T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYLERİNİN ROLÜ

Dr. Fatih GÜNGÖREN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2015

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL VENTRİKÜL SİSTOLİK KALP YETERSİZLİĞİNİN TANISI VE DEĞERLENDİRİLMESİNDE SERUM PARAOKSONAZ 1 AKTİVİTESİ VE TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE DÜZEYLERİNİN ROLÜ

Dr. Fatih GÜNGÖREN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK

BURSA-2015

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....I
Özet.....II
İngilizce Özet.....IV
Giriş.....1
Gereç ve Yöntem.....40
Bulgular.....43
Tartışma ve Sonuç.....53
Kaynaklar.....67
Kısaltmalar…….....80
Teşekkür.....82
Özgeçmiş.....83

ÖZET

Kalp yetersizliği, nörohormonal ve sempatik aktivite artışı, inflamasyon, yeniden şekillenme ile ilişkili, kardiyak fonksiyonların bozulmasıyla karakterize klinik bir sendromdur. Oksidatif stresin kalp yetersizliği patogenezinde oynadığı kritik rol bilinmektedir. İyi bilinen bir biyobelirteç olan B-tipi natriüretik peptit (BNP) kalp yetersizliği tanı ve prognozunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili bir glikoprotein olan paraoksonaz 1'in (PON1) HDL'nin sistemik antioksidan aktivitesinin ortaya çıkmasında anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Kalp yetersizliğinin farklı patolojik yönlerini yansıtan biyobelirteçlerin kombinasyonu, kalp yetersizliği tanı ve prognozunun değerlendirilmesinde önemli fayda sağlayacaktır. Biz bu çalışmada sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısında ve değerlendirmesinde serum PON1 ve total antioksidan kapasite (TAK) seviyelerinin rolünü ve bu belirteçlerin yerleşmiş kardiyak biyobelirteçler ile ilişkisini araştırdık.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Ekim 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında kalp yetersizliği tanısı ile başvuran 60 hasta (NYHA [New York Kalp Birliği] sınıf III-IV, ekokardiyografide sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu [SVEF] <%50 olan) ve 30 sağlıklı kontrol grubu alındı. Biyokimyasal tetkikler için aydınlatılmış onam alındıktan sonra serum PON1, TAK ve pro-BNP için kan alındı.

Serum PON1 aktivitesi kalp yetersizliği grubunda [138,7 (35-409) U/L], kontrol grubuna [249,8 (67-770) U/L] göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,001$). Serum TAK düzeyi kalp yetersizliği grubunda [1,39 (0,93-2,5) mmol/L], kontrol grubuna [1,41 (0,82-2,5) mmol/L] göre anlamlı olmayacak düzeyde düşük saptandı ($p=0,847$). Tüm olgularda serum PON1 aktivitesinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF), TAK, GFR

(Glomerular Filtrasyon Hızı), hemoglobin, total kolesterol ve LDL kolesterol ile pozitif korelasyon gösterdiği, pro BNP, yaş, üre, kreatinin, AST (Aspartat aminotransferaz) ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum PON1 için ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %74,9 olduğu ve 235,3 U/L PON1 değeri ‘‘cut off’’ olarak alındığında sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği tanısı için duyarlılığı %80 ve özgüllüğü ise %63,33 idi.

Bu çalışmada, serum PON1 aktivitesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iskemik ve dilate kalp yetersizliği olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. Tüm olgularda serum PON1 aktivitesi, EF ve TAK ile pozitif korele idi, pro BNP, yaş, üre ve kreatinin değerleri ile negatif korele olduğu görüldü. Serum PON1 aktivitesi sol ventrikül kalp yetmezliği tanısında yüksek duyarlılığa ve orta derecede özgüllüğe sahiptir. Sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum PON1 aktivitesi ve TAK’nin patofizyolojik ve klinik anlamlılığının belirlenmesi için prospektif büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği, paraoksonaz-1, total antioksidan kapasite, ejeksiyon fraksiyonu, serum pro-BNP.

SUMMARY

The Role of Paraoxonase 1 Activity and Total Antioxidant Capacity Levels in the Diagnosis and Evaluation of the Left Ventricular Systolic Heart Failure

Heart failure is a clinical syndrome characterized by impaired cardiac function, associated with neurohormonal and sympathetic activations, inflammation, and ongoing remodeling. Oxidative stress is known to play a crucial role in the pathogenesis of heart failure. B-type natriuretic peptide (BNP) is a well-established biomarker, extensively used for the diagnosis and prognosis of patients with heart failure. Paraoxonase-1 (PON-1) is a high-density lipoprotein (HDL)-associated glycoprotein believed to play a key role in facilitating systemic anti-oxidant activities of HDL. Combination of biomarkers that reflect different pathogenic aspects in heart failure will provide incremental diagnostic and prognostic value. In the present study, we sought to determine the role of serum PON1 activity and total antioxidan capacitiy (TAC) levels in the diagnosis and evaluation of the left ventricular systolic heart failure, particularly in relation to established cardiac biomarkers.

We enrolled 60 patients with left ventricular systolic failure (New York Heart Association class III-IV, left ventricular ejection fraction [LVEF] <50% as determined by echocardiography) and 30 healthy subjects who admitted to Department of Cardiology at Uludag University Medical Faculty, between October 2013 to March 2014. After informed consent for biochemical examinations had been obtained, blood samples were obtained for serum PON-1, TAC, and pro-BNP.

Serum PON1 activity of the heart failure group [138,7 (35-409) U/L], was significantly lower than the control group [249,8 (67-770) U/L] ($p<0,001$). Serum TAC levels of the heart failure group [1,39 (0,93-2,5) mmol/L] was not significantly lower than the control group [1,41 (0,82-2,5) mmol/L] ($p=0,847$). In all cases, serum PON1 activity positively correlated with LVEF, TAC, GFR, hemoglobin, total cholesterol, LDL-cholesterol and negatively correlated with pro-BNP, age, urea, creatinine, AST. The area under the ROC curve of serum PON1 was 74,9% and using serum PON1, 235,3 U/L as a cut-off value, the sensitivity was 80% and specificity was 63,33% for the diagnosis of the left ventricular heart failure.

In the present study, serum PON1 activity was significantly lower in the patients with ischemic and dilated heart failure compared to the control subjects. In all cases, serum PON1 activity was positively correlated with EF, TAC level and negatively correlated with pro-BNP, age, urea, creatinine. Serum paraoxonase 1 activity has high sensitivity and moderate specifity for the diagnosis of the left ventricular heart failure. It is necessary to conduct the prospective large sample studies are needed to establish the pathophysiological and clinical significance of serum PON1 activity and TAC in patients with left ventricular systolic heart failure .

Keywords: Left ventricular systolic heart failure, paraoxonase 1, the total antioxidant capacity, ejection fraction, serum pro-BNP.

GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliği, miyokardın sistolik ve/veya diyastolik fonksiyonlarında bozulma ve nörohormonal aktivite artışı ile karakterize klinik bir sendromdur ve ilerleyici olup kardiyovasküler hastalıkların başlıca morbidite ve mortalite nedenini oluşturmaktadır. Kronik kalp yetersizliği sıklığı her geçen gün artan önemli bir sağlık sorunudur (1). Kalp yetersizliği tedavisi için Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) / Amerikan Kardiyoloji Birliği (ACC) kılavuzları semptomatik kalp yetersizliği ve asemptomatik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu veya kalp yetersizliği gelişebilecek yüksek riskli hastalar için erken tanı ve tedavi gerekliliğini vurgulamaktadır. Kalp yetersizliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısı 5 yıl içinde, ilerlemiş kalp yetersizliği bulunan hastaların %60'ından fazlası ise 1 yıl içinde ölmektedir. Bu nedenle kalp yetersizliği gelişme riski yüksek olan hastalar, hastalık oluşmadan önce etkili bir şekilde tedavi edilmelidir (1).

