

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE OKSİDATİF
STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ramazan ASOĞLU
Uzmanlık Tezi

Danışman
Doç. Dr. Yusuf SEZEN

Şanlıurfa
2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE OKSİDATİF
STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ramazan ASOĞLU
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yusuf SEZEN

Bu tez, Harran üniversitesi Araştırma Fonu Saymanlığı tarafından 12017 Proje numarası ile desteklenmiştir

Şanlıurfa
2013

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam ve tez danıőmanım Doç. Dr. Yusuf Sezen'e, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Recep Demirbağ' a, Doç. Dr. Ali Yıldız' a, Doç. Dr. Asuman Biçer Yeőilay' a, Doç. Dr. Ünal Güntekin'e ve Yrd. Doç. Dr. Zekeriya Kaya' ya uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıőtıđım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım, hemőireler ve personellere, her zaman her koşulda yanımda olduklarını hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan sevgili annem ve babama, ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Ramazan Asoğlu

İÇİNDEKİLER

SAYFA

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	vi
Tablo Dizini	vii
Şekil ve Grafik Dizini	viii
Özet	ix
Abstract	x
1.Giriş ve Amaç	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1.Tanım	2
2.2.Epidemiyoloji	3
2.3.Tanımlayıcı Terimler	3
2.3.1.Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	3
2.3.2.Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	3
2.3.3.Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	4
2.3.4.Öne doğru ve geriye doğru kalp yetersizliği	4
2.3.5.Sol ve sağ kalp yetersizliği	5
2.4.Etyoloji	5
2.5.Patofizyoloji	6
2.6.KY Sınıflandırılması ve Fonksiyonel kapasite	6
2.7.KY Tanı Yöntemleri	8
2.7.1.Öykü ve Fizik Muayene	8
2.7.2.Elektrokardiyografi	9
2.7.3.Telekardiyografi	9
2.7.4.Laboratuar testleri	9
2.7.4.1.Natriüretik peptitler	10

2.7.4.2.Troponinler	10
2.7.5.Ekokardiyografi	10
2.7.5.1.Ekokardiyografi ile sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi	10
2.7.5.2.Ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi	11
2.7.6.Girişimsel tanı yöntemleri	13
2.8.Oksidatif Stres	14
2.8.1.Reaktif Oksijen Türleri	14
2.8.1.1.Süperoksit Radikali	14
2.8.1.2.Hidrojen Peroksit	15
2.8.1.3.Hidroksil radikali	15
2.8.1.4.Reaktif azot-oksijen türleri	15
2.8.1.5.Hipokloröz asit (HOCl)	15
2.8.2.Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri	16
2.8.2.1.Lipitler Üzerine Etkileri	16
2.8.2.2.Proteinler Üzerine Etkileri	16
2.8.2.3.Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	16
2.8.3.Antioksidan Savunma	17
2.8.3.1.Süperoksit Dismutaz	17
2.8.3.2.Katalaz	17
2.8.3.3.Glutatyon, Glutatyon Peroksidaz, Glutatyon Transferaz, Glutatyon Redüktaz	18
2.8.3.4.E Vitamini	18
2.8.3.5.C Vitamini	18
2.8.3.6.β-Karoten	18
2.8.3.7.Flavonoidler	18
2.8.3.8.Diğer Antioksidanlar	19
2.8.4.Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres	19
2.8.4.1.Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri	19
2.8.4.1.1.Endotel disfonksiyonu	19
2.8.4.1.2.Ateroskleroz	19
2.8.4.1.3.Hipertansiyon	20
2.8.4.1.4.Kalp yetersizliği	20
2.8.4.1.5.Reperfüzyon hasarı	21

2.9.KY'nin Tedavisi	21
2.9.1. Hastane Dışı Tedavi	22
2.9.2. Hastane İçi Tedavi	23
2.9.2.1. İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar	23
2.9.2.2. İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar	23
3.Materyal ve Metot	24
4.Bulgular	27
5.Tartışma	32
6.Kaynaklar	36

KISALTMALAR

AA	:	Aldosteron Antagonistleri
ADE	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADEİ	:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AF	:	Atriyal Fibrilasyon
ARB	:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ATP	:	Adenozin Trifosfat
BB	:	Beta-Bloker
BNP	:	Beyin Natriüretik Peptid
DM	:	Diabetes Mellitus
DNA	:	Deoksiribonükleotik Asit
EF	:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	:	Elektrokardiyografi
GSH	:	Glutatyon
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOCL	:	Hipokloröz Asit
H₂O₂	:	Hidrojen Peroksit
HOCl	:	Hipokloröz asit
HT	:	Hipertansiyon
ICAM-1	:	Hücreler Arası Adhezyon Molekülü-1
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KMP	:	Kardiyomiyopati
KY	:	Kalp Yetersizliği
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LOOH	:	Lipit hidroperoksit

MCP-1:	Monosit Kemotaktik Protein-1
MI :	Miyokart Enfarktüsü
MMP :	Matriks Metalloproteinaz
NADH:	Redükte Nikotinamid Dinükleotid
NO :	Nitrik oksit
NO₂ :	Azot Dioksit
NO₂⁺ :	Nitronyum İyonu
NYHA:	New York Kalp Cemiyeti
NT-BNP:	N Terminal Beyin Natriüretik Peptit
OH :	Hidroksil
ONOO :	Peroksinitrit
OSİ :	Oksidatif Stres İndeksi
O₂ :	Tekil oksijen
PND :	Paroksizmal Nokturnal Dispne
RAAS :	Renin Anjiyotensin Aldosterone sistemi
SOD :	Süperoksit Dismutaz
SV :	Sol Ventrikül
TAS :	Total Antioksidan Kapasite
TOS :	Total Oksidan Status
TG :	Trigliserit
TK :	Total Kolesterol
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Ejeksiyon Fraksiyonu düşük ve korunmuş kalp yetersizliği tanı kriterleri

Tablo 2. Sistolik ve Diyastolik kalp yetersizliği ayrımı.

Tablo 3. Kalp yetersizliğinin sık görülen sebepleri

Tablo 4. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

Tablo 6. Bazı reaktif oksijen türleri

Tablo 7. Antioksidanlar

Tablo 8. Hastalara ait demografik, laboratuvar ve oksidatif parametre verileri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar

Tablo 9. Sistolik kalp yetersizliği olan gruba ait iskemik ve noniskemik kalp yetersizliği hastalarında oksidatif parametreler

Tablo 10. Oksidatif parametreler ile yapılan Pearson Korelasyon ve Lineer Regresyon analizi sonuçları

ŞEKİL VE GRAFİKLER

Grafik 1. Gruplar arasında oksidatif stres: a) TAS, b) TOS ve c) OSI

Grafik 2. Sistolik kalp yetersizliği alt grupları arasında oksidatif stres: a) TAS, b) TOS ve c) OSI

ÖZET

KRONİK KALP YETERSİZLİĞİNDE OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Ramazan ASOĞLU

Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Kalp yetersizliğinde (KY) oksidatif parametrelerin değiştiği bilinmektedir. Total antioksidan seviye (TAS) ilgili veri olsa da total oksidatif durumu yansıtmaya adına total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) nasıl değiştiği ile ilgili literatürde veri yoktur. Bu çalışmada amaç TAS, TOS ve OSİ'nin kronik kompanse KY'de nasıl değiştiğini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Polikliniğimizde kronik KY nedeni ile takip edilen hastalar arasından ardışık hastalar ve gönüllü hasta yakınları çalışmaya alındı. 73 sistolik KY (Grup I: %69,3 E; ort. yaş 57,9±14,2 yıl), 50 diyastolik KY hastası (Grup II: %52,3 E; ort yaş: 56,96±9,20 yıl) alındı. Kontrol grubu (Grup III: %69,3 E; ort. yaş 57,9±14,2 yıl) olarak ta 37 sağlıklı gönüllü hasta yakını olgu alındı. Gruplardan alınan açlık venöz kan örneklerinden çalışma sonunda TAS, TOS ölçüldü. OSİ, TOS TAS'a oranlanarak bulundu. İstatistiksel analizler SPSS 11,5 istatistik programı ile değerlendirildi. P<0,05'in altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular: TAS yönünden gruplar değerlendirildiğinde en yüksek değer grup I'de olduğu en düşük değer ise Grup II'de olduğu gözlemlendi. Gruplar arasında anlamlı fark vardı (p<0,05) ve bu fark esas olarak grup I'den kaynaklanıyordu. En yüksek TOS değeri grup II'de en düşük ise kontrol grubunda izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark olup (p<0,05) bu farkın ana sebebi diyastolik KY grubu idi. OSİ en yüksek grup II'de en düşük grup I'de izlendi (p<0,05). Alt grup analizleri bu farkın tüm gruplardan kaynaklandığını gösterdi. Korelasyon ve regresyon analizinde TAS, TOS ve OSİ ile bağımsız ilişki gösteren tek parametrenin ejeksiyon fraksiyonu olduğu görüldü.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda en yüksek oksidatif stresin diyastolik KY grubunda olduğu gösterilmiş olup bu sonuç hastalarda oksidatif stresi azaltan ilaçların olmaması, ya da antioksidan parametreleri artırıcı bir ilacın olmamasına bağlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetersizliği, oksidatif stres

ABSTRACT

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS

IN CHRONIC HEART FAILURE

Ramazan ASOGLU,MD

Specialty Thesis, Department of Cardiology

Objectives: Various oxidative stress parameters are known to alter in heart failure (HF). There were data about total antioxidant capacity (TAC) in the literature with the lack of data about total oxidative status and oxidative stress index. In this study we aimed to investigate the levels of TAS, TOS and OSI in patients with heart failure.

Materials and Methods: Voluntary patients with chronic heart failure who admitted to Harran University School of Medicine Cardiology outpatient clinic were enrolled as chronic compensated heart failure group and the relatives of the patients were enrolled as control group to the study. 73 systolic HF patients (Group I 69, 3 % male, with the mean age 57.9 ± 14.2 years), 50 patients with diastolic heart failure (Group II: 52.3% male, with the mean age 56.96 ± 9.20 years) were enrolled. 37 healthy volunteers (Group III 69, 3 % male, and 30.7% female with the mean age 57.9 ± 14.2) were enrolled. Fasting venous blood samples were obtained from subjects and TAS and TOS levels were measured at the end of the study.

Results: When the groups were compared in terms of TAS; maximum value was found in group I and the minimum value was found in Group II. There was significant difference between the groups ($p < 0.05$) and this difference was mainly due to group I. The highest value of TOS was observed in group II and the lowest in control group. There was significant difference between the groups ($p < 0.05$) and that difference arised from group II. The maximum OSI levels were observed in group II and the minimum was found in group I ($p < 0.05$). Subgroup analyzes showed that significant difference was pursuit among all groups. Correlation and regression analysis revealed that TAS, TOS and OSI levels were associated with ejection fraction independently.

Conclusion: The results of our study revealed that oxidative stress of diastolic heart failure group was statistically significant increased than other groups; this difference might be due to lack of drugs that reduce the oxidative stress or increase the antioxidant parameters in these patients.

