



**T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP
YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA OKSİDATİF STRES
DÜZEYİ İLE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Gökhan CEYHUN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mutlu BÜYÜKLÜ

ERZİNCAN - 2017

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı sabırla yürüten, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocam Sayın Doç.Dr.Mutlu BÜYÜKLÜ'ye, uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve becerilerimi kazanmamda katkılarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr.Ergün TOPAL hocama, asistanlığım boyunca büyük destek gördüğüm Sayın Doç.Dr.Eftal Murat BAKIRCI, Doç.Dr.Hüsnü DEĞİRMENCI, Yrd.Doç.Dr.Hikmet HAMUR, Yrd.Doç.Dr.Zafer KÜÇÜKSU hocalarıma, tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, biyokimyasal analiz aşamasında katkılarından dolayı Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Fatih Mehmet KANDEMİR'e ve istatistiksel analiz aşamasında katkılarından dolayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi Sayın Doç.Dr.Turan SET'e teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde bana her zaman her konuda destek olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gökhan CEYHUN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KALP YETERSİZLİĞİ	2
2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU	14
2.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	28
6. KAYNAKLAR	30
7. EKLER	40
EK 1. ETİK KURUL KARARI	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tanı algoritması.....	12
Şekil 2. Kronik semptomatik sistolik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-IV) hastalarında tedavi algoritması	14
Şekil 3. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ölçümü	19



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ESC 2016 kalp yetersizliği klavuzuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması ...	6
Tablo 2. Olguların temel karakteristikleri.....	26
Tablo 3. Olguların klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik değişkenleri	27



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokleri
ark	: Arkadaşları
BNP	: Brain natriüretik peptit
DEF-KY	: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği
DSV	: Diastol sonu volüm
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Birliği
EYD	: Epikardiyal yağ dokusu
EYDK	: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
ICD	: Yerleştirilebilen kardiyoversiyon defibrilatörü
KY	: Kalp yetersizliği
MRA	: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
NT-proBNP	: N-terminal brain natriüretik peptit
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
OS	: Oksidadif stres
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
ROM	: Reaktif oksijen metabolitleri
SSV	: Sistol sonu volüm
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TAC	: Total antioksidan kapasite
TOS	: Total oksidan durum

Tez yazımında Türk Kardiyoloji Derneği'nin "Kardiyoloji terimleri Türkçe yazım klavuzu" ndan yararlanılmıştır.

ÖZET

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Oksidatif Stres Düzeyi ile Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığı Arasındaki İlişki

Amaç: Kalp yetersizliği, dünyada görülme sıklığı giderek artan, morbidite ve mortalite artışına yol açan önemli bir sağlık sorunudur. Kalp yetersizliğinin seyrinde çeşitli inflamatuvar sitokinler salgılanmakta ve oksidatif stres (OS) oluşmaktadır. Üretilen bu sitokinlerin bir kısmının kaynağı epikardiyal yağ dokusudur (EYD). EYD kalınlığı ile metabolik aktivitesi arasında pozitif kolerasyon vardır. Biz bu çalışmada, kalp yetersizliği hastalarında oksidatif stress ile epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışmada düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan 36 hasta çalışma gurubuna, kalp yetersizliği olmayan 36 olgu ise kontrol gurubuna dahil edildi. Biyokimyasal kan analizleri ve ekokardiyografik incelemeleri yapıldı.

Bulgular: DEF-KY gurubunda NT-proBNP düzeyi, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (6506.8 ± 11214.3 , 116.5 ± 185.6 , sırasıyla, $p < 0.001$). DEF-KY gurubunda TOS düzeyi, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (14.5 ± 3.7 , 10.3 ± 2.0 , sırasıyla, $p < 0.001$). DEF-KY gurubunda TAC düzeyi, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (7.2 ± 2.8 , 14.4 ± 8.7 , sırasıyla, $p < 0.001$). DEF-KY gurubunda EFT, kontrol gurubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($0.78 / (0.67-0.85)$, $0.51 / (0.37-0.66)$, sırasıyla, $p < 0.001$).

Sonuç: Kalp yetersizliği hastalarında OS'nin yüksek olduğu ve benzer şekilde EYDK'nin de artmış olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, oksidatif stres

ABSTRACT

Serum Oxidative Stress Level Correlates with Epicardial Adipose Tissue Thickness in Heart Failure-Reduced Ejection Fraction Patients

Aim: Heart failure is an important health problem leading to increased morbidity and mortality, which is increasingly common in the world. In the course of heart failure, various inflammatory cytokines are secreted and oxidative stress (OS) occurs. The source of some produced cytokines are epicardial fat tissue (EFT). There is a positive correlation between EFT thickness and metabolic activity. In this study, we aimed to investigate the relationship between oxidative stress and epicardial fat tissue thickness in patients with heart failure.

Materials and methods: A total of 36 patients with heart failure reduced ejection fraction as study group and 36 subjects without heart failure as control group were included in the study. Biochemical blood analyzes and echocardiographic examinations were performed.

Results: The NT-proBNP level in heart failure reduced ejection fraction group was significantly higher than the control group (6506.8 ± 11214.3 , 116.5 ± 185.6 , respectively, $p < 0.001$). The TOS level in heart failure reduced ejection fraction group was significantly higher than the control group (14.5 ± 3.7 , 10.3 ± 2.0 , respectively, $p < 0.001$). The TAC level in heart failure reduced ejection fraction group was significantly lower than the control group (7.2 ± 2.8 , 14.4 ± 8.7 , respectively, $p < 0.001$). The EFT thickness level in heart failure reduced ejection fraction group was significantly higher than the control group ($0.78 / (0.67-0.85)$, $0.51 / (0.37-0.66)$, respectively, $p < 0.001$).

Conclusions: Oxidative stress was higher in patients with heart failure and similarly the EFT thickness was found to be increased.

Keywords: Heart failure, epicardial fat tissue thickness, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY) tüm dünyada görülme sıklığı giderek artan ve yüksek mortalite / morbidite oranlarına sahip olan, tüm toplumların önemli bir sağlık problemidir. Gelişmiş ülkelerde KY prevalansı %1-2 olup özellikle yaşlı popülasyonda sık görülmesi (70 yaş üzerinde \geq %10) nedeniyle sağlık harcamalarını artırması yanı sıra medikal ve girişimsel tedavi arayışları da güncelliğini koruyarak devam etmektedir.^{1,2}

Kalp yetersizliği tipik semptom ve bulgularla karakterize, kalbin yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliği sonucu meydana gelen, istirahat veya egzersiz esnasında kalp içi basınçlarının artmış ve/veya atım volümünün düşmüş olduğu klinik bir sendromdur.³

Viseral yağ dokusu, cilt altı yağ dokusuna göre metabolik olarak daha aktiftir. Bu yağ dokusunun kalbi çevreleyerek konumlanmış olması epikardiyal yağ dokusu (EYD) olarak bilinmekte ve sağlıklı bireylerde yaklaşık 5 mm kalınlığındadır.^{4,5} EYD'yi diğer viseral yağ dokularından ayıran en önemli özelliği, sistemik etkilerinin yanında salgıladığı birçok proinflamatuvar ve proaterojenik moleküller ile miyokardı ve koroner arterleri parakrin olarak etkileyebilmesidir.⁶

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar oksidatif stresin (OS) KY patogenezinde rol oynadığı ve aynı zamanda hasarlı miyokard dokusundan reaktif oksijen molekülleri (ROM) üretildiğini göstermiştir.^{7,8}

Biz bu çalışmada, düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında EYD kalınlığı (EYDK) ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETERSİZLİĞİ

Tanım

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin 2016 yılında yayınlamış olduğu son kılavuzda, KY şu şekilde tanımlanmıştır: Yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin neden olduğu, dinlenme ya da egzersiz sırasında düşük kalp volümü ve/veya artmış intrakardiyak basınçlar sonucu tipik semptom (nefes darlığı, ayak bileğinde şişlik ve yorgunluk gibi) ve bulguların (artmış juguler venöz basınç, akciğerde raller ve periferik ödem gibi) eşlik ettiği klinik bir sendromdur.³

Epidemiyoloji

Populasyonun giderek yaşlanması kronik hastalık oranlarında artışa neden olmuştur. Hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi hastalıkların toplumda görülme sıklığının artması ve son dönemde tedavi seçenekleri ile iskemik kalp hastalığına sahip hastaların yaşam süresinin artması da KY insidansını artırmaktadır.⁹

Ülkemizde yapılan HAPPY çalışmasının analizine göre Türkiye'de 2 milyon üzerinde KY hastası bulunmakta ve KY hastalarının çoğunu diyastolik KY hastaların oluşturduğu belirtilmektedir. Analiz sonuçlarına göre 35-54 yaş arası erkeklerde KY prevalansı %24.8 iken kadınlarda %24.6'dır. 55-64 yaş arası erkeklerde %6.7 iken kadınlarda %7.1 ve 65 yaş üstü erkeklerde %6.1 iken kadınlarda %8.1 olarak bulunmuştur.¹⁰

Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği fizyopatolojisinde önemli parametreler şunlardır: Kardiyak debi, ön yük, ard yük, kontraktilite, ejeksiyon fraksiyonu ve kardiyak indeks.