Kronik kalp yetersizliği erken tanısı için ekokardiyografi ile birlikte birkaç tanısal test kullanılmaktadır. Bu tanısal testlerden bir tanesi de günlük pratikte kullanılan natriüretik peptitlerdir. B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-BNP esas olarak kalp ventriküllerinden miyokardiyal duvar stresindeki herhangi bir artışa bağlı olarak salgılanan, sıvı ve elektrolit dengesini düzenleyen kardiyak bir nörohormondur ve plazma düzeyleri kalp yetersizliği tanısında ve kesinleşmiş kronik kalp yetersizliği hastalarının tedavisinde yararlı biyolojik göstergeler oluşturmaktadır. Serum pro-BNP düzeyi kalp yetersizliğinin tanısı yanında mortalite ve morbidite ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) saptanmasında kullanışlı bir parametre olduğu bildirilmiştir (2). Son yıllarda koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, ailesel hiperkolesterolemi ve kronik renal yetersizlik gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilecek hastalıkların etiyolojisinde karaciğerden sentezlenen hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz 1 (PON1) enzimi saptanmıştır. PON1 enziminin

hem serumda hem de makrofajlarda oksidatif stresi azalttığı ve bu nedenle PON1 enzimi eksik olan farelerde ateroskleroz gelişiminde artış gözlendiği rapor edilmiştir. İnsanlarda ilk olarak 1997 yılında yapılan vaka kontrollü çalışmada, serum PON1 enzim düzeyi ve aktivitesi koroner arter hastalarında diğer nedenlerden bağımsız şekilde düşük bulunmuş ve PON1 enzim aktivitesinin koroner arter hastalığı açısından bir risk belirteci olabileceği düşünülmüştür (3). Sonrasında yapılan klinik çalışmalarda da, koroner arter hastalarında sağlam kontrollere göre PON1, HDL ve apoA-I düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (4,5). Kabaroğlu ve ark.nın (6) yaptığı kontrollü çalışmada, akut koroner sendrom (38 akut miyokart enfarktüsü + 33 kararsız angina pektoris) ile başvuran hastalar sağlıklı kontrol grubu (n=32) ile karşılaştırıldığında, oksidatif stresin hasta grubunda anlamlı olarak artmış, PON1 aktivitesinin ise azalmış olduğu rapor edilmiştir. Şentürk ve ark.nın (7) yapmış olduğu bir çalışmada akut koroner sendromlu hasta grubu (31 akut miyokart enfarktüsü, 27 ST elevasyonsuz myokart enfarktüsü, 27 kararsız angina pektoris) kontrol grubu ile karşılaştırılınca serum PON1 aktivitesinin azalmış olduğu ve bu azalmanın koroner arter hastalığının ciddiyeti ile korele olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalardan yola çıkarak bizde kalp yetersizliği hastalarında serum PON1 enzim düzeyinin ve total antioksidan kapasitesinin (TAK) tanıda ve risk değerlendirmesinde yerininin olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirmesinde serum PON1 aktivitesi ve total antioksidan kapasitenin önemini saptamak ve serum pro-BNP düzeyi ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

1. Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği, hastalarda tipik olarak dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi kalp yetersizliği semptomları; pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde şişme gibi sıvı retansiyon bulguları ve dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliğe

işaret eden objektif bir kanıt gibi özelliklerin görüldüğü karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (8). Kalp yetersizliği kalbin yapısal veya fonksiyonel hastalıklarından kaynaklanan, vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kan pompalayamadığı bir durumdur (9). Kalp yetersizliğinin en sık nedeni miyokart kasılmasındaki bozukluktur ve bu durum sistolik kalp yetersizliği olarak isimlendirilir (10). Bununla beraber hastaların bazılarında korunmuş miyokart kontraksiyonuna rağmen kalp yetersizliği semptom ve bulguları mevcuttur. Bu hastalar çoğunlukla bozulmuş ventriküler doluma veya artmış hacim yüküne sahiptir ve diyastolik kalp yetersizliği olarak bilinir (9). Asemptomatik yapısal ya da işlevsel kalp anormallikleri semptomatik kalp yetersizliğinin öncülü sayılmaktadır ve yüksek mortaliteyle bağlantılıdır (11,12). Tanı konulduğunda bu gibi durumların tedavisi mümkündür.

Genel olarak, populasyonda yaş ortalamasının ve kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde sağkalım oranlarının artması ile kalp yetersizlikli hastaların sayısı gittikçe artmaktadır. Kalp yetersizliği genel olarak toplumda %0,4 ile %2 arasında değişen sıklıkta görülmekte ve dünya çapında yaklaşık 20 milyon insanı etkilemektedir (1,8). Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. 50-60 yaş arası grupta sıklığı %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır (Tablo-1,2). Tüm kalp yetersizliklerinin yaklaşık %80'i 65 yaş ve üzerindeki kişilerde görülmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kalp yetersizliğinin ortalama görülme yaşının 74 olduğunu ve yaşlanan nüfus ile kalp yetersizliği sıklığında artış olacağını belirtmektedir (8).

Tablo-1: Framingham kalp çalışması verilerine göre yaşa göre kadın ve erkeklerde kalp yetersizliği insidansı

Yaş	**Kadın**	**Erkek**
50-59	2/100	3/1000
80-89	22/1000	27/1000

Tablo-2: Framingham kalp çalışması verilerine göre yaşa göre kadın ve erkeklerde kalp yetersizliği prevelansı

Yaş	**Kadın**	**Erkek**
44 yaş ve üzeri	25/1000	24/1000
80 yaş ve üzeri	78/1000	66/1000

Kalp yetersizliği tedavisindeki gelişmelere rağmen mortalite ve morbidite oranları halen yüksektir. Kalp yetersizliği tanısı alan tüm hastaların %50'si 4 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılanların %40'ı bir yıl içinde ölmekte veya hastaneye yeniden yatırılmaktadır (12,13-15). Kalp yetersizliği akut hastaneye yatışların %5'ini oluşturmaktadır, hastanede yatanların %10'unda vardır ve ulusal sağlık harcamalarının %2'sinden sorumludur (16).

1.1. Tanımlayıcı terimler

1.1.1. Akut ve kronik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliğinin klinik olarak ortaya çıkışına göre akut veya kronik olarak ayrılır. Akut kalp yetersizliği sıklıkla yeni başlayan akut nefes darlığı veya kronik kalp yetersizliğinin dekompanse olması ile tanımlanmaktadır. Kalp yetersizliğinin klinik bulgularının şiddeti ve semptom gelişme sıklığı adaptif mekanizmaların gelişebilmesi için yeterli zamanın varlığına dayanır. Öncesinde tamamen normal olan bir kişide aniden gelişen anatomik veya fonksiyonel bir patoloji (miyokart enfarktüsü, yüksek ventrikül cevaplı taşiaritmi, enfektif endokardite sekonder kapak rüptürü) kardiyak atım hacminde (ouput) ciddi bir azalma, yetersiz organ perfüzyonu veya etkilenen ventrikülün gerisinde akut konjestif semptomları meydana getirecektir. Ancak aynı olaylar zaman içinde gerçekleştiğinde kardiyak yeniden şekillenme ("remodeling"), nörohormonal aktivasyon gibi birçok adaptif mekanizma ile uzun zaman düşük kardiyak debi tolere edilecektir (8).

