

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK DİLATE KARDİYOMİYOPATİLİ OLGULARDA  
ALLOPURİNOL TEDAVİSİNİN FONKSİYONEL KAPASİTE,  
SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI, KORONER  
MİKROVASKÜLER FONKSİYONLAR VE KALP HIZI  
DEĞİŞKENLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Şenol TAYYAR**

**UZMANLIK TEZİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Doğan ERDOĞAN**

**2010 – ISPARTA**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin ve asistanlığımın her aşamasında bana destek olan, tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a, uzmanlık eğitimim süresince bana yardımlarını, değerli bilgi ve birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Prof. Dr. Abdullah Doğan, Doç. Dr. Mehmet Özaydın, Doç. Dr. Ercan Varol ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizde görev yapan tüm yardımcı sağlık personeline, maddi-manevi desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen babam, annem, ablam ve eşim Sümeyra Tayyar'a, varlığını hiçbirşeye değişmeyeceğim sevgili oğlum Cemil Yağız Tayyar'a en içten duygularıyla sevgilerimi sunarım.

**Dr. Şenol TAYYAR**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Kalp Yetersizliği.....	3
2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı.....	3
2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Kalp Yetersizliği Etiyoloji ve Patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Kalp Yetersizliği Tanısı.....	5
2.1.5. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması.....	5
2.1.5.1. Kalp Yetersizliğinin Sebep-Sonuç İlişkisine Dayanarak Sınıflanması.....	5
2.1.5.1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği.....	5
2.1.5.1.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği.....	6
2.1.5.1.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği.....	6
2.1.5.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği.....	6
2.1.5.1.5. Öne ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği.....	7
2.1.5.2. Kalp Yetersizliğinin Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflaması.....	7
2.1.6. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri.....	9
2.1.7. Risk Faktörleri ve Presipitan Faktörler.....	9
2.1.8. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi.....	9
2.1.8.1. Frank-Starling Mekanizması.....	11
2.1.8.2. Nörohormonal Mekanizmalar.....	11
2.1.8.2.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu.....	11
2.1.8.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi.....	12
2.1.8.2.3. Natriüretik Peptitler.....	13
2.1.8.2.4. Endotelinler.....	13
2.1.8.2.5. Arjinin-Vazopressin.....	13
2.1.8.2.6. Sitokinler.....	14

2.1.9. Dilate Kardiyomiyopati.....	14
2.1.10. Miyosit Hipertrofisi ve Yeniden Biçimlenme .....	15
2.1.11. Ürik Asit ve Kalp Yetersizliği .....	16
2.1.11.1. Ürik Asit Sentezinin Biyokimyası.....	16
2.1.11.2. Ksantin Oksidaz Enziminin Kalp Yetersizliğindeki Rolü .....	17
2.1.11.3. Ürik Asit Düzeylerinin Kalp Yetersizliği İlişkisi .....	18
2.1.11.4. Ksantin Oksidaz Enzim İnhibitörleri ve Kalp Yetersizliği .....	18
2.1.12. Kalp Yetersizliği ve Otonom Nöropati .....	20
2.1.13. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri.....	21
2.1.13.1. Öykü ve Fizik Muayene .....	21
2.1.13.2. Elektrokardiyografi.....	22
2.1.13.3. Toraks Radyogramı.....	22
2.1.13.4. Laboratuvar Testleri.....	23
2.1.13.4.1. Natriüretik Peptitler .....	23
2.1.13.4.2. Kardiyak Troponinler .....	24
2.1.13.5. Ekokardiyografi .....	24
2.1.13.5.1. Normal Mitral Akımlar .....	26
2.1.13.5.2. Anormal Diyastolik Doluş Türleri .....	27
2.1.13.5.3. Doku Doppler Görüntüleme .....	28
2.1.13.5.4. Kalp Yetersizliği ve Koroner Akım Rezervi .....	28
2.1.13.6. Radyonüklid Ventrikülografi.....	29
2.1.13.7. Koroner Anjiyografi.....	29
2.1.13.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu .....	29
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>30</b>
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer .....	30
3.2. Hastalar .....	30
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması .....	31
3.4. Elektrokardiyografi.....	31
3.5. Ekokardiyografi.....	31
3.6. Ritm Holter Analizi .....	33
3.7. Altı Dakika Yürüme Testi.....	33
3.8. İstatistiksel Analiz .....	33

<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>46</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>55</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>56</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>60</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>KY</b>	: Kalp yetersizliği
<b>LV</b>	: Sol ventrikül
<b>RV</b>	: Sağ ventrikül
<b>AF</b>	: Atriyal fibrilasyon
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>KMP</b>	: Kardiyomiyopati
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>DKMP</b>	: Dilate kardiyomiyopati
<b>İDMKP</b>	: İdiyopatik dilate kardiyomiyopati
<b>ÜA</b>	: Ürik asit
<b>XO</b>	: Ksantin oksidaz
<b>LVEF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>ACEİ</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokeri
<b>FK</b>	: Fonksiyonel kapasite
<b>NYHA</b>	: New York Kalp Cemiyeti
<b>ESC</b>	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
<b>ACC</b>	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
<b>AHA</b>	: Amerikan Kalp Cemiyeti
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>ACE</b>	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
<b>AT-II</b>	: Anjiotensin-II
<b>ANP</b>	: Atriyal natriüretik peptid
<b>BNP</b>	: Beyin natriüretik peptid
<b>TNF- <math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör- $\alpha$
<b>HGPRT</b>	: Hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>BNP</b>	: B tipi natriüretik peptid
<b>NT-pro BNP</b>	: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom

<b>HFPEF</b>	: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği
<b>İVGZ</b>	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
<b>İVKZ</b>	: İzovolümetrik kasılma zamanı
<b>EZ</b>	: Ejeksiyon zamanı
<b>DZ</b>	: Deselerasyon zamanı
<b>TDI</b>	: Doku Doppler görüntüleme
<b>CFR</b>	: Koroner akım rezervi
<b>RAAS</b>	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
<b>LVAD</b>	: Sol Ventrikül Destek Cihazları
<b>HRV</b>	: Kalp hızı değişkenliği
<b>LAD</b>	: Sol ön inen koroner arter
<b>MPV</b>	: Ortalama trombosit hacmi
<b>İVS</b>	: İnterventriküler septum kalınlığı
<b>PW</b>	: Arka duvar kalınlığı
<b>LVSV</b>	: Sol ventrikül sistol sonu hacmi
<b>LVDV</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi
<b>RPP</b>	: Hız-basınç ürünü
<b>DPFV</b>	: Diyastolik pik akım hızı
<b>NOS</b>	: Nitrik oksit sentaz
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen ürünleri
<b>XOS</b>	: Ksantin oksidoredüktaz
<b>XDH</b>	: Ksantin dehidrogenaz
<b>FS</b>	: Fraksiyonel kısalma

## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> KY’de yaygın klinik bulgu ve belirtiler .....	4
<b>Tablo 2.</b> Kalp Yetersizliği tanısında kullanılan Framingham kriterleri .....	5
<b>Tablo 3.</b> New-York Kalp Cemiyeti sınıflaması ve özgün aktivite skalası .....	8
<b>Tablo 4.</b> ACC ve AHA KY evrelemesi.....	8
<b>Tablo 5.</b> Kalp yetersizliğini tetikleyen faktörler .....	9
<b>Tablo 6.</b> KY bulunan hastalarda klinik muayenede başlıca özellikler.....	22
<b>Tablo 7.</b> Doppler ekokardiyografi indeksleri ve ventriküler dolum türleri.....	26
<b>Tablo 8.</b> Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri. ....	35
<b>Tablo 9.</b> Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar .....	35
<b>Tablo 10.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar testleri. ....	36
<b>Tablo 11.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ekokardiyografik ölçümleri. ....	37
<b>Tablo 12.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri. ....	38
<b>Tablo 13.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç koroner akım rezervi ölçümleri parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 14.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç 6 dk. yürüme testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	39
<b>Tablo 15.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ritm holter parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
<b>Tablo 16.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar testlerinin karşılaştırılması. ....	41
<b>Tablo 17.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki klasik ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması.....	42
<b>Tablo 18.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması. ....	43
<b>Tablo 19.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki koroner akım rezervi ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması. ....	44
<b>Tablo 20.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki 6 dk. yürüme testi sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
<b>Tablo 21.</b> Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki ritm holter parametrelerinin karşılaştırılması. ....	45



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi.....	10
<b>Şekil 2.</b> Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun zararlı etkileri .....	12
<b>Şekil 3.</b> Serum ürik asit ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalar.....	16
<b>Şekil 4.</b> Pürin nükleotid metabolizması .....	17
<b>Şekil 5.</b> KY semptomları olan, tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptitlerle KY tanısı için algoritma .....	24

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici bir sendromdur (1). KY hastalarında tipik olarak, dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi semptomların, pulmoner konjesyon ya da ayak bileğinde şişme gibi sıvı retansiyonu bulgularının, dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe işaret eden objektif bir kanıtın olması tanı için zorunludur. Asemptomatik yapısal ya da işlevsel kalp anormallikleri semptomatik KY'nin öncülü sayılmaktadır ve yüksek mortaliteyle bağlantılıdır (2,3). Semptomatik hastalarda ise ölüm riski hafif semptomlar varlığında yıllık %5-10 iken, belirgin semptomlar varlığında yıllık %30-40'a kadar yükselebilmektedir (1). KY ilerledikçe sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesi meydana gelmekte (4, 5) ve bu durum prognozu olumsuz etkilemektedir (6). Kalpteki yapısal ve işlevsel olarak meydana gelen bu bozukluğun nedenleri ise kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonda (HT) olduğu gibi damar direncinde artış ya da atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesidir. Koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (7,8). Hastaların %10'unda kapak hastalığı ve yaklaşık %10'unda da kardiyomiyopati vardır. Kardiyomiyopati (KMP) ise miyokartta gözlenen yapısal anormalliği açıklayabilecek KAH, HT, kalp kapak hastalığı ya da konjenital kalp hastalığı gibi durumların bulunmamasına rağmen gelişen ve kalp kasının yapısal ve fonksiyonel olarak anormal olduğu bir miyokart hastalığıdır (9). KY'nin özel bir formu olarak kabul edilen dilate kardiyomiyopati (DKMP) ise LV'nin global sistolik bozukluğunu açıklayabilecek koroner patolojinin ya da anormal dolun basınçları sonucunda LV genişlemesine yol açabilecek HT, kapak hastalığı gibi bir durumun da olmadığı koşullarda gelişen, LV global genişlemesi ve LV sistolik disfonksiyonuna yol açan miyokart hastalığı olarak tanımlanmaktadır (9).

Daha önce yapılan birçok geniş kapsamlı çalışmada KY ilerlemesini önleyecek, sistemik ve kardiyak hemodinamik ve nörohumoral faktörlere yönelik tedavi hedefleri belirlenmişse de (6,10,11), aktif tedavi altındaki hastalarda bile yüksek saptanan oksidatif stres parametrelerine yönelik tedavi yaklaşımları bu

durumun devam eden kötü etkilerini azaltabilecektir (12,13). Antihiperurisemik tedavi de bu yaklaşımlardan birisi olarak öne sürülmektedir (14).

Ürik asit (ÜA) pürin nükleotid metabolizmasının bir ürünü olarak adenin ve guanin bazlarının yıkılması ile oluşur. Dokuda oluşan yerel ve dolaşımdaki sistemik ÜA seviyeleri, oksijenasyondan ve hemodinamik faktörlerden etkilenmektedir. Ksantin oksidaz (XO) enziminin aktivitesi ile hipoksantin ve ksantin en çok karaciğer ve ince barsaklarda olmak üzere ÜA'ya dönüştürülür (15). Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar XO enzim aktivitesinin KY'i olan hastalardaki artmış ÜA üretimi ile belirgin bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir (14). Aynı zamanda bilinmektedir ki dokuda iskemi oluştuğunda adenozin trifosfat yıkımı başlar ve bunun sonucunda ÜA seviyeleri yükselir (15). Bu bilgiler ışığında KY hastalarında oksidatif stresin ve mortalitenin bağımsız bir belirteci olarak kabul edilen ÜA (16) son zamanlarda tedavi hedefleri arasında belirtilmekte ve allopurinol gibi XO enzim inhibitörleri ile KY'de mortalite oranlarının iyileşebileceği öne sürülmektedir (17).

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmada idiyopatik dilate kardiyomiopati (İDMKP) hastalarda bir XO enzim inhibitörü olan allopurinol tedavisinin bu hasta grubunda sağkalımla ilişkili parametrelerden olan sol ventrikül fonksiyonları, koroner mikrovasküler fonksiyonlar ve kardiyak otonom nöropati üzerine olası etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kalp Yetersizliği

#### 2.1.1. Kalp Yetersizliği Tanımı

Kalp yetersizliği; kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde kanı pompalayamadığı veya ancak yüksek dolum basınçları ile bu ihtiyacı karşılayabildiği, hızlı ilerleyen ve yüksek mortalite oranları ile seyreden, nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği karmaşık klinik bir hastalık tablosudur. Kalp yetersizliğinin en önemli belirtileri, nefes darlığı, egzersiz kapasitesinde azalma, akciğer konjesyonu ve periferik ödemdir (Tablo 1) (18). Miyokart kasılma fonksiyonun bozulmasına sistolik KY adı verilir ve KY'nin en sık nedenidir (19). Diyastolik KY ise LV sistolik fonksiyonun korunmuş olmasına (EF >%40-50) karşın KY klinik belirti ve bulgularının bulunmasıdır (20).

#### 2.1.2. Kalp Yetersizliği Epidemiyolojisi

Son yıllarda, koroner arter hastalığı (KAH), inme ve hipertansiyona (HT) bağlı ölümler azalırken, KY sıklığı artmaktadır. Genel popülasyonda sıklığı %2 ile %3 iken, 75 yaş üzerinde %10-20'ye yükselir. ABD'de her yıl 500 bin yeni hasta bu gruba katılmaktadır. Bu hastalık tablosu mortalitenin yanı sıra, sık hastaneye yatışlar ve yüklü tedavi masrafları nedeniyle ülkelerin sağlık ekonomilerini olumsuz yönde etkilemektedir. KAH erkeklerde erken yaşlarda daha sık görülür. Bundan dolayı, genç yaşlarda KY erkeklerde daha yaygındır. Yaşlılarda ise iki cinste benzer oranda görülür (20). Yaşla birlikte KY sıklığı artmaktadır. Kalp yetersizliğinin %80'i 65 yaş ve üzerinde görülür. 50 ile 59 yaş arasındaki hastaların %2-3'ünde görülürken, 80-89 yaş aralığında ise %22-27'inde görülür. KY gelişen erkek ve kadın hastalarda 5 yıllık ölüm oranı sırasıyla %62 ve %42 olarak bildirilmiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir. ABD'de her yıl yaklaşık 45.000 hasta KY nedeniyle kaybedilmektedir. Ayrıca, tıbbi masraflar ve iş gücü kaybı da ekonomiyi olumsuz etkilemektedir (21-23). Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü verilerine göre, tanı konulduğunda hastaların %35'i NYHA'ya göre sınıf I, %35'i sınıf II, %25'i sınıf III ve %5'i sınıf

IV KY'dir. Buna göre tedaviden en çok yarar görecekteler asemptomatik veya hafif KY hastalarıdır (24).

**Tablo 1.** KY'de yaygın klinik bulgu ve belirtiler (20).

<b>Klinik özellik</b>	<b>Klinik belirtiler</b>	<b>Bulgular</b>
Periferik ödem/ konjesyon	Nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık	Periferik ödem, jüğüler ven basıncında artış, akciğer ödemi, hepatomegali, asit, sıvı retansiyonu, kaşeksi
Akciğer ödemi	Dinlenmede şiddetli nefes darlığı	Akciğerlerde krepatasyon/ raller, efüzyon, taşikardi, taşipne
Kardiyojenik şok (Düşük kalp debisi belirtileri)	Konfüzyon, güçsüzlük, periferik soğukluk	Yetersiz periferik perfüzyon, sistolik kan basıncı <90 mmHg, oligüri ya da anüri
Yüksek kan basıncı (Hipertansif KY)	Nefes darlığı	Genellikle kan basıncı yükselmesi, LV hipertrofisi ve normal EF
Sağ KY	Nefes darlığı, halsizlik	Sağ ventrikül (RV) bozukluğu, jüğüler venöz basınç artışı, periferik ödem, hepatomegali

### 2.1.3. Kalp Yetersizliği Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Kalbin dokuların ihtiyacı olan kanı pompalayamaması; yapısal anormalliklere, yetersiz kardiyak doluşa ve/veya kontraktil yetersizliğe bağlı meydana gelebilir. Bu yeni duruma uyum sağlamak amacıyla Frank-Starling mekanizması, sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktive olur (25). Ancak bu adaptif mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme kapasitesi daha da bozulur ve kalp yetersizliği ilerler. Kalp yetersizliğinin ileri dönemlerinde ventriküller sferik bir şekil alır. Bunun nedeni ventrikülün yeniden şekillenmesidir. Yeniden şekillenme ventrikül hacimlerinde artış ve ventrikül şekil değişikliği ile karakterizedir. Sferizasyon, sistol sonundaki duvar stresinin artmasının ve kas fibrillerinin anormal dağılımının sonucudur.

#### 2.1.4. Kalp Yetersizliği Tanısı

Kalp yetmezliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (Tablo 2). Tanı 2 major ya da 1 major + 2 minör kriterle konur (26).

#### 2.1.5. Kalp Yetersizliği Sınıflandırması

Kalp yetersizliği sebep-sonuç ilişkisine göre, fonksiyonel kapasiteye göre ve klinik duruma göre sınıflandırılabilir.

#### 2.1.5.1. Kalp Yetersizliğinin Sebep-Sonuç İlişkisine Dayanarak Sınıflanması

##### 2.1.5.1.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Hastaların %60-70'inde LV sistolik disfonksiyonuna bağlı KY gelişir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonun en sık nedeni KAH ya da geçirilmiş Mİ'dir. Diğer nedenler, HT, kapak hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları ve DKMP'dir (27).

Diyastolik KY hastalarında, LVEF >%40-50 iken KY semptom ve/veya bulguları vardır (28). Bu tür hastaların tanısında, diyastolik fonksiyonlar, EF'den daha önemlidir. Yaşlı ve hipertansif kadınlarda daha sıktır. Akut şiddetli HT, miyokardiyal iskemi, restriktif veya hipertrofik KMP, mitral veya aort darlığı gibi klinik durumlar da diyastolik disfonksiyona yol açabilir. Diyastolik KY patogenezinde, LV'nin elastikiyetinde azalma, sertliği ve dolum basınçlarında ise artma olması ileri sürülen görüşlerdir (29, 30).

**Tablo 2.** Kalp Yetersizliği tanısında kullanılan Framingham kriterleri

Major Kriterler	Minor Kriterler
Paroksizmal noktürnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde distansiyon	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
S3 galo	Plevral efüzyon
Akut akciğer ödemi	Vital kapasitede azalma
Juguler venöz basınçta artış	Taşikardi (>120/dk)
Dolaşım zamanının uzaması (>25 sn.)	
Hepatojuguler reflü	
Pulmoner ödem, visseral konjesyon	
Tedaviyle 5 günde 4.5 kg'dan fazla kilo kaybı	

Sistolik ya da diyastolik disfonksiyona göre tedavi stratejisi değişir (31). Sistolik disfonksiyon tedavisinde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), digoksin, diüretikler ve beta blokerler kullanılırken, miyokardiyal iskemi veya HT'ye bağlı gelişen diyastolik disfonksiyon tedavisinde ise beta blokerler veya kalsiyum kanal blokerleri kullanılır (32).

#### **2.1.5.1.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği**

İlk kez tanı konulan KY olgularına yeni (de novo) KY denilir. KY tek bir atakla seyredip kısa süreli bir tedavi ile gerileyebileceği gibi (hafif miyokardit, revaskülarizasyonla düzelen iskemik KY hastalarında olduğu gibi), kronik KY şeklinde stabil olabilir ya da kötüleşerek (dekompanse) hastaneye yatış gerektirebilir. Dekompanse KY, pulmoner ödem olarak bilinen klasik örnekte olduğu gibi olguların %80'nini oluşturur (20).

#### **2.1.5.1.3. Sağ ve Sol Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliği hastalarında sistemik ya da pulmoner venlerde konjesyon gelişebilir. Sıvı retansiyonu sonucu ayak bileklerinde şişme veya pulmoner ödem bulguları ortaya çıkar. RV yetersizliğinin en sık nedeni, LV yetersizliği sonucu böbrek hipoperfüzyonu gelişmesi, bunun sonucunda gelişen su ve tuz retansiyonu ile pulmoner arter basıncındaki artıştır (20).

#### **2.1.5.1.4. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği**

Anemi, tirotoksikoz, sepsis, karaciğer yetersizliği, arteriyovenöz şantlar, büyük vasküler tümörler, Paget hastalığı ve beriberi gibi hastalıklar yüksek debili KY'ye neden olabilir. Bu durumlarda primer kardiyak anormallik yoktur ve KY altta yatan hastalığın tedavisiyle tamamen iyileşebilir (20). Yüksek debili KY'de ekstremiteler genellikle sıcak ve kırmızıdır, nabız basıncı artmış veya normaldir. Düşük debili KY ise, kardiyovasküler hastalıkların birçok formunda (konjenital-valvüler-romatizmal kalp hastalığı, hipertansiyon ve kardiyomiyopati gibi) görülür. Ekstremitelerde soğukluk, solukluk ve siyanozla birlikte sistemik vazokonstriksiyon gelişir (30).

