

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İdris KIRHAN

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. HAKAN BÜYÜKHATİPOĞLU

Yrd. Doç. Dr. TURGAY ULAŞ

ŞANLIURFA 2011

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İdris KIRHAN**

**DANIŞMANLAR
Yrd. Doç. Dr. HAKAN BÜYÜKHATİPOĞLU
Yrd. Doç. Dr. TURGAY ULAŞ**

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA 2011

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Sonuna yaklaştığım uzmanlık eğitimimin bir parçası olan tezimin bu ilk sayfasında eğitimimde ve hayatımda benim için önemli olan kişilere teşekkür etmek istedim.

Tezimin planlanması, yürütülmesi ve yazımı esnasında desteğini her zaman gördüğüm ve yanımda hissettiğim, araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre içerisinde bilgi ve tecrübelerinden her an istifade ettiğim saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Hakan BÜYÜKHATIPOĞLU ve Yrd. Doç. Dr. Turgay ULAŞ'a

Çalışmamda emeği bulunan Doç. Dr. Yusuf SEZEN, Prof. Dr. Nurten AKSOY, Biy. Abdullah TAŞKIN ve Biyokimya A.D. personeline,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Tevfik SABUNCU, Prof. Dr. Necati YENİCE, Doç. Dr. Mehmet HOROZ, Yrd. Doç. Dr. Timuçin AYDOĞAN, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur TORUN, Yrd. Doç. Dr. Elmas UZER, Uzm. Dr. Mehmet Ali EREN, Uzm. Dr. Mehmet Emin DEMİR ve Doç. Dr. Melda DİLEK'e,

Klinikte birlikte görev aldığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana hep destek veren, yanımda olan, her zaman güven ve huzur içinde olmamı sağlayan aileme,

Benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, hayatımı paylaştığım sevgili eşim Berna ve varlığı ile hayatımıza hayat katan oğlumuz Ömer Mert'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz ve Teşekkür	ii
Simgeler ve Kısaltmalar	vi
Tablo ve Şekil dizini	ix
Özet	x
Abstract	xi
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Tanımlayıcı Terimler	4
2.3.1. Akut ve Kronik Kalp Yetmezliği	4
2.3.2. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetmezliği	4
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	4
2.4. AKY Klinik Sınıflama	6
2.4.1. KKY Akut Dekompansasyonu	6
2.4.2. Hipertansif Kalp Yetersizliği	6
2.4.3. Pulmoner Ödem	6
2.4.4. Kardiyojenik Şok	6
2.4.5. İzole Sağ Kalp Yetersizliği	6
2.4.6. Akut Koroner Sendrom ve Akut Kalp Yetersizliği	6
2.5. Etyoloji	7
2.6. Patofizyoloji	8
2.7. Kalp Yetersizliği Sınıflandırılması ve Fonksiyonel kapasite	11
2.8. Kalp Yetersizliği Tanı Yöntemleri	13
2.8.1. Öykü ve Fizik Muayene	13

2.8.2. Elektrokardiyografi	14
2.8.3. Telekardiyografi	15
2.8.4. Laboratuvar testleri	15
2.8.4.1. Natriüretik peptidler	16
2.8.4.2. Troponinler	16
2.8.4.3. Nörohormonal belirteçler	17
2.8.5. Ekokardiyografi	17
2.8.6. Radyonüklid Ventrikülografi	17
2.8.7. Akciğer fonksiyon testleri	18
2.8.8. Egzersiz testi	18
2.8.9. Holter	18
2.8.10. Girişimsel tanı yöntemleri	18
2.9. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi	19
2.9.1. İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar	20
2.9.2. İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar	21
2.10. Oksidatif Stres	22
2.10.1. Reaktif Oksijen Türleri	22
2.10.1.1. Süperoksit Radikali	23
2.10.1.2. Hidrojen Peroksit	25
2.10.1.3. Hidroksil Radikali	25
2.10.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri	26
2.10.1.5. Singlet Oksijen	27
2.10.1.6. Hipokloröz Asit (HOCl)	28
2.10.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri	28
2.10.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri	28
2.10.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	29
2.10.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	30
2.10.3. Antioksidan Savunma	30
2.10.3.1. Süperoksit Dismutaz	31
2.10.3.2. Katalaz	31
2.10.3.3. Glutasyon	32
2.10.3.4. E Vitamini	33
2.10.3.5. C Vitamini	33
2.10.3.6. β -Karoten	34

2.10.3.7. Flavonoidler	34
2.10.3.8. Diğer Antioksidanlar	34
2.10.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres	34
2.10.4. 1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri	35
2.10.4.1.1. Endotel disfonksiyonu	35
2.10.4.1.2. Ateroskleroz	35
2.10.4.1.3. Hipertansiyon	36
2.10.4.1.4. Kalp yetersizliği	36
2.10.4.1.5. Reperfüzyon hasarı	37
3. Materyal ve Metod	38
4. Bulgular	40
5. Tartışma	44
6. Kaynaklar	46

SİMGELER ve KISALTMALAR

KY:	Kalp Yetmezliği
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
AKS:	Akut Koroner Sendrom
DM:	Diabetes Mellitus
HT:	Hipertansiyon
AF:	Atrial Fibrilasyon
KMP:	Kardiyomyopati
KB:	Kan Basıncı
EKG:	Elektrokardiografi
LVEF:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVSD:	Sol Ventrikül Sistol Sonu Volümü
LVDD:	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Volümü
TK:	Total Kolesterol
HDL:	High Density Lipoprotein
LDL:	Low Density Lipoprotein
EMB:	Endomiyokardiyal Biyopsi
GFR:	Glomerular filtrasyon hızı
ACE:	Angiotensin Converting Enzim
ARB:	Angiotensin Reseptör Blokeri
BNP:	Brain Natriüretik Peptit
NT-BNP:	N Terminal Brain Natriüretik Peptit

TNF:	Tümör Nekrotizan Faktör
IL:	İnterlökin
NYHA:	New York Heart Association
ACC:	American College of Cardiology
PND:	Paroksizmal Nokturnal Dispne
ATP:	Adenozin Trifosfat
DNA:	Deoksi Ribonükleotik Asit
CoQH:	Koenzim Q
OH :	Hidroksil
NO:	Nitrik oksit
ONOO⁻:	Peroksinitrit
HOCL:	Hipokloröz Asit
NADH:	Redükte Nikotinamid Dinükleotid
NAD:	Nikotinamid Dinükleotid
MDA:	Malondialdehid
NO₂:	Azot Dioksit
NO₂⁺:	Nitronyum İyonu
SOD:	Süperoksit Dismutaz
CAT:	Katalaz
GSH:	Glutasyon
GSSG:	Glutasyon Disülfid Molekülü
GSH-Px:	Glutasyon Peroksidaz

VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
ICAM-1:	Hücreler Arası Adezyon Molekülü
MCP-1:	Monosit Kemotaktik Protein-1
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
TAS:	Total Antioksidan Kapasite
TOS:	Total Oksidant Status
OSİ:	Oksidatif Stres İndeksi

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

Tablo 1. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımı	5
Tablo 2. Kalp yetersizliği etiyolojik sebepleri	7
Şekil 1. Frank-Starling Yasası	8
Şekil 2. Art yükün debiye etkisi	9
Tablo 3. New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası	12
Tablo 4. Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) Kalp Yetersizliği Sınıflandırma Sistemi	13
Tablo 5. Bazı reaktif oksijen türleri	23
Şekil 3. Süperoksit radikali oluşumu	24
Şekil 4. İndirgenmiş koenzim Q'dan elektron aktarılmasıyla süperoksit oluşumu	24
Şekil 5. Reaktif azot-oksijen türleri	26
Tablo 6. Oksijen, singlet oksijen ve süperoksit elektronlarının orbital dağılımı	27
Tablo 7. Antioksidanlar	31
Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların genel demografik ve laboratuvar bulguları	40
Tablo 9. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri, biyokimyasal bulguları	41
Şekil 6. Tedavi öncesi ve sonrası TAS değerleri	42
Şekil 7. Tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri	42
Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri	43

ÖZET

DEKOMPANSE KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İdris KIRHAN, İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi

Amaç: Kalp yetersizliği olan hastalarda miyokard disfonksiyonun, artmış oksidatif strese bağlı membran değişikliklerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada oksidatif stresin kalp yetersizliğindeki bozulmanın derecesi arasında bir ilişki olup olmadığını ve kalp yetersizliği tedavisinin oksidatif stres parametreleri üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve yöntem: Klinik bulguları ve iki yönlü ekokardiyografi ile dekompanse kalp yetersizliği tanısı konulan 40 hastanın, tedavi ile kompensasyon sağlandıktan sonra alınan kan örneklerinden total antioksidan status (TAS), total oksidan status (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) değerleri çalışıldı.

Bulgular: TAS, TOS ve OSİ değerleri tedavi sonrasında, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, p:0.009, p:0.001 ve p:0.001). TAS değerleri sistolik ve diyastolik tansiyonlar ile korele (sırasıyla r: -,307, p: 0.014; r: -,393, p: 0.001); TOS ve OSİ'nin ise sadece ejeksiyon fraksiyonu ile korele olduğu bulundu (sırasıyla, r: -,298, p: 0.011; r: -,326, p:0.005).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamız, dekompanse kalp yetersizliği hastalarında verilen tedavinin oksidatif stresi arttırdığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetersizliği; tedavi; oksidatif stres

ABSTRACT

EVALUATION OF PRE AND POST TREATMENT OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATE HEART FAILURE

İdris KIRHAN, Internal Medicine, Expertise Thesis

Objectives: Myocardial dysfunction in patients with heart failure is proposed to occur due to membrane changes caused by oxidative stress. In this study we evaluate whether there is a relationship between the degree of heart failure and oxidative stress, and the effect of oxidative stress parameters in heart failure therapy.

Materials and Methods: We studied total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) values from blood samples of 40 patients who have diagnosed as heart failure according to clinical findings and two-dimensional echocardiography.

Results: Compared to pretreatment, TAS, TOS and OSI values were found to be significantly increased after the treatment (p: 0.009, p: 0.001 and p: 0.001, respectively). TAS values were correlated between systolic and diastolic pressures (r: -,307, p: 0.014; r: -,393, p: 0.001, respectively), TOS and OSI values were only correlated with the ejection fraction (r: -,298, p: 0.011; r: -,326, p:0.005, respectively).

Conclusion: As results of our study, treatment of decompensate heart failure showed increased oxidative stress.

Key words: Heart failure; treatment; oxidative stress

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp yetersizliği (KY), kalpteki bir anormalliğin oluşturduğu hemodinamik, renal ve nörohormonal cevaplar ile tanımlanan klinik bir sendromdur. Bu karmaşık sendromda yapılan tanımlar, hemodinamik özellikleri, oksijen tüketimi veya egzersiz kapasitesi gibi birçok özelliği vurgulamaktadır. Son yıllarda yapılan tanımlarda ise tanı koymak için hem KY semptomlarının, hem de sıvı tutulumuna işaret eden fiziksel bulguların varlığının gerekliliği vurgulanmaktadır (1-4).

KY değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (1). Koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), kronik böbrek yetersizliği, kalp yetmezliği etyolojisinde başlıca nedenlerdir. Ortalama insan ömrünün uzaması ve kalp hastalıklarının tedavisindeki gelişmeler, kardiyak hastalıkların seyrinde son evre olarak kabul edilen kalp yetersizliği insidansında artışa neden olmuştur (5, 6). Neden olduğu mortalite ve morbiditenin yanı sıra sağlık harcamalarını arttırmamasıyla ülke ekonomileri için önemli bir mali yük oluşturan sürekli takip ve ilaç kullanımıyla, hastanede yatarak tedavi gerekliliği bu hasta popülasyonunda oldukça sıktır (6).

Dekompanse kalp yetmezliği kronik KY tanısı bilinen ve çoğu zaman tedavi almakta olan hastalarda KY semptomlarının ağırlaşması, sistemik ve pulmoner konjesyon bulgularının ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Kronik kalp yetmezliği bulunan olguların %15-20 si, akut dekompanseasyon nedeniyle hospitalize edilmektedir. KY'nin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması, tekrar hastaneye yatışların, morbidite ve mortalitenin artışı ile birliktedir. KY hastalarının %40'ı son 1 yıl içinde hastaneye yatmaktadır ve bunların önemli bir kısmı akut dekompanseasyona bağlıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir (5). Dekompanse kalp yetmezliğinde kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması organizmada çeşitli metabolik ve fizyolojik süreçlere neden olur. Bu metabolik ve fizyolojik süreçte üretilen reaktif oksijen türleri zararlı oksidatif reaksiyonlara neden olur. Oksidan-antioksidan denge oksidatif yöne kayarsa oksidatif stres oluşur, aynı zamanda KY gelişen hastalarda SOD, CAT, GSH-Px ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (6).

Daha önce yapılan birçok klinik ve deneysel çalışmalarda kronik kalp yetmezliği hastalarında artmış oksidatif stres gösterilmiştir. Bizde bu çalışmalardan farklı olarak, akut dekompanse KY hastalarında uygulanan tedavinin oksidatif stres parametreleri ile ilişkisini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Kalp yetersizliği (KY) ventriküllere kanın dolumu veya pompalanmasında bozuklukla karakterize yapısal veya fonksiyonel nedenlere bağlı oluşan karmaşık klinik bir sendromdur (7). KY'nin semptomları (nefes darlığı, yorgunluk vs.) ve bulguları (ödem, taşikardi, takipne vs.) bu sendroma özgül değildir ve bu nedenle tanının konulması zor olabilir. Tanının kesinleştirilebilmesi için aşağıdaki özelliklerin bulunması gerekmektedir.

I. KY semptomları (tipik olarak dinlenme sırasında ya da eforla oluşan nefes darlığı ve/veya halsizlik).

II. Pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde şişme gibi sıvı retansiyon bulguları

III. Kalp fonksiyon bozukluğuna (sistolik ve/veya diyastolik) ait objektif kanıtlar (tercihen ekokardiyografi bulguları).

KY'yi hedef alan tedaviye yanıt alınması tanıda tek başına yeterli değildir, ancak uygun tanısal incelemelerden sonra tanının belirgin olmaması durumunda yararlıdır. KY bulunan hastalarda görece hızlı semptomatik düzelme sağlanması beklenen (diüretik ya da vazodilatör uygulaması gibi) tedavilerle, genellikle belirti ve bulgularda belli bir düzelme beklenmektedir. KY artan prevalansı, hastaneye yatış ve yüksek mortalite oranları ile majör kronik bir sendromdur. KY genellikle etkin tedavi edilmemiş hipertansiyon (HT), iskemik kalp hastalığı veya kapak hastalığının son dönemi olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

2.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kalp kapak hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle bu hastalıklara bağlı ölümler azalırken, uzun dönemde kalp yetmezliği sıklığında artış gözlenmektedir. KY prevalansı % 2 ile 3 arasında değişmekte ve 75 yaş dolaylarında birden yükselerek 70-80 yaş arasındaki nüfusta prevalans %10 ile 20 arasında seyretmektedir. Daha genç yaş gruplarında KY erkekler arasında daha yaygındır; bunun nedeni en yaygın etmen olan koroner kalp hastalığının erkeklerde daha erken yaşlarda gelişmesidir. Yaşlılarda her iki cinsiyetteki prevalans eşitlenmektedir. Tedavideki ilerlemelere rağmen, KY mortalite ve morbidite oranları halen yüksek seyretmektedir. KY akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatan hastaların %10'unda vardır ve çoğu hastaneye yatış maliyetleri olmak üzere ulusal sağlık harcamalarının yaklaşık %2'sinden sorumludur (9). Genelde hastaların %50'si 4 yıl içinde ölmektedir. KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı 1 yıl içinde ölmekte ya da

yeniden hastaneye yatırılmaktadır. KY hastalarında en sık ölüm sebebi kalp yetmezliğinde ilerleme veya ani ölümdür.

2.3. Tanımlayıcı Terimler

2.3.1. Akut ve Kronik KY

Akut kalp yetmezliği, genellikle yeni başlayan nefes darlığı veya kronik kalp yetmezliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Hastalar periferik hipoperfüzyon bulguları ile pulmoner veya periferik ödem tablosu içindedirler. Akut kalp yetmezliğinin klinik formları: akciğer ödemi, kardiyojenik şok, yüksek outputlu kalp yetmezliği ve sağ kalp yetmezliğidir. Kronik KY bulunan hastalarda KY'nin ağırlaşması (dekompansasyon), hastaneye yatış gerektiren en yaygın KY formudur ve KY olgularının %80'ini oluşturur. Tedavide özgül tedavi gerektiren klinik tablo göz önünde bulundurulmalıdır (Pulmoner ödem, hipertansif acil durum, akut myokart infarktüsü gibi).