1.1.2. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği

Kalp yetersizliği genellikle fonksiyon bozukluğunun tipine göre sistolik ve diyastolik olmak üzere gruplandırılır. Sistolik kalp yetersizliği kalbin kasılma fonksiyonunda bozulma sonucu oluşur. Diyastolik kalp yetersizliği sol ventrikül relaksasyonunda bozulma ve relaksasyon sürecinin ancak yüksek intrakardiyak basınçlar altında gerçekleşebilmesidir. Bu durum geçici olarak iskemik sebepli veya kalıcı olarak hipertrofi, depo hastalıkları veya restriktif kardiyomiyopatide görülebilir. Sistolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları azalmış kardiyak atım ve sekonder su-tuz tutulumuna bağlıdır. Diyastolik kalp yetersizliğinin klinik bulguları yüksek ventrikül basınçları nedeniyle venöz basınçların artışına bağlı olarak sistemik ve pulmoner konjesyon ile meydana gelir. Epidemiyolojik çalışmalar diyastolik disfonksiyonun sistolik disfonksiyon kadar sık görülen bir patoloji olduğunu göstermektedir. Çoğu zaman bu iki durum birlikte bulunmaktadır. Sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği ayrımı tedavilerindeki farklar nedeniyle önemlidir. Özellikle minimal sistolik fonksiyon bozukluğu birlikte görülen diyastolik fonksiyon bozukluğu durumlarında tedavi önde gelen patoloji üzerinde yoğunlaşmalıdır.

1.1.3. Sağ ve sol kalp yetersizliği

Kalp yetmezliği, konjesyon bulguların pulmoner veya sistemik venlerde oluşuna göre sol veya sağ kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır (17). Sağ kalp yetersizliği juguler venöz distansiyon, periferik ödem, asit ve abdominal organlarda şişme gibi doku konjesyonu bulguları ile karakterize bir klinik sendromdur. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğinin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su ve tuz retansiyonu ve dolaşımda sıvı birikmesidir (8). İzole sağ kalp yetersizliği majör pulmoner emboli, kronik hipoksemi ve pulmoner hipertansiyon ile bulunan şiddetli akciğer hastalıklarında, sağ ventrikül miyokart enfarktüsü, primer pulmoner hipertansiyon veya pulmoner stenoza bağlı olarak ortaya çıkabilir (17).

1.1.4. Yüksek ve düşük debili kalp yetersizliği

Düşük debili kalp yetersizliği olgularında azalmış kardiyak debi ve buna bağlı periferik hipoperfüzyon bulguları mevcuttur. Yüksek debili kalp

yetersizliğinde pulmoner konjesyon ya da ventriküler diyastolik basınçta anormal yükselişten dolayı sekonder pulmoner ödem gelişebilir. Bu durum total kardiyak debi ve sol ventrikül EF normal hatta yüksek olabilir veya anormal artmış venöz dönüş ya da düşük periferik direnç nedeniyle olabilir. Arteriovenöz fistül, beriberi, hipertiroidi, siroz, ciddi anemi, büyük vasküler tümörlerde olduğu gibi böyle şartlar altında ventriküller üzerine kronik hacim ya da fazla basınç yüklenmesi sonunda miyokardiyal ve ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğuna ya da yetmezliğine götürür (18,19). Kardiyak debi normal düzeydeyken veya artmışken, artmış diyastolik basınçlara sekonder olarak taşikardi, pulmoner konjesyon, sıcak ve kızarık ekstremite gelişebilir. Genişlemiş nabız basıncı ile seyreden bu semptomlara yüksek debili yetersizlik denir.

1.4.5. İskemik kardiyomiyopati ve Dilate kardiyomiyopati

Koroner arter hastalığı toplumda kalp yetersizliğinin en sık sebebidir. İskemi ve enfaktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokart infarktüsü ile oluşan miyokart nekrozudur. Diğer bir mekanizma miyokart enfarktüsü sonrası patolojik yeniden şekillenme sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir (İKMP). Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler, atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İKMP büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol açarak miyokart fonksiyon bozukluğuna sebep olabilir. İskemik ve dilate kardiyomiyopati (DKMP) tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik kalp yetersizliğinde sıklıkla geçirilmiş miyokart enfarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokart iskemisi ve enfarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir (20).

1.2. Kalp yetersizliği etiyolojisi

Kronik kalp yetersizliği herhangi bir kalp hastalığının son tanısı değil

bir sendromlar bütünüdür. Temel nedenin ve tabloyu şiddetlendiren hastalıkların saptanması özellikle tedavinin planlanmasında ve izlemde önemli yer tutmaktadır. Kalp yetersizliğinin nedenleri arasında intrinsik miyokart hastalıkları, kalbin iş yükü artışı, iyatrojenik miyokart hasarı, ventrikül doluşunun etkilenmesi ve aritmilerdir (Tablo-3) (8). Akut pulmoner ödem ve kardiyojenik şok nedenleri kronik kalp yetersizliği nedenleri ile benzerdir (8). Son 50 yılda kronik kalp yetersizliğinin etiyolojisinde önemli değişiklikler izlenmiştir. Geçmiş yıllarda en sık neden sistemik hipertansiyon iken son zamanlarda iskemik kalp hastalığıdır. Avrupa'da 75 yaş altında kalp yetersizliğinin en sık nedeni koroner arter hastalığıdır (21).

Tablo-3: Kalp yetersizliği etiyolojisi

İntrinsik miyokart hastalıkları	1.İskemik kalp hastalıkları 2.Myokardit 3.Kardiyomyopati (KMP) 4.İnfiltratif hastalıkları (hemokromatozis, amiloidoz, sarkoidoz)		
Kalbin iş yükü artışı	1)Basınç yükü artışı a)Sistemik HT b)Pulmoner HT c)Aort ve pulmoner darlığı d)Aort koartasyonu e)Hipertrofik kardiyomiyopati	2)Hacim yükü artışı a)Mitral ve aort yetersizliği b)Triküspit yetersizliği c)Konjenital sağ-sol şant	3)Yüksek debili kalp yetersizliği a)Tirotoksikoz b)Ağır anemi c)Gebelik d)Arteriyovenöz fistül e)Beriberi hastalığı f)Paget hastalığı
Ventrikül doluşunun engellenmesi	1)Kapak akımının engellenmesi: mitral darlığı, triküspid darlığı 2)Miyokart ve perikart kompliyansının azalması: kontruktif perikardit, restriktif kardiyomiyopati, kardiyak tamponad, endomiyokardiyal fibroelastozis		
İyatrojenik miyokart hasarı	1)İlaçlar: adriamisin, disopramid 2)Mediyastinal radyoterapi		
Aritmiler			

1.3. Konjestif kalp yetersizliğinin başlıca patofizyolojik Mekanizmaları

1.3.1. Miyokardiyal hücre ölümü; Apopitozis ve Nekrozis

Apopitozis programlanmış hücre ölümüdür ve yaşlanma, iskemi, nörohümoral, sitokin aktivitesinde artış ve hemodinamik yüklenme

sonucunda meydana gelir. İskemik miyokardiyal nekroz daha lokalize skar oluşumuna neden olur. Yaşayan hücrelerin üzerindeki artmış hemodinamik yük ile ventriküler yeniden şekillenme hücre ölümü sonucu oluşan kalp yetersizliğinin en önemli mekanizmalarıdır. Hemodinamik yüklenme ve hücre iskeleti proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu meydana gelen anomaliler de miyosit sitoplazması ve kardiyak yeniden şekillenme üzerine olumsuz etkilerle yetersizliğe sebep olmaktadır. Kalp yetersizliğinde nekroz ve apoptozis ile miyosit kaybı olur. Norepinefrin, anjiyotensin II ve aldosteron salınımı da miyosit nekrozuna sebep olmaktadır (20).