Kardiyak Debi: Birim zamanda metrekare başına litre cinsinden periferik pompalanan kan miktarıdır. Atım volümü ve kalp atım sayısının çarpımı sonucu oluşur. Normal değeri 2,8-4,2 L/dk/m² dir. Kalp atım sayısı sempatik ve parasempatik sistem tonusu ile kontrol edilir. Atım volumu ise kalbin kasılma gücü, ön ve ard yük ile bağlantılıdır.

Ön Yük (Preload): Sol ventrikül diyastol sonu volüm ya da basıncına eşittir. Ön yükün 20 mmHg'ye kadar artışı kalp debisini olumlu etkiler. Ama bu değerden daha fazla olan artışlar myokard kontraktilitesini olumsuz etkiler ve akciğer konjesyonu ortaya çıkar (starling yasası).

Ard Yük (Afterload): Ventrikül önündeki direnç olarak tanımlanır. Bu dirençten kastedilen periferik arteriolar dirençtir. Ani yükselmesi durumlarında kalp atım sayısı ve ön yük artırılarak kalp debisi korunmaya çalışılır.

Kontraktilite: Myokard hücrelerinin kasılma gücüdür.

Ejeksiyon Fraksiyonu (EF): Sistol sonu volümün, diyastol sonu volüme oranı [(DSV-SSV)/DSV x 100] formülü ile hesaplanır. Sol ventrikülün pompa fonksiyonunu gösteren bir parametredir. Normal değeri % 67±8 dir. EF, sıklıkla ekokardiyografi ile olarak ölçülür.

Kardiyak İndeks: Kalp debisini, vücut boyutuna göre standardize eder. Normali 2.5-3.6 L/dak./m² kadardır.

Kalp yetersizliği; kalbin, dokuların gereksinimi olan oksijen ve diğer maddeleri taşıyan kanı yeterince pompalayamaması durumudur. Konjestif KY'de kan hacmi ve hücreler arası sıvıda fizyolojik sınırların üstünde artış görülür. Kalp boşlukları, venler ve kılcal damarlar bu nedenle genişlemiştir. Genellikle sol ventrikülün bazen de sağ ventrikülün pompalama fonksiyonu bozulmuştur. Kalp yetersizliği başlatan faktörler genel olarak (kor-pulmonale gibi durumlar dışında) sol ventrikül hipertrofisi ve/veya dilatasyonuna (ventriküler yeniden yapılanma) yol açarak sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olurlar. Koroner arter hastalığı sistolik disfonksiyonun, sistemik hipertansiyon ise diyastolik disfonksiyonun en sık rastlanan nedenidir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon genellikle bir aradadır. Kalp yetersizliğini başlatan faktörler bir yandan sol ventrikülün yeniden yapılanmasına bir yandan da nörohormonal aktivasyona yol açarlar. Sol ventrikülün yeniden yapılanması hem ventrikül fonksiyonlarında bozulmaya neden olur, hem de nörohormonal aktivasyonu artırır. Nörohormonal aktivasyon ise bir yandan sol ventrikülün yeniden yapılanmasını uyarırken bir yandan da KY semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına yol açar. Son 10 yıl boyunca deneysel ve klinik çalışmalar kalp yetersizliğinin özellikle sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi olmak üzere nörohumoral aktivasyonda artışla karakterize olduğunu göstermiştir. Nörohumoral aktivite artışı, günümüzde kalp yetersizliğinin semptomlarına ve progresyonuna katkıda bulunan major patofizyolojik bileşen olarak kabul edilmektedir.

Fonksiyonel değişiklikler

Kalp yetersizliği olan hastalarda kardiyak debi azalabilir veya normal olabilir. Ventriküler ön yükte bir artış, ventrikülün diyastol sonu hacmini ve basıncını yükseltir, diyastolik kas lifi uzunluğunu artırır, bu da ventriküler performansta bir artış meydana getirir. Böylece orta KY'de, kalp atım hacmi ve kalp debisi istirahatta normal sınırlarda

bulunabilir. Fakat sol ventrikül diyastol sonu basıncının artması, pulmoner kapiller basıncın yüksekliği ile birlikte, bu da kardiyak dispneye neden olur. İleri derecede KY olan hastalarda Frank Starling kompensatuvar mekanizması yetersiz kalır, istirahatta bile dolum basıncı yükselir. Kalp dilate oldukça, Laplace yasası ilişkisinden artan duvar gerilimi art yükü arttırır, bu da kardiyak debideki düşüşe katkıda bulunur. Ventriküler dilatasyon başlangıçta kardiyak debiyi koruyan pozitif bir adaptif mekanizma iken sonraları dezavantaj hale gelir.^{11,12} Miyokardın diyastolik kompliyansı ileri derecede azalmış, miyokard kontraktilitesi normal olan ve ventriküler ejeksiyon fraksiyonu normal bulunan kalp yetersizliği vakaları için bu kompensatuvar mekanizma geçerli değildir. Bunlarada diyastolik kompliyansın ileri derecede azalmış olması nedeniyle, ventriküler doluş ve diyastol sonu basınçları yüksektir, diyastolde miyokardiyal lif uzunluğu, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi normal olabilir.

Sınıflandırma

A. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu tek başına diyastolik KY anlamında değildir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün (pasif) genişleyebilme özelliğinin, doluş veya relaksasyonun bozulması anlamındadır. Diyastolik KY (DKY) veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş KY için KY'nin semptomlarıyla birlikte ekokardiyografik objektif kanıtların olması şarttır. Kesin bir EF sınırı belirtilmemekle birlikte sol ventrikül fonksiyonları korunmuş (SVEF>%50) KY olarak tanımlanmaktadır. Fakat pek çok KY olgusunda sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır.^{13,15}

Güncel bilgiler ışığında KY'yi; düşük EF'li KY (DEF-KY), orta EF'li KY, korunmuş EF'li KY (KEF-KY) olarak üçe ayırabiliriz (Tablo 1).

Tablo 1. ESC 2016 kalp yetersizliği klavuzuna göre kalp yetersizliği sınıflandırması³

KY tipi		Düşük EF'li	Orta EF'li	Korunmuş EF'li
Kriter	1	Belirti ± Bulgu ^a	Belirti ± Bulgu ^a	Belirti ± Bulgu ^a
	2	EF <%40	EF %40-49	EF ≥%50
	3	-	1.Natriüretik peptit yüksekliği 2.En az bir ilave kriter a)İlgili yapısal kalp hastalığı (LVH ve/veya sol atriyal genişleme) b)Diyastolik disfonksiyon	1.Natriüretik peptit yüksekliği 2.En az bir ilave kriter a)İlgili yapısal kalp hastalığı (LVH ve/veya sol atriyal genişleme) b)Diyastolik disfonksiyon

^a Kalp yetmezliğinin erken evresinde (özellikle korunmuş EF'li KY'de) ve diüretik alan hastalarda "bulgu" mevcut olmayabilir.
^b BNP >35 pg/ml ve/veya NT-proBNP > 125 pg/mL.

Zamanlamaya göre ise; daha önce KY ile başvuran hastalar kronik KY, tedavi sonrası 1 ay boyunca klinik durumda değişiklik olmuyorsa stabil KY, kronik KY kötüleşirse dekompanse KY, akut ya da subakut süreçte KY gelişirse yeni başlangıçlı (de-novo) KY, akut yada kronik volüm yüküne bağlı KY ise konjestif KY olarak sınıflandırabiliriz.

B. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı söz konusu iken kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir. Zaman içerisinde pulmoner venöz kapasitenin volüm yüklenmesine adaptasyon göstermesinden dolayı alveollerdeki sıvı birikimi tüm akciğerdeki sıvı artışına rağmen azalacaktır.

C. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırmada özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikmesine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir.

D. Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetersizliği, arteriyovenöz şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir.

Etiyoloji

Kalp yetersizliğinin en sık sebebi iskemik kalp hastalığıdır. Bu da genelde koroner arterlerdeki aterosklerotik plak zemininde gelişir.

Kalp yetersizliği etyolojisinde rol oynayan hastalıklar şunlardır.

A. Miyokardiyal hastalıklar: iskemik kalp hastalığı, miyokardit, kardiyomyopatiler, infiltratif hastalıklar (Hemokromatoz, amiloidoz, sarkoidoz)

B. Kalbin iş yükü artışına yol açan hastalıklar

1- Basınç yükü artışı: sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, aort veya pulmoner darlık, aort koarktasyonu, hipertrofik kardiyomyopati

- 2- Volüm yükü artışı: kapak hastalıkları, konjenital sol-sağ şant (Atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt gibi)
- 3- Yüksek debili kalp yetersizliği: Tirotoksikoz, ağır anemi, gebelik, arteriyovenöz fistül, beriberi, paget hastalığı

C. Ventrikül doluşunun engellenmesi

- 1- Atrioventriküler kapak akımın engellenmesi: Mitral darlığı, triküspit darlığı
- 2- Miyokard ve perikard kompliyansının azalması: Konstriktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis

D. İyatrojenik miyokard hasarının gelişmesi: ilaçlar (adriamisin gibi), mediastinal radyoterapi

E. Aritmiler

Kalp Yetersizliği'nin Evreleri

A. New York Kalp Cemiyeti (NYHA)'nin Sınıflandırma Sistemi¹⁶

Sınıf 1: Kalp hastalığı olan ancak hastalığın fiziksel aktivitenin kısıtlanmadığı hastalar. Olağan fiziksel aktivitede hiçbir semptom yok.