#### **2.1.5.1.5. Öne ve Geriye Doğru Kalp Yetersizliği**

Kalp debisi ve organ perfüzyonunun azalması öne doğru KY, ventriküler dolum basınçlarının artmasına bağlı sistemik veya pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY olarak bilinir (30).

#### **2.1.5.2. Kalp Yetersizliğinin Fonksiyonel Kapasiteye Göre Sınıflaması**

Hastaların fonksiyonel kapasitelerini (FK) değerlendirmede New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflandırması kullanılır (Tablo 3). Fonksiyonel kapasite prognozla yakından ilişkilidir. Hastaların fonksiyonel sınıfı, yapılabilen efor düzeyine göre I' den IV'e kadar sınıflandırılır (33).

Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) KY evrelemesi, hastaların kliniğini dikkate alır ve tedavinin yönlendirilmesine kılavuzluk eder (Tablo 4) (34). Kalp yetersizliği hastalarının üçte ikisinde LV dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <%40) vardır. Hastaların %60'ı, NYHA sınıf II ve III belirtilere sahiptir. İlaç tedavisine rağmen, KY hastalarının yaklaşık %20'sinde orta-ileri derecede belirtiler devam eder. Bu hastaların yıllık mortalitesi ise %50'ye kadar ulaşabilir (34).



**Tablo 3.** New-York Kalp Cemiyeti sınıflaması ve özgün aktivite skalası (33).

<b>Sınıf I</b>	Fiziksel aktivite kısıtlılığı yoktur. Olağan aktiviteler, nefes darlığı, yorgunluk oluşturmaz.	$\leq 7$ METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. (Basketbol, kayak, hentbol gibi)
<b>Sınıf II</b>	Fiziksel aktivite hafif kısıtlanmıştır. Dinlenmede belirti yoktur. Ancak olağan aktiviteler, nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturur.	$\leq 5$ METS enerji gerektiren aktiviteleri yaparlar (Dans etme, bahçe işi, cinsel aktivite gibi). $\geq 7$ METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar.
<b>Sınıf III</b>	Fiziksel aktivite belirgin kısıtlıdır. Dinlenme sırasında belirti yoktur. Ancak olağandan az fiziksel aktiviteler nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturur.	$\leq 2$ METS enerji gerektiren aktiviteleri yaparlar (Duş alma ve giyinme, basit ev işleri gibi). $\geq 5$ METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar.
<b>Sınıf IV</b>	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden yapamaz. KY belirtileri dinlenme esnasında da mevcuttur	$\geq 2$ METS enerji gerektiren aktiviteleri yapamazlar. Sınıf III KY'de belirtilen hiçbir aktiviteyi yapamazlar.

METS: metabolik equivalent

**Tablo 4.** ACC ve AHA KY evrelemesi (34).

<b>Evre A</b>	KY semptomları olmaksızın, yapısal kalp hastalığı olmayan fakat KY gelişme riski yüksek olan hastalar (HT, DM, obezite, metabolik sendrom, ailede KMP, kardiyotoksik ilaç kullanımı gibi).
<b>Evre B</b>	Yapısal kalp hastalığı olan ancak KY semptom ve bulguları olmayan hastalar (Mİ hikayesi, LV hipertrofisi ve düşük EF'nin dahil olduğu LV yeniden şekillenmesi, asemptomatik kapak hastalığı gibi).
<b>Evre C</b>	Yapısal kalp hastalığına bağlı olarak KY belirtileri olan veya önceden KY belirtileri gelişmiş olan hastalar (Semptomatik KY).
<b>Evre D</b>	Maksimal medikal tedaviye rağmen, istirahatte semptomatik olan, özel uygulamalar olmadan hastaneden taburcu edilemeyen veya tekrar hastane yatışları olan hastalar.

### 2.1.6. Kalp Yetersizliğinin Nedenleri

KY'e yol açan olan birçok hastalık, miyokart hücresinin işlevini bozmaktadır. Gelişmiş ülkelerde, KY'nin en sık nedeni KAH'dır. Bunu HT izlemektedir (35). Birinci Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Taraması'nda; KAH, HT, sigara içimi, obezite, DM, kalp kapak hastalığı, erkek cinsiyet ve fiziksel inaktivite, KY için bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (36).

### 2.1.7. Risk Faktörleri ve Presipitan Faktörler

Framingham çalışmasında, KAH, HT, DM, LV hipertrofisi ve kalp kapak hastalığının KY riskini artırdığı bildirilmiştir (36). KY'nin ortaya çıkması ve kötüleşmesinde, etyolojik faktörlerin yanısıra, vakaların %50-90'ında presipitan faktörler de rol almaktadır (Tablo 5) (30).

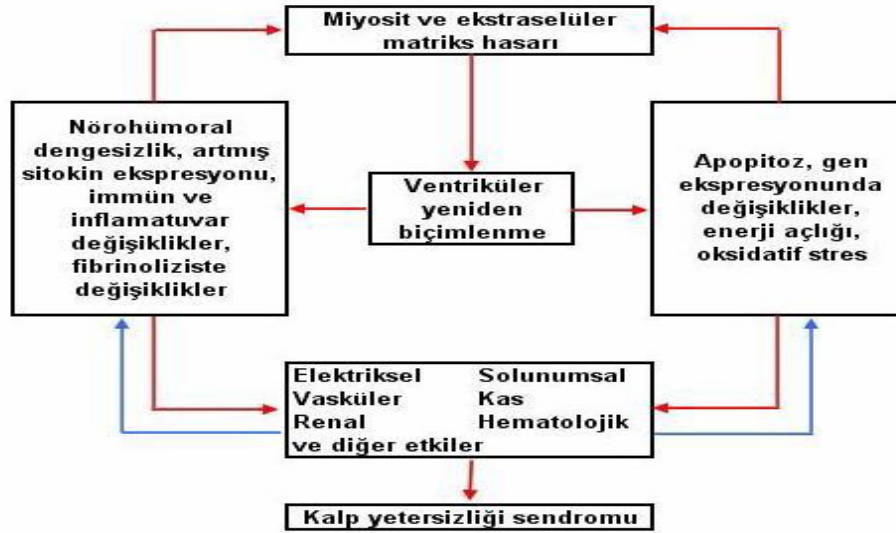
**Tablo 5.** Kalp yetersizliğini tetikleyen faktörler (30).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miyokardiyal iskemi ve infarktüs</li> <li>• Aşırı sodyum veya su alımı</li> <li>• Tedaviye uyumsuzluk</li> <li>• İyatrojenik volüm yüklenmesi</li> <li>• Aritmiler (Atriyal fibrilasyon-flutter, ventrüküler aritmiler, bradiaritmiler)</li> <li>• Ateş</li> <li>• Enfeksiyonlar</li> <li>• Fiziksel çevresel veya emosyonel stress</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipo ve hipertiroidi</li> <li>• Anemi</li> <li>• Tiamin eksikliği (Beriberi)</li> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Pulmoner emboli</li> <li>• KOAH ve hipoksi</li> <li>• Kontrolsüz HT</li> <li>• Alkol</li> <li>• Kardiyak depresif veya tuz tutucu ajanlar (Nonsteroid anti-inflamatuarlar, östrojen, steroidler, kalsiyum kanal blokerleri)</li> </ul>
---	--

### 2.1.8. Kalp Yetersizliğinin Patofizyolojisi

KY patogenezini, tüm klinik tabloları kapsayan bir mekanizma ile açıklamak zordur. KY, volüm artışı ve ödeme yol açan kardiyo-renal ve nörohormonal bir

sendromdur (37). Önceleri sadece pompa yetersizliğine bağlı olarak KY geliştiği düşünülmekteyse de daha sonraları, sistemik vazokonstriksiyon ve dolaşım yetmezliğinin de, KY gelişmesinde önemli rollere sahip oldukları anlaşıldı. Günümüzde ise KY; ventriküler remodelling, hemodinamik değişiklikler, nörohormonal aktivasyon, sitokin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel disfonksiyonunu içeren karmaşık bir tablo olarak kabul edilmektedir (Şekil 1) (37).



**Şekil 1.** Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi (37).

KY'de, LV atım hacminin normal sınırlar içinde tutulması için, kalp hızı artışı ve miyosit hipertrofisi gibi adaptasyon mekanizmaları gelişir (38). Bu şekilde miyokart, artmış olan yükü bir süre kompanse eder. Daha sonra kompensasyon yetersiz kalır ve kalbin sistolik fonksiyonu bozulur. Ventrikül sistolde yeterince kan pompalayamaz. Atım hacmi, EF ve kalp debisi düşer. Dokuların hipoperfüzyonuna bağlı güçsüzlük, yorgunluk ve egzersiz toleransında azalma görülür. Ayrıca, ventriküllerin gerisinde konjesyon gelişir, pulmoner ve/veya sistemik venöz basınç artar (39).

Kalp yetersizliğinde gelişen kompensatuar mekanizmalar; Frank-Starling mekanizması, nörohormonal aktivasyonlar [Sempatik sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), nöropeptidler ve lokal etkili vazoaktif maddeler gibi], yeniden yapılanma ve miyokardiyal hipertrofi olarak belirtilmektedir (38).

### 2.1.8.1. Frank-Starling Mekanizması

Ventriküllerden pompalanan kan hacmi, miyositlerin diyastol sonundaki gerilme derecesiyle doğru orantılıdır. Ventrikül miyokardının gerilme derecesi, klinik pratikte ventrikül diyastol sonu basıncı veya hacmi değerlendirilir (39).

KY'de, debi azalabilir veya normal olabilir. Ventrikül ön yükündeki artış, ventrikülün diyastol sonu hacmini ve basıncını yükselterek, diyastolik kas lifi uzunluğunu artırır. Böylece, ventriküler performans artırılarak, orta derece KY'de istirahat atım hacmi ve kalp debisi normal sınırlarda kalabilir. İleri derecede KY'de ise, Frank-Starling mekanizması yetersiz kalır, istirahatte dolun basınçları yükselir. Ventriküller genişledikçe "Laplace Kanununa" göre duvar gerilimi artar. Bu da ard yükü artırarak kalp debisinde düşmeye neden olur. Ventrikül dilatasyonu, başlangıçta kardiyak debiyi koruyan faydalı bir adaptif mekanizma iken sonraları kliniği kötüleştirici (maladaptif) bir mekanizmaya dönüşür (40, 41).

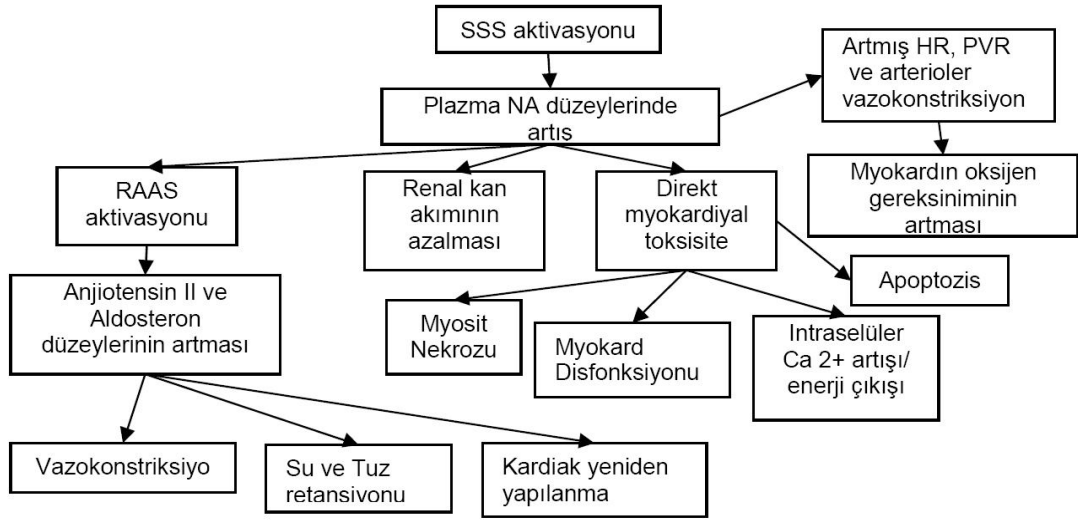
### 2.1.8.2. Nörohormonal Mekanizmalar

Kalp debisinde azalma, sistemik dolaşımda azalmaya neden olur. Bu azalma, nörohormonal reflekslerin, sempatik sistemin, RAAS ve sitokinlerin aktivasyonuna neden olarak sodyum ve su tutulmasına yol açar (42).

#### 2.1.8.2.1. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Kalp yetersizliğinde, taşikardi ve periferik damarlarda vazokonstriksiyon gözlenir. Vazokonstriksiyon sonucu dokularda gelişen hipoksi, refleks olarak sempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Sonuçta, vasküler tonüste değişiklik, kalp hızı ve miyokart kasılma gücünün artmasıyla yaşamsal organların kanlanması sağlanmaya çalışılır. Diğer taraftan, yüksek katekolamin düzeyi, kalbin ön yük ve ard yükünü artırarak KY'yi olumsuz etkiler. Bu olumsuz adrenerjik etki, miyokardiyal  $\beta$  adrenerjik reseptörlerinde azalmayla (down-regulation) bir ölçüde tamponlanır (38, 39). Nöroendokrin aktivasyon ek olarak miyosit hipertrofisi ve kollajen sentezini artırır. Daha önce radyoenzimatik tetkikler kullanılarak yapılan değişik çalışmalarda KY hastalarında plazma noradrenalin (NA) düzeyleri ölçülmüş ve bunun fonksiyonel evre ve hemodinamik disfonksiyon derecesi ile kolerasyon gösterdiği bildirilmiştir

(43, 44). Ek olarak NA'nin miyokart için direkt toksik olduğu ve ilerleyici ventriküler yeniden şekillenmeden de kısmen sorumlu olduğu bilinmektedir (45). Sonuç olarak sempatik sistem, başlangıçta inotropik gücü arttırmak için aktive olur. Fakat zamanla bu durum da Frank-Starling mekanizmasına benzer şekilde maladaptif olarak klinik tabloyu bozar (Şekil 2) (46).



**Şekil 2.** Kalp yetersizliğinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun zararlı etkileri (SSS; Sempatik sinir sistemi, NA; Noradrenalin, HR; Kalp Atım Hızı, PVR; Perifer Vasküler Rezistans, RAAS; Renin Anjiotensin Aldosteron sistemi) (46).

#### 2.1.8.2.2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Düşük debili KY'de, kan basıncı ve kalp debisini devam ettirmek için RAAS aktive olur. Sempatik sistem aktivasyonu, renal kan akımının azalması, renal vasküler baroreseptörlerin uyarılması, tuz kısıtlaması ve diüretik tedavisi, böbreklerdeki "Jukstaglomerüler apparatus'da bulunan  $\beta 1$  adenoreseptörlerden renin salınmasını uyarırlar. Orta ve ağır KY'de plazma renin aktivitesi yükselir. Yüksek noradrenalin düzeyi gibi, plazma renin ve aldosteron düzeyleri de KY için prognostik değere sahiptir (44, 47). Karaciğerden sentezlenen anjiotensinojen böbrekten salınan renin ile anjiotensin-I (AT-I)'e, AT-I de akciğerde daha yoğun olmakla birlikte vasküler endotelde de bulunan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiotensin-II (AT-II)'e dönüştürülür. AT-II aldosteron sentezini ve antidiüretik hormon salınımını artırarak su ve tuz tutulumunu artırır. AT-II aynı zamanda sempatik uyarının artışıyla beyin, kalp, vasküler yatakta ve dokularda parakrin etkiler gösterir

ve doku fonksiyonunun idamesinde rol oynar (48). Dolaşımdaki AT-II vazokonstriktör etkisinin yanı sıra, böbrekten su ve tuz tutulmasını sağlar. Doku RAAS'ının oluşturduğu AT-II, uzun süre içinde dokuları etkileyerek hücrelerin hipertrofisine ve farklılaşmasına neden olur.

#### **2.1.8.2.3. Natriüretik Peptitler**

Atriyal natriüretik peptit (ANP), beyin natriüretik peptit (BNP) ve C tipi natriüretik peptit (CNP) olmak üzere insanda 3 tip natriüretik peptit tanımlanmıştır. Natriüretik peptitler KY hastalarında sıklıkla artmıştır ve artmış BNP düzeyleri asemptomatik LV disfonksiyonunun belirteci olarak kullanılmaktadır (49). ANP normalde atriyumda ve daha az miktarda ventriküllerde sentezlenen ve depolanan, 28 aminoasitlik bir peptiddir ve atriyal dilatasyon esnasında dolaşıma salınır. BNP ise esas olarak ventriküllerde sentezlenir, miyokartta depolanır ve LV disfonksiyonunda veya erken KY'de salınır. CNP ise daha çok damar sisteminde bulunur (50). NA salınımnı, RAAS aktivitesini ve hedef hücrelerin hipertrofilerini azaltabildiklerinden bu peptidler için karşı düzenleyici hormon terimi de kullanılmaktadır (51).

#### **2.1.8.2.4. Endotelinler**

Endotelinler vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen vasokonstriktör bir peptid ailesidir ve normal fonksiyonları halen çok açık değildir. KY'li hastalarda kan seviyeleri artmış olsa da, endotelin-I endokrinden çok parakrin bir hormondur. Vasküler düz kas hücrelerinde, proliferasyonu arttırarak miyosit hipertrofisine yol açarlar. Dört tip endotelin tanımlanmıştır (38). Plazma endotelin 1 düzeyleri doğrudan pulmoner vasküler rezistans ile ilişkilidir ve KY'de pulmoner HT'den sorumlu olduğu düşünülmektedir. Şiddetli KY nedeniyle gelişen pulmoner HT tedavisinde endotelin 1 reseptör antagonistleri terapötik potansiyele sahiptir (38).

#### **2.1.8.2.5. Arjinin-Vazopressin**

Kalp yetersizlikli hastalarda bazen semptomatik hiponatremiye yol açacak şekilde sodyum retansiyonuna oranla daha fazla su retansiyonu olur. Hiponatremi kısmen böbrekler üzerinde serbest su klirensini azaltıcı etki gösteren arjinin vazopressin (AVP)'nin non-enzimatik salınımına bağlıdır. KY'de AVP'nin düzeyleri

muhtemelen karotid baroreseptörlerinin aktivasyonu ile olur ve hastalarda plazma AVP düzeyleri genelde yüksektir (47).

#### **2.1.8.2.6. Sitokinler**

Sitokinler, bir organdaki hücre içi iletişime aracılık eden, molekül ağırlığı 6000 ile 60.000 Da arasında değişen protein yapısında, küçük moleküllerdir. Endokrin hormonların tersine özel salgı bezlerinden değil, çeşitli doku ve hücrelerden salınırlar. Etkilerini ise çoğunlukla komşu hücrelerde ya da üretici hücrelerin üzerinde gösterir ve baskın sistemik etkileri bulunmamaktadır. Sitokinlerin çoğu değişik dokular ve hücreler üzerinde değişik biyolojik etkilerde bulunur ve farklı sitokinler aynı hücre tipi üzerinde birbirine benzeyen etkiler ortaya çıkarabilir.

Tümör nekroz faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinler KY'de artar ve prognostik değere sahiptirler (50). Sitokinler, miyosit hipertrofisi ve apoptozisine neden olurlar. Miyokardın inotropik gücünü baskırlar. Ekstraselüler matriks yapısını ve fetal genlerin etkilerini bozarlar. Sol ventrikül yeniden biçimlenmesinde rolü olan adrenerjik reseptörlerle ilişkili G proteini ve kalsiyum homeostazını da bozarlar. Belirtilen bu olumsuz etkilere ek olarak, NO sentezini de baskırlar (52). Deneysel olarak TNF- $\alpha$ 'nın sürekli infüzyonu, zamana bağlı olarak LV fonksiyonlarında azalmaya yol açar ve erişkin kardiyak miyositlerinde hipertrofik bir büyüme yanıtını uyarır (53). Çok miktarda üretim olduğunda ise TNF- $\alpha$  dolaşıma geçer ve endokrin etkilerini göstermeye başlar. Metabolik yıkıma ve kaşeksiye yol açar. Transgenik fare modelinde TNF- $\alpha$ 'nın aşırı ekspresyonu kardiyomiyopati ile uyumlu bir fenotipe yol açmaktadır (54).

#### **2.1.9. Dilate Kardiyomiyopati**

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) LV'nin global sistolik bozukluğunu açıklayabilecek koroner patolojinin ya da anormal dolum basınçları sonucunda LV genişlemesine yol açabilecek HT, kapak hastalığı gibi bir durumun da olmadığı koşullarda gelişen, LV global genişlemesi ve LV sistolik disfonksiyonuna yol açan miyokart hastalığı olarak tanımlanmaktadır (9). DKMP'de sağ ventrikül dilatasyonu ve disfonksiyonu da bulunabilir ancak tanı için şart değildir. Miyokardiyal yeniden

şekillenme, sistolik fonksiyonlarda azalmaya ve kalp boşluklarında hacim ve basınç artısına yol açar. Bu durum nörohormonal aktivasyonu tetikler ve KY'nin ilerlemesine neden olur.

Hastalığın prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte yaş ve coğrafi konuma göre prevalans değişmektedir (9). DKMP, en az % 25 oranında ailesel geçişli bir hastalıktır ve en sık otozomal dominant geçiş izlenmektedir. Geçirilmiş viral enfeksiyonlar, aşırı alkol kullanımı, kemoterapötik ajanlar ve maruz kalınan bazı toksinler DKMP'nin diğer nedenleridir. ACEİ'lerinin ve  $\beta$ -blokerlerin kullanımı bu hastalarda yaşam kalitesini ve sağkalımı artırmaktadır (26).