2.3.2. Sistolik ve Diyastolik KY

KY'nin nedeni, kalbin yetersiz doluşu ve/veya kontraksiyon bozukluğu ya da yetersiz boşalması olabilir. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı periferik pompalayamaması sistolik KY'ni ifade eder. Diyastolik KY bulunan hastalarda KY semptom ve/veya bulguları vardır ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF: left ventricular ejection fraction) >%40-50 dolaylarında korunmaktadır (10). Genişlemiş ya da normal sol ventrikül diyastol sonu hacimleri arasındaki ayırmda EF değerinin %40'ın altında ya da üstünde olması temel alınmaktadır. Bu ayırımın başlıca ortaya çıkma nedeni, geçmişte değerlendirme amacıyla hastaneye yatırılan ya da klinik çalışmalara katılan hastaların çoğunda kalp dilatasyonu olması ve EF değerinin %35-40'ın altında olmasıdır. KY bulunan hastaların çoğunda dinlenme ya da egzersiz sırasında hem sistolik, hem de diyastolik işlev bozukluğu kanıtları vardır. Diyastolik ve sistolik KY'ler birbirinden ayrı ele alınmamalıdır (11). Sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda çoğunlukla diyastolik fonksiyon bozukluğu da bulunmaktadır (12, 13). Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımı tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği ayırımı

Sistolik kalp yetmezliği	Diyastolik kalp yetmezliği
Dilate olmuş büyük kalp	Küçük LV kavitesi
Normal sistolik kan basıncı	Konsantrik LV hipertrofisi
Geniş bir yaş gubu, erkeklerde daha sık	Sistemik hipertansiyon
S3 galosu	Daha sık olarak yaşlı kadınlar
Eko ile sistolik ve diyastolik bozukluklar	S4 galosu
Tam oturmuş bir tedavi	Çeşitli eko ölçümleri ile diyastolik bozukluklar
Prognoz kötü	Tam kesinleşmemiş Bir tedavi
Myokard iskemisinin rolü seçilmiş vakalarda önemli	Prognoz o kadar kötü değil
	Myokard iskemisi sık

2.3.3. Yüksek Debili ve Düşük Debili KY

KY olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferel hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Buna karşılık, hiperkinetik dolaşım ile ilişkili durumlarda (anemi, hipertiroidi, gebelik, Paget hastalığı, arterovenöz fistül gibi) seyrekte olsa yüksek debili KY oluşabilir (14).

2.3.4. Öne Doğru ve Geriye Doğru KY

Kalp debisinin azalması sonucu organ perfüzyonunun bozulması öne doğru KY, ventriküllerin diyastolik doluş basınçlarının artmasıyla sistemik ve pulmoner venöz konjesyon gelişmesi geriye doğru KY'ni gösterir. Sol KY geriye doğru basınç artışı ile sağ KY gelişmesine yol açar. Çoğunlukla her iki durum da bir arada bulunur (14).

2.3.5. Sol ve Sağ KY

KY esas olarak sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir, ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılr. Akut başlayan KY çoğunlukla tek ventriküle sınırlı iken, kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık sebebi de sol KY'dir. İzole sağ KY majör pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir. Konjesyon esas olarak pulmoner venlerde ise sol, sistemik venlerde ise sağ yetersizlik ön plandadır (15).

2.4. Akut KY Klinik Sınıflama

2008 tarihli ESC KY kılavuzunda AKY gelişen hastalar altı klinik gruba bölünmüştür (16). Bunlar:

2.4.1. Kronik KY Akut Dekompansasyonu

Kronik KY tanısı bilinen ve çoğu zaman tedavi almakta olan hastalarda KY semptomlarının ağırlaşması, sistemik ve pulmoner konjesyon bulgularının ortaya çıkmasıyla karakterizedir.

2.4.2. Hipertansif KY

Yüksek kan basıncına KY semptom ve bulguları eşlik eder. Genellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları normaldir. Hastalarda taşikardi ve soğuk terleme gibi sempatik tonus artışı bulguları vardır.

2.4.3. Pulmoner Ödem

Hastalarda ciddi nefes darlığı, takipne ve ortopne mevcuttur. Fizik muayenede dinlemekle akciğerlerde apikal alanlara kadar raller tespit edilir. Oksijen saturasyonu genellikle azalmıştır (<%90).

2.4.4. Kardiyojenik Şok

Ön yükün ve ciddi ritim bozukluklarının düzeltilmesine rağmen dokularda hipoperfüzyon bulgularının görülmesi ile ilgili bir klinik durumdur. Sistolik kan basıncında azalma (<90 mmHG), ortalama arter basıncında 30 mm Hg'dan fazla düşüş, idrar çıkışının azalması veya durmasıyla (<0,5ml/kg/saat) ayırdedilir.

2.4.5. İzole Sağ KY

Akciğerlerde konjesyon bulguları olmaksızın periferik ödem, hepatomegali ve/veya boyun venöz basınç artışı ile ayırdedilen düşük debili bir sendromdur.

2.4.6. Akut Koroner Sendrom ve Akut Kalp Yetersizliği

AKY gelişen hastaların çoğu akut koroner sendrom (AKS) klinik tablosu ile başvurmaktadır.

2.5. Etiyoloji

KY etiyojisi, presipitan faktörler ve diğer hastalıkların varlığı takip ve tedavi açısından önemlidir ve tüm hastalarda 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. Koroner arter hastalığı en yaygın miyokard hastalığı nedenidir ve KY bulunan hastaların yaklaşık %70'inde başlatıcı nedendir (17, 18). Hastaların %10'unda kapak hastalığı, %10'unda da kardiyomiyopati vardır.

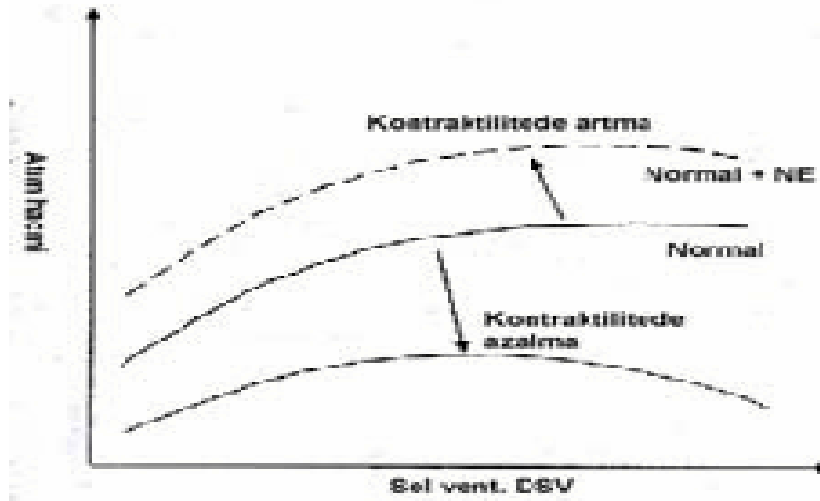
KY etiyojik sebepleri Tablo 2'de toplu olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. KY etiyojik sebepleri

Koroner arter hastalığı	
-Myokart infarktüsü	-Myokart iskemisi
Kardiyomiyopatiler	
-Dilate kardiyomiyopati	-Restriktif kardiyomiyopati
-Hipertrofik kardiyomiyopati	-Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati
-Sınıflandırılmayan kardiyomiyopati	
Kronik basınç yükü	
-Hipertansiyon	-Obstrüktif kapak hastalıkları
Kronik hacim yükü	
-Regürjitan kapak hastalıkları,	- Kalp içi şantlar
- Kalp dışı şantlar	
İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati	
- Ailesel/genetik hastalıklar	- İnfiltratif hastalıklar
- Toksik veya ilaçların sebep olduğu hasarlar: Alkol, katekolaminler, antrasiklinler, radyasyon vs.	
- Metabolik hastalıklar: Endokrin anomaliler, glikojen depo hastalığı, elektrolit bozuklukları (örn:hipokalemi), beslenme bozukluklarına bağlı hastalıklar	
- İnfeksiyöz ajanlar: Riketsiyal, Bakteriyel, Fungal, Spiroket, Paraziter vs.	
Ritim ve hız bozuklukları	
-Kronik taşiaritmiler	- Kronik bradiaritmiler
Pulmoner kalp hastalıkları	
Yüksek kalp debisinin bulunduğu durumlar	

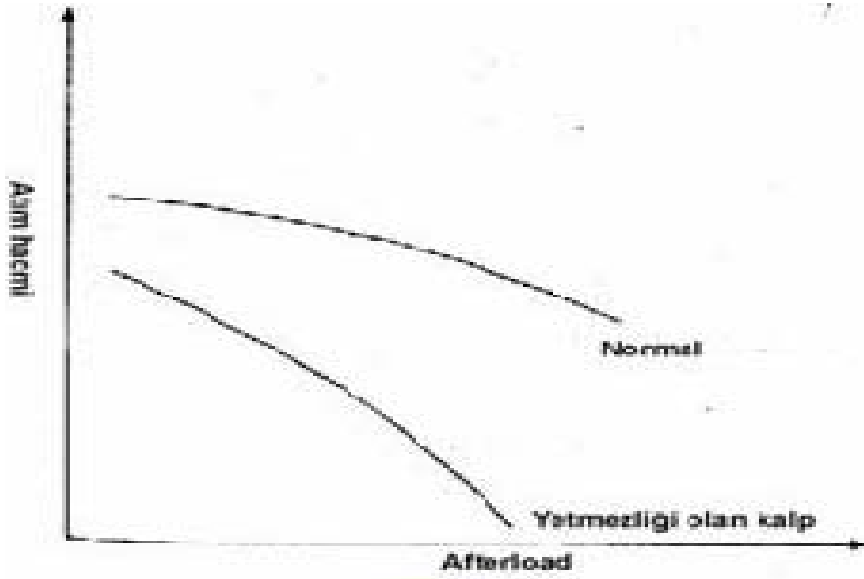
2.6. Patofizyoloji

Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi önyük, miyokard 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 basıncı, sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Ardyük, ventrikül yarıçapı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ve arteriyoler direnç tarafından belirlenir. Volüm yüklenmesi ve diyastolik yüklenme önyük artışı ile, basınç artışı ve sistolik yüklenme ardyük artışı ile aynı durumları ifade 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 artıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır (Şekil 1).



Şekil 1. Frank-Starling Yasası

Artyük, ventrikülün kasılıp, içeriğini ileri atmasına karşı koyan kuvvet, direnç olarak tanımlanabilir. Art yükün esas bileşenleri sol ventrikül için, arteriyel kan basıncı ve sistemik damar direnci, sağ ventrikül içinse pulmoner arter basıncı ve direncidir. Normal kalpte, artyükte önemli derecede artma meydana gelse bile sistolik boşalma fazla etkilenmez. Sol ventrikül bu durumda diyastol sonu volümünü artırıp Frank-Starling mekanizması yolu ile kasılma gücünü artırır ve normal atım hacmini devam ettirir. KY'nde sol ventrikül Frank-Starling mekanizmasını zaten maksimum olarak kullanmaktadır, bu nedenle "art yük" deki en küçük bir artma bile atım hacminde düşme meydana getirir (Şekil 2).



Şekil 2. Art yükün debiye etkisi

Miyokard kasılabilirliği (kontraktilitesi) kalbin atım hacmini belirleyen önemli bir faktör olup Frank-Starling yasasına uygun olarak fizyolojik sınırlarda miyokardın kasılma gücünü yansıtır. Nörohormonal değişiklikler, hücre içindeki Ca^{++} yoğunluğundaki veya miyoflamentlerin Ca^{++} 'a olan hassasiyetindeki değişiklikler, diyastol sonu hacim vb. faktörler kasılabilirliği etkileyebilir. Frank-Starling yasası ve bundan oluşturulan ventrikül fonksiyon eğrilerinde kasılabilirlik durumu gösterilebilir. Miyokard infarktüsü, KMP, miyokardit gibi durumlarda, miyokard kontraktilitesinde azalmaya bağlı olarak, KY ortaya çıkar. Bütün kalp hastalıkları, eninde sonunda miyokard kontraktilitesini bozarlar (19).

KY, ventrikül fonksiyon bozukluğu ve periferik organ perfüzyonunda azalmayla sonuçlanan, çeşitli nedenlere bağlı miyokard hasarı ile başlar. Sol ventrikül disfonksiyonu kalp debisinde düşme ve sistemik kan basıncında azalma ile sonuçlanır. KY yapısal ve fonksiyonel yeniden yapılanmayı (remodelling) içeren dinamik bir olaydır. Miyosit hasarı veya kaybından sonra, hemodinamik yüklenmeye ve eşlik eden nörohumoral faktörlere bağlı olarak kardiyomiyosit düzeninde ve ekstrasellüler matriks yapısında birtakım değişiklikler başlar (remodelling). Sol ventrikül geometrisi giderek artan dilatasyona ve hipertrofiye bağlı olarak değişir, ventrikül daha ferik bir hal alır. Sol ventrikül boyutlarında izlenen artış, kalbin duvarları üzerindeki hemodinamik stresi ağırlaştırır ve papiller adale-mitral kapak geometrisinin bozulmasına bağlı olarak gelişen mitral yetmezliğini artırır. Bu değişiklikler "remodelling" sürecini daha da

hızlandırır. Kardiyak remodelling", KY semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar, semptomlar geliştikten sonra da devam eder.

"Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renan hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir, sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar.

Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal differansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apoptoza eğilim artar. Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin [tümör nekroz faktörü (TNF)- α , interlökin (IL)-1 β] matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (20-23).

Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde (cell slippage) ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir (19, 23, 24).

Değişen kardiyomiyosit dizilimi ve artan interstisyel fibrozis, intraventriküler iletide gecikmelere ve dal bloklarına (özellikle sol dal bloğu) neden olur. Sol dal bloğu, ani ölümün önemli bir prediktörüdür ve kalp yetersizlikli hastalarda sık görülür. Sol dal bloğu varlığı ayrıca anormal ventriküler aktivasyon ve kontraksiyona, ventriküler dissenkronizasyona, mitral ve aortik kapakların gecikmiş açılış ve kapanışına ve diyastolik disfonksiyona neden olarak kardiyak siklusun mekanik özelliklerinde de değişikliklere neden olur. Bu değişikliklerin sonucu daha da azalmış EF, azalmış kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliğidir.

Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar: miyositlerde hipertrofi, apoptosis, interstisyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve diyastolik

fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kalp yetersizlikli hastalarda diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi görülür. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün dolusu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. Atriyal fibrilasyonda olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun kaybolması kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, AF inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (25).

Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisyel fibroze bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürür, ani ölüm riskini artırır.

Miyokard kontraktilesinde 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 kısa sürede 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 ettirmek ve kan akımının redistürbasyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokard kütesini artırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progresif olarak azalır ve KY kötüleşir (19, 20).

2.7. KY Sınıflandırılması ve Fonksiyonel kapasite

KY prognozunda ve hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmede kullanılan Newyork Heart Association (NYHA) sınıflandırması, hastanın hikayesine göre kullanılan bir sınıflamadır (Tablo-3). Sınıf I den IV'e ilerledikçe hastalığın prognozu ve hastaların fonksiyonel kapasiteleri kötüleşmektedir (22). Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) KY sınıflandırma sistemi ise Evre A, B, C ve D olarak dörde ayrılır (Tablo-4)

Tablo 3. New York Kalp Birliği Fonksiyonel Sınıflaması ve Spesifik Aktivite Skalası

Sınıf I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ya da yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 Metabolik equivalent (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph
Sınıf II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 5 METS enerji Gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4mph yürüme.
Sınıf III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derecede kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiklerdir. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar < 2 METS enerji Gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2,5 mah yürüme.
Sınıf IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. KY semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar > 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz.

Tablo 4. Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) KY Sınıflandırma Sistemi

EVRE A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen KY gelişimi için yüksek riskli olan hastalar.	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı.
EVRE B	KY gelişimi için yüksek risk taşıyıp yapısal anormallik gelişen, ancak KY semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar.	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon, hipokontraktilite ve eski miyokard infarktüsü.
EVRE C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya halen KY semptomları olan hastalar.	Nefes darlığı veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için tedavi alan hastalar.
EVRE D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen dinlenme sırasında bile KY semptomları olan hastalar.	Sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, organ aktarımı adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar.

2.8. KY Tanı Yöntemleri

2.8.1. Öykü ve Fizik Muayene

KY belirti ve bulguları hastaların hekime başvurma nedeni olduğu için erken tanıda belirleyici önem taşımaktadır. İyi bir öykü almak ve fizik muayene konusunda ustalaşmak çok önemlidir. Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizmalar, kalp debisi yetersizliğine sekonder olarak organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Buna karşı gelişen kompensatuar nörohumoral yanıtlar su ve tuz tutulmasıyla akciğer, interstisyel alanlar ve organlarda konjesyonla sonuçlanır. Sağ ventrikül doluş basınçlarında artış sonucunda sağ ventrikül arkasındaki konjesyon boyun venlerinde dolgunluğa, hepatomegali ve ödeme neden olurken; sol ventrikül doluş basınçlarının artışı ise dispne, ortopne ve pulmoner ödeme yol açar. KY tanısında hiçbir semptom tek başına yeterli değildir. Dispne, gece dispnesi, ayak

bileği ödemi, halsizlik, çabuk yorulma klasik semptomlardır. Ancak bu belirtiler başka hastalıklarda da bulunabilir.