Sınıf 2: Fiziksel aktiviteyi hafif olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf 3: Fiziksel aktiviteyi belirgin olarak kısıtlayan kalp hastalığı olan hastalar. Bu hastalar istirahatte rahattırlar. Olağan fiziksel aktiviteden daha hafif aktiviteler yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrıya yol açar.

Sınıf 4: Hiçbir fiziksel aktivitenin rahatsızlık duyulmadan gerçekleştirilmemesine neden olan kalp hastalığı bulunan hastalar. Kalp yetersizliğinin veya anginal sendromun belirtileri istirahatte bile olabilmektedir. Herhangi bir fiziksel aktiviteye girişildiğinde rahatsızlık artar.

B. ACC/AHA (Amerikan Kardiyoloji Topluluğu/Amerikan Kalp Derneği) Sınıflandırma Sistemi¹⁷

Evre A: KY gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili komorbid durumların olmasından dolayı kalp yetersizliği riski olan hastalar. Böyle hastaların KY belirti ve bulguları yoktur. Kapak veya ventriküllerin yapısal veya fonksiyonel bozuklukları yoktur. Örnekler: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, kardiyotoksik ajan kullanımı, alkol kullanımı.

Evre B: KY gelişimi ile kuvvetli olarak ilişkili yapısal kalp hastalığı gelişmiş olan, ancak KY belirtisi olmayan ve KY'nin bulgu veya belirtilerini henüz hiç göstermemiş olan hastalar. Örnekler: Sol ventrikül hipertrofisi, asemptomatik valvüler kalp hastalıklarında dilate olmuş ventriküller, geçirilmiş miyokard infarktüsü.

Evre C: Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile ilişkili eskiden veya halen KY semptomları olan hastalar. Örnekler: Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar.

Evre D: Maksimum medikal tedaviye rağmen istirahatte belirgin KY semptomları bulunan ve özel girişimlere ihtiyaç duyan hastalar. Örnekler: Hastaneden

güvenle taburcu edilemeyen, tekrar tekrar hastaneye yatırılan, hastanede kalp transplantasyonu bekleyen, hastane benzeri ortamlarda bulunan, evde semptomların azalması için sürekli intravenöz destek alan, mekanik destek cihazı ile tedavi gören hastalar.

Kalp Yetersizliği Belirti ve Bulguları

Belirtiler

Tipik: Nefes darlığı, ortopne, paroksizmal noktürnal dispne, egzersiz toleransında azalma, halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması, ayak bileği şişliği.

Daha az tipik: Gece gelen öksürük, hışıltı (wheezing), kilo artışı (>2kg/hafta), kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde), şişkinlik hissi, iştahsızlık, konfüzyon (özellikle yaşlılarda), depresyon, çarpıntı, senkop.

Bulgular

Özgül: Jüğüler ven basıncında artış, hepatojüğüler reflü, üçüncü kalp sesi (gallop ritmi), kalp tepe vurusunun sola kayması, kalp seslerinde üfürüm.

Daha az özgül: Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal), akciğerlerde krepitasyon, akciğerlerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon), taşikardi, düzensiz nabız, taşipne (>16 solunum/dk), hepatomegali, asit, zayıflama (kaşeksi).³

Kalp Yetersizliği Tanısı

Tanısal değerlendirmede ilk adım, hastanın semptomlarına neden olabilecek alternatif tanıların (pulmoner enfeksiyon, ciddi anemi, renal yetmezlik) dışlanması

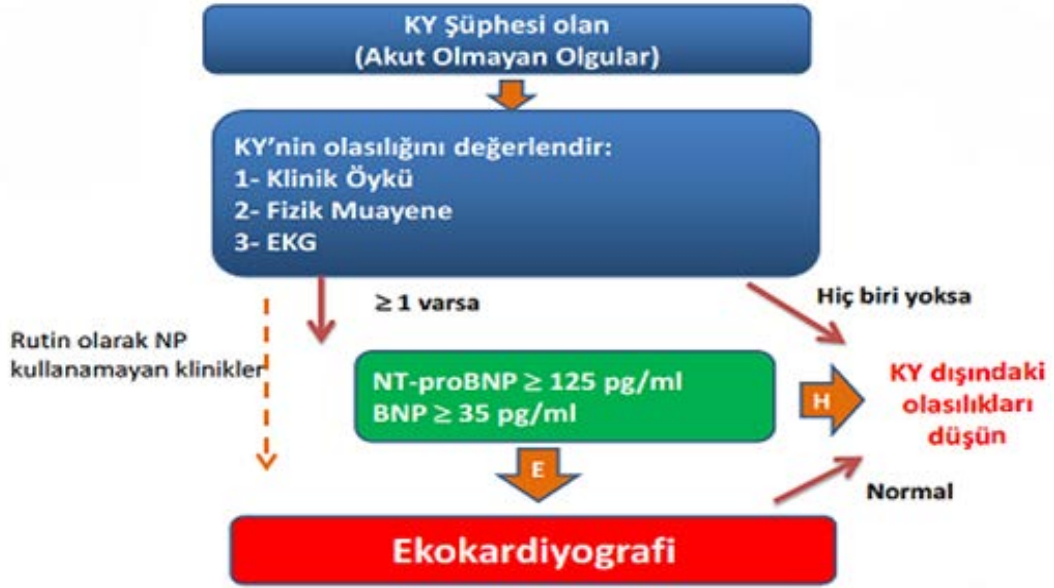
olmalıdır.

Kalp yetersizliğinin başlangıç tanısal değerlendirmesinde detaylı anamnez, kardiyak hastalık öyküsü, olası kardiyak ve non kardiyak presipite edici nedenlere yönelik değerlendirme, konjesyon ve hipoperfüzyon semptom ve bulgularının değerlendirilmesi, EKG, akciğer grafisi, ekokardiyografi ve laboratuvar tetkikleriyle uygun ek incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Klinik öykü (koroner arter hastalığı veya hipertansiyon öyküsü, kardiyotoksik ilaç kullanımı yada radyasyon öyküsü, diüretik kullanımı, ortopne veya paroksizmal nokturnal dispne varlığı), fizik muayene bulgusu (belirti ve bulgular) ve EKG normal ise genellikle KY tanısı dışlanır.

Kalp yetersizliği tanısı, özellikle erken evrelerde zor olabilmektedir. Her ne kadar belirtiler hastayı tıbbi yardım almaya yönlendirse de, KY belirtilerinin birçoğu özgül değildir ve bu nedenle KY ve diğer sorunlar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay olmayabilir. KY için daha özgül olan belirtiler hafif belirtileri olan hastalarda daha az sıklıkta görülür ve bu yüzden de duyarlılığı düşüktür.

Kalp yetersizliğinin pek çok bulgusu, sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır, bu yüzden de özgül değildir. Periferik ödemin de başka birçok nedeni vardır ve özellikle özgüllüğü olmayan bir bulgudur. Sodyum ve su tutulumundan kaynaklanan bulgular diüretik tedavi ile hızla gerileyeceğinden bu tedaviyi almakta olan hastalarda saptanmayabilir. Bu durumda tedavi alan hastaları değerlendirmek daha da güçleşir. Yüksek juguler ven basıncı ve kalp tepe vurusunun yer değiştirmesi gibi daha özgül bulguları tespit etmek daha da zordur ve bu yüzden tekrarlanabilirliği daha azdır.^{18,22}



