

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI POPULASYONDA İSİTRAHAT KALP HIZI
İLE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Memduh BAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ

ŞANLIURFA
2010

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİOLOJİ ANABİLİM DALI

**SAĞLIKLI POPULASYONDA İSTİRAHAT KALP HIZI
İLE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Memduh BAŞ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Recep DEMİRBAĞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Kurulu (HÜBAK)
tarafından 907 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2010

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince destek ve katkılarından dolayı tüm saygıdeğer hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hastane ve dekanlık personeline içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Anlayış ve desteklerinden dolayı aileme de ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Memduh BAŞ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İstirahat Kalp Hızı	2
2.1.1.İstirahat Kalp Hızının Normal Değerleri;	2
2.1.2.İstirahat Kalp Hızı Ölçümü	2
2.1.3.İstirahat Kalp Hızını Etkileyen Faktörler	2
2.1.3.1.Çevresel Faktörler	2
2.1.3.2.Yaşam Tarzı	3
2.1.3.3.Fiziksel Faktörler	3
2.1.3.4.Ölçüm Metodu ile İlgili Faktörler	3
2.1.3.5.Diğer Faktörler	3
2.1.4.Artmış İstirahat Kalp Hızı ve Koroner Akım Fizyopatolojisi	4
2.1.5.Artmış İstirahat Kalp Hızı ve Kalp Yetersizliği İlişkisi	7
2.1.6.Artmış İstirahat Kalp Hızının Prognostik Önemi	10
2.1.7. İstirahat Kalp Hızının Yavaşlatılması	11
2.1.7.1. Beta-Blokerler	11

	Sayfa No
2.1.7.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri	12
2.1.7.3. Yeni Tedavi Seçenekleri	12
2.1.7.3.1. İvabradin	13
2.2. Oksidatif Stres	14
2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri	14
2.2.1.1. Süperoksit Radikali	15
2.2.1.2. Hidrojen Peroksit	17
2.2.1.3. Hidroksil Radikali	17
2.2.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri	18
2.2.1.5. Singlet Oksijen	18
2.2.1.6. Hipokloröz Asit	19
2.2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri	20
2.2.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri	20
2.2.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	21
2.2.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	22
2.2.3. Antioksidan Savunma	23
2.2.3.1. Süperoksit Dismutaz	23
2.2.3.2. Katalaz	23
2.2.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz;	24
2.2.3.4. E Vitamini	25
2.2.3.5. C Vitamini	25
2.2.3.6. β-Karoten	26
2.2.3.7. Flavonoidler	26
2.2.3.8. Diğer Antioksidanlar	26
2.2.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres	26
2.2.4.1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri	27
2.2.4.1.1. Endotel disfonksiyonu	27

	Sayfa No
2.2.4.1.2. Ateroskleroz	27
2.2.4.1.3. Hipertansiyon	28
2.2.4.1.4. Kalp yetersizliği	29
2.2.4.1.5. Reperfüzyon hasarı	29
3. MATERYAL VE METOD	30
3.1. Hasta Seçimi	30
3.2. İstirahat Kalp Hızı Ölçümü	30
3.3. Oksidatif Parametrelerin Ölçülmesi	31
3.4. İstatistiksel analiz	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI	44
7. SONUÇ	45
8. KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ADRB-1	Beta-1 adrenerjik reseptör
AHK	Avrupa Hipertansiyon Kurulu
AV	Atrioventriküler
ATP	Adenozin trifosfat
BKİ	Beden kitle indeksi
BY	Böbrek yetersizliği
CoQH[•]	İndirgenmiş koenzim Q
CRP	C-reaktif protein
Cu⁺	Bir değerlikli bakır
Cu⁺²	İki değerlikli bakır
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleik asit
e⁻	Elektron
Fe⁺²	İki değerlikli demir
Fe⁺³	Üç değerlikli demir
Fe(NH₄)²(SO₄)²-6H₂O	Ferröz amonyum sülfat heksahidrat
GSH	Glutatyon
GSSG	Glutatyon disulfid molekülü
H[•]	Hidrojen radikali
H⁺	Hidrojen iyonu
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
H₂O	Su
H₂O₂	Hidrojen peroksit
HOCl	Hipokloröz Asit

H₂SO₄	Sülfürik asit
HT	Hipertansiyon
İCAM-1	Hücreler arası adezyon molekülü-1
İKH	İstrahat kalp hızı
İL-1	İnterlökin-1
İL-6	İnterlökin-6
KAH	Koroner arter hastalığı
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
KKH	Kalp kapak hastalığı
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KY	Kalp yetersizliği
L[•]	Lipid radikali
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Yağ asidi molekülü
LOH	Lipid hidroksit
LOO[•]	Lipid peroksil
LOOH	Lipid hidroperoksit
MCP-1	Monosit kemotaktik protein-1
MDA	Malondialdehid
Mİ	Myokart enfarktüsü
MMP	Matriks metalloproteinaz
n	Grupların eleman sayısı
NaCl	Sodyum klorür
NAD⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
NADP⁺	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH	Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO[•]	Nitrik oksit

NO₂[•]	Azot dioksit
NO₂⁺	Nitronyum iyonu
O₂	Oksijen molekülü
O₂^{•-}	Süperoksit radikali
O₂^{↑↓}	Singlet oksijen
OH[•]	Hidroksil radikali
OH⁻	Hidroksil iyonu
ONOO⁻	Peroksinitrit
OS	Oksidatif stres
OSİ	Oksidatif stres indeksi
OSS	Otonom sinir sistemi
SKB	Sistolik kan basıncı
SOD	Süperoksit dismutaz
TAK	Total antioksidan kapasite
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
Toc-O[•]	Vitamin E radikali
Toc-OH	Vitamin E
TOS	Total oksidan seviye
TSH	Tiroid stimulan hormon
VCAM-1	Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Miyokart oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki denge.	5
Şekil 2. Normal koroner arterlerde (sol) ve bir arterde anlamlı stenoz varlığında (sağ), kan akımının bölgesel dağılımının şematik gösterimi.	6
Şekil 3. Anestezi uygulanmış köpeklerde, normal damarda (sol) ve poststenotik damarda (sağ), artan kalp hızıyla birlikte periferik koroner basınç ve mikrovasküler dirençteki değişimlerin şematik gösterimi.	8
Şekil 4. Artmış kalp hızının etki mekanizmaları	9
Şekil 5. Süperoksit radikali oluşumu	15
Şekil 6. İndirgenmiş koenzim Q'dan elektron aktarılmasıyla süperoksit oluşumu	16
Şekil 7. Reaktif azot-oksijen türleri	18
Şekil 8. Kalp hızının bütün olgularda oksidatif stres indeksi ile ilişkisi	35
Şekil 9. Kalp hızının kalp hızı 60-80 arası olgularda oksidatif stres indeksi ile ilişkisi	36
Şekil 10. Kalp hızının kalp hızı (81-100) arası olduğu olgularda oksidatif stres indeksi ile ilişkisi	37
Şekil-11. Kadın ve erkeklerde kalp hızlarının karşılaştırılması	39
Şekil-12: Çalışmaya alınan olguların genel, erkek ve kadın cinsiyete göre kalp hızının oksidatif stres indeksi ile ilişkisi	41

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Bazı reaktif oksijen türleri	15
Tablo 2. Oksijen, singlet oksijen ve süperoksit elektronlarının orbital dağılımı	19
Tablo 3. Antioksidanlar	23
Tablo 4. Çalışmaya alınan kişilerin klinik ve biyokimyasal bulguları	33
Tablo 5. İki grupta oksidatif parametreler	34
Tablo 6. Kalp hızının tüm olgularda ki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler	34
Tablo 7. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırılması	38

ÖZET

SAĞLIKLI POPULASYONDA İSTRAHAT KALP HIZI İLE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

Amaç: İstirahat kalp hızı (İKH) ve oksidatif stres kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri olmasına rağmen birbirleriyle ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışma ile sağlıklı erişkin popülasyonda İKH ile oksidatif stres arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya sağlıklı 85 gönüllü birey (42 erkek, yaş ortalaması: 30±8 yıl) alındı. İKH 60–80 vuru/dakika olanlar grup I (n=56), 81–100 vuru/dakika olanlar grup II olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm şahıslarda plazma total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAK) değerleri tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle sonuç veren REL[®] Assay ticari kitleriyle ölçüldü. TOS/TAS oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSİ) bulundu.

Bulgular: Cinsiyet dağılımı iki grup arasında farklıydı (erkeklerin oranı, grup I'de %57 iken, II'de %34, p=0,039). TAK, TOS, OSİ ve diğer parametreler her iki grupta benzerdi (hepsi için p>0,05). İKH erkek ve kadınlarda farklılık göstermekteydi (kadın:73±10 vuru/dakika, erkek: 78±10 vuru/dakika, p=0,026). İkili korelasyon analizinde İKH, TAK (r=-0,308, p=0,004) ve OSİ (r=0,339, p=0,002) arasına anlamlı korelasyon saptandı. Lineer regresyon analizlerinde ise sadece grup II'de OSİ diğer parametrelerden bağımsız olarak kalp hızıyla ilişki göstermekteydi (β=1,135, p=0,037).

Sonuç: Tam açıklanamamasına rağmen sağlıklı bireylerde İKH ile artmış OSİ ve azalmış TAK arasında istatistiksel bir ilişki bulunmaktadır. Artmış İKH'nın oksidatif stres ile ilişkisini açıklamak için yeni çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp hızı, total antioksidan kapasite, oksidatif stres, total oksidan seviye

ABSTRACT

ASSOCIATION OF RESTING HEART RATE AND OXIDATIVE STRESS INDEX IN HEALTHY ADULTS

Background and objective: Although the oxidative stress and resting heart rate (RHR) are risk factors of cardiovascular diseases, their association is still not known. The aim of this study is to evaluate the relationship of resting HR with oxidative stress in healthy adult population.

Materials and methods: A total of 85 healthy volunteers (42 males, mean age: 30±8 years) were enrolled in the study. Study population with RHR 60–80 beats/min (n=56) and RHR 81–100 beats/min (n=29) were respectively classified as group I and group II. Plasma total oxidative status (TOS) and total antioxidant capacity (TAC) levels were measured by using a full automatic colorometric method (REL[®] Assay Diagnostics). Taking the ratio of TOS to TAC oksidative stres index (OSI) was found.

Results: There was significant difference in gender between groups I and II (male gender 57% and 34% in groups I and II, respectively, p=0,039). The TAC, TOS, OSI and other parameters were similar between the two groups (p>0.05 for all variables). The HR was different between male and female genders (respectively 73 ± 10 beats/min vs 78 ± 10 beats/min, p=0.026). In bivariate analysis in all individuals, RHR shows significant correlation with TAC (r=-0.308, p=0.004) and OSI (r=0.339, p=0.002). In linear regression analysis, RHR was only related to OSI in group II ($\beta=1.135$, p=0.037).

Conclusion: Although its mechanism is not fully explained, there is a relationship between the RHR and increased OSI and decreased TAC levels in healthy individuals. Further studies are needed to clarify the association of increased RHR and increased oxidative stresses.

Keywords: Heart rate, total antioxidant capacity, oxidative stress, total oxidant status

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp hızı fizik muayene ile değerlendirilen temel bir klinik parametredir. Yüksek kalp hızının, hipertansiyon, kalp yetersizliği ve koroner arter hastalıklarında olumsuz prognoz ve artmış morbidite göstergesi olduğu bilinmektedir (1). Koroner arter hastalarının uzun süreli takiplerinde kardiyovasküler ve toplam mortalite başlangıçtaki kalp hızıyla doğrudan ilişkili bulunmuştur (2,3). Kalp hızı; hipertansiyon, diyabet, sigara gibi bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığında rol oynamaktadır (2). İnsan ve deney hayvanları üzerindeki çalışmalarda kalp hızının yavaşlatılması ile aterosklerozun ilerlemesi ve plakların yırtılma riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (4). Yüksek kalp hızının olası dolaşım sal etkileri arasında; endotel fonksiyonlarında bozulma, noradrenalin sentezinde artış, diyastol süresinin kısalması ile koroner perfüzyonda bozulma ve plak rüptürüne yol açması sayılmaktadır (5). Kalp hızında yavaşlama damar nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesi ve serbest radikal oluşumunda azalmaya yol açmaktadır (6).

Vücutta serbest oksijen radikallerin üretimindeki fazlalık veya antioksidan savunmanın yetersizliği oksidatif strese (OS) neden olmaktadır (6). OS'nin KY, KAH, koroner risk faktörleri ile olan ilişkisi bilinmektedir (7,8). I_f kanallarını selektif olarak bloke edip kalp hızını yavaşlatan ilaçların pleitropik etki olarak NAPH oksidaz aktivitesi ve serbest radikal oluşumunu azalttıkları fareler üzerinde gösterilmiştir (9). İstirahat kalp hızı (İKH) değişiminin incelendiği kardiyovasküler hastalıklarda, kalp hızı ile OS arasındaki ilişki açık olarak izah edilememiştir (10,11). Ancak kalp hızı ile oksidatif stres ilişkisi üzerine yeterince veri bulunmamaktadır. Bu çalışma istirahat kalp hızının (İKH) total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile ilişkili olup olmadığını araştırmak üzere planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İstirahat Kalp Hızı

2.1.1.İstirahat Kalp Hızının Normal Değerleri

İKH erişkin popülasyonda 60-80 vuru/dakika (v/dk) olup bu değer yenidoğan için 130-150 v/dk, 1 yaş üstü çocuklar için 100-130 v/dk, büyük çocukta 90-110 v/dk ve adolosan için 80-100 v/dk olarak ifade edilmektedir.