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. Esas olarak sol KY'nin belirtisi olan dispne sağ KY gelişince azalır. Sağ KY durumlarında, pulmoner konjesyon olmadığı için dispne ön planda değildir. Ancak kalp debisinde düşme ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu ile sağ KY'nde de belirgin dispne gelişebilir. Ortopne, Cheyne-Stokes solunumu, paroksizmal gece dispneleri sol ventrikül doluş basınçlarında belirgin yükselmeyi gösterir. Sol KY için duyarlılıkları yüksektir.

Noktüri 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 eforla veya istirahatte halsizlik ve yorgunluk ortaya çıkabilir. Fizik muayene bulguları KY için spesifik değildir. Kalpte S3 galo ritmi, taşikardi, altta yatan hastalığa ait bulgular saptanabilir. Akciğerlerde bazallerden başlayan kreptan raller sol KY için akciğer konjesyonunu yansıtır. Ral duyulması pulmoner kapiller basıncın 25 mmHg'yi geçtiğini gösterir.

Hafif-orta KY'de dinlenme sırasında atım hacmi normal, ciddi KY'de ise azalmıştır. Bu durum kendini nabız basıncında azalma ile belli eder. Ciddi KY'de kalp debisi azalmış olduğundan sistolik KB düşük, nabız hızlı ve zayıftır. Nabız basıncı/sistolik KB oranı kalp debisi ile uyum gösterir. Bu oranın 0.25'in altında bulunması kardiyak index'in 2.2 L/dak/m²'nin altında olduğuna işaret eder.

Pulmoner regurjitasyon bulgusu olan Graham-Steel üfürümü duyulması sol atriyal basınçta uzun süreli ve belirgin yükselmeyi gösterir. Sağ KY geliştiğinde juguler venöz dolgunluk, ödem, asit, konjestif hepatomegali saptanabilir. İleri KY'nde kardiyak kaşeksi gelişebilir (26-28).

2.8.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülür ve normal elektrokardiyografi (EKG) sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlamaktadır (30). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri kalp yetmezliği hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır.

İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (31). İskemik kalp hastalığı olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir (32). EKG’de atriyal fibrilasyon, flutter ve ventriküler aritmi saptanması kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

2.8.3. Telekardiyografi

Kalp yetmezliğinde telekardiyografi tanısal incelemelerin temel bileşenlerinden biridir. Telekardiyografi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (33).

Telekardiyografi (iki düzlemlı) kardiyomegali, pulmoner konjesyon, plevral sıvı saptanması ve dispneye katkı yapan pulmoner hastalık ya da infeksiyonların gösterilmesinde önemli bilgiler verir. Kalp yetmezliğinin en sık bulgusu kardiyomegalidir (34). Kardiyomegali akut kalp yetmezliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen kalp yetmezliğinde sıklıkla bulunmamakla birlikte kronik kalp yetmezliğinde de bulunmayabilir (29). İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli bir bulgusudur.

2.8.4. Laboratuvar testleri

Kalp yetmezliği şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), serum elektrolitleri, serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR), glukoz, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve idrar incelemesi rutin önerilen testler arasında yer alır (35).

Anemi, kalp yetmezliğini şiddetlendirebilmektedir. Ayrıca nefes darlığı olan hastalarda artmış hematokrit değeri pulmoner hastalıklar, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve pulmoner arteriyovenöz malformasyondan kaynaklanabilmektedir.

Kalp yetmezliğinde aşırı kullanılan diüretik, ACE inhibitörleri ve bazen potasyum tutucu diüretikler renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetmezliğinde kötü prognoz parametreleri olarak bilinmektedir (29). İdrar analizi, proteinüri ve glikozürinin saptanması açısından faydalıdır. Karaciğer enzim yüksekliği, artmış hepatik konjesyona bağlı olabilir. Tirotoksikoz sebebiyle olan kalp yetmezliği sıklıkla hızlı ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyonla ilişkilidir.

2.8.4.1. Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları, kalp yetmezliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetmezliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergelerdir. Tanı, evreleme, hastaneye yatırma, taburcu etme kararlarında ve klinik olay riski olan hastaları belirlemede bu testlerin kullanılmasını destekleyen kanıtlar vardır. İlaç tedavisinin izlenmesinde ve kalp yetmezliği tedavisinin yönlendirilmesinde natriüretik peptidlerin kullanılmasına ilişkin kanıtlar henüz yetersizdir. Tedavi edilmemiş bir hastada normal değerler saptanmasının negatif prediktif değeri yüksektir ve semptomlardan kalp yetmezliğinin sorumlu olma olasılığını azaltır. Optimal tedaviye rağmen natriüretik peptid düzeylerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkili olabilir.

Kalp yetmezliği tanı ve tedavisinde B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) kullanılabilecek testlerdir. NT-proBNP plazma seviyeleri BNP ile benzerken ani kardiyak fonksiyon bozukluğunda NTproBNP seviyeleri BNP'ye göre daha hızlı ve daha yüksek miktarda artmaktadır (36, 37). BNP'ye oranla daha yüksek stabilite ve daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle daha spesifik bir belirleyicidir. Miyokard duvar stresindeki herhangi bir artışa yanıt olarak natriüretik peptid değerleri yükselmektedir. Sol ventrikül sistolik işlevi korunan hastalarda değerler genellikle daha düşüktür. Çoğunlukla acil serviste kalp yetmezliği tanısı için kullanılan natriüretik peptidlerin değerlendirilmesinde kabul edilmiş kesin sınır değerler bulunmamaktadır. LV dolum basıncındaki ani değişiklikler, natriüretik peptidlerin yarılanma ömürlerinin göreceli uzun olması nedeniyle, peptid düzeylerinde hızlı değişiklikler şeklinde yansımayabilmektedir. LV hipertrofisi, taşikardi, sağ ventrikül aşırı yüklenmesi, miyokard iskemisi, hipoksemi, böbrek işlev bozukluğu, ileri yaş, karaciğer sirozu, sepsis ve enfeksiyon, natriüretik peptid düzeylerinde artış gözlenen kalp yetmezliği dışındaki durumlardır. Natriüretik peptidler hastaneden taburculuk öncesinde prognoz değerlendirmesinde ve kalp yetmezliği tedavisinin etkinliğini izlemede yararlı olabilir (38, 39).

2.8.4.2. Troponinler

Kalp yetmezliği şüphesi olan hastalarda klinik tablo akut koroner sendromu düşündürüyorsa troponin I ya da T ölçülmelidir. Akut dekompanse kalp yetmezlikli olguların yaklaşık üçte birinde en önemli neden iskemidir. Kardiyak troponinlerde artış miyosit nekrozuna işaret eder. Miyosit hasarındaki başlıca faktörler aşırı sempatik aktivite, resin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) aktivasyonu, anormal miyosit kalsiyum yükü, inflamatuvar sitokinler, nitrik oksit, oksidatif ve mekanik strestir. Şiddetli KY'nde akut koroner

sendroma bağlı miyokard iskemisi kanıtı bulunmasada hastalardaki kalp yetmezliği dekompanse atakları sırasında kardiyak troponinlerde hafif artış olabilir. KY'nde troponin yükselmesi, özellikle tabloya natriüretik peptidlerde artış da eşlik ediyorsa güçlü bir prognoz göstergesi kabul edilir (40). Akut dekompanse KY'nin her atağında miyokard fonksiyonu daha da bozulduğu için özellikle troponinleri artış gösteren hastalarda prognoz daha kötüye gider. Troponin pozitif olgularda iskemik kalp yetmezliğine bağlı mortalite %8.4 iken, iskemik olmayanlarda % 7.4'tür. Troponin negatif olgularda ise mortalite oranları sırasıyla iskemik olanlarda %2.8 ve iskemik olmayanlarda %2.6'dır (41).

2.8.4.3. Nörohormonal belirteçler

KY'ne diğer bazı nörohormonal belirteçlerde (norepinefrin, renin, aldosteron, endotelin, arginin, vazopresin) artış da eşlik etmektedir. Yararlı olmakla birlikte, tanısal ya da prognostik amaçlarla nöroendokrin aktivasyonun değerlendirmesi şart değildir.

2.8.5. Ekokardiyografi

KY tanısı için istirahat sırasında kardiyak fonksiyon bozukluğu objektif olarak gösterilmelidir. Bunun için en çok tercih edilen metod ekokardiyografidir. Ekokardiyografi kolay erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir ve kalp anatomisi, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları konularında kapsamlı bilgiler verir. Kalp yetmezliği ile başvuran hastaların ilk değerlendirilmesinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LV çapları, duvar kalınlıkları ve kapak yapılarını değerlendirmek amacıyla ekokardiyografi yapılmalıdır. Ekokardiyografi kardiyak fonksiyon bozukluğuna ilave olarak kalp yetmezliği etyolojisi ile ilgili yararlı bilgiler de vermektedir. Ekokardiyografi tekrarı sadece hastaların takibi sırasında klinik durumunda belirgin değişiklik meydana geldiğinde önerilmektedir. Ejeksiyon fraksiyonunun sık ve düzenli aralıklarla takibi önerilmemektedir (29, 35).

2.8.6. Radyonüklid Ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi, LVEF belirlemede kullanılan bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çoğu zaman miyokardiyal perfüzyon görüntülemesiyle birlikte uygulanarak viabilite ve iskemi konularında bilgi sağlamaktadır. Hacim değerlendirmesinde ve sistolik ya da diyastolik işlev indekslerinin hesaplanmasında yararı sınırlıdır.

2.8.7. Akciğer fonksiyon testleri

KY tanısında akciğer fonksiyon ölçümlerinin yararı sınırlıdır. Bununla birlikte bu testler nefes darlığının solunumsal nedenlerini ortaya koyma ve dışlama açısından yararlıdır. Pulmoner konjesyon varlığı test sonuçlarını etkileyebilir.

2.8.8. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesi ile dispne ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif değerlendirilmesinde kullanılır. Tedavi almayan bir hastada doruk egzersiz testinin normal sonuç vermesi semptomatik kalp yetmezliği tanısını dışlayabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi, sık kullanılan, basit, kolay erişilen, tekrarlanabilir bir testtir. Submaksimal fonksiyonel kapasite tayininde ve girişime yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Altı dakikalık yürüyüş testi ile 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmiştir (42).

2.8.9. Holter

Holter, çarpıntı ya da senkop gibi aritmiyi düşündüren semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve kalp yetmezliği semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. KY'nde uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

2.8.10. Girişimsel tanı yöntemleri

KY hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kataterizasyon gerekli değildir. Kronik KY olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompansementasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (29). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate kardiyomiopati düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanmasında kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ile dolun basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin kalp yetmezliği tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişkenlikleri izlemede ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli KY bulunan hastalarda

tedaviyi izlemede pulmoner arter katateri uygulaması düşünülebilir. Bununla birlikte PAK uygulamasıyla sonlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

Bazı miyokard hastalıklarının tanısında endomiyokardiyal biyopsiden yararlanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından EMB endikasyonları konusunda yayımlanan ortak bildiriye bu girişimin etyolojisi bilinmeyen ve ventriküler aritmiler veya atriyoventriküler kalp bloğu ile durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetmezliği hastalarında ya da standart KY tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi önerilmektedir (43).

2.9. KY'nin Tedavisi

Kronik KY'nde tedavi çok yönlü olmalıdır. Hem farmakolojik hemde farmakolojik olmayan yaklaşımları içermelidir. Özbakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmaya işaret eden erken semptomları tanıma hedefiyle yürütülen eylemler olarak tanımlanabilir (44). Özbakım başarılı bir KY tedavisinin bir parçasıdır ve semptomlar, işlevsel kapasite, genel sağlık durumu, morbidite ve prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi vardır.

Diyet, kilo takibi, aktivitelerin düzenlenmesi, hasta ve aile eğitimi, 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 sağlamaktır. Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ), beta-blokerler, diüretikler, digoksin ve spironolakton klavuzlarca önerilen kronik kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlardır (44). Farmakolojik tedavi hastane dışı ve hastane içi tedavi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

a) Hastane-Dışı Tedavi:

Kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa semptomatik kalp yetmezliği bulunan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara ACE-İ tedavisi uygulanmalıdır. ACE-İ tedavisi ventrikül işlevini ve hastanın genel durumunu düzeltir, ağırlaşan KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltır ve yaşam süresini arttırır (45). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan, hafiften şiddetliye kadar semptomatik (NYHA II-IV), miyokard infarktüsü ardından asemptomatik sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu bulunan, optimal dozda ACE-İ alan hastalarda beta bloker endikasyonu vardır. Beta-bloker tedavisi hastaneye yatışları azaltır, fonksiyonel kapasiteyi düzeltir, KY'nin ilerlemesini yavaşlatır ve mortaliteyi azaltır. Bu yararlı etkiler, farklı yaş, cinsiyet, fonksiyonel sınıf, sol ventrikül EF ve iskemik ya da iskemik olmayan nedenlere bağlı bütün alt gruplarda

gözenmiştir (45). KY olan hastalarda farklı beta-blokerlerin klinik etkileri arasında farklılıklar olabilir. Buna göre yalnızca bisoprolol, carvedilol, nebivolol ve metoprolol süksinat kalp yetmezlikli hastalarda önerilir (46-48).

Aldosteron antagonistleri, LVEF \leq %35 ve NYHA sınıfı III-IV olan semptomatik kalp yetmezlikli hastaların tedavisine hiperkalemi ve ciddi böbrek bozukluğu yoksa düşük doz eklenmelidir. Aldosteron antagonistleri mortaliteyi ve hastaneye yatışları azaltır (48).

Anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), kontrendikasyon ya da tolerans sorunu yoksa, optimum dozda ACE-İ ve beta-bloker tedavisine rağmen semptomatik olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan bütün hastalara, eş zamanlı aldosteron antagonisti almıyor olmak koşuluyla tavsiye edilmektedir. LVEF $<$ %40 olan semptomatik hastalarda hem ACE-I hemde ARB'ler tolere edilemiyorsa, alternatif olarak hidralazin ve izosorbid dinitrat (HISDN) kombinasyonu kullanılabilir. ACE-İ, beta-bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye HISDN kombinasyonunun eklenmesi düşünülmelidir. Bu hastalarda HISDN tedavisi ölüm riskini azaltabilir.

Digoksin, diüretik ve ACE-İ inhibitörü ile uygulanan optimal tedaviye rağmen semptomatik seyreden ve EF azalmış KY hastalarına önerilebilir. Digoksin, hastaneye yatışları azaltır, semptomları düzeltir ancak sağkalım üzerine etkisizdir (49).

Diüretikler, kalp yetmezliği hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon semptom ve bulgularının giderilmesini sağlar (50). KY'nde sıvı retansiyonunu yeterli kontrol edebilen tek ajan olup diğer ajanlardan daha hızlı dispneyi düzeltir, egzersiz toleransını artırır. Eğer tolere edilebilirse, diüretikler her zaman ACE-İ ve beta-blokerlerle birlikte kullanılmalıdır (45, 48).

b) Hastane-İçi Tedavi

Optimal medikal tedaviye rağmen KY hastalarının birçoğunda akut dekompanasyon atakları görülebilir. Bu durumda hastaneye yatırılma ve hemodinamik monitörizasyon gerekir. Bu hastalarda hemodinamik stabilizasyon için intravenöz vazodilatör ve/veya pozitif inotropik ajanlar kullanılır.

2.9.1. İntravenöz Vazodilatatör İlaçlar

İntravenöz vazodilatör ilaçlar, yeterli kan basıncında hipoperfüzyon bulguları ve azalmış diürezle birlikte konjesyon bulguları varsa dekompanse KY'nde tercih edilecek ilk ajanlardır. Direkt inotropik etkileri olmaksızın primer hemodinamik etkileri, ön yük ve ard yükü azaltmaktır (51). En sık kullanılan vazodilatör ajanlar nitrogliserin, nitroprusside ve

nesiritiddir. Nitroprussid ile potent hipotansiyon görülmesi ve nitrogliserin ile hızlı taşiflaksi gelişmesi hemodinamik bozukluğu olan hastalarda kullanımlarını kısıtlamaktadır. Nesiritid yeni sınıf vazodilatör ajandır. Nitrogliserinden daha az yan etkilere sahiptir (52) ancak güvenilirliği tartışmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde, nesiritidin akut dekompanse kalp yetmezliği tedavisinde ölüm riskini artırdığı (53) ve renal fonksiyonlarda kötüleşme riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (54).