Key words: Heart Failure, Oxidative stress.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalbin vücudun metabolik gereksinimlerini karşılamaya yetecek kadar kanı dokulara pompalayamadığı veya bu işi ancak artmış kardiyak doluş basınçları ile gerçekleştirebilmesidir. Sonuçta nörohormonal aktivite artışı ve çeşitli organ fonksiyon bozukluğu ile karakterize, kronik ve ilerleyici bir klinik sendromdur. Miyokardiyal, valvüler, perikardiyal ya da nonkardiyak patolojiler sonucu meydana gelir. KY, başta renal, pulmoner, endokrinolojik ve iskelet kası sistemlerine ait olmak üzere, birçok organ sisteminin patofizyolojisini değiştirir. KY kronik bir süreç olup akut alevlenmeleri olan, hayat kalitesini bozan ve mortalitesi yüksek bir durumdur. Hastalar hastaneye çabuk yorulma, dispne, ayaklarda şişlik gibi şikâyetlerle başvururlar. Klinik bulgular telekardiyografi, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve biyokimyasal parametreler hastanın tanısı, tedavisi ve sağkalım hakkında önemli bilgiler verir.

Pek çok kalp hastalığında oksidatif stresin yeri bilinmektedir. KY'de çeşitli oksidan parametrelerin değiştini literatürdeki çalışmalardan görmekteyiz. İdiopatik dilate kardiyomyopati (KMP) hastalarında da oksidatif parametrelerin değiştini gösterilmiştir. Total antioksidan seviye (TAS) azalmakta idi. Total oksidatif seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) nasıl değiştini, KY alt gruplarında farklılık olup olmadığına dair çalışma da yoktur. Bu çalışmada amacımız KY hastalarında TAS, TOS ve OSİ'nin nasıl değiştini araştırmaktı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan veya ancak artmış dolum basınçları altında bu ihtiyaçları karşılayabilmesi ile seyreden, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanabilir (1). KY'ni tanımlamak için kullanılan temel terminoloji tarihseldir ve sol ventrikül (SV) ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçümüne dayanır (1). EF atım hacminin (diyastol sonu hacimden sistol sonu hacmin çıkarılması) diyastol sonu hacmine bölünmesi ile elde edilir (1).

SV kasılma ve boşalma işlevleri azalmış (sistolik işlev bozukluğu gibi) olan hastalarda, diyastol sonu hacimdeki artış nedeniyle (SV genişlemesi nedeniyle daha büyük bir hacmin küçük bir kısmının atılmasına bağlı olarak) atım hacmi korunabilir. Sistolik işlev bozukluğu ciddiyeti arttıkça EF normale göre azalır ve genellikle diyastol sonu ve sistol sonu hacimleri artar (2,3). (Tablo 1.)

Tablo 1. Ejeksiyon Fraksiyonu düşük ve korunmuş kalp yetersizliği tanı kriterleri.

Düşük EF- KY tanısı için üç koşulun karşılanmış olması gerekir:
1. Tipik kalp yetersizliği belirtileri
2. Tipik kalp yetersizliği bulguları
3. Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Korunmuş EF-KY tanısı için dört koşulun karşılanmış olması gerekir:
1. Tipik KY belirtileri
2. Tipik KY bulguları
3. Normal veya hafifçe azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve dilate olmayan sol ventrikül
4. İlişkili yapısal kalp hastalığı (sol ventrikül hipertrofisi/sol atriyum genişletmesi) ve/veya diyastolik işlev bozukluğu

Bir süredir KY olan hastalar sıklıkla 'kronik KY' olarak tanımlanır. Belirti ve bulguları tedavi ile en az bir aydır kontrol altında olan hastalar için 'kararlı' (*stabil*) terimi kullanılmaktadır. Eğer kronik kararlı KY'de akut semptomlar gelişirse, hasta 'dekompanse'

olarak tanımlanabilir ve bu durum hastaneye başvuruyu gerektirecek şekilde 'akut KY' olarak gelişebilir (4-6).

2.2. Epidemiyoloji

KY prevalansı % 2 ile 3 arasında değişmekte ve yaşla artarak 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir. Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın sebep olan koroner kalp hastalığının (KAH) erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir. Günümüzde erken tanı ve uygun tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, KY mortalite ve morbidite oranları halen yüksek seyretmektedir (7). Yüksek oranların ana nedenlerinden birisi de artan yaş ortalamaları ve buna bağlı olarak artan KY sebepleridir.

2.3. Tanımlayıcı Terimler

2.3.1. Akut ve Kronik KY

Akut KY, genellikle yeni başlayan nefes darlığı veya kronik KY'nin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyon bulguları ile pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut KY'nin klinik formları: akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek outputlu KY ve sağ KY'dir. Kronik KY bulunan hastalarda KY'nin ağırlaşması (dekompansasyon), hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur ve tüm akut KY olgularının %80'ini oluşturur. Akut KY'nin yaklaşık % 20'si akut denova (yeni gelişen) KY olarak tanımlanır ki akut miyokardit, akut miyokart enfarktüsü (MI), çeşitli aritmiler, tamponat vs. bu grupta yer alır (3).

2.3.2. Sistolik ve Diyastolik KY

Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı perifere pompalayamaması diyastolik KY, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı perifere pompalayamaması sistolik KY olarak tanımlanır. Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve/veya bulguları vardır ve SV EF %40'ın üzerindedir (8). Sistolik ve diyastolik KY ayırımı Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sistolik ve Diyastolik kalp yetersizliği ayırımı.

Sistolik kalp yetersizliği	Diastolik kalp yetersizliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük sol ventrikül kavitesi
Normal sistolik kan basıncı	Konsantrik SV hipertrofisi
Geniş bir yaş grubu, Erkeklerde daha sık	Sistemik hipertansiyon
S3 galosu	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
Ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik bozukluklar	S4 galosu
Tam oturmuş bir tedavi	Çeşitli ekokardiyografi ölçümleri ile diyastolik bozukluklar
Prognoz kötü	Tam kesinleşmemiş bir tedavi
Miyokart iskemisinin rolü seçilmiş vakalarda önemli	Prognoz o kadar kötü değil
	Miyokart iskemisi sık

2.3.3. Yüksek debili ve düşük debili kalp yetersizliği

KY olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferel hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Tersine anemi, hipertiroidi, gebelik, kemiğin Paget Hastalığı, arterovenöz fistül gibi hiperkinetik dolaşım ile ilişkili durumlarda seyrek de olsa yüksek debili KY oluşabilir (9).

2.3.4. Öne doğru ve geriye doğru kalp yetersizliği

Kalp debisinin azalması sonucu organ perfüzyonunun bozulması öne doğru KY, ventriküllerin diyastolik doluş basınçlarının artmasıyla sistemik ve pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY gelişir. Sol KY geriye doğru basınç artışı ile sağ KY gelişimine yol açar. Sıklıkla her iki durum da bir arada bulunur (9).

2.3.5. Sol ve sağ kalp yetersizliği

KY esas olarak sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir, ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılır. Sağ KY'nin en sık sebebi de sol KY'dir. İzole sağ KY majör pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pulmoner stenoza, pulmoner ve triküspit yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ KY ön plandadır (10).

2.4. Etiyoloji

Etiyolojik ve presipitan faktörler ile diğer hastalıkların varlığı takip, tedavi ve prognoz açısından önemlidir ve tüm KY hastalarında araştırılmalıdır. Kalp işlevi sadece sınırlı yollardan etkilenebilir. Kalpte en önemli işlevsel bozukluk sebepleri, kalp kasında hasar ya da kayıplar, akut ya da kronik iskemi, hipertansiyonla damar direncinde artış ya da atriyal fibrilasyon (AF) gibi bir taşiaritminin gelişmesidir. KAH en yaygın miyokart hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde KY kliniğini başlatıcı nedendir (11,12). Hastaların%10'unda kapak hastalığı, %10' unda da kardiyomiyopati vardır. Yaygın KY sebepleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Kalp yetersizliğinin sık sebepleri

Sık (%95)	Nadir (%5)
İskemik kalp hastalıkları (%40)	Miyokardit, HIV ve diğer enfektif hastalıklar
Kardiyomiyopatiler (%32)	Bağ dokusu hastalıkları
Valvüler (%12)	Amiloidoz ve diğer infiltratif hastalıklar
Hipertansiyon (%11)	Aritmiler
	Endokrin sebepler
	Toksik sebepler
	Böbrek hastalıkları
	Konjenital kalp hastalıkları Diğerleri.
	Diğerleri.

2.5. Patofizyoloji

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının çarpımından oluşur. Atım hacmi ise önyük, miyokart kontraktilitesi ve ardyük tarafından belirlenir. Önyük (preload), miyokart liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır. Ardyük (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basınç olup, SV duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Önyük, kalbin ileri doğru atmak zorunda olduğu, diyastol sonu volüm olarak tanımlanabilir. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini arttıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı artacak ve bu artış birbirlerine tutunmayı zayıflatacak sonuçta kasılma gücünü azalacaktır (9).

Miyokart kontraktilitesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer.

Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma ("remodelling")

İlk iki mekanizma akut evrede aktive olarak kalbin pompalama işlevini nispeten devam ettirirken, "remodelling" haftalar veya aylar içinde yavaş gelişir ve kalbin hemodinamik yüke uzun dönemde uyumunda önemli rol oynar. Kompansatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirebilmek ve kan akımının redistürbasyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokart kütesini, kalp çaplarını artırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progresif olarak azalır ve KY kötüleşir (9,10).

2.6. KY Sınıflandırılması ve Fonksiyonel kapasite

KY prognozunda ve hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmede kullanılan Newyork Kalp Birliği (NYHA) sınıflandırması, hastanın hikayesine göre kullanılan bir sınıflamadır (Tablo 4). Sınıf I den IV'e ilerledikçe hastalığın prognozu ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri kötüleşmektedir (9).

Tablo 4. New York Kalp Birliği fonksiyonel sınıflaması ve spesifik aktivite skalası

Sınıf	Tarif	Enerji ihtiyacı ve aktiviteler
Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır	Hastalar <7 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar
	Sıradan bir fiziksel aktivite ile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır	Basketbol,kayak,hentbol, 5 mph yürüme gibi
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır.	Hastalar <5 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar
	Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir.	Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme
	Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar 5-7 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır.	Hastalar <2 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar
	Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir.	Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2.5 mph yürüme
	Ancak fiziksel bir aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar 2-5 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır.	Hastalar <2 metabolik equivalents (METS) enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar
	Kalp yetersizliği semptomları dinlenme halinde de mevcuttur.	Hastalar sınıf III KY'nde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremezler

Tablo 5. Kalp yetersizliğinde belirti ve bulgular

Belirtiler	Bulgular
Tipik	Daha özgül
Nefes darlığı	Jüğüle basıncında artış
Ortopne	Hepatojugüler reflü
Paroksizmal noktürnal dispne	Üçüncü kalp sesi (Gallop ritmi)
Egzersiz toleransında azalma	Kalp tepe vuruşunun sola kayması
Halsizlik, yorgunluk, egzersiz sonrası toparlanma süresinin uzaması	Kalp seslerinde üfürüm
Ayak bileği şişliği	
Daha az tipik	Daha az özgül
Hışıltı (wheezing)	Akciğerde krepatasyon
Gece gelen öksürük	Periferik ödem (ayak bileği, sakral, skrotal)
Kilo artışı (>2kg/hafta)	Akciğerde havalanma azlığı ve akciğer bazallerinde perküsyonda matite alınması (plevral efüzyon)
Kilo kaybı (ileri KY'nde)	
Şişkinlik hissi	Taşıkadi
İştahsızlık	Düzensiz nabız
Konfüzyon (özellikle yaşlılarda)	Taşipne (>solunum/dk)
Depresyon	Hepatomegali
Çarpıntı	Asit
Senkop	Zayıflama (Kaşeksi)

