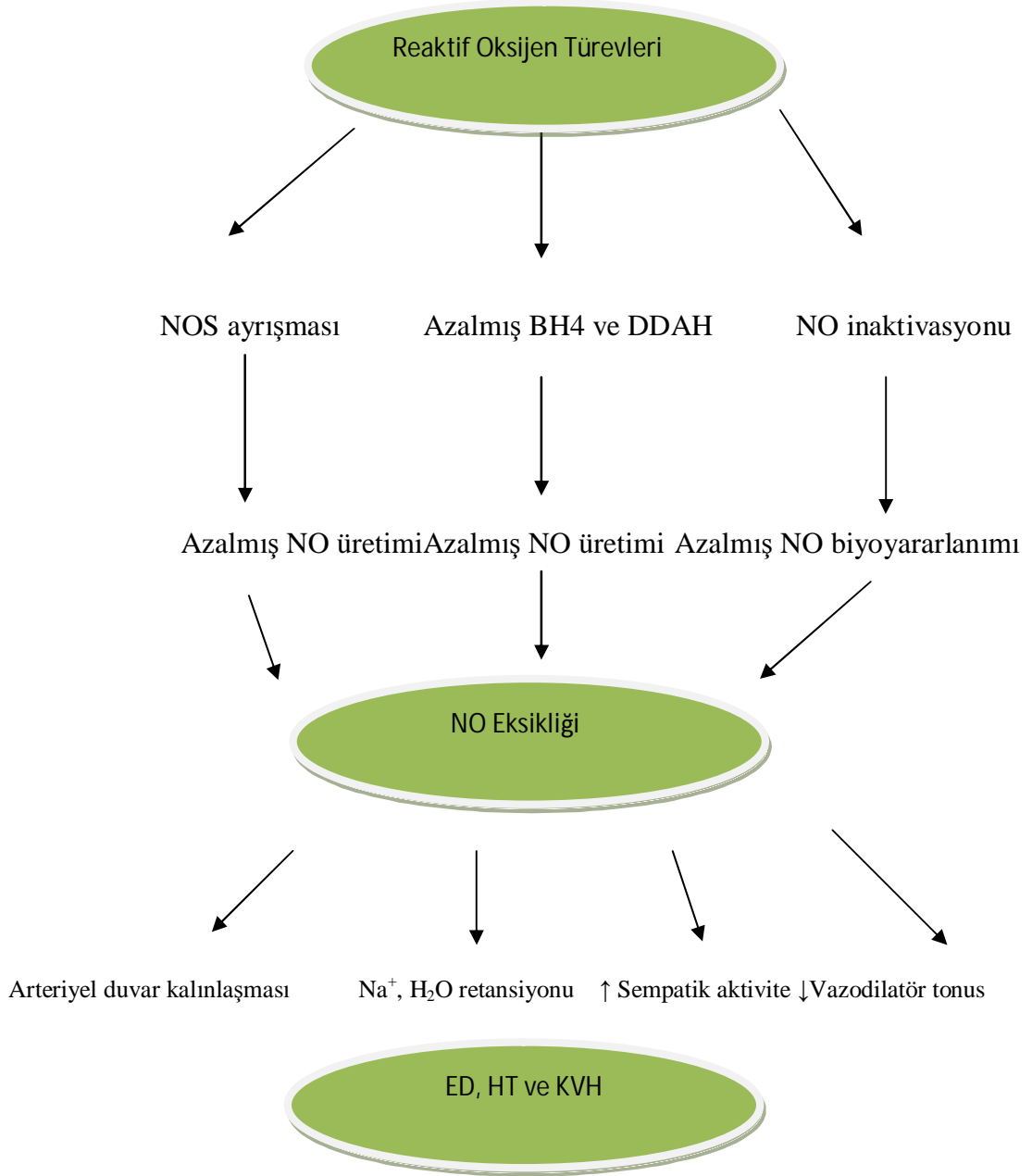
Böbrek, kan damarları ve beyindeki oksidatif stresin hipertansiyona yol açtığına dair kanıtlar mevcuttur. Tam tersi, hipertansiyonun tek başına oksidatif strese yol açtığı da gösterilmiştir. Bu çıkarım abdominal aortları bantlanmış abdominal aort koarktasyonu olan sıçanlarda proksimalde (hipertansif bölge) oksidatif stres varlığı gösterilmişken distalde gösterilememiştir. Her iki arteriyel segment aynı kan ile beslendiğinden dolayı bu deneyler yüksek kan basıncı ve makaslama geriliminin (shear stress) oksidatif stres oluşumundaki rolünü dolaşımdaki hormon ve diğer humoral faktörlere kıyasla daha iyi göstermektedir. Tüm bu sonuçları birlikte değerlendirdiğimize, oksidatif stresin hipertansiyona yol açabildiği gibi, hipertansiyonun da oksidatif strese yol açtığı önermesi ortaya

çıkılmaktadır; bu nedenle her iki durumda kendini tekrarlayan bir döngüde yer almaktadır.

Oksidatif stres kan basıncını birkaç mekanizmayla yükseltebilir. Oksidatif stres, kan basıncının düzenlenmesinde görev alan anahtar doku ve organlarda NO'ın biyoyararlanımını sınırlar. ROT lipoproteinlerdeki araşidonik asid ve hücre zarındaki fosfolipidlerin enzimatik olman oksidasyonuna yol açar ve vazokonstriktif proinflatuar ürünler (izoprostan gibi) oluşur. ROT, sitoplazmik iyonize kalsiyum konsantrasyonunu artırarak vasküler düz kas tonusunu artırabilir. Oksidatif stres endotel hasarı ve disfonksiyonunu tetikleyebilir ve bu sayede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık oluşumunda rol oynayabilir.

Oksidatif stres, ROT üretimi ile antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulması sonucu meydana gelir. Bu durum ya ROT oluşumunun artmasıyla ya da antioksidan sistemin bozulması veya ikisinin kombinasyonu ile oluşabilir.

NADPH oksidaz enzim ailesi, böbrekte ve çeşitli hipertansiyon vasküler doku modellerinde ROT'nin ana kaynağı olarak tanımlanmıştır. Bu enzim, temel olarak istilacı mikropları yok etmek için hizmet gören fagositlerde bulunmaktaydı. Yakın zamanda NADPH oksidaz ve yakın ilişkili izotipleri, endotel hücreleri, renal tübüler epitelyum hücreleri ve vasküler düz kas hücreleri (NOX-1 ve NOX-4) gibi pek çok diğer hücre tiplerinde de bulunmuştur. Hipertansiyon ile yakından bağlantılı olan makaslama gerilimi, anjiyotensin-II, ve proinflatuar sitokinler, NADPH oksidazları aktive edebilir ve/veya düzeylerini artırabilir. Aslında NADPH oksidaz düzeylerinin artışı çeşitli hipertansiyon modellerinde gösterilmiştir⁵³.



Şekil 4. Oksidatif stresin nitrik oksid metabolizma ve hareketleri üzerine etkisi. NO, nitrik oksid; BH₄, tetrahidrobiopterin; DDAH, dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz; NOS, nitrik oksid sentaz; ED, endotel disfonksiyonu ve KVH, kardiyovasküler hastalık.

Hipertansiyonda oksidatif stresin en yaygın nedeni ROT'nin aşırı üretimi olmasına rağmen, bazen antioksidan sistemin primer bozulması sonucu da olabilir. Örneğin, herediter mitokondriyal süperoksid dismutaz eksikliği farelerde tuza-duyarlı hipertansiyona yol açmaktadır ve sıçanlarda glutatyon eksikliği kan basıncını

yükseltebilir. Dahası, süregen oksidatif stres durumu antioksidan molekülleri tüketebilir ve antioksidan enzimleri inaktif hale getirebilir. Böylece antioksidan savunma sistemi bozulmuş olur. Yakın tarihli pek çok çalışmada spontan hipertansiyonu olan, kronik böbrek yetmezliği ve hipertansiyonu olan, kurşun ile indüklenmiş hipertansiyonu olan, diyabeti olan ve tuza-duyarlı Dahl fare modellerinde antioksidan enzimlerde anlamlı bozulma olduğu ortaya konulmuştur⁵⁴.

Pek çok çalışmada hipertansiyonu olan çeşitli hayvan modellerinde aktive makrofajların ve T lenfositlerinin renal tübülointerstisyel infiltrasyonu gösterilmiştir. Bu bulgular hipertansiyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiye işaret etmektedir. Renal kökenli hücrelerde olduğu gibi infiltrasyon gösteren immün hücrelerin de süperoksid üretimi ve anjiotensin II ekspresyonu gibi oksidatif stres ve hipertansiyona katkıda bulunabilecek faaliyetlerde bulunduğu gösterilmiştir. Bu çıkarım, inflamatuvar infiltrasyonu azaltmaya yönelik girişimlerin, hipertansiyonu hafifletmesi ile desteklenmektedir. Aktif immün hücrelerin, bölgesel oksidatif stresi artıracak şekilde bol miktarlarda ROT saldığı da unutulmamalıdır. Bilakis oksidatif stres, redoks-duyarlı transkripsiyon faktörü, nükleer faktör kapp B (NF-kapp B) aktivasyonu ile sırasıyla proinflamatuvar sitokin ve kemokin oluşumunu tetikleyerek inflamasyonu alevlendirir⁹.

Klinik çalışmalarda esansiyel hipertansiyon, renovasküler hipertansiyon, malign hipertansiyonu ve preeklampsisi olan hastalarda ROT üretimi olduğu gösterilmiştir⁴⁵. Bu bulgular, genel olarak artmış plazma tiyobarbitürik asid-reaktif maddeler ve 8-izoporostonların ve lipid peroksidasyonu, oksidatif stres biyobelirteçlerinin düzeylerine dayanmaktadır. Hipertansif bireylerde okside genomik veya mitokondriyal DNA'nın artmış ROT yanürünleri gösterilmiştir. Daha önce tedavi almamış hafif-orta hipertansiyonu olan bireylerde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres artmamıştır⁴⁶. Bu sonuç hipertansiyonun erken evrelerinde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin önemli rol oynamadığını ancak ciddi hipertansiyonda kritik rol üstlendiğini düşündürmektedir. Azalmış antioksidan aktivite (SOD, katalaz) ve ROT çöpçülerinin düzeyleri (E vitamini, glutatyon) oksidatif strese katkıda bulunabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu NAD(P)H oksidaz aktivasyonu ve ROT üretiminin bir medyatörü olarak düşünülmüştür. AT₁ reseptör blokörlerinin ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE)

inhibitörlerinin terapötik kan basıncı-düşürücü etkileri NAD(P)H oksidaz inhibisyonuna ve azalmış ROT üretimine atfedilmiştir.

2.6. Diyastolik Disfonksiyon

Kalp yetersizliği prevalansı modern toplumlarda artmaktadır⁶. Myokard enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve dilatasyonu çalışmalarda oldukça geniş şekilde araştırılmıştır. Son yıllarda sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun kalp yetersizliği belirti ve bulgularına katkıda bulunduğu ve kronik kalp yetersizliği hastalarında sistolik fonksiyonlardan bağımsız olarak artmış mortalite oranları ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır¹².

Kesitsel ve toplum-tabanlı çalışmalarda konjestif kalp yetersizliği bulunan hastaların en az üçte birinin (bazı çalışmalarda % 60) normal veya normale yakın ejeksiyon fraksiyonuna sahip olduğunu gösterilmiştir. Diyastolik kalp yetersizliği prevalansı en yüksek 75 yaş üzeri hastalardadır ve diyastolik kalp yetersizliğinde mortalite oranı yıllık % 5-8 iken sistolik kalp yetmezliğinde % 10-15'tir. Literatürde diyastolik kalp yetersizliği ile ilgili daha az veri bulunmaktadır. Bir toplum-tabanlı çalışmada, kalp hastalığına ait klinik bir kanıtı olmayıp Doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül disfonksiyonu olduğu gösterilen 65 yaş üzeri hastaların % 11-15'inde 5 yıl içinde kalp yetersizliği geliştiği gösterilmiştir⁵⁵.

Klinik senaryoda sıklıkla birbirinin yerine kullanılmasına rağmen diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetersizliği arasında küçük bir nüans vardır. Asıl soru diyastolik disfonksiyonun gerçekte kalp yetersizliğine öncülük edip etmediği ve bu seyrin nasıl meydana geldiğidir. Dahası, diyastolik disfonksiyonun hem diyastolik kalp yetersizliği ile ve ardından sistolik kalp yetersizliği ile sonuçlanacağı da net değildir.

Günlük uygulamada, kalp yetersizliği sıklıkla sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) korunması esas alınarak sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği olarak ikiye ayrılmaktadır. 'Korunmuş EF ile olan kalp yetersizliği' veya 'normal EF ile olan kalp yetersizliği' terimleri ile bu hastalarda etyoloji hakkında diyastolik disfonksiyonun ötesinde bilgi verebilir⁵⁶. Öte yandan diyastolik disfonksiyon, sistolik kalp yetersizliğinde de görüldüğünden bu gibi durumlarda diyastolik kalp yetersizliği tam anlamı karşılayamayabilir.

Diyastolik fonksiyon, sol ventrikülün pasif elastik özellikleri ve aktif gevşeme süreci ile belirlenir. Anormal pasif elastik özellikler genellikle artmış miyokard kütlesi ve ekstramiyokardiyal kollajen ağının kombinasyonu sonucu ortaya çıkar. Bozulmuş aktif miyokard gevşemesinin olumsuz etkisiyle ventrikül daha gergin hale gelir⁵⁷.

Diyastolik disfonksiyon terimi, sol ventrikülün gevşemesinde, doluşunda veya diyastolik gerilebilirliğindeki anormallikleri tanımlamak için kullanılır. Diyastolik disfonksiyon tanımı yapılırken hastanın ejeksiyon fraksiyonuna, semptomatik olup olmamasına bakılmaz. Sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif bir hastada ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi anormal sol ventrikül doluş örneği gösteriyorsa diyastolik disfonksiyonu olduğu söylenebilir. Böyle bir hastada kalp yetmezliği bulguları geliştiğinde ise “diyastolik kalp yetersizliği” terimini kullanmak uygun olacaktır⁶.

Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi, kardiyak fonksiyonun değerlendirilmesinin ayrılmaz bir parçası olmalıdır çünkü yaklaşık kalp yetersizliği olan hastaların yaklaşık yarısında sol ventrikül EF korunmuştur. Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi diyastolojinin iyi bir şekilde anlaşılmasını gerektirir. Günümüzde, ekokardiyografi diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmek ve doluş basınçlarını tahmin etmek için en iyi girişimsel olmayan yöntemdir. M-Mod, 2D, ve Doppler (kan akımı, doku, renkli) ekokardiyografinin hepsi diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde yardımcıdır⁵⁸.

Transtoraksik ekokardiyografide hem M-Mode ve 2 boyut görüntüler hem de Doppler görüntüleme ile miyokard fonksiyonlarına ilişkin önemli bilgiler edinilmektedir. Özellikle diyastolik sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede rutin bir uygulama olan mitral diyastolik akımın konvansiyonel aralıklı dalga (PW) Doppler ile incelenmesine ek olarak önyük ve ardyükten bağımsız olması nedeni ile Doku Doppler görüntüleme (DDG) metodu da sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını belirlemede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır⁵⁹.

Sol ventrikül diyastolik doluşu, miyokardiyal gevşeme (relaksasyon), kompliyans, kardiyak ritim, ve perikardiyal kompliyans gibi pek çok faktörden etkilenir. Başka deyişle diyastolik disfonksiyon sadece miyokardın değişikliğe uğramış geometrik ve elastik özelliklerinin bir sonucu olmayıp aynı zamanda

perikardiyal gerilebilirlik (distensibilite), ventriküller arası ilişki, sol atriyal basınç ve elektriksel atriyo-ventriküler eşlenmeden de etkilenmektedir ⁶.

Normal diyastolik fonksiyon, diyastolik basınçlarda anormal bir artışa veya pulmoner konjesyona yol açmadan ventriküllerin istirahat ve egzersiz sırasında yeterli doluşunu gerektirir. İlk diyastolik olay miyokard gevşemesidir; bu olay kontraksiyon bitiminden sonra sol ventrikül basıncının hızlıca düşmesinin sağlayan aktif enerji-bağımlı bir olaydır. SoV basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde, mitral kapak açılır ve erken hızlı diyastolik doluş evresi başlar.

Normal şartlar altında, erken diyastolik doluşun sürükleyici kuvvetinin esas belirleyicisi sol ventrikülün normal gevşemesinin ortaya çıkardığı elastik tepme (elastic recoil) dir. Normalde SoV doluşunun % 75-80'i bu fazda gerçekleşir. Erken diyastolik doluş süresince, tekrar yükselmeden önce minimal basınca ulaşıncaya kadar SoV basıncı miyokardiyal gevşeme tamamlanincaya dek (yaklaşık 1000 msn) düşmeye devam eder. Bu pozitif itici gücün kaybı mitral akımın deselerasyonuna yol açar. Sonra atriyal kontraksiyon, normal kişilerde SoV doluşunun yaklaşık % 20-25'lik bölümüne tekabül eden pozitif bir transmitral basınç gradyenti yaratır. Erken ve geç diyastolik fazlarda SoV doluşunun orantısı elastik tepme, miyokardiyal gevşeme hızı, boşluk kompliyansı, sol atriyal basınç ve kalp hızına bağlıdır. SoV doluş paterni, bu çeşitli faktörler sonucu oluşan transmitral basınç gradyentinin sonucudur.

Transmitral basınç gradyenti veya SoA ile SoV basınçları arasındaki ilişki mitral içakım Doppler hızları (velositeleri) ile doğru ve güvenilir bir şekilde yansıtılmaktadır⁶⁰. Diyastolik doluş öncelikli olarak genellikle erken hızlı doluş dalgasının (E) pik mitral akım hızı, atriyal kontraksiyon sonucu oluşan geç doluş dalgası (A) ve pik E hızının bazal çizgiye ulaşması için geçen süre olan deselerasyon zamanı (DZ) temel alınarak sınıflandırır.

Miyokardiyal gevşeme ile , SoV kavitesi uzar, lateral biçimde genişler ve rotasyon yapar. Mitral anülüsün longitudinal hareketinin miyokardiyal gevşeme hızı ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Mitral anülüsün hızı, doku Doppler görüntüleme (DDG) ile kaydedilebilir. DDG, ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinin temel kısımlarından biri haline gelmiştir. Radyal

ve çevresel (sirkumferansiyel) fonksiyon da aynı zamanda gerilim hızı (strain rate) ile hesaplanabilir.

Ekokardiyografi ile diyastolik doluşun kapsamlı değeriendirilmesi ve doluş basınçlarının tahmin edilmesi, DDG, pulmoner ven Doppler, hepatic ven Doppler ve mitral içakımın ilerleme velositesinin renkli M-Mod ile değeriendirilmesini gerektirir. Valsalva manevrası, göğüs içi basıncı artırarak venöz dönüşü azalmak için en sık kullanılan manevradır⁶¹.