2.1.2.İstirahat Kalp Hızı Ölçümü

İKH ölçümü 2006 yılında Avrupa Hipertansiyon Kurulu (European Society of Hypertension) (AHK) tarafından yapılan panelde irdelenmiş ve güvenli ölçüm için aşağıda belirtilen koşullar sıralanmıştır (12).

- Ölçüm öncesi hasta en az 5 dakika süreyle, rahat bir odada, uygun sıcaklıkta ve oturtularak dinlendirilmeli,
- Nabız palpasyonu ile en az 30 saniye süreyle sayılmalı,
- Oturur pozisyonda en az 2 kez ölçüm tekrarlanmalıdır,
- Ölçüm doktor veya hemşire tarafından yapılabilir.
- Ayrıca elektrokardiyografik olarak veya elektronik otomatik cihazlarla da ölçülebilmektedir.
- Her kan basıncı ölçümünde ayrıca İKH da ölçülmeli ve kaydedilmelidir.

2.1.3.İstirahat Kalp Hızını Etkileyen Faktörler

2.1.3.1.Çevresel Faktörler

- Ölçüm yapan kişi (doktor, hemşire, kardiyoloji teknisyeni, vs),
- Ölçüm yapılan ortamın ısısı,
- Ölçüm yapılan ortamın gürültü durumu.

2.1.3.2.Yaşam Tarzı

- Sigara kullanımı: Sempatik aktivasyona yol açarak kalp hızını arttırır (13),
- Alkol ve kahve kullanımı: Yapılan çalışmalarda kalp hızını normal populusyona kıyasla minimal arttırdığı gösterilmiştir (13),
- Fiziksel aktivite: Aerobik egzersizle kalp hızı düzenlenir. Profesyonel atletlerde İKH'da 30 v/dk'lık azalma gösterilmiştir.

2.1.3.3.Fiziksel Faktörler

- Yaş: İKH üzerine etkisi tam anlamıyla açıklığa kavuşmamakla birlikte yapılan çalışmalarda yaşın ilerlemesiyle birlikte İKH'da azalma gösterilmiştir. Sözkonusu azalma erişkinlerde 0.13 vuru/yıl olmuştur (13),
- Cinsiyet: Yapılan çalışmalarda kadınlarda İKH'nin erkeklerden 3 ile 7 v/dk daha fazla olduğu gösterilmiştir (14),
- Uyku uyanıklık durumu: İKH düzenlenmesinde oldukça önemli bir fizyolojik faktördür, otonom sinir sistemi (OSS) kontrolünde sirkadiyen bir ritim oluşturur. İKH sıklıkla geç sabah ve geç öğleden sonra pik yapar. Bu sirkadiyen ritim fiziksel ve mental aktivite ile yaşam tarzından etkilenir. En düşük kalp hızı uykunun ilk birkaç saatinde kaydedilir,
- Vücut pozisyonu,
- Egzersiz,
- Mesane distansiyonu.

2.1.3.4.Ölçüm Metodu ile İlgili Faktörler

- Ölçüm öncesi dinlenme durumu
- Ölçüm sayısı
- Ölçüm süresi

2.1.3.5.Diğer Faktörler

- Genetik: Singh ve arkadaşları (15) genetik faktörlerin İKH'nın temel belirteçleri olduğunu göstermişlerdir. Framingham Kalp çalışmasında İKH'nın artışında genetik faktörlerin rolü %21, diğer bir çalışmada ise %26 olarak saptanmıştır (16). Ranade ve arkadaşlarının İKH üzerine etkili gen bulma

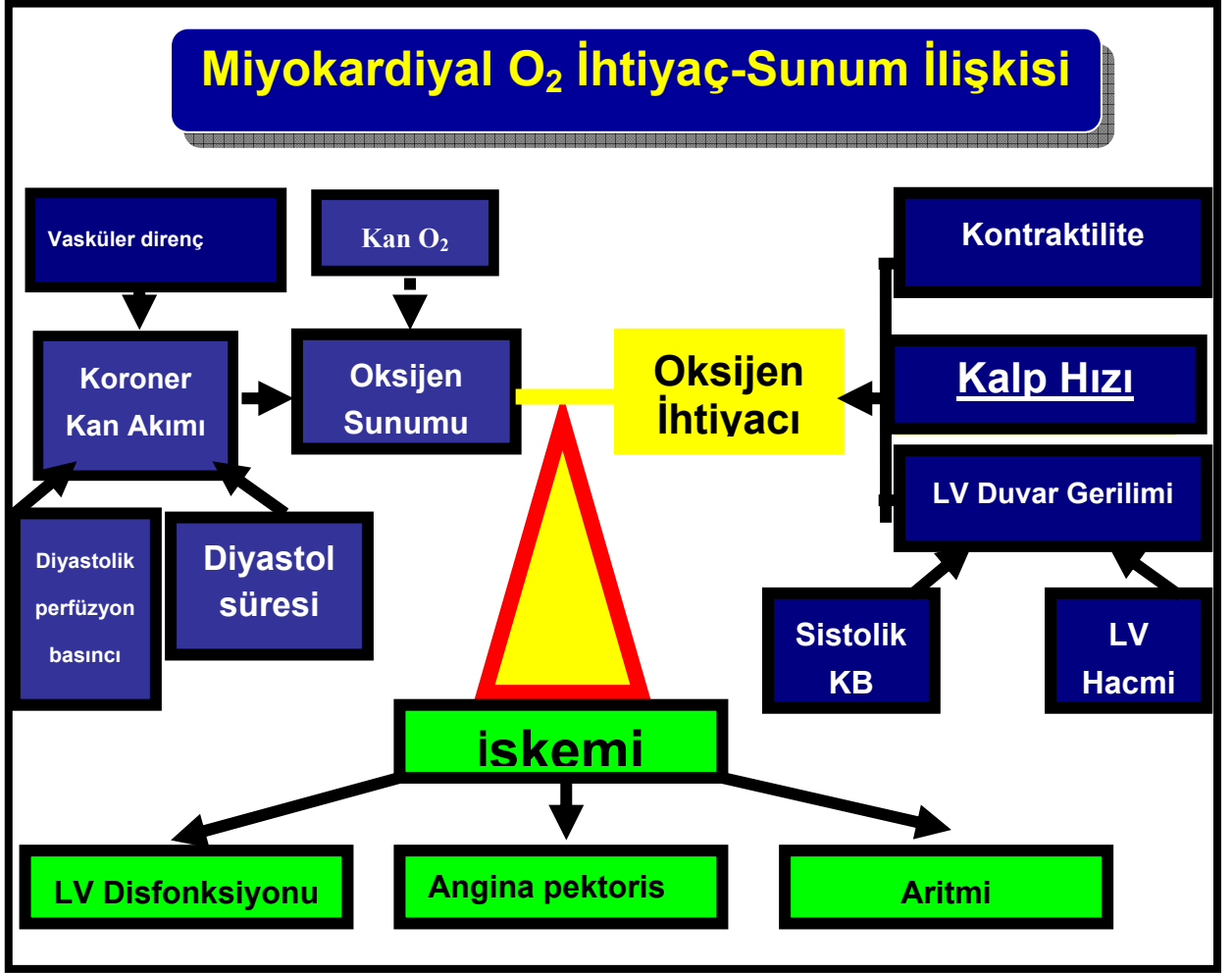
araştırmasında, Beta-1 adrenerjik reseptör (ADRB1) ilişkili ser49-gly (S49G) polimorfizminin İKH ile ilgili olduğu görülmüştür (17). İKH'nın 4. kromozom ile ilişkisi de bazı çalışmalarda gösterilmiştir (16-18).

- Nitrik oksit (NO): Koroner arterlerde NO parasempatik vazodilatasyona (19) neden olmakta, sempatik vazokonstriksiyonu inhibe etmektedir (20). NO ayrıca kolinerjik (21,22) ve beta-adrenerjik (23) yollarla miyokardiyal kontraktileti de düzenlemektedir. Daha önemlisi NO; kalp hızının dolayısıyla İKH'nın otonomik kontrolünü düzenlemektedir. İnsanlar üzerinde yapılan bazı çalışmalarda, sağlıklı ve KY olan bireylerde NO'nun kardiyak vagal kontrolü artırdığı gösterilmiştir (24).

2.1.4. Artmış İstirahat Kalp Hızı ve Koroner Akım Fizyopatolojisi

Yüksek kalp hızı başta KAH olmak üzere diğer kardiyovasküler hastalıklarda kötü prognostik bir göstergedir. Normalde miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda oksijen sunumu arasında bir denge vardır (Şekil-1). Bu dengenin bozulması miyokart iskemisi ile neticelenir. Miyokardın oksijen ihtiyacı kalp hızı, duvar gerilimi ve kasılma gibi major faktörlerden etkilenmektedir. Bunların içinde ise belki de en önemlisi kalp hızıdır. Deneysel olarak beta-blokerlerin kalp hızını azaltıcı etkileri geçici kalp pili ile giderildiğinde anti-iskemik etkilerinin çoğunun kaybolması bunu desteklemektedir (25).

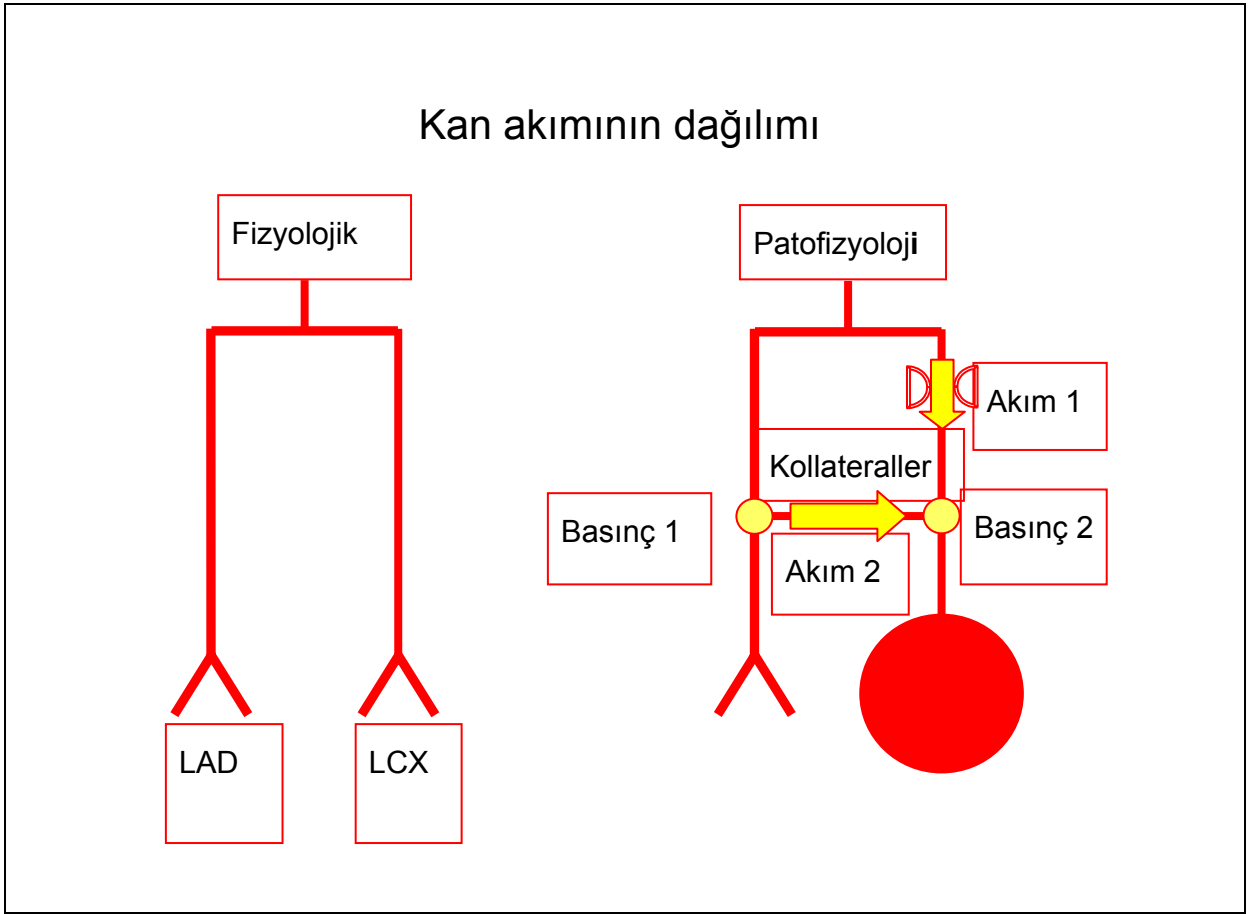
Miyokarda oksijen sunumu koroner damarlardaki kan akımına ve kanın oksijen taşıma kapasitesine bağlıdır. Koroner kan akımını belirleyen faktörler ise koroner perfüzyon basıncı, diyastol süresi ve koroner arterlerdeki darlıktır. Diyastol süresi ve kalp hızı arasında hiperbolik bir ilişki vardır. Yani kalp hızı ne kadar fazla ise diyastol süreside o kadar kısadır. Koroner arterlere kan akışı esas olarak diyastolde olmaktadır. Dolayısıyla kalp hızı artışı bir yandan miyokardın oksijen ihtiyacını artırırken diğer yandan diyastol süresini kısaltmak suretiyle miyokarda oksijen sunumunu azaltmaktadır. Ayrıca kalp hızı artışı aynı zamanda kontraktileti de artırmaktadır ki bu da miyokardın oksijen ihtiyacını artırmaktadır.