### **2.1.10. Miyosit Hipertrofisi ve Yeniden Biçimlenme**

KY sürecinde, kalp ön yük ve art yük artışını kompanse etmek amacıyla pek çok yola başvurur. Basınç yüklenmesi konsantrik hipertrofiye neden olurken, hacim yüklenmesi ventrikül dilatasyonuna neden olur. Bu iki durum moleküler düzeyde birbirinden farklıdır. Basınç yüklenmesinde, miyositler kalınlaşır ve miyofibiller paralel bir şekilde çoğalır. Bunun yanında hacim yüklenmesi miyositlerin uzaması ve sarkomerlerin seriler halinde çoğalmasıyla birlikte. Bu iki farklı hemodinamik yüklenme tipinin birbirinden farklı sinyal yollarını aktive ettikleri düşünülmektedir. Ventrikül dilatasyonu ventrikül duvar gerilimini artırmanın yanı sıra, mitral kapak halkasını gererek kapak yetmezliğine neden olur. Yeniden şekillenme sadece miyokart ile sınırlı olmadığından miyokart hücreleri arasında bulunan gap junctionlarda meydana gelen elektriksel değişiklikler ve inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu da ileti gecikmeleri ve bloklar ile sonuçlanabilir. İleti bozuklukları, monomorfik ventriküler taşikardi ve ventriküller arası eşleme bozukluğunun gelişmesine zemin hazırlar. Ventriküller arası veya ventrikül içi eşleme bozukluğu ventrikülün gevşeme ve kasılma sürecinin koordinasyonunu bozarak ventrikülün verimini daha da düşürür (55). Kompansatuvar adaptif mekanizmalar, LV çaplarının genişlemesiyle artan duvar stresini kısmen azaltarak, kontraktileti artırır. Bu sayede, düşük EF'ye rağmen, ventriküler hacmin genişlemesiyle daha fazla atım hacmi sağlanabilir (5).



### 2.1.11. Ürik Asit ve Kalp Yetersizliği

Ürik asit (ÜA) ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişki uzun bir zaman boyunca araştırma konusu olmuştur. Yapılan ilk çalışmalar yüksek serum ÜA düzeylerinin HT, dislipidemi, glukoz intoleransı ve böbrek hastalığı gibi KAH risk faktörlerinin basit bir belirteci olduğu düşünülmüştür. Daha sonra yapılan birçok çalışmadan elde edilen kanıtlar ise ÜA yüksekliğinin, kardiyovasküler ve total mortalitenin bağımsız bir belirteci olduğunu göstermiştir (56-59). Genel popülasyonda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınsa da özellikle diyabet, KY, KAH ve hipertansif hastalar gibi daha yüksek riskli popülasyonlarda yapılan çalışmalarda ÜA seviyeleri ile klinik olaylar arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (Şekil 3) (60).

ÇALIŞMA	POPULASYON	HASTA SAYISI	MAJÖR BULGULAR
NHANES I 2000	Genel	5926	Ürik asit düzeylerindeki her 1 mg/dl artış kardiyovasküler mortaliteyi erkeklerde 1,09, kadınlarda 1,26 kat arttırmaktadır.
Framingham Heart Study 1999	Genel	6763	Serum ürik asit düzeyleri özellikle kadınlarda koroner olayları ve kardiyovasküler hastalıklardan ölümü öngörür (p<0,009)
Worksite Treatment Program 1998	Hipertansiyon	8690	Serum ürik asit seviyelerindeki 1 mg/dl artış kardiyovasküler olaylarda %32 artışa sebep olmaktadır.
LIFE 2003	Hipertansiyon	9193	Bazal serum ürik asit düzeylerindeki yükseklik artmış kardiyovasküler olaylarla beraberdir (p<0,0001)
Anker ve ark.	Kalp Yetmezliği	182	Yüksek serum ürik asit seviyeleri ciddi kalp yetmezliğinde bağımsız mortalite belirteçidir (p<0,0001)
Bickel ve ark.	Koroner Arter Hast.	1017	Serum ürik asit düzeyindeki her 1 mg/dl artış mortalitede %26 artışa sebep olmaktadır. (p<0,001)
Lehto ve ark.	Tip 2 Diyabet	1017	5 mg/dl ve üzerindeki serum ürik asit düzeyleri artmış inme riski ile beraberdir (p=0,001)

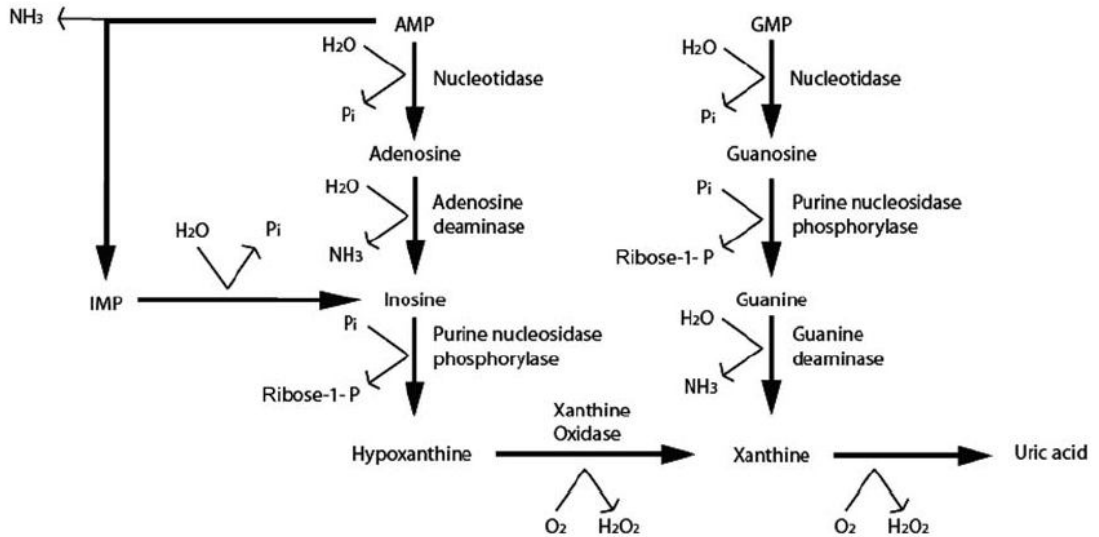
**Şekil 3.** Serum ürik asit ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen klinik çalışmalar (60).

#### 2.1.11.1. Ürik Asit Sentezinin Biyokimyası

Ürik asit pürin nükleotid mtabolizmasının bir ürünü olarak adenin ve guanin bazlarının yıkılması ile oluşur. Ksantin oksidaz (XO) enziminin aktivitesi ile hipoksantin ve ksantin ÜA'ya dönüştürülür (Şekil 4). Pürin bazları diyetle ya da endojen nükleik asit yıkımı ile meydana gelir ve XO enziminin aktivitesi ile ÜA

oluşur (61). İnsanda ÜA'yı yıkan ürikaz enzim aktivitesi düşük olduğu için ÜA seviyeleri diğer memelilere göre daha yüksektir (15).

Serum ÜA seviyeleri yapım ve yıkım arasındaki dengeye bağlıdır. Artmış yapım yüksek pürin içerikli diyet, alkol alımı, artmış hücre dönüşümü ya da hipoksantin guanin fosforibozil transferaz (HGPRT) enzim eksikliğinde oluşur (15). Lokal ve dolaşımdaki ÜA seviyeleri ayrıca doku oksijenasyonu ve hemodinamik faktörlerden de etkilenir. Doku iskemisi oluştuğunda adenozin trifosfat yıkımı artar ve ÜA seviyeleri artar (15). Hiperürisemi ayrıca ÜA'nın net tübüler geri emilimi neticesinde de oluşabilir. Özellikle tiyazid diüretikleri proksimal tübüldeki urat geri emilimini artırarak ÜA seviyelerini artırabilir (15).



Şekil 4. Pürin nükleotid metabolizması (61).

#### 2.1.11.2. Ksantin Oksidaz Enziminin Kalp Yetersizliğindeki Rolü

Ürik asit oluşumundaki enzimatik reaksiyonlardan ikisi XO tarafından katalize edilir. Bu işlem sonunda her basamakta yan ürün olarak süperoksit anyonu ortaya çıkar (62). Serum ÜA seviyelerindeki artış XO enzim aktivitesindeki artışın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve sonuçta bu durum süperoksit üretimi ve oksidatif stres ile sonuçlanır (63). XO enziminin aktivitesi ayrıca KY hastalarında mekanoenerjetik ayrılma ve vasküler disfonksiyona da neden olur (64). Mekanoenerjetik ayrılma kalbin kasılma gücünün azaldığı durumlarda miyokardın enerji tüketiminin aynı kalması ya da artması olarak tanımlanır. Mekanoenerjetik

ayrılmayı azaltmak ya da ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan, XO enziminin yarışmalı bir inhibitörü olan allopurinol ile miyokardın enerji tüketiminin azaltılabildiği ve bu etkinin kuvvetli bir antioksidan olan askorbik asit tarafından taklit edilebildiği gösterilmiştir (65). Allopurinol ayrıca KY hastalarında XO inhibisyonu yoluyla oksidatif stresi de azaltarak endotel fonksiyonlarını da iyileştirir (66).

### **2.1.11.3. Ürik Asit Düzeylerinin Kalp Yetersizliği İlişkisi**

Ürat moleküllerinin, oksidan özellikleri olan süperoksit ve hidroksil radikallerinin dolaşımdan temizlenmesinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (66). Ancak sözü edilen bu antioksidan etkisine karşın ÜA'nın KY'deki net etkisinin oksidatif stresi artırıcı yönde olduğu düşünülmektedir. ÜA bu etkilerini, platelet büyüme faktörü, siklooksijenaz-2 ve mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz enzimi yardımı ile güçlü bir şekilde vasküler düz kas hücrelerinde bölünmeyi uyarak gerçekleştirir (67). ÜA ve XO aktivitesinin ek olarak kalp ve böbrek dokularında nitrik oksit (NO) sentezi üzerine de negatif etkilerinin olduğu bildirilmiştir. ÜA'nın NO'yu direkt inhibe ettiğine dair kanıtlar da mevcuttur (65).

Anker ve arkadaşlarının KY olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada yüksek serum ÜA seviyelerinin bağımsız bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan analizlerde 9.8 mg/dl ve üzerindeki değerlerin en iyi mortalite belirteci olduğu bildirilmektedir (16). Doehner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da ÜA seviyeleri yüksek olan KY hastalarında allopurinol tedavisi ile periferik vazodilatör kapasite ve kan akımında artış olduğu gösterilmiştir (68). Yine Struthers ve arkadaşlarının yaptığı geriye dönük bir çalışmada yüksek doz (>300 mg) allopurinol tedavisi alan KY hastalarının hayatta kalma oranlarının bu tedaviyi almayanlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir (17). Tüm bu sonuçlar KY hastalarında allopurinol gibi ajanlarla yapılacak XO inhibisyonun, mortalite açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

### **2.1.11.4. Ksantin Oksidaz Enzim İnhibitörleri ve Kalp Yetersizliği**

Kalp yetersizliğinde yüksek serum ÜA düzeylerinin yüksek XO aktivitesini yansıttığı bilinmektedir ve yüksek ÜA düzeyleri genellikle renal yetmezliğe ve

diüretik kullanımına bağlı olarak gelişir (69). XO vücutta üretilen serbest oksijen radikali miktarının önemli bir kısmından sorumludur ve oluşan bu oksidatif stres KY hastalarında bozulmuş vazodilatör kapasite gibi kötü prognostik etkileri meydana getirmektedir (70).

Allopurinol 1950'li yılların ortalarında Falco tarafından ilk başlarda bir antineoplastik ajan olarak bulunmuş, ancak daha sonra hem üriner hem de kan ürik asit seviyelerini azalttığı görülerek XO inhibisyonu yapabildiği ortaya konulmuştur (71). Allopurinol vücuda alındıktan hemen sonra XO tarafından aktif metaboliti olan oksipurinole çevrilir. Allopurinol düşük dozlarda XO enziminin hem substratı hem de yarışmalı inhibitörü iken, yüksek dozlarda yarışmasız inhibisyon yapar. Oksipurinol ise doku yarı ömrü çok daha uzun olması nedeniyle, allopurinolün yüksek konsantrasyonlarındaki gibi XO enzimini yarışmasız bir şekilde inhibe etmektedir (71).

Allopurinol oral yolla alındıktan sonra 30-60 dk. içinde en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır. Oksipurinol'un ise oral biyoyararlanımı düşüktür. Ancak yüksek oranda renal geri alımın sonucu olarak, oksipurinol 14-30 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Bu değer allopurinolde çok daha kısadır (2-3 saat) (72).

Deneyisel çalışmalarda izole kalp dokusunda XO artışı ile KY ilerleyişi arasında pozitif bir ilişi saptanmıştır (73). Ayrıca yüksek serum ÜA düzeyleri; çözünebilen adezyon molekülü-1, tümör nekrotizan faktör- $\alpha$  ve E-selektin gibi kronik inflamatuvar mediyatör seviyeleri ile de yüksek oranda korelasyon gösterir (74). DKMP hastalarında daha önce yapılan bir çalışmada allopurinolün intrakoronar infüzyonu hızlı ve anlamlı bir şekilde miyokardiyal verimi artırmış ve bu etkisi miyokardiyal oksijen tüketimini azaltmasıyla açıklanmıştır (14). Retrospektif bir analizde yüksek doz allopurinol tedavisinin KY hastalarında sağkalımı artırabileceği ancak düşük doz tedaviyle mortalitenin artabileceği de gösterilmiştir (17). Bir başka çalışmada ise allopurinol tedavisinin otonomik disfonksiyon üzerinde etkisinin olmadığı ancak daha geniş çalışmalarla verilerin desteklenmesi gerektiği vurgulanmaktadır (75).

### 2.1.12. Kalp Yetersizliği ve Otonom Nöropati

Otonomik disfonksiyon ve nörohormonal aktivasyon kalp yetersizliği hastalarında sendromun ilk basamaklarında yer almakta, oluşan değişiklikler KY'de prognozu ve ciddiyeti öngördürmektedir (76). Yapılan deneysel (77) ve klinik (78) çalışmalar KY'de otonomik anormalliklerin hastalığın ilk evresinde dahi oluştuğunu göstermektedir. KY'de otonom disfonksiyon ani kardiyak ölüm için de risk oluşturduğu için hayati önem taşır (79). Tedavide kullanılan beta bloker ajanların mortaliteyi azaltıcı etkilerinin otonomik tonusu iyileştirmesi yoluyla da olabileceği üzerinde durulmaktadır (80). Ancak miyokardiyal oksidatif strese yönelik tedavilerin otonom fonksiyonlar üzerine etkisinin olup olmadığı açık değildir.

Kalp hızı değişkenliğindeki (HRV) anormallikler KY hastalarında otonomik disfonksiyonu tespit etmede sık olarak kullanılır ve prognozu tahmin etmede yararlı etkileri gösterilmiştir (81). Tedavi ile HRV'de elde edilen düzelme EF'den bağımsız olarak mortaliteyi azaltmaktadır (82). Parasempatik aktiviteyi artırıp HRV'yi artıran stratejilerin mortalite üzerindeki bu etkileri bilindiğinden, oksidatif stresi azaltan ilaçların nitrik oksit ilişkili yollarla KY tedavisinde etkili olabilecekleri düşünölmektedir.

HRV değerlendirilirken zaman ölçümleri (time domain) analizinde tüm RR intervallerinin standart deviasyonuna (SDNN, msn), uzun dönem HRV analizi için bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapmalarına (SDANN, msn), aralarında en az 50 msn. fark bulunan ardışık RR interval çiftlerinin yüzdelerine (pNN50, %), komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamalarının kareköküne (rMSSD) bakılır. HRV'nin frekans ölçümleri ise toplam güç-total power (TP), düşük frekans gücü-low frequency power (LF), yüksek frekans gücü-high frequency power (HF) olarak kaydedilir. Bu değerşkenlerden LF, sempatik ve parasempatik sistem tarafından kontrol edilmekteyken, HF genellikle vagal kontrol altındadır. Bu nedenle sempatik/parasempatik dengeyi değerlendirmek için sıklıkla HF/LF oranı kullanılmaktadır (83).

### 2.1.13. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri

KY'de doğru tanıya yönelik ilk adım iyi bir klinik değerlendirmedir. İlk başvuruda, ayrıntılı öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Fonksiyonel kapasite, volüm ve kilo durumu değerlendirilmelidir. Ardından fizik muayene bulguları kaydedilmeli, elektrokardiyografi (EKG), akciğer radyogramı, ekokardiyografi yapılmalıdır. Laboratuvar tahlillerinden tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, tiroid hormonları, idrar analizi istenmelidir (34). Ekokardiyografi ile yeterli sonuç alınamayan hastalarda radyonüklid ventrikülografi, kalp kateterizasyonu ve miyokart perfüzyon sintigrafisi ile ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Kalp yetersizliğini maskeleyen hastalıklar (Obezite, pulmoner emboli, hipoalbuminemi, depresyon/anksiyete, tiroid hastalıkları, ciddi anemi, renal hastalıklar, alt ekstremitte venöz yetersizliği, göğüs hastalıkları gibi) dışlanmalıdır.

#### 2.1.13.1. Öykü ve Fizik Muayene

KY semptom ve bulguları hastaların hekime başvurma nedeni olduğu için erken tanıda belirleyici önem taşımaktadır. Nefes darlığı, yorgunluk ve halsizlik tipik belirtilerdir, ancak özellikle yaşlılarda bunları ortaya çıkarmak ve değerlendirmek deneyim ve beceri gerektirir (84). Klinik KY bulguları (Tablo 6) gözlem, palpasyon ve oskültasyonu kapsayan dikkatli bir klinik muayeneyle değerlendirilmelidir. Semptomlar gibi, erken evre KY bulgularını yorumlamak da, yalnızca yaşlı hastalarda değil, obez hastalarda da zordur (85). Klinik KY kuşkusu daima daha objektif testlerle, özellikle kalp işlevini değerlendirmeyi hedef alan incelemelerle doğrulanmalıdır.

**Tablo 6.** KY bulunan hastalarda klinik muayenede başlıca özellikler (20).

<b>Görünüm</b>	Uyanıklık, beslenme durumu, ağırlık
<b>Nabız</b>	Hızı, ritmi ve karakteri
<b>Kan basıncı</b>	Sistolik, diyastolik, nabız basıncı
<b>Aşırı sıvı yüklenmesi</b>	Jügüler venöz basınç, periferik ödem (ayak bilekleri ve sakrum), hepatomegali, asit
<b>Akciğerler</b>	Solunum hızı, raller, plevral efüzyon bulguları
<b>Kalp</b>	Apeksin yer değiştirmesi, galo ritmi, S3, ventriküler işlev bozukluğunu düşündüren üfürümler

### 2.1.13.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısında EKG değişiklikleri önemlidir ve KY düşünülen bütün hastalarda EKG yapılmalıdır. Anormal EKG'nin tahmin değeri düşüktür. Ancak normal EKG varlığında özellikle sistolik KY olasılığı düşüktür (<%10) (20). EKG'de, geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokart iskemisini gösteren ST-segment veya T dalga değişiklikleri ve LV hipertrofisi görülebilir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri KY hastalarında sık görülür. Ayrıca, KY hastalarının yaklaşık dörtte birinde QRS süresinin uzadığı (>120 msn) ve iskemik olmayan DKMP'lerde, QRS süresinin prognostik değere sahip olduğu bildirilmiştir (86). QRS süresi hem prognozu belirlemede yardımcı olmakta, hem de kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi ileri tedavi yöntemleri için seçilecek hastaları belirlemede yardımcı olmaktadır (87).

### 2.1.13.3. Toraks Radyogramı

KY'de toraks radyogramı tanısal incelemenin temel bileşenlerinden birisidir. Kardiyomegali, plevral ve pulmoner konjesyonun değerlendirilmesine olanak verir ve dispneye yol açabilecek bazı pulmoner hastalıkları ya da enfeksiyöz patolojileri ortaya koyabilir. Kardiyomegali ve pulmoner konjesyon sık görülür, ancak akut KY'de ve diyastolik KY'de olduğu gibi kalp büyümesi olmadan da KY olabilir. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. Pulmoner venöz basınç 20 mmHg'yı aşım interstisiyel akciğer ödemi geliştiğinde, hiluslar

çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı Kerley B çizgileri, lenfatik yollarda genişlemeye bağlı Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral efüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak fissür kalınlaşması bulunabilir (29). Toraks radyogramı nadiren kapak kalsifikasyonu, LV anevrizması ve konstriktif perikarditin tipik perikardiyal kalsifikasyonunu gösterebilir.