Diyastolin Hemodinamik Fazları

Diyastol dört evreye bölünür: (1) izovolemik relaksasyon, (2) erken SoV doluşu, (3) diastasis ve (4) atriyal kontraksiyon sırasında doluş. İzovolemik relaksasyon aort kapağının kapanması ile başlar ve SoV basıncı SoA basıncının altına düşene kadar devam eder. Erken diyastolik SoV doluşu, mitral kapağın açılması ile başlar ve ventrikül basıncı SoA basıncı ile eşitlenene veya geçene kadar devam eder. Eğer diyastolik doluş periyodu göreceli olarak uzun olursa, SoA ve SoV basınçlarının neredeyse eşit ve az miktarda ek SoV doluşunun olduğu bir diastasis periyodu görülür. Son olarak atriyal kontraksiyon bir transmitral basınç gradyentini tekrar oluşturur ve geç diyastolde atriyumdan ventriküle değışen miktarda kan geçer⁶².

Diyastolü dört evreye bölmek SoV diyastolik özelliklerinin tanımlanmasına ve kantitasyonuna yardımcı olsa da, gerçekte bu tip bir ayırım, herhangi bir fazı etkileyen bir faktörün genellikle diğeri tüm fazları da özellikle de hastalık durumunda etkilemesi yönünden sunidir.

Sol Ventrikül Diyastolik Özellikleri

SoV kontraksiyon ve relaksasyon süreci iki biyolojik sisteme bağılıdır; hücrel Ca^{+2} ,u dışı atan pompalar ve değıştiricileri ve miyofilament (aktin-miyozin) etkileşimi. Memeli kalplerinde kontraksiyon, sarkoplazmik retikulumdan (SR) büyük Ca^{+2} depolarının pasif salınımı sonucu oluşan hücrel depolarizasyon ve sonrasında görülen Ca^{+2} /troponin/aktin/miyozin kaskadının aktivasyonundan sonra ortaya çıkar. Ca^{+2} salınım sürecinin tersine, sitozolik Ca^{+2} ,un SR'ye reuptake'i güçlü SR Ca^{+2} (SERCA) pompası tarafından gerçekleştirilen aktif, enerji (ATP) ve yük bağımlı bir

süreçtir. Ca^{+2} resekestrasyonunun enerjiye bağımlı olması, diyastolik özelliklerin neden, kontraksiyon anormal hale gelmeden değiştiğini açıklamaktadır⁶².

Normal şartlar altında Ca^{+2} reuptake hızı oldukça yüksektir, öyle ki SoV relaksasyon büyük oranda sistolik kompresyon sırasında komprese edilebilir interstisyel elementlerde depolanan enerji sayesinde ortaya çıkan 'elastik rekoil' aracılığı ile meydana gelir. Bu süreci bozan, kontraktil proteinlerin deaktivasyonunda görülen gecikme birkaç tane mekanizma ile meydana gelebilir ve tüm kardiyak hastalıkların erken dönemlerinde görülen bir bulgudur. Elektriksel senkronizasyon bozukluğu, artmış mekanik yüklenme (hipertansiyon, aort darlığı), arteriyel endotel disfonksiyonu, iskemi veya negatif inotropik ilaçlar SoV relaksasyonunu yavaşlatabilen veya 'bozabilen', böylece elastik rekoil hızını ve ventrikül dolumu için ayrılmış zamanı azaltan durumlardan bazılarıdır. SoV hipertrofisi ve tiroid hormonu, SERCA'nın Ca^{+2} 'a karşı verdiği tepkilerde genetik değişiklikleri indükleyebilmektedir.

Kardiyak hastalıklarda miyosit Ca^{+2} işlemlerini, SoV relaksasyon ve değişimlerini etkileyen hücresel süreçler ve moleküler biyoloji gittikçe daha net anlaşılmaktadır. SERCA pompası, bir CAPMP bağımlı protein kinaz ile meydana gelen fosforilasyon ile stimüler olan endojen regülatör fosfolambana (PLB) sahiptir. İlaçlar tarafından PLB'nin beta-1 adrenerjik fosforilasyonu relaksasyonu hızlandırır. SERCA pompası disfonksiyonu sonucu Ca^{+2} uptake hızı azalabilir, bu durum SoV relaksasyon hızını sınırlayabilir veya komplet olmayan çapraz köprü disosiyasyonuna ve artmış odacı katılığına neden olabilir. SoV relaksasyonunu etkileyen diğer faktörler arasında miyofilament Ca^{+2} duyarlılığındaki şiftler, mekanik gerilim veya ventrikülde yüklenme ve yer değiştirme ve etkileri uygulandıkları sistol bölümüne göre değişen, miyofilamentlerin kendilerindeki yük bağımlılığı vardır⁶².

Sağlam memeli kalbinde yapılan deneysel ve klinik araştırmalar normal sol ventrikülün, elastik kardiyak elementleri komprese eden, denge hacminden daha düşük hacimde kasıldığına işaret etmektedir. Bu durum, SoV minimum basıncını düşüren ve erken SoV diyastolik dolumunu artıran bir emme etkisi yaratan, elastik rekoil oluşturan erken diyastolik restore edici güçler oluşturur. Normal köpek kalbinde dolumun yaklaşık % 20'si SoV basıncı azalırken meydana gelir. Hızlı SoV relaksasyon, bu restore edici güçlerin yararlı etkilerini en yüksek düzeye çıkarmaya

yardımcı olur ve bu faktörler birlikte, normal SoV dolum paterninin, atriyal kontraksiyon yerine, daha çok erken diyastolde oluşmasını sağlar. Daha yavaş SoV relaksasyonu, normal restore edici güçlerin SoV dolum üzerindeki emme etkisini antagonize eder ve mitral kapak açılmasının gecikmesine, daha düşük erken transmitral gradyente ve SoV dolum paterninde bir şift oluşturarak, daha yüksek oranda atriyal kontraksiyonda doluma neden olur. Bu dolum paterni daha az istenen bir durumdur, özellikle de daha hızlı kalp hızlarında, çünkü daha kısa diyastolik dolum zamanı ventrikülün gevşemesine ve ortalama LA basıncını yükseltmeden optimal diyastol sonu hacme kadar dolmasına olanak tanımayarak, pulmoner konjesyona ve dispneye neden olabilir.

SoV relaksasyonu tamamlandıktan sonra, SoV dolumun geri kalanı daha “pasif” SoV özellikleri tarafından etkilenir. Bunlar, kollajen lifleri ve miyositleri ve miyokard kompliyansını etkileyen sarkomerik proteinler gibi temel kardiyak elementlerden ve perikardiyum ve SoV odacık kompliyansını etkileyen pulmoner hava yolu basıncı gibi dış elementlerden oluşur. Tüm kısımların toplu haldeki etkisi ekspanseyel diyastoli SoV basınç-hacim ilişkisi ile tanımlanır. Bu ilişki, relakse olmuş veya “pasif” sol ventrikülün, hacmi arttırmadan distandü olma yeteneğini tanımlar. SoV odacık kompliyansındaki bir azalma, normal bir SoV diyastol hacmi, atım hacmi ve kardiyak çıktıyı korumak için dolum basınçlarının artması gerektiği anlamına gelir⁶².

Sol ventrikül miyokard kompliyansı kardiyak interstisyel elementler ile bağlantılıdır. Bu elementler; kollajen-elastik yapılardan ve kardiyak miyositlerin birbirine bağlanmasına yardımcı olan ve miyositlere destek olan ağdan oluşur. Normalde destekleyici bu yapısal interstisyel elementler kalp kitlesinin % 5’inden daha azını oluşturur. Aerobik atletik antrenman sonucu kalp boyutunun büyümesi ile birlikte, kollajen miktarı, miyokard kitlesi ile orantılı olarak artar. Ama basınç aşırı yükünün indüklediği SoV hipertrofisi, SoV iskemi veya dilate kardiyomiyopati varlığında, anjiyotensin II veya aldosteron salınımı ortaya çıkar ve interstisyel elementlerde orantısız bir artışı stimüle eder. Kollajen konsantrasyonunun, miyosit hacminde benzer bir artış olmadan, iki veya üç kat artması diyastolik miyokard katılığında artış ile sonuçlanır. DKY’de görülen istirahat pasif katılığındaki artış sarkomerik proteinlerin anormal fosforilasyonuna da bağlı olabilir. SoV elastik rekoil

ile bağlantılı sürtünme güçlerine bağlı potansiyel enerjinin kaybı veya viskoelastik özellikler, belirgin kardiyak fibrozis mevcut değilse, ihmal edilebilecek kadar küçüktür.

Normal şartlar altında istirahat halinde diyastolik basıncın yaklaşık % 40'ı, çoğunlukla perikardiyuma bağlı olan, ekstrinsik kardiyak güçler tarafından oluşturulur. Aşırı kardiyak dolunun sınırlanmasındaki perikard etkisi ancak maksimum egzersiz sırasında veya akut kardiyak dilatasyon veya perikard hastalığı varlığında klinik olarak önemli hale gelir. Sol ventrikül odacık kompliyansı, artmış SoV hacmi ile birlikte azalır, bu azalmanın bir kısmı elastik interstisyel elementler üzerindeki artan gerilime bağlıdır. Benzer olarak pulmoner hava yolu basınçları, astımlı veya pozitif basınçlı ventilasyonun yapıldığı hastalarda görüldüğü gibi, ancak ve ancak belirgin şekilde yükselmişse intrakardiyak basınçlar, SoV dolumunu inhibe edecek veya kardiyak debiyi azaltacak kadar etkilenebilir.

30 milyon Amerikalı'da kan basıncının yüksek ($> 140/80$ mm Hg) olduğu tahmin edilmektedir. Bunların ancak % 30'u yeterli düzeyde tedavi almaktadır. Bu nedenle klinik uygulamalarda en sık karşılaşılan kalp anormalliği, SoV hipertrofisi ile birlikte beraber veya olmadan, hipertansiyona bağlı ortaya çıkmış SoV relaksasyonundaki bozulmadır. Bu hastaların bir bölümü azalmış SoV odacık kompliyansı ve artmış SoV basınçlarına dair klinik bulgu gösterir. İskemik kalp hastalığı olan hastalar da benzer şekilde, büyük çoğunluğunda SoV relaksasyon anormalliği saptanırken, sadece % 10 kadarında ortalama SoV basınçlarını anormal değerlere yükselten değişmiş kompliyans tespit edilir. Hipertrofik kardiyomyopatisi olan hastalar da anormal SoV relaksasyonuna sahiptir (bazen ciddi düzeyde) ama daha yüksek orandaki bir bölümü odacık kompliyansında bir azalma gösterir.

Dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda tipik olarak bozulmuş SoV relaksasyon ve azalmış odacık kompliyansı vardır. İlginç bir şekilde çoğu vakada SoV basınç-hacim ilişkisi sağa kayar (daha kompliyant) ama bu durum SoV hacmindeki artış ile bozulur, öyle ki dolun basınçları sıklıkla yükselmiştir. Daha nadir olarak ilgili odacığın kompliyansı ve dolun basınçları normaldir. Restriktif kardiyomyopatisinde de SoV relaksasyonu bozulmuştur. Ama bu bozukluğun en önde gelen bulgusu normal veya normale yakın SoV hacimlerinde SoV odacık kompliyansındaki ciddi azalmadır. Bu durum, diyastolik basınç-hacim ilişkisinde

sola doğru bir kaymayı gösterir. Konstriktif perikardit, ciddi şekilde değişmiş odacık kompliyansının varlığında SoV relaksasyonunun normal olabilmesi özelliği ile olağandışı bir durum sergiler.

İzole mitral veya aort yetersizliği olan hastalar sıklıkla SoV relaksasyon veya odacık kompliyansında çok az değişiklik gösterir. Sol ventrikül büyüdüğünde bu durum, ventrikülün eksantrik tipte hipertrofiye doğru remodeling yaptığına işaret eder, P-V ilişkisi sağa doğru kayar, kardiyak hacimdeki artışa rağmen dolum basınçları normal sınırlarda tutulmuştur. Mitral veya aort yetersizliğinde tespit edilen kardiyak kompliyansdaki belirgin azalma ağır akut yetersizlik veya ek ventrikül hastalığını düşündürür.

Diyastolik fonksiyonu birçok faktör etkilemesine rağmen, SoV relaksasyon ve odacık kompliyansı (sol atriyal basınç üzerindeki etkisi aracılığı ile) transmitral basınç gradyentinin ve SoV dolumunun ana belirleyicileridir. Belirli bir sol atriyal basınçta, daha yavaş SoV relaksasyonu daha geç mitral kapak açılması, azalmış erken diyastolik transmitral gradyent ve atriyal kontraksiyon sırasında meydana gelen dolum oranında kompensatuar bir artış ile sonuçlanır. Bunun tersine aynı hızdaki SoV relaksasyon için daha yüksek sol atriyal basınç, tam tersi etkiler yaratır.

Genç insanlarda SoV relaksasyonu hızlı, SoV restore edici güçler belirgindir ve SoV dolumun büyük bölümü (% 70-90) erken diyastolde olur. Yaşın ilerlemesi ile birlikte SoV relaksasyon, sistolik kan basıncı ve SoV kitlesindeki artışla beraber yavaşlar ve atriyal kontraksiyon sırasında meydana gelen dolumun oranı artarak 65 yaşlarında tipik olarak % 30-40' a ulaşır. Egzersiz sırasında SoV relaksasyon daha hızlı hale gelir ve PR intervali kısalır. Bu değişiklikler daha hızlı kalp hızlarında diyastolik dolum zamanındaki azalmayı azaltarak, erken ve geç diyastolik dolum arasındaki ayrımın korunmasına yardımcı olur. SoA basıncı, normal kalpte belirgin şekilde yükselmez⁶².

Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi

Diyastolik doluş paterninin (veya diyastolik disfonksiyonun) evrelendirilmesi birkaç parametreye dayanır. Hepsinde olmasa da çoğu kardiyak hastalıkta ilk diyastolik anormallik, bozulmuş gevşeme (relaksasyon) dir. Hastalığın ilerlemesi ve SoA basınçta hafif-orta bir artma ile birlikte, mitral içakım hızı, normal doluş

paternine benzer bir görüntü almaktadır (psödonormalizasyon). SoV kompliyansında daha ileri azalma ve SoA basıncında artma ile, diyastolik doluş restriktif hale gelir. Restriktif doluş gösteren hastaların çoğu semptomatiktir ve restriktif dönüş tedavi ile geri döndürülemeyecek durumdaysa kötü bir prognoza sahiptir. Bununla birlikte, restriktif doluş geri-dönüşsüz olabilir ve diyastolik kalp yetersizliğinin son safhasını temsil ediyor olabilir. Bu nedenle diyastolik disfonksiyon diyastolik doluş paternine göre evrelendirilebilir.

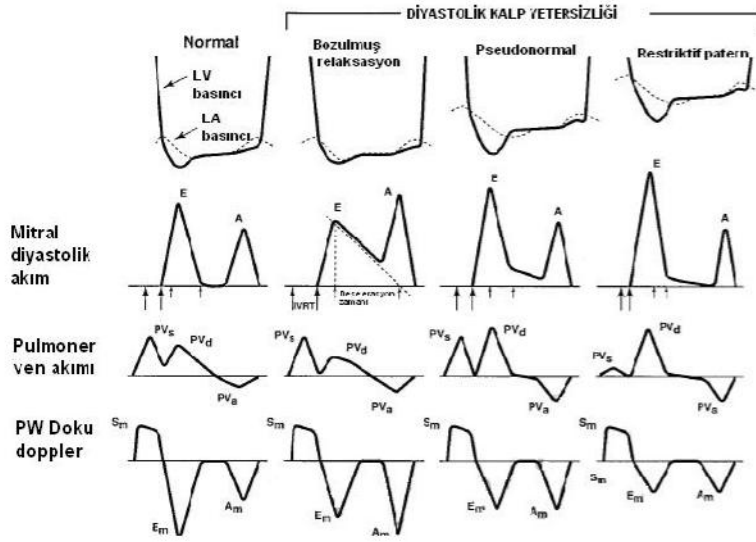
Evre 1 (Hafif disfonksiyon) = Normal doluş basıncı ile bozulmuş gevşeme

Evre 2 (Orta disfonksiyon) = Psödonormalize mitral içakım paterni

Evre 3 (Ciddi geri-dönüşlü disfonksiyon) = Geri-dönüşlü restriktif (yüksek doluş basıncı)

Evre 4 (Ciddi geri-dönüşsüz disfonksiyon) = Geri-dönüşsüz restriktif (yüksek doluş basıncı)

	Normal	Evre I	Evre II	Evre III
Sol ventrikül relaksasyonu	Normal	Bozulmuş	Bozulmuş	Bozulmuş
Sol ventrikül kompliyansı	Normal	Normal veya ↓	↓↓	↓↓↓
Atriyal basınç	Normal	Normal veya ↑	↑↑	↑↑↑



Şekil 5. Diyastolik disfonksiyon evreleri. E: erken LV dolum dalgası, A: atriyal kontraksiyon ile oluşan LV dolum dalgası, IVRZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, PVs: pulmoner ven sistolik dalga, PVD: pulmoner ven diyastolik dalga, PVA: atriyal kontraksiyon ile oluşan pulmoner ven ters akım dalga, Sm: sistolik myokardiyal dalga, Em: erken diyastolik myokardiyal dalga, Am: atriyal kontraksiyon ile LV dolusu sırasındaki myokardiyal dalga; LV: Sol ventrikul, LA: Sol atriyum.

Global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akım aralıklı dalga Doppler hızları henüz değişmemişken, DDG ile bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilmektedir. Ölçümlerde lateral anulusun septal anulus ile birlikte değerlendirilmesi önerilir. Diyastolik disfonksiyon en önce septumu etkilemektedir. Erken diyastolik anuler hız yaşla birlikte azalır. 60 yaşından sonra $E'/A' < 1$ olmaktadır. Bu geçiş septumda daha erken olarak 40-50 yaşlarında gerçekleşir. Mitral akım aralıklı dalga Doppler'de olduğu gibi, gevşeme bozukluğunda E' azalır, $E'/A' < 1$, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRZ) ve E' deselerasyon zamanı uzar. E' hızı diyastolik disfonksiyonun ilerlemesi ile mitral E hızında olduğu gibi normalize olmaz; giderek azalır. Restriktif doluş örneğinde E' hızı daha da azalmış olarak ölçülür.

Diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde geleneksel olarak mitral içakımın aralıklı dalga Doppler incelemesi kullanılır. Ancak geleneksel aralıklı dalga

Doppler tekniği ön yük değişikliklerinden etkilenir. Ayrıca psödonormalizasyon durumunda E dalga hızı artmaktadır, bu durumda pulmoner venöz akımların incelenmesi faydalı olabilir ancak her olguda net elde edilemez. Yine valsalva manevrası ayırım için başvurulacak yöntemlerdendir ancak her hastada uygun değildir. DDG ile ölçülen erken diyastolik annular hızlar ise özellikle sol ventrikül disfonksiyonlu olgularda önyük değişikliklerinden daha az etkilenmektedir⁶³.

Normal Diyastolik Doluş Paterni

Normal genç bireylerde, normal miyokardiyal gevşemeden dolayı SoV elastik tepmesi zindedir; bu nedenle doluşun çoğu erken diyastolde tamamlanır. Böylece E/A genellikle $\geq 1,5$, $DZ = 160-240$ msn (septal), $E' \geq 10$ cm/s' dir. Normal miyokardiyal gevşeme ile mitral anulusun longitudinal diyastolik hız paterni normal mitral içakım paternine benzer: $E' > A'$ olur. Lateral anulus hızı daima septal hızdan yüksektir. E' sağlıklı kişilerde egzersiz ile birlikte artar bu nedenle E/E' istirahat ve egzersiz sırasında benzer sonuçlar verir (normali < 8). Yaşlanmayla birlikte miyokardiyal gevşemede tedrici bir azalma olur, aynı şekilde elastik tepme kuvvetinde de olur ve SoV basınçlarında daha yavaş bir azalma izlenir. Doluş yavaşlar ve evre 1 disfonksiyona benzer bir patern ortaya çıkabilir. Kabaca 65 yaşlarında E hızı A hızına yaklaşır ve daha yaşlı kişilerde (70 yaş üzeri) E/A oranı sıklıkla 1'in altındadır. E'/A' oranının tersine dönmesi E/A oranına göre yaklaşık olarak 10-15 yıl daha erken oluşur. Kardiyovasküler hastalık öyküsü veya anormal 2D ekokardiyografi bulgusu olmayan 1012 hastada tüm diyastolik fonksiyon parametrelerinin yaşla birlikte değiştii gösterilmiştir⁶⁴.

Evre 1 Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik doluşun erken anormalliği anormal miyokardiyal gevşemedir. Anormal gevşemeye neden olan tipik kardiyak durumlar, SoV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi veya enfarktüs ve yaşlanmadır. Bu diyastolik disfonksiyon evresinde, doluş basıncını artırmadan normal doluşu muhafaza edebilmek için yeterli diyastolik doluş süresi kritik öneme sahiptir. SoA basıncı normal kaldığı sürece, SoV ve SoA arasındaki basınç çaprazlaşması gecikir ve erken transmitral basınç gradyenti azalır. Sonuç olarak, IVRZ uzamıştır, mitral E

hızı azalırken A hızı artmıştır ve E/A hızı 1'in altına inmiştir. Bu paterne sahip hastaların çoğunda E/E' oranı 8'in altındadır. E/A 1'in altında iken E/E' değerinin 15 üzerinde olması doluş basınçlarının arttığına işaret eder ve evre Ia diyastolik disfonksiyon tabiri kullanılabilir.

Evre II Diyastolik Disfonksiyon

Bu evreye aynı zamanda 'psödonormalize mitral akım doluş örneği' denilmektedir ve orta derecede diyastolik disfonksiyonu temsil eder. Diyastolik fonksiyon kötüleştikçe, mitral içakım paterni E/A oranının 1 ila 1.5 ve DZ'nin normal (160-240 msn) olduğu normal diyastolik doluş paternine benzemeye başlar. Bu gecikmiş miyokardiyal gevşemenin üzerine süperimpoze olan orta derecede artmış SoA basıncının sonucudur. Psödonormal paterni gerçek normal paternden ayırt etmek için birkaç yöntem vardır:

1. Miyokardiyal gevşeme bozulduğu için E' sıklıkla 7'nin altındadır.
2. Hastayı oturtturarak veya Valsalva manevrası yaptırarak önyükde azalma sağlanır ve maskelenmiş olan bozuk SoV gevşemesi açığa çıkartılabilir. E/A oranı 0.5'den fazla düşer. A dalgası yükselirse bu pozitif bulgu anlamına gelir.
3. Kısa PR durumu yoksa mitral A dalgasının süresinde kısalma beklenir.
4. Pulmoner ven dalga hızlarında $S/D \leq 1$ olur.
5. M-mod ile renkli mitral içakım örneklemede akım ilerleme hızında azalma (< 45 cm/sn) görülür.

Evre III ve IV Diyastolik Disfonksiyon

Ciddi diyastolik disfonksiyon, aynı zamanda 'restriktif doluş' olarak da adlandırılmaktadır ve azalmış SoV kompliyansı ve belirgin şekilde artmış SoA basıncının eşlik ettiği herhangi bir kardiyak anomali veya anormalliklerin kombinasyonu sonucu gelişebilir. Dekompanse konjestif kalp yetmezliği, ileri restriktif kardiyomiyopati, şiddetli koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği, ve restriktif perikardit örnek olarak verilebilir. Daha az kompliyansa sahip bir

SoV'e erken hızlı diyastolik doluş, erken SoV diyastolik basıncında hızlı bir artışa neden olur ve SoV ile SoA basınçları hızla eşitlenerek kısalmış deselerasyon zamanı ortaya çıkarır. Atriyal kontraksiyonlar SoA basıncını artırır, ancak SoV basınçları çok daha hızlı arttığından dolayı A hız ve süresi kısalmıştır.

SoV diyastolik basıncı belirgin bir şekilde artınca, mid-diyastolde veya atriyal relaksasyon ile diyastolik mitral yetersizliği oluşabilir. Bu nedenle ciddi diyastolik disfonksiyonun olduğu restriktif doluş artmış E hızı, azalmış A hızı ($\ll E$), E/A oranı > 2 , azalmış DZ (< 160 msn) ve IVRZ (< 70 msn) ile karakterizedir.

Restriktif doluş örneği gösteren hastalarda miyokardiyal gevşeme bozulmuş olduğundan, mitral anulus E' hızı azalmıştır (7 cm/sn). E/E' sıklıkla 15'in üzerindedir. Valsalva manevrası ile restriktif doluş paterni evre I veya II paternine benziyorsa, bu yüksek doluş basınçlarının geri dönüşlü olabileceğini gösterir (evre III disfonksiyon). Bununla birlikte Valsalva manevrasından etkilenme olmuyorsa dahi, geri-dönüşlülük dışlanamaz çünkü manevra yeterince yapılmıyor olabilir veya doluş basınçları manevradan etkilenmeyecek kadar yüksek olabilir.

Miyokard performans indeksi

Miyokard performans indeksi (MPI), kardiyak zaman aralıkları kullanılarak elde edilen sayısal bir değerdir. Bu sayısal değer izovolemik kasılma zamanı (İKZ) ve izovolemik gevşeme zamanı (İGZ) toplamının, ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile elde edilir ve her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilir. Miyokard performans indeksi, primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sistolik ve diyastolik miyokard performansını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak keşfedilmiştir. Kalp hızı değişikliklerinden bağımsız gibi gözükse MPI, farklı klinik durumlarda prognostik değere sahiptir⁶⁵.

Diyastolik Fonksiyon Değerlendirmesinin Klinik Uygulamaları

Ekokardiyografik olarak diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, ekokardiyografik muayenenin ayrılmaz parçası olmalıdır ve uygulama alanları aşağıda sıralanmıştır;

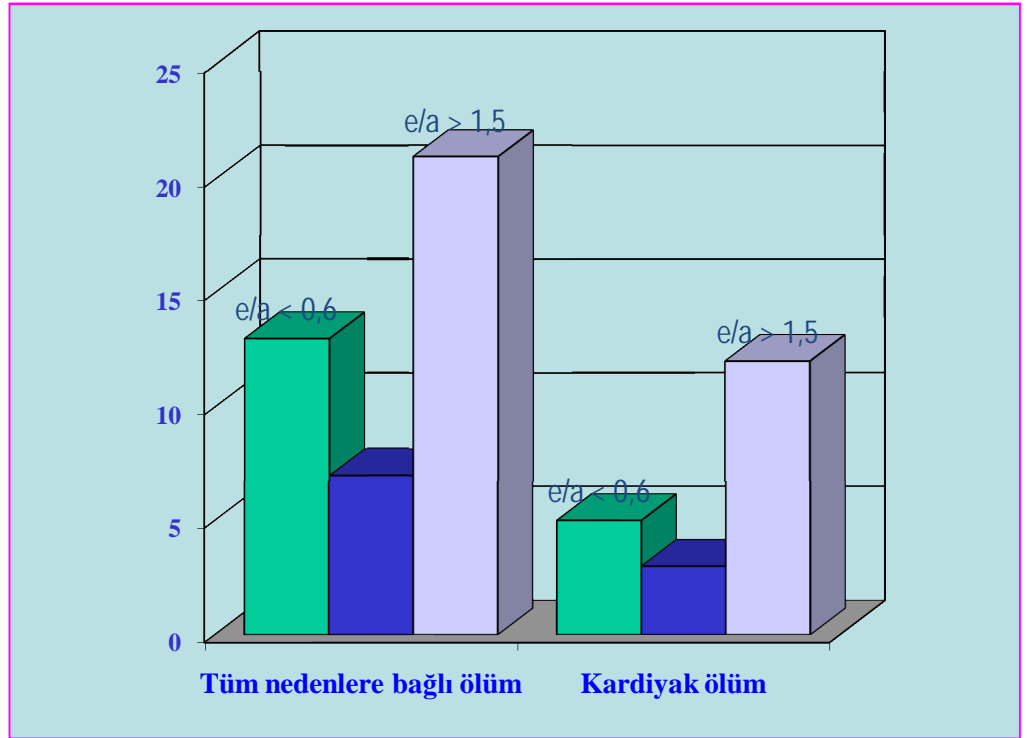
1. İstirahat ve egzersiz sırasında doluş basınçlarının tahmin edilmesi: Azalmış sistolik fonksiyona sahip (EF $< \% 35$) hastalarda mitral içakım E/A oranının < 1.5 ve DZ < 140 msn olması artmış doluş basınçlarını

gösterir. Bununla birlikte normal EF ve diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda bu parametreler doluş basınçları ile iyi bir korelasyon göstermemektedir. EF'nin her seviyesi için E/E' oranı doluş basınçlarını tahmin etmek için en iyi parametredir. E/E' > 15 ise pulmoner kapiller kama basıncı (PKKB) ≥ 20 mm Hg'dir ve E/E' < 8 ise PKKB normaldir. E/E' değerinin 8 ile 15 arasında olduğu zamanlarda, pulmoner ven, akım süresi, Valsalva manevrası PKKB'nin hesaplanmasında yardımcı olabilir. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların önemli bir alt grubunda, PKKB istirahatte normaldir ancak efor ile artarak efor dispnesine yol açar. Egzersiz ile mitral içakım ve anuluz hızlarını kaydederek PKKB değerlerini tahmin etmek de uygun ve güvenilir bir yöntemdir. Diyastolik disfonksiyon , genellikle efor ile indüklenen yüksek doluş basınçları için bir ön koşuldur. Bu hastalar kardiyak debiyi artmış doluş basınçları pahasına artırır. Bu durumda, mitral E dalga hızı artarken E' annulus hızı artmaz ve E/E' oranında artış olur.

2. Diyastolik kalp yetmezliği, kardiyomiyopatiler ve konstriktif perikardit tanısı: Diyastolik doluş paterninin ve doluş basınçlarının bilinmesi klinikde özellikle EF normal iken sıklıkla atlanan veya şüphelenilmeyen kardiyak hastalıkların tespit edilmesinde yardımcı olabilir. Normal EF ve diyastolik kalp yetmezliği bulunan hastalar büyük SoA hacmine, bozulmuş gevşeme kanıtına ve artmış doluş basınçlarına sahiptir. Çeşitli raporlarda DDG ile miyokardiyal gevşemenin incelenmesinin aşık fenotipik manifestasyon öncesinde bile kardiyomiyopati çeşitlerinin (hipertrofik kardiyomiyopati, Fabri hastalığı, ve amiloidoz) farkına varılmasına yardımcı olduğunu göstermiştir. Konstriktif perikardit tanısı ise ekokardiyografik diyastolik parametrelerin ve DDG ile çok daha kolay tanınabilir hale gelmiştir.

3. Prognoz: Diyastolik ekokardiyografik parametreler E, E/A, DZ, E/E' ve SoA hacminin çeşitli durumlar için güçlü prognostik belirteçler olduğu gösterilmiştir. Asemptomatik hastalarda bile diyastolik disfonksiyon varlığı, kötü bir klinik seyre işaret eder.

Diyastolik doluşun çeşitli faktörlerden etkilenmesine rağmen, değişikliğin veya ilerlemin doğrultusu, bilinen kalp hastalığı olanlarda öngörülebilir. Bu nedenle diyastolik doluş paterninin değerlendirilmesi SoV doluş basınçlarının, kompliyanstn ve gevşemenin tahmin edilebilmesine ve optimal tedavi stratejilerinin belirlenmesine yardımcı olur.



Şekil 6. Strong Heart Study verilerine göre transmitral e/a oranı ile tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyak ölüm arasındaki ilişkiye dair mortalite sonuçları ⁶⁶.

2.7. Diyastolik Kalp Yetersizliği

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kalp yetersizliği hastalarının % 40'ında korunmuş veya minimal deprese olmuştur. Diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin bu fenotipi için esas nedenlerden biridir. Azalmış EF ile olan kalp yetersizliğinin (AEFKY) aksine, diyastolik kalp yetersizliğinin (DKY) prevalansı artmaktadır⁶⁷. DKY hastaları daha yaşlıdır ve kadın cinsiyet sistolik kalp yetersizliği (SKY) vakalarına göre daha fazladır. DKY hastalarında altta yatan başlıca hastalık hipertansiyondur⁶⁸.

Son raporlara göre DKY ve SKY arasında sağkalım farkı yoktur ve istatistiksel olarak anlamlı çıktığı çalışmalarda bile minimaldir. Son 2 dekatta, SKY prognozu iyileştirilirken, DKY için aynı durum söz konusu değildir⁶⁷.

DKY sosyal yüküne rağmen, kavramsal karmaşa devam etmektedir. SoV diyastolik disfonksiyonu, DKY'ye spesifik değildir. SoV sistolik disfonksiyonu bazı DKY hastalarında da görülebilmekle birlikte bu tutarsızlık hangi sistolik fonksiyon indeksi kullanıldığına bağlıdır⁶⁹.

Korunmuş EF ile olan kalp yetersizliği (KEFKY) hastalarında SoV gevşeme ve sertlik (stiffness) anormalliği bulunur. Kawaguchi ve ark. SoV sertlik indeksini KEFKY hastalarında anormal saptamıştır. Hipertansiyonu olan KEFKY deneysel hayvan modellerinde SoV gevşeme anormalliği kompensatuar hipertrofik safhada izlenirken, miyokardiyal sertlik gevşeme anormalliğinde ilerleme olmaksızın aşikar KY'ne yol açtığı gösterilmiştir. Bu sonuç SoV gevşeme bozukluğunun diyastolik disfonksiyonun erken bir belirtisi olduğunu ve SoV sertliğinin ise asemptomatik diyastolik disfonksiyondan KEFKY'ye geçişte çok önemli rol oynadığını düşündürmektedir⁷⁰.

SoV sertliğinin nedenlerinden biri interstisyel fibrozisdir. Ekstraselüler matriksdeki bu değişiklikler, otkrin, parakrin ve endokrin faktörlerle indüklenir. Diğer bir nedense miyosit hipertrofisi ve sertliğidir. Basınç yüklenmesi sonucu duvar stresindeki artışı önlemek için kompensatuar hipertrofi meydana gelir, ancak bunu takiben aşırı hipertrofi olması KEFKY'ye geçişi başlatır. Kalsinörin kompensatuar hipertrofiye aracılık ederken, renin-anjiyotensin ve endotelin sistemleri aşırı hipertrofiye yol açar⁷¹.

SoV dilatasyonu duvar stresini ve mitral yetersizliğini artırır, mitral anülüs ve kordlar dilate olur ve bu durum AEFKY hastalarında kötü prognosis ile ilişkilidir. Bununla birlikte, SoV dilatasyonu Frank-Starling mekanizması ile atım hacmini korumak için kompensatuar bir mekanizma ile gelişmiş olabilir. Bu varsayım, AEFKY hastalarında SoV dilatasyonu önlemek veya yavaşlatmak için cerrahi veya farmakolojik yaklaşımların klinik fayda sağlamadığını gözlemiyle kısmen desteklenmektedir. AEFKY'nin KEFKY sol ventrikül dilatasyonu ile karakterize değildir, bu durum KEFKY'de daha fazla miyosit sertliği ile kısmen açıklanmaktadır⁷². Öte yandan, KEFKY'de kronik dekompanse halden akut dekompanse KY'ne geçişte pulmoner arter diyastolik basıncında daha fazla ve hızlı artış da bunu açıklamaktadır. SoV boşluk boyutunun dilate olamaması, atım hacmindeki artışı sınırlar ve egzersiz sırasında SoV doluş basınçlarında aşırı artışı indükleyerek efor dispnesinin ve egzersiz intoleransının ortaya çıkmasına neden olur. SoV dilatasyonunun olmaması KEFKY'nin patogenetik bir karakteristiğidir ve kötü prognosis risk faktörünün olmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır.

Kesitsel toplum çalışmalarında DKY için bağımsız risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, obezite, korunmuş EF'ye sahip hipertansif hastalarda ilerleyici diyastolik disfonksiyon ve renal yetersizlik olarak ortaya konulmuştur⁷³. KEFKY bir kez oluştuktan sonra, klinik seyri yaş, renal yetersizlik, anemi, ve diyabetes mellitus ile aggrave olmaktadır^{74,75}. KEFKY, kardiyak disfonksiyon temelinde sistemik bir hastalık olarak algılanmalıdır. Anemi, renal yetersizlik ile ilişkilidir ve renal yetersizlik vasküler sertlik ile ilişkilidir^{74,75}. KEFKY prevalansı yaşlı ve kadın popülasyonda artmaktadır ve Redfield ve ark. yaşlanma ve kadın cinsiyetin artmış vasküler ve ventriküler diyastolik sertlik ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁷⁶. Vasküler sertlik, bozulmuş egzersiz toleransı ile ilişkilidir. Böylece, KEFKY diyastolik disfonksiyon ve vasküler sertliğin kombinasyonu olarak karakterize edilebilir. Artmış vücut kütle indeksi KEFKY için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen, düşük indekse sahip hastalarda prognosis kötüdür ve nedenleri anlaşılabilmiş değildir⁷⁴.

KEFKY hastaları AEFKY hastaları ile karşılaştırıldığında daha yaşlı, daha obez ve çoğu kadın cinsiyete sahiptir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet ve atriyal fibrilasyon öyküsü daha sıktır⁷⁷.