2.9.2. İntravenöz Pozitif İnotropik Ajanlar

İntravenöz pozitif inotropik ajanlar, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dekompanse kalp yetmezliğinin kısa süreli tedavisinde kullanılan ajanlardır (48). İnotropik ajanlar vazodilatör ve/veya diüretik uygulamasına rağmen hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanırlar (55, 56).

Dekompanse KY nedeni ile yatırılan hastalarda pozitif inotropik tedavi, direkt kardiyak debiyi arttırarak hemodinamik parametrelerde belirgin düzelme sağlar. İnotropik ilaçlar uygulanması gerektiğinde, uygulamaya mümkün olduğunca erken başlamalı ve yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve /veya konjesyon azaldığında tedavi en kısa sürede kesilmelidir.

Hızlı semptomatik düzelme sağlamalarına rağmen, bu ilaçların hızlandırdığı bazı fizyopatolojik mekanizmalar miyokarda daha fazla hasara neden olarak ve artmış aritmi riskine bağlı olarak kısa ve uzun dönemli mortaliteyi artırır (57, 58).

Sıklıkla kullanılan pozitif inotropik ajanlar beta-agonistler ve fosfodiesteraz III inhibitörleridir. Son zamanlarda, kalsiyum duyarlılaştırıcı ajanlar olarak bilinen ve tolere edilebilirliği ve etkinliği klasik inotropılara eşit ya da daha üstün bulunan yeni bir grup kullanıma girmiştir.

2.10. Oksidatif Stres

2.10.1. Reaktif Oksijen Türleri

Atom yapısı, bir çekirdek ve çekirdek çevresinde bulunan değişik sayıda elektronlardan oluşmaktadır. Elektronlar orbital denilen yörüngelerde dönerler. Normal şartlarda atomlarda her orbitalde birbirine zıt yönde dönen çift elektron vardır. En dış yörüngede çiftlenmemiş tek elektron bulunan atomlara veya moleküllere serbest radikaller denir. Serbest radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilirler (X^{\bullet} , X^{\cdot}). Serbest radikalde bulunan eşleşmemiş elektron, herhangi bir kimyasal bağ içinde başka bir elektronla spin paylaşmadığından bu radikaller, ekstra elektronları başka atomlara lokalize olana kadar ya da elektron alıncaya kadar oldukça reaktiftirler. Bu reaktif maddeler, diğer atom ve moleküllerle elektron alışverişine girerek onları da kararsız hale getirirler (59, 60)

Organizmada meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşabilmektedir. Bu radikaller sıklıkla oksijen, azot, karbon ve kükürt kökenlidirler (61). Bununla birlikte organizmada en sık karşılaşılan radikal oksijen kaynaklıdır (62). 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 (63).

Oksijen molekülü (O_2) iki ayrı yörüngede aynı yönde dönen çiftlenmemiş iki tane tek elektron taşıması nedeniyle çift-radikal (biradikal) olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu molekülün tek elektronları hızlı tepkimeye girmez, reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine karşın, radikal olanlarla kolayca reaksiyona girmektedir (62, 64).

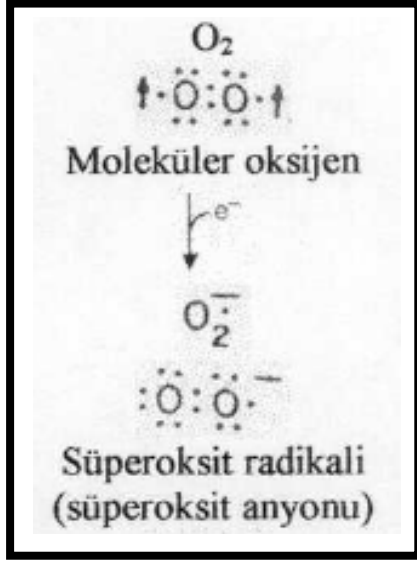
Oksijen; organizmada adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi, oksidasyon tepkimeleri ve detoksifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Ancak bu kimyasal olaylar sırasında oksijen tek elektronlar olarak serbest oksijen radikallerine ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile diğer reaktif oksijen türlerine dönüşebilmektedir. 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 (65, 68, 70, 71) (Tablo 5).

Tablo 5. Bazı reaktif oksijen türleri (71)

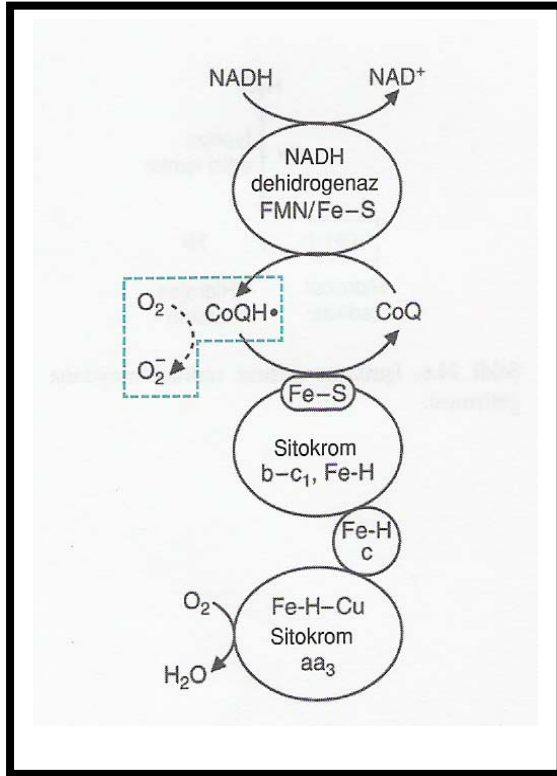
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit ($O_2^{\bullet -}$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^{\bullet})	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik oksit (NO^{\bullet})	Peroksinitrit ($ONOO^-$)
Lipit Peroksil (LOO^{\bullet})	Lipit Hidroperoksit ($LOOH$)
	Singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.10.1.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$) oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur (Şekil-3) (61). Mitokondriyal elektron transport sisteminde, oksijenin elektron alarak suya (H_2O) indirgenir. Bu ATP oluşum sürecinde, oksijenin yaklaşık olarak %1-3'ü süperoksit radikaline dönüşür (72). Diğer üretim yolağında mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid ($NADH$)'in okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e okside olması sırasında koenzim Q'dan ($CoQH^{\bullet}$) oksijene elektron aktarılması ile süperoksit radikali oluşumudur (Şekil-4) (68, 73, 74).



Şekil 3. Süperoksit radikali oluşumu



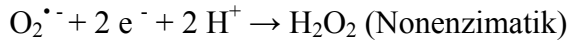
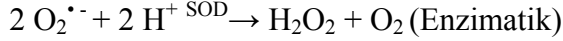
Şekil 4. İndirgenmiş koenzim Q'dan elektron aktarılmasıyla süperoksit oluşumu

Süperoksit radikali yukarıdan belirtilen yollar dışında enzimatik yollar veya otooksidasyon tepkimeleri sonucunda da meydana gelebilmektedir (73, 75, 76). Hipoksantinden ksantin oluşmu ve ksantinden ürik asite değişim basamaklarında etkili olan ksantin oksidaz süperoksit radikal oluşumunun enzimatik yolla oluşumuna örnek gösterilebilir. Ksantin oksidaz aktivitesinde elektron alıcısı olarak oksijen yerine NAD^+ kullanılmaktadır. İskemi durumlarında adenozin difosfatın (ADP) ATP' a fosforilasyonu azalır ve ADP yıkımı dolayısıyla adeninin ksantin oksidaz aktivitesi artar. Bu durumda süperoksit oluşumu da artmaktadır (68, 77, 78).

Moleküler oksijen varlığında non-enzimatik otooksidasyonla süperoksit oluşumuna metalloproteinler, hormonlar, Fe^{+2} ve Cu^+ aracılık etmektedir (67, 70,79). Süperoksitin kendisi direkt olarak zararlı değildir, hidrojen peroksit kaynağı olması açısından önem arz etmektedir (67).

2.10.1.2. Hidrojen Peroksit

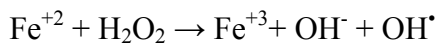
Hidrojen peroksit (H_2O_2); enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD) enzimi) veya enzimatik olmayan yollardan meydana gelebilmektedir (64).



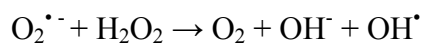
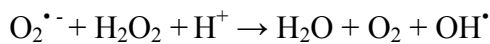
H_2O_2 lipitte çözünebilir olamasından dolayı hücre membranlarından rahatlıkla geçebilme özelliğine sahiptir. Paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. Ancak hidroksil (OH^{\cdot}) ve hipokloröz asitin (HOCl) kaynağı olduğu için reaktif oksijen türleri içinde anılır (61, 68).

2.10.1.3. Hidroksil Radikali

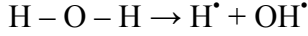
Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları veya radyasyon maruziyeti sonrasında meydana gelir (61, 67, 68). Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir (61). Fenton reaksiyonunda geçiş metalleri ile H_2O_2 reaksiyona girer, metal okside olurken OH^{\cdot} oluşur (68).



Haber-Weiss reaksiyonunda da süperoksit ile hidrojen peroksitin enzimatik olmayan yoldan tepkimeye girmesiyle de OH^{\cdot} oluşur (67).

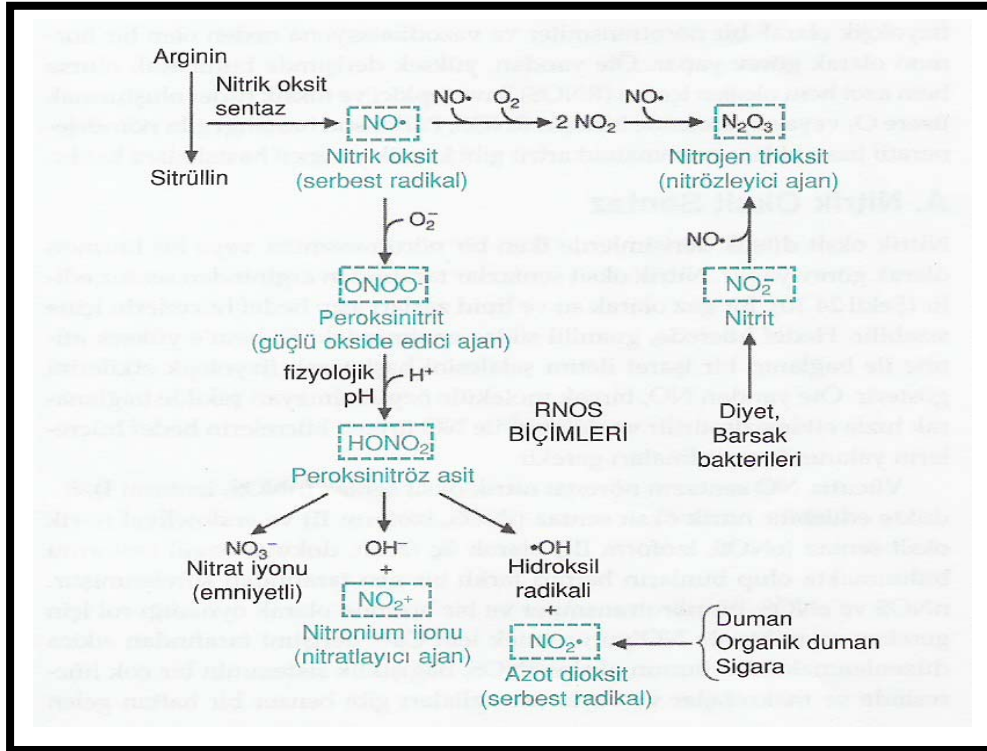


Dokular radyasyona maruz kaldıklarında da hidroksil radikali oluşabilir. Enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon ile oksijen-hidrojen arasında kovalent bağ yıkılır. Sonuçta hidrojen (H[•]) ve OH[•] meydana gelir (61).



2.10.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri

Nitrik oksit (NO[•]) argininden nitrik oksit sentazlar tarafından sentezlenir (80). Lipit zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (81). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türleri oluşturmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda vazodilatatör etkinlik göstermektedir (Şekil 5) (68, 72).