1.3.2. Ektraselüler matriks proliferasyonu

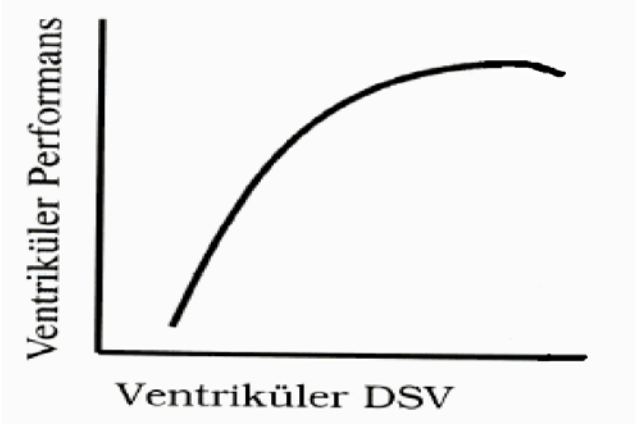
Matriks metalloproteinaz (MMP) aktivitesinin artışı ekstraselüler matriks proteinlerini artırır ve intersitisyel fibrozis oluşur. Fibrozis kontraksiyon ve relaksasyon kusuruna neden olur.

1.3.3. Miyokardiyal enerji ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlik

Akut koroner sendromlu hastalardaki kalp yetersizliği mekanizmalarından birisi de yüksek enerjili fosfat depolarının azalmasıdır. Hipertansiyon ve aort stenozunda subendokardiyal alanda enerji depolarında azalma gösterilmiştir. Mitral yetersizliğinde kardiyak kreatinin fosfat/adenozin trifosfat (CP/ATP) depolarında noninvazif olarak manyetik rezonans spektroskopi ile azalma gösterilmiş ve ventrikül çapları arttıkça ventrikül fonksiyonu bozuldukça bu azalmanın fazlalaştığı gösterilmiştir (22).

1.4. Kalp Yetersizliği'nin başlıca kompansasyon mekanizmaları

Henüz çok iyi tanımlanamamış sinyallere (olasılıkla duvar gerilimini de içeren) baroreseptör aktivasyonuna veya doku perfüzyonunun azalmasına yanıt olarak kompansatuvar düzenlemeler devreye girmektedir. Bu kompansasyon mekanizmalarından en iyi bilineni artmış ön yüke yanıt olarak kardiyak kontraksiyonu güçlendiren Frank-Starling mekanizmasıdır. Amaç sol ventrikül atım hacmini normal sınırlar içinde tutmaya yöneliktir (Şekil-1) (20).

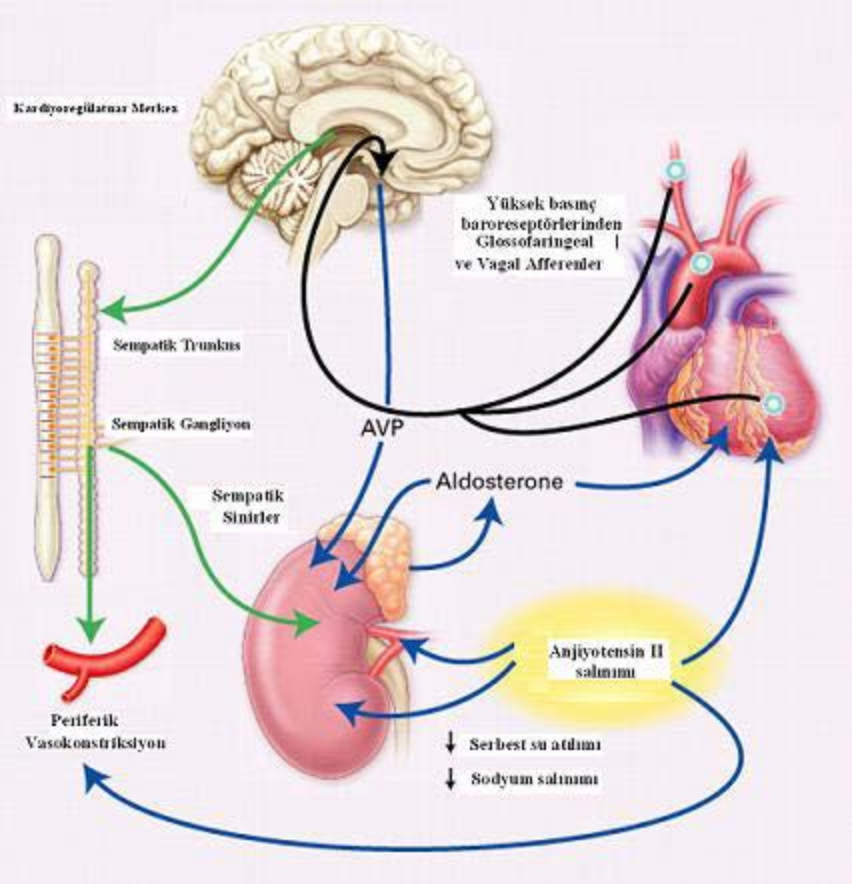


Şekil-1: Sol ventrikül diyastol sonu hacim (DSH) ile ventriküler performans arasındaki ilişkiyi gösteren Frank-Starling eğrisi

1.4.1. Nörohumoral Aktivasyon ve Fonksiyonel Sonuçları

Nörohumoral adaptasyon mekanizmaları intravasküler hacim ve vasküler direnci değiştirir ve sempato-adrenal sistem, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), natriüretik peptidler, arginin vazopresin, prostoglandinler, nitrik oksit ve sitokinler gibi birçok farklı mekanizma ile etkili olurlar (23,24) (Şekil-2).

Ventriküler dilatasyon ve sempatik sinir sistemininin ve renin-aldosteron-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu (periferik vazokonstruksiyon ve ard yük artışıyla) diyastolik duvar gerilimini artırır ve bu da ventrikül yapısını belirgin bir şekilde etkiler, kardiyak enerji tüketimini artırır. Yani nörohumoral eksenin aktivasyonu ile kompansatuvar kısa dönemli adaptasyon, uzun dönemli kötüleştirici etkilerle ilişkilidir ve bir kısır döngüye yol açar (25). Nörohumoral aktivasyon kalp yetersizliği hastalarında sodyum ve su tutulumuna yol açar (26). Kalp hızı, kontraktilitesi ve duvar gerilimi miyokardiyal oksijen tüketiminin üç major belirleyicisidir. Dolayısıyla kalp yetersizliğinde metabolik gereksinimi, daha düşük bir kalp hızında çalışan normal bir ventrikül ile karşılaştırıldığında çok daha yüksektir (27).



Şekil-2: Kalp yetersizliğinde kalp dışı adaptasyon mekanizmaları: Sol ventrikül, karotis sinüs ve arkus aortadaki yüksek basınç baro reseptörleri beyin kardiyoregülatuvar merkezine afferent uyarı iletmekte ve efferent yollarla sempatik sinir sistemini aktive etmektedir. Sempatik sistem uyarısı ile periferik vazokonstrüksiyon meydana gelmekte ayrıca renal sempatik sistem uyarısı ile renin ve anjiyotensin II salınımı olmaktadır. Bu ise RAAS'ı aktive etmektedir. Ayrıca supraoptik ve paraventriküler nükleusun sempatik sistemle uyarılması ile arginin vasopresin salgılanması artmaktadır. Anjiyotensin II vazokontriksiyona ve adrenal bezden aldosteron sekresyonuna neden olur. Aldosteron da tübüler sodyum reabsorbsiyonuna ve kalp miyositlerinde yeniden şekillenmeye neden olmaktadır (28).