#### **2.1.13.4. Laboratuvar Testleri**

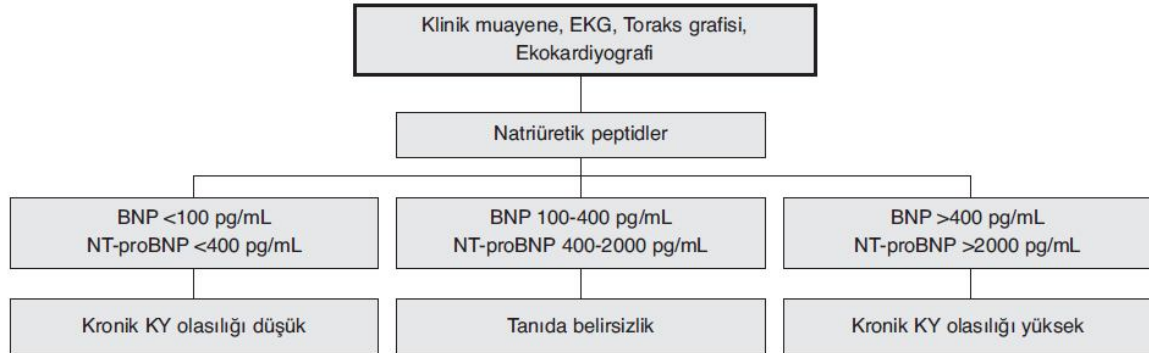
Tanısal değerlendirmede rutin olarak tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), biyokimyasal testler (serum elektrolitleri, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri gibi), tahmini glomerül filtrasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri ve idrar tahlili yapılır. Klinik tabloya göre ek testler istenebilir (9). Tedavi edilmeyen hafif ya da orta şiddetteki KY'de belirgin hematolojik ya da elektrolit anormallikleri sık görülmez, ancak özellikle diüretik ve ACEI/ARB/aldosteron antagonisti tedavisi uygulanan hastalarda hafif anemi, hiponatremi, hiperpotasemi ve böbrek işlevinde azalma yaygındır. KY için ilaç tedavisi gören hastalarda tedavinin başlatılması, doz yükseltme ve izleme evrelerinde gerekli laboratuvar incelemeleriyle izleme belirleyici önem taşır (20).

##### **2.1.13.4.1. Natriüretik Peptitler**

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları KY tanısında ve kesinleşmiş kronik KY hastalarının takibinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma/taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar bulunmaktadır. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve ayarlanmasında natriüretik peptidlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar ise henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif tahmin değeri yüksektir ve semptomlardan KY'nin sorumlu olma olasılığını azaltır. Bu, özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde önemlidir. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptit düzeylerinin yüksek olması kötü prognoza işaret eder (20). KY tanı (88) ve tedavisinde (89) önerilen testler olarak B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-pro BNP)'dir (Şekil 6) (20). KY dışında LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül yüklenmesi, miyokart



iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis, enfeksiyon, obezite gibi durumlar da natriüretik peptid düzeylerinde artışa neden olabilmektedir (20).



**Şekil 5.** KY semptomları olan, tedavi uygulanmamış hastalarda natriüretik peptidlerle KY tanısı için algoritma (20).

#### 2.1.13.4.2. Kardiyak Troponinler

KY kuşkusunu olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu (AKS) düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Şiddetli KY’de ya da AKS’ye bağlı miyokart iskemisi kanıtı bulunmayan hastalardaki KY dekompanseasyonu atakları sırasında ve sepsis gibi durumlarda da kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. KY’de troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış eşlik ediyorsa güçlü bir kötü prognoz göstergesidir (90).

#### 2.1.13.5. Ekokardiyografi

KY ve/veya kardiyak işlev bozukluğu tanısının ekokardiyografiyle doğrulanması zorunludur ve KY tanısından kuşku duyulduğunda bu test zaman yitirmeden yapılmalıdır. Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenilir bir yöntemdir. Kalp anatomisi (hacimler, geometri, kütle), duvar hareketi ve kapak işlevi konularında kapsamlı bilgiler sağlar. Bu incelemeyle KY etiolojisine ilişkin temel bilgiler elde edilir (20).

Ejeksiyon fraksiyonu, LV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Ancak, ön yük ve ard yükten, kapak işlevlerinden, hacimlerden, kalp hızından etkilenir, bu yüzden kontraktilite indeksleriyle eşanlı değildir (20). Ön yükün ani artışı ve/veya ard yükün ani azalmasında yüksek, tersi

durumda ise düşük hesaplanır (91). Geleneksel yöntemlerle EF ölçümü, kalbin anatomik şekline dayanır. Özellikle RV'nin anatomisinin LV kadar düzenli silindirik yapıda olmaması, transtorasik ulaşım pencerelerinin yetersiz olması, ölçümlerde zorluk yaratmaktadır. Miyokart performans indeksi gibi yöntemler kantitatif olarak global (sistolik ve diyastolik) ventrikül fonksiyonlarını gösteren basit, ventrikül geometrisinden etkilenmeden değerlendirmeye olanak sunan alternatif kabul görmüş yöntemlerdir (92).

KY bulunan hastalarda ventriküler dolunum paternini değerlendirmesi kullanılarak diyastolik işlevin değerlendirilmesi, diyastolik işlev ve dolunum anormalliklerinin saptanması açısından önemlidir. Bu konu özellikle LVEF'nin korunduğu semptomatik hastalarda önemlidir. Kalp Yetersizliği Birliği tarafından yayımlanan bir görüş birliği bildirgesinde Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği (HFPEF)'te diyastolik işlev bozukluğu değerlendirilmesi üzerinde durulmaktadır (93).

Kalbin diyastolik işlevleri genellikle Doppler teknikleriyle incelenir. Doppler inceleme yöntemleri, nabız dalgalı, devamlı dalgalı, renkli Doppler ve doku Dopplerdir. Bu yöntemlerle, ventriküler dolunum özellikleri hakkında bilgi edinilebilir. Nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi ile izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ), mitral erken (E) ve geç (A) dolunumlar ve bunların oranı (E/A), erken dolunumun deselerasyon zamanı (DZ), pulmoner venlerden sol atriya olan akım patenleri ile ilgili bilgi edinilir (Tablo 7). Bu ölçümler ile bozulmuş LV gevşemesi veya azalmış LV diyastolik fonksiyonu saptanabilir. Doku Doppler ekokardiyografiyle elde edilen anüler erken (E') ve geç dolunum (A') oranları da diyastolik KY tanısında kullanılabilir (28).

Normal diyastolik fonksiyon, istirahat veya egzersiz esnasında, LV'nin diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli dolunumun sağlanmasıdır. LV dolunumu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenir. Gevşeme, aktif ve enerjiye bağımlı bir süreçtir. LV basıncı, sol atriya basıncının altına düştüğü zaman, mitral kapak açılır ve LV'nin hızlı erken diyastolik dolunumu (E dalgası) başlar. Erken diyastolik dolunumu etkileyen en önemli faktör, LV'nin gevşeme hızıdır ve LV dolunumunun %80'i bu fazda tamamlanır. Hızlı dolunum ile LV basıncı yükselir, sol

atriyum ile LV basınçları eşitlenmesiyle transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılmasıyla, sol atriyum basıncı yeniden yükselir ve geç diyastolik ikinci dalga oluşmasına (A dalgası) neden olur. Geç doluş, toplam ventrikül doluşunun %15-20'si kadarından sorumludur (94).

**Tablo 7.** Doppler ekokardiyografi indeksleri ve ventriküler dolum türleri (20).

Doppler indeksleri	Patern	Sonuç
E/A dalga oranı	Restriktif (>2, kısa DT <115-150 msn)	Yüksek dolum basınçları, aşırı hacim yükü
	Uzamış gevşeme (<1)	Normal dolum basınçları, yetersiz kompliyans
	Normal (>1)	Pseudonormal olabileceğinden sonuç kesin değil
E/E'	Artmış (>15)	Yüksek dolum basınçları
	Azalmış (<8)	Düşük dolum basınçları
	Orta (8-15)	Normal dolum basınçları
(A mitral-A pulmoner) süre	>30 msn	Normal dolum basınçları
	<30 msn	Yüksek dolum basınçları
Vp	<45 cm/sn	Gevşeme yavaş
E/Vp	>2.5	Yüksek dolum basınçları
	<2	Düşük dolum basınçları
Valsalva manevrası	Psödonormal dolum paterninin anormal dolum paternine dönüşmesi	Sistolik ve diyastolik işlev bozukluğu durumunda yüksek dolum basınçları ortaya çıkar

#### 2.1.13.5.1. Normal Mitral Akımlar

Erken doluşun DZ, LV gevşeme hızını yansıtır ve E dalgasının zirve yaptığı noktadan bazal çizgiyi kestiği noktaya kadar geçen süredir. Normal diyastolik doluşu olan 50 yaş altı kişilerde DZ 220 msn'den kısadır (95). LV gevşemesi bozulduğunda DZ uzar. Bu hastalarda, LV içindeki basınç yükselişi yavaştır. Bu nedenle, basıncın sol atriyum basıncına eşitlenmesi ve transmitral akımın durması, diyastolün ortalarına hatta geç diyastole kadar uzayabilir. Taşikardide, hiperdinamik

durumlarda, LV kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda DZ daha da kısalmır.

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre İVGZ'dir. Diyastolik fonksiyonun en önemli parametrelerinden biridir. Enerji bağımlı, aktif bir dönemdir. Aort kapağının kapanmasını ve mitral kapağın açılmasını etkileyen faktörlerden etkilenir. Süresi, genellikle DZ ile paralellik gösterir. Gevşeme yavaşladığında, İVGZ uzar, hızlandığında ve sol atriyum basıncı arttığında kısalmır. Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 msn, 30-50 yaş arasında >100 msn, 50 yaşın üzerinde >105 msn'dir (94). LV basıncındaki azalma, İVGZ'yi etkileyen en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVGZ'yi kısalmır.

İVKZ, atrioventriküler kapakların kapanmasıyla başlar. LV içi basınç 10-15 mmHg'dan 90-100 mmHg'a kadar yükselir. Aort basıncının yakalanması ve semilunar kapakların açılmasına kadar sürer. Ventriküllerde kasılma olduğu halde boşalma olmadığı için hacim sabittir. Bu süre, LV miyokardında kasılma kusuru ve ön yük azalması durumunda uzar.

Ejeksiyon zamanı (EZ), İVKZ'den sonra semilunar kapakların açılması ile başlar, kapanmasıyla son bulur. Sistolik fonksiyon hakkında değerli bilgi verir. Sistolik fonksiyon bozukluğunda, EZ kısalmır (94).

#### **2.1.13.5.2. Anormal Diyastolik Doluş Türleri**

Miyokart gevşemesinin uzaması: Diyastolik işlev bozukluğunun erken evresinde transmitral E hızında azalma, A dalga hızında kompensatuvar artış ve buna bağılı olarak E/A oranında azalma meydana gelir. E/A oranı 1'den küçüktür, İVGZ (>100 msn) ve DZ (>220 msn) uzar (95). Bu tablo hipertansiflerde ve yaşlı kişilerde sık görülür ve normal ya da düşük LV doluş basınçları ile ilişkilidir (20).

Yalancı-normal (Psödo-normal) doluş: Diyastolik fonksiyon bozuldukça, uzamış gevşemeden restriktif doluşa geçiş olur ve transmitral akım normal doluşa benzer bir görüntü çizer. DZ normal (160-200 msn), E/A oranı 1-1.5 arasında kalır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek olarak sol atriyum basıncı orta derecede artmıştır (95).

Restriktif doluş (Azalmış kompliyanı): Restriktif tipte diyastolik doluş, LV kompliyanının azaldığı ve sol atriyum basıncının belirgin yükseldiği hastalıklarda gelişir (dekompanse KY, ciddi KAH, konstriktif perikardit ve restriktif KMP gibi). Mitral E akımı hızlı, A akımı yavaş, DZ (<150 msn) ve İVGZ (<60 msn) kısal mıştır. Mitral E/A oranı 2'den büyüktür (95).

#### **2.1.13.5.3. Doku Doppler Görüntüleme**

Doku Doppler Görüntüleme (TDI), kardiyak fonksiyon parametrelerini değerlendirmede uygulanan nispeten yeni bir tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Klasik "Pulsed Doppler" in modifiye şeklidir. Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonları değerlendirir (96). Klasik konvansiyonel Doppler ile kalpteki yüksek hız ve düşük amplitüdle hareket eden kan akım hızı ölçülürken; TDI ile miyokardın yüksek amplitütlü ve düşük hızlı hareketleri görüntülenir (97). TDI görüntüleme ile klinik olarak gizlenmiş LV basınçları, tedavi stratejileri ve prognoz hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir. TDI ile belirlenebilen E, DT, E/E' gibi parametreler pulmoner kapiller kama basıncıyla yüksek korelasyon göstermektedir. DT'de azalma ve E/E' oranında artış KY hastalarında kötü prognozu öngördürmektedir (98, 99).

#### **2.1.13.5.4. Kalp Yetersizliği ve Koroner Akım Rezervi**

Koroner akım rezervi (CFR), koroner mikrovasküler yatağın fonksiyonlarını gösteren invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve güvenli bir testtir (100, 101). Transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen CFR değerleri pozitron emisyon tomografisi ile yapılan ölçümlerle yüksek düzeyde korelasyon gösterir (101). İDKMP hastalarında azalmış CFR düzeyleri, tıkaçıcı KAH olamamasına rağmen miyokart iskemisine yol açabilmekte, bu durum da LV disfonksiyonu ve KY'nin kötüleşmesine (102) ve mortalitenin artmasına yol açabilmektedir (103). Daha önce yapılan çalışmalarda CFR'nin İDKMP hastalarında nebivolol (104) ve karvedilol (105) gibi ajanlarla iyileştirilebildiği gösterilmiştir. Ek olarak yapılan çalışmalar hiperürisemik İDKMP hastalarında CFR'nin bozulduğuna dair kanıtlar da sunmaktadır (106).

#### **2.1.13.6. Radyonüklid Ventrikülografi**

Radyonüklid ventrikülografi, LVEF belirlenmesinde görece doğru bir yöntem olarak kabul edilir. Çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi amacıyla kullanılır ve canlılık ve iskemi konularında bilgi sağlar. Hacim değerlendirmesinde, sistolik ve diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararları sınırlıdır (20).

#### **2.1.13.7. Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi, egzersiz anginası olan, iskemik LV işlev bozukluğundan kuşkulanan, kardiyak arrestten kurtulan, KAH açısından yüksek riskli olan, şiddetli KY bulunan (şok, akut pulmoner ödem) ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda acilen uygulanabilir (20). Bunun yanında etiyojisi bilinmeyen ve tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, ayrıca cerrahi girişimle düzeltilebilecek şiddetli mitral yetersizliği ya da aort kapak hastalığı olanlarda da endikedir (20).

#### **2.1.13.8. Sağ Kalp Kateterizasyonu**

Kardiyojenik ya da kalp dışı şok ile hastaneye yatanlarda hemodinamik verileri veya tedaviye yanıt vermeyen şiddetli KY'de tedaviyi izlemek amacıyla arter kateterizasyonu düşünülebilir (20). Ancak bu uygulama ile sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışma öncesi tüm hastalar bilgilendirildi ve çalışmaya katılma onayları alındı.

#### 3.2. Hastalar

Kasım 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında KY tanısı alan, FK II ve III olan, bilinen KAH veya herhangi bir koroner arterinde anjiyografik olarak önemli darlığı ( $\geq\%30$ ) bulunmayan ve son 6 hafta içinde yapılan ekokardiografide LVEF  $<\%45$  olan hastalar çalışmaya alındı. DMKP tanısı alan toplam 45 hastanın 6 tanesi dışlama kriterleri nedeniyle çalışmaya dahil edilemedi. Bu hastalardan 3 tanesi atriyal fibrilasyon, 2 tanesi tiroid fonksiyon bozukluğu, 1 hasta NHYA I olması nedeniyle dışlandı. Toplam 39 hasta gruplara ayrılarak analiz edildi.

#### Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Bilinen iskemik kalp hastalığı,
- Anlamli koroner arter darlığı ( $\geq\%30$ ),
- Ciddi KY (NYHA IV hastalar),
- Asemptomatik KY (NHYA I hastalar),
- Akut KY ya da geriye dönüşlü KY,
- Hipo veya hipertiroidi hastaları,
- Atriyal fibrilasyon varlığı
- Kalıcı kalp pili bulunuşu

Çalışma tek kör olarak yürütüldü. Hastaların yaşı, kilosu ve kullandıkları ilaçları kaydedildi. Önceden beta bloker almakta olan hastaların beta blokeri, vücuttan atılımını sağlamak ve CFR üzerine olan etkilerinden korunmak amacıyla bir hafta süreyle kesildi. Hastalar bazal ÜA düzeylerine göre hiperürisemik tedavi ve kontrol gruplarına ayrıldı. Hiperürisemi için sınır değeri erkeklerde  $\geq 7$  mg/dl, kadınlarda  $\geq 6$  mg/dl olarak kabul edildi (107). Tedavi grubundaki hastalara ÜA düşürücü olarak allopurinol 300 mg/gün oral yoldan başlandı. Tedavi grubundaki

hastalar ortalama 6 hafta takip süreci sonunda yeniden değerlendirildi. Her iki vizitte hastaların kalp hızları, kan basınçları ve kiloları ölçüldü.

Hiperlipidemi, HT, DM, ailesel kalp hastalığı öyküsü, tütün içiciliği gibi risk faktörleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastaların fonksiyonel durumları, NYHA FK evreleme sistemine göre değerlendirildi. Vücut ağırlığının (kg) boyun (metre) karesine bölünmesi ile vücut kitle indeksi elde edildi.

Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları oturur pozisyonda iken sağ koldan Omron M2 marka dijital tansiyon aleti ile üç kez ölçüldü. Ölçümden önceki 30 dakika içinde çay, kahve ve sigara tüketmelerine izin verilmedi. İlk ölçüme 15 dakika dinlendikten sonra geçildi ve iki ölçüm arasında en az 3 dakika ara verildi. Analizler için üç okumanın ortalama değeri kullanıldı. Hipertansiyon JNC-7 ve ESC kılavuzlarına uygun olarak kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımını olarak tanımlandı.

### **3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması**

Hastaların kan örnekleri hematolojik tetkikler için "sodium ethylene-diamine tetraacetic acid (EDTA)" içeren tüplere, biyokimya için biyokimya tüpüne, antekübital venden alındı. Hastalar kan örnekleri alınmadan önce en az 15 dakika boyunca supine pozisyonunda dinlendirildi. Ürik asit ölçümleri enzimatik kalorimetrik ürikaz-peroksidaz metodu kullanılarak ölçüldü. Rutin biyokimyasal testler "Olympus AU-640", hemogram "Beckman Coulter" cihazı ile çalışıldı.

### **3.4. Elektrokardiyografi**

Tüm hastalara her vizite EKG çekildi. EKG'de sinüs ritmi haricinde ritm olması durumunda hastalar çalışma dışı bırakıldı. QRS süresi 24 saatlik ritm holter kayıtlarından elektronik ortamda EKG'de Q dalgası başından S dalgası sonuna kadar geçen süre aynı trasede en az iki farklı ölçümün ortalaması alınarak değerlendirildi.

### **3.5. Ekokardiyografi**

Ekokardiyografi "Vingmed Sistem 5" cihazı ile (GE Vingmed Ultrasound) ve 2.5 MHz FPA proba yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine



uygun olarak, EKG kaydı eşliğinde sol yan pozisyonda apikal 2, 4 ve 5 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks görüntüleri alındı (108). Parasternal uzun ekseninden alınan görüntülerle M-mod ekokardiyografi kullanılarak, LV sistol ve diyastol sonu çapı, septum ve arka duvar kalınlıkları ve sol atriyum sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü.

İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. LV sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra apikal 2 ve 4 boşluk görüntülerde “modifiye Simpson’s metodu” kullanılarak LVEF’si hesaplandı.

Nabız dalgalı Doppler incelemede, apikal 4 boşluk görüntüde mitral kapak uçlarının 1 cm üzerine örnek volüm konularak LV doluş paterni incelendi. Elde edilen kayıtlardan erken (E) ve geç diyastolik akımların (A) pik hızları ve mitral E/A oranı hesaplandı. Erken diyastolik mitral akımın DZ ölçüldü. Daha sonra, örnek volüm apikal 5 boşluk görüntüde, LV çıkış yolu ile mitral kapak arasına yerleştirildi. Kaydedilen Doppler trasesinden İVKZ, İVGZ, EZ hesaplandı.

Doku Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluk görüntüden mitral anulusun mediyal ve lateral bölgelerinden sistolik hız (S), E’, A’ hızları hesaplandı ve ortalaması alındı. Ayrıca E’/A’ oranı hesaplandı. Mitral E dalgasının, mitral anüler E dalgasına oranından E/E’ hesaplandı. Yine aynı yöntemle septal ve lateral bölgelerin İVKZ, İVGZ ve EZ değerleri de hesaplandı.

Koroner akım rezervi (CFR) değerlendirmesi en az 12 saat açlıktan sonra yapıldı. Sol ön inen koroner arterin (LAD) distal segmentinin değerlendirilmesi amacıyla modifiye kısa eksen, 2 boşluk görüntüleri alındı. Ventriküller arası oluğun net izlenebilmesi amacıyla transdüser apikal 2 boşluk görüntü elde edildikten sonra, yukarı ve içe doğru yönlendirildi. Daha sonra distal LAD akımı renkli Doppler kılavuzluğunda, hasta sol yan pozisyonda yatarken, sol 4.-5. interkostal aralıkta ve orta klavikuler hat boyunca aranarak bulunmaya çalışıldı. Tüm hastalarda koroner akım Doppler kayıtları hem bazalde hem de 0.56 mg/kg dipridamol’ün intravenöz 4 dk. süreyle infüzyonu sonrasında (hiperemik faz) elde edildi. Hastalar ekokardiyografik analizler boyunca sürekli EKG ve kalp hızı takibi amacıyla monitörize edildi ve bazal koşullarda, dipridamol infüzyonu esnasında ve sonrasında

tansiyon arteriyel ölçümleri yapıldı. Renkli Doppler kaydı alındıktan sonra o bölgeye örnek volum yerleştirilerek elde edilen görüntülerde LAD'de karakteristik yüksek diyastolik ve düşük sistolik akım hızları (bifazik patern) saptandı. Bazalde ve hiperemik fazda en yüksek diyastolik hızlar en az 3 ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. CFR hiperemik fazdaki en yüksek hızın, en yüksek bazal hıza oranı olarak değerlendirildi. Normal CFR  $\geq 2.0$  olarak kabul edildi (100).