Şekil 1. Tanı algoritması²³

Tedavi

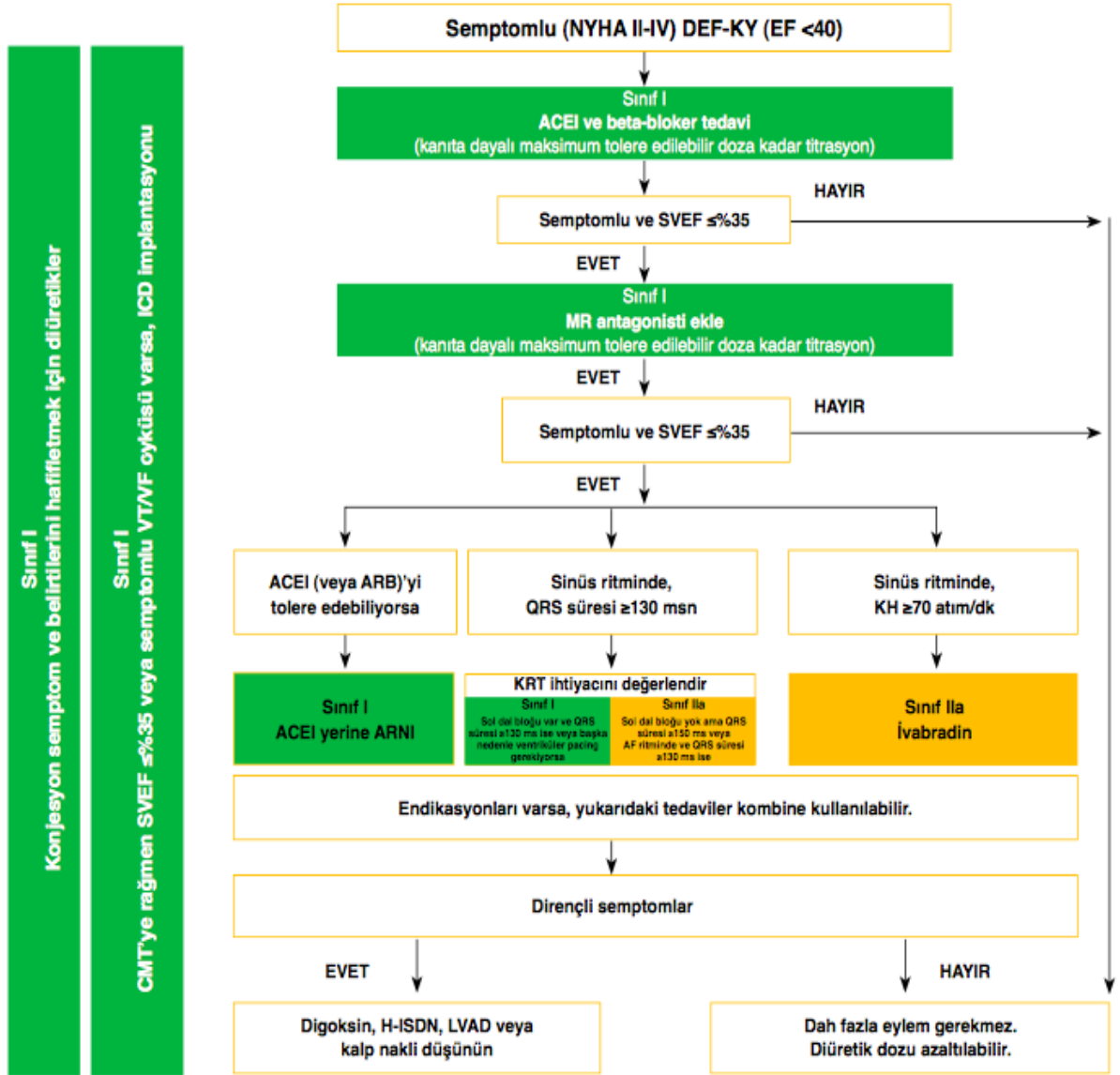
Tedavide prensip, öncelikle altta yatan nedeni tedavi edip hastalığı önlemek, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak (böylece ölüm riskini ve hastaneye yatışı azaltmak), şikâyetleri azaltmak ve hayat kalitesini arttırmaktır. KY tedavisinin kısa dönemdeki amaçları, semptomları kontrol altına alıp, hayat kalitesini arttırmaktır. Uzun dönemde ise KY karakteristik özelliği olan progresif sol ventrikül disfonksiyonunu yavaşlatarak, durdurarak veya geriye döndürerek yaşam süresini arttırmak amaçlanır. KY hastalarında, kısa dönem semptomları kontrol altına almak için verilen tedavinin amaçları dolaşım konjesyonu azaltmak ve doku perfüzyonunu arttırmaktır. Hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmek için hastanın yakınmalarındaki ve konjesyon bulgularındaki azalma değerlendirilmelidir.

Klinik çalışmaların odak noktası önceleri mortalite iken, KY ile ilişkili hastane yatışlarını önlemenin de hastalar ve sağlık sistemleri için önemli olduğu fark

edilmiştir.²⁴ Mortalite ve hastaneye başvuru hızlarındaki azalmanın her ikisi de, etkili tedavilerin KY'nin ilerleyici kötüleşmesini önleme veya azaltma başarısını yansıtmaktadır. Bu durum, sıklıkla SV'de tersine yeniden şekillenme ve dolaşan natriüretik peptit konsantrasyonlarında azalma ile beraberdir.^{25,26}

Non-Farmakolojik Tedavi Yöntemleri: Genel tavsiye ve ölçümler, hastanın ve ailesinin eğitimi gibi konuları içerir. Kilo kontrolü; hastalara düzenli aralıklarla kendilerini tartmaları, 3 günde 2 kilodan fazla kilo artması gibi beklenmedik kilo alımında konsülte edilmeli, diüretik dozu ayarlanmalıdır.

Farmakolojik Tedavi: Diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokörleri, beta-blokörler, vazoaktif İlaçlar, digoksin, pozitif inotropik ajanlar, kalsiyum antagonistleri, renin inhibitörleri, ivabradin, arginine vasopressin (AVP) reseptör antagonistleri ve angiotensin reseptör–neprilisin inhibitorü (ARNİ) gibi başlıca ilaçlar kullanılır.



Şekil 2. Kronik semptomatik sistolik kalp yetersizliği (NYHA sınıf II-IV) hastalarında tedavi algoritması²³

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi; ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri; H-ISDN: Hidralazin ve isosorbid dinitrat; ICD: Implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör; KH: Kalp hızı; KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; VF: ventriküler fibrilasyon; VT: ventriküler taşikardi; LBBB: sol dal bloğu; LVAD: Sol ventrikül destek cihazı; MR: Mineralokortikoid reseptör; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; OMT: optimal medikal tedavi

2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

A. Tanım ve Anatomi

Epikardiyal yağ dokusu epikardiyum üzerinde yer almaktadır. Altındaki koroner arterler ve miyokardiyum ile arasında fibröz bir tabaka bulunmamaktadır. Epikardiyal

yağ dokusu, mezenterik yağ dokusu ve omental yağ dokusu mezodermden köken almaktadır.^{27,28} Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir. Anatomik olarak atriyoventriküler ve interventriküler oluklar, koroner arterlerin ana dallarının çevresinde, sağ ventrikül serbest duvarı, sol atriyum ve sol ventrikül apikal bölgesi önünde yer alır.²⁹

B. Fizyolojik Fonksiyonu

Diğer visseral yağ depolarına göre epikardiyal yağ dokunun boyutu daha küçük olmasına rağmen serbest yağ asidi depo edebilme ve sekresyon özelliği daha fazladır. EYD ile komşuluğundaki miyokardiyum arasındaki yakın anatomik ilişki bu iki doku arasındaki muhtemel lokal etkileşimi göstermektedir. Fizyolojik şartlar altında, epikardiyal yağ dokusunun miyokardiyum ile lokal vasküler yatak arasında, yağ asitlerinin toksik seviyelere ulaşmasına karşı tampon sistemi görevi gördüğü düşünülmektedir.³⁰ Çelişkili olarak, epikardiyal yağın yüksek lipolitik aktivitesi, bu dokunun özellikle iskemik şartlar altında, artmış miyokardiyal enerji ihtiyacını karşılamak için hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi görebileceğini akla getirmektedir.

Epikardiyal yağ dokusu miyokardı dolaşımdaki yüksek yağ asidi düzeylerine karşı olası toksik etkilerden koruyabildiği gibi koroner arterlere ve miyokardiyal hücrelere zararlı olabilecek faktörler de üretebilir.³¹ Bu konuda yapılan çalışmalar epikardiyal yağ dokunun çeşitli adipokinler salgılama özelliği olan biyoaktif bir organ olduğunu göstermektedir. Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), monosit kemoreaktan protein-1 (MCP-1), interlökin-6, nöronal büyüme faktörü (NGF), resistin, visfatin, omentin, leptin, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1), anjotensinojen, gibi proinflamatuvar ve proaterojenik sitokinler salgıladığı gibi

adiponektin, adrenomedullin gibi anti-inflamatuar ve antiaterojenik adipokinlerde salgılandığı belirtilmektedir.³²⁻⁴⁰

Epikardiyal yağ dokusunun vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları olduğu kadar enerji metabolizmasını ciddi anlamda etkileyebilecek birtakım biyoaktif moleküllerin önemli bir kaynağı olduğu anlaşılmıştır. Bu faktörlerin birçoğu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle son zamanlarda adipokin terimi bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Mazurek ve arkadaşları elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastalarda epikardiyal ve ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusunu karşılaştırmışlardır. Epikardiyal yağ dokusunun pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, epikardiyal yağ dokusu subkutan yağ dokusuna oranla, kemokinleri (monosit kemotaktik protein 1) ve bazı inflamatuvar sitokinleri (interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve TNF- α) çok daha fazla miktarda üretir. Bu bulgular epikardiyal yağ depolarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı ile paralellik göstermektedir. Bu gözlemlere dayanarak, Mazurek ve arkadaşları epikardiyal adiposit kaynaklı TNF- α 'nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal iletisini bozarak ve lipolizi arttırarak otokrin şekilde etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.⁴¹

Konu ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında EYD'de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre iki kat daha fazla olduğunu saptandığı ve enerji alımının fazla olduğu durumlarda kardiyomiyositleri aşırı koroner arter serbest yağ asidinden korumak için intravasküler serbest yağ asitlerini yakalayıp depoladığı ayrıca ihtiyaç durumundada acil ATP kaynağı olarak serbest bıraktığı ortaya konmuştur.^{42,43} EYD, adiposit-kökenli gevşeme faktor (AKGF) gibi koroner arter tonusu düzenleyen vazoaaktif maddeler salgırlar. AKGF nitrik oksitten bağımsız arteryal vazodilatasyona neden olmaktadır.⁴⁴