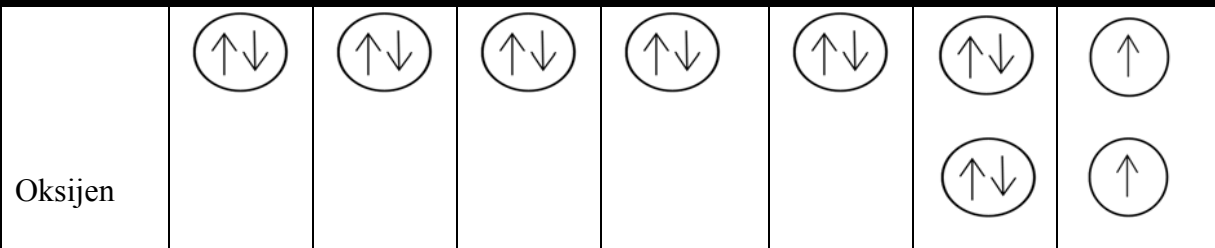
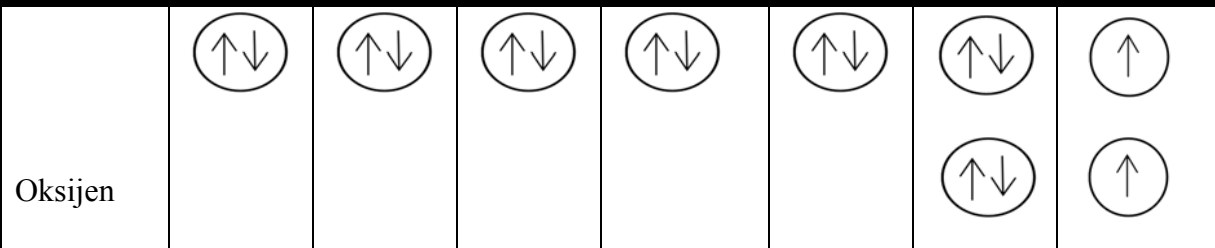
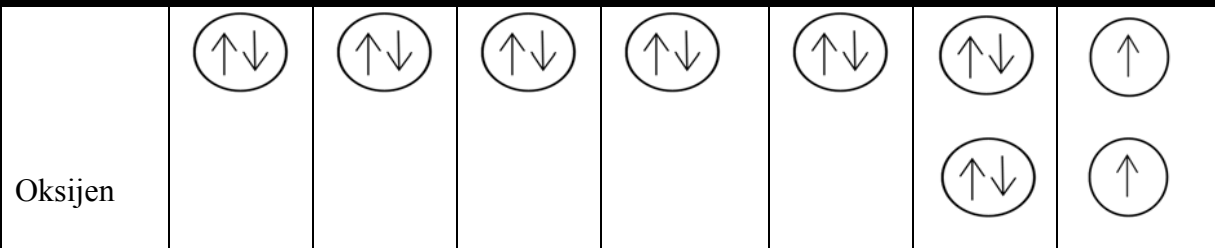
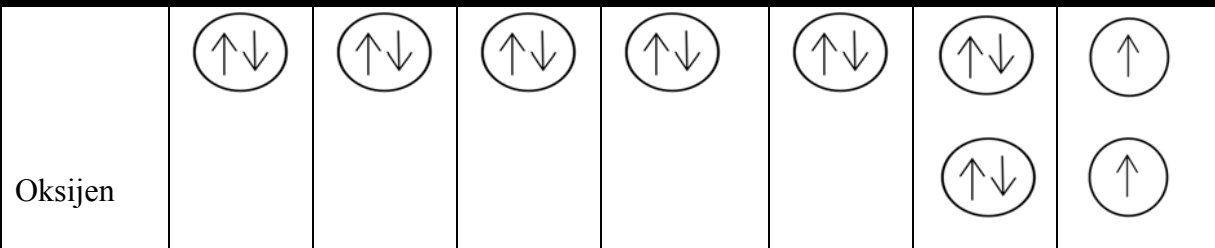
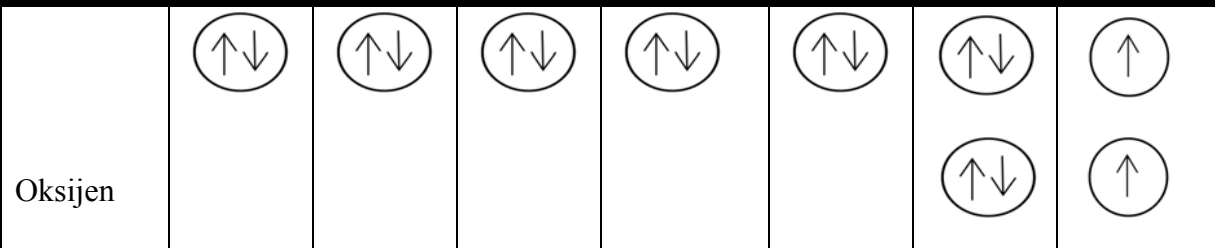
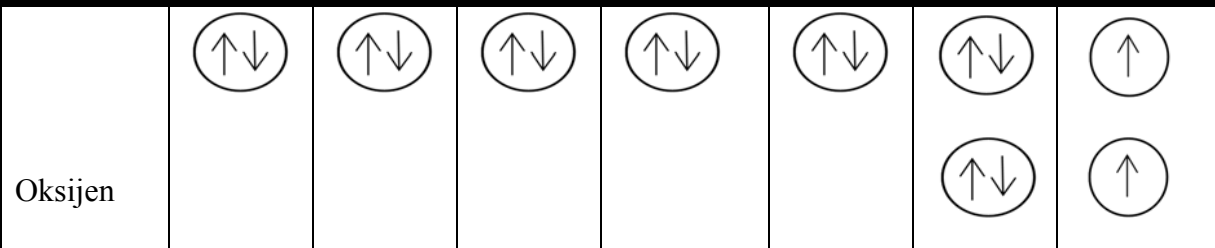
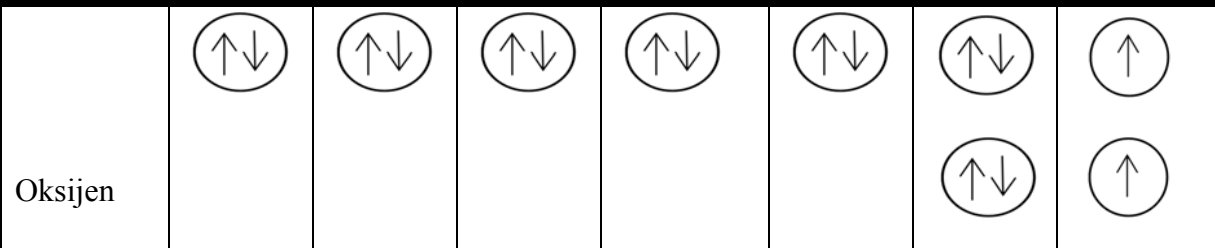
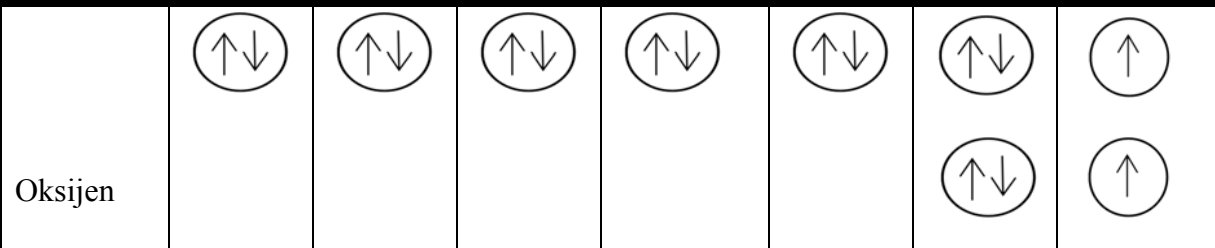
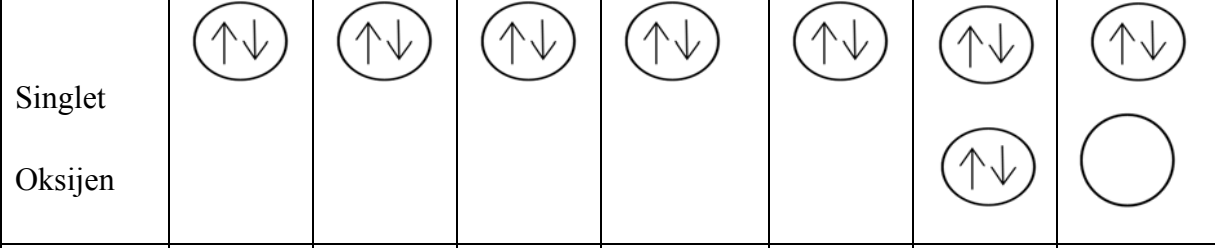
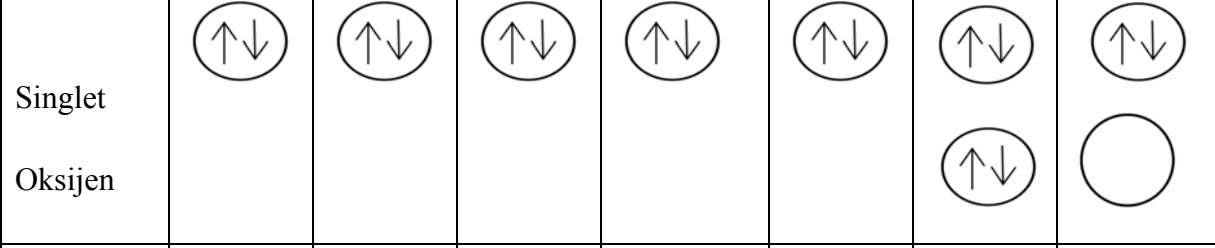
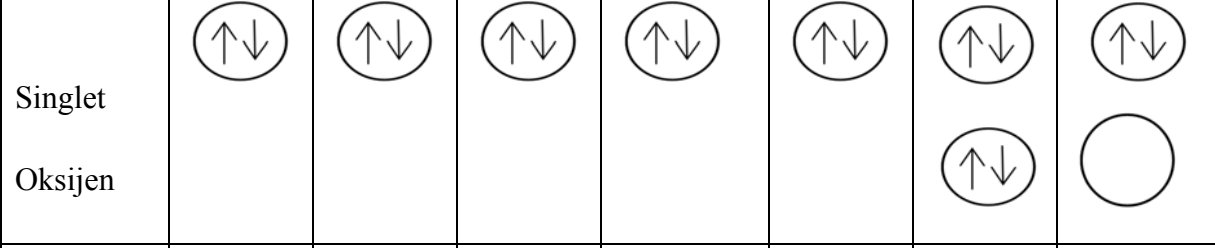
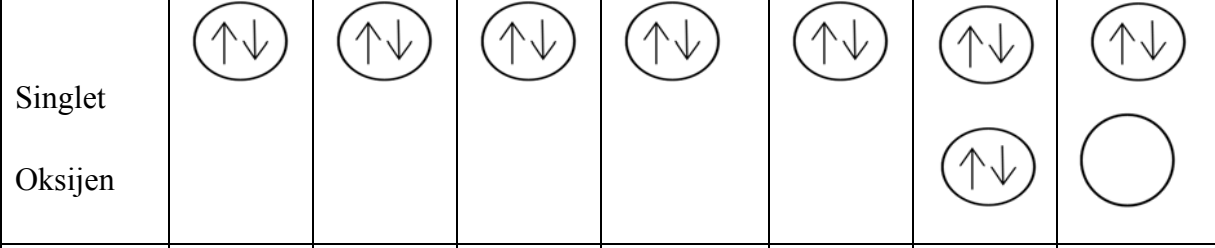
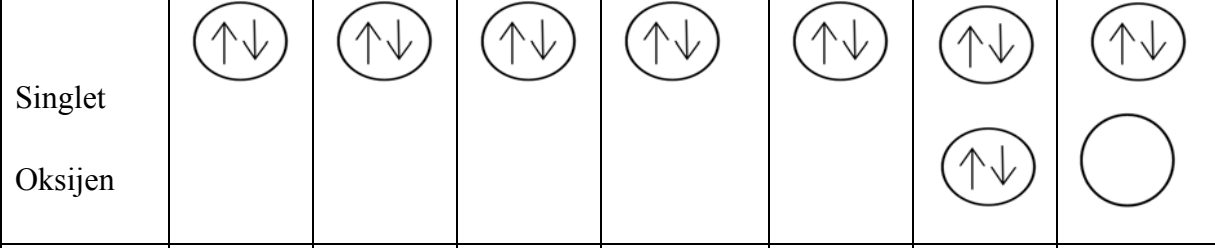
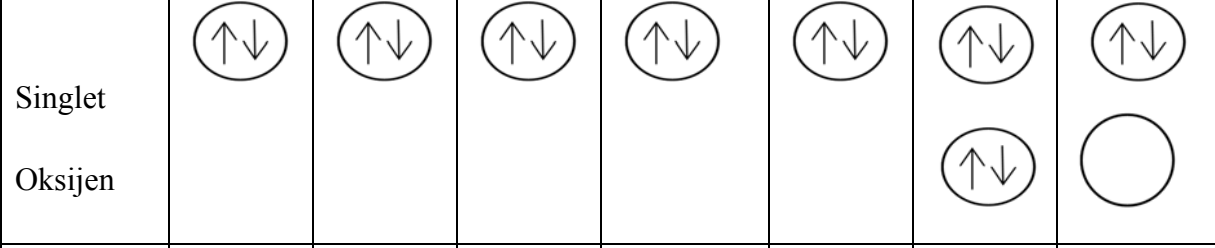
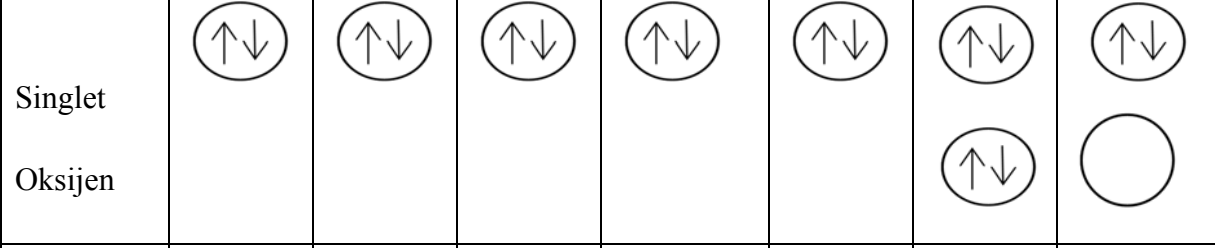
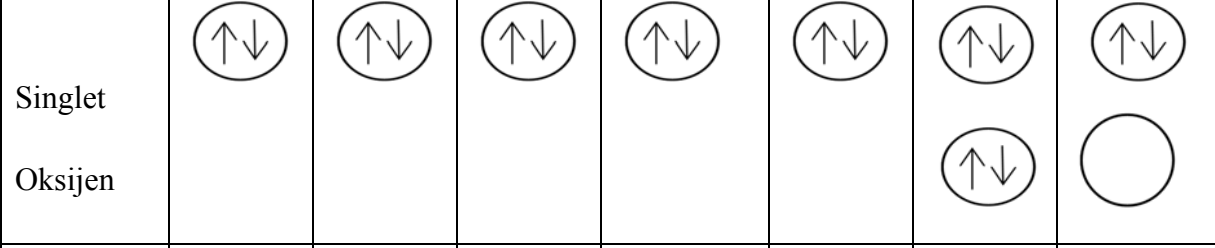
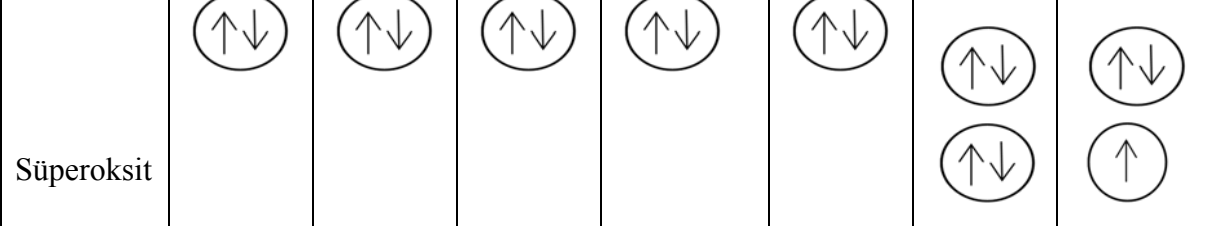
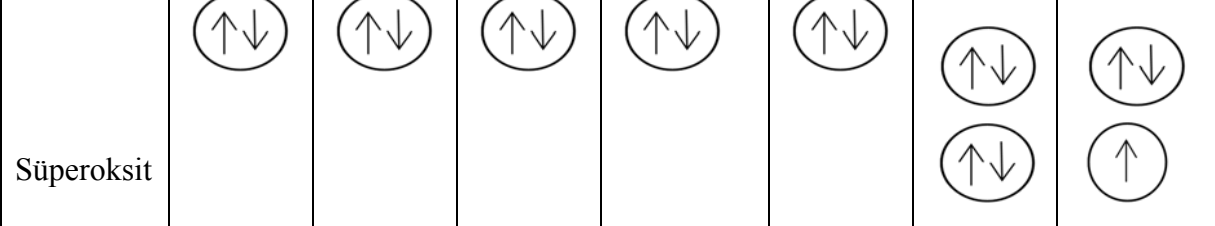
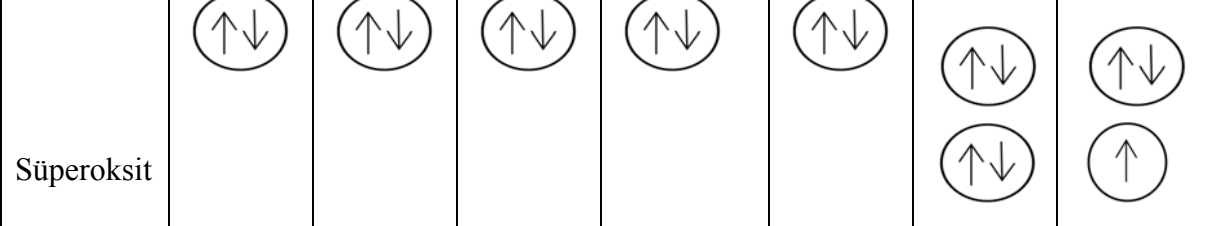
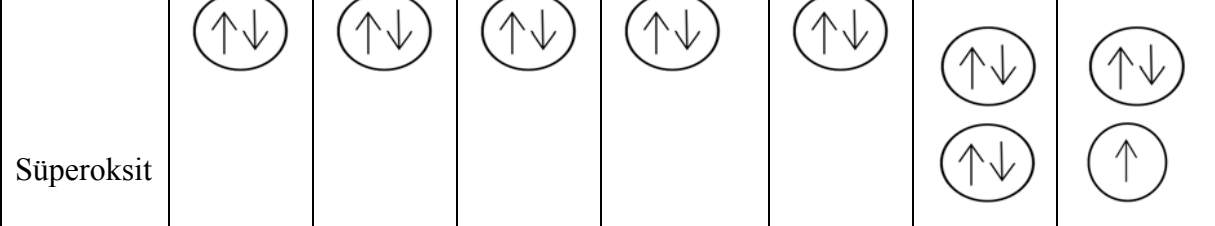
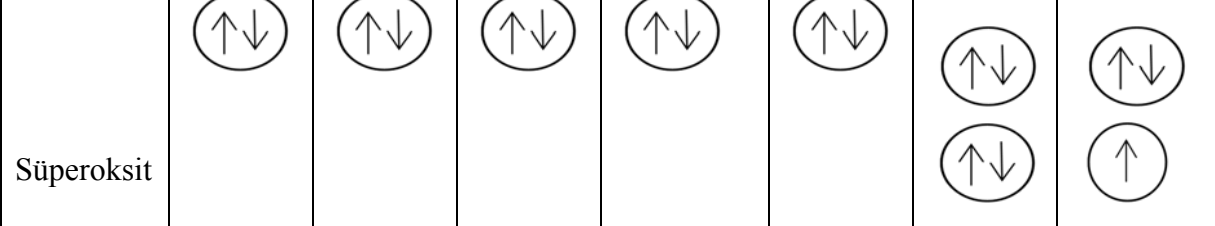
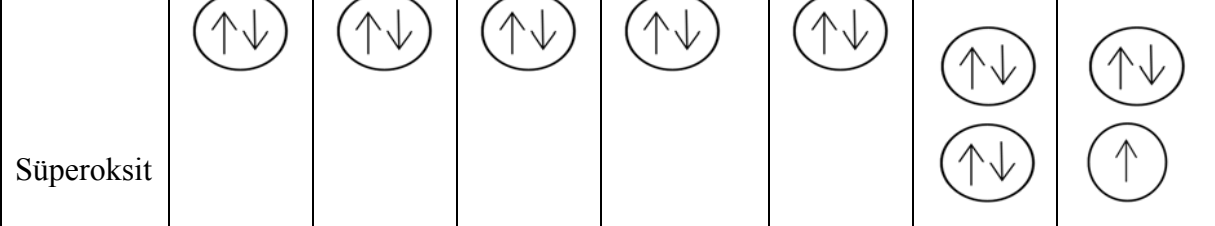
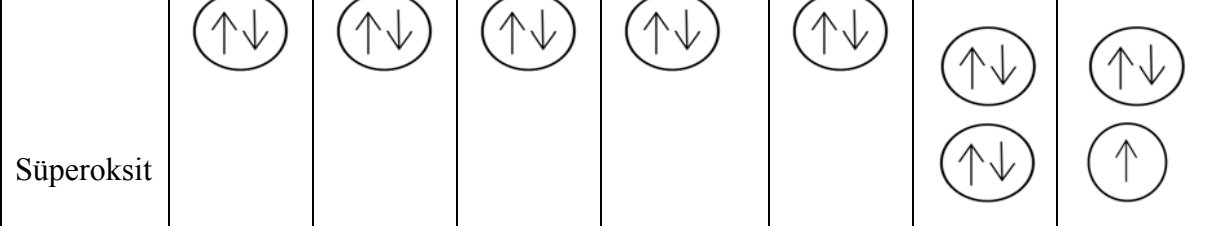
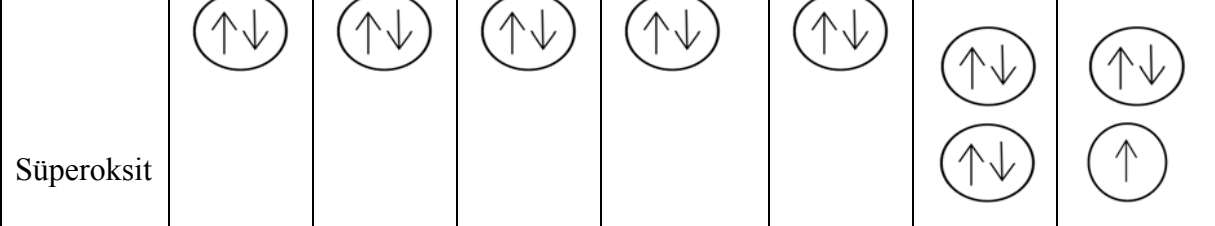
Şekil 5. Reaktif azot-oksijen türleri

Peroksinitrit (ONOO⁻) nitrik oksitin, süperoksitle reaksiyonu sonucunda meydana gelir, oksitleyici bir ajan olup, doğrudan proteinlere zararlı etkileri olan moleküllerdir (61,68,82). Ayrıca azot dioksit (NO₂[•]), OH[•] ve nitronium iyonu (NO₂⁺) gibi toksik ürünlere dönüşürler (61,82).