1.4.2. Mekanik Etkenler

Ventrikül çaplarında meydana gelen artış Laplace kanunu gereğince duvar gerilimini artırır. Artmış duvar stresi, duvar kalınlığının artırılması ile azaltılmaya çalışılır. Ancak bu durum ventrikülün sertliğini artırarak relaksasyon ve doluş kusuruna sebep olur. Frank-Starling yasasına göre çalışan kalpte istirahatte normal kardiyak debi ve normal ventriküler performans gözlenirken, egzersiz sırasında ileriye doğru kardiyak debide

belirgin artış olmadan pulmoner basınçta ciddi artış ve pulmoner konjesyon meydana gelir. Kalp yetersizliğinin ileri döneminde ventrikül sferik bir şekil alır. Sferizasyon yüksek sistol sonu duvar stresi ve kas fibrillerinin anormal dağılımı sonucudur. Ventrikül sferisitesi arttıkça kontraktilite daha da bozulur. Fonksiyonel mitral yetersizliği, ileri dönem kalp yetersizliğinin sık karşılaşılan bulgusudur. Mitral anuler dilatasyon, papiller kas ve duvar hareket anomalileri ve artmış kavite sferisitesi nedeniyle meydana gelir. Sferisite artışı papiller kasların laterale yönelmesine ve mitral yaprakçıkların koaptasyonunda bozulmaya sebep olur (20).

1.4.3. Miyokardiyal değişiklik

Altta kardiyak anormallik ne olursa olsun ilerlemiş kalp yetersizliği sendromu miyokart fonksiyon bozukluğu, ventriküler yeniden şekillenme, hemodinamik değişiklikler, nörohumoral aktivasyon, sitokin aşırı ekspresyonu, vasküler ve endotel fonksiyon bozukluğu içeren kompleks bir tablo oluşturur (29).

1.4.4. Kardiyak “remodeling” süreci (yeniden yapılanma)

Yeniden şekillenme terimi mevcut yapıların yeniden yapılanması ve şekillenmesi anlamına gelir. Kardiyak yeniden şekillenme; kardiyak hasar sonrası kalp boyutlarında, şeklinde ve fonksiyonunda görülen değişikliklere sebep olan moleküler, hücresel, interstisyel ve genetik değişiklikler olarak tanımlanır. Esasen kardiyak veya ventriküler yeniden şekillenme terimleri konjestif kalp yetersizliğinin seyrinde meydana gelen yapısal dinamik değişiklikleri tanımlar. Kardiyak yeniden şekillenme, kalp yetersizliğinin klinik seyrini etiyolojiden bağımsız belirleyen major bir faktördür.

Ventriküler yeniden şekillenmenin kısa dönemli bir yararı vardır. Bununla birlikte uzun dönemli yapısal ve biyokimyasal adaptasyonların hastalığın seyri üzerinde kötüleştirici etkileri vardır (30). Yeniden şekillenme, bölgesel veya global olabilir. Artmış ventriküler kitle ve hacimleri, ventriküler şekil değişikliği ve interstisyel proliferasyonla karakterizedir. Yeniden şekillenme miyokardiyal ve intersitisyel kitle artışına sebep olur. Sol ventrikül duvar kalınlığının artışı duvar stresini artırarak Laplace kanunu gereği kontraktilitede artışa sebep olur. Yeniden şekillenme hücresel seviyede

miyosit hipertrofisi, miyosit kaybı ve intersitisyel fibrozis ile ortaya çıkmaktadır. Miyosit hipertrofisinin başlangıç stimülasyonu mekanik gerilme iken, fibrozis stimülasyonu humoral orijinlidir. İnvitro çalışmalarda anjiyotensin II'nin miyositlere toksik etkili olduğu ve kollajen depolanmasını artırdığı gösterilmiştir. Miyosit hipertrofisinde etkili diğer mediyatörler ise endotelin-1, norepinefrin ve kardiyak büyüme faktörleridir (20).

1.5. Kalp yetersizliği sınıflandırması ve Fonksiyonel kapasite

Kalp yetersizliğini belirlemede yaygın olarak iki sınıflandırma kullanılmaktadır (Tablo-4). Bunların birinde hastalığın prognozu hakkında bilginin alındığı, semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı "New York Heart Association" (NYHA: New York Kalp Birliği) işlevsel sınıflandırmasıdır (31,32). Buna göre hastalar semptom oluşana kadar yapabildikleri efor düzeyine göre sınıf I'den sınıf IV'e kadar olan sınıflara ayrılır (33). Diğeri ACC/AHA'nın tanımladığı sınıflandırmada kalp yetersizliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayırmaktadır. Bu yeni sınıflandırma büyük ölçüde hastaların kliniğine dayalıdır ve hekimlerin tedavilerini spesifik hasta alt gruplarına odaklanmış biçimde yönlendirmesine izin vermektedir (Tablo-5).

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

SINIF I	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite kısıtlılığı olmayan hastalardır. Sıradan bir fiziksel aktiviteyle nefes darlığı ve yorgunluk oluşmamaktadır.	Hastalar ≤ 7 metabolik equivalent (METS) enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Basketbol, kayak, hentbol, 5 mph yürüme gibi
SINIF II	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından hafif bir kısıtlılığı olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktivite nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 5 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Dans, bahçe işi, cinsel aktivite, 4 mph yürüme Hastalar ≥ 7 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamazlar.
SINIF III	Kalp hastalığı olup fiziksel aktivite açısından belirgin derece kısıtlanmış olan hastalardır. Dinlenme sırasında asemptomatiktirler. Ancak sıradan bir fiziksel aktiviteden daha az aktivite bile nefes darlığı ya da yorgunluk oluşturmaktadır.	Hastalar ≤ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri rahat yaparlar. Durmaksızın duş alma ve giyinebilme, basit ev işleri, golf oynama ve 2.5 mph yürüme Hastalar ≥ 5 enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz.
SINIF IV	Kalp hastalığı olup herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissetmeden sürdüremeyen hastalardır. Kalp yetersizliği semptomları dinlenme sırasında da mevcuttur.	Hastalar ≥ 2 METS enerji gerektiren aktiviteleri kesin yapamaz. Hastalar sınıf III kalp yetersizliğinde belirtilen hiçbir aktiviteyi gerçekleştiremez

Tablo-5: ACC/AHA kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

ACC/AHA kalp yetersizliği evreleri Kalp kasının yapısı ya da hasarı temelinde kalp yetersizliği evreleri	
EVRE A	Kalp yetersizliği gelişme riski yüksek. Saptanan herhangi bir yapısal ya da işlevsel anormallik yok; herhangi bir bulgu ya da semptom yok
EVRE B	Kalp yetersizliği gelişmesiyle yakından bağlantılı gelişmiş yapısal kalp hastalığı var, ancak herhangi bir bulgu ya da semptom yok.
EVRE C	Semptomatik kalp hastalığı ve altta yatan yapısal kalp hastalığı var.
EVRE D	Maksimum tıbbi tedaviye rağmen gelişmiş yapısal kalp hastalığı ve dinlenme halinde saptanmış kalp yetersizliği semptomları var.

1.6. Kalp yetersizliği tanı yöntemleri

Kalp yetersizliği tanısı tek başına yeterli değildir. Altta yatan kardiyak hastalık, hastalığın ciddiyeti, etiyolojisi, tedaviyi etkileyebilecek eşlik eden diğer hastalıklar ve hastalığın prognozunun da değerlendirilmesi gerekmektedir.