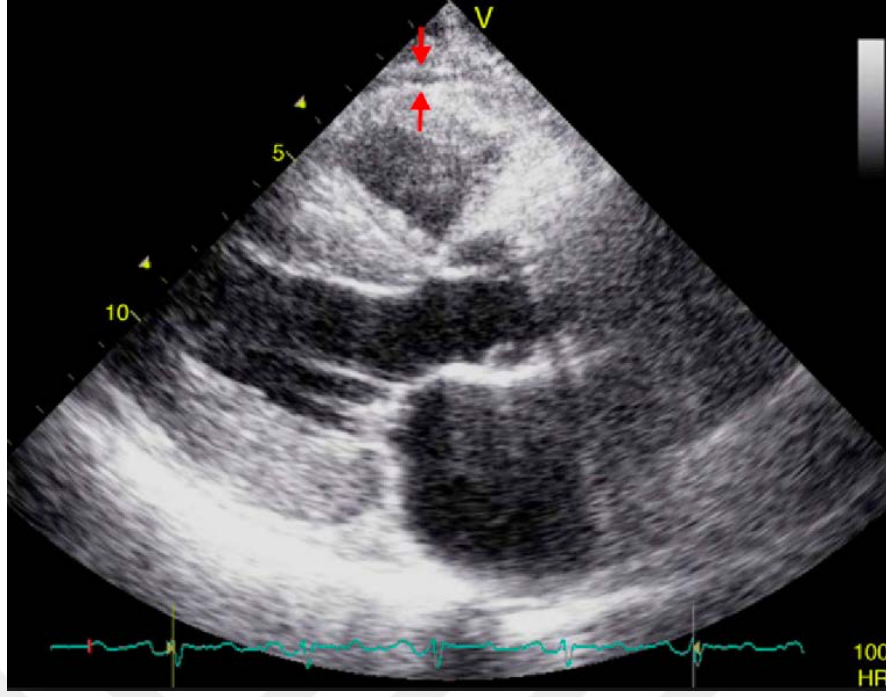
İacobellis ve ark'ları⁴⁵ oldukça fazla anti-inflamatuar ve antiaterojenik özellikleri olan adiposit kaynaklı bir protein olan adiponektin düzeyinin, koroner arter hastalarının epikardiyal yağ dokularında normal koroner arterlere sahip kişilerdekinden yaklaşık % 40 daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu BMI ve yaştan bağımsızdır. Ayrıca insan epikardiyal yağ dokusunda, insülin rezistansı ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinen bir diğer adiposit kaynaklı faktör olan resistinin artmış üretimi olduğu da gözlenmiştir.⁴⁶ Epikardiyal yağ dokusundan inflamatuvar sitokin üretilmesini açıklayacak çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokardiyal fonksiyona cevap olarak oksijen radikallerinin artmış üretimi, komşu yağ depolarındaki viseral yağ dokuları içinde oksidant-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar hücre varlığı; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara, komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır.^{47,48}

Serum stres parametrelerinin yüksekliği inflamatuvar sürecin en iyi göstergelerinden birisi olması sebebiyle artmış epikardiyal yağ dokusu ile oksidatif stres düzeyiyle ilişki kurulabilmekle beraber artmış visseral yağ dokusu ile artmış oksidatif stres parametreleri arasında korelasyon gösterilmiştir.⁴⁹ Miyokard ile olan yakınlığı, metabolik olarak aktif bir organ olan EYD'nin ve birkaç biyoaktif molekül kaynağı olarak kardiyak morfolojisini ve fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.⁵⁰ Epikardiyal yağ dokusu kalınlığının obezite, metabolik sendrom, insülin direnci, koroner kalsiyum, subklinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gibi KY etiolojisinde en önemli rolü alan hastalıklarla yakın ilişkisi gösterilmiştir.⁵¹⁻⁵⁶ Ayrıca Her bir ventrikülde, iskemi veya hipertrofidan etkilenmeyen sabit bir yağ-kas oranı bulunduğu ventrikül kas kitlesi artınca EYDK'nın arttığı ventrikül duvarları incelidikçe EYDK'nın azaldığı kanıtlanmıştır.⁵⁷

Epikardiyal yağ dokusu biyoaktif moleküllerin kaynağı olmasına rağmen, hala aktivitesinin kalınlığı ile ilişkili olup olmadığı kesin olarak belli değildir

Epikardiyal Yağ Dokusu Kalınlığının Ölçümü

Epikardiyal yağ dokusunun ekokardiyografik değerlendirilmesi ilk kez Iacobellis tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır. Epikardiyal yağ doku visseral perikard ile myokardın arasında kalan bölgedir. Çalışmalarda EYDK ölçümü ekokardiyografi kullanılarak RV serbest duvar komşuluğundan, parasternal uzun ve kısa aks yapılmıştır.^{58,59} EYD, parasternal uzun ve kısa aks iki boyutlu ekokardiyografik görüntülerde diyastol sonunda RV serbest duvarı üzerinde düşük eko dansiteli alan olarak tarif edilmiştir. EYDK ölçümü, RV serbest duvarına dik olarak sistol sonunda yapılmıştır (Şekil 3). Epikardiyal yağ dokusu ekosuz veya çok büyükse hiperekoik alan olarak görünür. Epikardiyal yağın sağ ventrikülde ölçümünün tercih edilmesinin iki sebebi vardır: birincisi, bu noktada epikardiyal yağ dokusunun net kalınlığının en fazla olduğunun farkına varılması; ikincisi, tüm açılardan uygun ışık göstergesi (cursor beam) oryantasyonu ile parasternal uzun aks ve kısa aks görüntülerinin en doğru epikardiyal yağ dokusu ölçümlerine imkan vermesidir. Eğer varsa; sağ ventrikül trabekulasının ve moderatör bantının hipertrofik olması epikardiyal yağ doku ölçümlerini etkilememektedir. Ekokardiyografinin tüm kardiyak 8 segmentleri değerlendirmede yeterli olmaması, iki boyutlu görüntü sağlaması ve akustik pencereye bağımlılığı nedeniyle yetersiz bir görüntüleme metodu olduğu öne sürülse de EYDK ölçümü için altın standart kabul edilen MR ile ekokardiyografi ölçümleri iyi korelasyon göstermektedir.^{60,61} Yine BT ile EYDK ölçümü ayrıntılı olarak yapılabilmektedir. Sonuç olarak transtorasik ekokardiyografi, yukarıda bahsedilen kısıtlamalara rağmen EYDK ölçümü için yeterli, basit ve ucuz bir görüntüleme metodudur.



Şekil 3. Ekokardiyografi ile epikardiyal yağ dokusu ölçümü (parasternal uzun eksen, sağ ventrikül düzeyinde koyu okla işaretli kısım)

2.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE OKSİDATİF STRES

Oksidatif metabolizmanın seyri sırasında, ilaç ve çevresel toksinlerin etkisiyle oksijen indirgenir ve sonucunda serbest oksijen radikalleri (SOR), bir başka deyişle reaktif oksijen yan ürünleri oluşur.^{62,63} Serbest radikallerin en önemli özelliği dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşlenmemiş elektron bulundurmalarıdır. Bu elektronlar başka moleküllerle reaksiyona girip, reaksiyona girdiği molekülde yapı ve fonksiyon değişikliğine yol açabilir. Başlıca serbest radikaller arasında hidroksil (OH-) ve süperoksit (O₂⁻) iyonları ve hidrojen peroksit (H₂O₂) bulunur. En önemli SOR oluşum yeri aerobik metabolizmanın esas olarak gerçekleştiği organel olan mitokondridir.⁶⁴ Bunun dışında endoplazmik retikulum ve nükleer membranda bulunan sitokromların oksidasyonu, araşidonik asit metabolizması, aktive makrofaj ve nötrofillerde fagositik solunumsal patlama ile, ultraviyole ışınları, ozon, sigara gibi pek çok çevresel toksinlerin etkisiyle vücutta SOR oluşabilir. SOR'nin biyolojik sistemlerde

hem yararlı hem de zararlı etkileri vardır.⁶⁵ Yararlı etkilerini düşük ve orta derecedeki konsantrasyonlarda gösterirler. Yararlı etkiler arasında enfeksiyon ajanlarına karşı vücut savunması, hücrel sinyalizasyon ve mitojenik yanıtın başlatılması bulunur. Bu sınırlı ve düşük konsantrasyonun korunması için, adı geçen oksidatif yan ürünlerin belli bir hızda ortadan kaldırılması gerekir. Eğer SOR ile antioksidan sistemler arasında bir dengesizlik olursa, ortamda oksidasyona yatkınlık gelişir. Bu durum oksidatif stres (OS) olarak tanımlanır ve pek çok patolojik olaya neden olabilir.^{66,67} Oksidatif stres ya reaktif oksijen yan ürünlerinin aşırı üretimi ve/veya antioksidanların aktivitesinde azalmanın bir sonucudur. Günümüzde yaşlanma süreci, Alzheimer tipi demans, ateroskleroz, kalp yetersizliği gibi pek çok patolojik olayın gelişiminde serbest radikallerin katkısı olduğu düşünülmektedir.⁶⁸⁻⁷⁰

Birçok çalışmada KY gelişiminde inflamasyonun önemli bir rol aldığı ortaya konmuştur. İnflamatuar sürecin en önemli göstergelerinden biri serum oksidatif stres parametrelerinin düzeyidir (TOS).⁷¹

Oksidatif stres koşullarında hücrel düzeyde pek çok potansiyel hasar mekanizması söz konusu olmaktadır. Sözü geçen bu patolojik süreçlerin oluşumunun engellenmesi, hayatın devamlılığı için şarttır. Bu nedenle oluşan bu reaktif ürünlerin ortadan kaldırılması gerekir. Bütün biyolojik sistemlerde olduğu gibi, insanlarda da bu reaktif ürünleri ortadan kaldıran antioksidan sistemler vardır.⁷²