### **3.6. Ritm Holter Analizi**

Tüm hastalara her vizitte 24 saatlik ritm holter tetkiki yapıldı. Holter analizi için DMS 300-3A (DMS, Nevada, USA) ritm holter kayıt cihazı kullanıldı. Analizde en düşük, en yüksek ve ortalama kalp hızları, QRS süresi, zaman ölçümleri (SDNN, SDANN, pNN50, rMSSD) ve frekans ölçümleri (TP, LF, HF, LF/HF) değerlendirildi.

### **3.7. Altı Dakika Yürüme Testi**

Tüm hastalara egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla başlangıçta ve tedavi grubundaki hastalara tedaviden önce ve sonra olmak üzere iki defa 6 dakika yürüme testi uygulandı. Test güncel kılavuzlara (109) uygun şekilde standart bir mesafede yapıldı. BORG dispne ölçeğine göre hastaların klinik belirtileri test öncesi ve sonrasında sorgulandı. Yine test öncesinde ve sonrasında serum laktik asit düzeylerini değerlendirmek amacıyla parmak ucundan laktat düzeyleri Lactat Scout (SensLab GmbH, Leipzig, Deutschland) cihazı ile ölçüldü.

### **3.8. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 15.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değerler sayı ve toplamın yüzdesi olarak verildi. Gruplar arasında karşılaştırmalarda “Student-t testi”, “Ki-kare veya Fisher exact testi” ve “Mann-Whitney U” testleri kullanıldı. Tedavi grubundaki hastaların bazal ve 6 haftalık tedavi sonrası verilerinin karşılaştırmalarında “Paired t” testi veya “Wilcoxon Rank ” testi kullanıldı. P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri: İdiyopatik dilate kardiyomyopati toplam 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar, bazal ürik asit düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Grup I: Ürik asit düzeyleri normalin üstünde olan tedavi grubu; Grup II: Ürik asit düzeyleri normal sınırlarda olan kontrol grubu. Ürik asit düzeyi normalin üstünde olup tedavi grubuna alınan 24 hastanın 15 (%60)'i erkek ve yaş ortalaması  $60.3 \pm 13.8$  yıl idi. Ürik asit düzeyleri normal olan kontrol grubundaki 15 hastanın ise 10 (%66)'u erkek ve yaş ortalaması  $60.0 \pm 15.8$  yıl idi. İki grup, yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Ayrıca HT, DM, HL, heredite, sigara kullanımı, bazal EKG'de LBBB bulunuşu, fizik muayenede S3 varlığı ve obezite sıklığı da her iki grupta benzerdi (Tablo 8). BMI'ye göre hesaplanan obezite sıklığı benzer olmasına karşın tedavi grubundaki hastalar anlamlı olarak daha fazla kiloluydular ( $p = 0.01$ ). Tedavi ve kontrol grubundaki hastaların boyları, kalp hızları, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 8). Hastaların fonksiyonel kapasiteleri tedavi ve kontrol gruplarında sırasıyla  $1.79 \pm 0.65$  ve  $1.86 \pm 0.74$  idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.74$ ).

Çalışmaya alınan hastalarının kullandıkları ilaçlar Tablo 9'de yer almaktadır. Çalışma başlangıcındaki verilere göre ACEİ, ARB, beta bloker ( $\beta$  bloker), statin, spironolakton, asetil salisilik asit ve diğer ilaçların (digoksin, furosemid, tiazid, klopidogrel) kullanımı açısından iki grup arasında fark yoktu.

**Tablo 8.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
Yaş ortalaması, yıl	60.3 ± 13.8	60.0 ± 15.8	0.93
Erkek / Kadın	15/9	10/5	0.53
Kilo, kg	81.6±18.8	69.5±10.6	0.01
Boy, cm	162.6±10.0	160.3±10.7	0.50
Sigara, n (%)	10 (%41.6)	7 (%46.6)	0.50
Hipertansiyon, n (%)	11 (%45.8)	5 (%33.3)	0.33
Diyabetes mellitus, n (%)	3 (%12.5)	3 (%20)	0.42
Hiperlipidemi, n (%)	5 (%20.8)	4 (%26.6)	0.48
Obezite, n (%)	12 (%50)	6 (%40)	0.39
Fonksiyonel Kapasite	1.79 ± 0.65	1.86 ± 0.74	0.74
SKB, mmHg	139.4±24.4	133.4±29.4	0.49
DKB, mmHg	78.5±17.0	74.6±17.5	0.49
Kalp hızı, vuru/dk	75.1±16.0	85.3±12.0	0.41
S3, n (%)	5 (%20.8)	5 (%33.3)	0.30
LBBB, n (%)	12 (%50)	7 (%46.6)	0.55

DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB: sistolik kan basıncı, S3: Üçüncü kalp sesi, LBBB: Sol dal bloğu, Obezite: BMI  $\geq$ 30kg/m<sup>2</sup>, Fonksiyonel kapasite: NYHA'a göre

**Tablo 9.** Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta kullandıkları ilaçlar.

İlaçlar	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
ACEİ, n (%)	21 (%87.5)	11 (%73.3)	0.24
ARB, n (%)	2 (%8.3)	2 (%13.3)	0.50
ASA, n (%)	20 (%83.3)	10 (%66.6)	0.20
$\beta$ bloker, n (%)	23 (%95.8)	15 (%100)	0.61
Statinler, n (%)	3 (%12.5)	2 (%13.3)	0.64
Aldosteron blokeri, n (%)	19 (%79.1)	8 (%53.3)	0.09
Tiazid, n (%)	5 (%16)	3 (%10)	0.48
Diğer ilaçlar, n (%)	12 (%50)	7 (%46.6)	0.55

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, ARB: Anjiyotensin reseptör blokerleri, ASA: Asetil salisilik asit.

Tablo 10'da çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar değerleri yer almaktadır. Başlangıçta tedavi ve kontrol grupları arasında serum ürik asit düzeyleri (7.31±0.61'e 5.16±0.75, p<0.01) ve D Dimer (205.2±122.2'e 332.3±237.7,

p=0.03) dışındaki tüm biyokimyasal, hormonal (tiroid hormonları, NT-pro BNP), inflamatuvar (hs CRP, fibrinojen) ve hematolojik belirteçler benzer düzeylerdeydi. Günümüzde kalp yetersizliğinin klinik ve prognostik belirteçleri olarak kabul edilen ortalama trombosit hacmi (MPV) (110) ve CA125 (111) düzeyleri de her iki grupta benzerdi.

**Tablo 10.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç laboratuvar testleri.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
Glukoz, mg/dl	104.0±19.3	108.2±51.5	0.71
Ürik asit, mg/dl	7.31±0.61	5.16±0.75	<0.01
Kan üre azotu, mg/dl	20.3±6.3	17.4±7.6	0.19
Kreatinin, mg/dl	1.02±0.2	0.96±0.24	0.47
Sodyum, mmol/l	138.5±2.5	139.9±3.1	0.12
Potasyum, mmol/l	4.53±0.62	4.61±0.50	0.66
Klor, mmol/dl	102.4±3.5	104.2±3.0	0.11
AST, mg/dl	24.5±10.8	24.6±10.6	0.96
ALT, mg/dl	22.1±17.3	21.3±14.5	0.88
Trigliserid, mg/dl	157.2±92.8	165.8±215.6	0.86
Total kolesterol, mg/dl	178.5±46.7	166.6±48.1	0.44
LDL, mg/dl	94.6±37.3	84.8±27.2	0.38
HDL, mg/dl	52.5±9.0	48.5±10.0	0.20
HsCRP, mg/dl	4.3±3.9	3.5±3.6	0.55
NT-proBNP, pg/ml	1370.9±2691.4	1370.9±2691.4	0.88
fT3, nmol/l	3.4±0.8	3.3±0.8	0.89
fT4, nmol/l	0.88±0.23	0.98±0.42	0.36
TSH, mU/l	1.2±0.7	1.3±1.0	0.74
CA125, U/ml	13.2±8.7	16.4±8.2	0.26
Hemoglobin, gr/dl	14.6±1.7	14.9±1.7	0.57
Hemotokrit, %	40.9±5.0	41.2±4.7	0.87
Trombosit, x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	224.5±54.3	211.7±55.6	0.48
Beyaz küre, /mm <sup>3</sup>	8037±2310	8446±2167	0.58
MPV, fl	8.6±1.1	8.8±0.9	0.69
Fibrinojen, mg/d	403.7±190.9	399.9±108.1	0.94
D-Dimer, mg/dl	205.2±122.2	332.3±237.7	0.03

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HsCRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein, NT-pro BNP: N terminal pro beyin natriüretik peptit, fT3: Serbest T3 hormonu, fT4: Serbest T4 hormonu, TSH: Tiroidi stimüle edici hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, MPV: Ortalama trombosit hacmi

Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların bazal LV diyastolik ( $63.16 \pm 6.05$ 'e  $60.2 \pm 9.3$  mm,  $p=0.23$ ) ve sistolik çapları ( $50.58 \pm 6.96$ 'ya  $49.5 \pm 8.86$  mm,  $p=0.68$ ) benzerdi. İnterventriküler septum (İVS), arka duvar (PW) kalınlıkları ve sol atriyum sistolik ve diyastolik çapları da farklı değildi. Apikal iki ve dört boşluk görüntülerinden hesaplanıp ortalamaları alınan sol ventrikül diyastol sonu hacmi (LVDDV) ve sistol sonu hacimlerinde (LVSV) de fark yoktu. LVEF kontrol grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti. ( $36.82 \pm 2.81$ 'e  $31.68 \pm 5.61$  cm,  $p<0.01$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ekokardiyografik ölçümleri.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
İVS, mm	11.0±1.5	10.4±1.5	0.28
PW, mm	9.7±1.1	9.2±0.9	0.24
LA diyastolik çapı, mm	45.3±7.3	45.5±8.5	0.94
LA sistolik çapı, mm	37.4±8.3	38.1±9.2	0.82
LVDD, mm	63.1±6.0	60.2±9.3	0.23
LVSD, mm	50.5±6.9	49.5±8.8	0.68
LVDDV, cm <sup>3</sup>	262.7±89.9	227.1±85.1	0.33
LVSV, cm <sup>3</sup>	181.5±66.9	149.1±56.1	0.11
LVEF, %	31.6±5.6	36.8±2.8	<0.01
Mitral E, cm/sn	78.3±24.8	74.4±31.2	0.68
Mitral A, cm/sn	93.0±20.9	86.8±28.3	0.47
Mitral E/A	0.92±0.58	1.0±0.60	0.72
Deselerasyon zamanı, msn	235.7±72.6	189.0±96.9	0.13
MPİ (Tei indeksi)	1.0±0.2	0.79±0.2	0.09
İVGZ, msn	158.1±38.8	128.6±42.2	0.03

İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVDDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, A: Geç diyastolik dolun, E: Hızlı erken diyastolik dolun, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, MPİ: Miyokart performans indeksi.

Hastalara bazal koşullarda yapılan doku Doppler incelemelerinde, septal E' hızı ( $4.58 \pm 1.50$ 'e  $6.20 \pm 2.75$ ,  $p=0.02$ ), septal MPİ ( $0.76 \pm 0.18$ 'e  $0.63 \pm 0.14$ ,  $p=0.02$ ), septal E/E' oranı ( $18.0 \pm 5.9$ 'a  $13.4 \pm 6.5$ ,  $p=0.02$ ), lateral S ( $6.16 \pm 1.65$ 'e  $7.46 \pm 1.80$ ,  $p=0.02$ ), lateral E' ( $5.50 \pm 2.53$ 'e  $7.66 \pm 2.19$ ,  $p<0.01$ ) hızları, lateral E'/A'

( $0.63\pm 0.44$ 'e  $1.01\pm 0.54$ ,  $p=0.02$ ), lateral E/E'oranı ( $17.2\pm 10.4$ 'e  $10.7\pm 6.6$ ,  $p=0.02$ ), lateral İVGZ ( $132.1\pm 42.3$ 'e  $107.1\pm 32.5$ ,  $p=0.04$ ) ve lateral MPI ( $0.71\pm 0.13$ 'e  $0.59\pm 0.10$ ,  $p<0.01$ ) değerleri gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi. Diğer doku Doppler parametreleri ise her iki grupta benzerdi (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç doku Doppler ekokardiyografik ölçümleri.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
Septal S, cm/sn	5.41±1.31	6.20±1.61	0.10
Septal E', cm/sn	4.58±1.50	6.20±2.75	0.02
Septal A', cm/sn	8.16±2.98	8.26±2.40	0.90
Septal E'/A'	0.64±0.41	0.81±0.43	0.22
Septal İVGZ, ms	137.1±45.5	120.0±32.6	0.18
Septal MPI (Tei indeksi)	0.76±0.18	0.63±0.14	0.02
Septal E/E'	18.0±5.9	13.4±6.5	0.02
Lateral S, cm/sn	6.16±1.65	7.46±1.80	0.02
Lateral E', cm/sn	5.50±2.53	7.66±2.19	<0.01
Lateral A', cm/sn	9.58±2.87	8.66±2.69	0.32
Lateral E'/A'	0.63±0.44	1.01±0.54	0.02
Lateral İVGZ, ms	132.1±42.3	107.1±32.5	0.04
Lateral MPI (Tei indeksi)	0.71±0.13	0.59±0.10	<0.01
Lateral E/E'	17.2±10.4	10.7±6.6	0.02

S: Sistolik mitral anüler dalga, E': Erken diyastolik doluş mitral anüler dalga, A': Geç diyastolik doluş mitral anüler dalga, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, MPI: Miyokart performans indeksi.

CFR tayinine yönelik yapılan bazal incelemede iki gruptaki hastaların bazal ve dipridamol infüzyonu sonrası alınan hiperemik faz sistolik ve diyastolik tansiyonları, bazal ve hiperemik RPP (ikili ürün: hız-basınç ürünü) değerleri ve hiperemik faz kalp hızları benzerdi. Bazal diyastolik pik akım hızı (Bazal DPFV) tedavi grubundaki hastalarda daha yüksekti ( $37.7\pm 6.6$ 'ya  $32.3\pm 6.9$ ,  $p=0.02$ ). Ancak hiperemik diyastolik pik akım hızı (Hiperemik DPFV) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıkta değildi (Tablo 13). CFR, tedavi grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ( $1.87 \pm 0.30$ 'a karşı  $2.17 \pm 0.38$ ,  $p = 0.02$ ).

**Tablo 13.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç koroner akım rezervi ölçümleri parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
Bazal Sistolik TA, mm Hg	128.0±17.3	123.2±26.9	0.50
Bazal Diyastolik TA, mm Hg	67.5±15.0	63.6±16.7	0.45
Bazal Kalp Hızı, atım/dk	75.1±16.0	85.3±12.0	0.03
Bazal RPP, atım/dk mm Hg 10 <sup>3</sup>	9.61±2.41	10.52±2.65	0.28
Bazal DPFV, cm/sn	37.7±6.6	32.3±6.9	0.02
Hiperemik Sistolik TA, mm Hg	113.9±20.6	120.4±26.3	0.42
Hiperemik Diyastolik TA, mm Hg	59.5±17.5	67.7±23.1	0.21
Hiperemik Kalp Hızı, atım/dk	84.6±16.8	93.9±12.8	0.06
Hiperemik RPP, atım/dk mm Hg 10 <sup>3</sup>	9.63±2.39	11.3±2.84	0.05
Hiperemik DPFV, cm/sn	71.1±15.2	69.2±14.2	0.69
Koroner akım rezervi (CFR)	1.87±0.30	2.17±0.38	0.02

TA: Tansiyon arteriyel, RPP: Hız-basınç ürünü, DPFV: Diyastolik pik akım hızı, CFR: Koroner akım rezervi

Çalışma gruplarındaki hastalara egzersiz kapasitesini saptamak amacıyla yapılan 6 dk. yürüme testinin bazal sonuçlarında tedavi ve kontrol grupları arasında fark yoktu (Tablo 14).

**Tablo 14.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç 6 dk. yürüme testi sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
Yürüme mesafesi, m	248.6±102.7	266.2±101.1	0.60
Test öncesi laktat düzeyi, mmol/l	3.26±2.14	2.48±1.75	0.22
Test sonrası laktat düzeyi, mmol/l	6.91±5.48	4.80±2.72	0.11

Yapılan 24 saatlik ritm holter analizi sonuçlarına göre bazal değerlendirmede tedavi ve kontrol grupları arasında ortalama kalp hızı ve VLF değerleri dışında anlamlı fark yoktu. Ortalama kalp hızı ise kontrol grubunda daha yüksek iken



(75.2±9.6'ya 82.6±7.6, p=0.01), VLF değeri tedavi grubunda daha yüksekti (1475.1±627.5'e 964.3±521.4, p=0.01) (Tablo 15).

**Tablo 15.** Çalışma gruplarındaki hastaların başlangıç ritm holter parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi, n= 24	Kontrol, n=15	P değeri
En yüksek kalp hızı, atım/dk	121.1±23.5	131.8±19.2	0.13
En düşük kalp hızı, atım/dk	50.9±12.5	56.6±11.9	0.16
Ortalama kalp hızı, atım/dk	75.2±9.6	82.6±7.6	0.01
QRS süresi, msn	117.1±34.9	132.4±44.1	0.26
SDNN 24 s, msn	111.6±20.7	102.9±24.5	0.24
SDNN gündüz, msn	102.6±21.5	92.0±16.6	0.09
SDNN gece, msn	81.8±18.3	77.8±20.7	0.54
SDANN indeksi, msn	91.2±28.6	89.4±25.7	0.83
SDNN indeksi, msn	52.4±13.7	48.2±15.5	0.39
rMSSD, msn	49.9±26.1	52.6±25.3	0.74
pNN50, %	21.6±17.7	22.2±16.7	0.92
VLF, msn <sup>2</sup>	1475.1±627.5	964.3±521.4	0.01
LF, msn <sup>2</sup>	434.4±287.3	335.7±279.9	0.29
HF, msn	328.0±282.5	310.3±266.4	0.84
LF/HF	2.08±1.61	2.01±1.97	0.90

SDNN: Tüm RR intervallerinin standart deviasyonu, SDANN: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapmaları, rMSSD: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamalarının karekökü, pNN50: Aralarında en az 50 msn. fark bulunan ardışık RR interval çiftlerinin yüzdesi, VLF: çok düşük frekans gücü, LF: Düşük frekans gücü, HF: Yüksek frekans gücü

Tedavi grubundaki hastaların allopurinol tedavisi sonrası laboratuvar değerleri: Tablo 16'da tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesinde ve sonrasındaki laboratuvar parametrelerindeki değişim izlenmektedir. Allopurinol tedavisi ile hiperürisemik tedavi grubunda ÜA düzeyleri anlamlı oranda azaldı (7.31±0.61'den 4.7±1.0'e, p<0.01). Allopurinol aynı zamanda MPV düzeylerini de anlamlı bir şekilde düşürdü (8.6±1.1'den 8.3±1.3'e, p<0.01). Diğer hematolojik, hormonal,

inflamatuvar ve biyokimyasal değerlerde ise tedavi öncesine göre belirgin bir değişiklik izlenmedi.