2.7. KY Tanı Yöntemleri

2.7.1. Öykü ve Fizik Muayene

KY tanısı klinik bir tanı olduğundan öykü ve fizik muayene çok önemlidir. KY için spesifik bir semptom olmadığından tanı için hiçbir semptom tek başına yeterli değildir. KY için dispne, ortopne, paroksizmal gece dispnesi, ayak bileği ödemi, halsizlik, çabuk yorulma klasik semptomlardır. Dispne, KY'nin en erken ve en sık ortaya çıkan semptomudur. Başlangıçta eforla gelişen dispne, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak paroksizmal gece dispnesi (PND), ortopne ve sonunda istirahat dispnesi şeklinde kendini gösterir. Nokturi KY'nin erken ve yaygın bir semptomudur. Oligüri gelişmesi terminal evre ve kötü prognozu gösterir. Kalp debisinde azalmaya bağlı olarak iskelet kaslarında perfüzyon yetersizliği sonucunda önceleri eforla daha sonra tablo ağırlaştıkça istirahatte halsizlik ve yorgunluk ortaya çıkabilir. Fizik muayene bulguları KY için spesifik değildir. Sistolik KY'inde S3,

diyastolik KY'de S4, taşikardi, altta yatan hastalığa ait bulgular fizik muayene bulguları saptanabilir. Sol KY'nde akciğerlerde bazallerden başlayan krepitan raller akciğer konjesyonunu yansıtır. Sağ KY geliştiğinde juguler venöz dolgunluk, ödem, asit, konjestif hepatomegali saptanabilir. İleri KY'nde kardiyak kaşeksi gelişebilir ki prognozu kötüdür (9,10,13). Tablo 5'te KY'de sık görülen semptom ve bulgular özetlenmiştir.

2.7.2. Elektrokardiyografi

KY'de elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler sık görülür ve tamamen normal EKG SV sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlamaktadır (14). Geçirilmiş miyokart infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokart iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, SV hipertrofisi, nonspesifik ST segment ve T dalga değişiklikleri, dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri, AF ve ventriküler ekstra atımlar gibi aritmiler KY hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (15).

2.7.3. Telekardiyografi

KY'de telekardiyografi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biri olup klinik bulgular ve EKG anormallikleri ile birleştirildiğinde tanısal değer taşır (16).

2.7.4. Laboratuvar testleri

KY şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde tam kan sayımı, serum elektrolitleri, serum üre ve kreatinini, tahmini glomerül filtrasyon hızı, açlık kan glukozu, karaciğer fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri ve idrar incelemesi rutin önerilen testler arasında yer alır (17). Kalp yetmezliğinde aşırı kullanılan diüretik, ADEİ'leri ve bazen potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir (18). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanması açısından faydalıdır. Karaciğer enzim yüksekliği, artmış hepatik konjesyona bağlı olabilir (1,18).

2.7.4.1. Natriüretik peptitler

Natriüretik peptitlerin plazma konsantrasyonları, KY tanısında ve kronik KY hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir (1). Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif prediktif değeri yüksektir ve semptomlardan KY'nin sorumlu olma olasılığını azaltır. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptit düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili olabilir. Kalp yetmezliği tanı ve tedavisinde B tipi natriüretik peptit (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) kullanılabilir. NT-proBNP plazma seviyeleri BNP ile benzerken ani kardiyak fonksiyon bozukluğunda NT-proBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır (19,20).

2.7.4.2. Troponinler

Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder. Miyosit hasarındaki başlıca faktörler aşırı sempatik aktivite, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu, anormal miyosit kalsiyum yükü, enflamatuar sitokinler, nitrik oksit, oksidatif ve mekanik stres yer alır. Şiddetli KY'nde akut koroner sendroma bağlı miyokart iskemisi kanıtı bulunmasa da hastalardaki KY'de kompensasyon atakları sırasında kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. KY'nde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptitlerde artış da eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesi kabul edilir (21).

2.7.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntem olup kalp anatomisi, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları konularında kapsamlı bilgiler verir. KY ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde EF, SV çapları ve duvar kalınlıkları ile kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ilave olarak KY etiyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir (17,18).

2.7.5.1. Ekokardiyografi ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

En doğru ve standart yöntem kalp kateterizasyonu olsa da invazif oluşu, her hastaya uygulanamaması ve hasta takibinde tekrarlanılamaması kullanımını kısıtlamaktadır. Sistolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde 2D, M mode, Doku Dopler ve TDI görüntüleri gibi

ekokardiyografik teknikler kullanılır. M-Mod Ekokardiyografi ile Ejeksiyon Fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FK), ortalama dairesel lif kısalma hızı (Vcf): $LVDd-LVSd / LVDd \times ET$, EPSS: E-IVS uzaklığı kullanılan yöntemler arasındadır. Ancak EF dışındakiler pratik ve sık kullanılan yöntemler değildir.

$EF = \frac{LVDd^2 - LVSd^2}{LVDd^2} \times 100$ (Sol ventrikül geometrisi normal olmak ve bölgesel duvar hareket kusuru olmamak koşulu ile)

%50-70 normal SV

%40-50 hafif deprese SV

%30-40 orta derecede deprese SV

<%30 ağır deprese SV

LV Dp/Dt PV Dopler ile bakılan bir parametre olup mitral regürjitasyon akımı üzerinde SV fonksiyonları hakkında bilgi verir ancak klinik pratikte sık kullanılmaz.

Miyokardiyal Perfüzyon indeksi klinik pratikte sık kullanılmayan bir sşistolik fonksiyon göstergesi olup isovolumetrik kasılma süresi (IVCT), isovolumetrik gevşeme süresi (IVRT) ve ejeksiyon süresi (ET) kullanılarak hesaplanır. $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$ formülü ile hesaplanır.

2.7.5.2.Ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Doluş basınçlarını ölçmek için en doğru ve standart yöntem kalp kateterizasyonu olmasına karşın invazif oluşu, her hastaya uygulanamaması ve hasta takibinde tekrarlanılamaması kullanımını kısıtlamaktadır. Ekokardiyografi, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde tanı ve tedavi takibinde yaygın olarak kabul gören güvenilir, tekrarlanabilir ve ucuz noninvazif bir yöntemdir. Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde transmitral ve pulmoner ven PW Doppler akımları, renkli M-Mod Doppler ekokardiyografi, akustik kuantifikasyon, "color" kinesis, doku Doppler ekokardiyografi, miyokardiyal hız gradienti ve miyokardiyal strain görüntüleme gibi ekokardiyografik teknikler kullanılır (22-24).

Transmitral PW Doppler akımının analizinde diyastolik doluşun dört klasik safhası belirlenmiştir (24).

- 1- İzovolümetrik relaksasyon peryodu
- 2- Hızlı doluş peryodu
- 3- Diastasis peryodu
- 4- Atriyal kontraksiyon periyodu

Transmitral PW Doppler ile Diyastolik fonksiyonları gösteren 4 değişik doluş paterni tanımlanmıştır.

- 1- Normal patern olup Sol ventrikül relaksasyon hızı, kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. ($E/A > 1$, $DT < 220$ msn. , $IVRT < 100$ msn) .
- 2- Gecikmiş relaksasyon paterni olup LV gevşeme hızı azalmış ancak kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. ($E/A < 1$, DT ve $IVRT$ uzamıştır) .
- 3- Psödonormalizasyon paterni gevşemedeki uzamaya ilaveten kompliyantta azalma mevcuttur. Sol atriyum basıncı daha da yükselir ($E/A > 1$, DT 150-200 msn, $IVRT < 100$ msn) .
- 4- Restriktif patern gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada artmış miyokart sertliği (stiffness) belirgin olmaktadır ($E/A > 2$, $DT < 150$, $IVRT < 60$ msn) .

Pulmoner ven Doppler akım analizinde üç dalga formu görülür (24).

- 1-Sistolik ileriye doğru S dalgası
- 2-Diyastolik ileriye doğru D dalgası
- 3- Atriyum kasılması ve geriye doğru oluşan AR dalgası görülür.

Pulmoner ven Doppler akım analizinde diyastolik fonksiyonu gösteren dört değişik doluş paterni tanımlanmıştır (24).

- 1- Normal paternde $S/D > 1$, $AR < 35$ cm/sn.
- 2-Geçikmiş relaksasyonda $S/D > 1$, $AR < 35$ cm/sn
- 3-Psödonormalizasyon da $S/D < 1$, $AR > 35$ cm/sn
- 4- Restiktif paternde $S/D < 1$, $AR > 25$ cm/sn olarak saptanır.

Normal bir doku Doppler spektral analizinde üç dalga tanımlanmıştır.

- 1- Ventrikül merkezine yönelmiş sistolik dalga (Sm)
- 2- Merkezden uzaklaşan erken negatif diyastolik dalga (Em)
- 3- Merkezden uzaklaşan geç diyastolik dalga (Am). Sol ventrikül gevşeme bozukluğu bulunan olgularda Am dalga hızı artmakta Em dalga hızı azalmakta Em dalga DT ve IVRT

uzamakta. $E_m / A_m < 1$ olmaktadır. Doku Doppler ekokardiyografi ile saptanan diyastolik hızları kısmen de olsa preload değışikliklerinden de etkilendiği bildirilmiştir (24).

Renkli M-mod Doppler bir PW Doppler tekniği olup M-mod kursoru transmitral akıma paralel olarak yerleştirilerek mitral orifisinden sol ventrikul apeksine doğru çeşitli seviyelerde PW Doppler verileri aynı anda yazdırılır. Bu teknik ile ölçülen sol ventrikul (SV) erken doluş akımının kavite içinde yayılım hızı (color M-mod flow propagation velocity, FPV SV gevşeme indeksi olarak kullanılır. FPV kısmen preload değışikliklerinden bağımsız bir parametredir. FPV nin doku Doppler değışkenleri ile kullanımı, LV diyastol sonu basıncını belirlemede kullanılabilir. FPV normal değeri >45 cm/sn dir (24).

Akustik kuantifikasyon, dokuların direnci ya da geçirgenliğine bağlı olarak saçılma ve geriye yansıma ultrason yansımalarının video sinyallerine dönüştürülmesi prensibine dayanır. (automatic border detection [ABD]). ABD ile saptanan erken zirve diyastolik (PFRe) ve geç zirve diyastolik (PFRA) hızlar, transmitral erken ve geç hızlar ile iyi bir korelasyon göstermektedir. LV-gevşeme bozukluğunda PFRe/PFRA oranı normal gruptan daha düşük bulunmaktadır. %95 duyarlılık ve %100 özgüllükle, gevşeme bozukluğu olan olguları ayırt edebilir. "Color" kinesis, akustik kuantifikasyon tekniğinden geliştirilmiş bir teknik olup kalp döngüsü boyunca endokardiyal hareketlerin izlenmesi ve renkle kodlanması aracılığı ile SV'nin global ve segmenter diyastolik hareketlerinin büyüklüğu, zamanlaması ve süresi hakkında bilgiler verir. Akustik kuantifikasyon ve "color" kinesis teknikleri, ekojenitesi iyi olmayan ve bölgesel duvar hareket bozukluğu olan olgularda hatalı sonuçlar verebilir (24).