Şekil-1: Miyokard oksijen sunumu ve ihtiyacı arasındaki denge. Sağ tarafta ihtiyacı belirleyen temel bileşenler, sol tarafta ise koroner kan akımını belirleyen temel etkenler görülmektedir.

Kalp hızının aterosklerotik lezyon gelişimini tetiklediği deneysel olarak da gösterilmiştir. Beere ve arkadaşları maymunlarda yüksek kalp hızlarında oluşturulan aterosklerotik lezyonlarla, düşük kalp hızlarında (sinoatriyal düğüm ablasyonu) oluşturulan aterosklerotik lezyonları karşılaştırmışlardır (26). Düşük kalp hızlarında oluşan aterosklerotik lezyonların darlık yüzdesi ve aterosklerotik kesit alanının daha az olduğunu tespit etmişlerdir. Yüksek kalp hızına bağlı hızlanmış aterogenezin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte yüksek kalp hızına neden olan sempatik hiperaktivitenin vasküler duvar gerilimini artırdığı, bunun ise endotel hasarına yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca yüksek kalp hızı plakların rüptür riskini de arttıran önemli bir göstergedir. Heidland ve arkadaşları 6 ay içinde iki kez koroner anjiyografi yapılmış hastaların geriye dönük analizini incelemişler (4). Çok değişkenli analizde plak rüptürünü belirlemede ön belirleyici olarak, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp hızının 80/dk'nın üzerinde olmasını göstermişlerdir. Alta yatan neden olarak artmış

kalp hızının aterosklerotik plak üzerinde aşırı mekanik stres oluşturması suçlanmıştır. Koroner arterlerde önemli bir darlık varlığında kalbin otoregülasyonu sayesinde darlık distalinde mikrovasküler rezistans azalarak akımın idamesine çalışılır. Darlık yeterince önemli ise darlık distalindeki bölgeye kan akımı sağlanması için diğer koroner arterlerden kollateral damar gelişimi meydana gelir. Darlık bölgesinin distaline gelen toplam kan akımı darlıktan geçen akım ile kollaterallerden geçen akımın toplamına eşittir (Şekil-2).



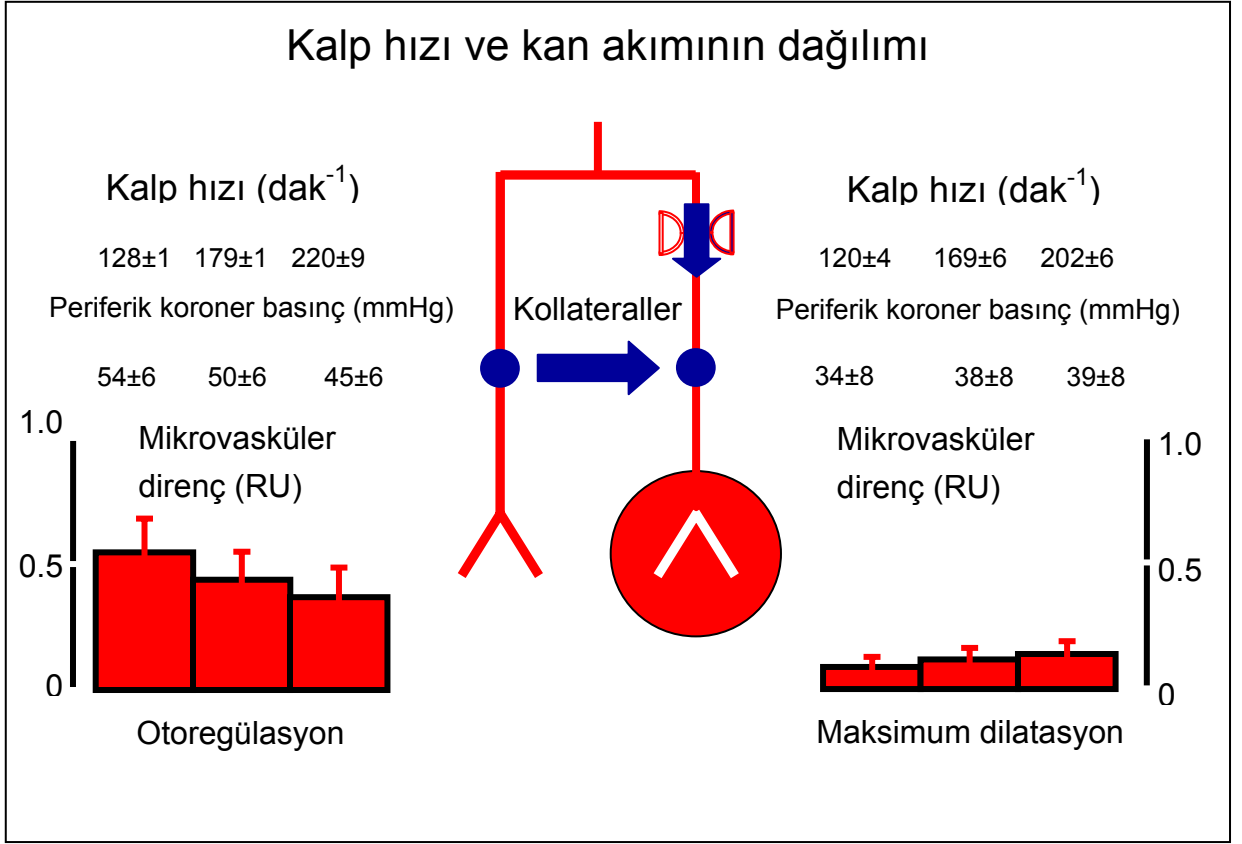
Şekil-2: Normal koroner arterlerde (sol) ve bir arterde anlamlı stenoz varlığında (sağ), kan akımının bölgesel dağılımının şematik gösterimi. Anlamlı stenoz varlığında, kollateraller gelişir ve ilgili miyokard bölgesine gelen total kan akımı (kırmızı) stenozdan geçen akım (Akım 1) ile kollaterallerden geçen akımın (Akım 2) toplamına eşittir. Kollaterallerden geçen akımı, normal damarda kollaterallerin ayrıldığı yerdeki basınç ile (Basınç 1) kollaterallerin post-stenotik damara açıldığı noktadaki basınç (Basınç 2) arasındaki basınç gradiyenti belirler.

Kollaterallerden geçen kan akımını, kollaterallerin ayrıldığı yerdeki basınç ile darlık sonrası damara açıldığı noktada ölçülen basınç farkı belirler. Koroner otonöregülasyon ile kalp hızı yükseldiğinde normal damarlarda artan metabolik ihtiyaç karşılamak üzere mikrovasküler rezistans ve periferik koroner basınç azalır. Tıkalı damar distalinde otonöregülasyon bazalde de önemli derecede kullanıldığından mikrovasküler rezistans daha fazla azalmaz hatta bir miktar artar. Bu ise kanın tıkalı bölgeye kollateraller ile olan akışını azaltmakta, yüksek kalp atış hızlarına ise akımın aksi yöne doğru yönlendirilmesine neden olmaktadır. Bu durum çalma fenomeni olarak adlandırılmaktadır (9). Bu da iskemik kalp hastalarının tedavisinde kalp hızının azaltılmasının önemli bir tedavi alternatifi olduğunu düşündürmektedir. (Şekil-3)

Kalp hızının KAH'larda kollateral gelişimi üzerine yapılan bir çalışmada düşük kalp hızının kollateral gelişimi üzerine olan etkisini retrospektif olarak araştırılmıştır (27). Bu çalışmaya ciddi koroner lezyonu olan, miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmemiş ve sinüs ritminde olan 61 hasta dahil edilmiştir. Kalp hızı 50/dk ve altında olan hastalarda kollateral gelişim oranı %97 iken kalp hızı 60/dk ve üzerinde olanlarda %55 bulunmuştur. Kollateral derecesi ise kalp hızı 50/dk ve altında olanlarda 1.66 iken kalp hızı 60/dk ve üzerinde olanlarda 0.95 olarak tesbit edilmiştir. Dolayısıyla KAH'larda düşük kalp hızlarında anjiyografide kollateraller daha büyük bir sıklıkla görünür hale gelmektedir.

2.1.5. Artmış İstirahat Kalp Hızı ve Kalp Yetersizliği İlişkisi

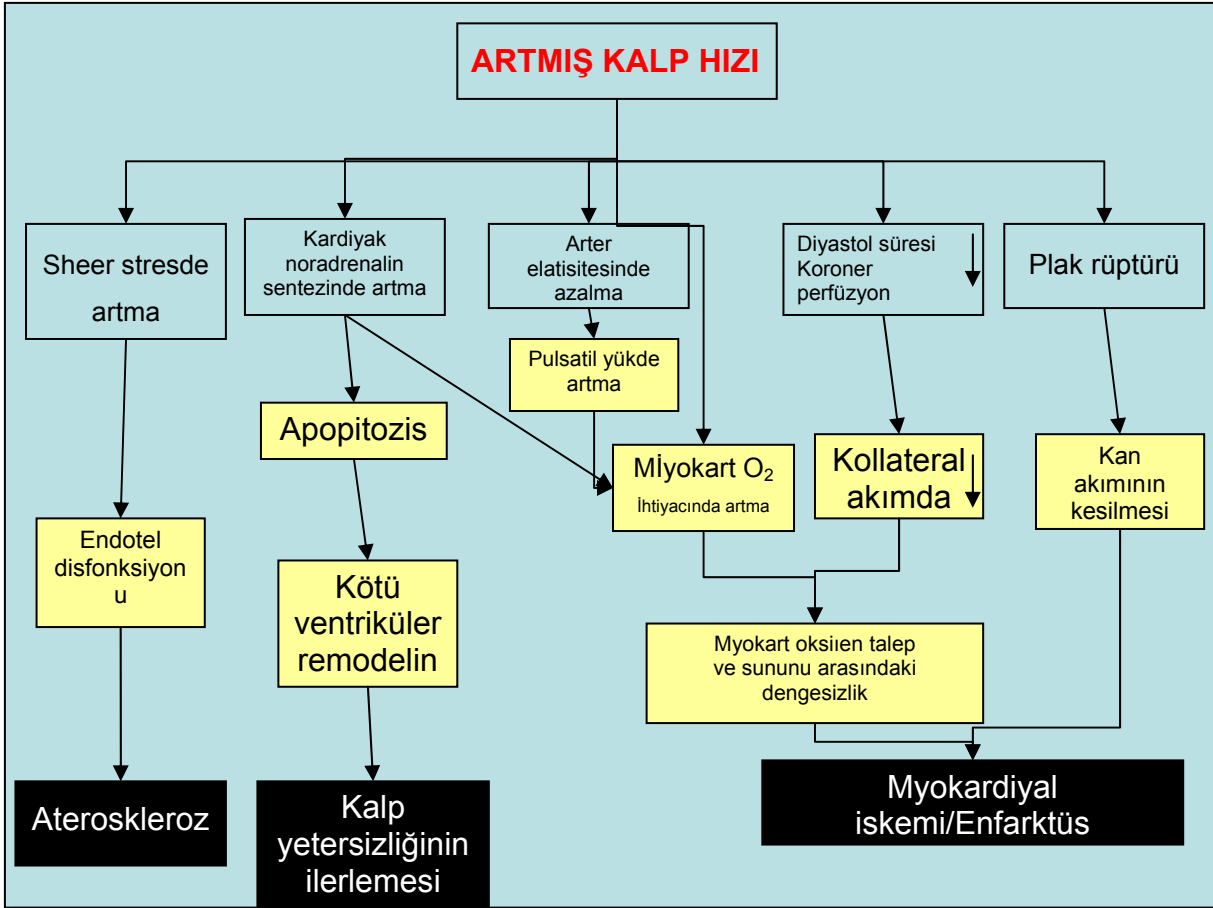
KY kalbin periferik dokuların ihtiyacı olan yeterli kanı pompalayamaması veya bunu artmış doluş basınçlarında yapabilmesi durumudur. Miyokart kontraktilesindeki primer bir bozukluk ya da ventrikül iş yükünün artması gibi sekonder nedenlerden meydana gelebilir. Başlangıçta yeterli kalp debisinin ve periferik perfüzyonunun sağlanabilmesi için bazı nörohümorale sistemler aktive olmaktadır. Bu mekanizmalar yetersizlik ilerledikçe hedeflerini aşarak patolojik hale gelmektedir (28).



Şekil-3: Anestezi uygulanmış köpeklerde, normal damarda (sol) ve poststenotik damarda (sağ), artan kalp hızı ile birlikte periferik koroner basınç ve mikrovasküler dirençteki değişimlerin şematik gösterimi. Kalp hızı arttıkça, oto-regülasyon yapan normal damar, artmış miyokard oksijen tüketimi ile birlikte artan kan akımına uyum sağlamak için mikrovasküler direncini azaltmıştır. Ayrıca, periferik koroner basınç azalmıştır, bu da azalmış distal direnci göstermektedir. Tersine, maksimum düzeyde dilate olmuş poststenotik mikrovasküler yatakta direnç artmıştır, bu da azalmış diyastol süresini yansıtmaktadır ve artan kalp hızıyla birlikte periferik koroner basınç artmıştır. Kollateral kan akımı için itici basınç gradyanı düşük kalp hızında 20 (54-34) mm Hg den 6 (45-39) mm Hg'ye düşmüş, yani %70 azalma olmuştur (9).