Antioksidan Sistem

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek moleküllerin okside olmasını önleyen,veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir. Oksidasyonun önlenmesi olayına ise antioksidan savunma adı verilir. Antioksidanlar peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya reaktif

oksijen türlerini toplayarak peroksidasyonu önler. Organizmayı oksidatif strese karşı koruyan antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasar, hücre içi ve hücre dışı savunma mekanizmaları ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunmadan albümin, bilirubin, transferin, ürik asit, seruloplazmin gibi çeşitli moleküller sorumlu iken hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler temel antioksidan savunmayı yapmaktadırlar. Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GPX), glutatyon redüktaz (GR), katalaz (CAT) ve sitokrom oksidaz bu enzimlere örnek olarak verilebilir. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu antioksidan enzimlerin fonksiyonları için gereklidir.⁷³

Antioksidanlar:

- a. Süpürücü antioksidanlar:** Askorbik asit, α - tokoferol, tiyoller, β -karoten, ürik asit, flavonoidler, co-enzimQ
- b. Enzimatik antioksidanlar:** Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, paraoksonaz
- c. Koruyucu antioksidanlar:** Albumin, transferrin, seruloplazmin, ferritin
- d. Sentetik antioksidanlar:** N-asetilsistein, penisilamin, allopurinol, probakol, deferoksamin, butil-hidroksitoluen

Adı geçen bütün antioksidanların gerekli yerlere iletme anlamında kan dolaşımı merkezi rol oynamaktadır.^{74,75} Plazma, serum, idrar ve diğer biyolojik örneklerde sayısız antioksidan bulunduğundan bunların tek başına ölçümü hem çok pratik olmamakta, hem de biyosistemdeki toplam antioksidan durumu yansıtmamaktadır. Öyleyse toplam antioksidan aktivite, biyosistemlerdeki antioksidan durumu özetlemek açısından, bilinen ya da henüz keşfedilmemiş olan antioksidanların tek başına ölçülmesinden daha çok

bilgi verebilir. Bu nedenle de serum total antioksidan kapasite (TAC) pek çok değişik bileşik ve sistemik metabolik tepkimenin toplam sonucunu yansıtabilir.

Oksidatif stres, KY patofizyolojisinde önemli rol oynar.^{76,77} Kalp yetersizliğinde oksidatif stres artışıını kanıtlayan pek çok in vitro çalışma ve hayvan deneyi vardır ve KY hastalarında serum oksidatif stres belirteç düzeyleri artar ve mortalitenin faydalı bir göstergesi olabilir.⁷⁸⁻⁸⁰



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grupları

Bu çalışmaya Mayıs 2016 ile Haziran 2017 tarihleri arasında, Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran hastalar, prospektif olarak dahil edildi. Katılımcıların çalışmaya başlamadan önce sözlü ve yazılı onayı alındı. Ekokardiyografik inceleme ile SVEF <%40, NYHA evre 1, 2 ve 3 olan 36 kalp yetersizliği hastası çalışma grubuna, kalp yetersizliği olmayan 36 olgu ise kontrol gurubuna dahil edildi.

Sigara alışkanlığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres parametrelerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanan, son 21 gün içinde akut koroner sendrom geçirme hikayesi olan, kanama bozukluğu, enfeksiyon, malignite, romatolojik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Biyokimyasal analiz

Toplam 72 olgunun, biyokimyasal ölçümler için kan örnekleri antekübital venden 10 saat açlık sonrası alındı. Plazma NT-proBNP, CRP, rutin biyokimya testleri, hemogram, sedimentasyon hızı çalışıldı. TAC ve TOS parametreleri için kan alınan enjektörlerin iğne ucu çıkartılarak kanlar biyokimya tüplerine boşaltıldı. Tüpler soğutmalı santrifüjde 3000 rpm' de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serumlar eppendorf tüplerine küçük porsiyonlar halinde bölündü ve -80 C° derin dondurucuda laboratuvar analizlerinin yapılacağı güne kadar muhafaza edildi. Alınan örneklerde total antioksidan kapasite (TAC), total oksidan durumu (TOS) düzeyleri Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya laboratuvarında toplu olarak bir defada çalışıldı.

Serum TAC seviyesi ELISA kitleri (Sunred Biological Technology, Shanghai, China) aracılığı ile 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-thiazoline- 6-sulfonik asid) radikalinin oluşturduğu karakteristik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan otomatik ölçüm metodu ile belirlendi. Sonuçlar *ünite/ml* olarak belirlendi.

Serum TOS seviyesi yine ELISA kitleri (Sunred Biological Technology, Shanghai, China) aracılığı ile örnekteki oksidanlar, ferrous iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonu dönüştürürler. Ferrik iyonu asidik ortamda ksilenol oranj ile renkli kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülen rengin yoğunluğu örnekte bulunan oksidan moleküllerin total miktarı ile ilişkilidir. Sonuçlar *pg/ml* olarak belirlendi.

Ekokardiyografik inceleme

Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografik incelemesi Philips Epiq 7c marka cihazı ile yapıldı. SVEF, modifiye Simpson's metodu ile ölçüldü. İki boyutlu ekokardiyografik incelemede EYDK'nın ölçümleri, parasternal uzun aks penceresinden, sağ serbest duvarı komşuluğundaki düşük dansiteli alanın kalınlığı aort anulusuna dik olacak şekilde 3 kardiyak siklusta ve sistol sonunda ölçüldü. Değerlendirmeler iki bağımsız operatör tarafından analiz edildi.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programına aktarılarak analiz edildi. İstatistik yöntem olarak tablolarla gösterme, frekans dağılımı, tanımlayıcı istatistikler ve uygun olan parametrik veya nonparametrik testler kullanıldı. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov Z testi ile değerlendirildi. Değişkenlerden bilirubin, CRP, NT-proBNP, TAC, EYDK değerleri normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney-U testi uygulandı. Diğer parametrik değişkenlerin karşılaştırmalarında bağımsız örneklemlerde t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 36 DEF-KY ve 36 kontrol grubu olmak üzere toplam 72 hasta dahil edildi. Tablo 2'de gruplarının temel karakteristikleri gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, HT, DM, ACEİ kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. KAH mevcudiyeti, B-bloker, ARB, spiranolakton, furosemid, ivabradin ve digoksin kullanımları açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi. DEF-KY grubunda ortalama yaş 69.8 ± 10.6 iken kontrol grubunda 56.6 ± 12.6 idi ($p=0.188$). DEF-KY grubunda KY etiyojisi %69.4 oranda iskemik DKMP idi. Hastaların ortalama %70'inden fazlası optimal KY tedavisi almakta idi.

Tablo 2. Olguların temel karakteristikleri

Değişkenler	DEF-KY hastaları (n = 36)	Kontrol grubu (n = 36)	P değeri
Yaş (yıl)	69.8 ± 10.6	56.6 ± 12.6	0.188
Erkek cinsiyet (%)	26 (72.2 %)	20 (55.6 %)	0.141
Hipertansiyon (%)	15 (41.6 %)	13 (36.1 %)	0.089
Diyabetes Mellitus (%)	10 (27.7 %)	8 (22.2 %)	0.265
KAH (%)	25 (69.4 %)	4 (11.1 %)	<0.001
Aspirin kullanımı (%)	25 (69.4 %)	4 (11.1 %)	<0.001
Beta Bloker kullanımı (%)	36 (100 %)	6 (16.7 %)	<0.001
ACEİ kullanımı (%)	12 (33.3 %)	5 (13.8 %)	0.102
ARB kullanımı (%)	19 (52.7 %)	7 (19.4 %)	<0.001
Spiranolakton kullanımı (%)	25 (69.4 %)	0	<0.001
Furosemid kullanımı (%)	10 (27.7 %)	0	<0.001
Ivabradin kullanımı (%)	10 (27.7 %)	0	<0.001
Digoxin kullanımı (%)	10 (27.7 %)	0	<0.001

KAH: koroner arter hastalığı; ACEİ, angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, angiotensin reseptör blokeri

Tablo 3'te DEF-KY ve kontrol gruplarının klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik özellikleri gösterilmiştir. Her iki grup arasında SKB, DKB, KH, Hgb, AST, ALT ve potasyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tersine, iki grup arasında SVDSÇ, SVDSH, SVSSH, SVEF, beyaz küre, sodyum,

kreatinin, ferritin, bilirubin, CRP, NT-proBNP, TAC, TOS ve EYDK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 3. Olguların klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik değişkenleri