2.7.6. Girişimsel tanı yöntemleri

İskemik nedenle olduğu düşünölen akut dekompanasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi ve gereğinde revaskularizasyon uygulanmalıdır (18). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomiopati düşünölen hastalarda KAH'ın dışlanmasında kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasköler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Nadir bazı miyokart hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden yararlanılabilir. Biyopsi etiyolojisi bilinmeyen ve ventriköler aritmiler veya atriyoventriköler kalp bloğu ile durumu hızla kötöleşen akut ya da fulminan KY hastalarında ya da standart KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünölmesi gerekir (25).

2.8. Oksidatif Stres

2.8.1. Reaktif Oksijen Türleri

Organizmada meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşabilmektedir. Bu radikaller sıklıkla oksijen, azot, karbon ve kükürt kökenlidirler (26). Bununla birlikte organizmada en sık karşılaşılan radikal oksijen kaynaklıdır (27). Kararlı olmaları, zincir tepkimeleri başlatmamaları ve hücre proteinlerine bağlı halde bulunmaları nedeniyle üç değerlikli demir (Fe^{+3}) ve iki değerlikli bakır (Cu^{+2}) gibi geçiş metalleri serbest radikal olarak kabul edilmezler (28).

Oksijen; organizmada adenozin trifosfat (ATP) üretilmesi, oksidasyon tepkimeleri ve detoksifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Ancak bu kimyasal olaylar sırasında oksijen tek elektronlar olarak serbest oksijen radikallerine ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile diğer reaktif oksijen türlerine dönüşebilmektedir. Sonuçta organizmada özellikle hücrelerin lipitleri, proteinleri ve deoksiribonükleik asitlerine (DNA) yönelik zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Reaktif oksijen türleri terimi, gerek serbest oksijen radikallerini gerekse bir kısım radikal olmayan oksijen kaynaklı ürünleri kapsayan bir terimdir (29-32) (Tablo 6).

Tablo 6. Bazı Reaktif oksijen Türleri (33)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (OH^{\bullet})	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Lipit Peroksil (LOO^{\bullet})	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik Oksit (NO^{\bullet})	Lipit hidroperoksit ($LOOH$)
Süperoksit ($O_2^{\bullet-}$)	Peroksinitrit ($ONOO^{\bullet}$)
	Tekil oksijen (1O_2)

2.8.1.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet-}$) oksijenin bir elektron olarak indirgenmesiyle oluşur (26). Mitochondriyal elektron transport sisteminde, oksijenin elektron olarak suya (H_2O) indirgenir. Bu ATP oluşum sürecinde, oksijenin yaklaşık olarak %1-3'ü süperoksit radikale dönüşür (32).

2.8.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2); enzimatik (süperoksit dismutaz enzimi) veya enzimatik olmayan yollardan meydana gelebilmektedir (34). H_2O_2 lipitte çözünebilir olmasından dolayı hücre membranlarından rahatlıkla geçebilme özelliğine sahiptir. Paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. Ancak hidroksil (OH^-) ve hipokloröz asitin ($HOCl$) kaynağı olduğu için reaktif oksijen türleri içinde anılır (26,30).

2.8.1.3. Hidroksil radikali

Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları veya radyasyon maruziyeti sonrasında meydana gelir (26,30,35). Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir (26).

2.8.1.4. Reaktif azot-oksijen türleri

Nitrik oksit ($NO\bullet$) argininden nitrik oksit sentazlar tarafından sentezlenir (36). Lipit zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (37). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşturmaktadır (30, 38).

2.8.1.5. Hipokloröz asit ($HOCl$)

Çeşitli etkenlere karşı savunma amaçlı meydana gelen olaylar ile beraber fagositer hücrelerde aktivasyon meydana gelir. Bu hücreler hızlı ve yoğun miktarda oksijen harcamaları sebebiyle bu duruma “solunum patlaması” adı verilir (29,39). O_2 , H_2O_2 , OH^- , reaktif azot-oksijen türleri ve $HOCl$ radikalleri solunum patlaması sırasında oluşmaktadır. Fagositer hücre aktivasyonu sırasında oluşan bu serbest radikaller savunma sisteminin bir parçası olup, yabancı mikroorganizmalara karşı vücudun korunmasında etkin rol oynarlar (30,39).

2.8.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri

Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenleri oksidatif etkileşim sonucu hücrede harabiyete neden olabilmektedir (40).

2.8.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Lipit peroksidasyonu, hücre organellerinin zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif yıkımıdır. Lipit peroksidasyonu bir kez başladığında zincir tepkimesi şeklinde devam etmekte ve sonuçta zarlardaki normal yapı bozulmakta, hücre harabiyeti giderek artmaktadır (30,31). Hücre membranlarının bütünlüğü lipit peroksidasyonu sonucunda bozulur ve hücre geçirgenliği artar (30,31,40). Hücre içine aşırı kalsiyum girer ve fazla kalsiyum proteazları aktive ederek hücre hasarını artırır. Ayrıca mitokondriyal zar bütünlüğünün bozulmasını daha fazla serbest radikal üretimi ve hasar şiddetinin artması takip eder (30,40).

2.8.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin proteinlere etkisi, proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Lizin, prolin, histidin, metiyonin, arginin ve sistein gibi aminoasitler ve peptid bağları oksidatif harabiyete oldukça duyarlıdır. Oksidatif harabiyet sonucu proteinlerin temel yapısı bozulur, aminoasit yan zincirlerinde hidroksil ve karbonil grupları oluşur ve proteinler parçalanır. Böylece proteinlerin yapı ve fonksiyonu bozulur. Ayrıca proteinlerin proteolize yatkınlığı artar (30, 40, 41).

2.8.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlerin de yapısında hasara yol açabilmektedir. Bu yapısal hasar DNA'da baz değişiklikler ile kendini göstermektedir. Bu değişiklikler başlıca pürin, pirimidin bazları ile deoksiriboz şekerinde parçalanmayı ve DNA zincir kopmalarını kapsar. Oksidatif hasar sonucu DNA ve protein arasında çapraz bağlanma oluşabilir (42-44).

2.8.3. Antioksidan Savunma

Organizmada reaktif oksijen türleri tarafından meydana gelen oksidatif hasarın önlenmesinde, etkili antioksidan savunma sistemi mevcuttur. Antioksidan sistem; enzimleri, yağda ve suda çözünen radikal tutucuları ve metalleri bağlayan proteinleri içerir (27, 40, 45) (Tablo 7).

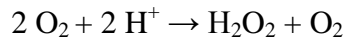
Tablo 7. Antioksidanlar

Enzimler	Radikal	Tutucular	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
	Yağda çözünenler	Suda çözünenler	
Süperoksit dismutaz	E vitamini	C vitamini	Ferritin (Fe)
Katalaz	Beta-karoten	Glutasyon	Transferrin (Fe)
Glutasyon peroksidaz	Bilirubin	Ürik asit	Laktoferrin (Fe)
Glutasyon redüktaz	Ubikinon	Sistein	Albumin (Cu)
Glutasyon S transferaz	Flavonoidler	Mannitol	Seruloplazmin (Cu)
Glu-6-fosfat dehidrogenaz	Melatonin		Miyogloblin (Fe)
	Lipoik asit		

2.8.3.1. Süperoksit Dismutaz

Bu enzim substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (40).

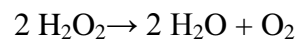
SOD



2.8.3.2. Katalaz

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Esas olarak peroksizomlarda bulunmasına rağmen, az miktarda mitokondri ve sitozolde de bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene parçalanmasında etkilidir (29, 38, 40).

katalaz



2.8.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksitaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz

Glutasyon (GSH) glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptittir. Proteinlerdeki sülfidril gruplarının oksidasyona karşı korunması ve aminoasitlerin hücre içine taşınmasında etkilidir. Glutasyon antioksidan molekül olarak reaksiyonlara doğrudan katılmakla birlikte antioksidan savunmada rol oynayan glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon transferaz gibi enzimlerin fonksiyonları için de gereklidir (40).

2.8.3.4. E Vitamini

E vitamini (α -tokoferol); serbest radikal zincir reaksiyonlarını enzim gereksinimi olmadan sonlandırır. Özellikle lipit peroksil radikallerine tek elektron vererek lipit peroksidasyonunun sonlanmasında ve membran bütünlüğünün korunmasında etkilidir (26,35).

2.8.3.5. C Vitamini

Organizmada askorbik asit, dehidroaskorbik asite okside olmaktadır (46,47). Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki göstermektedir (30) .

Askorbik asit \rightarrow Askorbil radikali + E^-

Askorbil radikali \rightarrow Dehidroaskorbik asit + E^- .

2.8.3.6. β -Karoten

Antioksidan etkisini; singlet oksijeni inaktive etmesi, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girmesi ve lipit peroksidasyonunu önlemesi ile göstermektedir (40,48).

2.8.3.7. Flavonoidler

Süperoksite veya lipit peroksit radikallerine elektron vererek, demir veya bakır gibi metalleri bağlayarak Fenton reaksiyonuna katılmalarını engellemeleri ile antioksidan etki göstermektedirler (30).

2.8.3.8. Diğer Antioksidanlar

Bunlar arasında transferrin, ferritin, haptoglobulin, ürik asit, albumin ve bilirubin sayılmaktadır. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak, seruloplazmin ve albumin bakırı bağlayarak bu metallerin Fenton reaksiyonuna katılmaları engellerler. Hem metalloproteini moleküler oksijen varlığında enzim aracısız olarak otookside olabilmekte ve sonuçta süperoksit oluşabilmektedir. Haptoglobulin hem metalloproteini bağlamakta ve böylece otooksidasyon engellenmektedir. (49).

2.8.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçler ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlarda meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma sonucunda (oksidan/antioksidan denge) oksidatif taraf lehine kayar. Sonuçta pek çok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (50,51).

2.8.4. 1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri

2.8.4.1.1. Endotel disfonksiyonu

Oksidatif stres sonucu etkilenmiş endotel hücreleri tarafından sentezlenen proenflamatuvar moleküller arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sıralanabilir (52). Serbest oksijen radikalleri, NO inaktivasyonu ile vazomotor fonksiyonu etkilerler (53). Endotel kaynaklı büyüme faktörlerinin artışı hücre proliferasyonuna ve apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına neden olur (54).

2.8.4.1.2. Ateroskleroz

Hiperlipidemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara ve yaşlanma gibi ateroskleroz risk faktörleri endotel, düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden serbest oksijen radikallerinin salınımını indükler. Serbest oksijen radikalleri de vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna, adezyon molekülü ekspresyonuna, endotelde apoptoz, düşük

dansiteli lipoprotein oksidasyonu (okside LDL) ve proteolitik matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonuna yol açarak aterogenez sürecine etki ederler (55).

Aterogenezi başlatan olaylarda sorumlu tutulan mekanizmalardan biri de LDL'nin oksidatif modifikasyonudur (56). LDL oksidasyonu serbest radikaller ve bazı enzimler sayesinde başlatılır ve hızlandırılır. LDL oksidasyonunun arter duvarındaki mikro-ortamda, anti-oksidanlar tükendiği zaman meydana geldiği düşünülmektedir (57). Ayrıca insan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır (58).

2.8.4.1.3. Hipertansiyon

Endotel ile ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit) vazodilatör sistem ile vazokonstriktör sistem arasındaki dengenin bozulması hipertansiyona neden olmaktadır. Özellikle serbest oksijen radikali artışına bağlı NO yıkımındaki artış HT'da kritik rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada, HT'ü olan olgularda oksidatif stresin mikrovasküler düzeyde arttığı, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidazın yükseldiği gösterilmiştir (59-62). Hipertansif popülasyonda serum SOD aktivitesinde düşmenin meydana geldiği bilinmektedir (63). Hipertansiyonun neden olduğu böbrek hasarı, kardiyak hipertrofi, inmenin gelişmesinde süperoksit anyonlar rol oynamaktadır (59).