Bu mekanizmalardan biri sempatik sinir sistemi aktivasyonudur. Sempatik sinir sistemi karotisler ve aortadaki basınç reseptörleri aracılığı ile aktive olur. Arteriyel basınçta düşme, nabız basıncının ve atım hacminin azalması, baroreseptörlerin gerginliğinin azalmasına ve merkezi yolla sempatik sinir sisteminin uyarılmasına yol açar. Sempatik sinir sisteminin uyarılması ise miyokardiyal kontraktiletiyi ve kalp hızını artırır. Kalp hızı artınca diyastolün kısalması ile birlikte sol ventrikül dolumu ve miyokard perfüzyonu bozulmaktadır.

Miyokart kasılmasının artışı ve miyokardın oksijen tüketimini de arttırmaktadır (29). Aynı zamanda artmış sempatik aktivite, arteriyel ve venöz sistemde vazokonstriksiyona neden olarak önyük ve ardyük artışına neden olur. KY vakalarında yetersizliğin derecesine paralel olarak plazma norepinefrin seviyesi artmakta ve ağır KY’de bu artış normalin 2-3 katına kadar ulaşmaktadır. Kronik adrenerjik aktivasyon hücresel düzeyde miyokardiyal enerji tüketimini artırır. Genişlemiş ve hipertrofiye olmuş ventrikül subendokardiyal tabakanın beslenmesinin bozarak bu bölgede iskemiye neden olabilir veya mevcut iskemiye ağırlaştırabilir. Artmış norepinefrin doğrudan toksik etki veya hücre içi kalsiyumu artırarak miyokardiyal hücrelerin ölümüne sebep olmaktadır (28) (Şekil-4).



Şekil-4: Artmış kalp hızının etki mekanizmaları (11).

Yüksek kalp hızına sekonder olarak gelişen endotel fonksiyon bozukluğu, interlökin-1 (İL-1), interlökin-6 (İL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), serbest radikaller ve endotelin gibi maddelerin salınımı artmaktadır. Bu maddeler sol ventrikül fonksiyonlarının daha da kötüleşmesine yol açmaktadır (30-33). Kalp hızı artışı KY prognozuyla da ilişkilendirilmiştir. Öyle ki kalp hızının 100 v/dk'nın üzerinde olması durumunda, kısa dönemde KY dekompanseasyon riski %61 oranında artmaktadır (34).

2.1.6. Artmış İstirahat Kalp Hızının Prognostik Önemi

Coronary Artery Surgery Study çalışmasında 24,913 kanıtlanmış ya da kuşkulu KAH olan kadın ve erkek ortalama 14,7 yıl izlenmişlerdir. Tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenli mortalite ile kalp hızı arasında direkt ilişki bulunmuştur. Ön görülmüş değerler eşlik eden HT, diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı ve hastalıklı koroner sayısından bağımsız olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada tüm ölümlerin risk oranları erkek ve kadın, yaşlı (>65) ya da genç, diyabetik ya da diyabetik olmayan, ejeksiyon fraksiyonu >%50 ya da <%50 ve son olarak da beden kitle indeksleri (BKİ) >27 ya da <27 kg/m² olanlarda benzer bulunmuştur (35).

Kalp hızı, konjestif KY, DM veya HT'lu olgularda MI sonrasında mortalitenin en iyi belirleyicidir. 10267 olgulu yapılan bir çalışmada 30 günlük ve 10. aydaki mortalite kalp hızı ile güçlü şekilde birliktelik göstermektedir (36). Bneze şekilde Framingham çalışmasında, 5070 sağlıklı kişi 36 yıl izlenmiştir. Kardiyovasküler mortalite, KY ve ani kardiyak ölüm, İKH'da artma ile irtlikte artış göstermektedir. Tedavi edilmemiş HT'ü olan 4530 olgunun 36 yıllık takibinde, kalp hızında her 40 v/dk artışın kardiyovasküler mortalitede 1.7 kat ve tüm nedenlere bağlı mortalitede 2 kat artışa neden olduğu saptanmıştır (37). Diğer kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alındığında dahi İKH ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (38,39). Filipovsky ve arkadaşları 4907 orta yaşlı erkek olgunun 17 yıllık izlemi sonucunda İKH'nın mortaliteyi önceden öngörebileceğini belirtmişlerdir (40).

French IPC çalışmasında 19,000 sağlıklı olgunun ortalama 18,2 yıllık takibinde İKH'nın mortalite üzerine prognostik değeri gösterilmiştir (41). Erkeklerde kardiyovasküler ölümden İKH 60-80/dk olanlarda rölatif risk 1.35 (Cl: 1.01-1.80) iken, İKH >100/dk olanlarda 2.18 (Cl: 1,37-3,47)'dir.

Jouven ve arkadaşlarının araştırmasında 42-53 yaş arası 5713 çalışan erkekte istirahat

ve egzersiz kalp hızları kaydedilmiş, olgular 23 yıl kadar izlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı ölüm, enterktüse bağlı ani ve ani olmayan ölüm kalp hızı ile progresif artmıştır. Bu artış; olguların egzersiz kapasitesi, yaş, DM, sistolik kan basıncı (SKB), BKİ ve fiziksel aktivite düzeyine göre tekrar analiz edildiğinde de değişmemiştir. Bu artış ilişkisi en belirgin kalp hızı ile ani ölümler arasında gözlenmiştir (42).

2.1.7. İstirahat Kalp Hızının Yavaşlatılması

2.1.7.1. Beta-Blokerler

Beta blokerlerin anti-iskemik etkileri, kalp hızı ve miyokard kontraktilitesi ve kan basıncına etkiyle miyokardın oksijen gereksiniminde azalma sonucu ortaya çıkar (10,43,44). Ayrıca diyastol süresinin uzaması ve iskemik olmayan miyokard alanlarında damar direncinin artması iskemik alandaki perfüzyonu düzeltebilir. Etkilerini daha çok beta-1 reseptörleri bloke ederek gösterirler. Seçici olmayanlar ayrıca beta-2 reseptörlerini de bloke ederler. Selektif beta blokerler yüksek dozlarda beta 2 reseptörlerini de bloke etmektedirler. Gerek selektif, gerekse selektif olmayan beta-bloker ilaçlar semptomatik ve sessiz iskemi ataklarını gidermede etkindir. Ancak kararlı angina pektoriste prognoz üzerine etkilerini araştıran geniş kapsamlı bir çalışma henüz yoktur. Beta-blokerlerin prognozu iyileştirdiği Mİ sonrası hastaların alındığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki hastaların önemli bir bölümünü kararlı anginalılar oluşturmaktadır. Ayrıca MI geçirmemişlerde de prognozu beta blokerlerle olumlu yönde etkilemektedir. Bu nedenle beta-blokerler anti-anjinal tedavide ilk seçenek olarak önerilmekte olup yararları esasen kalp hızının azaltılmasına bağlıdır. Anti-anjinal olarak önerilen beta-blokerler metoprolol, bisoprolol ve atenolol'dür. Beta blokerlerin Mİ sonrası ve KY olan hastalarda kardiyovasküler olayları azalttığı gözlenmiştir (45,46). Ancak yan etkiler nedeniyle sınırlanmakta ve bu da kalp hızının uygun şekilde düzeltilmesini önlemektedir.

Beta-blokerlerin başlıca ciddi yan etkileri bradikardi, hipotansiyon, KY ve bronkospazmdır. Hastalar dikkatle seçilir ve izlenirse, ciddi yan etkiler ender görülür. Yorgunluk, kabus görme, soğuk ekstremiteler gibi daha hafif yan etkiler çoğu kez tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Bronşiyal astma, periferik damar hastalığı, insüline bağımlı diyabet durumlarında tercih edilecekse selektif beta-blokerler kullanılmalı ve hastalar yakından izlenmelidir.

2.1.7.2. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) miyokard hücre membranlarında kalsiyum geçişini inhibe eden heterojen bir gruptur (42,44,47). KKB'nin anti-anjinal etkileri, koroner perfüzyondaki artışa ve miyokardın oksijen gereksinimindeki azalmaya bağlıdır. Dihidropridin grubu dışındaki KKB'ler (verapamil, diltiazem) kalp hızını ve atrioventriküler düğümde iletimi azaltır. KKB'ler anti anjinal ve anti iskemik amaçla, daha çok betablokerler yetersiz kaldıkları durumda tedaviye eklenir. KKB'nin beta blokerlerle birlikte kullanılması iletim bozukluklarına neden olabilir. Tüm KKB'ler değişen derecelerde negatif inotropik etkileri olduğu için KY'ni tetikleyebilirler (47). Dihidropridinlerin vazodilatatör yan etkilerinin başlangıcı daha hızlı olup, akut periferik vazodilatasyona bağlı flushing, hipotansiyon, postüral senkop, baş ağrısı gibi yan etkiler daha fazladır. Hızlı vazodilatasyona bağlı refleks sempatik stimülasyon kalp hızı artmasına yol açar.

KKB'ler anginal belirtileri gidermede yararlı olmakla birlikte prognoz üzerine etkileri yönünden tartışmalar vardır. Verapamil ve diltiazemin akut ST yükselmesiz Mİ'de reinfarktüsü azalttığı bildirilmiştir (48,49). Ancak mortaliteyi azaltmadıklarını bilinmektedir (50). Aksine kısa etkili nifedipinin akut Mİ'de mortaliteye etkileri bilinmemektedir (51). Bu nedenlerle KKB'ler angina tedavisinde özellikle vazospastik anginada tercih edilmeli veya beta blokerlerin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmalıdır. KY'de kullanılmaktan kaçınılmalıdır.

2.1.7.3. Yeni Tedavi Seçenekleri

Birçok konvansiyonel anti-anjinal ajanın etki mekanizması kalp hızında azalma, koroner vazodilatasyon, sistemik vasküler rezistansta azalma veya negatif inotropi gibi miyokardiyal oksijen talep ile arzı arasındaki dengeyi iyileştiren hemodinamik etkileri içerir. Bu ajanların yan etkiler nedeniyle son zamanlarda değişik etki mekanizmalarına sahip yeni anti-anjinal ilaçlar gündeme gelmiştir. Bunlar içerisinde en çok üzerinde durulan ajan, sinoatriyal nodda If akım inhibisyonu yaparak kalp hızını düşüren ve diğer ajanlarla gözlenen hemodinamik yan etkilere neden olmayan ivabradindir.

2.1.7.3.1. İvabradin

Sinüs nodundaki I_f kanallarını selektif olarak inhibe eden ve negatif inotropik etki göstermeksizin kalp hızını düşüren bir ilaçtır (52). I_f akımı sinoatriyal düğümde pacemaker hücrelerinin yavaş ve spontan diyastolik depolarizasyon fazının eğimini kontrol etmektedir. Bu "tuhaf (funny)" (I_f) akımın böyle adlandırılmasının nedeni bilinen diğer akımların tersine depolarizasyonda değil, hiperpolarizasyonda aktive olan içe doğru bir karma sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) akımıdır. İvabradin bu I_f akımını selektif olarak inhibe ederek diyastolik depolarizasyon eğimini azaltmakta böylece kalp hızını düşürmekte ve sinus düğümü toparlanma zamanını uzatmaktadır (53). Bu etki mekanizmasıyla ivabradin beta bloker veya dihidropiridin grubu olmayan KKB'lerin birçok istenmeyen etkisini taşımamaktadır.

İvabradin alan hastalarda yan etkiler seyrek ve genellikle doza bağlıdır. Görme bozuklukları en sık gözlenen (>%1) ve tedavinin kesilmesi ile düzelen bir yan etkidir. Işığa bağlı olaylar (fosfenler) görsel alanın bir kısmında parlaklığın geçici olarak artışı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle ışık yoğunluğunda ani değişimler tarafından tetiklenmektedir. Fosfenlerin başlaması genellikle tedavinin ilk iki ayında olmaktadır, daha sonra tekrarlanabilmektedir. Bulanık görme, bradikardi, 1. derece AV blok, ventriküler ekstrasistol, baş ağrısı, sersemleme ise daha az görülen yan etkilerdir. İvabradin karaciğerden metabolize edilmektedir ve güçlü sitokrom P450 3A4 inhibitörleri ile kombinasyonu kontrendikedir. Bunun dışında ivabradin veya içerdiği yardımcı maddelerden birine karşı bilinen aşırı duyarlılık; tedavi öncesinde dinlenme halinde kalp atım hızının 50 vuruş/dakikadan az olması; kardiyojenik şok; akut Mİ; şiddetli hipotansiyon (<90/50 mmHg); şiddetli hepatik yetersizlik; gebelik, emzirme dönemi, hasta sinüs sendromu; sinoatriyal blok ve 3° AV-blok gibi ciddi bradikardilerde verilmemelidir. Kalp hızını düşüren diğer ilaçlarla kombine edildiğinde (özellikle beta-blokerler, dihidropiridin olmayan KKB'ler, amiodaron ve sotalol) nabız dikkatle izlenmelidir.