1.6.1. Öykü ve fizik muayene

Kalp yetersizliği tanısı dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile konur ve yardımcı laboratuvar yöntemleri ile desteklenir. Ayrıca kalp yetersizliği nedeninin yanında risk faktörleri, şiddetlendirici etmenler ve eşlik eden hastalıkların belirlenmesi mümkün olabilir.

Kalp yetersizliğinde çeşitli klinik semptom ve bulgular görülmektedir (Tablo-6). Nefes darlığı, ayak bileği ödemi, halsizlik ve yorgunluk kalp yetersizliğinin tipik belirtileridir fakat özellikle yaşlılarda bunları ortaya çıkarmak ve değerlendirmek zordur (34,35). Halsizlik ve yorgunluk sık görülen ancak birden çok nedeni olabilen özgül olmayan semptomlardır. Egzersiz dispnesi kalp yetersizliği hastalarında en sık görülen semptomlardan biridir (36). Paroksismal noktürnal dispne (hastanın yatışından birkaç dakika sonra nefes darlığı ve sıkıntı nedeni ile oturmak istemesi) ise kalp yetersizliği için daha özgün bir semptomdur. Ortopne sol ventrikül diyastol sonu basıncı artışıyla pulmoner konjesyonun gelişmesi ve buna bağlı olarak hastanın sırtüstü yatamaması, yastık sayısını artırmasıdır (36). Kalp yetersizliği olan hastalarda görülen öksürüğün sebebi pulmoner konjesyondur ve eforla gelişen kuru öksürük, nefes darlığının eşdeğeri olarak kabul edilir (36).

Pulmoner konjesyonun başlıca bulgusu akciğerin bazallerinde rallerin veya krepitasyonların duyulmasıdır. Raller sıvının damar içinden alveol içine sızması sonucunda olur. Periferik ödem, artmış venöz basınç ve hepatomegali sistemik venöz konjesyonun karakteristik bulgularıdır fakat kalp yetersizliği için özgül değillerdir. Konjestif semptomlar iyi tedavi edilmiş hastalarda genelde bulunmamaktadır. Ekstrasellüler sıvı artışına bağlıdır ve kilo artışı şeklinde kendini gösterir. Juguler venöz distansiyon internal juguler venlerin incelenmesiyle belirlenir, yüksek sağ atriyum ve sol atriyum basınçları ile saptanabilir. Taşikardi kalp yetersizliği için özgül olmayan bir bulgudur ve sempatik aktivitenin artmasından kaynaklanır. İleri derecede kalp yetersizliği olan ve hız kısıtlayıcı tedavi alan hastalarda bulunmayabilir. Üçüncü kalp sesi (S3) genellikle sol ventrikül dilatasyonu ve sistolik fonksiyon bozukluğu olduğunda duyulur. Ciddi kalp yetersizliğinde daha sık duyulur ve

kötü prognozla ilişkilidir (37). Kardiyak muayenede duyulan üfürümlerin kaynağı ve tanıdaki yeri araştırılmalıdır. Fizik muayene bulguları tanıda yardımcı olmakla beraber genellikle duyarlılığı düşüktür ve yetersizlik bulgularının olmayışı ile tanı dışlanamaz (38). Bu nedenle genellikle kalp yetersizliği olduğu düşünülen hastalarda kesin tanıyı koymak için ek tetkikler önerilmektedir.

Tablo-6: Kalp yetersizliğinde yaygın klinik semptom ve bulgular

Semptom	Bulgu
-Nefes darlığı (efor dispnesi, ortopne, paroksismal nokturnal dispne) -Yorgunluk, halsizlik -Ayak bileği ödemi -Öksürük -İştahsızlık -Çarpıntı -Nörolojik şikayetler (baş dönmesi, uykusuzluk, senkop, konfüzyon)	-Akciğer dinleme bulguları (raller, ronkus) -Periferik ödem -Boyun ven dolgunluğu -Asit, hepatomegali, hepatojuguler reflü -Taşikardi, taşipne -Kalp üfürmleri -Galo ritmi, S3, S4 -Ekstremitelerde soğukluk -Kalp büyümesi -Pulsus alternans -Santral venöz basınçta yükselme

S3:üçüncü kalp sesi, S4:dördüncü kalp sesi

1.6.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetersizliğinden kuşkulanılan tüm hastalara 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmelidir (8). Kalp yetersizliğinde elektrokardiyografik değişiklikler sık görülmekte ve normal elektrokardiyografi durumunda sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu görülme olasılığı % 10'un altındadır (39). Elektrokardiyografi altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, intraventriküler ileti anomalileri ve

taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. Dal blokları, intraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi ve QT süresi kalp yetersizliği hastalarında sık görülür ve kötü prognozla ilişkilidir (40). Atriyal fibrilasyon, flatter ve bazen ventriküler aritmi saptanması kalp yetersizliği tedavisi seçiminde önemlidir.

1.6.3. Toraks grafisi

Kalp yetersizliğinde tanısal testlerden yapılması gereken bir incelemede toraks grafisidir. Toraks grafisi ancak klinik bulgular ve elektrokardiyografik anormalliklerle birleştirildiğinde tanısal değer taşır (41). Toraks grafisi kardiyomegali, pulmoner konjesyon ve plevrada mayi saptanmasında yararlıdır ve dispneye katkı yapan akciğer hastalıkları ya da enfeksiyonları da gösterebilir. Kardiyomegali akut kalp yetersizliği ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı gelişen kalp yetersizliğinde sıklıkla bulunmamaktadır (8). İnterstisyel ve alveolar ödem ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun önemli ve güvenilir bir işaretidir.