2.8.4.1.4. Kalp Yetersizliği

Deneysel ve klinik çalışmalarda kalp yetersizliğinde ROS üretiminin arttığı gösterilmiştir (64-66). Deneysel çalışmaların çoğunda, çeşitli KY'li hayvan modelleri kullanılmıştır ve bunlarda hipertansiyon gibi risk faktörü dahil edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmalarda oksidatif stresin KY'nde arttığı ve KY'nin gelişim ve ilerlemesinde rol aldığı belirlenmiştir. OH radikali KY patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır(64-66).

Oksidatif stres ROS üretimi ve antioksidan savunma arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bozulmuş antioksidan savunma mekanizması (SOD, katalaz, GSHPx) veya azalmış endojen antioksidan (E vitamini, glutatyon, askorbik asit) düzeyi ROS düzeylerini arttırabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda MI sonrası gelişen KY' de antioksidanda azalma ve oksidatif streste artma mevcuttu (64,65). Kardiyak disfonksiyon patogenezinde rolü olan hemodinamik fonksiyonlar ile bu değişiklikler koreleydi (Recep

demirbağ). Koruyucu enzim düzeylerinde azalma yoktu (64,65). Bizim sonuçlarımız KY'ndeki artmış oksidatif stresin azalmış antioksidan savunmadan çok artmış ROS üretimine bağlandı (64-65).

Kalp içinde ROS üretimini yapanlar miyositler, endotel hücreleri ve nötrofillerdir. KY'nde mitokondriler ROS üretiminde önemli kaynaklardır. İskemi ve hipoksi gibi oksijenin azaldığı durumlarda mitokondride ROS oluşumu artmaktadır ve miyosit hasarına katkıda bulunmaktadır (64,65).

Ksantin oksidaz üretimi ve aktivitesi KY'nde artmıştır. KY'li hayvanlarda allopurinol ile yapılan tedavide LV kontraktıl fonksiyonlarda iyileşme gözlenmiştir (64,65). İnsanlarda KY'nde miyositlerde NADPH aktivitesinde de artma gözlenmiştir (64,65).

KY çalışmalarında Vitamin E ve Askorbik asit ROS ve serbest radikal zincir reaksiyonlarının oluşumunu engellemektedir (64,65). KY'li hastalarda kısa süreli E vitamini desteği oksidatif stres biyobelirteç düzeylerini azaltmaktadır (64,65).

2.8.4.1.5. Reperfüzyon hasarı

Tıkanan koroner arterin açılması sonrasında miyokart hücre hasarının artmasına reperfüzyon hasarı denir. Bu hasarda endotel hücreleri, kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (33,67). İskemi sonrası miyokartta serbest oksijen radikal artışının gösterilmesi bu durumu destekleyen bir bulgudur. Hayvan deneylerinde, serbest oksijen radikal oluşumunun reperfüzyonun başlamasından 10-30 saniye sonra ortaya çıktığı, en fazla görülen radikalın endotelden kaynaklanan süperoksit olduğu ve bazı lipit radikallerin üç saate kadar oluşmaya devam edebildiği görülmüştür (68).

2.9. KY'nin Tedavisi

Kronik KY'nde tedavi farmakolojik ve nonfarmakolojik yaklaşımları içeren çok yönlü bir tedavi olmalıdır. Kendine bakım, fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir. Diyet, kilo takibi, fiziksel aktivitelerin düzenlenmesi, hasta ve yakınlarının eğitimi ile yakın takip farmakolojik olmayan yaklaşımlardandır. Farmakolojik tedavinin amacı, öncelikle kalp yetmezliğini önlemektir. KY geliştirse tedavinin amacı, semptomları düzeltmek, progresyonu önlemek, yaşam kalitesini

iyileştirmek ve uzun dönem sağkalımı arttırmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), beta-blokerler (BB), diüretikler, digoksin ve aldesteron antagonistleri (AA) klavuzlarca önerilen kronik KY tedavisinde kullanılan ilaçlardır (69). Ayrıca etiyolojik sebeplere göre yaklaşım da tedavinin bir parçasıdır. Farmakolojik tedavi hastane dışı ve hastane içi tedavi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.9.1. Hastane dışı tedavi

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomatik KY bulunan ve SV EF %40'ın altında olan bütün hastalara ADEİ tedavisi uygulanmalıdır. ADEİ tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel durumunu düzeltir, ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve yaşam süresini arttırır. Sol ventrikül EF %40'ın altında olan, semptomatik (NYHA II-IV), miyokart infarktüsü ardından asemptomatik SV sistolik işlev bozukluğu bulunan ve/veya optimal dozda ADEİ alan hastalarda BB endikasyonu vardır. BB tedavisi hastaneye yatışları azaltır, fonksiyonel kapasiteyi düzeltir, KY'nin ilerlemesini yavaşlatır ve mortaliteyi azaltır. Bu yararlı etkiler, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, SV EF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda gözlenmiştir (18). ADEİ'ne benzer şekilde mortaliteyi azaltır.

AA, SV EF ≤ %35 ve NYHA sınıfı III-IV olan semptomatik KY'si olan hastaların tedavisine hiperkalemi ve ciddi böbrek bozukluğu yoksa düşük doz eklenmelidir. AA'lar miyokartiyal fibrozisi azaltarak mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltır (70).

Optimum dozda ADEİ ve BB tedavisine rağmen semptomatik olan ve SV EF %40'ın altında olan bütün hastalara, eş zamanlı AA almıyor olmak koşuluyla Anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) tavsiye edilmektedir. Digoksin, diüretik ve ADEİ'leri ile uygulanan optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve EF azalmış KY hastalarına önerilebilir. Bir diğer endikasyonu ise ADEİ'nü tolere edemeyen hastalardır. Digoksin, özellikle ADEİ, BB, ve diüretik gibi ilaçları almasına rağmen semptomatik olan ya da atrial fibrilasyonu olan hastalarda önerilir, hastaneye yatışları azaltır, semptomları düzeltir ancak sağ kalım üzerine etkisizdir (71).

2.9.2. Hastane-İçi Tedavi

Optimal medikal tedaviye rağmen KY hastalarının birçoğunda akut dekompanzasyon atakları görülebilir. Bu durumda hastaneye yatırılma ve hemodinamik monitörizasyon gerekir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyon için intravenöz diüretiğe ek olarak vazodilatör ve/veya pozitif inotropik ajanlar kullanılır (1).

2.9.2.1. İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse KY'de ilk tercih edilecek ajanlardır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri ön yük ve ard yükü azaltmaktır (72). En sık kullanılan vazodilatör ajanlar nitrogliserin, nitroprussit ve nesiritiddir. Nitroprussit ile potent hipotansiyon görülmesi ve nitrogliserin ile hızlı taşiflaksi gelişmesi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır (73).

2.9.2.2. İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, SV sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse KY'nin kısa süreli tedavisinde kullanılan ajanlardır (23). Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen, bu ilaçların hızlandırdığı bazı fizyopatolojik mekanizmalar miyokartta daha fazla hasara neden olarak ve artmış aritmi riskine bağlı olarak kısa ve uzun dönemli mortaliteyi arttıırırlar (74,75).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar

Bu kesitsel çalışmaya, Ocak-2012 ile Ocak-2013 tarihleri arasında hastanemiz Kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran ardışık 123 kronik takipli KY hastası alındı. Hastalar 2 gruba ayrıldı. 73 sistolik (Grup I; 50 iskemik, 23 non iskemik) ve 50 diastolik KY olan hasta (Grup II) alındı. Kontrol grubu olarak 37 sistolik ve diastolik kalp yetersizliği olmayan hasta yakını (Grup III) alındı. Tüm olguların yazılı onamları ve çalışma için üniversitemiz lokal etik kurul onayı (Etik Kurul No:12017) alındı.

Çalışmaya, oksidatif stresi etkileyebilecek halen ya da son bir ay içerisinde geçirilmiş dekompanse KY ve/veya akut koroner sendrom, akut miyokardit ya da perikardit, doğumsal kardiyovasküler anomaliler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kor pulmonale, kronik karaciğer hastalıkları, kronik böbrek hastalıkları, anemi, son bir ayda geçirilmiş cerrahi prosedür, neoplastik hastalıklar, bilinen tiroit disfonksiyonu, antioksidan özellikli ilaç kullanımı (sülfhidril içeren ADEİ'leri, karvedilol, nebivolol gibi BB'ler, vitamin preparatları gibi) olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Kan örneklerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki her bir bireyden antekübital bölgeden alınan 10 cc sabah açlık venöz kan örneği düz biyokimya tüplerine konuldu. Yaklaşık 1 saat oda sıcaklığında bekletildikten sonra 10 dakika kadar 3000 rpm/dak hızında Hettic (Kirchlengern, Almanya.) marka santrifuj cihazı ile santrifüj edildi. Daha sonra ayrılan serum örnekleri 2 cc'lik Eppendorf tüplerinde -80°C'de çalışma sonunda oksidatif parametreler çalışılncaya kadar saklandı.

3.2.1. Total Antioksidan Seviye çalışması

TOS Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle ölçüldü. Bu metot güçlü serbest radikallere karşı vücudun TAS düzeyini ölçen bir metottur (76). Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz odianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri

oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmekte olup birimi “mmol Trolox® equivalents/l” dir.

3.2.2. Total Oksidan Seviye ölçümü

TAS Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntemle ölçülmüş olup (77) prensip olarak örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odanisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xylenele orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmekte olup birimi ”micmol H₂O₂ equivalents/l” dir.

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi:

Oksidatif dengeyi gösterir bir parametre olup TOS TAS’a bölünerek (TOS/TAS) OSİ hesaplanmış olup birimi “arbitrary units “ dir.

3.3.4. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Na, K, üre, kreatinin açlık kan şekeri, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K), LDL-K serum değerleri Abbott marka ticari ölçüm kiti ile otoanalizörde çalışıldı (Aeroset®,Germany).

3.4. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübit pozisyonunda (Vivid S6, General Electric, Horton, Norway) 2,5 MHz transdüser kullanılarak, parasternal uzun ve kısa aks ve apikal 2, 4, 5 boşluk görüntülerden yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği ölçüt temel alınarak yapıldı (22). Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, pulsed ve continuous wave Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntülemeye yararlanılarak EF modifiye Simpson metodu ile hesaplandı (23).

3.5. Temel Ölçüm ve Tanımlamalar:

Sistolik, diyastolik, iskemik, noniskemik KY 2012 Avrupa KY tanı ve tedavi kılavuzu güncellemesine göre yapıldı (76).

HT sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde olması ya da diyastolik kan basıncının 90 mm Hg'nin üzerinde olması ya da halen antihipertansif ajan kullanımı olarak tanımlandı (78).

DM; açlık kan şekerinin en az iki ölçümde 126 mg/dL'nin üzerinde olması ya da halen insülin oral hipoglisemik ajan kullanımı olarak tanımlandı (79).

Dislipidemi varlığı Avrupa dislipidemi Kılavuzuna göre tanımlandı (80).