**Tablo 16.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki laboratuvar testlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
<b>Glukoz, mg/dl</b>	104.0±19.3	108.6±16.9	0.06
<b>Ürik asit, mg/dl</b>	7.31±0.61	4.7±1.0	<0.01
<b>Kan üre azotu, mg/dl</b>	20.3±6.3	22.8±13.8	0.36
<b>Kreatinin , mg/dl</b>	1.02±0.2	1.09±0.32	0.06
<b>Sodyum, mmol/l</b>	138.5±2.5	136.1±3.49	0.07
<b>Potasyum, mmol/l</b>	4.53±0.62	4.59±0.54	0.11
<b>Klor, mmol/dl</b>	102.4±3.5	103.4±3.9	0.29
<b>AST, mg/dl</b>	24.5±10.8	23.5±8.7	0.60
<b>ALT, mg/dl</b>	22.1±17.3	21.7±14.2	0.83
<b>Trigliserid, mg/dl</b>	157.2±92.8	172.7±107.8	0.07
<b>Total kolesterol, mg/dl</b>	178.5±46.7	177.1±33.5	0.80
<b>LDL, mg/dl</b>	94.6±37.3	90.8±29.3	0.46
<b>HDL, mg/dl</b>	52.5±9.0	51.8±9.1	0.61
<b>HsCRP, mg/dl</b>	4.3±3.9	3.5±3.9	0.26
<b>NT-proBNP, pg/ml</b>	215.0±124.4	144.0±14.1	0.53
<b>ft3, nmol/l</b>	3.4±0.8	3.5±0.8	0.29
<b>ft4, nmol/l</b>	0.88±0.23	0.89±0.18	0.74
<b>TSH, mU/l</b>	1.2±0.7	1.3±0.9	0.15
<b>CA125, U/mL</b>	13.2±8.7	16.5±21.7	0.38
<b>Hemoglobin, gr/dl</b>	14.6±1.7	14.5±1.4	0.97
<b>Hemotokrit, %</b>	40.9±5.0	41.3±4.1	0.59
<b>Trombosit, x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	224.5±54.3	211.7±56.0	0.28
<b>Beyaz küre, /mm<sup>3</sup></b>	8037±2310	7508±2099	0.09
<b>MPV, fl</b>	8.6±1.1	8.3±1.3	<0.01
<b>Fibrinojen, mg/dl</b>	403.7±190.9	372.0±172.5	0.50
<b>D-Dimer, mg/dl</b>	205.2±122.2	184.3±128.4	0.16

ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HsCRP: Yüksek duyarlıklı C reaktif protein, NT-pro BNP: N terminal pro beyin natriüretik peptid, ft3: Serbest T3 hormonu, ft4: Serbest T4 hormonu, TSH: Tiroidi stimüle edici hormon, CA125: Karbonhidrat antijeni 125, MPV: Ortalama trombosit hacmi

Tedavi sonucunda ekokardiyografik parametrelerden LVEF ( $31.6 \pm 5.6$ 'dan  $33.5 \pm 5.6$ 'ya,  $p=0.05$ ) ve MPI ( $1.00 \pm 0.26$ 'dan  $0.88 \pm 0.25$ 'e,  $p=0.05$ ) iyileşme eğilimindeyken, mitral A dalgası anlamlı olarak azaldı ( $93.0 \pm 20.0$ 'dan  $75.7 \pm 25.9$ 'a,  $p<0.01$ ). Bununla ilişkili olarak mitral E/A oranı da belirgin olarak arttı ( $0.92 \pm 0.58$ 'den,  $1.25 \pm 0.82$ ,  $p=0.01$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki klasik ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
İVS, mm	11.0±1.5	10.7±1.26	0.24
PW, mm	9.7±1.1	9.9±0.9	0.34
LA diyastolik çapı, mm	45.3±7.3	45.8±5.8	0.73
LA sistolik çapı, mm	37.4±8.3	37.4±6.6	0.87
LVDD, mm	63.1±6.0	61.8±5.2	0.25
LVSD, mm	50.5±6.9	49.6±5.2	0.38
LVDV, cm <sup>3</sup>	262.7±89.9	279.6±89.5	0.08
LVSV, cm <sup>3</sup>	181.5±66.9	194.8±86.3	0.19
LVEF, %	31.6±5.6	33.5±5.6	0.05
Mitral E, cm/sn	78.3±24.8	67.5±24.4	0.08
Mitral A, cm/sn	93.0±20.9	75.7±25.9	<0.01
Mitral E/A	0.92±0.58	1.25±0.82	0.01
Deselerasyon zamanı, msn	235.7±72.6	205.6±93.6	0.08
MPI (Tei indeksi)	1.00±0.26	0.88±0.25	0.05
İVGZ, msn	158.1±38.8	152.4±64.4	0.66

İVS: İnterventriküler septum kalınlığı, PW: Arka duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum, LVDD: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LVSD: Sol ventrikül sistol sonu çapı, LVDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi, LVSV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, A: Geç diyastolik dolun, E: Hızlı erken diyastolik dolun, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, MPI: Miyokart performans indeksi.

Doku Doppler parametrelerine gelince; allopurinol tedavisi sonucunda septal S ( $5.41 \pm 1.31$ 'den  $6.00 \pm 1.58$ 'e,  $p=0.02$ ), septal E' ( $4.58 \pm 1.50$ 'den  $5.45 \pm 1.79$ 'e,  $p=0.04$ ) ve lateral E' ( $5.50 \pm 2.53$ 'den  $7.83 \pm 3.00$ 'e,  $p<0.01$ ) hızları anlamlı olarak arttı. Lateral E'/A' oranı da anlamlı olarak arttı ( $0.63 \pm 0.44$ 'den  $1.09 \pm 0.57$ 'e,  $p<0.01$ ). Lateral A' hızı ( $9.58 \pm 2.87$ 'den  $8.41 \pm 3.42$ 'e,  $p=0.04$ ), septal E/E' ( $18.04 \pm 5.93$ 'den

15.17  $\pm$ 6.21'e,  $p=0.02$ ) ve lateral E/E' (17.2 $\pm$ 10.4'den 9.68  $\pm$ 4.29'a,  $p<0.01$ ) oranları ise anlamlı olarak azaldı (Tablo 18).

**Tablo 18.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki doku Doppler ekokardiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Septal S, cm/sn	5.41 $\pm$ 1.31	6.00 $\pm$ 1.58	0.02
Septal E', cm/sn	4.58 $\pm$ 1.50	5.45 $\pm$ 1.79	0.04
Septal A', cm/sn	8.16 $\pm$ 2.98	8.20 $\pm$ 2.51	0.93
Septal E'/A'	0.64 $\pm$ 0.41	0.71 $\pm$ 0.28	0.28
Septal İVGZ, ms	137.1 $\pm$ 45.5	144.6 $\pm$ 49.7	0.50
Septal MPI (Tei indeksi)	0.76 $\pm$ 0.18	0.68 $\pm$ 0.15	0.11
Septal E/E'	18.0 $\pm$ 5.9	15.1 $\pm$ 6.2	0.02
Lateral S, cm/sn	6.16 $\pm$ 1.65	6.41 $\pm$ 1.69	0.31
Lateral E', cm/sn	5.50 $\pm$ 2.53	7.83 $\pm$ 3.00	<0.01
Lateral A', cm/sn	9.58 $\pm$ 2.87	8.41 $\pm$ 3.42	0.04
Lateral E'/A'	0.63 $\pm$ 0.44	1.09 $\pm$ 0.57	<0.01
Lateral İVGZ, ms	132.1 $\pm$ 42.3	128.1 $\pm$ 43.0	0.62
Lateral MPI (Tei indeksi)	0.71 $\pm$ 0.13	0.78 $\pm$ 0.73	0.62
Lateral E/E'	17.2 $\pm$ 10.4	9.68 $\pm$ 4.29	<0.01

S: Sistolik mitral anüler dalga, E': Erken diyastolik doluş mitral anüler dalga, A': Geç diyastolik doluş mitral anüler dalga, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, MPI: Miyokart performans indeksi.

Tedavi sonrasında yapılan değerlendirmede hemodinamik parametrelerden bazal DPFV tedavi öncesine göre daha düşük düzeylerde bulundu (37.7 $\pm$ 6.6'ya 34.7 $\pm$ 6.3,  $p=0.01$ ). Ancak CFR tedavi sonrasında anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde saptandı (1.87 $\pm$ 0.30'a 2.16 $\pm$ 0.39,  $p<0.01$ ). Diğer hemodinamik değişkenlerde allopurinol tedavisi ile anlamlı değişim izlenmedi (Tablo 19).

**Tablo 19.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki koroner akım rezervi ölçüm parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Bazal Sistolik TA, mm Hg	128.0±17.3	133.1±22.1	0.16
Bazal Diyastolik TA, mm Hg	67.5±15.0	73.6±15.3	0.20
Bazal Kalp Hızı, atım/dk	75.1±16.0	75.3±12.4	0.92
Bazal RPP, atım/dk mm Hg 10 <sup>3</sup>	9.61±2.41	9.93±1.90	0.43
Bazal DPFV, cm/sn	37.7±6.6	34.7±6.3	0.01
Hiperemik Sistolik TA, mm Hg	113.9±20.6	119.3±21.3	0.09
Hiperemik Diyastolik TA, mm Hg	59.5±17.5	68.0±12.3	0.04
Hiperemik Kalp Hızı, atım/dk	84.6±16.8	85.7±12.4	0.61
Hiperemik RPP, atım/dk mm Hg 10 <sup>3</sup>	9.63±2.39	10.1±2.08	0.07
Hiperemik DPFV, cm/sn	71.1±15.2	73.8±18.0	0.26
Koroner akım rezervi (CFR)	1.87±0.30	2.16±0.39	<0.01

TA: Tansiyon arteriyel, RPP: Hız-basınç ürünü, DPFV: Diyastolik pik akım hızı, CFR: Koroner akım rezervi

Bazal yürüme testi sonuçları ile karşılaştırıldığında, allopurinol tedavisi sonrasında yürüme mesafesinde bir miktar artış izlendi ancak bu artış istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmedi (Tablo 20).

**Tablo 20.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki 6 dk. yürüme testi sonuçlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Yürüme mesafesi, m	248.6±102.7	267.5±112.6	0.28
Test öncesi laktat düzeyi, mmol/l	3.26±2.14	6.8±1.69	0.31
Test sonrası laktat düzeyi, mmol/l	6.91±5.48	5.79±5.24	0.44

Allopurinol tedavisi sonrasında ise ritm holter ile değerlendirilen en düşük, en yüksek ve ortalama kalp hızları, QRS süresi, zaman ölçümleri (SDNN, SDANN,

pNN50, rMSSD) ve frekans ölçümleri (TP, LF, HF, LF/HF)'nin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olmadı (Tablo 21).

**Tablo 21.** Tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki ritm holter parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
En yüksek kalp hızı, atım/dk	121.1±23.5	121.0±20.0	0.99
En düşük kalp hızı, atım/dk	50.9±12.5	47.0±7.1	0.11
Ortalama kalp hızı, atım/dk	75.2±9.6	76.7±9.2	0.22
QRS süresi, msn	117.1±34.9	122.7±38.4	0.28
SDNN 24 s, msn	111.6±20.7	110.6±26.6	0.85
SDNN gündüz, msn	102.6±21.5	98.8±26.4	0.51
SDNN gece, msn	81.8±18.3	87.2±22.4	0.31
SDANN indeksi, msn	91.2±28.6	96.3±27.8	0.45
SDNN indeksi, msn	52.4±13.7	49.5±13.2	0.37
rMSSD, msn	49.9±26.1	47.4±25.8	0.60
pNN50, %	21.6±17.7	19.2±16.3	0.43
VLF, msn <sup>2</sup>	1475.1±627.5	1306.6±536.4	0.18
LF, msn <sup>2</sup>	434.4±287.3	416.1±370.2	0.81
HF, msn	328.0±282.5	288.9±315.2	0.42
LF/HF	2.08±1.61	2.48±2.28	0.07

SDNN: Tüm RR intervallerinin standart deviasyonu, SDANN: Bütün beş dakikalık segmentlerdeki RR interval ortalamalarının standart sapmaları, rMSSD: Komşu RR intervalleri arasındaki farkın karelerinin ortalamalarının karekökü, pNN50: Aralarında en az 50 msn. fark bulunan ardışık RR interval çiftlerinin yüzdesi, VLF: çok düşük frekans gücü, LF: Düşük frekans gücü, HF: Yüksek frekans gücü

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hiperürisemik DKMP'li hastalarda allopurinol tedavisi sonrasında serum ÜA düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görüldü. Allopurinol tedavisi sonrası mitral A hızı anlamlı olarak arttı ve mitral E/A oranı da anlamlı olarak azaldı. Septal S ve septal E' hızları anlamlı olarak yükseldi. Lateral A' hızı anlamlı olarak azaldı ve lateral E'/A' oranı da anlamlı olarak arttı. Septal ve lateral E/E' oranlarının her ikisi de anlamlı olarak düştü. Buna ilaveten, koroner akım rezervinde de belirgin artış saptandı. Buna karşın, hastaların klinik belirtilerini ve FK'larını kantitatif değerlendirmek için yapılan 6 dk. yürüme testi sonuçlarında tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmadı. Öte yandan, 24 saat ritm holter ile değerlendirilen otonom nöropati parametreleri de tedavi öncesinde ve sonrasında benzerdi.

Kronik KY, kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici, kronik bir hastalık tablosudur. KY'de ventrikül performansı ve miyokardiyal enerji tüketimi arasındaki denge bozulmuştur. Mekanoenerjetik ayrılma olarak bilinen bu durumun mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış olsa da deneysel kanıtlar reaktif oksijen ürünleri (ROS) ile meydana gelen hasarın patolojide anahtar bir rol oynayabileceğini göstermektedir (112). İnsanda ROS çeşitli kaynaklardan meydana gelir. ROS, ksantin oksidoredüktaz (XOS), NADPH oksidaz, NOS enzimlerinin yapısında bulunmaktadır. XOS enzimi purin metabolizmasında son basamaklarda yer alan XO ve ksantin dehidrogenaz (XDH) izoformlarına yıkılır. XO esasen XDH'nin bir varyantıdır ve XDH proteolitik yıkım ile vücutta XO'ya dönüşmektedir. XO ise bilindiği gibi purin metabolizmasının anahtar enzimidir (61). Düşük konsantrasyonlarda hücre içi haberleşmede (ikinci haberci) rol alabilen ROS, yüksek konsantrasyonlarda ise DNA, hücre duvarı ve diğer subsellüler moleküllerin yapısını bozabilmektedir (61).

Oksidatif strese yol açabilen en güçlü endojen maddelerden biri olan ÜA, insanlarda pürin nükleotid metabolizmasının son ürünüdür. Daha önce yapılan birçok çalışmada hiperürisemi ile KY arasındaki sıkı ilişki ortaya konmuştur. KY'de ÜA yüksekliğinin XO aktivitesindeki artışa (113), XDH'dan XO oluşumundaki artışa (62) ve artmış ATP yıkımıyla fazlaca oluşan XO substratlarına bağlı olarak geliştiği

düşünülür. KY’de ÜA yüksekliği ayrıca diüretik kullanımına ve renal disfonksiyona bağlı olarak da gelişebilir (69). Bu hastalarda ÜA, XO aktivitesini doğrudan yansıtmakta, bu durum da miyokart enerjetikelerini (14) ve miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılıklarını etkileyerek (114) ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. ÜA ilginç olarak hem belirtilen bu oksidan özellikleri göstermekte hem de bir antioksidan olarak davranabilmektedir. ÜA moleküler düzeydeki zararlı etkileri yanında, güçlü bir antioksidan olan süperoksit dismutaz enziminin aktivatörü olarak antioksidan etkiler yapar (115, 116). ÜA böylece dolaşımdan peroksinitrit, peroksil radikali, hidroksil radikali, karbonat iyonu ve nitrojen dioksit gibi zararlı maddeleri süpürücü görevi görür (117, 118). Ancak yine de hiperüriseminin KY’deki net etkisinin oksidatif stresi artırıcı yönde olduğu düşünülür. ÜA bu etkilerini; hem söz edilen XO’ya bağımlı yollarla hem de platelet büyüme faktörü, siklooksijenaz-2 ve mitojen tarafından aktive edilmiş protein kinaz enzimi yardımı ile güçlü bir şekilde vasküler düz kas hücrelerinde bölünmeyi uyararak gerçekleştirir (67). Mazzali ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada, hiperürisemik farelerde artmış renin üretimine bağlı olarak böbrek içi kristal depolanması olmaksızın sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon gelişmiştir. Bu etkilerin RAAS uyarımı ve nöronal nitrik oksit sentaz (NOS) inhibisyonu yoluyla oluştuğu savunulmuştur (119). Miyosit sarkoplazmik retikulumlarındaki XO ve NOS arasındaki protein-protein etkileşimi de benzer sonuçlar doğurmaktadır (120). ÜA ile oluşan bu hemodinamik ve patolojik etki allopurinol ile geriletilmiştir (119, 121). Allopurinol ile sağlanan yararlı etkilerin çoğunun güçlü bir antioksidan olan askorbik asit ile de sağlanabilmesi KY’de oksidatif stresin önemini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (65). Anker ve arkadaşlarının KY olan hastalar üzerinde yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada yüksek serum ÜA seviyelerinin bağımsız bir mortalite belirteci olduğu gösterilmiştir (16). Özellikle 9.5 mg/dL’nin üzerindeki ÜA seviyeleri mortalite açısından en güçlü tahmin değerlerine sahiptir (16). Önceki çalışmalar allopurinolün miyokardın enerji tüketimini azaltabildiğini, ayrıca KY hastalarında XO inhibisyonunun oksidatif stresi de azaltarak endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir (65). Bu nedenle XO inhibitörlerinin KY’de yararlı olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da tedavi sonucunda ÜA seviyeleri anlamlı



düzeyde azalmıştır. Ancak çalışmamız mortalite takip çalışması olmadığı için hastalar bu yönden değerlendirilmemiştir.

KY hastalarında yapılan başka bir çalışmada (14) ise allopurinol'ün DMKP'li olgularda intrakoronar yolla uygulanan kısa süreli infüzyonu ile miyokardiyal enerji kullanımı azalmış, sonuçta XO inhibisyonunun KY'de faydalı olabileceği gösterilmiştir. Diğer bir XO inhibitörü olan oksipurinol ile yapılan OPT-CHF (The Efficacy and Safety of Oxypurinol Added to Standart Therapy in Patients With New York Association Class III-IV Congestive Heart Failure) (122) çalışması sonuçları klinik açıdan daha ilgi çekicidir. Bu çalışmaya 405 KY hastası alınmıştır. Plasebo ve oksipurinol kollarına randomize edilen, NHYA sınıf III-IV hastalar 24 hafta boyunca morbidite, mortalite ve yaşam kalitesi açısından takip edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre tüm gruplarda son noktalar açısından oksipurinol ile anlamlı fayda elde edilmemesine karşın, hiperürisemik alt grupta yapılan analizde oksipurinol tedavisi tüm nedenlere bağlı ölümleri, kardiyovasküler ölümleri anlamlı oranda azaltmış ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir (122). Bizim bulgularımızda ise yaşam kalitesi skoru değerlendirilmemiş ancak 6 dk. yürüme testi sonuçlarında tedavi sonrasında anlamlı değişim izlenmemiştir. Bu durum hasta sayısındaki yetersizliğe ya da takip ve tedavi süresindeki kısalığa bağlı olabilir.

Ortalama trombosit hacmi (MPV) son zamanlarda güncellik kazanan ve kardiyovasküler hastalık patogeneğinde önemli bir belirteç olduğu düşünülen, platelet aktivasyonunu yansıması bakımından önemli bir hematolojik parametredir (123, 124). Daha önce yapılan çalışmalar MPV'nin aterosklerotik kalp hastalığında ve miyokart enfarktüsünde yükseldiğini göstermiştir (125, 126). Kandiş ve ark. tarafından son zamanlarda yapılan bir çalışmada akut dekompanse KY vakalarında kompanse KY hastalarına kıyasla MPV'nin daha yüksek olduğu ve MPV'nin hem hastane içi hem de 6 aylık mortalite belirteci olduğu bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da allopurinol tedavisi ile MPV düzeyleri anlamlı olarak düşürmüştür ( $8.6 \pm 1.1$ 'den  $8.3 \pm 1.1$ 'e,  $p < 0.01$ ). Allopurinol ile sağlanan bu yararlı etki hem XO inhibisyonu ve MPV ilişkisinin ilk kez ortaya konması, hem de uzun dönem takiplerde allopurinolün mortaliteyi azaltıcı yönde bir etki gösterme olasılığının bulunması açısından ilgi çekicidir.

CA125 (Carbonhydrate antigen 125) ilk olarak over tümörleri tanısında, prognoz tayininde, tümör evrelemede ve tedaviye yanıtı değerlendirmede klinik kullanıma girmiştir (127). Ancak daha sonraki araştırmalar ilginç olarak KY hastalarında da CA 125'in yüksek olduğunu kanıtlamıştır (111, 128). Bugünkü bilgilerimize göre CA 125'in miyokart hücrelerinden üretimi söz konusu olmamasına rağmen, kardiyak disfonksiyon oluştuğunda artan interlökin-6 (IL6) seviyelerinin perikardiyal hücreler gibi CA 125 üreten hücreleri aktive ettiği düşünülmektedir (129). Çalışmamızdaki veriler CA 125'in hem tedavi hem de kontrol gruplarında üst sınır olarak kabul edilen 35 U/mL'ye ulaşmadığını göstermektedir ( $13.2 \pm 8.7$ 'ye  $16.4 \pm 8.2$ ,  $p=0.26$ ). Tedavi sonucunda da CA 125 düzeylerinde anlamlı değişim olmamıştır ( $13.2 \pm 8.7$ 'den  $16.5 \pm 21.7$ 'ye,  $p=0.38$ ).

Kalbin sistolik fonksiyonları kalp hastalıklarının çoğunda hem prognozu belirlemede, hem de tedavi seçeneklerinin esas belirleyicisi olmaktadır. LV'nin sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS) ve miyokart performans indeksi (Tei indeksi) uzun zamandır kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerden en güvenilir olanı olarak kabul edilen modifiye Simpson metoduyla (130) bile EF açısından tutarlı sonuçlar alınamayabilmektedir. Özellikle segmenter duvar hareket kusuru bu yöntemin tanısal gücünü azaltır. Bu nedenle 1989 yılında ilk kez Isaaq ve ark. buldukları yeni yöntemle miyokarda ait hızları ölçmeyi başarmış, böylece hem sistolik hem diyastolik ventrikül fonksiyonlarının doku Doppler ile görüntülemesi (TDI) sağlanmıştır (96). TDI miyokardın uzunlamasına fonksiyonlarını değerlendirmeyi sağlar. TDI ile mitral anulus hareketlerinden kaynaklanan 3 hız ölçülebilir: sistolik hız (S), erken diyastolik hız (E'), geç diyastolik hız (A'). Park ve ark. EF'si düşük olan hastalarda son dönemde yaptıkları bir çalışmada TDI ile saptanan mitral anüler sistolik hız (S)'in hem iki boyutlu hem de 3 boyutlu değerlendirmeyle hesaplanan EF ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini kanıtlamışlardır (131). Buna göre, S hızının 6.8 cm/sn altında olması sistolik disfonksiyon açısından belirleyici olarak kabul edilmiştir (131). Benzer şekilde Gulati ve ark. da 55 hastada yaptıkları analizde radyonüklid ventrikülografi ile S hızının korele olduğunu saptamışlardır (132). Sonuç olarak genel kabul edilen görüşe göre  $S \geq 10$  cm/sn olması normal kontraktıl fonksiyonu,  $S < 10$  cm/sn olması bozulmuş kontraksiyonu ve  $S < 5$  cm/sn olması ise

ciddi kontraktıl disfonksiyonu göstermektedir (133). TDI'nın prognostik önemini araştıran Mogelvang ve arkadaşlarının 1036 sağlıklı katılımcı ile yaptıkları çalışmada 5.3 yıllık ortalama takip süresinde S, A' hızları ve E'/A' oranının artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu alışmada S ve A' hızlarındaki azalma ve E'/A' oranında artış mortalite belirleyicisi olarak bildirilmiştir (134). Özellikle KY hastalarında sistolik S hızının prognostik önemi daha belirgindir. Nikitin ve ark. 185 sistolik KY hastasını ortalama 32 ay boyunca izlemişler ve takipte gerçekleşen 34 ölüm vakası için yapılan regresyon analizinde S hızı ve diyastolik KB düşüklüğünün mortalite için güçlü belirleyiciler olduğunu saptamışlardır (135). Çalışmamız sonucunda elde edilen bulgularda allopurinol tedavisiyle TDI ile ölçülen septal S anlamlı şekilde artmış ( $5.41\pm 1.31$ 'den  $6.00\pm 1.58$ 'e,  $p=0.02$ ), bu bulgu tedaviyle EF'de anlamlı değişim olmamasına rağmen LV sistolik fonksiyonlarında iyileşme lehine yorumlanmıştır.