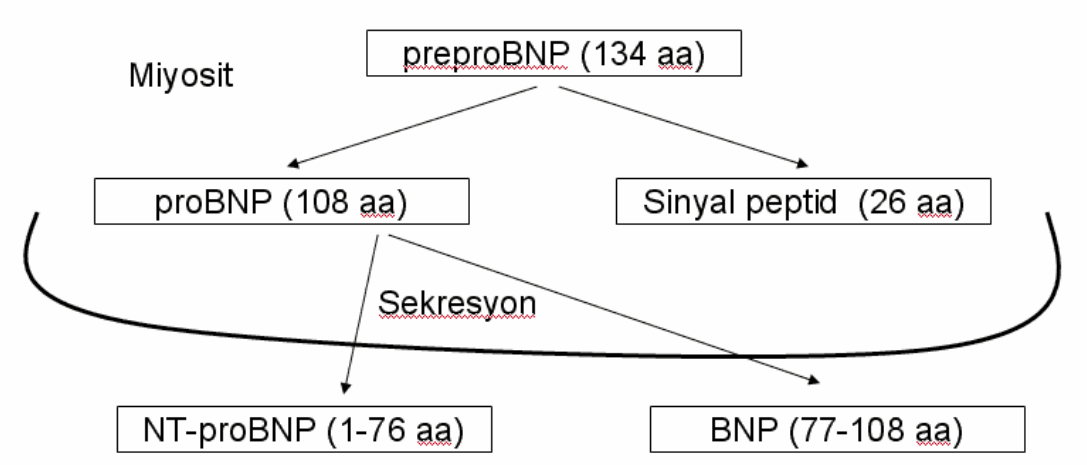
1.6.4. Laboratuvar testleri

Kalp yetersizliğinden şüphenilen hastalarda rutin tanısal değerlendirilmede tam kan sayımı, idrar tahlili, açlık kan şekeri, serum elektrolitleri (kalsiyum ve magnezyum dahil), serum kreatinin, tahmini glomerül filtrasyon hızı (GFR) ve karaciğer fonksiyon testleri yapılır (8). Anemi kalp yetersizliğini şiddetlendirebilmektedir. Artmış serum kreatinin primer böbrek hastalığından kaynaklanabilir ve kalp yetersizliğinin tüm semptom ve bulgularını gösterebilmektedir. Kalp yetersizliği ve böbrek yetersizliği sıklıkla beraber bulunmaktadır. İdrar analizi altta yatan diyabetes mellitus ve renal problemlere yardımcı olurken glomerül filtrasyon hızı hastanın böbrek fonksiyonları için prognostik öneme sahiptir. Hiponatremi ve renal fonksiyon bozukluğu kalp yetersizliğinde kötü prognuza işaret eder (8). Karaciğer enzimlerinde artış kalp yetersizliğinde hepatik konjesyonla ilişkilidir. Özellikle kalp yetersizliği tedavisi alan hastalarda hafif anemi, hiponatremi, hiperkalemi ve böbrek işlevinde azalma sıktır. Kalp yetersizliği için ilaç tedavisi gören hastalarda tedavinin başlatılması, doz ayarlanması ve izlemde laboratuvar incelemeleri önemlidir. Kalp yetersizliği hastasında klinik tablo akut koroner sendromu düşündürüyorsa miyokarda spesifik enzim analizi

yapılmalıdır (8). Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve nörohormonal belirteçlerde (ANP, BNP, CNP, endotelin-1, TNF-alfa, IL-6, noradrenalin, renin, aldosteron, anjiyotensin-II) artış kalp yetersizliğinde izlenmektedir.

1.6.5. Natriüretik peptidler

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini regüle eden bir hormon sınıfıdır ve kalpten salgılanabilmektedir (42). B tip natriüretik peptid (BNP), atriyal natriüretik peptid (ANP), C tip natriüretik peptid (CNP) ve dendroapsis natriüretik peptid (DNP) natriüretik peptidler ailesine mensuptur (43). Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit proBNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay yöntemler ile ölçülebilirler (8) (Şekil-3).



Şekil-3: BNP'nin kalp kası hücresinden sekresyonu. aa: aminoasit

Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artar (44). BNP'nin biyolojik etkileri şöyledir: böbrekte glomerüler filtrasyonu arttırıp, sodyum geri emilimini azaltarak diürez ve natriüreze sebep olurlar (45). Natriüretik peptidler damar duvarındaki düz kasları gevşeterek arter ve venlerde dilatasyona sebep olarak kan basıncı ve ventriküler ön yükü azaltırlar. Merkezi ve periferik sempatoinhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (46). Renin,

anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (47). BNP ayrıca kardiyak ve vasküler dokularda antiproliferatif, antifibrotik etkileri de mevcuttur (48). Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (44). Kalp yetersizliğinin erken tanı ve tedavisi, bu hastalığa sahip hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetersizliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Randomize bir çalışmada sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olup asemptomatik seyreden hastalarda renin anjiyotensin sistemi aktivasyonu olmaksızın natriüretik peptid yükselmesiyle karakterize nörohümoral aktivasyon artışının olduğu gösterilmiştir (49). Kalp yetersizliğinin sınıflandırılmasında rutin olarak kullanılan NYHA sınıflandırması ile BNP arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. BNP, ekokardiyografi ve klinik olarak saptanan kalp yetersizliği ile yüksek derecede ilişki göstermesi üzerine, ACC/AHA ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzlarında kalp yetersizliği tanısında değerli bir yöntem olarak yerini almıştır (50,51). Bu ve benzeri çalışmalar, BNP'nin kalp yetersizliğine sahip hastaların değerlendirilmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (52). BNP düzeyinin kalp yetersizliği tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse kalp yetersizliğinde hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabileceğini akla getirmektedir. Sol ventrikül yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak BNP düzeyleri de düşer (53). Tedavi başarısının izlenmesinde BNP'nin yararlı olabileceği gösterilmiştir (54).

Rekombinant BNP analoğu olan "nesiritide" hacim yüklenmesi ve dekompanzasyonu iyileştirmede kullanılmak üzere Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır Hemodinamik olarak bu etkiler tolerans olmaksızın dengeli vazodilatasyon yaparak sistemik vasküler rezistans ve santral venöz basıncın düşmesini sağlar ve daha iyi ileri kardiyak debinin sağlanmasına katkıda bulunur. Nesiritid tüm bu olumlu etkileri yaparken kan basıncı, ya da kalp atım hızını etkilemediğinden miyokardiyal oksijen tüketimini

arttırmamaktadır. Bu özelliklerine rağmen nesiritide tedavisinin klinik önemi halen sınırlıdır.

Sonuç olarak natriüretik peptidlerin serum düzeylerinin ölçülmesi özellikle tedavi edilmemiş hastalarda kalp yetersizliği tanısında faydalı bir incelemedir (8). BNP ve NT-proBNP kalp yetersizliği prognozu hakkında bilgi verdiği gibi hastaların yönetimlerinde de kullanılabilir (8).

1.6.6. Ekokardiyografi

Kalp yetersizliği tanısının ekokardiyografiyle doğrulanması zorunludur ve KY tanısından kuşkulanıldığında bu inceleme yapılmalıdır (8). Ekokardiyografi kolayca erişilebilen, invazif olmayan, hızlı ve güvenli bir yöntemdir. Kalp anatomisi, duvar hareketleri, duvar kalınlıkları ve kapak yapıları değerlendirmek amacıyla iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografi yapılmalıdır. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistolik fonksiyonunun önemli bir ölçütüdür. İstirahatte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45-50'nin üzerinde ise korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olarak kabul edilir (8). Sol ventrikül EF'nin doğru ölçümü için en fazla önerilen yöntem modifiye Simpson metodudur (55). Kalp yetersizliği bulunan hastalarda ventriküler dolum paterni değerlendirilmesi, diyastolik işlev ve dolum anormalliklerinin saptanması açısından önemlidir. Doppler ekokardiyografi ile kardiyak dolum karakteri ile ilgili bilgi edinilir. Doppler incelemede çeşitli yöntemler vardır ve bunlar nabız dalgalı Doppler, devamlı dalgalı Doppler, doku Doppler ve renkli Doppler ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografi ile yavaşlamış sol ventrikül gevşemesi veya azalmış sol ventrikül diyastolik fonksiyonu saptanabilmektedir. Doku Doppler ekokardiyografi diyastolik fonksiyonların belirlenmesine ek olarak her iki ventrikül global ve bölgesel sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen bir incelemedir (56).

Stres ekokardiyografi (dobutamin ya da egzersiz) iskemiye bağlı ventrikül işlev bozukluğunu saptamak, belirgin hipokinezi ya da akinezi durumunda miyokardın canlılığını değerlendirmek ve kalp yetersizliği semptomları ile kapak anormallikleri arasında ilişki kurmak için kullanılmaktadır.

1.6.7. Radyonüklid ventrikülografi

Radyonüklid ventrikülografi sağ ve sol ventrikül EF ve kardiyak hacimleri belirlemede kullanılan bir yöntemdir ve EF'nun daha doğru ve güvenilir olarak ölçülebilmesini sağlar (8). Miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi canlılık ve iskemi hakkında bilgi sağlamaktadır (8).