3.5. İstatiksel analiz

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 11,5 kullanıldı ve p değeri 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Parametrik veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Nonparametrik veriler % olarak ifade edildi. Kolmogorow Smirnow testi ile bakılan dağılımının normal gözlenmesi ($p < 0.05$) üzerine sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) testi ile yapıldı. Post-hoc analizler için Bonferroni testi kullanıldı. TAS, TOS OSİ ile ilişkili faktörler dağılımının normal olması dolayısı ile Perason korelasyon analizi ile araştırıldı. İlişkili görülen faktörler içinden TAS, TOS, OSİ'yi etkileyenlerin bağımsız ilişkisi lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler ise ki kare testi ile değerlendirildi. Sistolik KY iskemik ve non iskemik KY olarak iki alt gruba ayrıldı. Bu iki alt grupta dağılımının normal olması dolayısı ile tek örneklem T testi ile birbiri ile kıyaslandı.

4.BULGULAR

Tüm hastalara ait demografik, klinik, biyokimyasal veriler, kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri ve ilaç kullanımları Tablo 8’de sunulmuştur. Aile öyküsü, sigara kullanımı, DM ve dakikadaki nabız sayısı gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Yaş en yüksek grup I’de en düşük kontrol grubunda olup gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Alt grup analizinde farkın sistolik ve diyastolik KY grupları ile kontrol grubu arasında olup KY grupları arasında anlamlı fark yoktu. Cinsiyet yönünden gruplar kıyaslandığında en yüksek bayan yoğunluğu diyastolik KY en düşük oran ise sistolik KY grubunda olup gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p<0,05$). Sistolik ve diyastolik KB ortalaması en yüksek Grup II’de en düşük kontrol grubunda olup gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Alt grup analizlerinde bu farkın diyastolik KY–kontrol grubu arasında olduğu gözlemlendi. Diğer gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hipertansiyon varlığı en sık Grup II’de olup en az kontrol grubunda izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) Dislipidemi varlığı gruplar arasında anlamlı olarak farklı idi ($p<0,05$). En sık olarak diyastolik KY grubunda gözlemlenmişti. Ejeksiyon fraksiyonu yönünden gruplar karşılaştırıldığında en düşük EF grup I’de olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Alt grup analizinde bu farkın esas olarak sistolik KY ile kontrol grubu ve sistolik KY ile diyastolik KY grubu arasında olduğu izlendi

İlaç kullanımı açısından gruplar değerlendirildiğinde kalsiyum kanal blokleri kullanımı ve klopidogrel kullanımı gruplar arasında farklı değildi ($p>0,05$). Buna karşılık asetil salisilik asit, BB, ADEİ, diüretik, nitrat, statin ve trimetazin kullanımı en sık grup I’de en az kontrol grubunda izlenmiş olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark vardı ($p<0,05$). En yüksek ARB kullanımı Grup II’de olup en az kullanım ise kontrol grubunda idi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($P<0,05$).

Serum sodyum, potasyum, HDLK, LDLK, TK ve TG düzeyleri gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Üre, kreatinin ve açlık kan şekeri yönünden gruplar değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Her üç veride de en yüksek değerlerin grup I’de olduğu gözlemlendi.

Hastalara ait oksidatif stres parametreleri Tablo 8’de sunulmuştur. TAS yönünden gruplar değerlendirildiğinde en yüksek değerlerin grup I’de olduğu en düşük değerlerin ise grup II’de olduğu gözlemlendi (Şekil 1). Gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p<0,05$) ve bu fark esas olarak grup I’den kaynaklanıyor olup Grup I ve diğer gruplar arasında idi. En yüksek TOS değeri diyastolik KY en düşük ise kontrol grubunda izlendi. Gruplar arasında anlamlı fark olup bu farkın ana sebebi grup II idi. Dolayısı ile esas fark grup II ile diğer gruplar arasında

idi. TOS için en yüksek değer grup II en düşük değer grup I'de olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. Alt grup analizinde bu farkın tüm gruplar arasında olduğu izlendi. Sistolik KY olan gruba ait hastalar iskemik ve non iskemik KY'ne göre alt gruplara ayrılıp oksidatif parametreleri değerlendirildiğinde TOS'un istatistiksel olarak anlamlı şekilde noniskemik KY grubunda yüksek olduğu ($p<0,05$), TOS ve OSİ'nin iki altgrup arasında farklı olmadığı gözlemlendi (Şekil 2) (Tablo 9) .

TAS, TOS, OSİ ile yapılan lineer regresyon analizi Tablo 10'da sunulmuştur. Pearson korelasyon analizinde TAS ile TOS ve EF arasında zayıf bir negatif; üre ve kreatinin arasında ise zayıf bir pozitif ilişki izlendi. İlişki gösterilen faktörlerin TAS'a olan etkilerine lineer regresyon analizi ile bakıldı ve EF'nin bağımsız ilişkisi saptandı. TOS ile TAS'ın zayıf bir şekilde negatif; sistolik ve diyastolik KB ile EF ise zayıf pozitif ilişkisi izlendi. İlişkili faktörler ile yapılan lineer regresyon analizinde TOS'u sadece EF'nin etkilediği gözlemlendi. OSİ ise diyastolik KB ile zayıf ve EF ile orta derecede pozitif ilişki gösterirken üre ve kreatinin ile zayıf negatif ilişki göstermekte idi. Yapılan lineer regresyon analizinde bu faktörlerden sadece EF'nin OSİ için bağımsız bir belirleyici olduğu gözlemlendi.

Tablo 8. Tüm hastalara ait demografik, laboratuvar ve oksidatif parametre verileri, kardiyovasküler risk faktörleri ve kullandıkları ilaçlar

Tablo Sürekli değişkenler için Tek yönlü varyans analizi Testinden, kategorik değişkenler için Ki kare testinden oluşturulmuştur. Sonuçlar sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler için % olarak verilmiş ve p değeri ≤0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir. **Kısaltmalar:** ACE. Anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB. Anjiyotensin reseptör blokleri, HDL. Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL. Düşük dansiteli lipoprotein, OSİ. Oksidatif stres indeksi, TAS. Total antioksidan seviye ve TOS. Total oksidan seviye.

Parametreler	Grup I n=73	Grup II n=50	Grup III n=37	P Değeri
Yaş (yıl)	57,9±14,2 [∞]	56,96±9,20	41,73±10,76	0,0001
Cinsiyet (bayan, %)	30,7	57,7	54,1	0,004
Sistolik kan basıncı (mmHg)	128±18 ^Σ	136±21	125±17	0,029
Diastolik kan basıncı (mmHg)	76±11 [§]	80±14	76±11	0,006
Nabız (atım/dakika)	83±17	77±14	79±13	0,093
Diabetes mellitus (%)	18,9	25	8,1	0,127
Hipertansiyon (%)	54,1	61,5	27,0	0,004
Dislipidemi (%)	21,3	38,5	16,2	0,033
Sigara (%)	36,5	32,7	37,1	0,908
Aile Öyküsü (%)	6,7	11,5	18,9	0,155
Asetil salisilik asit kullanımı(%)	90,7	42,9	13,5	0,0002
Betabloker kullanımı (%)	92	43,9	24,3	0,0001
ACE inhibitörü kullanımı (%)	57,3	13,7	8,1	0,0003
Kalsiyum kanal blokleri kullanımı (%)	5,4	9,8	0	0,175
Diüretik kullanımı (%)	63,9	23,1	0	0,0001
ARB kullanımı (%)	13,3	29,4	8,1	0,016
Nitrat kullanımı (%)	22,7	4	0	0,003
Statin kullanımı (%)	25,3	13,7	0	0,002
Trimetazin kullanımı (%)	10,7	3,9	0	0,063
Klopidoğrel kullanımı (%)	6,7	5,9	0	0,287
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	34±9*	62±5	61±3	0,0001
Sodyum (mEq/L)	137,9±3,4	139,1±1,9	139,6±2,1	0,068
Potasyum(mEq/L)	4,5±0,4	4,4±0,4	4,4±0,4	0,500
Üre (mg/dL)	41,2±14,6**	33,4±11,1	34,2±16,7	0,008
Kreatinin (mg/dL)	0,83±0,19 ^λ	0,71±0,14	0,71±0,13	0,001
Açlık kan şekeri (mg/dL)	138,8±62,3 ^Ω	113,4±37,3	106,0±26,9	0,002
HDL-Kolesterol (mg/dL)	40±10	45±12	44±14	0,068
LDL-Kolesterol (mg/dL)	108±42	122±42	119, ±37	0,200
Total Kolesterol (mg/dL)	201±166	209±51	195±41	0,879
Trigliserit (mg/dL)	169±106	212±118	174±64	0,121
TAS (mmol Trolox® equivalents/l)	1,10±0,24 ^a	0,90±0,14	0,94±0,14	0,0009
TOS (micromol H ₂ O ₂ equivalents/l)	32,9±7,26 ^β	37,2±10,41	26,19±8,00	0,0002
OSİ (arbitrary units)	2,24±0,80 ^μ	4,37±1,24	2,94±1,12	0,0005

[∞] : p <0,05 (Grup I-III ve Grup II-III için); p >0,05 (Grup I-II için)

^Σ : p <0,05 (Grup II-III için); p >0,05 (Grup I-III ve Grup I-II için)

[§] : p <0,05 (Grup I-II için) ; p >0,05 (Grup I-III ve Grup II-III için)

^{*} : p <0,05 (Grup I-II ve Grup I-III için) ; p >0,05 (Grup II-III için)

^{**} : p <0,05 (Grup I-II için) ; p >0,05 (Grup I-III ve Grup II-III için)

^λ : p <0,05 (Grup I-II ve Grup I-III için) ; p >0,05 (Grup II-III için)

^Ω : p <0,05 (Grup I-II ve Grup I-III için) ; p >0,05 (Grup II-III için)

^a : p <0,05 (Grup I-II ve Grup I-III için) ; p >0,05 (Grup II-III için)

^β: p <0,05 (Grup I-II ve Grup II-III için) ; p >0,05 (Grup I-III için)
^α: p <0,05 (Grup I-II, Grup II-III ve Grup I-III için)

Tablo 9. Sistolik kalp yetersizliği olan gruba ait iskemik ve non iskemik KY hastalarında oksidatif parametre verileri

	İskemik KY n=50	Non iskemik KY n=23	P değeri
Total antioksidan seviye (mmol Trolox® equivalents/l)	1,03±0,22	1,24±0,23	0,0005
Total oksidan seviye (micromol H ₂ O ₂ equivalents/l)	23,82±7,26	24,16±7,47	0,878
Oksidatif stres indeksi (arbitrary units)	2,35±0,85	2,03±0,67	0,188