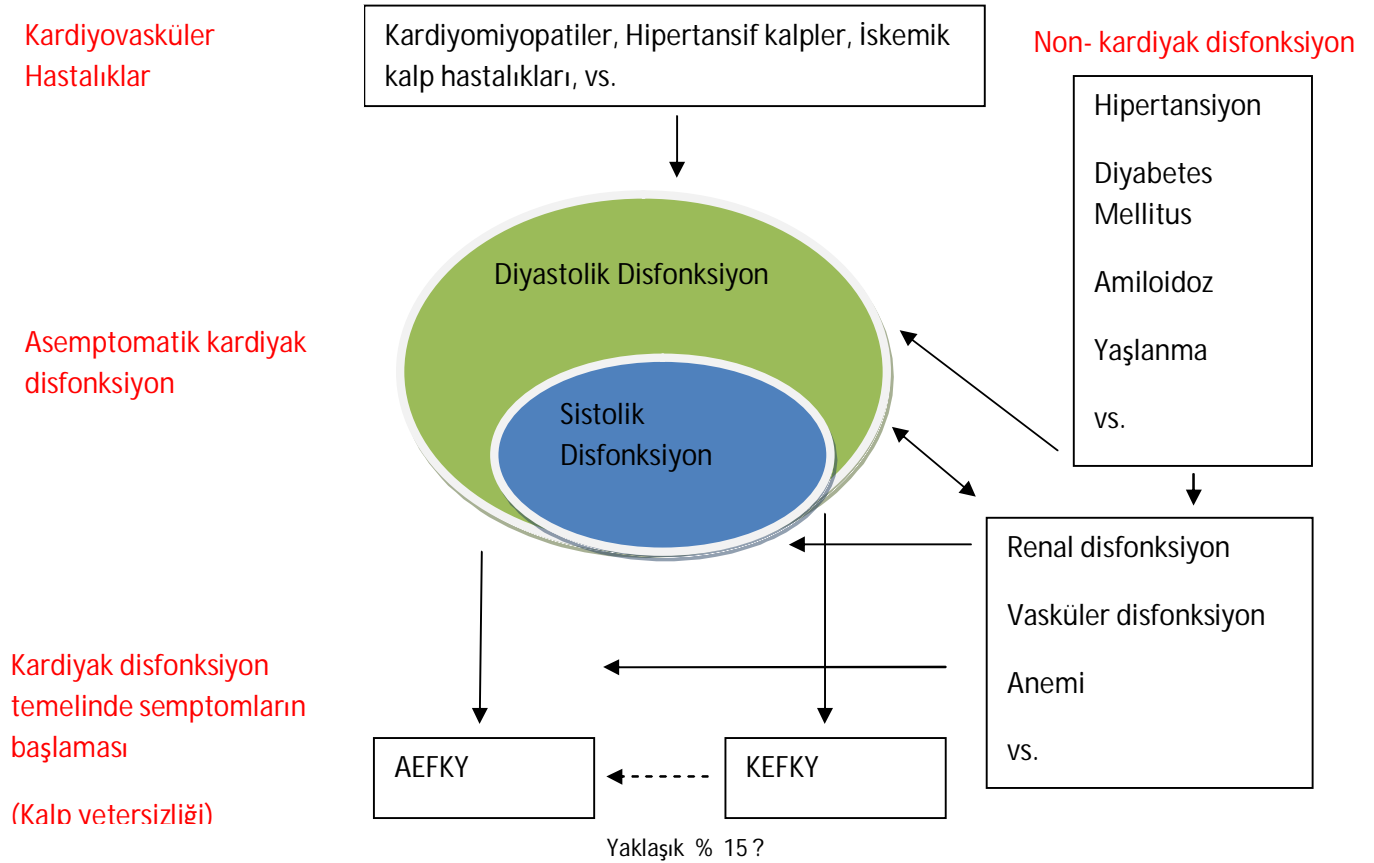
Özellikler	KEFY (n=2167)	AEFKY (n=2429)	p
Ortalama yaş	74.4	71.7	< 0.001
Erkek cinsiyet	% 44.3	% 65.4	< 0.001
VKİ > 30	% 41.4	% 35.5	0.002
Hipertansiyon	% 62.7	% 48	< 0.001
KAH	% 52.9	% 63.7	< 0.001
Diyabet	% 33.1	% 34.3	0.61
Atriyal fibrilasyon	% 41.3	% 28.5	< 0.001

Tablo 2. EF'ye göre sınıflandırılan kalp yetersizliği epidemiyolojisi ⁷⁷. VKİ- Vücut kütle indeksi; KAH- Koroner arter hastalığı; EF- Ejeksiyon fraksiyonu

Kalp yetersizliği bir klinik sendromdur ve akut veya kronik şekilde kendini gösterebilir. Akut dispne ve/veya konjesyon başlangıcı sıklıkla hastaneye yatış ihtiyacına neden olur. Efor dispnesi, paroksizmal noktürnal dispne, ortopne veya yorgunluk gibi daha kronik semptomlar özellikle ayaktan hastalarda bazen KY'nin tek özelliği olabilir ve herhangi bir KY tipine özgül değildir.

KY semptom ve bulguları, artmış SoV doluş basıncı ve/veya düşük kardiyak debi sonucu ortaya çıkar. Düşük kardiyak debi, yetersiz boşalma sonucu olabileceği gibi diyastolik disfonksiyonda olduğu gibi bozulmuş ventriküler doluş sonucu da olabilir. Bu nedenle, AEFKY ve KEFKY'nin klinik prezentasyonu üçüncü kalp sesi, artmış boyun venöz dolgunluğu ve pulmoner konjesyon bulguları açısından benzerlik taşırlar ve eskiden bu bulgular SoV sistolik disfonksiyonuna özgül düşünülürdü ancak aynı zamanda diyastolik disfonksiyon hastalarında da bulunur. Hepsi aynı ölçüde olmasa da KY tanısı klasik semptom ve bulgular nedenli değildir ⁶.

Brain natriüretik peptid (BNP) ve öncü maddesi (NT-proBNP), volüm veya basınç yüklenmesine yanıt olarak kardiyomiyositler tarafından üretilir ve oldukça duyarlı belirteçlerdir. Öyle ki normal düzeylerde olduklarında KY pek olası değildir ⁷⁹. Özgüllüğü aynı oranda iyi değildir çünkü kan düzeyleri yaş, vücut kütle indeksi, böbrek fonksiyonu gibi pek çok faktörden etkilenir ve çeşitli klinik durumlarda da yükselebilir. Bu nedenle çeşitli kılavuzlarda eşik değer değişmektedir ve düzeyler değerlendirilirken dikkatli olunmalı ve klinik durumlar ilişkilendirilmelidir ⁷⁶.



Şekil 7. Kardiyovasküler hastalıklardan kalp yetersizliğine geçişin şematik gösterimi. Kardiyovasküler hastalıklar diyastolik disfonksiyona neden olur. Sistolik disfonksiyon her zaman bulunmaz; en azından, diyastolik disfonksiyon olmadan sistolik disfonksiyonun oluşması günlük pratikte pek muhtemel değildir. Kardiyak disfonksiyonu olan bazı hastalar kalp yetersizliği semptomları gösterebilir. Diğer organların disfonksiyonu kardiyovasküler hastalıkların ve kalp yetersizliği semptomlarının başlangıcına katkıda bulunur. Kardiyak ve diğer organ disfonksiyonları arasındaki ilişki halen açıklanmaya muhtaçtır. KEFKY hastalarının küçük bir miktarı ileride AEFKY geliştirecektir ⁷⁸.

KEFKY, belirgin morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, hastalar ekokardiyografik inceleme ve semptom ve bulguların kötüleşmesini değerlendirmek için düzenli tıbbi kontrollerini yaptırmalıdır. Sistolik disfonksiyon gelişmesi durumunda uygun tedaviye geçilmelidir. Kardiyovasküler risk faktörleri tespit ve tedavi edilmelidir. Hızlı ve beklenmeyen bozulmaların farkına hemen varılmalıdır.

AEFKY hastalarında beta-blokörler, ACE-inhibitörleri ve spironolaktonun prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir ⁸⁰. Aksine KEFKY hastalarında sağkalımı iyileştirdiği gösterilen herhangi bir tedaviye ait yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Dört randomize klinik çalışma KEFKY hastalarında çeşitli ilaç tedavilerinin etkisini araştırmıştır: DIG-CHF, PEP-CHF, CHARM-Preserved ve I-Preserve. Tüm çalışmalar, hastane yatış ve mortaliteden oluşan birleşik son noktada azalmanın gösterilmesi açısından başarısız olmuştur. Bununla birlikte, bu çalışmaları tasarımındaki bazı bakış açıları kısmen negatif sonuçları açıklayabilir.

Öte yandan, belirleyici son noktaları kullanan gözlemsel veri ve çalışmalar KEFKY hastalarının kan basıncındaki akut yükselmeleri, taşikardiyi, AF'yi ve iskemiyi iyi tolere edemediğini önermektedir. Bu nedenle, kan basıncını düşürmeye, taşikardiden kaçınmaya ve iskemiyi rahatlatmaya yönelik tedaviler diyastolik gevşemeyi iyileştirebilir ⁸¹.

Beta-blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, ve ADE inhibitörleri diyastolik kalp yetersizliği için en sık kullanılan ajanlardır. Diüretikler konjesyon ve ödemin rahatlatılması için uygun tedavilerdir. Bununla birlikte, aşırı diürez sonucu intravasküler volüm açığı ve sonrasında hipotansiyon ve prerenal azotemiye yol açmamasına dikkat edilmelidir.

Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, ana semptom efor dispnesidir. Hipertansiyonu veya SoV hipertrofisi olan çoğu yaşlı hastada bozulmuş diyastolik fonksiyona ait Doppler ekokardiyografi kanıtı vardır ancak istirahat sırasında herhangi kalp yetersizliği semptomu taşımazlar. İstirahatte benzer diyastolik fonksiyonları olan hastalarda , egzersiz süresince diyastolik fonksiyonda çok geniş yelpazede değişiklikler olabilir. Bu durumda, diyastolik fonksiyonu stres veya provokasyon sonrası semptomlar ile birlikte değerlendirmek önemlidir. SoV dolum paterninin efor sırasında bozulduğunun gösterilmesi diyastolik fonksiyonel anormalliğin sınıflandırılmasına yardımcı olur. Genel olarak, aşırı taşikardiden kaçınılmalıdır. ADE inhibitörleri ve ARB'ler bu evrede diyastolik bozukluğun ilerlemesinin azaltılmasına muhtemelen yardımcı olmaktadır.

Evre 2 veya 3 diyastolik disfonksiyonu (anormal relaksasyon ve artmış dolum basınçları) olan hastalarda, artmış dolum basınçları nedeniyle diüretiklerin eklenmesi düşünülmelidir. ADE inhibitörleri veya ARB'ler ile yeterli nörohormonal

modülasyon, hastalık sürecinin daha ileriye gitmesini önlemek için devam edilmelidir. Restriktif dolum paterni (evre 3 diyastolik disfonksiyon) aynı zamanda daha kötü fonksiyonel sınıf, azalmış egzersiz toleransı ve en kötü prognozla ilişkilidir. Sol ventrikül doluşunun önemli kısmı erken diyastolde gerçekleştiğinden, diyastolik dolum süresini bir beta-blokör ile uzatmak, kalp hızı ile uyumlu şekilde kardiyak debiyi de azaltacağından faydalı olmayabilir hatta zararlı olabilir. Önyükü azaltmak için diüretik dozunun artırılması gerekebilir.

Evre 4 diyastolik disfonksiyonda, ek tedaviler ve kardiyak transplantasyon gibi farmakolojik olmayan tedaviler düşünülmelidir. Bu karar için, kardiyak fonksiyonun sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ile birlikte sık tekrarlarla değerlendirilmesi gerekir⁴⁸.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2011 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, 18-60 yaş arası ve ekokardiyografik görüntüleme ve ölçümler için yeterli ekojeniteye sahip 21 hasta ve 21 kontrol grubu hastası bilgilendirilmiş onayı da alınarak dahil edilmiştir. Hastaların semptomları, fizik muayeneleri ve demografik özellikleri kaydedilmiş ve rutin kan tetkikleri ile birlikte açlık kan şekeri, açlık lipid profili, ürik asid, ortalama trombosit hacmi, yüksek duyarlıklı CRP, mikroalbümin değerleri kaydedilmiştir.

Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme 1.5-4.0 MHz transdüser sistemine sahip Vivid 7 ultrason sistemi (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört ve beş boşluk pencerelerinden yapıldı. Tüm hastalarda standart 2 boyutlu ekokardiyografi, renkli Doppler inceleme, sürekli ve kesintili Doppler akımları ile mitral anulusun doku Doppler ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler normal solunum sırasında alındı ve görüntüler dijital ortamda 3 kardiyak siklusa fazla olacak şekilde kaydedildi. Sol ventrikülün septum ve arka duvar kalınlığı, sistol ve diyastol sonu çapları parasternal uzun aks penceresinden ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı.

Standart Doppler Akımları

Kesintili Doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına akıma paralel olarak ($<20^\circ$) yerleştirilip, mitral akım trasesi elde edilerek erken mitral tepe akım hızı (E), geç mitral akım hızı (A), E/A oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (DZ) elde edildi. Deselerasyon zamanını ölçmek için E akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. İVGZ ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra transdüser sol ventrikül çıkış yoluna doğru

yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek İVGZ bulundu.

Doku Doppler ekokardiyografi (DDE)

Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Sırasıyla septal ve lateral duvarların anulus hizasında erken diyastolik tepe (Em), geç diyastolik tepe (Am) ve sistolik akım tepe (Sm) hızları ölçüldü.

Diyastolik disfonksiyon kriterleri

Konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi bulgularına göre diyastolik disfonksiyon evreleri sınıflandırıldı.

Evre 1; Bozulmuş relaksasyon: Mitral E/A oranı <1 , DZ >240 ms ve İVGZ ≥ 100 ms ve Valsalva ile E/A oranı <0.5 olması, E'/A' <1 olması

Evre 2; Psödonormal: Mitral E/A oranı = 0.8-1.5, DZ =160 - 240 ms ve İVGZ <100 ms ve Valsalva ile E/A oranının $\geq 50\%$ azalması. E'/A' <1 olması

Evre 3; Restriktif dolum: Mitral E/A oranı ≥ 2 , DZ <160 ms ve İVGZ ≤ 60 ms ve Valsalva ile E/A oranının ≥ 0.5 olması E'/A' <1 olması

Doku Doppler ile septal Em <8 cm/s veya lateral Em <10 cm/s olması da diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildi.

Çımadan Dışlanma Kriterleri:

1. Dokümanente koroner arter hastalığı
2. Hemodiyaliz gereksinimi duyan kronik böbrek yetmezliği
3. Obezite (VKİ >30)
4. Aort darlığı
5. Ciddi kapak hastalığı
6. Miyokard hastalıkları
7. Endomiyokard hastalıkları
8. Depo hastalıkları
9. Perikard hastalıkları
10. Anti-oksidan kullanımı

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yaş, cins, risk faktörleri, antioksidan kullanımı) verileri kaydedildi. Hastalardan rutin kardiyolojik muayene sonrasında tam kan tetkiki, böbrek fonksiyonları, elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, lipid parametreleri, tiroid fonksiyon testleri, parametreleri rutin olarak çalışılmaktadır. Çalışmamıza rutin kan tetkikleri yapılan ve transtorasik ekokardiyografi incelemesi düşünülen hastaları dahil ettik. Hastalardan alınan rutin kanların serumundan 1 ml örnek alıp AOPP ve MDA düzeylerini ölçmeyi ve transtorasik ekokardiyografi incelemesi sırasında diyastolik fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan doku doppler indeksleri ile karşılaştırmayı hedefledik.

İstatistiksel hesaplamalar ve grafiklerin çiziminde istatistik paket programı SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, for windows 18.0) ile Microsoft Excel (for Windows 7) programları kullanılmıştır. Değerlendirmede Kruskal- Wallis varyans analizi, gruplar arasındaki farklılığı tespit etmek için kategorik verilerde Ki-Kare, sayısal verilerde Mann- Whitney U testi ve parametreler arasındaki korelasyonu belirlemek için ise Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

Plazma AOPP Düzeylerinin Tayini

Plazma AOPP ve MDA düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı' nda ve Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi' nde (GÜDAM) çalışılmış olup; gereken materyal Gazi Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenen (Proje kodu: 01/2009-28) çalışmalardan artan materyallerden temin edilmiştir.

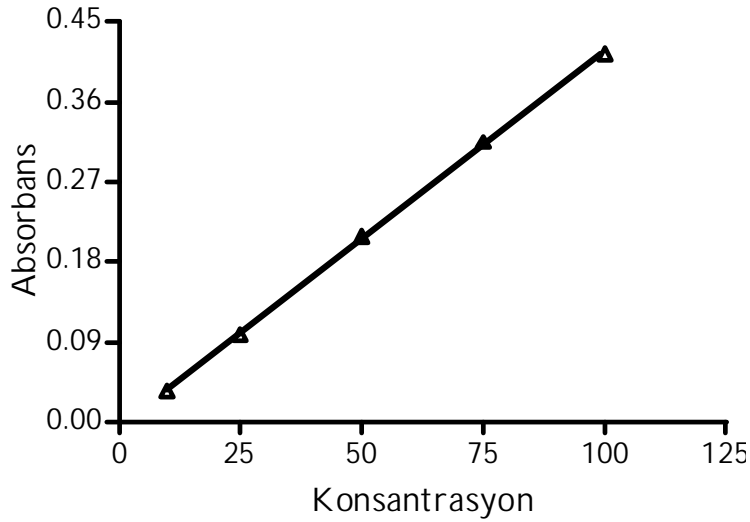
Plazma AOPP düzeyleri Witko-Sarsat ve ark.nın tanımladığı spektrofotometrik yöntemle ölçülmüştür.

Reaktifler:

- 1 PBS (fosfat tampon solüsyonu, pH: 7,4)
- 2 1.16 M KI (Potasyum İyodür)
- 3 Asetik asit % 100
- 4 Kloramin T (0 – 100 μ M arasındaki konsantrasyonlarda standart olarak hazırlandı).

Deneyin Yapılışı:

200 µl plazma 1:5 oranında fosfat tampon solüsyonu (PBS) ile dilue edildi. Üzerine 10 µl KI ve 20 µl asetik asit eklenerek numuneler vortekslendi ve 340 nm absorbansta PBS'ye karşı spektrofotometrik ölçüm yapıldı. 0 – 100 µM Kloramin T standartları numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart eğriden hesaplanarak µmol/L olarak verildi.(Şekil 8)



Şekil 8. Kloramin-T standart eğrisi

Plazma MDA Düzeylerinin Tayini

Plazma MDA düzeyleri tiyobarbitürik asit metodu ile çalışıldı¹¹⁰.