2.10.1.5. Singlet Oksijen

Oksijenin atom yapısı, bir çekirdek ve çekirdek çevresinde bulunan değişik sayıda elektronlardan oluşmaktadır. Elektronlar orbital denilen yörüngelerde dönerler. Normal şartlarda atomlarda her orbitalde birbirine zıt yönde dönen çift elektron vardır. Dolayısıyla oksijen iki ayrı orbitalde aynı yönde dönen çiftlenmemiş iki tane tek elektron taşımaktadır. Oksijen elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersi yönde dönmesi neticesi singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) oluşabilmektedir (83) (Tablo 6). Singlet oksijen çeşitli durumlarda oluşabilmektedir bunlar; prostaglandin endoperoksit sentaz, bazı sitokrom p450 tepkimeleri ve miyelo/kloro/laktoperoksidaz gibi enzimatik reaksiyonlar, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorplaması ve dismutasyon tepkimeleridir (84).

Tablo 6. Oksijen, singlet oksijen ve süperoksit elektronlarının orbital dağılımı (76)

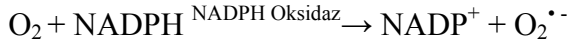
	1s	1s	2s	2s	2p	2p	2p	
Oksijen								
Singlet Oksijen								
Süperoksit								

Singlet oksijen serbest radikal olmamakla birlikte radikal reaksiyonlarını indüleyebildikleri için reaktif oksijen türleri sınıfına dâhil edilmişlerdir (67).

2.10.1.6. Hipokloröz Asit (HOCl)

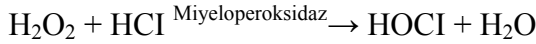
Çeşitli etkenlere karşı savunam amaçlı meydana gelen olaylar ile beraber fagositer hücrelerde aktivasyon meydana gelir. Bu hücreler hızlı ve yoğun miktarda oksijen harcamaları sebebiyle bu duruma “solunum patlaması” adı verilir (68,85). O_2^{\bullet} , H_2O_2 , OH^{\bullet} , reaktif azot-oksijen türleri 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 (68,85).

Fagositer hücre membranında bulunan redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın aktive olmasıyla süperoksit üretimi başlamaktadır (68, 86).



Süperoksit üretimi sonrası H_2O_2 , OH^{\bullet} ve NO varlığında reaktif oksijen-azot türleri oluşur (52).

HOCl ise miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla olmaktadır (61, 68).



HOCl güçlü bir toksin olup, halojenasyon ve oksidasyon tepkimeleri ile bakterileri tahrip eder. Demir-kükürt merkezleri, hem-proteinlerinin sülfidril gruplarının okside eder. Proteinlerin peptid bağlarını parçalar (68).

Organizmada fagositoza uğratılan hücrenin, zarı ve diğer bileşenlerinin yapısının bozulması ve hücrenin parçalanması solunum patlaması olayının sonucudur (68).

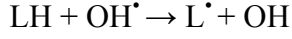
2.10.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri

Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenleri oksidatif etkileşim sonucu hücrede harabiyete neden olabilmektedir (87).

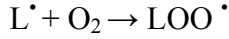
2.10.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Lipit peroksidasyonu, hücre organellerinin zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif yıkımıdır. Lipit peroksidasyonu bir kez başladı mı zincir tepkimesi şeklinde devam etmekte ve sonuçta zarlardaki normal yapı bozulmakta, hücre harabiyeti giderek artmaktadır (68, 70).

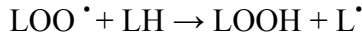
Serbest oksijen radikalinin çoklu doymamış yağ asidi moleküllerinden (LH) bir hidrojen atomu sökmesiyle lipit peroksidasyonu başlar ve böylece bir lipit radikali (L[•]) oluşur (88).



Oluşan lipit radikali dayanıksız bir moleküldür. Öncelikle molekül içi bir çift bağı yer değiştirir. Sonra oksijen ile tepkimeye girerek lipit peroksile (LOO[•]) dönüşür (87, 88).



Bu süreç içerisinde oluşan lipit peroksil radikalleri diğer çoklu doymamış yağ asidi moleküllerinden hidrojen atomu sökmesiyle lipit radikalleri oluşturur ve lipit hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler (61, 88).



Oluşan lipit radikalleri ile zincir tepkimeler sürerken lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipit hidroperoksitlerinin yıkımı sonucu malondialdehid (MDA) gibi aldehidler oluşurlar. Lipit peroksidasyonun direkt zarar üzerine yıkıcı etkisi yanı sıra oluşan aldehidlerinde sitotoksik etkileri bulunmaktadır (68, 87). MDA kan ve idrarda saptanabilir ve lipit peroksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır (68, 88).

Hücre membranlarının bütünlüğü lipit peroksidasyonu sonucunda bozulur ve hücre geçirgenliği artar (68, 70, 87). 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 (68, 87).

2.10.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin proteinlere etkisi, proteinlerin aminoasid içeriğine göre değişir. Lizin, prolin, histidin, metiyonin, arginin ve sistein gibi aminoasidler ve peptid bağları oksidatif harabiyete oldukça duyarlıdır. Oksidatif harabiyet sonucu proteinlerin temel yapısı bozulur, aminoasid yan zincirlerinde hidroksil ve karbonil grupları oluşur ve proteinler parçalanır. Böylece proteinlerin yapı ve fonksiyonu bozulur. Ayrıca proteinlerin proteolize yatkınlığı artar (68, 87, 89).

Sisteinin sülfidril gruplarının oksidasyonu sonucunda serbest radikal harabiyetine karşı koruyucu etkisi bulunan glutatyonunda (γ -glutamil-sisteinil-glisin) yapısında bozulmalar meydana gelir. Bunun sonucunda oksidatif harabiyetin şiddeti daha fazla artmaktadır (68).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan aldehidler de lizin, histidin ile veya sisteinin sülfidril grupları ile kovalent bağlar oluşturarak protein yapısını bozmakta ve protein parçalanmasına katkıda bulunmaktadır (87).

2.10.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlerin de yapısında hasara yol açabilmektedir. Bu yapısal hasar DNA'da baz değişiklikleri 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 (90, 91, 92).

Günümüzde birçok oksidatif olarak değişikliğe uğramış DNA molekülü tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde üzerinde en kapsamlı çalışılan DNA lezyonu 8-hidroksiguanindir. Guaninin hidroksil radikali tarafından 8-hidroksiguanine çevrilmesi sonucu DNA'nın yapısı değişmektedir. 8-hidroksideoksiguanozin nükleoziti oksidatif DNA hasarını değerlendirilmesinde çok sık kullanılan bir belirteçtir (68, 72, 93).

2.10.3. Antioksidan Savunma

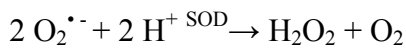
Organizmada reaktif oksijen türleri tarafından meydana gelen oksidatif hasarın önlenmesinde, etkili antioksidan savunma sistemi mevcuttur. Antioksidan sistemi; enzimleri, yağda ve suda çözünen radikal tutucuları ve metalleri bağlayan proteinleri içerir (62, 87, 94) (Tablo 3).

Tablo 7. Antioksidanlar (87)

Enzimler	Yağda çözünen radikal tutucular	Suda çözünen Radikal tutucular	Metal iyonlarını bağlayan proteinler
Süperoksit dismutaz	E vitamini	Glutasyon	Transferrin
Katalaz	β-Karoten	C vitamini	Ferritin
Glutasyon peroksidaz	Flavonoidler	Ürik asit	Seruloplazmin
Glutasyon transferaz	Bilirubin		Albümin
Glutasyon redüktaz			Haptoglobulin

2.10.3.1. Süperoksit Dismutaz

İnsanlarda iki adet SOD izoenzimi mevcuttur. İlki Bakır ve çinko içermekte olup, sitozolde yer almaktadır. Diğer ise mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır. SOD enzimi substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (87).



Böylece geçiş metal iyonlarının indirgenmesi engellenmektedir (67).

2.10.3.2. Katalaz

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Esas olarak peroksisomlarda bulunmasına rağmen, az miktarda mitokondri ve sitozolde de bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene parçalanmasında etkilidir (65, 72, 87).



Böylece Haber-Weiss ve Fenton tepkimeleriyle hidrojen peroksitten OH[•] oluşur. Fagositoz yapan hücreler tarafından hidrojen peroksitten miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla üretilen HOCl oluşumunu önler (68).

2.10.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz

Glutasyon (GSH) glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. 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 içinde gereklidir (87).

Glutasyon peroksidaz aracılığıyla iki glutasyon molekülünün okside olmasıyla tek bir glutasyon disulfid molekülü (GSSG) oluşur. Bu reaksiyonda aynı zamanda hidrojen peroksit suya veya lipit hidroperoksit ise toksik olmayan alkol ve suya indirgenir. Glutasyon peroksidaz enziminin selenyuma bağımlı formu hem hidrojen peroksit hem de lipit hidroperoksit indirgenmesinde, selenyum gerektirmeyen formu ise sadece lipit hidroperoksit indirgenmesinde etkilidir (87).



Glutasyon peroksidaz esas olarak sitozol ve mitokondride bulunur. En önemli görevi peroksizomlar dışında oluşan hidrojen peroksitin uzaklaştırılmasıdır (64, 68).

Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli rolleri olan glutasyon transferazların bazı izoenzimleri mevcuttur. Bu izoenzimler de glutasyon peroksidaz gibi aktivite göstererek lipit hidroperoksitin indirgenmesinde rol oynarlar (87).



Okside olmuş glutasyon, glutasyon redüktaz ile tekrar glutasyona indirgenebilmektedir. Böylece antioksidan savunmada glutasyon tekrar etkin olabilmektedir. Bu tepkimede glutasyonun indirgenmesinde gerekli olan elektron NADPH'dan gelmektedir. NADPH'ın ana kaynağı ise pentoz fosfat yoludur (64, 68, 88).

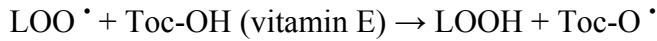


2.10.3.4. E Vitamini

E vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Diyetle en çok bitkisel yağlar, karaciger, yumurta sarısında bulunur. Yağlarla birlikte emilir ve kanda lipoprotein tanecikleri içinde taşınır (68).

E vitamini, metilasyon kalıbı yönünden birbirinden farklı bir grup tokoferolü kapsar. Bunlar arasında α -tokoferol kuvvetli antioksidan özelliğe sahip olup diyetle en fazla miktarda bulunanıdır (64).

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 (67, 61).



E vitamini tek elektron verdiği zaman serbest radikal şekline dönüşmektedir. Ancak bu molekülün kimyası serbest radikal gibi davranmaktan ziyade ikinci bir elektronu verme ve tamamen okside olarak tokoferol kinona dönüşme eğilimindedir (68). Ayrıca E vitamini, askorbik asit veya glutatyon aracılığıyla tekrar eski haline dönebilmektedir (87).

2.10.3.5. C Vitamini

C vitamini (askorbik asit) suda çözünen bir vitamindir. Diyetle en çok portakal, limon, domates, patates ve yeşil sebzelerde bulunmaktadır. Organizmada askorbik asit dehidroaskorbik asite okside olmaktadır (95,96).



Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki göstermektedir. Ayrıca C vitamini kan ile zarlarda ve lipoproteinlerde bulunan yağda çözünen E vitamininin bulunduğu bölgelere ulaşabilmektedir. Oksidasyonu sırasında ortaya çıkan bu tek elektronuyla E vitamininin tazelenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu etkisiyle lipit peroksidasyonunun sonlanmasına da etkili olabilmektedir (68).

2.10.3.6. β-Karoten

β-karoten A vitamininin öncüsüdür. Yağda çözünme özelliğine sahiptir. Havuçta bol miktarda bulunur. Antioksidan etkisini; singlet oksijeni inaktive etmesi, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girmesi ve lipit peroksidasyonunu önlemesi ile göstermektedir (87, 97).

2.10.3.7. Flavonoidler

Flavonoidler çikolata, meyve kabukları, soğan ve yeşil çayda bol miktarda bulunur. Ksantin oksidaz enzimi inhibisyonuyla süperoksit üretimini azaltırlar. Süperoksite veya lipit peroksid radikallerine elektron vererek, demir veya bakır gibi metalleri bağlayarak Fenton reaksiyonuna katılmalarını engellemeleri ile antioksidan etki göstermektedirler (68).

2.10.3.8. 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 metalloproteinini moleküler oksijen varlığında enzim aracısız olarak otookside olabilmekte ve sonuçta süperoksit oluşabilmektedir. Haptoglobulin hem metalloproteinini bağlamakta ve böylece otooksidasyon engellenmektedir. (76).

Pürinlerin yıkımıyla oluşan ürik asit; kanda, tükürük ve akciğeri kaplayan sıvılarda bulunur. Serbest radikal tutucusu olarak işlev görmektedir (68, 76).

Bunun dışında hem katabolizması sonucunda meydana gelen bilirubinde lipit peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır. Muhtemelen bilirubinin lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi albumine bağlı yağ asitlerine yöneliktir (98).

2.10.4. 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 (99,100).

2.10.4. 1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri

2.10.4.1.1. Endotel disfonksiyonu

Endotel çeşitli mediyatörler salgılar. Bu mediyatörler vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu regüle ederler. Endotelin fonksiyonunda bozulma bu olayların akışını bozar ve kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlar (101).

OS sonucu etkilenmiş endotel hücreleri tarafından sentezlenen proinflamatuvar moleküller arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sıralanabilir (102). Serbest oksijen radikalleri, NO inaktivasyonu ile vazomotor fonksiyonu etkilerler (103). Endotel kaynaklı büyüme faktörlerinin artışı hücre proliferasyonuna ve apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına neden olur (104).

2.10.4.1.2. Ateroskleroz

Hiperlipidemi, DM, 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 (105).

Aterogenezu başlatan olaylarda sorumlu tutulan mekanizmalarda bir de LDL'nin oksidatif modifikasyonudur (106). LDL oksidasyonu serbest radikaller ve bazı enzimler sayesinde başlatılır ve hızlandırılır. LDL oksidasyonunun arter duvarındaki mikro-ortamda, anti-oksidanlar tükendiği zaman meydana geldiği düşünülmektedir (107). Damar duvarındaki bütün hücreler (endotel ve düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler) LDL'yi modifiye edebilirler (108). Okside LDL'nin makrofajlar tarafından hızla fagosite edilerek köpük hücresine dönüşürler. Ayrıca okside LDL makrofajlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik etki gösterir. Monositlerin endotele yapışmasına ve subendotelyal boşluğa girmesine olanak tanır.