Değişkenler	DEF-KY hastaları (n = 36)	Kontrol gurubu (n = 36)	P değeri
Sistolik KB (mmHg)	110.4±7.5	109.1±7.3	0.567
Diyastolik KB (mmHg)	72.1±6.2	71.2±6.2	0.651
Kalp hızı (pulse/min)	85.6±11.1	84.2±9.7	0.435
SVDSÇ (mm)	65.0±6.2	49.1±3.4	<0.001
SVSSH (ml)	134.4±31.8	44.3±5.9	<0.001
SVDSH (ml)	192.7±30.8	124.3±6.4	<0.001
SVEF (%)	30.7±5.2	64.4±3.6	<0.001
Hemoglobin (g/dL)	13.8±2.1	14.6±2.1	0.799
Beyaz küre (x10 ³ /mm ³)	7.8±2.0	7.3±1.3	0.023
Kreatinin (mg/dL)	1.2±0.5	0.9±0.1	0.026
AST (U/L)	22.6±5.3	22.1±6.4	0.708
ALT (U/L)	21.7±11.8	21.0±9.9	0.767
Sodyum (mmol/L)	135.7±2.1	136.6±1.5	0.019
Potasyum (mmol/L)	4.2±0.5	4.3±0.3	0.433
Ferritin (mg/dL)	111.3±107.8	54.6±46.8	0.004
Bilirubin mg/dL [median (IQR)]	0.96 / (0.51-1.31)	0.62 / (0.45-0.80)	0.011
CRP [median (IQR)]	4.4 / (3.0-12.9)	3.0 / (3.0-3.5)	0.005
NT-proBNP (pg/ml) [median (IQR)]	1375.0 / (916.0-4902.5)	64.5 / (38.0-134.0)	<0.001
TAC (U/ml) [median (IQR)]	6.8 / (4.9-9.2)	13.2 / (9.2-14.7)	<0.001
TOS(pg/ml)	14.5±3.7	10.3±2.0	<0.001
EYDK (cm) [median (IQR)]	0.7 / (0.6-0.8)	0.5 / (0.3-0.6)	<0.001

SVDSÇ, sol ventrikül diastol sonu çapı; SVSSH, sol ventrikül sistol sonu hacmi; SVDSH, sol ventrikül diastol sonu hacmi; SVEF, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; WBC, beyaz küre; CRP, c-reaktif protein; NT-proBNP, N-terminal proBNP; TAC, total antioksidan kapasite; TOS, total oksidan durum; EYDK, epikardiyal yağ dokusu kalınlığı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda DEF-KY gurubunda bir oksidatif stres göstergesi olan TOS düzeyinin anlamlı olarak yüksek ve antioksidan sistemin bir göstergesi olan TAC düzeyinin anlamlı olarak baskılanmış olduğunu saptadık. Aynı zamanda DEF-KY gurubunda EYDK'nın anlamlı olarak artmış olduğunu belirledik. Yine, DEF-KY gurubunda KY'nin ciddiyetini gösteren NT pro-BNP düzeyinin ve inflamasyonu gösteren CRP düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik.

Kalp yetersizliği birçok sistemi etkileyen bir sendromdur. Antioksidan ve oksidan sistemler de etkilenen sistemlerdendir. Antioksidan sistemin baskılanıp, oksidan sistemin artışı oksidatif stresi (OS) oluşturur. KY'de antioksidan sistemin baskılanmasına yol açan mekanizmalardan en önemlileri, nörohumoral ve sempatik sistem aktivitelerinin artışı ve bunların yol açtığı doku hasarıdır.^{81,82} Sonuçta miyokardiyal remodelingde kötüleşme, miyositlerde apoptozis artışı, endotelial disfonksiyon, eksitasyon-kontraksiyonda bozulma gibi KY için istenmeyen durumlar ortaya çıkar. KY'de oksidatif stresin arttığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir.^{83,86} Arai M ve arkadaşları⁸⁷ miyokart enfarktüsü sonrası kalp yetersizliğinin antioksidan sistem baskılanması ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada Hill ve Singalin⁸⁸ miyokart enfarktüsünden sonra gelişen KY'nin bir antioksidan sistem baskılanması yanı sıra, artmış miyokardiyal oksidatif stres ile ilişkili olabileceğinden bahsetmektedirler. Bu çalışmada da önceki çalışmalara benzer şekilde KY grubunda bir oksidatif stres belirteci olan TOS düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek ve bir antioksidan sistem belirteci olan TAC düzeyinin ise daha düşük olduğunu izledik.

Epikardiyal yağ doku kalınlığının ekokardiyografik olarak ölçümü, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklarla ilişkili olan basit ve pratik bir yöntem olarak ortaya konulmuştur.⁸⁹ EYD ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, EYD'nin miyokard dokusuyla anatomik ve işlevsel olarak yakınlığı ve metabolik aktivitesi ile bağlantılıdır. Epikardiyal yağ dokusundan inflamatuvar sitokin üretilmesini açıklayacak çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokard fonksiyonuna cevap olarak oksijen radikallerinin artmış üretimi, komşu yağ depolarındaki viseral yağ dokuları içinde oksidant-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir. Epikardiyal yağ dokusunda artmış inflamatuvar hücre varlığı; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara, komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olabilir. Oksidatif stresin arttığı çeşitli hastalıklarda, EYDK'nın da artışı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Demir ve ark.'nin⁹⁰ yaptıkları çalışmada oksidatif stresin yüksekliğiyle seyreden bir durum olan Metabolik Sendromlu hasta grubunda, EYDK'nın da artmış olduğu tespit edilmiştir. Yine Demir ve ark.'nin⁹¹ yaptıkları bir başka çalışmada Polikistik over sendromlu hasta grubunda OS'nin yüksek olduğu ve EYDK'nın artmış olduğu tespit edilmiştir. Aydoglu ve ark.'nin⁹² yaptıkları çalışmada ise, subklinik hipotiroidi hasta grubunda OS'un ve EYDK'nın yüksek olduğu, tedavi sonrası bu değerlerin azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada da önceki çalışmalara benzer şekilde DEF-KY grubunda EYDK'nın anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak DEF-KY'de OS'nin yüksek olduğu ve benzer şekilde EYDK'nin de artmış olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle EYDK gibi kolay, ucuz ve tekrar edilebilirliği olan basit bir yöntemin bu tür hasta grubunda, OS yüksekliğini tespit için kullanılabileceği önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137–1146.
2. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JCM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J England* 2004;25:1614–1619.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20. pii: ehw128.
4. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiographi* 2009;22:1311-1319.
5. Eroğlu S, Sade LE, Yıldırım A, Demir O, Müderrisoğlu H. Association of epicardial adipose tissue thickness by echocardiography and hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:115-122.
6. Iacobellis G, Bianco AC. Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:450-457.
7. Nakamura K, Kusano K, Nakamura Y, Kakishita M, Ohta K, Nagase S, et al. Carvedilol decreases elevated oxidative stress in human failing myocardium. *Circulation* 2002;105:2867-2871.
8. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H, Mihara K, Miyazaki M, Ohe T, et al. Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-alpha and angiotensin II. *Circulation* 1998;98:794-799.

9. Mair FS, Crowley TS, Bundred PE. Prevalence, Etiology and Management Of Heart Failure İn General Practice British Journal of General Practice, 1996;46:77-79.
10. Değertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. Turk Kardiyol Dern Ars. 2012;40(4):298-308.
11. Cohn JN. Structural basis for heart failure: Ventricular remodeling and its pharmacological inhibition [editorial; comment]. Circulation 1995;91:2504-2507.
12. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. J Am Coll Cardiol 2000;35(3): 569-582.
13. 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 J Heart Fail. 2008;10(10):933-989.
14. Lam CS, Burnett JC Jr, Costello-Boerrigter L, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population. J Am Coll Cardiol. 2007;49(11):1193-202. 10. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease? Eur J Heart Fail. 2007;9(2):136-143.
15. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. J Card Fail. 2007;13(7):569-576.
16. Little, Brown Medical Division, Committee NYHAC, Association NYH. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 1979.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the

- American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:147–239.
18. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997;90:335–339.
 19. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-207.
 20. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail* 2011;13:518–527.
 21. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. *Heart Fail Rev* 2006;11:95–107.
 22. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KG, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865–2873.
 23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 May 20. pii: ehw128.
 24. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002;4:361–371.
 25. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.

26. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.
27. Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66(2):579-585.
28. Cömert N. Koroner Yavaş Akım ile Epikardiyal Yağ Dokusu Arasındaki İlişkinin Araştırılması (Uzmanlık Tezi), İstanbul; 2009.
29. P.L. Williams, *The anatomical basis of medicine and surgery, Gray's Anatomy* (38th ed.), Churchill Livingstone, Philadelphia, PA (1995), p. 1493.
30. Marchington JM, Mattacks CA, Pond CM. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetaldevelopment and biochemical properties. *CompBiochem Physiol B* 1989;94:225–232.
31. Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as proand antiinflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008;40(7): 442-445.
32. Baker AR, Silva NF, Quinn DW, Harte AL, Pagano D, Bonser RS, et al. Human epicardial adipose tissue expresses a pathogenic profile of adipocytokines in patients with cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 2006;13(5):1.
33. Chaldakov GN, Fiore M, Stankulov IS, Manni L, Hristova MG, Antonelli A, et al. Neurotrophin presence in human coronary atherosclerosis and metabolic syndrome: a role for NGF and BDNF in cardiovascular disease? *Prog Brain Res* 2004;146: 279-289.
34. Kremen J, Dolinkova M, Krajickova J, Blaha J, Anderlova K, Lacinova Z, et al. Increased subcutaneous and epicardial adipose tissue production of proinflammatory cytokines in cardiac surgery patients: possible role in postoperative insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4620-4627.
35. Cheng KH, Chu CS, Lee KT, Lin TH, Hsieh CC, Chiu CC, et al. Adipocytokines and proinflammatory mediators from abdominal and epicardial adipose tissue in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(2):268-274.
36. Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, Bahouth SW, Garrett E, Wolf RY, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to

- omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(5):810-815.
37. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;29(6): 251-255.
 38. Iacobellis G, di Gioia CR, Cotesta D, Petramala L, Travaglini C, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue adiponectin expression is related to intracoronary adiponectin levels. *Horm Metab Res* 2009;41(3):227-231.
 39. Silaghi A, Achard V, Paulmyer-Lacroix O, Scridon T, Tassistro V, Duncea I, et al. Expression of adrenomedullin in human epicardial adipose tissue: role of coronary status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:1443-1450.
 40. Iacobellis G, Gioia CR, Di Vito M, Petramala L, Cotesta D, De Santis V, et al. Epicardial adipose tissue and intracoronary adrenomedullin levels in coronary artery disease. *Horm Metab Research* 2009;41(12): 855-860.
 41. Mazurek T, Zhang L, Zalewski A, Mannion JD, Diehl JT, Arafat H, et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–2466.
 42. Marchington J.M., Mattacks C.A., Pond C.M. Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium; structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol* 1989;94:225-232.
 43. Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids on vitro. *Int J Obes* 1990;14:1013-1022.
 44. Gollasch M., Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25:647-653.
 45. Iacobellis G, Pistilli D, Gucciardo M, Leonetti F, Miraldi F, Brancaccio G, et al. Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue in vivo is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 2005;29:251–255.
 46. Lauer MN et al. (2000) AGT, PAI and resistin gene expression in human epicardial fat [abstract #100]. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, Hungary, OP017

47. Laine P, Kaartinen M, Penttilä A, Panula P, Paavonen T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99:361–369.
48. Zhang L, Zalewski A, Liu Y, Mazurek T, Cowan S, Martin JL, et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003;108:472–478.
49. Fujita K, Nishizawa H, Funahashi T, Shimomura I, Shimabukuro M. Systemic oxidative stress is associated with visceral fat accumulation and the metabolic syndrome. *Circ J.* 2006;70(11):1437-1442.
50. Lacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2005;2(10):536-543.
51. Ding J, Kritchevsky SB, Harris TB, Burke GL, Detrano RC, Szklo M, et al: The association of pericardial fat with calcified coronary plaque. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:1914–1919.
52. Wheeler GL, Shi R, Beck SR, Langefeld CD, Lenchik L, Wagenknecht LE, et al. Pericardial and visceral adipose tissues measured volumetrically with computed tomography are highly associated in type 2 diabetic families. *Invest Radiol* 2005;40:97–101.
53. Taguchi R, Takasu J, Itani Y, Yamamoto R, Yokoyama K, Watanabe S, et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:203–209.
54. Gorter PM, de Vos AM, van der Graaf Y, Stella PR, Doevendans PA, Meijjs MF, et al. Relation of epicardial and peri-coronary fat to coronary atherosclerosis and coronary artery calcium in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;102:380–385.
55. Batal O, Schoenhagen P, Shao M, Ayyad AE, Van Wagoner DR, Halliburton SS, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:230–236.

56. Wang T, Liu Q, Liu C, Sun L, Li D, Liu A, et al. Correlation of echocardiographic epicardial fat thickness with severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography* 2014;31:1177–1181.
57. Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 15; 94(8):1084-1087.
58. Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88. 5163-5168.
59. Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, Corsi MM, Morricone L, Ambrosi B. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol.* 2006
60. Kessels K., Cramer M.J., Veldhuis B. Epicardial adipose tissue imaged by magnetic resonance imaging: an important risk marker of cardiovascular disease. *Heart* 2006;92. 262.
61. Iacobellis G. Imaging of visceral adipose tissue: an emerging diagnostic tool and therapeutic target. *Curr Drug Targets Cardiovasc Hematol Dis* 2005;5: 345-353.
62. Gerschman R, Gilbert D, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. “Oxygen poisoning and x-irradiation—A mechanism in common.”, *Science*, 1954;119:623–626.
63. Gaté L, Paul J, Ba GN, Tew KD, Tapiero H. “Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants.”, *Biomed. Pharmacother*, 1999;53:169–180.
64. Cadenas E, Davies KJA, “Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging.”, *Free Radic Biol Med*, 2000;29:222–230.
65. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem. Biol. Interact*, 2006;160:1–40.
66. Sies H. Biochemistry of oxidative stress. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1986;25:1058–1071.

67. Kovacic P, Jacintho JD, Mechanisms of carcinogenesis: Focus on oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem*, 2001;8,:773–796.
68. Valko M, Morris H, Cronin MTD, (), “Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 2005;12:1161–1208.
69. Devlin MT, *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. ROS, (New York, Wiley-Liss Inc. Publication, 2002)1071.
70. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Antelli A, et al. Hydroxyl radical generation, levels of tumor necrosis factor-alpha, and progression to heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2000–2008.
71. Stocker R, “Dietary and pharmacological antioxidants in atherosclerosis.”, *Curr Opin Lipidol*, 1999;10:589–597.
72. Halliwell, B.: Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995;49:1341-1348.
73. Halliwell B, Cross CE, “Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress.”, *Environ Health Perspect*, 1994;10:5–12.
74. Davies KJ, (), “Oxidative stress: the paradox of aerobic life.”, *Biochem Soc Symp*, 1995;61:1–31.
75. K.K. Griendling, R.W. Alexander, Oxidative stress and cardiovascular disease, *Circulation* 1997;96:3264–3265.
76. D.B. Sawyer, Oxidative stress in heart failure: what are we missing? *Am. J. Med. Sci.* 2011;342:120–124.
77. McMurray J, McLay J, Chopra M, Bridges A, Belch JJF. Evidence for enhanced free radical activity in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am. J. Cardiol*. 1990;65:1261-1262.
78. Belch JJF, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br. Heart J*. 1991;65:245-248.
79. McMurray J, Chopra M, Abdullah I, Smith WE, Dargie HJ. Evidence of oxidative stress in chronic heart failure in humans. *Eur. Heart J*. 1993;14:1493-1498.

80. Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, et al., Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002;39:957–962.
81. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.* 1994;74:1141-1148.
82. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part II. Animal and human studies. *Circulation* 2003;108:2034-2040
83. Diaz-Velez CR, Garcia-Castineiras S, Mendoza-Ramos E, Hernandez-Lopez E. Increased malondialdehyde in peripheral blood of patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.* 1996;131:146-152.
84. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am. Heart J.* 1998;135:115-120.
85. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M, Mizuno Y, Nishiyama K, Tsunoda R, et al. The plasma level of dehydroepiandrosterone sulfate are decreased in patients with chronic heart failure in proportion to the severity. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2000;85:1834-1840.
86. Yucel D, Aydoğdu S, Şeneş M, Topkaya BÇ, Nebioğlu S, Evidence of increased oxidative stress in patients with dilated cardiomyopathy. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2002;62:463-468
87. Arai, M., Alpert, N. R., MacLennan, D. H., Barton, P., & Periasamy, M. Alterations in sarcoplasmic reticulum gene expression in human heart failure. A possible mechanism for alterations in systolic and diastolic properties of the failing myocardium. *Circulation Research*, :72;463–469.
88. Hill, M. F., & Singal, P. K. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *American Journal of Pathology*, 1996;148:291–300.
89. Iacobellis G, Willens HJ: Echocardiographic epicardial fat: A review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311–1319.

90. Demir B, Demir E, Acıksarı G, Uygun T, Utku İK, Gedikbasi A, et al. The Association between the Epicardial Adipose Tissue Thickness and Oxidative stress Parameters in Isolated Metabolic Syndrome Patients: A Multimarker Approach. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:954045.
91. Demir B, Cengiz H, Ungan I, Gedikbasi A, Karakoç G, Demir E, et al. The relationship between epicardial adipose tissue thickness and oxidative stress parameters in patients with isolated polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jul;31(7):531-5.
92. Aydogdu A, Karakas EY, Erkus E, Altıparmak İH, Savık E, Ulas T, et al. Epicardial fat thickness and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroidism. *Arch Med Sci.* 2017 Mar 1;13(2):383-389.



7. EKLER

EK 1. ETİK KURUL KARARI



T.C.
ERZİNCAN ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Kurul Başkanlığı



E-İmzalıdır

Sayı : 33216249-604.01.02-E.20295
Konu : Klinik Etik Kurul Kararı

16/05/2016

Sayın Arş. Gör. Gökhan CEYHUN
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Elemanı

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 11.05.2016 tarih ve 3 sayılı oturumunda alınan 3/02 sayılı kararı aşağıya çıkarılmıştır.
Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Vahdet GÜL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Karar 3/02 Üniversitemiz Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Elemanı Arş. Gör. Gökhan CEYHUN'a ait "*Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Oksidatif Stres Düzeyiyle Yağ Doku Kalınlığı Arasındaki İlişki*" konulu çalışmasının görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen öğretim elemanının değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna oy birliğiyle karar verildi.

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Vahdet GUL tarafından 16.05.2016 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <http://evrakdogrulama.erzincan.edu.tr> linkinden 260E1F31X6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Adres : Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı ERZİNCAN
Telefon : 0 (446) 226 18 18-31037 **Ayrıntılı Bilgi İçin:** S.GÜL(Dahili: 31037)
Belge Geçer : 0 (446) 226 18 19