Reaktifler

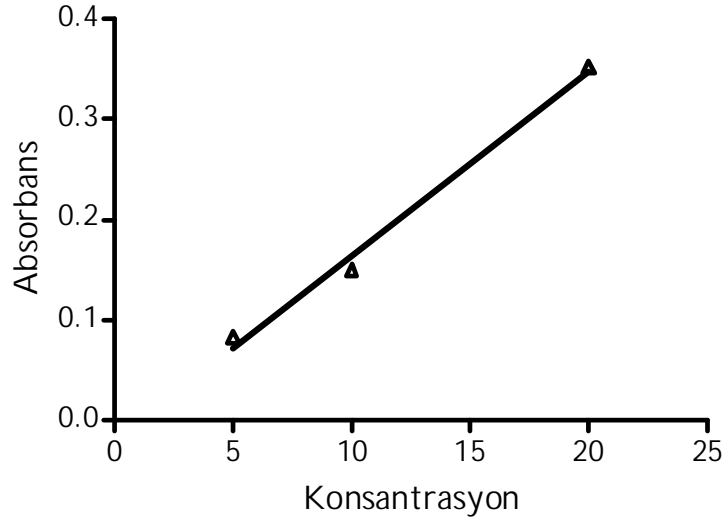
- 1 TCA: 200 g/L
- 2 TBA: 6,7 g/L
- 3 n-butanol

Deneyin Yapılışı:

0,5 ml plazma üzerine sırasıyla; 2,5 ml TCA ve 1 ml TBA eklenerek vortekslendi. Tüpler 30 dakika kaynatılıp, oda sıcaklığında soğutulduktan sonra, 4 ml n-butanol eklenerek santrifüj edilir. Santrifüj sonrası üst faz alınarak spektrofotometrede n-butanole karşı 532 nm'de okundu.

5-20 nmol/ml arasındaki standartlar, numune gibi çalışıldı. Sonuçlar standart

eğriden hesaplanarak nmol/ml olarak verildi. (Şekil 9)



Şekil 9. MDA standart eğrisi

4. BULGULAR

Çalışmamıza transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen ve diyastolik disfonksiyonu olmayan 21 hasta (% 50) ile diyastolik disfonksiyonu olduğu dökümente edilen 21 hasta (%50) dahil edildi.

	n	%
Kontrol	21	50
Vaka	21	50
Toplam	42	100,0

Tablo 3. Çalışmaya katılanların dağılımı

Kontrol ve vaka olarak gruplandırmadan bakıldığında cinsiyet dağılımı; çalışmaya katılanların % 42,8 'i erkek (n:18), % 57,2' si kadın (n:24) idi.

	n	%
Erkek	18	42,8
Kadın	24	57,2
Toplam	42	100,0

Tablo 4. Çalışmaya katılanların cinsiyet dağılımı

Kontrol ve vaka grupları olarak sınıflandırıldığında ise yaş dağılımı tablo 5' deki gibidir. Vaka grubundaki hastaların % 57,1'i erkek (n:12) iken, kontrol grubundaki hastaların % 61,5'i kadın (n:15) idi. Kontrol ve vaka grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,53$).

		Kontrol / Vaka						Toplam Sayı
		Vaka			Kontrol			
		Sayı	Sütun %	Satır %	Sayı	Sütun %	Satır %	
Cinsiyet	Erkek	12	57,1	66,6	6	28,5	33,3	18
	Kadın	9	42,9	37,5	15	61,5	62,5	24

Tablo 5. Kontrol ve vaka grupları arasındaki cinsiyet dağılımı

Kontrol ve vaka gruplarındaki yaş ortalaması tablo 6' daki gibidir. Kontrol ve vaka grupları arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi, vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan daha yüksekti ($p=0.003$). Kontrol grubunun yaş ortalaması 49 ± 8.84 iken, vaka grubunda ortalama yaş 39.7 ± 8.37 idi.

		yaş					
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
Grup	Hasta	39,71	8,37	42,00	23,00	53,00	30,00
	Kontrol	49,00	8,84	50,00	30,00	61,00	31,00

Tablo 6. Kontrol ve gruplarının yaş ortalaması

Kontrol ve vaka grubunun cinsiyetlere göre yaş ortalamaları tablo 7' deki gibidir. Cinsiyetlere göre bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel fark izlenmiştir.

				yaş					
				Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	Range
Grup	Hasta	cinsiyet	Erkek	41,70	8,00	43,00	23,00	53,00	30,00
			Kadın	37,91	8,65	36,00	23,00	49,00	26,00
Kontrol	cinsiyet		Erkek	49,63	7,71	52,50	40,00	59,00	19,00
			Kadın	48,62	9,75	50,00	30,00	61,00	31,00

Tablo 7. Kontrol ve vaka grubunun cinsiyetlere göre yaş ortalamaları

Kontrol ve vaka gruplarına göre çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş bilgileri tablo 8' de özetlenmiştir.

HT; Kontrol grubunda 8 hastada (% 38,1) varken; hasta grubunda 2 hastada (% 9,5) vardı. Kontrol ve vaka grupları arasında HT dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. (p=0.03)

DM: Kontrol grubunda 3 hastada (% 14,3) varken; hasta grubunda 1 hastada (% 4,8) vardı. Kontrol ve vaka grupları arasında DM dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0.303)

HL: Kontrol grubunda 4 hastada (% 19) varken; hasta grubunda 6 hastada (% 28,6) vardı. Kontrol ve vaka grupları arasında HL dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0.359)

Aile Öyküsü: Kontrol grubunda 8 hastada (% 38,1) varken; hasta grubunda 7 hastada (% 33,3) vardı. Kontrol ve vaka grupları arasında aile öyküsü dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0.51)

Sigara: Kontrol grubunda 10 hastada (% 47,6) varken; hasta grubunda 12 hastada (% 57,1) vardı. Kontrol ve vaka grupları arasında sigara içimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p=0.254)

Tüm çalışma grubunda sigara içimi paket-yıl olarak AOPP ve MDA ile karşılaştırıldı. Paket-yıl ile AOPP ve MDA arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla p=0.35, r=-0.18, p=0.71, r=-0.05)

		Grup			
		Hasta		Kontrol	
		N	%	N	%
HT	yok	19	90,5%	13	61,9%
	var	2	9,5%	8	38,1%
DM	yok	20	95,2%	18	85,7%
	var	1	4,8%	3	14,3%
HL	yok	15	71,4%	17	81,0%
	var	6	28,6%	4	19,0%
AÖ	yok	14	66,7%	13	61,9%
	var	7	33,3%	8	38,1%
Sigara	yok	9	42,9%	11	52,4%
	var	12	57,1%	10	47,6%
ACEI	yok	21	100,0%	21	100,0%
	var	0	,0%	0	,0%
ARB	yok	21	100,0%	20	95,2%
	var	0	,0%	1	4,8%
KKB	yok	21	100,0%	19	90,5%
	var	0	,0%	2	9,5%
BB	yok	21	100,0%	20	95,2%
	var	0	,0%	1	4,8%
Statin	yok	19	90,5%	21	100,0%
	var	2	9,5%	0	,0%

Tablo 8. Kontrol ve vaka gruplarına göre çalışmaya katılan hastaların özgeçmiş bilgileri

Hasta grubunda sigara kullanımı, evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.89$). Aynı şekilde paket-yıl olarak da evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.46$)

Kontrol ve vaka gruplarının açlık kan şekeri (AKŞ) , ortalama trombosit hacmi (MPV,) kreatinin, ürik asid, lipid parametreleri, yüksek duyarlıklı CRP (HsCRP), malondialdehid (MDA) ve ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) değerleri tablo 9' de gösterilmiştir.

	Hasta		Kontrol	
	Ortalama	Standart Sapma	Ortalama	Standart Sapma
MPV	8,2286	,9865	7,7190	,9185
AKŞ	121	61	90	10
Krea	,6881	,1465	,6262	,1562
ÜRİK ASİT	5,0062	,9695	3,8695	1,0332
LDL	145	33	108	31
HDL	70	83	54	15
TG	151	83	102	77
TK	223	37	178	33
MDA	9,1733	2,1521	8,3617	1,7938
AOPP	171,8196	86,2251	88,2490	32,6775
Hs CRP	3,9525	3,3221	2,3322	2,5135

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun ortalama laboratuvar değerleri.

Kontrol grubunda Açlık Kan Şekeri (AKŞ) ortalama 90 ± 10 , hasta grubunda ise 121 ± 61 olarak dikkati çekti. İki grup arasında AKŞ değerleri açısından anlamlı fark izlendi ($p < 0.002$). Hasta grubundaki anlamlı farklılık standart sapma yüksekliğinden anlaşılabileceği üzere aşırı yüksek birkaç değer ve diyabet açısından anlamlı fark bulunmaması da göz önüne alınarak normal açlık kan Őekerine sahip olmayan hastaların henüz tanı ve tedavi almamış olmaları ile açıklandı.

Kontrol grubunda ortalama trombosit hacmi (MPV) düzeyi ortalama $7,7 \pm 0,9$ iken, hasta grubunda $8,2 \pm 0,9$ olarak bulundu. İki grup arasında MPV değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p < 0.057$).

Kontrol grubunda kreatinin düzeyi ortalama $0,62 \pm 0,1$ iken, hasta grubunda $0,68 \pm 0,1$ olarak bulundu. İki grup arasında kreatinin değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p < 0.193$).

Kontrol grubunda 2 vakada ve hasta grubunda 2 vakada albüminüri saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak albüminüri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=1.0$).

Kontrol grubunda ürik asit düzeyi ortalama $3,8 \pm 1$ iken, hasta grubunda 5 ± 1 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak Şekilde ürik asit düzeyi daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Hasta grubunda ürik asit düzeyi, evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.90$)

Ürik asit düzeyi ile AOPP ve Hs CRP arasında korelasyon olduğu saptanırken (sırasıyla $p=0.004$, $r=0.44$, $p=0.002$, $r=0.48$) ürik asit düzeyi ile MDA arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.09$, $r=0.27$).

Kontrol grubunda LDL düzeyi ortalama 108 ± 31 iken, hasta grubunda 145 ± 33 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde LDL düzeyi daha yüksek bulundu ($p < 0.002$).

Kontrol grubunda HDL düzeyi ortalama 54 ± 15 iken, hasta grubunda 70 ± 83 olarak bulundu. İki grup arasında HDL değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.99$).

Kontrol grubunda TG düzeyi ortalama 102 ± 77 iken, hasta grubunda 151 ± 83 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde TG düzeyi daha yüksek bulundu ($p < 0.002$).

Kontrol grubunda AOPP düzeyi ortalama $88,2 \pm 32,6$ iken, hasta grubunda $171,8 \pm 86,2$ olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde AOPP düzeyi daha yüksek bulundu ($p < 0.001$).

Kontrol grubunda MDA düzeyi ortalama $8,3 \pm 1,7$ iken, hasta grubunda $9,1 \pm 2,1$ olarak bulundu. İki grup arasında MDA değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.204$).

	N	Mean	Std. Deviation
AOPP	21	171,819550	86,2250514
MDA	21	9,173347	2,1521121

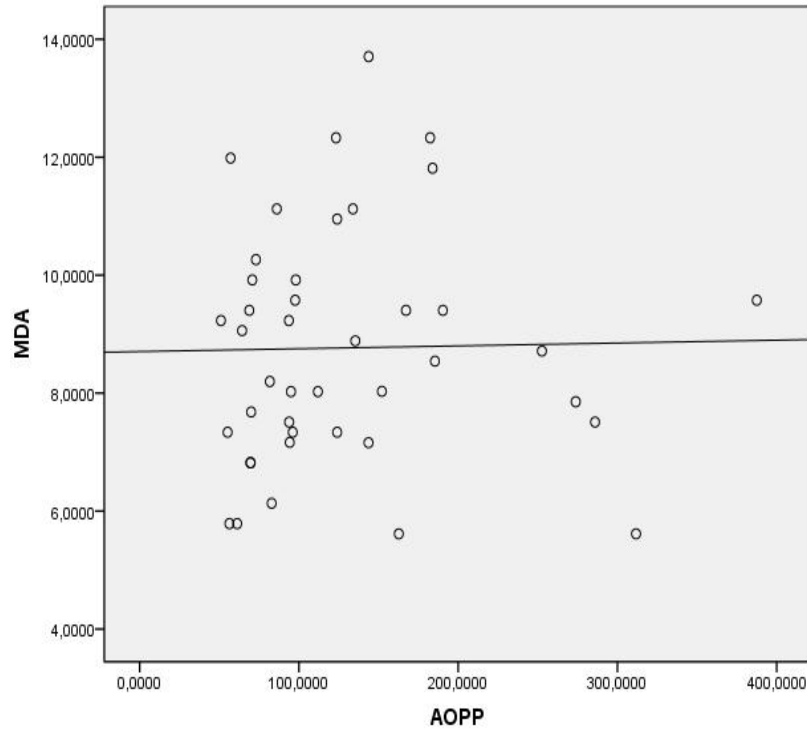
Tablo 10 Hasta grubunda AOPP ve MDA değerleri ortalamaları

	N	Mean	Std. Deviation
AOPP	21	88,248991	32,6775297
MDA	21	8,361693	1,7938403

Tablo 11 Kontrol grubunda AOPP ve MDA değerleri ortalamaları

Hasta grubunda evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında AOPP ve MDA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (AOPP için $p=0.62$, MDA için $p= 0.87$)

Tüm alışma grubunda AOPP ile MDA arasında bir korelasyon olup olmadığına bakıldı. AOPP ile MDA arasında korelasyon olmadığı ve çok zayıf kuvvetli, pozitif yönde, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki olduğu görüldü.



şekil 10.Tüm alışma grubunda AOPP ile MDA arasındaki korelasyonun gösterilmesi

Kontrol grubunda Hs CRP düzeyi ortalama $2,3 \pm 2,5$ iken, hasta grubunda $3,9 \pm 3,3$ olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde Hs CRP düzeyi daha yüksek bulundu ($p < 0.047$).

Hasta grubunda Hs CRP düzeyi, evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0.66$)

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar AOPP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.09$).

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar MDA değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.29$).

Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar Hs CRP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p= 0.026$).

Diyabetes mellitusu olan ve olmayan hastalar AOPP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.24$).

Diyabetes mellitusu olan ve olmayan hastalar MDA değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.7$).

Diyabetes mellitusu olan ve olmayan hastalar Hs CRP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.53$).

Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar AOPP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.44$).

Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar MDA değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p= 0.02$).

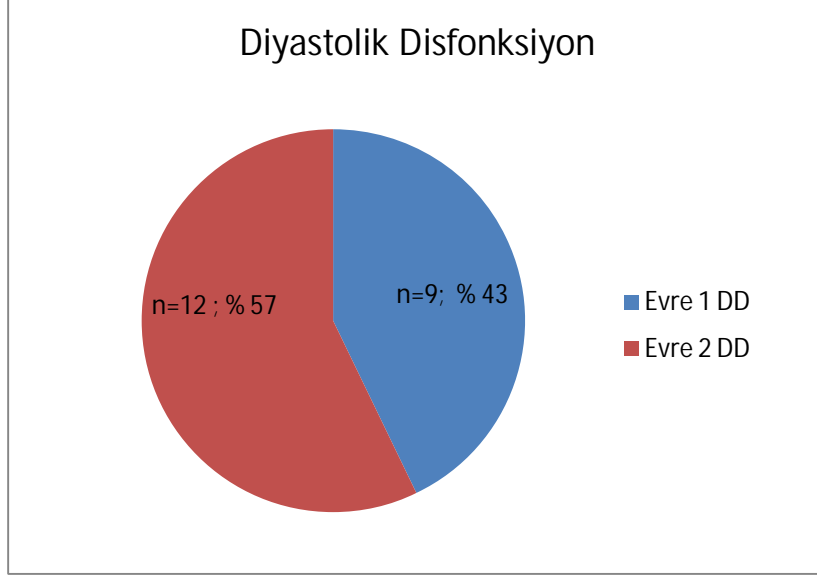
Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar Hs CRP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.6$).

Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar AOPP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.7$).

Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar MDA değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.21$).

Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar Hs CRP değeri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p= 0.56$).

Hasta grubunda 9 hastada (% 42,8) evre 1 diyastolik disfonksiyon mevcut iken, 12 hastada (% 57,2) evre 2 diyastolik disfonksiyon saptandı.



Şekil 11 Hasta grubunda diyastolik disfonksiyon evresine göre hastaların dağılımı

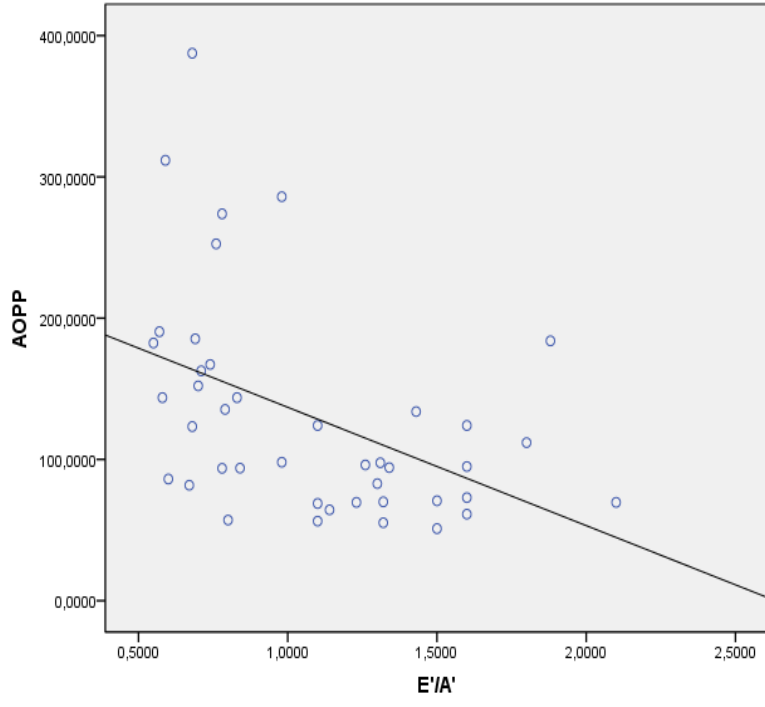
Hasta ve kontrol grubu arasında E/A değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p= 0.002$) ve hasta grubunda daha düşüktü.

Tüm çalışma grubunda E/A değeri ile AOPP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönde korelasyon vardı ($p=0.02$, $r=-0.358$).

Hasta ve kontrol gruplarında E/A ile MDA ve AOPP arasında ilişki mevcut değildi (MDA için $p=0.68$, $p=0.65$, AOPP için $p=0.18$, $p=0.48$).