Son dönemlerde yapılan çift kör bazı çalışmalar ivabradinin plaseboya göre angina sayısını azalttığı, egzersiz kapasite ve süresini arttırdığı gösterilmiştir (54,55). 2007 yılında Avrupa Hipertansiyon ve Avrupa Kalp Cemiyetlerinin ortak hazırladığı kılavuzda beta-blokerleri tolere edemeyen sinüs ritmindeki kararlı anjina pektorisli hastalarda ivabradinin kullanılabileceğini belirtmektedir (42).

2.2. Oksidatif Stres

2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri

Normal şartlarda atomlarda orbital denem yörüngelerde birbirine zıt yönde dönen bir çift elektron (e) vardır. En dış yörüngede çiftlenmemiş tek elektron bulunan atomlara veya moleküllere serbest radikaller denir (56,57). Serbest radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilirler (X^{\bullet} , X^{\cdot})(58). Serbest radikaller ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Kararsız yapılı ve çok kısa ömürlü olup, biran önce kararlı hale ulaşmak için çevredeki moleküllerden elektron alarak zincir tepkimelerini başlatma eğilimleri vardır (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).

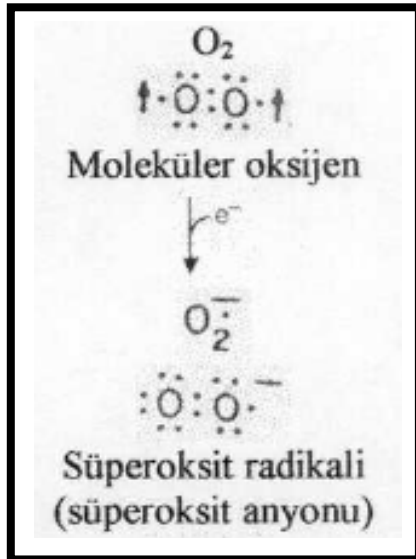
Oksijen; organizmada adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi, oksidasyon tepkimeleri ve detoksifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Ancak bu kimyasal olaylar sırasında oksijen tek elektronlar olarak serbest oksijen radikallerine ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile diğer reaktif oksijen türlerine dönüşebilmektedir. Sonuçta organizmada özellikle hücrelerin lipitleri, proteinleri ve deoksiribonükleik asitlerine (DNA) yönelik zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilmektedir. Reaktif oksijen türleri terimi (Tablo 1), gerek serbest oksijen radikallerini gerekse bir kısım radikal olmayan oksijen kaynaklı ürünleri kapsayan bir terimdir (65, 68, 70, 71).

Tablo 1. Bazı reaktif oksijen türleri (71)

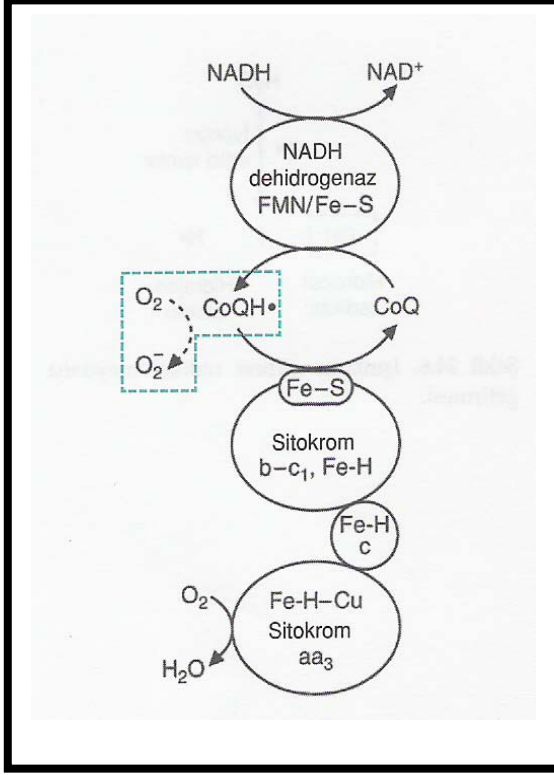
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit ($O_2^{\cdot -}$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Hidroksil (OH^{\cdot})	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik oksit (NO^{\cdot})	Peroksinitrit ($ONOO^{\cdot}$)
Lipit Peroksil (LOO^{\cdot})	Lipit Hidroperoksit ($LOOH$)
	Singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.2.1.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot -}$) oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur (Şekil-5) (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 ($CoQH^{\cdot}$) oksijene elektron aktarılması ile süperoksit radikali oluşumudur (Şekil-6) (68, 73, 74).



Şekil-5. Süperoksit radikali oluşumu



Şekil-6. İndirgenmiş koenzim Q'dan elektron aktarılmasıyla süperoksit oluşumu

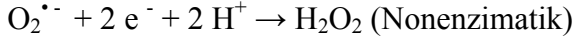
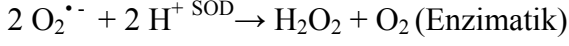
Süperoksit radikali yukarıdan belirtilen yollar dışında enzimatik yollar veya otooksidasyon tepkimeleri sonucunda da meydana gelebilmektedir (73, 75, 76). Hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden ürik aside değişim basamaklarında etkili olan ksantin oksidaz süperoksit radikal oluşumunun enzimatik yolla oluşumuna örnek gösterilebilir. Ksantin oksidaz aktivitesinde elektron alıcısı olarak oksijen yerine NAD^+ kullanılmaktadır. İskemi durumlarında adenozin difosfatın (ADP) ATP'ye 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).

2.2.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H₂O₂); enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD) enzimi) veya enzimatik olmayan yollardan meydana gelebilmektedir (64).

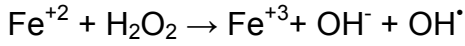


H₂O₂ lipitde çözünebilir olmasından dolayı hücre membranlarından rahatlıkla geçebilme özelliğine sahiptir. Paylaşılmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. Ancak hidroksil (OH[•]) ve hipokloröz asitin (HOCl) kaynağı olduğu için reaktif oksijen türleri içinde anılır (61, 68).

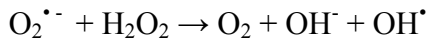
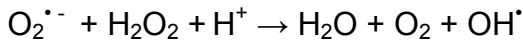
2.2.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları veya radyasyon maruziyeti sonrasında meydana gelir (61,67,68). Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir (61).

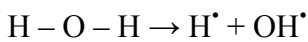
Fenton reaksiyonunda geçiş metalleri ile H₂O₂ reaksiyona girer, metal okside olurken OH[•] oluşur (68).



Haber-Weiss reaksiyonunda da süperoksit ile hidrojen peroksitin enzimatik olmayan yoldan tepkimeye girmesiyle de OH[•] 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).



oksijen iki ayrı obitalde aynı yönde dönen çiftlenmemiş iki tane tek elektron taşımaktadır. Oksijen elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersi yönde dönmesi neticesi singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$) (Tablo 2) oluşabilmektedir (83). 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 2. Oksijen, singlet oksijen ve süperoksit elektronlarının orbital dağılımı (76)

	1s	1s	2s	2s	2p	2p	2p
Oksijen	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$	\uparrow \uparrow
Singlet Oksijen	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$ \circ
Süperoksit	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$ $\uparrow\downarrow$	$\uparrow\downarrow$ \uparrow

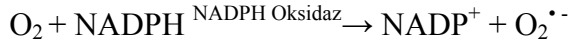
Singlet oksijen serbest radikal olmamakla birlikte radikal reaksiyonlarını indüleyebildikleri için reaktif oksijen türleri sınıfına dâhil edilmişlerdir (67).

2.2.1.6. 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^* , H_2O_2 , OH^* ,

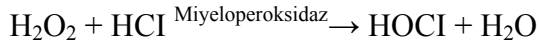
reaktif azot-oksijen türleri ve HOCl radikalleri solunum patlaması sırasında oluşmaktadır. Fagositer hücre aktivasyonu sırasında oluşan bu serbest radikaller savunma sisteminin bir parçası olup, yabancı mikroorganizmalara karşı vücudun korunmasında etkin rol oynarlar (68,85).

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).

2.2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri

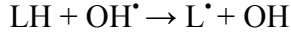
Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenleri oksidatif etkileşim sonucu hücrede harabiyete neden olabilmektedir (87).

2.2.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri

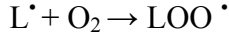
Lipit peroksidasyonu, hücre organellerinin zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif yıkımıdır. Lipit peroksidasyonu bir kez başladı mı zincir tepkimesi şeklinde devam etmekte ve sonuçta zarlardaki normal yapı bozulmakta, hücre harabiyeti giderek artmaktadır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

Serbest oksijen radikalinin çoklu doymamış yağ asidi moleküllerinden (LH) bir hidrojen atomu sökmesiyle lipit peroksidasyonu başlar ve böylece bir lipit radikali (L^{\bullet}) oluşur

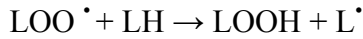
(88).



Oluşan lipit radikali dayanıksız bir moleküldür. Öncelikle molekül içi bir çift bağı yer değiştirir. Sonra oksijen ile tepkimeye girerek lipit peroksile (LOO^{\bullet}) 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).

2.2.2.2. 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).

2.2.2.3. 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).

2.2.3. Antioksidan Savunma

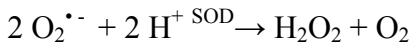
Organizmada reaktif oksijen türleri tarafından meydana gelen oksidatif hasarın önlenmesinde, etkili antioksidan savunma sistemi mevcuttur. Antioksidan sistemi; enzimleri, yağda ve suda çözünen radikal tutucuları ve metalleri bağlayan proteinleri içerir (Tablo 3) (62, 87, 94).

Tablo 3. 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

2.2.3.1. Süperoksit Dismutaz

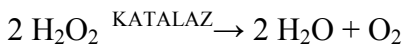
İnsanlarda iki adet SOD izoenzimi mevcuttur. İlki Bakır ve çinko içermekte olup, sitozolde yer almaktadır. Diğer ise mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır. SOD enzimi substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü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



Böylece geçiş metal iyonlarının indirgenmesi engellenmektedir (67).

2.2.3.2. Katalaz

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



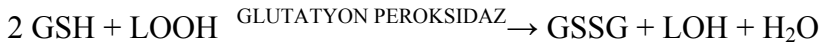
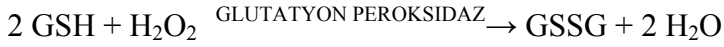
Böylece Haber-Weiss ve Fenton tepkimeleriyle hidrojen peroksitten OH^{\cdot} oluşur. Fagositoz yapan hücreler tarafından hidrojen peroksitten miyeloperoksidaz enzimi

aracılığıyla üretilen HOCl oluşumunu önler (68).

2.2.3.3. 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).

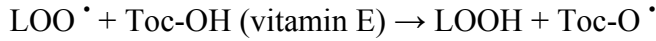


2.2.3.4. E Vitamini

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 bulunamaktadır (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 molekölün 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).

2.2.3.5. 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 t peroksidasyonunun sonlanmasına da etkili olabilmektedir (68).

2.2.3.6. 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).

2.2.3.7. 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).

2.2.3.8. Diğer Antioksidanlar

Bunlar arasında transferrin, ferritin, habtoglobulin, 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).

2.2.4. 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).

2.2.4. 1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri

2.2.4.1.1. 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).

2.2.4.1.2. 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 hücrelerine 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 epitoplara cevap olarak oluşturulan otoantikörlara rastlanmıştır. Aterosklerotik doku paraçalarının histolojik incelemelerinde bu epitoplara spesifik olan immünoglobulin (IgG) bulunmuştur. Okside LDL, arter duvarı hücrelerinde kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörü salınımını arttırarak 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).

2.2.4.1.3. Hipertansiyon

Damar endoteli; kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişikliklere bağılı 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 bağılı 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 yükseldiğı gösterilmiştir (116-119).

SOD endotel disfonksiyonunu düzeltebilmekte ve kan basıncını düşürebilmektedir (120,121). Hipertansif popülasyonda serum SOD aktivitesinde düşmenin meydana geldiğı bilinmektedir (122). Hipertansiyonun neden olduğı 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).

2.2.4.1.4. Kalp yetersizliği

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 streste 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 oluştrulan 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).

2.2.4.1.5. 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 miyokarda 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 hücrel 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 olarakta; 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. Hasta Seçimi

Çalışmaya İKH 60-100 /dk olan kişiler arasında ardışık olarak toplam 85 olgu alındı. Alınan olgular İKH'larına göre, kalp hızı 60-80 /dk olanlar grup I (n=56, 32 erkek, yaş aralığı 21-48 yıl), İKH 80/dk üzerinde olanlar grup II (n=29, 10 erkek, yaş aralığı 20-50 yıl) olmak üzere gruplandırıldı. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, böbrek yetersizliği, kalp kapak hastalığı, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, inme hikâyesi, intermitan kladükasyo, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, oral kontraseptif veya östrojen replasman tedavisi alanlar, istirahat EKG'sinde sinüs ritmi dışında ritim saptanan olgular (atriyal fibrilasyon, atriyal flutter gibi), anemi, sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölümüyle hesaplandı (kg/m²). Bel çevresi ise karın rahat durumda iken belin en dar noktasından ölçüldü. Kan basıncı sağ koldan standart manşon ve sfignomanometre ile iki defa ölçüldü. İki ölçümün aritmetik ortalaması alınarak ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi.