Diyastolik disfonksiyon normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Diyastolik disfonksiyonda, LV'nin elastikiyeti azalır ve sertliği artar. Anormal diyastolik basınç/volüm ilişkisi vardır ve LV dolum basınçları yükselir (29). Diyastolik disfonksiyon ilerleyip diyastolik KY meydana gelince prognoz giderek kötüleşmektedir. Varela-Roman A. ve ark. yaptıkları bir çalışmada diyastolik KY'de 1, 3 ve 5 yıllık sağkalımı sırasıyla %84, %67, %51 olarak saptamışlardır (136). Wang ve ark. değişik kardiyovasküler patolojileri olan bir hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmada E' hızıyla mortalite arasında kolerasyon bulmuşlardır (137). Yamamoto ve ark. ise KY hastalarında konvansiyonel Doppler ve TDI parametlerinden A' ve E/E' oranlarının en güçlü mortalite belirleyicisi olduğunu belirlemişlerdir (138). Dini ve ark. sistolik KY olan 378 hastada ortalama 32 aylık takipte TDI ile hesaplanan E' hızının tüm nedenlere bağlı ölüm, KY nedeniyle hastaneye yatışları öngörmede en güçlü gösterge olduğunu belirlemişlerdir (139). Çalışmamızda diyastolik işlevleri değerlendirmek amacıyla hem nabız dalgalı hem de doku Doppler ile değerlendirme yapılmış ve tedavi ile mitral A hızı azalmış ( $93.0\pm 20.9$ 'den  $75.7\pm 25.9$ 'a,  $p<0.01$ ), mitral E/A oranı anlamlı olarak artmıştır ( $0.92\pm 0.58$ 'den  $1.25\pm 0.82$ 'ye,  $p=0.01$ ). Her iki parametre de diyastolik fonksiyonlarda iyileşme lehine yorumlanmıştır (20). Doku Doppler değerlendirmede

elde edilen septal E' (4.58±1.50'den 5.45±1.79'a, p=0.04) hızındaki anlamlı artış, lateral A' hızındaki anlamlı azalma (9.58±2.87'den, 8.41±3.42'a, p=0.04) ve lateral E'/A' oranındaki anlamlı artış (0.63±0.44'den 1.09±0.57'ye, p<0.01) diyastolik fonksiyonlardaki düzelme lehine yorumlanmıştır. Bunlara ilaveten son zamanlarda diyastolik işlev değerlendirilmesi açısından en güvenilir parametrenin mitral E/E' oranı olduğu ortaya konulmuştur. Pulmoner kapiller kama basıncı ile en iyi korelasyon gösteren diyastolik parametre olarak ilk kez Nagueh ve ark. (140) tarafından 1997 yılında çalışılan E/E' oranının, daha sonra yapılan çalışmalarda LV dolun basınçları ile de iyi korele olduğu saptanmıştır (141). Özellikle E/E' oranı  $\geq 15$  olması yüksek LV dolun basınçlarını yansıttığı, oranın  $\leq 10$  olmasının ise normal ventrikül basıncını gösterdiği belirtilmektedir (133). Saraiva ve ark ise 73 KY hastasında yaptıkları çalışmada ortalama 3.7 yıllık takipte E/E' oranının mortalite ve KY nedeniyle yeni hastaneye yatışlar açısından en güçlü belirleyici olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine bu çalışmada E/E' için 12.7'nin üzerindeki değerler kötü prognostik olarak belirlenmiştir (142). Bizim çalışmamızda, ÜA düzeyi normalin üstünde olan hastalarda hem lateral hem de septal duvardan elde edilen E/E' değerlerinin yüksek dolun basınçlarını yansıtan  $\geq 15$  olduğu görülmüştür ve allopurinol tedavisi sonrası hem septal (18.0±5.9'den 15.1±6.2'a, p=0.02) hem de lateral (17.2±10.4'den 9.68±4.29'a, p<0.01) duvardan elde edilen E/E' oranının yüksek dolun basınçları düzeylerinden normal dolun basınçları aralığına gerilediğini ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla literatürde allopurinolün DMKP hastalarında diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini inceleyen bir çalışma olmaması bu verilerin değerini artırmaktadır.

Tei indeksi olarak da bilinen MPI, LV'nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir (92). Sağlıklı bireylere kıyasla, hem sistolik hem de diyastolik KY hastalarında MPI değerleri anlamlı olarak artar (143). DKMP hastalarında yapılan bir çalışmada, 5 yıllık takipte, MPI ve LVEF, kalp nakli, kardiyak veya kalp dışı ölüm gibi sonlanım noktalarının önemli belirleyicileri olarak gösterilmiştir (144). MPI  $\geq 0.60$  değeri LVEF'den bağımsız, sensitif ve spesifik olarak yüksek riskli hastaları öngördürmektedir (143, 145). Çalışma bulgularımız hem septum (0.76±0.18'den 0.68±0.15'e, p=0.11), hem de lateral bölgeden

( $0.71 \pm 0.13$ 'den  $0.78 \pm 0.73$ 'e,  $p=0.62$ ) hesaplanan MPI değerlerinin allopurinol tedavisiyle değişmediğini göstermektedir. Çalışmamızda, ÜA düzeyi normalin üstünde olan hastalarda hem lateral hem de septal duvardan elde edilen MPI değerlerinin artmış yüksek riski yansıtan  $\geq 0.60$  olduğu, ÜA düzeyi normal olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Ancak allopurinol tedavisi sonrası MPI'de anlamlı bir değişiklik olmamış ve hastalar tedavi sonrasında da yüksek risk grubunda kalmaya devam etmiştir. Diyastolik işlevlerdeki anlamlı düzelmeye rağmen ventrikülün kombine fonksiyonlarını gösteren MPI'de düzelmeye bekli de sistolik fonksiyonlarda bu tedavi süresinde henüz anlamlı bir değişiklik olmamasıyla açıklanabilir.

Koroner akım rezervi (CFR), koroner mikrovasküler yatağın fonksiyonlarını gösteren invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve güvenli bir testtir (100, 101). Transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen CFR ölçümleri PET ile yapılan değerlendirmelerle yüksek oranda korelasyon gösterir (101). CFR'nin asıl düzenleyicisi miyokardın oksijen talebidir ve bu durum dolaşım sisteminin diğer dokularından farklılık göstermektedir (146). CFR'de bozulma miyokart iskemisine, LV fonksiyonlarında ve KY'de kötüleşmeye (101) ve mortalitede artışa yol açmaktadır (103). Neglia ve ark. 67 DMKP hastasında yaptıkları çalışmada bozulmuş CFR'nin mortalite, KY kötüleşmesi, klinik KY gelişimi açısından bağımsız risk göstergesi olduğunu kanıtlamışlardır (103). Inoue ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise epikardiyal koroner arterler normal olmasına rağmen KY bulunan hastalarda CFR'yi daha bozuk saptamışlardır (147). Güllü ve ark. ise 29 DKMP hastası üzerinde yaptıkları değerlendirmede hiperürisemik seçilmiş olgularda CFR'nin daha da bozuk olduğunu ortaya koymuşlardır (106). Bu çalışmada hiperürisemi ve CFR arasındaki ters ilişkinin artmış XO aktivitesi sonucunda meydana gelen reaktif oksijen radikali üretimine ve bununla ilişkili endotel hasarına bağlı olduğu yorumu yapılmıştır (148, 149). Ek olarak sadece hiperüriseminin, NOS aktivitesini azaltarak endotel kaynaklı vazodilatasyonu bozduğu da bildirilmiştir (150, 151). Önceki çalışmalar DKMP hastalarında uzun ve kısa dönem kullanımda antioksidan etkisi olan  $\beta$  bloker (örn; karvedilol) tedavisinin ve NO kaynaklı vazodilatör etkisi olan  $\beta$  bloker (örn; nebivolol) tedavisinin CFR'de iyileşmeye yol açabildiğini gösterse de XO inhibitörlerinin bu durumda CFR üzerine etkisinin olup

olmadığı net değildir (104). Bu bilgiler ışığında bulgularımız allopurinol tedavisi ile hiperürisemik DKMP hastalarında CFR’de anlamlı düzeyde artış ( $1.87 \pm 0.30$ ’dan  $2.16 \pm 0.39$ ’a,  $p < 0.01$ ) olduğunu göstermiştir. Bu etkinin özellikle hiperemik DPFV’deki artışla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla ksantin oksidaz inhibitörlerinin CFR üzerine etkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeniyle KY tedavisinde yeni açılımlar getirme konusunda literatüre yeni bilgiler sunmaktadır.

KY hastalarında fonksiyonel egzersiz kapasitesini tayin etmek amacıyla değişik testler kullanılabilir. Bu amaçla yapılan testlerden ek pratik ve kolay olanı 6 dk. yürüme testidir (6MWT). Bu test KY hastalarında başarılı bir şekilde uygulanabilen (152) ve günlük aktiviteyi diğer egzersiz testlerinden daha iyi yansıtan, aynı zamanda iyi tolere edilen bir testtir (153). Çalışmamızda elde edilen veriler allopurinol’ün DKMP hastalarında toplam yürüme mesafesini rakamsal olarak artırdığını ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını göstermektedir ( $248.6 \pm 102.7$  m’den  $267.5 \pm 112.6$  m’ye,  $p = 0.28$ ). Ayrıca laktat düzeyleri de tedavi ile değişmemiştir. Bu durum klinik yararı değerlendirmek için belki de daha çok olgu sayısı içeren çalışmaların gerekliliğini ve daha uzun süreli bir tedavinin gerekli olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu nedenle allopurinol’ün laboratuvar parametrelerine yansıyan yararlı etkilerinin klinik bulgulara yansımaları değerlendirilebilmek için daha kapsamlı ve daha uzun soluklu çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

QRS süresinde uzama KY’de sık görülür. KY hastalarının yaklaşık 1/4’ünde yüzey EKG’inde  $QRS \geq 120$  ms’dir (154). QRS süresi hem prognozu belirlemede yardımcı olmakta, hem de kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi ileri tedavi yöntemleri için seçilecek hastaları belirlemede yol gösterici olmaktadır (87). Çalışmamızdaki bulgular XO inhibisyonunun QRS süresi üzerine etkili olmadığını göstermiştir. KY hastalarında QRS genişlemesinin birincil olarak LV’nin morfolojik yapısı (155) ve ventriküler dissenkroni (156) ile ilişkili olduğunu düşünürsek allopurinol’ün QRS üzerine bir etkisinin olmaması mantıklı görünmektedir.

Otonomik disfonksiyon ve nörohormonal aktivasyon KY hastalarında hastalık tablosunun ilk basamaklarında yer almakta, oluşan değişiklikler KY’de

prognozu ve ciddiyeti öngördürmektedir (76). KY'de sempatik/parasempatik denge sempatik sistem lehine bozulmuştur (157). Normal şartlarda arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptörlerin afferent sinir uçlarından çıkan inhibitör sinyaller sempatik sistemi baskılar. Kalp hızının parasempatik kontrolü de yine arteriyel barorefleksler aracılığıyla oluşur. Sonuç olarak efferent sempatik etki ve arteriyel katekolamin seviyeleri düşük ve kalp hızı değişkenliği yüksektir (158). KY gelişmesiyle arteriyel ve kardiyopulmoner baroreseptörlerden çıkan inhibitör sinyaller azalır, uyarıcı sinyaller artar. Bunun sonucunda oluşan net etki sempatik aktivasyon, kalp hızı kontrolünde sempatik-parasempatik etkinin azalmasıdır (158). Bu nedenlerle kalp hızı değişkenliğindeki (HRV) anormallikler KY hastalarında otonomik disfonksiyonu tespit etmede sık olarak kullanılır ve prognozu tahmin etmede yararlı etkileri gösterilmiştir (81). Kleiger ve ark. akut MI sonrası gelişen KY'de HRV değişikliklerinin mortaliteye etkisini incelemişler ve sonuçta tedaviyle HRV'de meydana gelen düzelmelerin mortaliteyi anlamlı olarak azalttığını saptamışlardır (82). Bizim çalışmamız bildiğimiz kadarıyla KY hastalarında XO inhibisyonunun HRV'ye etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan ilk çalışmadır ve allopurinol tedavisi ne zaman ölçümlerine (SDNN, SDANN indeksi, SDNN indeksi, RMSSD, pNN50), ne de frekans ölçümlerine (TP, VLF, LF, HF, LF/HF) dayalı parametrelerde anlamlı değişikliğe yol açmamıştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Allopurinol tedavisi DKMP hastalarında ÜA düzeylerini belirgin olarak düşürmektedir.
2. Allopurinol tedavisi MPV'de belirgin gerileme sağlamaktadır.
3. Allopurinol DKMP hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında önemli oranda iyileşmeye yol açmaktadır.
4. DKMP hastalarında allopurinol CFR'de anlamlı düzelme sağlamaktadır.



## ÖZET

### İdiyopatik Dilate Kardiyomyopati Olgularında Allopurinol Tedavisinin Fonksiyonel Kapasite, Sol Ventrikül Fonksiyonları, Koroner Mikrovasküler Fonksiyonlar ve Kalp Hızı Değişkenliği Üzerine Etkisi

**Giriş:** Kronik kalp yetersizliği (KY), kalp fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivitede artış ile karakterize ilerleyici bir hastalık tablosudur. Asemptomatik yapısal ya da işlevsel kalp anormallikleri semptomatik KY'nin öncülü sayılmaktadır ve yüksek mortaliteyle ilişkilidir. Semptomatik hastalarda ise ölüm riski hafif semptomlar varlığında yıllık %5-10 iken, belirgin semptomların varlığında yıllık %30-40'a kadar yükselebilmektedir. KY hastalarında ürik asit (ÜA), artmış oksidatif stresin ve mortalitenin bağımsız bir belirteci olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar ksantin oksidaz (XO) enzim aktivitesinin KY'li hastalarda artmış ÜA üretimi ile belirgin bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ışığında bu çalışmada idiyopatik dilate kardiyomyopati (İDMKP) hastalarda bir XO enzim inhibitörü olan allopurinol tedavisinin fonksiyonel kapasite, sol ventrikül fonksiyonları, koroner mikrovasküler fonksiyonlar ve kalp hızı değişkenliği üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntemler:** Çalışmaya NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi sınıf II ve III olan, bilinen KAH veya anjiyografik olarak önemli koroner darlığı ( $\geq$ %30) olmayan ve son 6 hafta içinde yapılan ekokardiyografide LVEF <%45 olan toplam 39 hasta alındı. Hastalar bazal ürik asit düzeylerine göre hiperürisemik tedavi (n=24) ve kontrol (n=15) gruplarına ayrıldı. Tedavi grubundaki hastalara ürik asit düşürücü olarak allopurinol 300 mg/gün oral yoldan başlandı. Tedavi grubundaki hastalar ortalama 6 hafta takip süreci sonunda yeniden değerlendirildi. Başlangıçta ve tedavi süreci sonunda rutin biyokimyasal, hematolojik testler, LV fonksiyonlarını ve koroner mikrovasküler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi, 24 saatlik ritm holter analizi, 6 dk. yürüme testi uygulandı. LV'nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları ve koroner akım rezervi (CFR) değerleri kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar yaş ve cinsiyet yönünden benzerdi. Diğer demografik ve klinik özellikler açısından da iki grup arasında fark yoktu. Başlangıçta tedavi ve kontrol grupları arasında serum ürik asit düzeyleri (p<0.01) ve D Dimer (p=0.03) dışında kalan tüm biyokimyasal, hormonal, inflamatuvar ve hematolojik belirteçler benzer düzeylerdeydi. Tedavi ve kontrol gruplarındaki hastaların bazal LV diyastolik ve sistolik çapları benzerdi. İnterventriküler septum (İVS), arka duvar (PW) kalınlıkları ve sol atriyum sistolik ve diyastolik çapları da farklı değildi. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi (LVDV) ve sistol sonu hacimlerinde (LVSV) de fark yoktu. LVEF tedavi grubundaki hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.01). Doku Doppler incelemelerinde tedavi grubundaki hastalarda diyastolik ve kombine ventrikül fonksiyonları anlamlı olarak daha bozuktu. CFR tayinine yönelik yapılan bazal incelemede bazal diyastolik pik akım hızı (Bazal DPFV) tedavi grubundaki hastalarda daha yüksek ve CFR anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak hiperemik diyastolik pik akım hızı (Hiperemik DPFV) iki grup arasında anlamlı düzeyde farklı değildi. Altı dk. yürüme testinin bazal sonuçlarında ve ritm holter analiz sonuçlarında da bazal şartlarda gruplar arasında fark izlenmedi.

Allopurinol tedavisiyle tedavi grubunda ÜA ( $7.31 \pm 0.61$ 'den  $4.7 \pm 1.0$ 'e,  $p < 0.01$ ) ve MPV ( $8.6 \pm 1.1$ 'den  $8.3 \pm 1.3$ 'e,  $p < 0.01$ ) seviyeleri düştü. Mitral A dalgası anlamlı olarak azaldı ( $93.0 \pm 20.0$ 'dan  $75.7 \pm 25.9$ 'a,  $p < 0.01$ ), mitral E/A oranı da belirgin olarak arttı ( $0.92 \pm 0.58$ 'den,  $1.25 \pm 0.82$ 'e,  $p = 0.01$ ). Tedaviyle ayrıca Septal S ( $5.41 \pm 1.31$ 'den  $6.00 \pm 1.58$ 'e,  $p = 0.02$ ), septal E' ( $4.58 \pm 1.50$ 'den  $5.45 \pm 1.79$ 'e,  $p = 0.04$ ), lateral E' ( $5.50 \pm 2.53$ 'den  $7.83 \pm 3.00$ 'e,  $p < 0.01$ ) hızları anlamlı olarak yükseldi. Lateral E'/A' oranı da anlamlı olarak arttı ( $0.63 \pm 0.44$ 'den  $1.09 \pm 0.57$ 'e,  $p < 0.01$ ). Lateral A' hızı ( $9.58 \pm 2.87$ 'den  $8.41 \pm 3.42$ 'e,  $p = 0.04$ ), septal E/E' ( $18.04 \pm 5.93$ 'den  $15.17 \pm 6.21$ 'e,  $p = 0.02$ ) ve lateral E/E' ( $17.2 \pm 10.4$ 'den  $9.68 \pm 4.29$ 'a,  $p < 0.01$ ) oranları ise anlamlı olarak azaldı. CFR'de tedavi sonrasında anlamlı olarak iyileşme saptandı ( $1.87 \pm 0.30$ 'dan  $2.16 \pm 0.39$ 'a,  $p < 0.01$ ). Tedaviyle 6 dk. yürüme testi ve ritm holter parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadı.

**Sonuçlar:** Bulgularımız hiperürisemik DMKP hastalarında allopurinol tedavisinin ÜA ve MPV düzeylerinin anlamlı şekilde düşürdüğünü, LV diyastolik fonksiyonlarını belirgin olarak iyileştirdiğini göstermektedir. Ek olarak allopurinol tedavisi mikrovasküler fonksiyonları yansıtan koroner akım rezervini de belirgin olarak yükseltmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Dilate kardiyomiyopati; Allopurinol; Koroner akım rezervi; Diyastolik disfonksiyon.

## SUMMARY

### **Effect of Allopurinol Therapy on Functional Capacity, Left Ventricular Functions, Coronary Microvascular Functions and Heart Rate Variability in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy**

**Background:** Chronic heart failure (CHF) is a progressive syndrome characterized by depressed left ventricular functions and increased neurohormonal activity. In symptomatic patients annual mortality rate is 5-10% and it can be increase to %30-40 if severe symptoms occur. It has been reported that uric acid (UA) is an independent marker of mortality and oxidative stress in CHF patients. Evidences of previous studies have showed that there is a strong relationship between xanthine oxidase (XO) enzyme activity and increased UA production in CHF patients. Accordingly, the present study aimed to investigate the effect of allopurinol, a XO inhibitor, on functional capacity, left ventricular functions, coronary microvascular functions and heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy (IDC).

**Methods:** Thirty-nine consecutive patients who had NHYA Class II-III functional status, low LV ejection fraction (EF <45%) and no history of coronary artery disease or angiographically significant coronary stenosis ( $\geq 50\%$ ) at any coronary artery were enrolled. Patients were divided to treatment (n=25) and control (n=15) groups according to baseline UA levels. Allopurinol 300 mg P.O. daily was given to treatment group as UA lowering therapy. Patients in treatment group were assessed after an average 6 week treatment period. Both at baseline and at the end of treatment period biochemical and hematological parameters, echocardiography assessing LV functions and coronary microvascular functions, 24 hour rhythm holter monitoring, 6 minute walk test (6MWT) were evaluated. CFR, systolic and diastolic functions of left ventricle were studied.