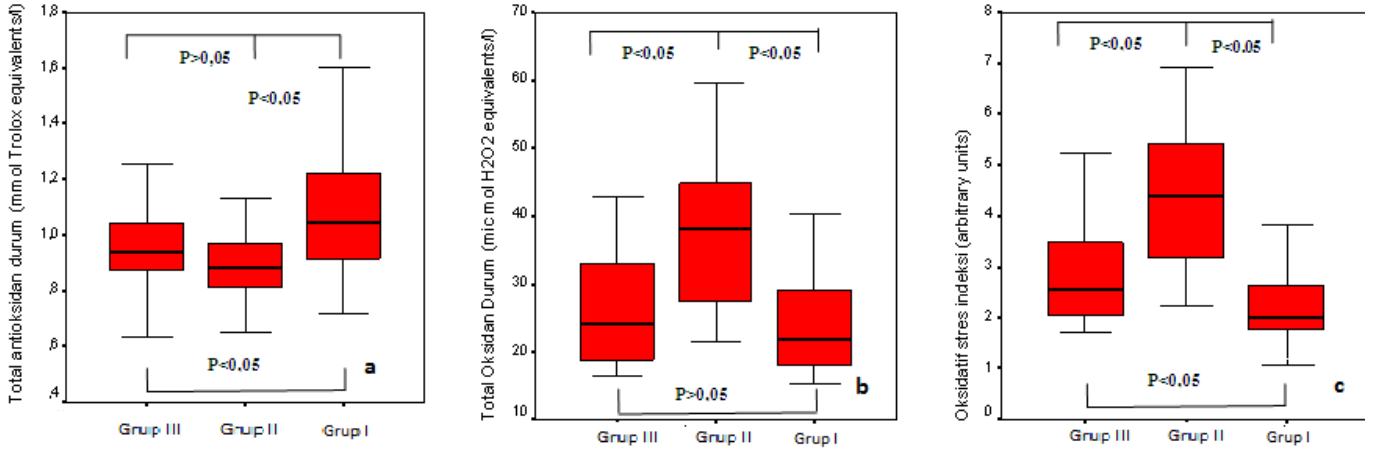
Test bağımsız örneklem t testinden elde edilen verilerle oluşturulmuş olup p≤0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10. Oksidatif parametreler ile yapılan Pearson korelasyon ve lineer regresyon analizi sonuçları

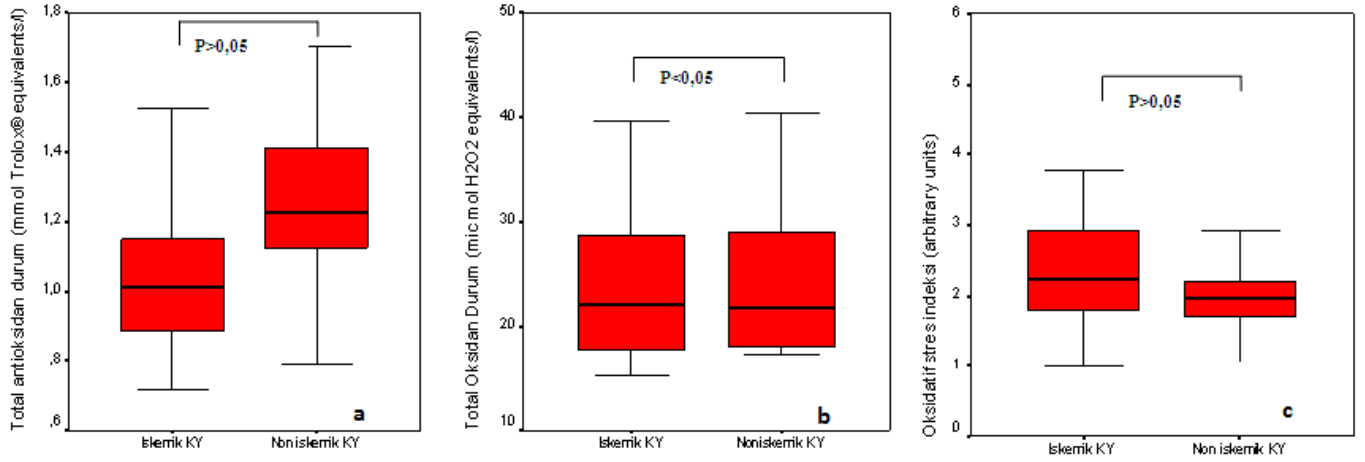
		Kolerasyon Katsayısı	P değeri	Regresyon katsayısı	R Kare değeri	P Değeri
TAS	TOS	-0,205	0,022	-0,006	0,281	0,952
	EF	-0,474	0,0001	-0,424		0,0001
	Üre	0,248	0,003	0,118		0,199
	Kreatinin	0,292	0,0001	0,112		0,237
TOS	TAS	-0,205	0,022	-0,032	0,199	0,744
	Sistolik KB	0,236	0,007	0,133		0,305
	Diastolik KB	0,299	0,001	0,09		0,476
	EF	0,382	0,0001	0,329		0,001
OSİ	Diastolik KB	0,261	0,004	0,107	0,287	0,221
	EF	0,533	0,0001	0,482		0,0002
	Üre	-0,23	0,016	-0,076		0,405
	Kreatinin	-0,199	0,038	0,033		0,725

Tablo Pearson korelasyon analizi ve Lineer regresyon analizi sonuçlarından oluşturulmuş olup p<0,05 ise anlamlı kabul edilmiştir.

Kısaltmalar: EF. Ejeksiyon Fraksiyonu, KB. Kan basıncı, OSİ. Oksidatif stres indeksi, TAS. Total antioksidan seviye ve TOS. Total oksidan seviye.



Şekil 1. Gruplar arasında oksidatif stres düzeylerinin karşılaştırılması: a) Total antioksidan durum, b) Total oksidan durum ve c) Oksidatif stres indeksi



Şekil 2. Sistolik KY alt grupları arasında oksidatif stres düzeylerinin karşılaştırılması: a) Total antioksidan durum, b) Total oksidan durum ve c) Oksidatif stres indeksi

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın en önemli bulgusu literatürde ilk defa kronik kompanse KY'nde TOS ve OSI'nin artmış olduğunun gösterilmesidir.

KY'nin en sık sebepleri KAH, HT, kardiyomiyopatiler ve valvüler kalp hastalıklarıdır (1). Özellikle sistolik KY'de miyokardiyal hasar sonucunda ventriküler yeniden şekillenme, miyositlerdeki yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenme, ekstrasellüler matrikste değişiklikler artmış fibrozis KY'nin en önemli sebepleridir (1,64,65). Miyokart enfarktüsü sonrası meydana gelen yeniden şekillenme ön planda sistolik KY sebebi olur iken hipertansiyon, hipertrofik KMP gibi durumlarda ortaya çıkan matriks değişiklikleri ve fibrozis artışı ise daha çok diyastolik KY kliniğinden sorumludur (81,82). KY'nin ilerleyişi ile ilgili çalışmalar artarak sürmektedir. En çok çalışılan konular arasında RAAS sistemi, sempatik sinir sistemi ve son zamanlarda oksidatif stres sayılabilir (64). Oksidatif stres oksidan maddelerin antioksidan maddelere oranının artmasıdır (64). Normalde ortaya çıkan oksidan maddeler antioksidan sistem tarafından elimine edilir iken oksidan maddelerdeki aşırı artış ya da antioksidanlardaki değişik şekillerdeki azalma oksidatif stres ile sonuçlanır (64). Artan oksidatif maddeler (ROS) hücrel proteinlere lipitlere DNA'ya zarar verebilir (65). Geridönüşümlü ve geri dönüşümsüz yapısal fonksiyonel değişikliklere sebep olabilir. Dahası eksitasyon-kontraksiyon bileşkesindeki proteinlere ve sarkomerlere hasar vererek direkt kontraktıl fonksiyonları de etkileyebilir (64,83).

Oksidatif stresin KY'inde arttığına dair literatürde gerek deneysel gerek klinik pek çok çalışma vardır. Ancak çalışmaların çoğunda tek tek oksidatif stres parametrelerine bakılmıştır. Örneğin Belch ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada KKY'de serum malondiadehit seviyelerini yüksek, thiol seviyelerini düşük bulmuşlar ve bunun EF ile zayıf da olsa ilişkili olduğunu göstermişlerdir (84). Hil ve arkadaşları ise deneysel bir modelde farelerde MI'ı müteakiben gelişen KY'nde zaman ilerledikçe antioksidan defisite bağlı oksidatif stresin arttığını göstermişlerdir (85). Mallat ve arkadaşları ise bir oksidan olan 8-iso-PGF_{2α}'nın KY'de arttığını ve bunun fonksiyonel kötüleşme ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (86). Demirbağ ve arkadaşları ise idiopatik dilate KMP hastalarında total peroksit seviyelerinin arttığını ve bunun EF ile negatif ilişkili olduğunu göstermişlerdir (66). Shah ve arkadaşları KY hastalarının plateletlerinin gerek bazal gerek indüklenmiş süperoksit anyonunu içerdiğini göstermişlerdir (87). TOS tek tek oksidatif parametrelere bakma yerine topluca bakmak için daha pratik bir yöntemdir (76). Çalışmamızda TOS seviyelerini KY'de

yüksek olarak bulduk. Bu yükseklik en belirgin olarak diyastolik KY hastalarında idi. Sistolik KY hastalarının kendi içinde karşılaştırılmasında ise iskemik ile non iskemik KY'in birbirinden farklı olmadığını gösterdik. Bulgularımız literatürdeki tek oksidatif parametlerdeki artışlarla örtüşmektedir. Bu oksidatif parametreler artışın olası nedenleri arasında miyositler, endotel hücreleri ve nötrofiller içindeki NADP-H oksidaz (88), ksantin oksidaz (89), serbest eNOS gibi enzimler ile antioksidan defansın katalaz (90), içinde cereyan eden reaksiyonlar olabilir (64). Ayrıca antioksidan savunma sisteminin önemli üyeleri olan enzimlerdeki azalma da bu oksidan maddelerin artışından sorumlu olabilir (91). Çalışmamızda sistolik KY'nde TOS'u diyastolik KY hastalarında olandan daha düşük bulduk. Bunun sebebi bu hastalarda anti iskemik özelliği olduğu bilinen çok sayıda ilacın kullanılması olabilir. Nitekim ARB (91), ADEİ (92), BB (93), nitrat (94), TMZ (95) ve statinlerin (96) antioksidan özelliklerine dair literatür bilgileri mevcuttur.

Antioksidanlar veya aktiviteleri KY'inde azalır. Belch ve arkadaşları total tiol seviyesini düşük bulmuşlar (84), SOD (97) ve GPx gibi enzimlerin KY'nde azaldığına dair literatür bilgileri mevcuttur. TAS KY'de çok çalışılmamıştır ancak antioksidan durumun en iyi göstergelerinden biri olarak kabul edilir. KY'nde çalışıldığı tek çalışma olan Demirbağ ve arkadaşlarının idiopatik dilate KMP hastalarında yaptıkları çalışma olup, TAS değerini kontrollerden düşük bulmuşlardır (66). Bizim çalışmamızda ise TAS sistolik KY hastalarında kontrollere ve diyastolik KY hastalarına göre yüksekti. Bu durum ilaçların etkisine bağlanabilir. Nitekim sistolik KY'de kullanılan çoğu ilacın antioksidan maddeleri arttırıyor olduğuna dair literatür verileri mevcuttur (91,94-96). Sistolik KY hastalarında ise noniskemik KY'de iskemiklere göre daha yüksekti. Bu noniskemik KY'de durumun daha ciddi olduğunu göstermekte olup bu hastalarda kullanılmayan statin ve daha az kullanılan TMZ'e bağlı olabilir.

OSİ oksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengeyi göstermekte olan bir parametre olup KY'de artmaktadır. Literatürde oksidatif stresin KY'de arttığına dair çok sayıda bilgi mevcuttur (84, 85, 99). Bu artış özellikle de grup II'de gözlenmiştir. Literatürde sistolik ve diyastolik KY'nin oksidatif stres yönünden karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak sistolik KY'de kullanılan ve antioksidanları arttıran ve oksidanları azaltan ilaçlar bunun nedeni olabilir (81, 91, 95-98).

KY ileri yaşlarda sıklaşmaktadır (1). Çalışmamızda yaş ortalamamız sistolik KY hastaları için ortalama 56 diyastolik KY hastaları için ise 57 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ileri yaşlı bazı hastaların artık sağlık hizmetlerini evlerinde alması bizim yaş ortalamamızı

düşürmüş olabilir. Ayrıca çalışmamızın kesitsel bir çalışma olduğunu kesit alınan zaman dilimindeki polikliniğe başvuran popülasyona göre yaşı değerlendirmenin uygun olmayacağı da açıktır.