On iki saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Alınan örneklerde; açlık kan şekeri, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolü, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, kalsiyum, potasyum, tiroit stimulan hormon (TSH), C-reaktif protein ve tam kan sayımına bakıldı. Tüm parametreler otomatik kimya analiz cihazında (Aeroset, Abbott) ve (Abbott, USA) ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Çalışmaya Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı sonrası başlandı. Çalışma öncesi katılan tüm olguların yazılı onamları alındı.

3.2.İstirahat Kalp Hızı Ölçümü

İstirahat Kalp Hızı ölçümü Avrupa Hipertansiyon Derneği kriterlerine göre değerlendirildi (12). Ölçüm öncesi hasta en az 5 dk, uygun ortamda ve sırt üstü yatar

pozisyonda dinlendirildi. En az 30 saniye süreyle destekli pozisyonda, üç parmak yardımıyla ön kol radyal nabız üzerinde sayıldı. Kalp hızı en az 2 ölçümün ortalaması ile hesaplandı. Ölçümler aynı doktor tarafından yapıldı. Ayrıca gerektiğinde elektrokardiyografi ile doğrulandı.

3.3. Oksidatif Parametrelerin Ölçülmesi

Fe^{2+} -*o*-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyonunda hidroksit (OH) radikali ortaya çıkmaktadır. Bu radikalın düşük pH'da renksiz *o*-dianisidine molekülü ile reaksiyonunda oluşan renk değişikliği ile TAK değerlendirildi. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilip birimi ise Trolox equivalent/L olarak bildirildi (138). Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-*o*-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ferrik iyonların asidik ortamda xilenol orange ile oluşturduğu rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle de TOS hesaplandı. Birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eqv./L olarak bildirildi (139). Total oksidan seviyenin total antioksidan kapasiteye bölünmesiyle de OSI değeri elde edildi (7).

3.4. İstatistiksel analiz;

Nümerik veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı veya yüzde şeklinde ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği tek örnekli Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi ve eşlendirilmemiş *t* testleri kullanıldı. İstirahat kalp hızı'nın diğer parametrelerle ilişkisi Pearson korelasyon ve çoklu lineer regresyon analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0,05$ kabul edildi. Değerlendirmeler SPSS[®] 11,5 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, 11,0, inc; USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların klinik, biyokimyasal ve antropometrik verileri tablo-4'de gösterilmiştir. Grup I'de erkeklerin (%57), grup II' de ise kadınların (%66) yüzdesi daha yüksek olarak saptandı. Yaş, VKİ, bel çevresi, kan basınçları, elektrolitler, TSH, lipit değerleri, C-reaktif protein, kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit değerleri ile tam kan sayımı verileri her iki grupta benzerdi (hepsi için $p>0,05$). Oksidatif parametrelere ait sonuçlar tablo-5'de belirtilmiştir. Grup II'de TAK ve OSİ değerleri düşük, TOS seviyeleri hafif yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak saptanmadı ($p>0,05$).

Kalp hızı ile ilişki gösteren, klinik ve laboratuvar parametreleri tablo-6'de yer almaktadır. Kalp hızı tüm olgularda sadece TAK ($p=0,004$) ve OSİ ($p=0,002$) ile ilişki gösterirken, çoklu analizde anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil-8). Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kalp hızı grup I'de TAK, OSİ, VKİ ve bel çevresi ile, grup II'de ise TAK, TOS, OSİ, VKİ, LDL kolesterol ve bel çevresi ile korele olarak saptandı (hepsi için $p<0,05$). Grup II'de grup I'den farklı olarak kalp hızı TOS ile güçlü pozitif korelasyon göstermekteydi (Şekil 9). Çoklu korelasyon analizlerinde sadece grup II OSİ sonuçları ile diğerlerinden bağımsız olarak kalp hızı arasında istatistiksel ilişki saptandı ($\beta=1,135$, $p=0,037$) (Şekil-10).

Çalışmaya alınan olguların cinsiyet özelliklerine göre gruplandırılması ile elde edilen verilerin karşılaştırılması tablo-7'de yer almaktadır. Her iki cinste yaş aralıklarının benzer olduğu ($p=0,289$), kalp hızlarının kadınlarda daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,026$, Şekil-11). Kadınlarda erkeklere göre oksidatif parametrelerden TAK ve OSİ değerleri anlamlı derecede düşük (sırayla $p=0,006$ ve $p=0,001$), TOS ise daha yüksek ancak anlamlı fark yoktur ($p=0,453$).

Tablo 4. Çalışmaya alınan kişilerin klinik ve biyokimyasal bulguları

	Grup I (n=56) (IKH=60-80)	Grup II (n=29) (IKH=81-100)	P
Erkek, n (%)	32(57)	10(34)	0.039
Yaş, yıl	31 ± 7	29 ± 10	0.438
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	24 ± 3	23 ± 3	0.096
Bel çevresi, cm	86 ± 10	83 ± 10	0.194
Sistolik kan basıncı, mmHg	115 ± 13	116 ± 12	0.946
Diastolik kan basıncı, mmHg	72 ± 8	70 ± 8	0.201
Açlık kan şekeri, mg/dL	90 ± 8	91 ± 10	0.693
Total kolesterol, mg/dL	167 ± 25	172 ± 36	0.475
HDL-Kolesterol, mg/dL	47 ± 9	49 ± 10	0.326
LDL-Kolesterol, mg/dL	93 ± 22	100 ± 24	0.183
Trigliserit, mg/dL	117 ± 61	126 ± 57	0.532
Kreatinin, mg/dL	0.83 ± 0.19	0.77 ± 0.19	0.171
Üre, mg/dL	26 ± 5	24 ± 5	0.137
Ürik asit, mg/dL	4.2 ± 1.6	4.2 ± 1.6	0.932
Sodyum, mmol/L	140 ± 5	139 ± 4	0.315
Potasyum, mmol/L	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.5	0.724
Kalsiyum, mg/L	9.2 ± 0.8	9.5 ± 0.6	0.159
Tiroid stimulan hormon, µunit/dL	1.66 ± 0.47	1.64 ± 0.36	0.880
C-reaktif protein, mgr/mL	0.37 ± 0.30	0.24 ± 0.19	0.074
Lökosit, *10 ³ /mm ³	6.85 ± 1.46	7.34 ± 1.41	0.177
Hematokrit, %	42 ± 4	43 ± 4	0.883

Veriler ortalama ± standart sapma, cinsiyet dağılımı sayı ve yüzde olarak belirtildi. HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; IKH: istirahat kalp hızı (vuru/dakika); LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

Tablo 5. İki grupta oksidatif parametreler

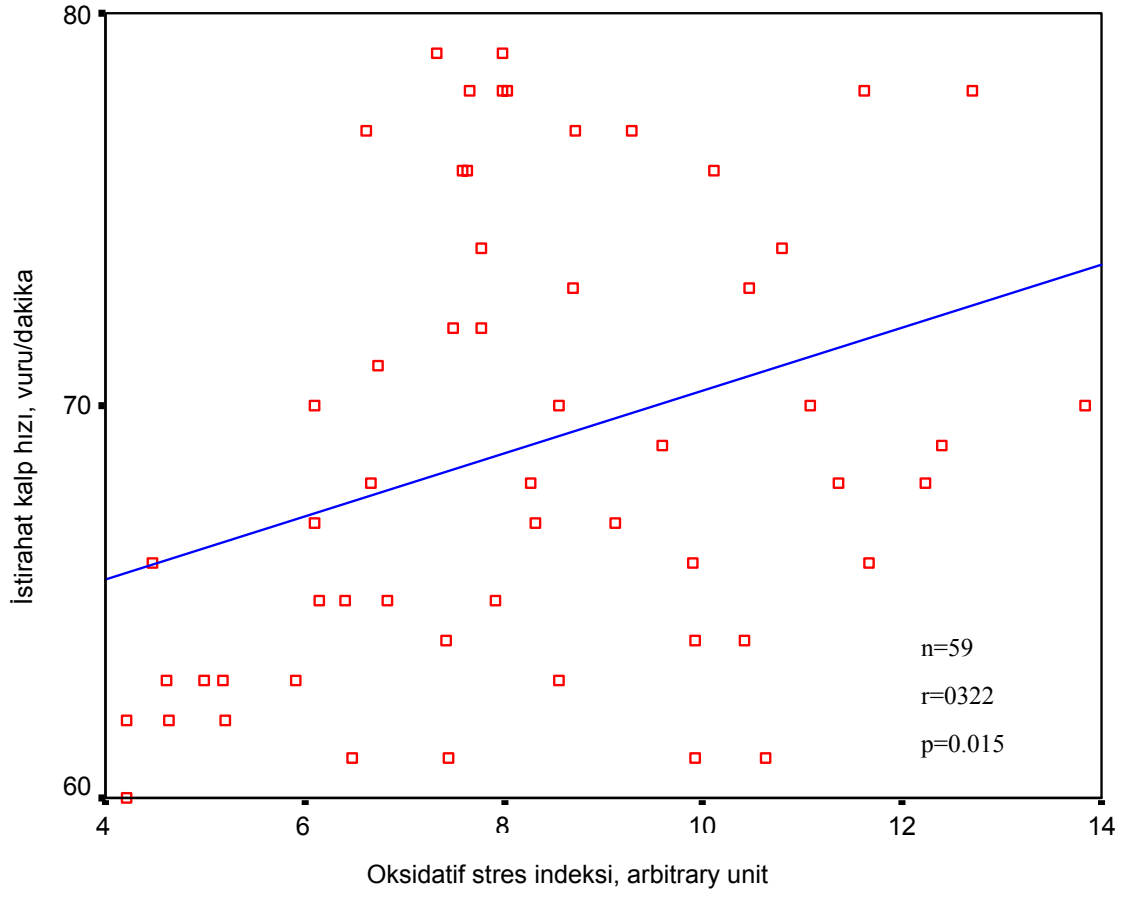
	Grup I (IKH=60-80) (n=56)	Grup II (IKH=81-100) (n=29)	P
Total antioksidan kapasite, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L	0.97 \pm 0.20	0.92 \pm 0.20	0.301
Total oksidant seviye, mmol Trolox Eq/L	7.64 \pm 1.40	7.65 \pm 1.39	0.978
Oksidatif stres indeksi, arbitrary unit	8.20 \pm 2.35	8.70 \pm 2.68	0.386

Değerler ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi. IKH: istirahat kalp hızı (vuru/dakika).

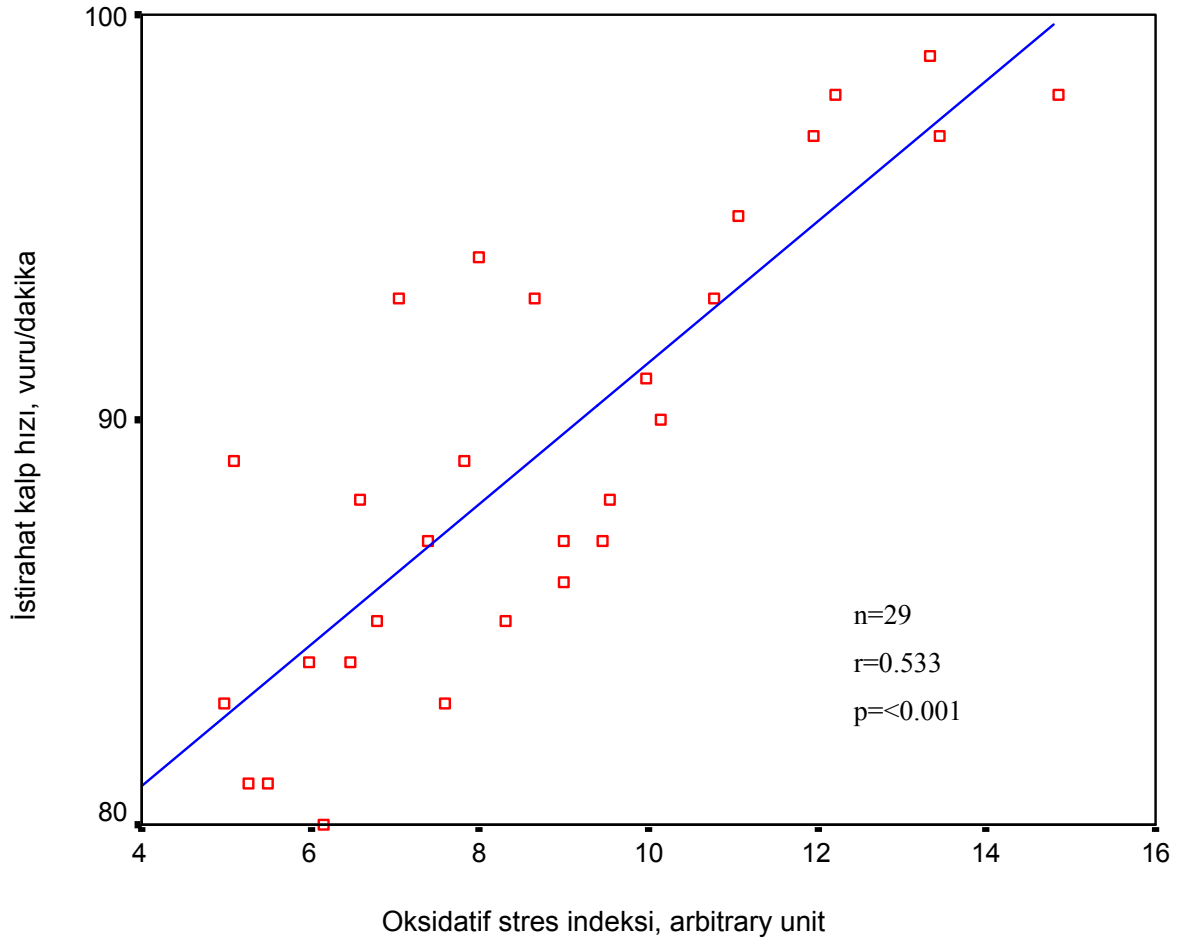
Tablo 6. Kalp hızının tüm olgularda ki ikili ve çoklu analizlerde ilişkili olduğu parametreler