Hasta ve kontrol grubu arasında E' / A' değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p< 0.001$) ve hasta grubunda daha düşüktü.

Hasta ve kontrol gruplarında E' / A' ile MDA ve AOPP arasında ilişki mevcut değildi (MDA için $p=0.99$, $p=0.16$, AOPP için $p=0.41$, $p=0.27$). E'/A' değeri ile AOPP arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ters yönde bir ilişki olduğu görüldü.



Şekil 12. Tüm çalışma grubunda AOPP ile E'/A' arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun gösterilmesi

Tüm çalışma grubunda E' değeri ile AOPP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.02$, $r=-0.358$). Ancak hasta grubunda E' küçüldükçe AOPP'de artış yönünde bir eğilim vardı.

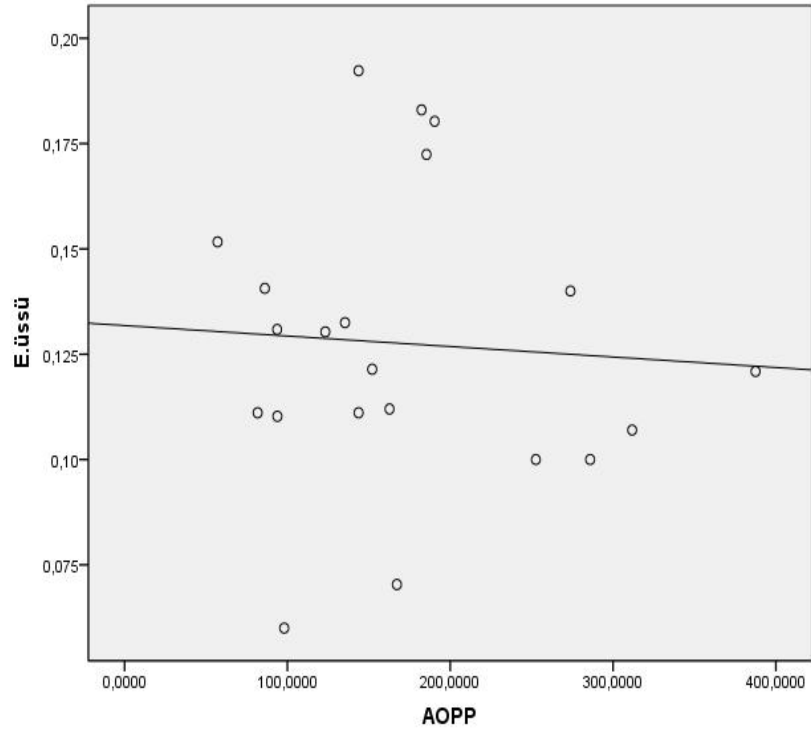
Hasta grubunda E' ile MDA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($r=0.48$, $p=0.03$) ve E' değeri arttıkça MDA da yükseliyordu.

Tüm çalışma grubunda E/E' değeri ile AOPP ve MDA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (sırasıyla $p=0.48$, $r=0.11$, $p=0.24$, $r=-0.18$).

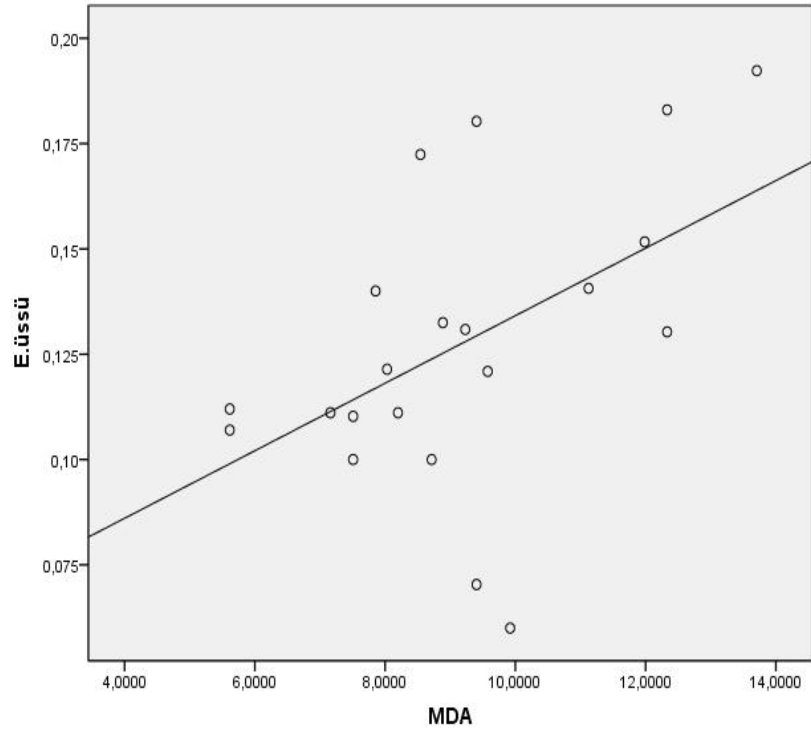
HT olan hasta ve kontroller arasında E/E' yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p=0.51$,).

Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde E/E' ile AOPP arasında korelasyon yoktu (hastalar için $p=0.44$, $r=-0.176$, kontroller için $p=0.57$, $r=0.131$).

Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde E/E' ile MDA arasında korelasyon yoktu (hastalar için $p=0.12$, $r=-0.355$, kontroller için $p=0.18$, $r=-0.305$).



Şekil 13. Tüm çalışma grubunda AOPP ile E' arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan korelasyonun gösterilmesi



Şekil 14. Hasta grubunda E' değeri ile MDA arasındaki korelasyonun gösterilmesi

Grade 1 ve 2 arasında da E' yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.04).

Miyokard performans indeksi (Tei indeksi) açısından hasta ve kontrol grubu açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0.25).

Miyokard performans indeksi ile AOPP ve MDA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (AOPP için p=.61, r=.08, MDA için p=.46, r=-.12).

5. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar halen bir numaralı ölüm sebebidir ve ölümlerin yaklaşık % 36'sını oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar her 36 saniyede bir ölümden sorumludur ve kazaların, kanserlerin, kronik obstrüktif akciğer hastalığının ve diyabetes mellitusun birleşik olarak yıllık etkilediği insan hayatından daha fazlasını etkilemektedir⁸².

Ateroskleroz, kan elemanları, bozulmuş akım ve damar duvar anormalliği arasındaki karmaşık bir etkileşimin sonucudur. Bünyesinde artmış endotelial geçirgenlik, endotelial aktivasyon, monosit hakimiyeti sonucu inflamasyon; düz kas hücre proliferasyonu, göçü ve matriks sentezi sonucu büyüme; lipid birikimi sonucu dejenerasyon; okside lipidin sitotoksik etkisiyle nekroz; kalsifikasyon; platelet aktivasyonu ve fibrin oluşumu sonucu tromboz gibi pek çok patolojik süreçleri barındırır¹⁹.

Endotel, vasküler tonusu koruyan, platelet ve inflamatuvar hücrelerin adezyonunu inhibe eden, fibrinolizi başlatan ve vasküler proliferasyonu sınırlayan paraktin faktörler ile vasküler fonksiyon regülasyonunda kritik bir rol oynar. Endotel disfonksiyonu endotelin homeostatik fonksiyonlarının bozulduğu ve vazospazm, tromboz, intimal büyüme, inflamasyon ve doku iskemisine neden olacak şekilde plak rüptürü, aterotromboz ve enfarktüsün olduğu patofizyolojik bir durumdur. Bozulmuş endotel fonksiyonu aterotrombotik risk faktörleri ve aterotrombotik hastalık ile ilişkilidir. Endotel disfonksiyonu akut kardiyovasküler sendromlarla patofizyolojik olarak ilişkilidir ve artmış kardiyovasküler risk hakkında prognostik bilgi sağlar⁸³.

Hipertansiyon, diyabetes mellitus, ateroskleroz gibi çeşitli hastalık durumlarında bozulmuş endotel fonksiyonunun altında yatan mekanizmaların multifaktöryel olması muhtemeldir. Artan sayıda kanıt oksidatif stresin vasküler disfonksiyon mekanizmalarına katkıda bulunduğunu göstermektedir⁸⁴.

Serbest radikaller yaşam için gereklidir. Elektron transferi, enerji üretimi ve pek çok diğer metabolik işlevde temel oluşturur. Oksidasyona neden olan serbest radikaller temel olarak oksijen kaynaklı metabolitler (süperoksit anyonlar (O₂⁻), hidrojen peroksit(H₂O₂), hidroksil radikali (OH⁻), hipoklorik asit, kloroaminler,

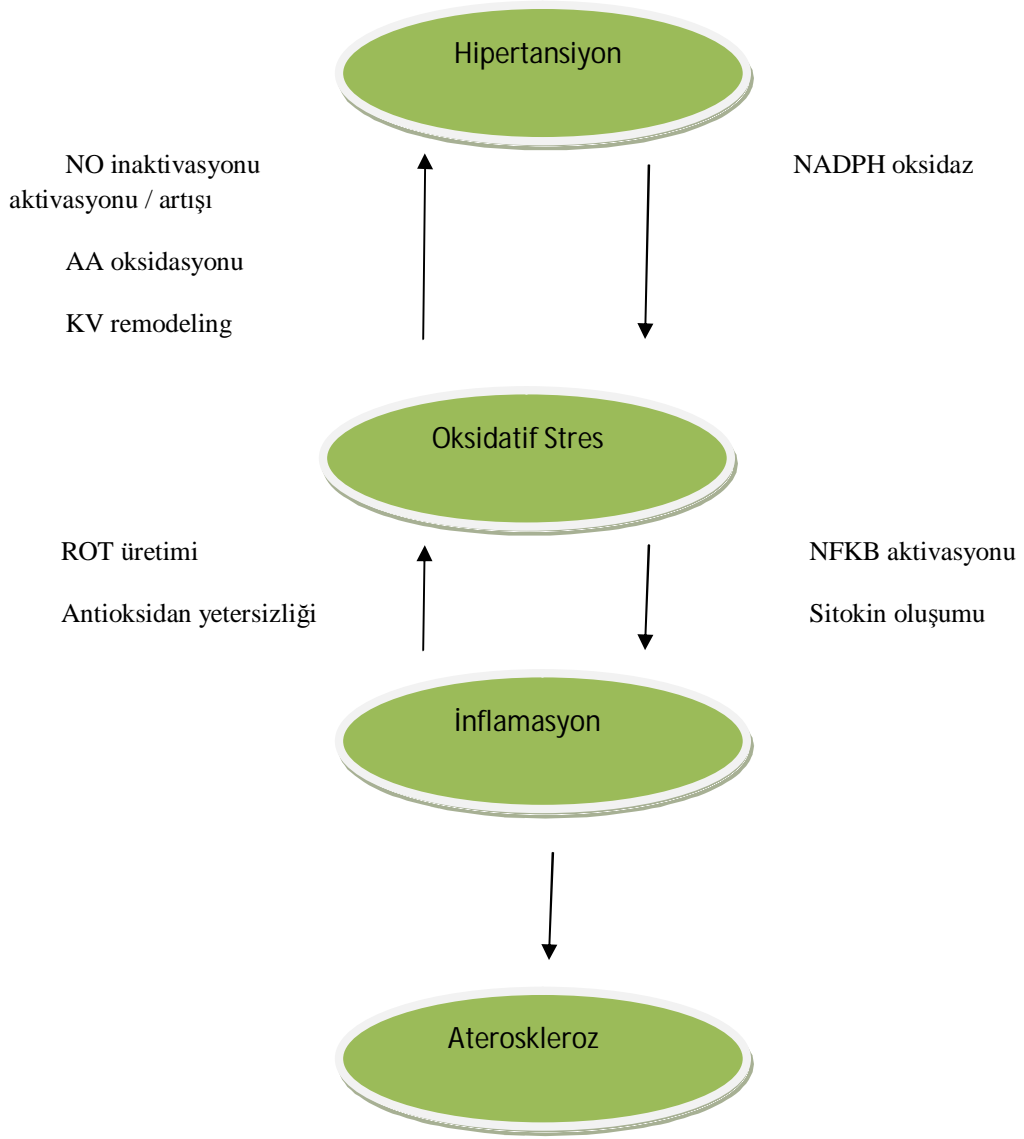
azotdioksit, ozon ve lipit peroksitlerdir. Bunlar organizmalar tarafından hücre içinde mitokondriyal solunum zincirinde ya da hücre dışında özellikle fagositler tarafından oluşturulur.

Serbest radikaller kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur. Bilim adamları 1954'lerden beri serbest radikallerin yaşlanma ve dejeneratif hastalıklara neden olduğunu bilmektedirler.

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistem ile uzaklaştırılır. Sağlıklı organizmada oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulması ile ortaya çıkan duruma "oksidatif stres" denir.

Memeli hücreleri, aerobik solunum sırasında moleküler oksijeni suya indirgeyerek enerji üretir. Bu süreç boyunca, süperoksid anyonu, hidroksil radikalleri ve hidrojen peroksid gibi ara ürünler oluşur. Homeostatik koşullar altında, bu moleküller hücresel fonksiyonda düzenleyici rol oynar, antioksidan savunma ise onların kararlı halini dengede kalmasını sağlar. Yüksek derecede biyolojik reaktif özelliklerinden dolayı ROT, proteinler, lipidler ve DNA ile etkileşme potansiyeline sahiptir ve aşırı üretimi yaşlanma, reperfüzyon hasarı, demans ve ateroskleroz gibi çeşitli hastalık durumlarında suçlanmıştır.

Bozulmuş nitrik oksid biyoyararlanımında baskın mekanizma süperoksid ile oksidatif inaktivasyonudur. Süperoksid anyonu hızlıca nitrik oksid ile reaksiyona girer ve biyolojik aktivitesini ortadan kaldırır⁸⁵. Hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve sigara kullanımı ile süperoksidin vasküler üretiminin arttığına dair hatırı sayılır miktarda kanıt vardır^{86,87}.



Şekil 15. Hipertansiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve ateroskleroz etkileşimi. AA, araşidonik asit; KV, kardiyovasküler, ROT, reaktif oksijen türevleri; NFKB, nükleer faktör-kappa B; NADPH, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat; ve NO, nitrik oksid⁹.

Nitrik oksidin antiaterojenik etkilerinin yanında süperoksit anyonu ile nitrik oksidin kombinasyonu peroksinitrit oluşturur ve bu madde lipid peroksidasyonuna enerji sağlayan yüksek derecede reaktif bir ara maddedir ve LDL'nin proaterojenik modifikasyonunu destekleyen protein nitrasyonunu oluşturur. "aterosklerozun oksidatif modifikasyonu hipotezi" okside LDL (ox-LDL)'ye merkezi bir rol biçer ve

hiperkolesterolemi ile vasküler hasar arasındaki mekanik köprü için temel olarak görür.

Hipoteze göre LDL başlangıçta vasküler subendotelial boşlukta yerleşir ve ardından vasküler hücreler ile oksidatif modifikasyona uğrar. LDL'nin in vivo oksidasyon mekanizmaları tam anlaşılmamış olmasına rağmen, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri ve monositler toplu halde LDL'yi okside etme yeteneğine sahiptir. Damar duvarındaki makrofajlar çöpçü reseptörleri yoluyla ox-LDL'yi içine alır ve lipidden zengin "köpük hücreleri"ne dönüşür. İlerleyici ve kontrolsüz lipid birikimi sonucu subintimada yağlı çizgilenme (fatty streak) oluşumları gözlenir ve bunlar aterosklerozun en erken manifestasyonu olarak kabul edilir.

Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir. Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozisin gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların öngörülleri arasında bulunmaktadır⁸⁸. Yapılan insan çalışmalarında genellikle kan örnekleri kullanılmış; analizlerde daha çok lipid peroksidasyonu göstergelerine bakılmıştır. Aterosklerotik kalp-damar hastalıklarında serum MDA düzeylerinin arttığı birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir⁸⁹.

Oksidatif stres varlığında proteinlerde birçok kovalent değişiklik oluşur. Bu değişiklikler direkt etki sonucu oluşabildiği gibi, bazen de oksidasyon yan ürünlerinin proteinlere bağlanması ile meydana gelir. Proteinlerde oluşan radikal aracılı hasar sonrası; metal iyonlarına bağlı reaksiyonlar, lipid ve karbonhidratların otooksidasyonu başlayabilmektedir. Bu ürünlerin oluşum hızının artması veya temizleyici mekanizmaların yetersiz kalması, proteinlerde dahil olmak üzere diğer hücrel moleküllerdeki oksidatif modifikasyonların artışına yol açar⁹⁰. Bunu inceleyen bir çalışmada, insanlarda aterosklerotik lezyonlarda protein oksidasyonunun arttığını bildirmişlerdir⁹¹. Son yıllarda protein oksidasyonun göstergesi olarak AOPP ön plana çıkmıştır.

AOPP, oksidasyon ile modifiye edilen albüminin (agregat ve fragmanları) yanı sıra fibrinojen ve lipoproteinlerden türemiştir. Bu modifikasyonda ana eleman oksidatif streştir ve en belirgin olarak miyeloperoksidaz/H₂O₂/halid sistemindedir. AOPP, organizmadan başlıca karaciğer ve dalak ile temizlenir. AOPP, proteinlere karşı oksidatif hasarın, OS'in ve inflamasyon yoğunluğunun belirteçleri olarak bilinmektedir. Fizyolojik olarak, AOPP tüm yaşam boyunca küçük miktarlarda

oluşur ve yaşla birlikte artar. Çoğu patolojik durumda, belirgin yüksek AOPP düzeyleri gözlenir. AOPP düzeylerindeki değişiklikler kötü glisemik kontrol, kronik hastalık durumu, dislipidemi, diyabet ve diyabetik komplikasyonlar ve özellikle nöropati ile bağlantılıdır ¹⁰⁵.

Oksidatif stres indüksiyonu genetik olarak normal hayvanlarda hipertansiyonu tetiklemektedir. Reaktif oksijen türevlerinin (ROT) üretiminin blokajı anjiyotensin II infüzyonuna pressör yanıtı zayıflatmaktadır. Öte yandan hem oksidatif strese hem de hipertansiyona T lenfositlerin ve makrofajların renal tübülointerstisyel infiltrasyonu eşlik etmektedir. Kronik kurşun maruziyeti, kronik böbrek hastalığı, deoksikortikosteron asetat-tuz uygulaması, aort koarktasyonu, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu, yüksek tuz tüketimi ve anjiyotensin II sonucu hipertansiyonu olan hayvanlarda oksidatif stres varlığı gösterilmiştir ⁹.