Aynı zamanda okside LDL arteriyel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe eder. Akut koroner sendrom ve karotis ateroskleroza olan kişilerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda okside-LDL düzeylerine rastlanılmıştır. Ayrıca okside LDL immünojen özellik göstermektedir. İnsan serumunda okside LDL'nin çeşitli epitoplarına cevap olarak oluşturulan otoantikorlara rastlanmıştır. Aterosklerotik doku paraçlarının histolojik incelemelerinde bu epitoplara spesifik olan immünoglobulin (IgG) bulunmuştur. Okside LDL, arter duvarı hücrelerinde kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörü salınımını artırarak plağın gelişmesinde rol oynamaktadır (109-114).

Ayrıca insan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde SOD aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır (115).

2.10.4.1.3. Hipertansiyon

Damar endoteli; kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişikliklere bağlı fonksiyonundaki düzenlemeler ile vasküler homeostaz kontrolünü sağlar. Endotel ile ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit) vazodilatatör 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'sif olgularda OS'nin mikrovasküler düzeyde arttığı, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidazın yükseldiği gösterilmiştir (116-119).

SOD endotel disfonksiyonunu düzeltebilmekte ve kan basıncını düşürebilmektedir (120,121). Hipertansif popülasyonda serum SOD aktivitesinde düşmenin meydana geldiği bilinmektedir (122). Hipertansiyonun neden olduğu böbrek hasarı, kardiyak hipertrofi, inmenin gelişmesinde süperoksit anyonlar rol oynamaktadır (116). Kan basıncı normal olan sıçanlarda, tuz yüklemesi ile dirençli damarlarda serbest oksijen radikali üretim artışı ortaya konmuştur. Ayrıca, hipertansiyonda vazokonstriktör siklooksijenaz ürünlerinin artış olmaktadır. Ksantin oksidaz yolundan oluşan süperoksit ve hidroksil radikalleri bu olayda rol almaktadır. Tüm bunlar, reaktif oksijen türlerinin hipertansiyondaki önemini ortaya koymaktadır (123,124).

2.10.4.1.4. KY

KY gelişen hastalarda SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikalleri ve OS'nin arttığı gösterilmiştir (125). İlaç tedavisiyle antioksidan rezervde artmanın, bu karşılık oksidatif strese azalmanın olduğu gösterilmiştir (126). Son dönem KY ve geçirilmiş Mİ olan hastalarda miyositlerin apoptozu söz konusudur. Ayrıca, in vitro çalışmalar ve hayvan modellerinde, iskemi/reperfüzyon, MI ve kronik basınç yüklenmesi oluşturulan olgularda meydana getirilen OS'in apoptoz yoluyla miyosit kaybına neden olduğu saptanmıştır. OS'nin apoptozdaki rolü birçok hücre tipinde ortaya konmuştur. Adriamisin, ultraviyole radyasyon ve tümör nekroz faktörü serbest radikal oluşturarak apoptozu hızlandırır. Öte yandan SOD, E vitamini ve troloks gibi antioksidanların da apoptozu engellediği gösterilmiştir (127-130).

2.10.4.1.5. Reperfüzyon hasarı

Tıkanan koroner arterin açılmasından sonrasında oksijenden zengin kanın gelmesini takip eden süreçte miyokard hücre hasarının artmasına reperfüzyon hasarı denir. Bu hasarda endotel hücreleri, kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (131,132). İskemi sonrası miyokardda 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 radikalin endotelden kaynaklanan süperoksit tip olduğu ve bazı lipit radikallerin üç saate kadar oluşmaya devam edebildiği görülmüştür (133). Farklı bir reperfüzyon örneği olan koroner baypas sonrası reperfüzyonda da serbest oksijen radikali oluşumunda artış ve bununla ilgili bulgular gösterilmiştir (134).

Dışarıdan serbest oksijen radikali verilmesi ile iskemi/reperfüzyon hasarına benzer hasar oluşturulabildiği gösterilmiştir. Hidrojen peroksit dışarıdan verilmesi ile hücresel K⁺ kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, intraselüler kalsiyum (Ca⁺²) artışı, miyosit kasılma gücünün zayıflayıp gevşemenin bozulması, metabolik fonksiyonun yavaşlaması ve aritmiler gibi bozuklukların meydana geldiği izlenmiştir. Bu bozuklukların altta yatan mekanizması olarak; serbest oksijen radikallerinin mitokondri, sarkoplazmik retikulumdaki iyon transport proteinleri ve enzimleri inaktive etmesi; lipit peroksidasyonu bu yapıları hasara uğratması ve Ca⁺² homeostazını bozulması sorumlu tutulmaktadır (135-137).

3.MATERYAL ve METOD

3.1. Çalışma dizaynı ve hastalar

Bu cross-over çalışma, Ağustos-2010 ile Ocak-2011 tarihleri arasında hastanemiz dahiliye ve kardiyoloji klinikleri tarafından takip edilen dekompanse sistolik KY olan 40 hastadan oluşturuldu. Bu çalışma için hastalardan yazılı onay ve hastanemizden lokal etik kurul onayı alındı.

Aşağıda belirtilen özelliklerden en az birini bulunduran hastalar çalışmaya dahil edilmediler: Son 1 ay içerisinde geçirilmiş akut koroner sendrom; noninvaziv testlerle ya da ventrikülografi ile kanıtlanmış ciddi iskemisi olan hastalar; sinüs ritmi dışında ritimler; akut miyokardit ya da perikardit; doğumsal kardiyovasküler anomaliler; kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kor pulmonale; kronik karaciğer hastalıkları; kronik böbrek hastalıkları; anemik hastalar; son 1 ayda geçirilmiş cerrahi prosedür; neoplastik hastalıklar; bilinen tiroid disfonksiyonu; karvedilol, nebivolol gibi antioksidan beta-bloker kullananlar kaptopril, zofenopril gibi antioksidan özelliklere sahip ACE inhibitörü, statin ve antioksidan vitamin kullananlar; alkol kullananlar.

3.2. Kan örneklerinin değerlendirilmesi

Çalışma gruplarındaki her bir bireyin ön kol venöz damarından alınan 5 cc kan örnekleri biyokimya tüplerine konuldu. Daha sonra TOS ve TAK düzeylerinin ölçüleceği serum örneği elde etmek için tüpler 10 dakika kadar 1500 r/dak devir hızında santrifuj edildi. Elde edilen tüm serum örnekleri etiketlendikten sonra analiz edilecekleri güne kadar biyokimya laboratuvarında derin dondurucuda -80°C'de saklandı.

3.2.1. Total Antioksidan Status (TAS):

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur (157).

Prensip: Fe²⁺-o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgen düşük pH'da renksiz o-dianisidine 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 verilmektedir.

3.2.2. Total Oksidan Seviye (TOS): Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Prensip: Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-odanisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

3.3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ):

Total Oksidan Seviye (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK)'ye bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Na (sodyum), K (potasyum), üre, kreatinin açlık kan şekeri, trigliserit (TG), total kolesterol (TK), HDL-Kolesterol (HDL-K), LDL-Kolesterol (LDL-K) serum değerleri ticari ölçüm kiti (Abbott®) ile otoanalizörde çalışıldı (Aeroset®, Germany).

3.4. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübit pozisyonunda Aloka marka (Aloka SSD 5000 ultrasound, Aloka Inc., Tokyo, Japan) ekokardiyografi cihazı 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 (158). Hastalara sırasıyla M-mod ekokardiyografik, iki boyutlu ekokardiyografik, pulsed ve continuous wave Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografik değerlendirilmeler yapıldı. Parasternal uzun akstan, M-mod (mitral kordal seviyede, ventrikülün uzun aksına dik) ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), interventriküler septum kalınlığı, arka duvar kalınlığı kaydedildi. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) modifiye Simpson metodu ile hesaplandı (159).

3.5. İstatiksel analiz

Bütün istatistiksel analizler için SPSS 11.5 kullanıldı Parametrik datalar ortalama \pm SD olarak verildi. Hastaların serum TAS, TOS ve OSİ değerleri ile diğer değişkenlerin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Paired-T testi ile analizi edildi. Bu faktörlerin ilişkili olduğu parametrelerin araştırılmasında ise Pearson korelasyon analizi uygulandı. $P < 0.05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Hastalara ait genel klinik, antropometrik, biyokimyasal ve ekokardiografik bulguları tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir. Hastaların 22'si bayan, 18'i erkek; ortalama yaşları: 51±11 yıl idi. Tedavi öncesi ile sonrası arasında nabız, sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, ejeksiyon fraksiyonu, TAS, TOS, OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (hepsi için $p < 0.05$) (şekil 6-8). Diğer biyokimyasal veriler ve lipit profili değerleri açısından anlamlı fark yok idi ($p > 0.05$).

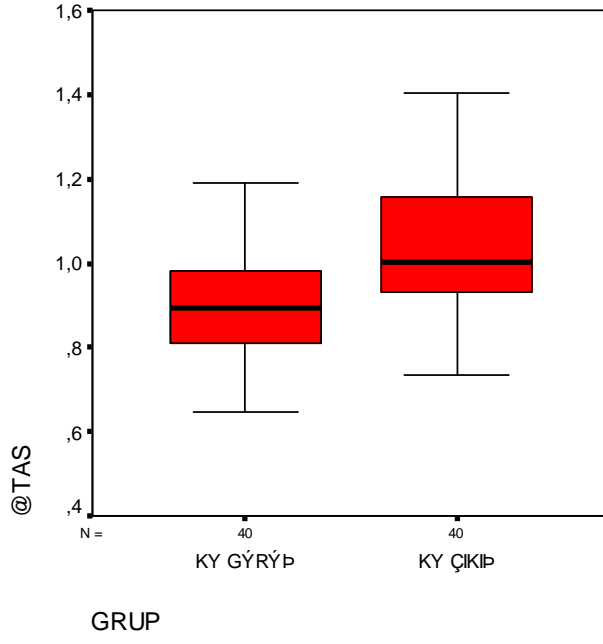
Pearson korelasyon analizinde TAS ile sistolik ve diastolik tansiyonların ilişkili olduğu (sırasıyla $r: -0.307$, $p: 0.014$; $r: -0.393$, $p: 0.001$), TAS ve OSİ için ise ejeksiyon fraksiyonunun ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla $r: -0.298$, $p: 0.011$; $r: -0.326$, $p: 0.005$). Diğer bakılan parametrelerin hiçbirisinin TAS, TOS ve OSİ değerlerini etkilemediği tespit edildi (hepsi için $p > 0.05$)

Tablo 8. Çalışmaya alınan olguların genel demografik ve laboratuvar bulguları

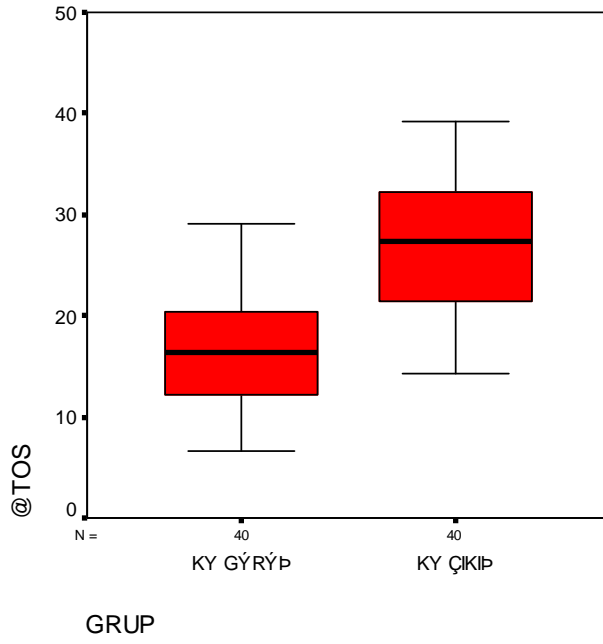
	n=40
Cins (Erkek/Total)	18/40
Yaş (yıl)	51±11
Boy (cm)	160±8
Kilo (kg)	73±15
Nabız (atım/dakika)	98±12
Hipertansiyon (olan/toplam)	12/40
Diabetes Mellitus (olan/toplam)	19/40
Dislipidemi (olan/toplam)	14/40
Sigara (kullanan/toplam)	9/40
Total kolesterol (mg/dL)	205±57
LDL-Kolesterol (mg/dL)	106±28
HDL-Kolesterol (mg/dL)	42±14
Trigliserit (mg/dL)	157±92

Tablo 9. Çalışmaya alınan olguların genel demografik, klinik verileri, biyokimyasal bulguları

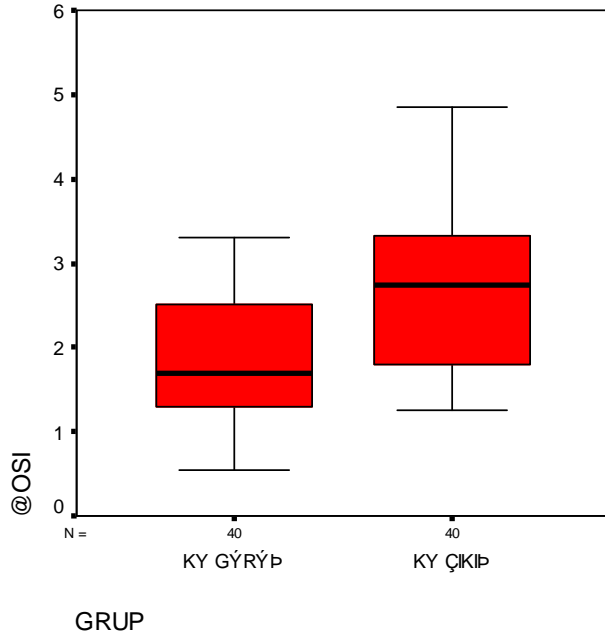
	Tedavi öncesi (n=40)	Tedavi sonrası (n=40)	p değeri
Nabız (atım/dakika)	98±12	75±14	0.01
Sistolik kan basıncı (mmHg)	142±18	112±24	0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	88±12	75±12	0.001
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	32±5	38±4	0.001
Sodyum (mg/dL)	131±22	138±14	>0.05
Potasyum(mg/dL)	4.2±0.5	3.9±1.7	>0.05
Açlık kan şekeri (mg/dL)	128±71	108±19	>0.05
Üre (mg/dL)	34.4±11.2	32.9±15.2	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	0.63±0.5	0.72±0.3	>0.05
TAS	0.94±0.19	1.04±0.17	0.009
TOS	16.16±5.30	26.06±7.07	0.001
OSİ	1.82±0.75	2.64±0.91	0.001



Şekil 6. Tedavi öncesi ve sonrası TAS değerleri



Şekil 7. Tedavi öncesi ve sonrası TOS değerleri



Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası OSİ değerleri

5.TARTIŞMA

Bu çalışma, dekompanse KY hastalarında kompensasyonun sağlanması için verilen tedavinin oksidatif stresi arttırdığını göstermiştir.

Kalp yetersizliği, kalp fonksiyonlarının akut yada kronik bozulmasına bağlı olarak gelişen semptomlar kompleksidir. Kardiyak atım hacminin dokuların metabolik ihtiyacını karşılayamayacak seviyede azalması, kalp yetersizliği semptomların oluşumuna neden olur. Kalp yetersizliği, sıklıkla değişik kardiyak hastalıkların seyrinde, son evrede ortaya çıkar ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak kabul edilir (160). Kalp yetersizliğinin ilerlemesi, yaşam kalitesinin azalması, tekrar hastaneye yatışların, morbidite ve mortalitenin artışı ile birlikte dir. Kalp yetersizliği olan hastalarının % 40'ı son 1 yıl içinde hastaneye yatmaktadır ve bunların önemli bir kısmı akut dekompanzasyona bağlıdır. Tedavideki gelişmelere rağmen 5 yıllık mortalite %60'a yakındır ve bu oran çoğu malignitenin mortalitesinden daha yüksektir (161, 162).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde dir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (163).

Oksidatif stresin etkilediği en önemli hastalıklardan biri KY'dir. Myokard infarktüsü sonrası KY geliştirilen hayvan çalışmalarında süperoksit dismutaz, CAT, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. İlaç tedavisiyle hemodinamik fonksiyonu düzelen hayvanlarda antioksidan rezervde artma, oksidatif streste azalma sağlanabilmektedir (164, 165).

Hasar oluşumunda hücre sel mekanizma olarak, koroner endotel hücreleri, dolaşımdaki kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (166, 167). Bunu destekleyen birinci bulgu, postiskemik miyokarda serbest oksijen radikallerinin artmış olduğunun gösterilmesidir. Hayvan deneylerinde, serbest oksijen radikal oluşumunun reperfüzyonun başlamasından 10-30 saniye sonra ortaya çıktığı, hakim

radikalin endotelden kaynaklanan süperoksit tip olduğu ve bazı lipid radikallerin üç saate kadar oluşmaya devam edebildiği görülmüştür (168).