	Pearson Korelasyon Katsayısı	P değeri	Çok değişkenli β regresyon katsayısı	%95 güven aralığı	P
Tüm olgularda					
TAK	-0.308	0.004	-0.112	23.842-11.765	0.834
OSİ	0.339	0.002	0.252	-0.351-2.640	0.499
Kalp hızı 60-80 vuru/dakika arasında olanlarda					
TAK	-0.366	0.006	-0.589	-43.135-1.967	0.167
OSİ	0.322	0.015	-0.373	-3.899-1.967	0.517
VKİ	0.324	0.015	0.046	-0.752-0.872	0.847
Bel çevres	0.338	0.011	0.292	-0.110-0.441	0.225
Kalp hızı 81-100 vuru/dakika arasında olanlarda					
TAK	-0.509	0.005	0.473	-8.435-30.593	0.247
TOS	0.737	<0.001	-0.153	-3.431-2.133	0.629
OSİ	0.533	<0.001	1.135	0.169-4.781	0.037
VKİ	0.419	0.024	0.537	0.048-1.760	0.062
Bel çevresi	0.365	0.050	0.295	0.026-0.513	0.057
LDL-Kolesterol	0.422	0.038	0.527	0.003-0.168	0.073

LDL: düşük dansiteli lipoprotein; OSİ: oksidatif stres indeksi; TAK: total antioksidan kapasite; TOS: total oksidant seviye; VKİ: vücut kitle indeksi.



Şekil-9. Kalp hızının kalp hızı 60-80 arası olgularda oksidatif stres indeksi ile ilişkisi



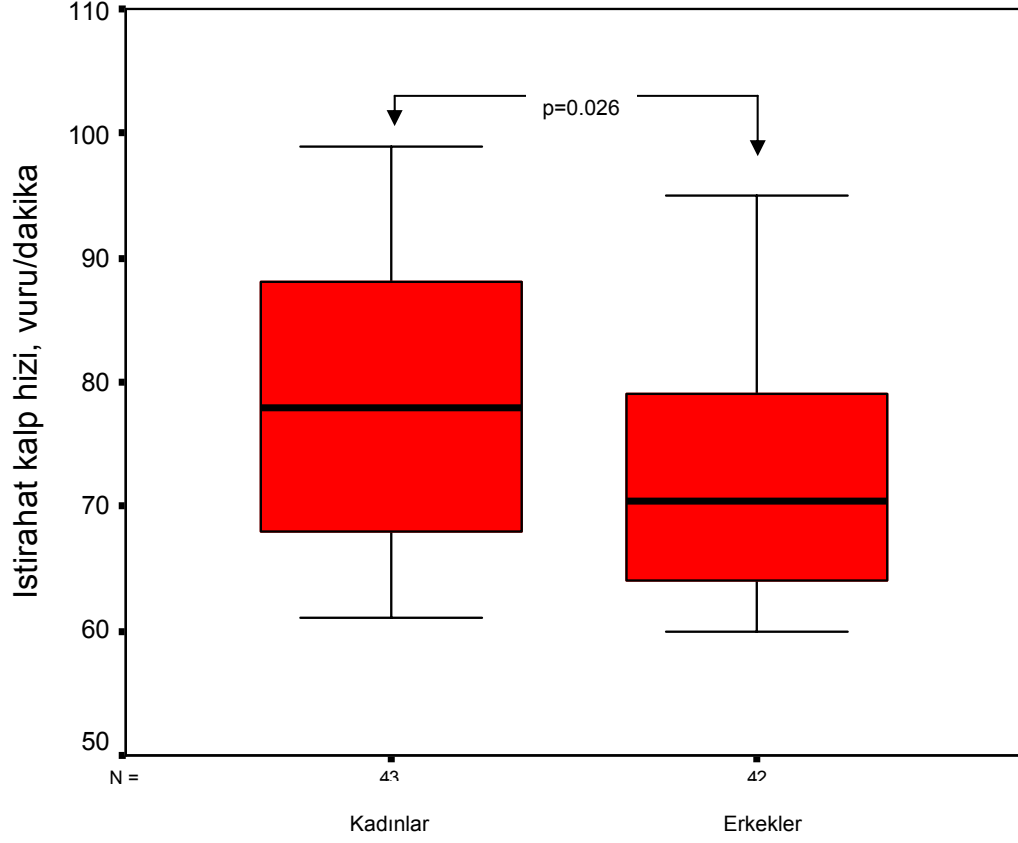
Şekil-10. Kalp hızının kalp hızı (81-100) arası olduğu olgularda oksidatif stres indeksi ile ilişkisi

Tablo 7. Çalışmaya alınan kişilerin cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırılması

	Bayan (n=43)	Erkek (n=42)	P
Kalp hızı, vuru/dakika	78 ± 9	73 ± 10	0.026
Yaş, yıl	29 ± 11	31 ± 8	0.289
Vücut Kitle İndeksi, kg/m ²	23 ± 3	25 ± 3	<0.001
Bel çevresi, cm	80 ± 9	90 ± 9	<0.001
Sistolik kan basıncı, mmHg	111 ± 14	120 ± 8	<0.001
Diastolik kan basıncı, mmHg	69 ± 8	73 ± 7	0.040
Açlık kan şekeri, mgr/dL	88 ± 9	92 ± 9	0.121
Total kolesterol, mgr/dL	163 ± 25	174 ± 32	0.102
HDL-Kolesterol, mgr/dL	51 ± 8	45 ± 9	0.004
LDL-Kolesterol, mgr/dL	94 ± 16	97 ± 28	0.594
Trigliserit, mgr/dL	96 ± 44	143 ± 63	<0.001
Kreatinin, mgr/dL	0.73 ± 0.17	0.89 ± 0.18	<0.001
Üre, mgr/dL	23 ± 5	27 ± 5	0.001
Ürik asit, mgr/dL	3.6 ± 1.2	4.8 ± 1.7	0.001
Sodyum, mEq/L	139 ± 3	142 ± 4	0.004
Potasyum, mEq/L	4.2 ± 0.4	4.0 ± 0.4	0.075
Kalsiyum, mEq/L	9.2 ± 0.7	9.6 ± 0.8	0.088
Tiroid stimulan hormon,	1.73 ± 0.44	1.59 ± 0.42	0.196
C-reaktif protein, mgr/dL	0.36 ± 0.28	0.28 ± 0.25	0.279
Lökosit, *10 ³ /mm ³	7.15 ± 1.42	6.88 ± 1.49	0.399
Hematokrit, %	40 ± 3	45 ± 3	<0.001
TAK, µmol H ₂ O ₂ Eq/L	0.89 ± 0.21	0.92 ± 0.20	0.006
TOS, mmol Trolox Eq/L	7.76 ± 1.35	7.53 ± 1.44	0.453
OSİ, arbitrary unit	9.09 ± 2.59	7.63 ± 2.11	0.0061

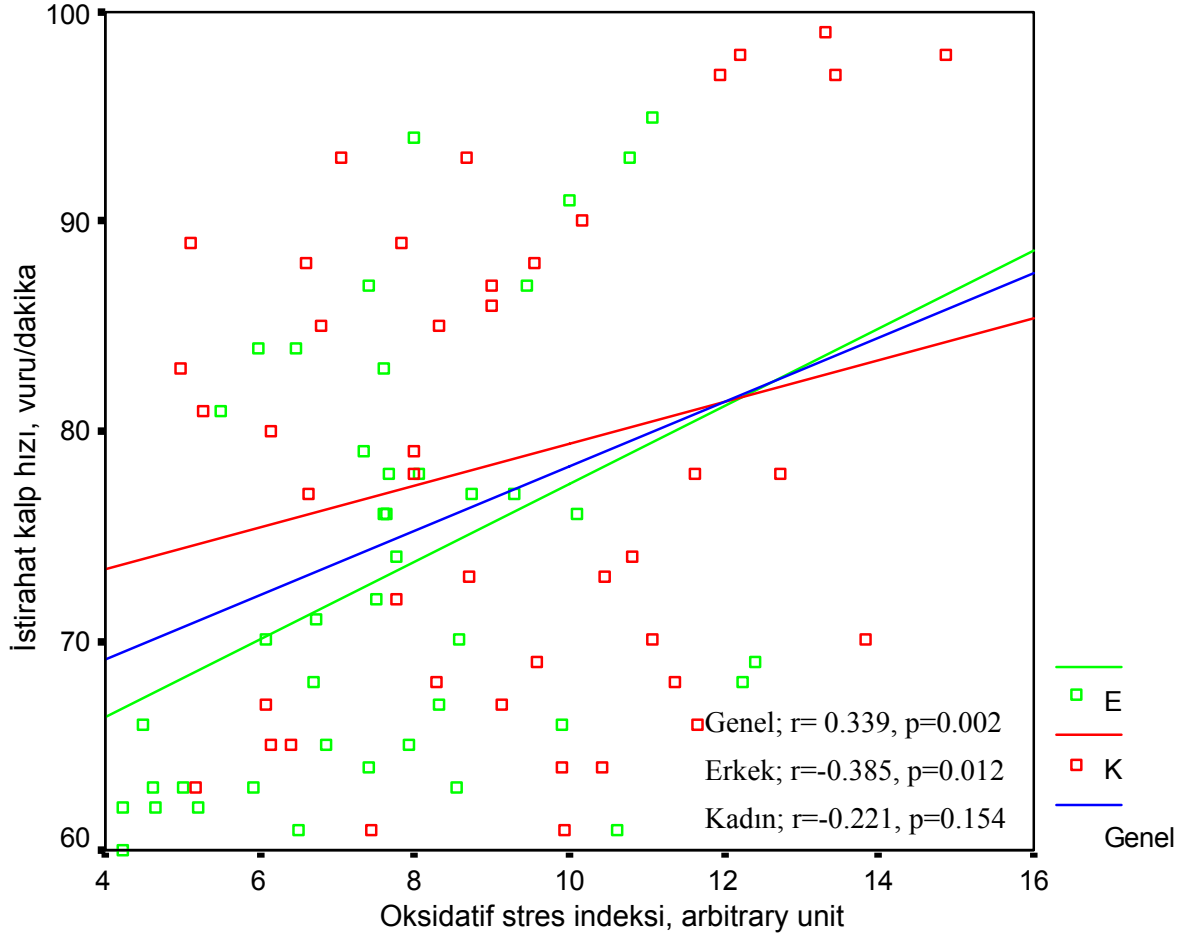
Veriler ortalama ± standart sapma, cinsiyet dağılımı sayı ve yüzde olarak belirtildi.

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein; İKH: istirahat kalp hızı (vuru/dakika); LDL: düşük dansiteli lipoprotein; OSİ: Oksidatif stres indeksi; TAK: Total antioksidan kapasite; TOS: Total oksidant seviye



Şekil-11. Kadın ve erkeklerde kalp hızlarının karşılaştırılması

Olguların 43'ü bayanlardan (yaş aralığı: 20-48 yıl) ve 42'si ise erkeklerden (yaş aralığı 21-50 yıl) oluşmaktaydı. Bayan ve erkekler arasında açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-Kolesterol, potasyum, kalsiyum, TSH, CRP ve lökosit değerleri benzer bulundu (hepsi için $p>0.05$). Sistolik ve diyastolik kan basınçları, VKİ, bel çevresi, triglisrit, hematokrit, sodyum, üre, kreatinin ve ürik asit değerleri bayanlarda daha düşüktü (hepsi için $p<0.05$). HDL kolesterol değerleri ise beklenildiği gibi bayanlarda anlamlı derecede yüksekti ($p=0.004$). Kalp hızının ikili korelasyon analizlerinde erkeklerde OSI ($r=0.385$, $p=0.012$) ve TAK ($r=-0.434$, $p=0.004$) ile ilişkiliyken, kadınlarda kalp hızı ile OSI ($r=-0.221$, $p=0.154$) ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi (Şekil-12). Kadın ve erkek olgulara kendi içerisinde kalp hızı 60-80 ile >80 olmak üzere ikiye ayrıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi (hepsi için $p>0.005$).