**Results:** Groups were comparable regarding age and gender. Also, there were no differences between the groups regarding other demographic and clinical characteristics. At baseline and after treatment; all biochemical, hormonal, inflammatory and hematological parameters were comparable except UA ( $p < 0.01$ ) and D Dimer ( $p = 0.03$ ) between the groups. At baseline LV diastolic and systolic diameters were similar in two groups. Interventricular septum thickness (IVS), posterior wall thickness (PW), systolic and diastolic diameters of left atrium (LA) were also similar. Left ventricular diastolic volume (LVDV) and systolic volume (LVSV) were comparable. LVEF was significantly higher in control group ( $p < 0.01$ ). Diastolic and combine LV function parameters obtained by tissue Doppler imaging were more prominently impaired in the treatment group. Baseline diastolic peak flow velocity (DPFV) was significantly higher and CFR was significantly lower in the treatment group. But there were no difference between the groups regarding hyperemic DPFV. The results of 6MWT and holter analysis of two groups were not significantly different.

After allopurinol treatment UA was significantly decreased in treatment group (from  $7.31 \pm 0.61$  to  $4.7 \pm 1.0$ ,  $p < 0.01$ ). Mitral A wave was decreased (from  $93.0 \pm 20.0$  to  $75.7 \pm 25.9$ ,  $p < 0.01$ ) and mitral E/A ratio was increased (from  $0.92 \pm 0.58$  to  $1.25 \pm 0.82$ ,  $p = 0.01$ ) significantly. In addition, septal S (from  $5.41 \pm 1.31$  to  $6.00 \pm 1.58$ ,  $p = 0.02$ ), septal E' (from  $4.58 \pm 1.50$  to  $5.45 \pm 1.79$ ,  $p = 0.04$ ) and lateral E'

(from  $5.50 \pm 2.53$  to  $7.83 \pm 3.00$ ,  $p < 0.01$ ) velocities were increased significantly. Lateral E'/A' ratio was also increased (from  $0.63 \pm 0.44$  to  $1.09 \pm 0.57$ ,  $p < 0.01$ ). Lateral A' velocity (from  $9.58 \pm 2.87$  to  $8.41 \pm 3.42$ ,  $p = 0.04$ ), septal E/E' ratio (from  $18.04 \pm 5.93$  to  $15.17 \pm 6.21$ ,  $p = 0.02$ ) and lateral E/E' ratio (from  $17.2 \pm 10.4$  to  $9.68 \pm 4.29$ ,  $p < 0.01$ ) were significantly reduced after treatment. CFR was significantly improved (from  $1.87 \pm 0.30$  to  $2.16 \pm 0.39$ ,  $p < 0.01$ ) after treatment. There were no differences baseline and after treatment in respect to 6MWT and holter parameters.

**Conclusion:** Our findings showed that in patients with IDC and higher UA levels a 6-week treatment of allopurinol significantly reduced UA and MPV values and improved LV diastolic functions. In addition, 6-week allopurinol treatment improved CFR markedly.

**Key words:** Dilated cardiomyopathy; Allopurinol; Coronary flow reserve; Diastolic dysfunction

## KAYNAKLAR

1. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J*. 1997 Jun;133(6):703-12.
2. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997 Sep 20;350(9081):829-33.
3. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):977-82.
4. Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, Douglas PS. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation*. 1994 Jan;89(1):345-54.
5. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1161-72.
6. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999 Jan;20(2):136-9.
7. Murdoch DR, Love MP, Robb SD, McDonagh TA, Davie AP, Ford I, et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979-1992. *Eur Heart J*. 1998 Dec;19(12):1829-35.
8. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J*. 2001 Feb;22(3):228-36.
9. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
10. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.
11. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999 Sep 2;341(10):709-17.
12. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001 Nov 27;104(22):2673-8.

13. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3073-8.
14. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2407-11.
15. Kanellis J, Feig DI, Johnson RJ. Does asymptomatic hyperuricaemia contribute to the development of renal and cardiovascular disease? An old controversy renewed. *Nephrology (Carlton)*. 2004 Dec;9(6):394-9.
16. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, Sharma R, Francis D, Knosalla C, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1991-7.
17. Struthers AD, Donnan PT, Lindsay P, McNaughton D, Broomhall J, MacDonald TM. Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in chronic heart failure: a retrospective cohort study. *Heart*. 2002 Mar;87(3):229-34.
18. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):e1-82.
19. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? *Circ Res*. 2003 Mar 7;92(4):350-8.
20. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442.
21. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Aug;45(8):968-74.
22. James B. Young Heart Failure and Transplantation. In: Topol EJ editor *Textbook of Cardiovascular Medicine* Lippincott Williams and Wilkins. 1998:2179-327.
23. Brislow M. Management of Heart Failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow R, editors *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th Edition*.p:562–652.
24. Jessup M, Brozena S. Treatment of advanced heart failure. *Cardiol Rev*. 2000 May-Jun;8(3):148-57.
25. Castro PF, Mc-Nab P, Quintana JC, Bittner A, Greig D, Vergara I, et al. Effects of carvedilol upon intra- and interventricular synchrony in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jul 15;96(2):267-9.

26. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2996-3007.
27. Hobbs RE. Management of decompensated heart failure. *Am J Ther*. 2004 Nov-Dec;11(6):473-9.
28. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998 Jul;19(7):990-1003.
29. Francis GY GJ SE. Pathophysiology and diagnosis of heart failure. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Robert R, King III SB, Wellens HJJ Hurst's The Heart 10th ed, McGraw-Hill, New York. 2001;ch 20:p:655-85.
30. Givertz MM CW BE. Clinical aspects of heart failure: High-output failure; Pulmonary Edema. Braunwald E, Zipes DP, Libby P Heart Disease- A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th ed, WB Saunders Company, Philadelphia. 2001;ch 17:p: 534-61.
31. Coodley E. Newer drug therapy for congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 14;159(11):1177-83.
32. Shamsham F, Mitchell J. Essentials of the diagnosis of heart failure. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 1;61(5):1319-28.
33. Eugene B. Examination of the Patient, Chapter 7 The History, Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th edition. . Douglas PZ, Peter L, Robert OB, Eugene B, Philadelphia WB Saunders Company. 2005:page: 75.
34. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
35. Tavazzi L. Towards a more precise definition of heart failure aetiology. *Eur Heart J*. 2001 Feb;22(3):192-5.
36. Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AJ, Wilson PW, Levy D. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med*. 1999 Jun 14;159(11):1197-204.
37. Özenci M. Kalp Yetersizliği: Klinik ve Tedavi. *Klinik Kardiyoloji, MN Medikal-Nobel*. 2004:p: 285-321.
38. Porth C. Pathophysiology Concepts of Altered Health States Lipincott Williams and Wilkins: Helen Kogut. 2005:p:603-7.
39. Kayaalp S. *Tıbbi Farmakoloji Hacettepe-Taş*. 1998(42).

40. Cohn JN. Structural changes in cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1995 Nov 24;76(15):34E-7E.
41. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1;35(3):569-82.
42. Soyulu K, Sahin M, Dursun I. Neurohormonal Activation In Heart Failure. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2006;18:211-21.
43. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1978 Feb;41(2):233-43.
44. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1982 May;49(7):1659-66.
45. Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. *Circulation.* 1996 Nov 1;94(9):2285-96.
46. Cesario DA, Fonarow GC. Beta-blocker therapy for heart failure: the standard of care. *Rev Cardiovasc Med.* 2002 Winter;3(1):14-21.
47. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation.* 1990 Nov;82(5):1724-9.
48. Lopez JJ, Lorell BH, Ingelfinger JR, Weinberg EO, Schunkert H, Diamant D, et al. Distribution and function of cardiac angiotensin AT1- and AT2-receptor subtypes in hypertrophied rat hearts. *Am J Physiol.* 1994 Aug;267(2 Pt 2):H844-52.
49. Niinuma H, Nakamura M, Hiramori K. Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic health screening program. *Cardiology.* 1998 Oct;90(2):89-94.
50. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
51. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, Liang C, Lang R, Silver MA, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Jul;34(1):155-62.
52. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993 Nov;92(5):2303-12.
53. Bristow MR. Tumor necrosis factor-alpha and cardiomyopathy. *Circulation.* 1998 Apr 14;97(14):1340-1.



54. Bryant D, Becker L, Richardson J, Shelton J, Franco F, Peshock R, et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha. *Circulation*. 1998 Apr 14;97(14):1375-81.
55. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, DeMots H, Ritzmann L, Kanarek PE, et al. Natural history of "high-risk" bundle-branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med*. 1982 Jul 15;307(3):137-43.
56. Alderman MH. Uric acid and cardiovascular risk. *Curr Opin Pharmacol*. 2002 Apr;2(2):126-30.
57. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995 Apr 1;141(7):637-44.
58. Langford HG, Blaurock MD, Borhani NO, Curb JD, Molteni A, Schneider KA, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med*. 1987 Apr;147(4):645-9.
59. Persky VW, Dyer AR, Idris-Soven E, Stamler J, Shekelle RB, Schoenberger JA, et al. Uric acid: a risk factor for coronary heart disease? *Circulation*. 1979 May;59(5):969-77.
60. Caymaz O. Ürik asid ve kronik kalp yetmezliği. *Türk J Cardiol* 2006;9:110-4.
61. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May;11(5):444-52.
62. Saugstad OD. Role of xanthine oxidase and its inhibitor in hypoxia: reoxygenation injury. *Pediatrics*. 1996 Jul;98(1):103-7.
63. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):159-63.
64. Hare JM, Johnson RJ. Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure: insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. *Circulation*. 2003 Apr 22;107(15):1951-3.
65. Saavedra WF, Paolocci N, St John ME, Skaf MW, Stewart GC, Xie JS, et al. Imbalance between xanthine oxidase and nitric oxide synthase signaling pathways underlies mechanoenergetic uncoupling in the failing heart. *Circ Res*. 2002 Feb 22;90(3):297-304.
66. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation*. 2002 Jul 9;106(2):221-6.
67. Watanabe S, Kang DH, Feng L, Nakagawa T, Kanellis J, Lan H, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension*. 2002 Sep;40(3):355-60.

68. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2619-24.
69. Leyva F, Anker S, Swan JW, Godsland IF, Wingrove CS, Chua TP, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1997 May;18(5):858-65.
70. Berry C, Hamilton CA, Brosnan MJ, Magill FG, Berg GA, McMurray JJ, et al. Investigation into the sources of superoxide in human blood vessels: angiotensin II increases superoxide production in human internal mammary arteries. *Circulation*. 2000 May 9;101(18):2206-12.
71. Cai HF, Liu XL, Qian BC. [Effect of taozhi zhipo granule on intestinal adhesion in rats and exploration of its therapeutic mechanism]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1997 Oct;17(10):603-6.
72. Yao H, Ibayashi S, Nakane H, Cai H, Uchimura H, Fujishima M. AMPA receptor antagonist, YM90K, reduces infarct volume in thrombotic distal middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 1997 Apr 4;753(1):80-5.
73. Mohamed A, Ferguson D, Seibert FS, Cai HM, Kartner N, Grinstein S, et al. Functional expression and apical localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in MDCK I cells. *Biochem J*. 1997 Feb 15;322 ( Pt 1):259-65.
74. Zhang H, Tan X, Cai H, Yang J. [Significance and changes of plasma endothelin in patients undergone upper abdominal surgery]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1997;22(5):437-9.
75. Zhang J, Li F, Li Y, Cai H, Xu Q. [Effects of glycyrrhizin on myocardial ischemia/reperfusion injury of rabbits]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1997;22(1):69-71.
76. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart*. 1999 Feb;81(2):114-20.
77. Eaton GM, Cody RJ, Nunziata E, Binkley PF. Early left ventricular dysfunction elicits activation of sympathetic drive and attenuation of parasympathetic tone in the paced canine model of congestive heart failure. *Circulation*. 1995 Aug 1;92(3):555-61.
78. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Lanfranchi A, Vailati S, Giannattasio C, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3206-11.
79. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):327-9.
80. Sanderson JE, Yeung LY, Chan S, Tomlinson B, Kay R, Woo KS, et al. Effect of beta-blockade on baroreceptor and autonomic function in heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Feb;96(2):137-46.

81. Wijnbenga JA, Balk AH, Meij SH, Simoons ML, Malik M. Heart rate variability index in congestive heart failure: relation to clinical variables and prognosis. *Eur Heart J*. 1998 Nov;19(11):1719-24.
82. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Feb 1;59(4):256-62.
83. Tjeerdsma G, Meinardi MT, van Der Graaf WT, van Den Berg MP, Mulder NH, Crijns HJ, et al. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function: autonomic versus echocardiographic variables. *Heart*. 1999 Apr;81(4):419-23.
84. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J*. 1992 Oct;124(4):1017-25.
85. Folland ED, Kriegel BJ, Henderson WG, Hammermeister KE, Sethi GK. Implications of third heart sounds in patients with valvular heart disease. The Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*. 1992 Aug 13;327(7):458-62.
86. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1995 Mar 1;75(7):460-4.
87. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Jul;17(4):346-52.
88. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161-7.
89. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schindler C, et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol*. 2004 Dec 15;94(12):1510-4.
90. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail*. 2007 Aug;9(8):776-86.
91. Feigenbaum HAW, Ryan T. Feigenbaum's Echocardiography, Sixth edition. Lippincott Williams-Wilkins. (138-169):437-86.
92. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995 Dec;26(6):357-66.

93. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
94. Eren N. Diyastolik Kalp Yetersizliği. *T Klin J Cardiol*. 2004;17:16-25.
95. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct;32(4):865-75.
96. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*. 1989 Jul 1;64(1):66-75.
97. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994 Sep-Oct;7(5):441-58.
98. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation*. 1994 Dec;90(6):2772-9.
99. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Feb 4;43(3):416-22.
100. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):771-8.
101. Saraste M, Koskenvuo J, Knuuti J, Toikka J, Laine H, Niemi P, et al. Coronary flow reserve: measurement with transthoracic Doppler echocardiography is reproducible and comparable with positron emission tomography. *Clin Physiol*. 2001 Jan;21(1):114-22.
102. van den Heuvel AF, van Veldhuisen DJ, van der Wall EE, Blanksma PK, Siebelink HM, Vaalburg WM, et al. Regional myocardial blood flow reserve impairment and metabolic changes suggesting myocardial ischemia in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jan;35(1):19-28.
103. Neglia D, Michelassi C, Trivieri MG, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):186-93.
104. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Ciftci O, Baycan S, Yildirim A, et al. Nebivolol improves coronary flow reserve in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2007 Mar;93(3):319-24.
105. Sugioka K, Hozumi T, Takemoto Y, Ujino K, Matsumura Y, Watanabe H, et al. Early recovery of impaired coronary flow reserve by carvedilol therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: a serial transthoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Jan 18;45(2):318-9.

106. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Kulaksizoglu S, Yildirim A, et al. Elevated serum uric acid levels impair coronary microvascular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2007 May;9(5):466-8.
107. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2000 May 10;283(18):2404-10.
108. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol*. 1987 Jul 1;60(1):158-63.
109. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
110. Kandis H, Ozhan H, Ordu S, Erden I, Caglar O, Basar C, et al. The prognostic value of mean platelet volume in decompensated heart failure. *Emerg Med J*. 2010 Jul 26.
111. Kouris NT, Kontogianni DD, Papoulia EP, Goranitou GS, Zaharos ID, Grassos HA, et al. Clinical and prognostic value of elevated CA125 levels in patients with congestive heart failure. *Hellenic J Cardiol*. 2006 Sep-Oct;47(5):269-74.
112. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. *Lancet*. 1998 Aug;352 Suppl 1:SI34-8.
113. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H, et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res*. 1999 Sep 3;85(5):437-45.
114. Perez NG, Gao WD, Marban E. Novel myofilament Ca<sup>2+</sup>-sensitizing property of xanthine oxidase inhibitors. *Circ Res*. 1998 Aug 24;83(4):423-30.
115. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001 Sep;38(3):365-71.
116. Hink HU, Santanam N, Dikalov S, McCann L, Nguyen AD, Parthasarathy S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Sep 1;22(9):1402-8.
117. Muraoka S, Miura T. Inhibition by uric acid of free radicals that damage biological molecules. *Pharmacol Toxicol*. 2003 Dec;93(6):284-9.
118. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, Valavanidis A, Zhang H, Uppu RM, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Apr 15;376(2):333-7.
119. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001 Nov;38(5):1101-6.

120. Khan SA, Lee K, Minhas KM, Gonzalez DR, Raju SV, Tejani AD, et al. Neuronal nitric oxide synthase negatively regulates xanthine oxidoreductase inhibition of cardiac excitation-contraction coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 9;101(45):15944-8.
121. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, Soto V, Franco M, Santamaria J, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Nov;283(5):F1105-10.
122. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C, Jr., Freudenberger R, Colucci WS, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 17;51(24):2301-9.
123. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets*. 2002 Aug-Sep;13(5-6):301-6.
124. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2003 Jul;9(3):177-90.
125. Jagroop IA, Mikhailidis DP. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2003 Jan;120(1):169-70.
126. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998 Jan;19(1):80-4.
127. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer*. 1984 Dec;50(6):765-9.
128. D'Aloia A, Faggiano P, Aurigemma G, Bontempi L, Ruggeri G, Metra M, et al. Serum levels of carbohydrate antigen 125 in patients with chronic heart failure: relation to clinical severity, hemodynamic and Doppler echocardiographic abnormalities, and short-term prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 21;41(10):1805-11.
129. Kubonishi I, Bandobashi K, Murata N, Daibata M, Ido E, Sonobe H, et al. High serum levels of CA125 and interleukin-6 in a patient with Ki-1 lymphoma. *Br J Haematol*. 1997 Aug;98(2):450-2.
130. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation*. 1979 Sep;60(3):547-55.
131. Park YS, Park JH, Ahn KT, Jang WI, Park HS, Kim JH, et al. Usefulness of mitral annular systolic velocity in the detection of left ventricular systolic dysfunction: comparison with three dimensional echocardiographic data. *J Cardiovasc Ultrasound*. Mar;18(1):1-5.
132. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J, 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1996 May 1;77(11):979-84.

133. Dokainish H. Combining tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular filling pressures: review of the literature and clinical recommendations. *Can J Cardiol*. 2007 Oct;23(12):983-9.
134. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, et al. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation*. 2009 May 26;119(20):2679-85.
135. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart*. 2006 Jun;92(6):775-9.
136. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, de la Pena MG, Gonzalez-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005 Apr;91(4):489-94.
137. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Mar 5;41(5):820-6.
138. Yamamoto T, Oki T, Yamada H, Tanaka H, Ishimoto T, Wakatsuki T, et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Apr;16(4):333-9.
139. Dini FL, Lattanzi F, Fontanive P, Rosa GM, De Tommasi SM. Value of tissue Doppler imaging for risk stratification of patients with chronic systolic heart failure with or without restrictive mitral flow. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jun;10(4):562-6.
140. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Nov 15;30(6):1527-33.
141. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.
142. Saraiva RM, Rocha Rde C, Martins AF, Duarte DM, Peixoto Rda S, Castro SH, et al. Tissue Doppler imaging as a long-term prognostic index in left ventricular systolic dysfunction. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Aug;91(2):77-83.
143. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Oct;16(10):1031-6.
144. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1998 Nov 1;82(9):1071-6.

145. Moller JE, Egstrup K, Kober L, Poulsen SH, Nyvad O, Torp-Pedersen C. Prognostic importance of systolic and diastolic function after acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):147-53.
146. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, de Divitiis O, de Simone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. *J Hypertens*. 2004 Nov;22(11):2201-8.
147. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Yamanaka T, et al. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1993 Jan;125(1):93-8.
148. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension*. 2003 Jun;41(6):1183-90.
149. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jan;174(1 Pt 1):288-91.
150. Kato M, Hisatome I, Tomikura Y, Kotani K, Kinugawa T, Ogino K, et al. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. *Am J Cardiol*. 2005 Dec 1;96(11):1576-8.
151. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Ulus T, Bilgi M, et al. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults. *Coron Artery Dis*. 2006 Feb;17(1):7-14.
152. Bittner V. Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction. *Cardiologia*. 1997 Sep;42(9):897-902.
153. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest*. 2001 Jan;119(1):256-70.
154. Sandhu R, Bahler RC. Prevalence of QRS prolongation in a community hospital cohort of patients with heart failure and its relation to left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol*. 2004 Jan 15;93(2):244-6.
155. Okin PM, Roman MJ, Devereux RB, Kligfield P. Electrocardiographic identification of increased left ventricular mass by simple voltage-duration products. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Feb;25(2):417-23.
156. Dhingra R, Pencina MJ, Wang TJ, Nam BH, Benjamin EJ, Levy D, et al. Electrocardiographic QRS duration and the risk of congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2006 May;47(5):861-7.
157. Leier CV, Binkley PF, Cody RJ. Alpha-adrenergic component of the sympathetic nervous system in congestive heart failure. *Circulation*. 1990 Aug;82(2 Suppl):I68-76.
158. Keivanidou A, Fotiou D, Arnaoutoglou C, Arnaoutoglou M, Fotiou F, Karlovasitou A. Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure: a preliminary study of pupillomotor function. *Cardiol J*. 17(1):65-72.