Diyastolik KY hastaları arasında hipertansiyon, obezite, kadın cinsiyet, atrial fibrilasyon daha sık görülür (1, 99). Çalışmamızda da bu durumlarla uyumlu grup II'de kadın oranı ve HT sıklığı daha fazla idi. KAH'ın erkeklerde daha erken görülmesine paralel olarak sistolik KY erkeklerde daha sık izlenmiştir. Ancak ileri yaşlarda kadın ve erkek oranı eşitlenmektedir (1).

KY'nde tüm vücuttaki dokulara kan yetersiz gider ki klinik bulguların bir kısmının sebebi budur (1). Böbrek de etkilenen organlardan birisi olup kardiyorenal sendrom olarak adlandırılan klinik tablo ortaya çıkabilir (100). Bu sendromda renal perfüzyon bozulmasına ek olarak RAAS'nin artmış aktivitesi de renal fonksiyonların bozulmasından sorumlu faktörlerdendir. Çalışmamızda serum üre kreatinin artışı sistolik KY'de daha belirgin olup kardiyorenal hastalığın bir komponenti olabilir.

Lipit profili yönünden gruplar arasında bir fark izlenmemiş olup bu durum sistolik KY hastalarında olan statin kullanımının yoğunluğuna bağlı olarak ortaya çıkmış olabilir.

Sonuç olarak literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da oksidatif stres KY hastalarında artmış olarak bulunmuş olup bu durum en belirgin olarak diyastolik KY hastalarında gözlenmiştir. Sistolik KY hastalarında antioksidanların bir miktar artışına bağlı olarak oksidatif stres biraz daha az belirgindir. Sistolik ile diyastolik KY arasındaki bu fark ilaç etkisi gibi gözükmemekte olup diyastolik KY hastalarında da oksidatif stresi azaltacak tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

SONUÇ:

Bu çalışma KY oksidatif stresin belirgin olarak arttığını ve bu artışın en belirgin olarak diyastolik KY'nde olduğunu gösterdi. Sistolik KY'nde alt grup analizinde oksidatif stres en belirgin olarak noniskemik KY grubunda idi. Bu durum diyastolik KY ve sistolik KY'nin noniskemik alt grubunda daha az oranda oksidatif stresi azaltacak ilaçların kullanımı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Diyastolik KY ve noniskemik KY grubunda oksidatif stresi azaltacak ilaç gruplarına ihtiyacın varlığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012; 33 (14): 1787-847.
2. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011; 32 (6): 670–9.
3. 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; 28 (20) : 2539–50.
4. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2010; 362: 228–38.
5. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA.* 2011; 306 (15) : 1669–78.
6. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, Roger VL. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (18): 1695–702.
7. 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 (3) : 361–71
8. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J.* 1998; 19 (7) : 990–1003
9. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E. Philadelphia: WB Saunders. 2001; 534–61
10. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. *Hurst's The Heart* 9th ed, McGraw–Hill, New York. 1998; 745–81.

11. 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; 19 (12) : 1829–35
12. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001; 22 (3) : 228–36.
13. Francis GS, Gassler JP, Sonnenblick EH. Pathophysiology and Diagnosis of Heart Failure. *Hurst's The Heart*, Ed.'s: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, 10th Edition, International Edition, McGraw–Hill Companies. 2001; 655–85.
14. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995; 75 (4) : 220–3.
15. 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; 75(7) : 460–4.
16. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnea. *BMJ.* 1997; 314 (7085) : 936–40.
17. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46 (6) : 1–82.
18. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26 (11) : 1115–40.
19. 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; 347 (3) : 161–7.
20. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schinler C, et al. Use of Btype natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol.* 2004; 94 (12) : 1510–4.
21. 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; 9 (8) : 776–86.

22. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989; 2: 358–67.
23. 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; 60 (3) : 547–55.
24. Cetin E. Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri Kitabında. Özkan M, Ata N, AYTEKİN S, BAŞARAN Y, KÜÇÜKOĞLU S, (editörler). MN Medikal & Nobel BasımYayıncılık. 2007: 203-23
25. Cooper LT, Baughman KL, Feldman A, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, The American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of Cardiology. *Eur Heart. J* 2007; 28: 3076–93.
26. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J.* 2004; 25: 138-9.
27. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition.* 2000; 16 (7-8) : 716–8.
28. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988; 63 (4) : 381–8.
29. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol.* 1998; 201 (8) : 1203–9.
30. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Bölüm 24. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım Kitabında. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). İkinci baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 439–57.
31. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev.* 1994; 52 (8 Pt 1) : 253–65.
32. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006; 97 (6) : 1634–58.
33. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science.* 1982; 218 (4572) : 576–8.
34. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54 (3) : 176–86.

35. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.*1993; 49 (3) : 481–93.
36. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26 (4) : 190–5.
37. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890 (1) : 301–11.
38. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39 (1) : 44–84.
39. De Coursey TE, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62 (19-20) : 2173–93.
40. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya Kitabında.* Gürdöl F, Ademoğlu E (editörler). Nobel Tıp Kitapevleri Birinci baskı 2006: 829–35.
41. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Türk Geriatri Dergisi* 2007 (10) : 101: 43–8.
42. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004;26 (5) : 533–42.
43. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003; 17 (10) : 1195–214.
44. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004; 567 (1) : 1–61.
45. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights.* 1998; 31: 1–4.
46. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res.* 2001; 475 (1-2) : 29–35.
47. Özer NK. Vitaminler. *İnsan Biyokimyası Kitabında.* Onat T, Emerk K, Sözman EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002: 513–25.
48. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr.* 1989; 119 (1) : 109–11.
- 49.51. Sözman EY. Yaşlanma biyokimyası. *İnsan Biyokimyası Kitabında.* Onat T, Emerk K, Sözman EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002: 665–74.
50. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192 (2) : 656–7.
51. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stres and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004; 16 (4) : 200–3.

52. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res.* 1999; 85 (8) : 753–66.
53. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5 (2) : 160–4.
54. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res.* 2000; 87 (3) : 179–83.
55. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91 (3A) : 7–11.
56. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 811 (15) : 88–99.
57. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8 (5) : 268–74.
58. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21 (2) : 189–94.
59. Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17 (2) : 216–21.
60. Suzuki H, Swei A, Zweifach BW, Schmid–Schonbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension.* 1995; 25 (5) : 1083–9.
61. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid–Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension.* 1997; 30 (6) : 1628–33.
62. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griendling KK, et al. Angiotensin II–mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996; 97 (8) : 1916–23.
63. Jun T, Ke–yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens.* 1996; 10 (5) : 305–9.
64. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301 (6): 2181–90.

65. Sawyer DB. Oxidative stress in heart failure: what are we missing? *Am J Med Sci.* 2011; 342 (2): 120–4.
66. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O, Gultekin U, Asci D, Elbasan Z. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2005; 21 (10) : 851–5.
67. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol.* 1990; 52: 561–76.
68. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1988; 85 (11) : 4046–50.
69. Jaarsma T, Strömberg A, Martensson J, Dracup K. Development and Testing of the European Heart Failure Self-care Behaviour Scale. *Eur J Heart Failure.* 2003; 5 (3) : 363–70.
70. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and Survival in a 10-year period. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (1) : 29–34.
71. The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997; 336 (8) : 525–33.
72. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J.* 2005; 26 (4) : 384–416.
73. Publication Committee For The VMAC Investigators (Vasodilatation in The Management of Acute CHF): Intravenous nesiritide versus nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 287: 1531–40.
74. Slawski MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation.* 2000; 102 (18) : 2222–7.
75. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in The treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med.* 1986; 314 (6) : 349–58.
76. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37 (4) :277–85.
77. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37 (2) : 112–9.
78. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management

- of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28 (12): 1462-536.
79. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006; 23 (6): 579-93.
80. Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32 (14): 1769-818.
81. Hellström M, Engström-Laurent A, Mörner S, Johansson B. Hyaluronan and collagen in human hypertrophic cardiomyopathy: a morphological analysis. *Cardiol Res Pract*. 2012: 545219.
82. van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, Verheugt FW, Somsen GA, Paulus WJ. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. *Curr Heart Fail Rep*. 2012; 9 (4): 293–302.
83. Steinberg SF. Oxidative stress and sarcomeric proteins. *Circ Res*. 2013; 112 (2): 393–405.
84. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M. Oxygen free radicals and congestive heart failure. *Br Heart J*. 1991; 65 (5): 245–8.
85. Hill MF, Singal PK. Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. *Circulation*. 1997; 96 (7): 2414–20.
86. Mallat Z, Philip I, Leuret M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F₂α in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation*. 1998; 97 (16): 1536–9.
87. Shah A, Passacuale G, Gkaliagkousi E, Ritter J, Ferro A. Platelet nitric oxide signalling in heart failure: role of oxidative stress. *Cardiovasc Res*. 2011; 91 (4): 625–31.
88. Matsushima S, Kinugawa S, Yokota T, Inoue N, Ohta Y, Hamaguchi S, et al. Increased myocardial NAD(P)H oxidase-derived superoxide causes the exacerbation of postinfarct heart failure in type 2 diabetes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297 (1): 409–16.
89. 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*. 2013; 104 (20): 2407–11.

90. Borchi E, Bargelli V, Stillitano F, Giordano C, Sebastiani M, Nassi PA, et al. Enhanced ROS production by NADPH oxidase is correlated to changes in antioxidant enzyme activity in human heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1802 (3): 331–8.
91. Khaper N, Kaur K, Li T, Farahmand F, Singal PK. Antioxidant enzyme gene expression in congestive heart failure following myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*. 2003; 251 (1–2): 9–15.
92. Yu Z, Yin Y, Zhao W, Wang F, Yu Y, Liu B, et al. Characterization of ACE-inhibitory peptide associated with antioxidant and anticoagulation properties. *J Food Sci*. 2011; 76 (8): 1149–55.
93. Ma L, Gul R, Habibi J, Yang M, Pulakat L, Whaley–Connell A, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the transgenic (mRen2) rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302 (11): 2341–51.
94. Parodi O, De Maria R, Roubina E. Redox state, oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure: the puzzle of nitrate–thiol interaction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007; 8 (10): 765–74.
95. Dedkova EN, Seidlmayer LK, Blatter LA. Mitochondria–mediated cardioprotection by trimetazidine in rabbit heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2013.01;016.
96. Sathyapalan T, Shepherd J, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of atorvastatin and simvastatin on vitamin D, oxidative stress and inflammatory marker concentrations in patients with type 2 diabetes: a crossover study. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Jan 28.
97. Indik JH, Goldman S, Gaballa MA. Oxidative stress contributes to vascular endothelial dysfunction in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 281 (4):1767–70.
98. Radovanovic S, Savic–Radojevic A, Pljesa–Ercegovac M, Djukic T, Suvakov S, Krotin M, et al. Markers of oxidative damage and antioxidant enzyme activities as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2012; 18 (6): 493–501.
99. Güder G, Frantz S, Bauersachs J, Allolio B, Wanner C, Koller MT et al. Reverse epidemiology in systolic and nonsystolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (6): 563–71.

100. Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E, Kaspar E, Degertekin M, Kantarci G. A. Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med.* 2012; 2 (3): 168–76.