Şekil-12: Çalışmaya alınan olguların genel, erkek ve kadın cinsiyete göre kalp hızının oksidatif stres indeksi ile ilişkisi (E:erkek, K: kadın)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonucunda; 1 Sağlıklı erişkinlerde kalp hızı VKİ, bel çevresi ve LDL-kolesterol değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği, 2. Kalp hızı arttıkça TAK azalma, OSI artma olduğu, 3. Bayanlarda kalp hızı erkeklere göre daha yüksek olduğu, 4. Aynı yaş grubu erkeklerde kalp hızı ile OSI arasında anlamlı korelasyon saptanırken bayanlarda aynı bulgu saptanmamıştır

Yüksek kalp hızı endotelial hücreler üzerinde olumsuz etkiyle aterosklerozun seyrini değiştirmektedir (140). Yüksek kalp hızı sonucunda endotel fonksiyonunda değişmeyi, düz kas hücre proliferasyonu, lökositlerin adezyon ve migrasyonu, lipit birikimi, nitrik oksit, trombomodulin ve doku plazminojen aktivatör salınımında artma takip etmektedir (5). Bu etkide endotel hücreleri üzerine “oscillatory ve laminar shear stress”in rolü ön plana çıkmaktadır (141, 142). “Oscillatory shear stress” endotel hücrelerinden reaktif oksijen radikali üretimini artırırken, laminer “shear stres” ise bu etkiyi antoksidan sistem aktivasyonu ile önlemeye çalışmaktadır (143). Kalp hızı arttıkça diyastole göre sistol süresi uzamakta ve endotel hücresi daha fazla “oscillatory shear stress” etkisine maruz kalmaktadır. Bu durumda dengenin ateroskleroza eğilim yönüne kaymasına neden olmaktadır (144). Bulgularımızda literatür ile uyumlu olarak kalp hızı arttıkça OSI’de artış olmasında, antioksidan azalmasından daha fazla olarak oksidasyonda artışının ön planda sorumlu olacağını düşündürmektedir.

Kalp hızının direkt oksidatif parametreler üzerinde etkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça az bulunmaktadır (145). Bu çalışmada kalp hızında yavaşlama ile birlikte oksidatif stresin azaldığı ve endotel fonksiyonlarının düzeldiği saptanmıştır. Altta yatan neden olarak literatürde lipit peroksidasyonu ve süperoksit üretiminde artma ile NADPH oksidaz aktivitesindeki azalma çoğunlukla bildirilmiştir (145). Bizim çalışmamız, bildiğimiz kadarı ile insanlar üzerinde istirahat kalp hızının oksidatif parametrelerle olan ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. İstirahat kalp hızı ile TOS ve OSI arasında pozitif, TAK ile negatif korelasyon saptanmıştır. Yüksek kalp hızının düşürülmesi ile oksidatif stresin de azaltılabileceğini, çalışmamız açıkça göstermektedir.

Epidemiyolojik çalışmalarda bilinen risk faktörleri dışlandığında da yüksek kalp hızı kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir belirteç özelliğini korumaktadır (146). Literatürde yüksek kalp hızına, hipertansiyon, aterojenik lipit profili, obezite, yüksek kan

şeker ve insülin düzeyinin eşlik ettiği, yine kalp hızı yüksek olgularda total kolesterol ve trigliserit düzeylerinin yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğu bildirilmiştir (147, 148, 149). Bir araştırmada ise kalp hızı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı, trigliserit ve serum glikoz düzeyi arasında bağımsız istatistiksel ilişki saptanmıştır (150). Çalışmamızda da kalp ile VKİ ve bel çevresi ve LDL kolesterol ile anlamlı ilişki bulunması önceki çalışmalarda gösterilen kalp hızı ile aterosklerotik risk faktörleri ilişkisini desteklemektedir.

Pek çok epidemiyolojik çalışmada kalp hızı bayanlarda daha yüksek bulunmuştur (13, 151). Kalp hızının farklı olmasının net açıklaması olmamakla birlikte, toplumun sosyo-kültürel yapısı ve ekonomik gelir düzeyleri ve bayanların hormonal yapısından gelen farklılığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (152). Gruplar arası eşitlik sağlamak için çalışmamıza menapoz dönemi öncesi dönemdeki bayan olgular ile benzer yaş grubunda erkekler alındı. Bayanlarda erkeklere göre OSİ ve kalp hızlarının yüksek, TAK değerinin düşük olduğu tespit edildi. Vergnaud ve ark. metabolik sendrom ve hipertansif hastalarda kalp hızını değerlendirdikleri çalışmalarında kalp hızlarını bayanlarda erkeklere göre daha yüksek bulmuşlar (153). Bu da çalışma sonuçlarımız ile uyumludur. Aynı çalışmada kalp hızı ile BKİ ve bel çevresi pozitif korelasyon göstermekteydi. Bayanlarda kalp hızının daha düşük risk oluşturduğu, ilerledikçe kalp hızının koroner olaylar ile ilişkisinin zayıfladığı bildirilmektedir (14, 154). Çalışmamızda erkeklerde görülen kalp hızı ile OSI arasındaki korelasyonun bayanlarda olmaması menapoz öncesi dönemde kalp hızındaki artışın bayanlar için risk oluşturmadığını düşündürmektedir. Menapoza girmiş bayanlar alınmış olsaydı karşılaştırma daha net yapılabilirdi. Bu durum orta ve ileri yaş erkeklerde kalp hızının daha güçlü bir mortalite ve sürvi belirteci olduğu sonucunu desteklemektedir (148, 155, 156)

6. ÇALIŞMANIN SINIRLAMALARI

Örnekleme sayımızın düşük olması, C-reaktif protein dışında diğer enflamatuar belirteçlere bakılmaması, olguların diyet ve egzersiz düzeylerinin standardize edilerek istatistiksel açıdan yeterince değerlendirilmemesi çalıŐmamızın en önemli sınırlamalarını oluşturmaktadır. Kalp hızı ile ilişkili olduğu daha önceden bildirilmiş bulunan depresyon ve anksiyetenin değerlendirilmemiş olması ise çalıŐmamızın diğer sınırlamasıdır.

7. SONUÇ

Tam açıklanamamasına rağmen sağlıklı bireylerde İKH ile artmış OSİ ve azalmış TAK arasında istatistiksel bir ilişki bulunmaktadır. Erkeklerde kalp hızı ile OSİ'nin daha fazla ilişkili olduğu söylenebilir. Artmış İKH'nın oksidatif strese yol açabileceğinin ispatlanabilmesi için longitüdünel, çok merkezli ve daha çok sayıda olgu katılımlı çalışmalar gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Tverdal A, Hjellvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: a 12 year follow-up study of 379,843 men and women aged 40-45 years. *Eur Heart J.* 2008;29:2772-81.
2. Fox K, Steg PG. Elevated heart rate proven to increase coronary events. *Cardiovasc J Afr.* 2008;19:276-8.
3. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J.* 2004;25:363-70.
4. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation.* 2001;104:1477-82.
5. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:677-85.
6. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* Third ed. Oxford Science Publications. 2000:617-624.
7. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O, Gultekin U, Asci D, Elbasan Z. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2005;21:851-5.
8. Demirbag R, Yilmaz R, Kunt AS, Gur M, Ulucay A, Unlu D. Relationship between plasma total antioxidant capacity and thoracic aortic intima-media thickness. *Echocardiography.* 2006;23:183-8.
9. Heusch G, Yoshimoto N. Effects of heart rate and perfusion pressure on segmental coronary resistances and collateral perfusion. *Pflugers Arch.* 1983;397:284-9.
10. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL; Guidelines for the management of stable angina pectoris: Executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of

- Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
11. Arnold JM, Fitchett DH, Howlett JG, Lonn EM, Tardif JC. Resting heart rate: a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? *Can J Cardiol.* 2008;24 Suppl A:3A-8A.
 12. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A; Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens.* 2006;24:603-10
 13. Palatini P, Julius S. Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens* 1997;15:3-17
 14. Palatini P. Heart rate as a cardiovascular risk factor: do women differ from men? *Ann Med.* 2001;33:213-221.
 15. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003;5:G3-G9.
 16. Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, Mykles J, James R, Marks J, Blangero J, Kissebah AH. Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. *Hypertension.* 2004;43:1146-51.
 17. Ranade K, Jorgenson E, Sheu WH, Pei D, Hsiung CA, Chiang FT, Chen YD, Pratt R, Olshen RA, Curb D, Cox DR, Botstein D, Risch N. A polymorphism in the beta1 adrenergic receptor is associated with resting heart rate. *Am J Hum Genet.* 2002;70:935-42.
 18. Wilk JB, Myers RH, Zhang Y, Lewis CE, Atwood L, Hopkins PN, Ellison RC. Evidence for a gene influencing heart rate on chromosome 4 among hypertensives. *Hum Genet.* 2002;111:207-13.
 19. Shen W, Ochoa M, Xu X, Wang J, Hintze TH. Role of EDRF/NO in parasympathetic coronary vasodilation following carotid chemoreflex activation in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1994;267:H605-13.
 20. Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol.* 1994;267:H1272-8.
 21. Hare JM, Keaney JF Jr, Balligand JL, Loscalzo J, Smith TW, Colucci WS. Role of nitric oxide in parasympathetic modulation of beta-adrenergic myocardial contractility in normal dogs. *J Clin Invest.* 1995;95:360-6.

22. Hare JM, Kim B, Flavahan NA, Ricker KM, Peng X, Colman L, Weiss RG, Kass DA. Pertussis toxin-sensitive G proteins influence nitric oxide synthase III activity and protein levels in rat heart. *J Clin Invest.* 1998;101:1424-31.
23. Keaney JF Jr, Hare JM, Balligand JL, Loscalzo J, Smith TW, Colucci WS. Inhibition of nitric oxide synthase augments myocardial contractile responses to beta-adrenergic stimulation. *Am J Physiol.* 1996;271:H2646-52
24. Chowdhary S, Vaile JC, Fletcher J, Ross HF, Coote JH, Townend JN. Nitric oxide and cardiac autonomic control in humans. *Hypertension.* 2000;36:264-9.
25. Simonsen S, Ihlen H, Kjekshus JK. Haemodynamic and metabolic effects of timolol (Blocadren) on ischaemic myocardium. *Acta Med Scand.* 1983;213:393-8.
26. Beere PA, Glagov S, Zarins CK. Retarding effect of lowered heart rate on coronary atherosclerosis. *Science.* 1984;226:180-2
27. Patel SR, Breall JA, Diver DJ, Gersh BJ, Levy AP. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. *Coron Artery Dis.* 2000;11:467-72.
28. Colucci W, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure: Braunwald E ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 7th ed. Philadelphia, WB. Saunders Company, 2004:509-12
29. Danchin N, Kadri Z. Clinical perspectives of heart rate slowing for coronary event reduction and heart failure. *Adv Cardiol.* 2006;43:45-53.
30. Beohar N, Erdoğan AK, Lee DC, Sabbah HN, Kern MJ, Teerlink J, Bonow RO, Gheorghide M. Acute heart failure syndromes and coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:13-16.
31. Varin R, Mulder P, Richard V, Tamion F, Devaux C, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C. Exercise improves flowmediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure: role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation.* 1999;99:2951-7.
32. Kapadia SR. Cytokines and heart failure. *Cardiol Rev* 1997;7:196-206.
33. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa K, Utsumi H, Machida Y, Egashira K, Takeshita A. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. *Circ Res.* 2000;86:152-7.
34. Opasich C, Rapezzi, Lucci D, Gorini M, Pozzar F, Zanelli E, Tavazzi L, Maggioni AP;

- Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite 'optimal' treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol.*2001;88:382-7.
35. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2005;26:967-74.
 36. Kovar D, Cannon CP, Bentley JH, Charlesvorth A, Rogers VVJ. Does initial and delayed heart rate predict mortality in patients with acute coronary syndromes? *Clin Cardiol.*2004;27:80-6.
 37. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1987;113:1489-94.
 38. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkievicz K, Parati G, Pessina AC, Ruilope LM, Zanchetti A. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens.* 2006;24:603-10.
 39. Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P. The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study). *Eur Heart J.* 2000;21:116-24.
 40. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar ME. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension.* 1992;20:333-9.
 41. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension.* 1999;33:44-52.
 42. Jouven X, Empana J-P, Schvartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;352:1951-8.
 43. Ben-Dor I, Battler A. Treatment of stable angina *Heart.* 2007;93:868-74.
 44. Thadani U. Treatment of stable angina, *Curr Opin Cardiol.* 1999;14:49-58.
 45. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA.* 1998;260:2088-93.
 46. The cardiac insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
 47. Gibsons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV Alpert

- JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK; Smith SC Jr; ACC/ AHA 2002 guidelines update for the management of patients with chronic stable angina summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients with Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003;107:149-58.
48. Gibson RS, Hansen JF, Messerli F, Schechtman KB, Boden WE. Long term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the multicenter diltiazem postinfarction trial and the second Danish verapamil infarction trial studies. *Am J Cardiol*. 2000;86:275-9.
 49. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol*. 1987;60:203-9
 50. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *Br Med J*. 1989;299:1187-92.
 51. Lubsen JTJ. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol*. 1987;60:18-25.
 52. Borer JS. Therapeutic effects of If blockade: Evidence and perspective. *Pharmacol Rs*. 2006;53:440-5.
 53. DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with Ivabradine: A new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs*. 2004;64:1757-65.
 54. Tardif J, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K, for the INITIATIVE investigators, Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-36.
 61. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M. Antianginal and antiischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2004;25:138.
 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(2):312-22.
70. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personel 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. Sözman EY. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Sözman EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002:P. 665-74.
77. Granger DN, Stokes KY, Shigematsu T, Cerwinka WH, Tailor A, Krieglstein 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. DeCoursey 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.* Gürdöl 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. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla 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. Özer 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. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı 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, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H. Monocyte transmigration induced by modifications of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemoattractant protein 1 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, Harrison DG. 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 E_a-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. Bonna 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, Robinson JG, LaCroix AZ, Manson JE; 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.