Reperfüzyon hasarı, tıkanmış koroner arterin açılmasından sonra iskemik olan alana oksijenli kanın gelmesinin yarattığı olaylar zincirini takiben paradoksik olarak miyokard hücre hasarının artmasıdır. Bu olay kalpte geri dönüşebilir (miyokardiyal stunning) olabileceği gibi, geri dönülemez (miyokard infarktüsü) olayların başlangıcı da olabilir. Koroner bypass sonrası reperfüzyonda da serbest oksijen radikali oluşumunda artışın direkt ve indirekt bulguları gösterilmiştir (169). Diğer bir kanıt, dışarıdan serbest oksijen radikali verilmesinin iskemi/reperfüzyon hasarına benzer hasar yaratabilmesidir. Dışarıdan H₂O₂ perfüzyonunun, reperfüzyon hasarının özellikleri olan hücresel K⁺ kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, intraselüler Ca²⁺ artışı, miyosit kasılma gücünün zayıflayıp gevşemenin giderek azalması, metabolik fonksiyonun yavaşlaması ve aritmiler gibi bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Öne sürülen mekanizma, serbest oksijen radikallerinin mitokondri, sarkoplazmik retikulumdaki iyon transport proteinleri ve enzimleri inaktive etmesi, lipid peroksidasyonu bu yapıları hasara uğratması ve bunun Ca²⁺ homeostazını bozmasıdır (170-172).

Hayvan deneylerinde antioksidan enzim/ilaçlarla profilaksinin iskemi/reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bunu destekleyen çalışmalarda, süperoksit dismutaz ve CAT gibi enzimlerin koruyucu olup olmadığı incelenmiştir. Bazı çalışmalarda bu enzimler koruyucu, bazılarında erken dönemde koruyucu, bazılarında ise faydasız bulunmuştur (173, 174). Hill ve ark.ları da sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada koroner ligasyondan sonra sol ventrikül pik sistolik basınç ve sol ventrikül end-diastolik basınçlara göre hafif, orta ve ağır KY belirledikleri sıçanlarda antioksidan enzim düzeylerini çalışmışlar ve CAT seviyelerinde progressif bir düşüş belirlemişlerdir (164). Baumer ve ark.ları ise idiopatik dilate kardiyomyopati olan hastalarda CAT mRNA'sında değişiklik olmaksızın enzim aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir. Bunun da post-transkripsiyonel mekanizmadan kaynaklandığını ve miyokardın hidrojen peroksit detoksifikasyon kapasitesindeki azalmanın, intraselüler redoks dengesinde bir sapmaya yol açabileceğini belirtmişlerdir. Birçok çalışmada da antioksidan enzim düzeylerinin çeşitli kalp hastalıklarında azaldığı gösterilmiştir (175-176).

Biz çalışmamızda, tedavi grubu ile tedavi verilip kompensasyon sağlanan hastalarda çalıştığımız parametreler arasında fark olup olmadığını araştırdık. Böylece serbest radikallerin kalbin kasılma gücü ve KY'nin prognozundaki etkilerini anlamaya çalıştık. Ejeksiyon fraksiyonu ileri derecede düşmüş olan hastalarda verilen tedavi sonrası ejeksiyon fraksiyonlarının yükselmesi, hastaların klinik olarak düzelmesine rağmen baktığımız oksidatif stres parametrelerinin düşmediğini, hatta daha fazla arttığını tespit ettik. Bu da KY'nin tedavisi ile sağlanan reperfüzyonun sonucu olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak oksidatif stresin KY'nde arttığı ve mortalite ile yakın ilişkili olduğu, günümüzde birçok kişi tarafından düşünülmektedir. Oksidatif stres kalp kası fonksiyon bozukluğuna yol açarak, kardiyak fonksiyonlarda bozulmayı artırabilir. Çalışmamız ise, oksidatif stresin konjestif KY'nin başlangıcında yüksek olduğunu ve tedavi ile kompensasyon sağlananlarda da bu yüksek seviyelerinin devam ettiğini göstermiştir. Bilgilerimize göre literatürde akut dekompanse KY tedavisinin bu parametreleri ne düzeyde etkilediğini gösteren çalışmalar sınırlı ve sonuçları tartışmalı olduğundan, bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

6.KAYNAKLAR

1. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: Exactly how big is it? *Eur Heart J* 2001; 22: 623-6.
2. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit* 2003; 3: 87-94.
3. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998; 352: 37.
4. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998; 19: 1063-9.
5. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
6. Martin A, Foxall T, Blumberg JB, Meydani M. Alphatocopherol inhibits LDL-induced adhesion of monocytes to human aortic endothelial cells in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 429-36.
7. Hunt SA, William TA, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
8. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Update 2005. *European Heart Journal* 2005; 26: 1115-40.
9. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 361-71
10. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003
11. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 240-8.
12. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2005; 91: 1110-21

13. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guidelineupdate for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: areport of the American College of Cardiology/American Heart Association TaskForce on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1-82.
14. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61
15. 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.
16. Akut ve KKY Tanı ve Tedavisine Yönelik 2008 ESC Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 37: 41-95.
17. 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: 1829–35
18. 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: 228–36.
19. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
20. 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.
21. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. Br Heart J 1994; 72: 53-9.
22. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. Am Heart J. 1991; 121: 1852-3.
23. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. Lancet 2001; 357: 654-5.

24. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. In: Hurst JW, ed. The heart. 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001; 687-725
25. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1231-65.
26. 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.
27. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders, 2001; 534-61.
28. 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.
29. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
30. 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: 220-3.
31. 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: 460-4.
32. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. Q J Med. 1993; 86: 255.
33. 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: 936-40.
34. Harlan WR, Oberman A, Grimm R, Rosati RA. Chronic congestive heart failure in coronary artery disease: clinical criteria. Ann Intern Med, 1977; 86: 133-8.

35. 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: 1-82.
36. 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: 161-7.
37. Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, Frana B, Rodriguez D, Schinler C, et al. Use of B-type natriuretic peptide for the management of women with dyspnea. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1510-4.
38. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloca A, Donal E, et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9.
39. Troughton RW, Framton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30.
40. 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: 776-86.
41. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, Diercks Deborah, Wynne J, Apple F.S, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *The N Eng J of Med*. 2008. 358: 2117-26.
42. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J*.1985; 132: 919-23.
43. 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.

44. 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: 363-70.
45. Swedberg K, Clelend J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary(update 2005):The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 1115-40
46. The Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1659-67.
47. Poole-Wilson P.A, Swedberg K, Clelend J.G, Di. Lenarda A, Hanrath P, Komajda M. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET):randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
48. 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: 29–34.
- 49.The Digitalis Investigation Group: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-33.
50. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A.Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 4-12.
- 51.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: 384-416.
52. 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.
53. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson KD: Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompansated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 1900-5.
54. Leier CV, Binkley PF. Parenteral inotropic support for advanced Congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41: 207-24.

55. Bayram M, De Luca L, Massie MB, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 47G-58G.
56. Clelend JG, Freemantle N, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association: REPAIR-AMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE and PROACTIVE. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 105-10.
57. Slawsky 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: 2222-7.
58. 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: 349-58.
59. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 344: 721-4.
60. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000; 16: 716-718.
61. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients vvith chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2004; 25: 138.
62. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000; 16: 716-18.
63. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1988; 63: 381-8.
64. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001; 54: 176-86.
65. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*. 1998;201:1203-9.
66. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J*. 1987; 1: 358-64.
67. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993; 49: 481-93.
68. 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: P.439-57.

69. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006; 141: 312-22.
70. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev.* 1994; 52:253-65.
71. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem.* 2006; 97: 1634-58.
72. 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: 44-84.
73. Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 612-8.
74. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem.* 1995; 64: 97-112.
75. McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med.* 1978;89:122-7.
76. Sözmen EY. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002:P. 665-74.
77. Granger DN, Stokes KY, Shigematsu T, Cerwinka WH, Tailor A, Kriegelstein CF. Splanchnic ischaemia-reperfusion injury: mechanistic insights provided by mutant mice. *Acta Physiol Scand.* 2001; 173: 83-91.
78. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury. *Free Radic Res.* 1994; 20: 21-8.
79. Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J Biol Chem.* 1972; 247: 6960-2.
80. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci.* 2005; 26: 190-5.
81. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 890: 301-11.
82. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med.* 1998; 25: 392-403.
83. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, Davies KJ. Free radical biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006; 291: R491-511.
84. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33: 110-8.

85. De Coursey TE, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62: 2173-93.
86. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol.* 2004; 16: 42-7.
87. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya Kitabında.* Grdl F, Ademoğlu E (editörler). Nobel Tıp Kitapevleri Birinci baskı 2006: P. 829-835.
88. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002; 18: 872-9.
89. Glbahar . Protein oksidasyonunun mekanizması, nemi ve yaşlılık ile ilişkisi. *Türk Geriatri Dergisi* 2007; 101: 43-48.
90. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004;26: 533-42.
91. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003; 17: 1195-214.
92. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004; 567: 1-61.
93. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stress in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005; 39: 841-52.
94. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights.* 1998; 31: 1-4.
95. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res.* 2001; 475: 29-35.
96. zer NK. Vitaminler. *İnsan Biyokimyası Kitabında.* Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002: 513-25.
97. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119: 109-11.
98. avdar C, Sifil A, amsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997; 3-4: 92-95.
99. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 656-7.
100. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr.* 2004; 16: 200-203.
101. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003; 79: 195-200.
102. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res.* 1999; 85: 753-66.
103. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2005; 5: 160-4.

104. 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: 179-83.
105. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2003; 91: 7A-11A.
106. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci.* 1997; 811: 88-99.
107. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1997; 8: 268-74.
108. Folcik VA, Nivar-Aristy RA, Krajewski LP, Cathcart MK. Lipoxygenase contributes to the oxidation of lipids in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1995; 96: 504-10.
109. Navab M, Imes S, Hama S, Hough GP, Ross LA, Bork RW, et al. Monocyte transmigration induced by modifications of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein I synthesis and is abolished by HDL. *J Clin Invest.* 1991; 88: 2039-46.
110. Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cell culture. *Atherosclerosis.* 1979; 32: 213.
111. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyysönen K, Palinski W, Witztum JL. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 339: 883-7.
112. Bergmark C, Wu R, De Faire U, Leftvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 441-5.
113. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995; 91: 2844-50.
114. Kita T, Kume N, Ishii K, Horiuchi H, Arai H, Yokode M. Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999; 45: 123-6.
115. 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: 189-94.
116. Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 216-21.

117. 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: 1083-9.
118. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension*. 1997; 30: 1628-33.
119. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending 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: 1916-23.
120. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 10045-8.
121. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*. 1998; 32: 59-64.
122. 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: 305-9.
123. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279: H7-H14.
124. Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better. *J Clin Invest*. 2001; 107: 23-5.
125. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol*. 1996; 148: 291-300.
126. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 856-61.
127. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res*. 1998; 40: 426-32.
128. Benjamin IJ, Schneider MD. Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age. *J Clin Invest*. 2005; 115: 495-9.
129. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005; 115: 500-8.

130. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J, Singal P. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1993; 30: 55-67.
131. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol*. 1990; 52: 561-76.
132. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science*. 1982; 218: 576-8.
133. 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: 4046-50.
134. Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull*. 1993; 49: 545-55.
135. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*. 1990; 82: 723-38.
136. Weiss JN, Goldhaber JI, Sen J. Oxygen free radicals in the pathophysiology of myocardial ischemia/reperfusion. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 250-66.
137. Tarr M, Valenzano DP. Reactive oxygen induced modification of cardiac electrophysiology: a comparison of the effects of Rose Bengal and other reactive oxygen generators. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 267-84.
138. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004; 37: 112-9
139. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005; 38: 1103-11.
140. Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat. *Cardiovasc Res* 2009; 84: 24-32.
141. Sorescu GP, Song H, Tressel SL, Hwang J, Dikalov S, Smith DA, et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress induces monocyte adhesion by stimulating reactive oxygen species production from a nox1-based NADPH oxidase. *Circ Res* 2004; 95: 773-9.
142. Hwang J, Saha A, Boo YC, Sorescu GP, McNally JS, Holland SM, et al. Oscillatory shear stress stimulates endothelial production of O₂⁻ from p47phox-dependent NAD(P)H oxidases, leading to monocyte adhesion. *J Biol Chem* 2003; 278: 47291-8.

143. Mowbray AL, Kang DH, Rhee SG, Kang SW, Jo H. Laminar shear stress up-regulates peroxiredoxins (PRX) in endothelial cells: PRX 1 as a mechanosensitive antioxidant. *J Biol Chem* 2008; 283: 1622-7.
144. Giannoglou GD, Chatzizisis YS, Zamboulis C, Parcharidis GE, Mikhailidis DP, Louridas GE. Elevated heart rate and atherosclerosis: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Int J Cardiol* 2008; 126: 302-12.
145. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, List F, Christoph G, Böhm M, et al. Endothelial Function, and Prevents Atherosclerosis in Apolipoprotein Heart Rate Reduction by Ivabradine Reduces Oxidative Stress, Improves E₂-Deficient Mice. *Circulation* 2008; 117: 2377-87.
146. Inoue T, Oshiro S, Iseki K, Tozawa M, Touma T, Ikemiya Y, Takishita S. High heart rate relates to clustering of cardiovascular risk factors in a screened cohort. *Jpn Circ J* 2001; 65: 969-73.
147. Palatini P, Casiglia E, Julius S, Pessina AC. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159: 585-92.
148. Palatini P, Julius S. The physiological determinants and risk correlations of elevated heart rate. *Am J Hypertens*. 1999; 12: 3S-8S.
149. Bona KH, Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. The Tromsø Study. *Circulation*. 1992; 86: 394-405.
150. Wannamethee G, Shaper AG. The association between heart rate and blood pressure, blood lipids and other cardiovascular risk factors. *J Cardiovasc Risk*. 1994; 1: 223-30.
151. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA: Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham Study. *Am Heart J*. 1987; 113: 1489-94.
152. Sweitzer NK, Douglas PS. Cardiovascular Disease in Women, in, Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes DP. *Heart Disease 7th Edition*. W. B. Saunders Company.1992, P.1951-1964.
153. Vergnaud AC, Protogerou AD, Li Y, Czernichow S, Vesin C, Blacher J, Safar ME. Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: the role of heart rate. *Atherosclerosis*. 2008; 199: 222-9.
154. Hsia J, Larson JC, Ockene JK, Sarto GE, Allison MA, Hendrix SL, et al; Women's Health Initiative Research Group. Resting heart rate as a low tech predictor of coronary events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2009; 338: b219

155. Jouven X, Zureik M, Desnos M, Guérot C, Ducimetière P. Resting heart rate as a predictive risk factor for sudden death in middle-aged men. *Cardiovasc Res.* 2001; 50: 373-8.
156. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, Walker M. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J.* 1993; 70: 49-55.
157. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-9
158. 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.
159. 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: 547-55.
160. Cleland JG, Khand A, Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? *Eur Heart J.* 2001; 22: 623-6.
161. Stewart S. Prognosis of patients with heart failure compared with common types of cancer. *Heart Fail Monit.* 2003; 3: 87-94.
162. Sharpe N, Doughty R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet.* 1998; 352: S13-7.
163. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool? *Redox Rep.* 2004; 9: 145-52.
164. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol.* 1996; 148: 291-300.
165. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 29: 856-61.
166. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol.* 1990; 52: 561-76.

167. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science*. 1982; 218: 576-8.
168. 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: 4046-50.
169. Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull*. 1993;49: 545-55.
170. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation*. 1990; 82: 723-38.
171. Weiss JN, Goldhaber JI, Sen J. Oxygen free radicals in the pathophysiology of myocardial ischemia/reperfusion. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 250-66.
172. Tarr M, Valenzano DP. Reactive oxygen-induced modification of cardiac electrophysiology: a comparison of the effects of Rose Bengal and other reactive oxygen generators. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage*. Boston: Brinkhauser; 1993. p. 267-84.
173. Mehta JL, Nichols WW, Donnelly WH, Lawson DL, Thompson L, ter Riet M, et al. Protection by superoxide dismutase from myocardial dysfunction and attenuation of vasodilator reserve after coronary occlusion and reperfusion in dog. *Circ Res*. 1989; 65: 1283-95.
174. Engler R, Gilpin E. Can superoxide dismutase alter myocardial infarct size? *Circulation*. 1989; 79: 1137-42.
175. Bäumer AT, Flesch M, Wang X, Shen Q, Feuerstein GZ, Böhm M. Antioxidative enzymes in human hearts with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32: 121-30.
176. Dieterich S, Bieligg U, Beulich K, Hasenfuss G, Prestle J. Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart: increased expression of catalase in the end-stage failing heart. *Circulation*. 2000; 101: 33-9.

177. Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, Chang DL, Pagano PJ, Singh K, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. *Circ Res.* 1999; 85: 147-53.