Hipertansiyon, inme, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetersizliği, arteriyoskleroz, son-dönem böbrek hastalığı ve periferik vasküler hastalığın başlıca nedenidir. Son yıllarda oksidatif stres, inflamasyon ve yüksek kan basıncı arasında nedensel bir ilişkiye dair kanıtlar artmaktadır. Oksidatif stres ve kadim dostu inflamasyon, hipertansiyon ve uzun-dönem komplikasyonları dahil pek çok akut ve kronik hastalık patogenezinde kritik rol oynamaktadır. Neredeyse tüm hayvan modellerinde oksidatif stres yüksek kan basıncı ile ilişkilidir. Ayrıca oksidatif stresin düzeltilmesi hipertansif hayvanlarda kan basıncını azaltmaktadır. Aynı etki normotansif hayvanlarda gözlenmemiştir. Bunlar oksidatif stres ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi destekleyen dolaylı kanıtlar olmakla birlikte doğrudan kanıtlar da mevcuttur.

Hipertansiyon, diyastolik kalp yetersizliğinin en yaygın sebebidir. Sistolik kan basıncındaki artış, SoV diyastolik ve ortalama sol atriyal basınçlarda yükselme ile sonuçlanır. Yükselmiş kan basıncının düşürülmesi sol atriyal basıncı azaltır ve sol ventrikülün daha küçük bir sistol-sonu hacme karşı kasılmasına izin verir. Ek olarak, sistolik kan basıncının normalizasyonu miyokardiyal relaksasyonu ve erken doluşu artırır. Yükselmiş kan basıncına eşlik eden miyokardiyal iskemi de aynı zamanda azaltılıp rahatlatılabilir. Kontrolsüz hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Bu hipertrofi, SoV miyokardiyal relaksasyonunu ve distansibilitesini bozarak

diyastolik disfonksiyonu artırır. Uzun-dönem hipertansiyon tedavisi SoV hipertrofinin regresyonunu ve SoV diyastolik performansının iyileşmesini sağlar⁹².

Yakın tarihli akut akciğer ödeminde olan ve belirgin sistolik hipertansiyonu olan 38 hastalık bir çalışmada, kalp yetersizliğinin geçici sistolik disfonksiyon veya mitral yetersizliğinden dolayı değil, hipertansiyon ile diyastolik disfonksiyonun şiddetlenmesine bağlı olduğu gösterilmiştir⁹³.

Hipertansiyon, duvar stresini normal sınırlara çekebilmek için ventrikül duvarında kompensatuar kalınlaşmayı indükler ve sonucunda sol ventrikül konsantrik hipertrofisi meydana gelir. Hipertrofi sırasıyla sol ventrikül kompliyansı ve diyastolik doluşunu azaltır. Diyastolik disfonksiyonun, hipertansiyon ile kalp yetmezliği arasında bir köprü görevi gördüğüne inanılmaktadır⁷.

Hipertansiyon, kalp yetersizliği gelişimine önemli katkıda bulunur, bu katkısını ya sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon yoluyla ya da ateroskleroz, myokard enfarktüsü yoluyla sistolik disfonksiyona ve dilatasyona yol açarak gerçekleştirir⁸.

Diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin presipitasyonunda etkili olması ve prognozu belirlemesi açısından gittikçe artan bir şekilde görüntülenmektedir. Diyastolik disfonksiyon sıklıkla yeterince tanınmamaktadır ve tedavi yaklaşımı açısından pek çok noktada sistolik disfonksiyondan farklılık göstermektedir⁹².

Bizim bu çalışmayı tasarlamamızdaki amacımız, daha önce gerek deneysel hayvan modellerinde gerek insan çalışmalarında oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilen hipertansiyon ve hipertansiyon ile diyastolik kalp yetersizliği arasında köprü görevi gördüğüne inanılan diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi göstermekti.

Oksidatif stres parametresi olarak kullandığımız iki değerden ilki olan AOPP düzeylerini diyastolik disfonksiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptadık.

Çalışma popülasyonu yaş açısından değerlendirildiğinde hasta grubunun daha genç (yaklaşık 10 yaş) olmasına rağmen diyastolik disfonksiyona sahip olması ve AOPP düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek ölçülmesi daha önce yaşlanmayla orantılı biçimde arttığı gösterilen oksidatif stresin, bireyin yaşından çok vasküler bütünlük ve endotel sağlığı üzerine olumsuz etkisi olan metabolik

parametrelerden (açlık kan şekeri yüksekliği, dislipidemi, hiperürisemi) daha fazla etkilendiği şeklinde yorumlanabilir.

Oksidatif stres parametresi olarak kullandığımız diğer parametre olan MDA ile diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tüm çalışma grubunda AOPP ile MDA düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı olmayan ancak çok zayıf kuvvetli pozitif yönde bir ilişki saptamıştık.

Lipid peroksidasyonunu yansıtan Malondialdehit(MDA) ölçümü, sıklıkla yapılsa da; MDA' nın yarı ömrünün kısalığı, düşük spesifite ve sensitivitesi olan yöntemlerin kullanılması, sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Bu nedenle, oksidatif stresin gösterilmesinde, lipid türevleri yerine, protein oksidasyon ürünlerinin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır¹⁰⁰.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu pek çok kardiyak hastalıkta gelişebildiği gibi kardiyak tutulumun olduğu kalp-dışı patolojilerde de (amiloidoz gibi infiltratif hastalıklar, tiroid bozuklukları, akromegali vs.) gelişebilir^{94,95}. Aynı şekilde DD koroner arter darlığına bağlı miyokard iskemisi veya hatta koroner mikrodolaşımın izole disfonksiyonuna bağlı olarak bile gelişebilir⁹⁶. Bununla birlikte, DD'nin ana nedeni arteriyel hipertansiyondur. Fazla kilo ve obezite sıklıkla hipertansiyona eşlik eder ve SoV diyastolik fonksiyonunu derinden etkileyerek sol ventrikülün aşırı iş yüküne maruz kalmaya zorlar⁹⁷. Bu açıdan, DD ortak payda olarak insulin direncinin olduğu ve arteriyel hipertansiyon, obezite, glukoz intoleransı ve hipertrigliserideminin aynı bireyde bulunduğu pluri-metabolik sendromu kardiyak sonuçlarından birini temsil etmektedir. Arteriyel hipertansiyonda sıklıkla aşık olan yüksek düzeyde insulin direnci, izovolumik relaksasyon zamanında uzama ile pozitif ilişkilidir ve bu ilişki SoV geometrik değişiklikleri ve artmış ardyükden bağımsızdır⁹⁸.

Diyastolik izovolumik relaksasyon zamanındaki değişiklik muhtemelen insulin rezistan hipertansiflerde de görülen ve sarkoplazmik retikulum tarafından anormal kalsiyum re-uptake'i ile indüklenen hücreiçi kalsiyum artışı ile ilişkilidir⁹⁹.

Öte yandan adipöz doku tarafından üretilen ve besin emilimi ve vücut ağırlığı kontrolünde görevli olan leptin gibi hormonlar SoV DD'yi olumsuz yönde etkiler¹⁰⁰. Arteriyel hipertansiyon ve diyabetes mellitus birlikteliği Strong Heart Study çalışma

popülasyonunda gösterildiği üzere SoV DD Doppler indekslerini daha fazla bozmaktadır¹⁰¹.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda yukarıdaki veri ve sonuçlarla uyumlu olarak kontrol grubuna kıyasla açlık kan şekeri değeri anlamlı olarak daha yüksek saptamıştır. Hasta grubunun açlık kan şekereğinin ortalama değeri (122 mg/dL), diyabetes mellitus sınırında olmamakla birlikte bozulmuş açlık glukozu kriterlerine uymaktadır. Nitekim hasta ve kontrol grubu DM varlığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Benzer şekilde hasta grubunda, kontrol grubuna göre HDL-dışı lipid değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalarda AOPP, MDA ve Hs CRP değerleri incelendiğinde sadece MDA açısından anlamlı fark olduğu tespit edildi.

Krishnan ve ark., oksidatif stresle korelasyon gösterdiği iyi bilinen hiperüriseminin, 1971 hastanın 29 yıllık süreyle takip edildiği ve 196'sında kalp yetersizliği gelişen hastaların bazal ve takip ürik asid seviyelerini karşılaştırdığı çalışmada kalp yetersizliği için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir^{102,108}.

Çalışmamızda ürik asit düzeyiyle AOPP ve Hs CRP arasında da korelasyon olduğu gösterilmiştir. Amin A ve ark., sistolik kalp yetersizliği hastalarında yükselmiş ürik asit seviyelerinin yükselmiş sol ventrikül dolum basınçlarının bir göstergesi olarak kullanılabileceğini önermiştir^{103,108}.

Mitral anüler hızın Doku Doppler ile ölçümü (E') erken diyastolik doluşu yansıtır ve diyastolik disfonksiyonda azalır. E/E' oranı ise doluş basınçları ile iyi korelasyon gösterir¹⁰⁹.

Genel popülasyonda KKY hipertansif, koroner ve valvüler kardiyovasküler hastalığın son aşamasıdır. Yaşlanan ve sayıca artan nüfus nedeniyle önemli ve büyüyen bir problemdir. KKY klinik olarak aşikar hale geldikten sonra tedavideki son zamanlardaki yeniliklere rağmen kabul edilemeyecek düzeyde yüksek mortalite oranına sahiptir. Framingham çalışmasında, ortalama sağkalım erkekler için 1.7 yıl iken kadınlar için 3.2 yıldır. Erkeklerin sadece % 25'i ve kadınların sadece % 38'i 5 yıllık sağkalım göstermektedir. Bu genel popülasyondaki yaşlılarına göre 4-8 kat fazla mortalite oranı anlamına gelmektedir. Bu kötü görüntü tüm KKY etyolojilerinde görülmektedir ve ani ölüm mortalitenin önemli bir özelliğidir. Nüfusa

atfedilebilir risklere bakarsak, hipertansiyon en büyük etkiye sahiptir ve erkeklerde % 39, kadınlarda % 59 oranında KKY nedenidir. Hipertansiyon, yaş ve risk faktörlerine göre ayarlanmış KKY riskini erkeklerde 2 kat ve kadınlarda 3 kat artırmaktadır. Bu etkiden sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncına göre daha fazla sorumludur. Diyabet ise KKY riskini 2-8 kat artırmaktadır. KKY vakalarının yaklaşık % 19'unda diyabet mevcuttur. Toplam/HDL kolesterol oranı da KY için bir risk faktörüdür. Sol ventrikül hipertrofisi de sol ventrikül kütlesi ile orantılı bir şekilde KKY riskini artırır. Çok değişkenli risk formülasyonları kullanılarak toplumda KKY gelişecek hastaların % 20 ila 70'i tanımlanabilir. Yüksek dilimde yer alan hastalarında ekokardiyografik testler takip edilmeli ve agresif koruyucu tedbirler alınarak KKY başlangıcı geciktirilmelidir ¹⁰⁴.

Geleneksel aralıklı dalga Doppler ile ölçülen mitral içakımı E hızı, hem relaksasyon hem de sol atriyal basınçtan etkilenmektedir. DDG ile ölçülen E' hızı ise sol ventrikül relaksasyonunun güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak relaksasyonun etkisi için düzeltme yapıldığında E/E' sol atriyal basıncı yansıtır. Dolayısıyla E/E' oranı invazif olarak saptanan sol ventrikül doluş basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. Mitral akım E dalgası deselerasyon zamanı ve E/A oranı sol ventrikül doluş basıncı tahmininde kullanılabilir. Ancak SoV EF korunmuş olgularda (EF < % 50) bu parametreler yanlış sonuçlar vermektedir. E/E' oranı ise ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile koreledir. E/E' > 15 olması % 100 özgüllük ile sol ventrikül doluş basıncının yüksek (> 15 mm Hg) olduğuna işaret etmektedir. E/E' ≤ 8 olması ise % 85 özgüllükle sol ventrikül dolum basıncının normal (< 10 mm Hg) olduğunu göstermektedir. Eğer oran 8-15 arasında ise geleneksel aralıklı dalga Doppler parametreleri ve sol atriyal volüm değerlendirmeye eklenmelidir ⁶³.

E' hızı ve E/E' oranı hem kardiyak hastalığı bulunanlarda hem de sağlıklı olgularda kardiyak mortalitenin öngördürücüsüdür. Çalışmamızda E' ile AOPP arasında korelasyon saptanmamakla birlikte hasta grubunda E' azaldıkça AOPP'de artış yönünde bir eğilim olduğu görülmüştür. Bu da diyastolik disfonksiyon derecesi arttıkça oksidatif stresin de artma eğiliminde olduğunu veya tam tersi bir durumun da geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Bu varsayımın geçerliliğinin doğrulanması için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır, zira diyastolik

disfonksiyonu evre 1 ve evre 2 alt grupları arasında E' ve oksidatif stres (AOPP,MDA) ve inflamasyon (Hs CRP) parametrelerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmamıştır.

E/E' değerlerinin AOPP ve MDA ile korelasyonuna baktığımızda ise korelasyon olmadığı görüldü. Çalışma grubumuzun oluşturulmasında dokümanente kardiyovasküler hastalığı, kapak hastalığı olan hastaların dışlanmış olması ve nispeten genç bir popülasyon üzerinde çalışılmış olmasının yanında hiçbir hasta veya kontrol grubu ölçümünde E/E' değeri, artmış sol ventrikül doluş basıncı ile uyumlu ($E/E' > 15$) saptanmamıştır. Hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda da E/E' değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Benzer şekilde sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkili olan myokard performans indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve AOPP, MDA ile korelasyonu göstermediği görülmüştür.

Hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenen AOPP düzeylerinde, evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamıştır.

Hipertansiyon ve oksidatif stres ilişkisini araştıran çalışmalardan çıkan temel mesaj oksidatif stresin hipertansiyona yol açabildiği gibi, hipertansiyonun da oksidatif strese yol açtığı önermesidir; bu nedenle her iki durum da kendini tekrarlayan bir döngüde yer almaktadır ⁹. Dolayısıyla daha önce çalışılmamış olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıkların en önde gelen nedeni olan ve aynı zamanda kalp yetersizliği nedenleri arasında en büyük paya sahip olan hipertansiyon ile diyastolik kalp yetersizliği arasında köprü görevi gördüğüne inanılan diyastolik disfonksiyon ile oksidatif stres parametrelerini karşılaştırmak temel hedefimizdir.

Çalışma grubumuzda hipertansif hasta sayısı diyastolik disfonksiyonu olmayan kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Bu anlamlı farka rağmen oksidatif stres parametrelerinden AOPP'si yüksek olan grupta diyastolik disfonksiyon saptanması, hipertansiyon ile birlikte oksidatif strese neden olacak komorbid hastalıklar durumunda diyastolik disfonksiyonun daha erken çıkması şeklinde yorumlanabilir. Çünkü diyastolik disfonksiyon bulunan hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubuna göre 10 yaş daha gençti. Bununla birlikte salt hipertansiyon varlığına göre hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ise AOPP

ve MDA değerleri arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Öte yandan tüm çalışma grubunda hipertansiyonu olan bireylerin olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek Hs CRP düzeylerine sahip olması ve hipertansiyon faktörü göz önüne alındığında, gelecek kardiyovasküler olaylar kapsamında diyastolik disfonksiyon, diyastolik kalp yetersizliği açısından artmış riske sahip oldukları söylenebilir. Hipertansiyon ve oksidatif stresin çift yönlü etkileşimi düşünüldüğünde uzun dönem takipte oksidatif stres parametrelerinde yükselme beklenilebilir.

6. Sonuç:

Reaktif oksijen türevlerinin artmış üretimi ve/veya azalmış antioksidan kapasite ile karakterize olan oksidatif stres, son yıllarda artan kanıtlar ışığında ateroskleroz, akut koroner sendrom, hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaşlanma, demans, son-dönem böbrek yetersizliği gibi pek çok hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir.

Diyastolik fonksiyon bozukluğu klinik olarak diyastolik kalp yetersizliğine yol açması nedeni ile önem taşır. Semptomlar gelişmeden çok önce diyastolik disfonksiyon baslar ve erken tanı ve altta yatan nedenin (örn.hipertansiyon) tedavisi ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir ya da yavaşlatılabilir.

Çalışmamız sonucunda oksidatif stresin diyastolik disfonksiyon etyopatogenezinden de sorumlu olabileceği varsayımında bulunulabilir. Özellikle yüksek açlık kan şekeri, ürik asit düzeyi, yüksek HDL-dışı lipid değerleri ve Hs CRP düzeyine sahip hastalarda artmış oksidatif stres ve sonucunda diyastolik disfonksiyon saptanmıştır.

Oksidatif stres ile ilişkisi gösterilen hastalıklara sahip olan hastalarda, oksidatif stres parametreleri serum düzeyleri ölçülmeli ve herhangi bir semptom ve ekokardiyografik inceleme endikasyonu bulunmasa dahi özellikle doku doppler görüntüleme ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmeli ve diyastolik disfonksiyon saptanan hastalarda agresif tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

7. ÖZET

Amaç

Reaktif oksijen türevlerinin artmış üretimi ve/veya azalmış antioksidan kapasite ile karakterize olan oksidatif stres, son yıllarda artan kanıtlar ışığında ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaşlanma, demans, son-dönem böbrek yetersizliği gibi pek çok hastalık durumu ile ilişkilendirilmiştir. Diyastolik disfonksiyon ise kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeden çok önce saptanabilen ve erken tanı ile hastalığın ilerlemesinin durdurulup veya yavaşlatılabildiği bir durumdur. Çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olduğu saptanan hastalarda diyastolik disfonksiyon ile oksidatif stres parametlerinden AOPP ve MDA ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya transtorasik ekokardiyografi ile diyastolik disfonksiyonu olduğu dokümanite edilen 21 hasta ve diyastolik disfonksiyonu bulunmayan 21 kontrol dahil edildi. Tüm grubun demografik özellikleri kaydedildi, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık lipid profili, ürik asit düzeyleri, hs CRP, albümin/kreatinin oranı, Tüm çalışma grubunun transmitral PW ile E ve A dalga hızları, E/A oranı, izovolümetrik gevşeme zamanı, E dalgası deselerasyon zamanı ölçümleri yapıldı. Doku doppleri ile E' ve A' hızları, E'/A' oranları, E/E' oranları hesaplandı. Tüm hastaların venöz kan örneklerinden AOPP ve MDA düzeyleri çalışıldı. Her iki grupta da hipertansiyonu bulunan hastalar belirlendi. Ayrıca diyastolik disfonksiyonu bulunan hastalar evre 1 ve evre 2 olarak sınıflandırıldı.

Bulgular

Kontrol grubunun yaş ortalaması 49 ± 8.84 iken, vaka grubunda ortalama yaş 39.7 ± 8.37 idi ($p = 0.003$). Her iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Aynı şekilde diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içiciliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Diyastolik disfonksiyon grubunda AOPP düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($88,2 \pm 32,6$ vs. $171,8 \pm 86,2$, $p < 0.001$). Bununla birlikte MDA düzeyleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($8,3 \pm 1,7$ vs. $9,1 \pm 2,1$, $p = 0.2$). Evre 1 ve 2 diyastolik disfonksiyonu olanlar arasında AOPP ve MDA açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0.87$). Hasta grubunda E/A ve E'/A'

oranları anlamlı olarak daha düşük saptandı ve E'/A' ile AOPP arasında anlamlı olmayan ters yönde korelasyon izlendi. Hasta grubunda E' dalga hızı küçüldükçe AOPP'de artış yönünde bir eğilim olduğu ve E' ile MDA arasında ters yönde korelasyon olduğu izlendi. E' dalga hızı yönünden evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar arasında anlamlı fark izlendi. E/E' oranı ile AOPP ve MDA arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Hipertansif hasta sayısı kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla izlendi ancak HT varlığına göre hasta ve kontrol grupları arasında AOPP ve MDA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmezken Hs CRP açısından anlamlı fark izlendi. Hasta grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek AKŞ, HDL-dışı kolesterol düzeyi (toplam kolesterol, LDL ve trigliserid), ürik asit ve Hs CRP değerleri olduğu görüldü.

Sonuç

Pek çok kardiyovasküler ve metabolik hastalık ile ilişkisi olduğu gösterilen oksidatif stres, diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olabilir. Açlık kan şekeri, HDL-dışı kolesterol, ürik asit, ve Hs CRP değerleri yüksek olan hastalar oksidatif stres ve diyastolik disfonksiyon açısından daha fazla risk altındadır. Oksidatif stres durumunda, diyastolik disfonksiyon oksidatif stres parametreleri normal olan bireylere kıyasla çok daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres ile ilişkisi olduğu gösterilen hastalıklara sahip olan hastalarda yeni oksidatif stres parametrelerinden AOPP ve MDA değerlerinin ölçülmesi ve yüksek olduğu saptanan hastalarda transtorasik ekokardiyografide özellikle doku Doppler görüntüleme ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, diyastolik kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeden çok önce erken tanı ve tedavi imkanı sağlayabilir.

8. ABSTRACT

Objective

Oxidative stress characterized by increased production of reactive oxygen species (ROS) and/or decreased antioxidant capacity, has recently been associated with several pathologic conditions including atherosclerosis, cardiovascular diseases, hypertension, diabetes mellitus, aging, dementia, end-stage renal failure with accumulating evidence. Diastolic dysfunction can be recognised in early stages of heart failure much before development of symptoms and in case of early diagnosis progression of disease can be prevented. In this study, we aimed to investigate the relationship between diastolic dysfunction and oxidative stress parameters AOPP and MDA in patients with echocardiographic evidence of diastolic dysfunction.

Method

21 patients with diastolic dysfunction documented with transthoracic echocardiography and 21 individuals with no evidence of diastolic dysfunction were included. Demographic characteristics of all members of the study group were recorded and fasting blood glucose (FBG), fasting lipid profile, uric acid levels, Hs CRP, albumin/ creatinine ratio were measured. Mitral A and E wave velocities, E/A ratio, isovolumetric relaxation time, E wave deceleration time were measured. E' and A' velocities, E'/A' ratio and E/E' ratio were measured with tissue Doppler imaging. AOPP and MDA levels were studied from venous blood samples. Patients with hypertension from both group were determined. Patients with diastolic dysfunction were classified as Grade 1 and Grade 2.

Results

The median age was 49 ± 8.84 for control group and 39.7 ± 8.37 for patient group ($p= 0.003$). No significant difference was seen by gender. Diabetes mellitus, hyperlipidemia, tobacco use was not statistically different in both groups. AOPP levels were significantly higher in diastolic dysfunction compared with control group ($88,2 \pm 32,6$ vs. $171,8 \pm 86,2$, $p < 0.001$). However, MDA levels did not reveal statistical significance ($8,3 \pm 1,7$ vs. $9,1 \pm 2,1$, $p= 0.2$). AOPP and MDA levels were

not statistically different among patients with Grade I and Grade II diastolic dysfunction ($p=0.87$). E/A and E'/A' ratios were lower in patient group and an inverse but insignificant correlation was detected between E'/A' and AOPP. In the patient group there was an incremental trend in AOPP as E' wave velocity decreased. E' wave velocity was statistically different between Grade I and Grade II patients. No correlation was detected between E/E' ratio and AOPP, MDA levels. Number of hypertensive patients were higher in control group but given the presence of hypertension AOPP and MDA levels were not different between patient and control group. On the other hand Hs CRP levels were higher in the hypertensive patients with diastolic dysfunction. Patients with diastolic dysfunction had higher levels of fasting blood glucose, non-HDL cholesterol (total cholesterol, LDL and trygliceride), uric acid and Hs CRP compared with individuals without diastolic dysfunction.

Conclusion

Oxidative stress, which has been proven to be associated with many cardiovascular and metabolic diseases can be associated with diastolic dysfunction as well. People with high levels of fasting blood glucose, uric acid and Hs CRP are at increased risk for oxidative stress and consequently diastolic dysfunction. In the state of oxidative stress, diastolic dysfunction occurs much earlier compared with individuals having normal levels of oxidative stress parameters. Measurement of new oxidative stress parametres such as AOPP and MDA in patients having conditions associated with oxidative stress and transthoracic echocardiographic diastolic function assessment particularly with tissue Doppler imaging in patients with elevated levels of oxidative stress, can be helpful in early diagnosis and preventive therapy of diastolic heart failure much before symptoms and findings develop.

9. KAYNAKLAR

- 1 . Association AH. International Cardiovascular Disease Statistics. 2007
2. Jarasūniene D, Simaitis A . Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas)* 2003;39(12):1151-7.
3. Lakshmi, S. V., G. Padmaja, et al. (2009). "Oxidative stress in cardiovascular disease." *Indian journal of biochemistry & biophysics* 46(6): 421-440.
- 4 . Mercan U. Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *YYU Vet Fak Derg* 2004; 15(1-2): 91-96
5. Meyer K, Murner N, Laederach-Hofmann K, Simmet A, Hess OM. Heart failure events, and case fatalities in Switzerland based on hospital statistics and cause of death statistics. *Swiss Med Wkly.* 2008;138(35-36):506–11.
6. Blanche C, Fumeaux T, Polikar R. Heart failure with normal ejection fraction (HFNEF): is it worth considering? *Swiss Med Wkly.* 2010 Feb 6;140(5-6):66-72.
7. Papademetriou V. From hypertension to heart failure. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2004 Oct;6(10 Suppl 2):14-7.
8. Lalande S, Johnson BD. Diastolic dysfunction: a link between hypertension and heart failure. *Drugs Today (Barc).* 2008 Jul;44(7):503-13.
9. Nosratola D Vaziri Causal Link Between Oxidative Stress, Inflammation, and Hypertension *JKD* 2008;2:1-10
10. Jong-Won HHa, JJae KK. OOh, Therapeutic Strategies for Diastolic Dysfunction: A Clinical Perspective *J Cardiovasc Ultrasound* 2009;17(3):86-95
11. Jane A. Leopold, M.D. and Joseph Loscalzo, M.D., Ph.D. Oxidative mechanisms and atherothrombotic cardiovascular Disease *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2008 March ; 5(1): 5–13.
12. Poulsen, S.H., 2001. Clinical aspects of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography following acute myocardial infarction. *Dan Med Bull* 48, 199-210.
13. Biomarkers in Heart Failure Eugene Braunwald, *N Engl J Med* 2008; 358:2148-2159
14. Ross, R. (1999). "Atherosclerosis--an inflammatory disease." *The New England journal of medicine* 340(2): 115-126.
15. Oto A, Tokgözoğlu L, İlkay E, Aytemir K, Ateroskleroz Patogenezi. *Akut Koroner Sendrom* 2009; 1-10
- 16 . Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, Kihara Y. Feb 4. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* 2009 Mar;73(3):411-8. Epub 2009

17. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005
18. Fazio G, Sutera L, Zito R, Cascio C, Briguglia D, Taormina S, Giammanco A, Assennato P, Novo S. [Rupture of the atherosclerotic plaque: is Chlamydia pneumoniae a possible agent?] *G Ital Cardiol (Rome)* 2006; 7: 809-814
19. Fazio G, Giovino M, Gullotti A, Bacarella D, Novo G, Novo S. Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumoniae. *World J Cardiol* 2009; 1(1): 31-40
20. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, Toutouzas P, Ambrose JA. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart* 2003; 89: 993-997
21. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: a multifocal disease. *Circulation* 2003; 107:
22. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:385-91.
23. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9
24. Gimbrone MA, Nagel Topper JN. Biomechanical activation:an emerging paradigm in endothelial adhesion biology.*J Clin Inves* 1997;100:61-5
25. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease . *N Engl J Med* 1999;340:115-26
26. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of arterial wall. *Molec Med Today* 1996;2:372-9.
27. AzadK,CourtS,ParkinJM,Laker MF, Alberti KG. Lipid levels in schoolchildren in North East England : effects of feeding and age. *Ann Clin Biochem* 1994;31:233-9.
28. Fazio G, Giovino M, Gullotti A, Bacarella D, Novo G, Novo S. Atherosclerosis, inflammation and Chlamydia pneumoniae. *World J Cardiol* 2009; 1(1): 31-40
29. Parish S, Collins R. Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J* 1995; 311: 471- 7
30. Roserberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med* 1990; 322: 213-217.
31. Emerk K. Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA' nın etkisi. In: Ulutin O, editor. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book). İstanbul:2004; 45- 49
32. Vasquez-Vivar J, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(16):9220–9225.
33. Leopold JA, Loscalzo J. Oxidative enzymopathies and vascular disease. *Arterioscler Thromb VascBiol* 2005;25(7):1332–1340. [PubMed: 15790928]

34. Stocker R, Keaney JF Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost* 2005;3(8):1825–1834. [PubMed: 16102049]
35. Malek AM, et al. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *Jama* 1999;282(21):2035–2042. [PubMed: 10591386]
36. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Leqrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 373-84.
37. Klebanoff SJ. Oxygen metabolism and the toxic properties of phagocytes. *Ann Intern Med* 1980; 93: 480-9.
38. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood* 1998; 92: 3007-17.
39. Guilpain P, Servettaz A, Batteux F, Guillevin L, Mouthon L. Natural and disease associated anti-myeloperoxidase (MPO) autoantibodies. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 421-5.
40. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 598- 625.
41. Nourooz-Zadeh J. Ferrous ion oxidation in presence of xylenol orange for detection of lipid hydroperoxides in plasma. *Methods Enzymol* 1999; 300: 58- 62.
42. Valdez LB, Arnaiz SL, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A. Free radical chemistry in biological systems. *Biol Res* 2000; 33: 1-8.
43. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Mol Med* 2003; 9: 169-76.
44. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Newyork: Oxford University Press Inc, 2007: 55-79.
45. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Zingraff J, et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1304-13.
46. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 2001; 78: 108-13.
47. Witko-Sarsat V, Gausson V, Descamps-Latscha B. Are advanced oxidation protein products potential uremic toxins? *Kidney Int Suppl* 2003; 84: 11-4.
48. Skvarilova, M., A. Bulava, et al. (2005). "Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome." *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 149(1): 83-87.
49. Kaneda, H., J. Taguchi, et al. (2002). "Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease." *Atherosclerosis* 162(1): 221-225.

50. Michiels C, Raes M, Toddsaint O, Remacle J. Importance of Se-Glutathione Peroxidase, Catalase, Cu-Zn Superoxide Dismutase for Cell Survival Against Oxidative Stres. *Free Rad Biol Med* 1994; 17: 235-248.
51. Winterbourn CC. Superoxide as an Intracellular Radical Sink. *Free Radic Biol And Med* 1993; 14(1): 85-90.
52. Akkus İ. Serbest Radikaller ve Fizyoterapik Etkileri. Konya: Mimoza Basım, 1995.
53. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NADPH oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* 2000;86:494-501.
54. Meng S, Roberts LJ, Cason GW, Curry TS, Manning RD Jr. Superoxide dismutase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive and resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283:R732-8.
55. Mesquita, Evandro Tinoco and JORGE, Antonio José Lagoeiro. Heart failure with normal ejection fraction: new diagnostic criteria and pathophysiological advances. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2009, vol.93, n.2 [cited 2011-05-08], pp. 180-187
56. ERNST R The clinical quandary of left and right ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure *CARDIOVASCULAR JOURNAL OF AFRICA • Vol 21, No 4, July/August 2010*
57. Zile MR, Baicu CFGaaschWH. Diastolic heart failure – abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1953–9.
58. Libby P, Echocardiography Braunwald's heart disease : a textbook of cardiovascular medicine 2008: 248-53.
59. Ewy GA, Appleton CP, DeMaria AN, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1505-28.
60. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC:Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 47; 500, 2006
61. Nishimura RA, Tajik AJ; The Valsalva maneuver: 3 centuries later. *Mayo Clin Proc* 79: 577,2004
62. Murphy JG, Lloyd MA Diastolic Cardiac Functions Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook 1087-99, 2008
63. Erol Ç, Klinik Ekokardiyografi: Doku Doppler Görüntüleme; 58-59
64. Munagala, V. K., S. J. Jacobsen, et al. (2003). "Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study." *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 16(10): 1049-1056.

65. Uluçay A, Tatlı E Miyokard performans indeksi - Derleme (Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 143-8)
66. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB: Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002, 105:1928-1933.
67. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251 – 259
68. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: A report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25: 1214 – 1220
69. Pinamonti B, Zecchin M, diLenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: An ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604 – 612
70. Masuyama T, Yamamoto K, Sakata Y, Doi R, Nishikawa H, Kondo H, et al. Evolving changes in Doppler mitral flow velocity pattern in rats with hypertensive hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:2333 – 2338.
71. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JGF, Edes I, Stienen GJM, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 774 – 781.
72. The PREAMI Investigators. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: Results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 659 – 666.
73. Nishio M, Sakata Y, Mano T, Ohtani T, Takeda Y, Hori M, et al. Difference of clinical characteristics between hypertensive patients with and without diastolic heart failure: Role of diastolic dysfunction
74. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671 –678.and renal insufficiency. *Hypertens Res* 2008; 31: 1865 – 1872
75. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: An analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377 – 1385
76. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender related ventricular-vascular stiffening: A community-based study. *Circulation* 2005; 112: 2254 – 2262.

77. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction *N Engl J Med*. 2006; 355: 251-9
78. Kazuhiro Yamamoto; Yasushi Sakata, Tomohito Ohtani, Yasuharu Takeda,; Toshiaki Mano Heart Failure With Preserved Ejection Fraction What is Known and Unknown ; *Circ J* 2009; 73: 404 – 410
79. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):824-39. Epub 2008 Aug 29. Review
80. Gutierrez C, Blanchard DG. Diastolic heart failure: Challenges of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2004;69(11):2609–2616. [PubMed: 15202695]
81. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, Lacourcière Y, Hippler SE, Fields H, Naqvi TZ, Mulvagh SL, Arnold JM, Thomas JD, Zile MR, Aurigemma GP; Valsartan In Diastolic Dysfunction (VALIDD) Investigators. *Lancet*. 2007 Jun 23;369(9579):2079-87.
82. Topol Eric J, Griffin Brian P. Preventive Cardiology: Manual of Cardiovascular Medicine 2010; 566-67
83. Z S Nedeljkovic, N Gokce, J Loscalzo Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction *Postgrad Med J* 2003;79:195–200
84. Keaney JF Jr, ed. Oxidative stress and vascular disease. New York: Kluwer Academic Publishers, 2000
85. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986;320:454–6
86. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;91:2546–51.
87. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations in vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916–23.
88. Kuyvenhoven JP, Meinders AE. Oxidative stress and diabetes mellitus, Pathogenesis of long-term complications. *European Journal of Internal Medicine* 1999; 10: 9-19.
89. Glavind J, Hartmann S, Clemmesen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. II. The presence of peroxidized lipids in the atherosclerotic aorta. *Acta Pathol* 1925; 30: 1-6.

90. Dalle-Donne I, Rossi R, Giustarini D, Milzani A, Colombo R. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta* 2003; 329: 23-38.
91. Upston JM, Niu X, Brown AJ, Mashima R, Wang H, Senthilmohan R, et al. Disease stage-dependent accumulation of lipid and protein oxidation products in human atherosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 160: 701-710.
92. Jong-Won HHa, JJae KK. OOh, Therapeutic Strategies for Diastolic Dysfunction: A Clinical Perspective *J Cardiovasc Ultrasound* 2009;17(3):86-95
93. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
94. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ: Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990, 16:1135-1141.
95. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, Bone F, Lombardi G, Sacca : Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2064-2067.
96. Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F: Left ventricular filling in arterial hypertension. Influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. *Hypertension* 1997, 29:544-550.
97. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S: Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987, 317:350-357.
98. Galderisi M, Paolisso G, Tagliamonte MR, Alfieri A, Petrocelli A, de Divitiis M, Varricchio M, de Divitiis O: Is insulin action a determinant of left ventricular relaxation in uncomplicated essential hypertension? *J Hypertens* 1997, 15:745-50.
99. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA: Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin invest* 1988, 82:1848-1852.
100. Galderisi M, Tagliamonte MR, D'Errico A, Carella C, Varricchio G, Mondillo S, de Divitiis O, Paolisso G: Independent association of plasma leptin levels and left ventricular isovolumic relaxation in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 2001, 14:1019-1024.
101. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB: The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1943-1949
102. Krishnan, E. (2009). "Hyperuricemia and incident heart failure." *Circulation. Heart failure* 2(6): 556-562.

103. Therond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraul A, Conti M, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 373-84.
104. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2000 Jun;5(2):167-73
105. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C reactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
106. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-5.
107. Corrado, E. and S. Novo (2007). "[High sensitivity of C-reactive protein in primary prevention]." *Giornale italiano di cardiologia* 8(6): 327-334.
108. Amin A, Vakilian F, Maleki M. Serum uric Acid levels correlate with filling pressures in systolic heart failure. *Congest Heart Fail.* 2011 Mar;17(2):80-4.

10. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad : Gültekin Günhan Demir

Ünvanı : Kardiyoloji Uzmanlık Öğrencisi

Doğum tarihi ve yeri: : 23 Mayıs 1982 / Muş

Medeni hali : Evli

Elektronik posta adresi : ggdemir@gmail.com

EĞİTİM:

Yıl : 1987-1992

Kurum : Yavuz Selim İlkokulu, Muş

Yıl : 1992-1999

Kurum : Muş Anadolu Lisesi

Yıl : 2000-2006

Kurum : Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yıl : 2006 Eylül - Mayıs 2007

Kurum : Muş Devlet Hastanesi Acil Servis

Ünvanı : Pratisyen Hekim

Yıl : Mayıs 2007 - Halen

Kurum : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Ünvanı : Uzmanlık Öğrencisi

YABANCI DİL : İngilizce, Almanca