1.6.8. Egzersiz testi

Egzersiz testi, egzersiz kapasitesinin ve nefes darlığı ve halsizlik gibi egzersize bağlı semptomların objektif olarak değerlendirilmesinde yararlıdır (8). Egzersiz testinin kalp yetersizliği olan hastalarda ana uygulama alanı fonksiyonel kapasite tayini, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz açısından sınıflandırma yapılabilmesidir (8). ACC/AHA'nın kılavuzunda solunumsal gaz analizi yapılarak ya da yapılmadan maksimal egzersiz testinin hastaların prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılmasını önermektedir (1). Egzersiz toleransını belirlemede oksijen kullanımı egzersiz süresinden daha kararlı ve güvenilir bir incelemedir. Zirve oksijen ihtiyacı 14 ml/kg/dakika altında olan veya yaşa göre beklenen egzersiz kapasitesi %50'nin altında olan hasta grubunda prognoz kötüdür ve kalp nakli için belirleyici olarak düşünülebilir (57). Altı dakikalık submaksimal yürüme testinde 300 metrenin altında mesafe alınması kötü prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (58).

1.6.9. Holter elektrokardiyografi

Ayaktan elektrokardiyografi izlenmesi kalp yetersizliği tanısında değeri yoktur fakat semptomları aritmiyi düşündüren hastaların değerlendirilmesinde ve atriyal fibrilasyonlu hastaların ventrikül hızının monitorizasyonunda değerli bir yöntemdir (8).

1.6.10. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme

Kardiyak MR kardiyak hacimleri, bölgesel duvar hareketleri, miyokart kalınlığı, miyokardın kitle ve tümörleri, kalp kapakları, konjenital defektler ve perikard hastalığı değerlendirilmesinde kullanılan, çok amaçlı, tekrarlanabilir, doğruluk düzeyi yüksek, invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir (59). Maliyet, erişim güçlüğü, disritmi veya implante cihaz bulunan kişiler ve hastanın tolere edememesi kısıtlayıcı öğeleri oluşturmaktadır.

1.6.11. Girişimsel tanı yöntemleri

Kalp yetersizliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde invaziv incelemeler gerekli değildir. Ancak kalp yetersizliğine neden olan hastalıkların açıklamasında veya prognostik bilgi edinmek amacıyla invazif işlemler uygulanabilmektedir (8).

Koroner anjiyografi kalp yetersizliği ve anginası olan ve revaskülarizasyon düşünülen miyokart iskemisi bulgusu olan hastalarda yapılmalıdır (60). İskemik neden düşünülen akut dekompanzasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (8). Ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonu tespiti, kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymada yardımcıdır. Ayrıca akut miyokart enfarktüsü komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların saptanmasında ventrikülografi önemlidir.

Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada rolü sınırlı olsa da tedaviye yanıt vermeyen hastalarda ve kalp nakli öncesinde hemodinamik değerlendirilmeler için en doğru yöntemdir (8).

Endomiyokardiyal biyopsi bazı miyokart hastalıklarının tanısında kullanılabilir. AHA/ACC/ESC tarafından yayımlanan bildiride, bu girişimin etiyolojisi bilinmeyen ve durumu hızla kötüleşen akut ya da fulminan kalp yetersizliği hastalarında veya geleneksel kalp yetersizliği tedavisine yanıt vermeyen hastalarda düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır. (61).

1.7. Kalp yetersizliğinde tedavi

Kalp yetersizliği tedavisi genel öneriler, farmakolojik olmayan, farmakolojik, mekanik destek ve cerrahi tedavi olarak sınıflandırılabilir. Hastalığın evresine veya hastaların fonksiyonel kapasitelerine göre tedavi düzenlenebilir. Güncel tedavide semptomatik düzelme, asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu semptomatik kalp yetersizliğine ilerlemesine önleme, kalp yetersizliğinin progresyonunu durdurma ve mortaliteyi azaltma amaçlanmaktadır.

1.7.1. Farmakolojik olmayan tedavi

Hastalara kalp yetersizliği nedenleri, şikayetlerin nasıl oluştuğu, tedavide dikkat edilmesi gerekenler ve hastalığın seyri ile ilgili bilgi verilmelidir (8). Öz bakım başarılı kalp yetersizliği tedavisinin bir parçasıdır. Öz bakım fiziksel stabiliteyi sürdürme, tabloyu ağırlaştıracak davranışlardan kaçınma ve ağırlaşmayı gösteren erken semptomları tanıma hedefinde olan eylemler olarak tanımlanır (62). Tedaviye uyumun mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (63). Hastalar tıbbi tedavilerine ilişkin, özellikle tedavinin etkileri, yan etkileri, ilaçların nasıl alınacağı ve dozun nasıl yükseltileceği konularında yeterli bilgi sahibi olmalıdırlar. Hastaların düzenli aralıklarla kilo takibi yapmaları ve 3 gün içinde aniden 2 kg'ın üzerinde kilo almaları durumunda hekimleri bilgilendirmeleri ve diüretik tedavisinin düzenlenmesiyle ilgili önerilerde bulunulmalıdır (8). Semptomatik kalp yetersizliğinde sıvı retansiyonunu önlemek için sodyum kısıtlanması önerilmektedir. İleri kalp yetersizliği hastalarında günlük sıvı alımı 1,5-2 litre/gün ile sınırlandırılmalıdır. Alkol tüketimi negatif inotropik etki ve kan basıncında artış nedeniyle günde 10-20 gram ile sınırlandırılmalıdır (8). Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, sınıf I anti-aritmikler, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepresanlar ve kortikosteroidler önerilmeyen ve kaçınılması gereken ilaçlardır. Hastaya bu tür ilaçların kullanılması durumunda kalp yetersizliğinin kötüleşebileceği bilgisi verilmelidir.

Kalp yetersizliği olan obez hastalar diyet ve gerekirse medikal tedavi ile vücut kitle indeksi (VKİ) 25-30 arasında olacak şekilde tedavi edilmelidir. Sigara içimi kesinlikle yasaklanmalıdır. Gözlem çalışmaları, sigarayı bırakmayla morbidite ve mortalite azalması arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (64). Semptomatik kalp yetersizliği hastalarında herhangi bir kontrendikasyon yoksa pnömokok ve yılda bir kez grip aşısı önerilmektedir (65). NYHA fonksiyonel kapasitesi III-IV olan kalp yetersizliği hastalarında cinsel aktivite kardiyak dekompanzasyon için yüksek risk oluşturmaktadır (8). NYHA sınıf II-III kalp yetersizliği olan hastalarda egzersizin güvenli bir şekilde yapılabileceği ve semptomlarda gerileme ile fonksiyonel kapasitede %15-20 artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle NHYA

sınıf II-III hastalarına egzersiz önerilmektedir. Zorlu izometrik egzersizler, yarışmacı, zor sporlardan uzak durulmalıdır.

1.7.2. Farmakolojik tedavi

1.7.2.1. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzunda anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini (ACE inhibitörleri) kalp yetersizliği bulunan ve sol ventrikül EF ≤ % 40 olan bütün hastalara uygulanmasını önermektedir (8). ACE inhibitörleri kalp yetersizliği hastalarında yaşam süresini uzatır ve hastaneye yatışları azaltır (66). ACE inhibitörlerinin sol ventrikül EF'dan bağımsız olarak kalp yetersizliği olan ve olmayan hastalarda miyokart enfarktüsü riskini azalttığı gösterilmiştir. ACE inhibitörleri zaman zaman böbrek işlevlerinde bozulma, hiperpotasemi, semptomatik hipotansiyon, öksürük ve nadir olarak da anjiyoödeme neden olabilmektedir (8).

1.7.2.2. Beta blokerler

Beta blokerler semptomatik kalp yetersizliği olan sol ventrikül EF'u ≤ %40 olan tüm hastalarda kontrendikasyon veya tolerans sorunu yoksa verilmelidir (8). Beta bloker tedavisi ventrikül işlevini düzeltir, hastaneye yatışları azaltır ve sağkalımı olumlu etkiler. Miyokart enfarktüsü sonrası sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beta blokeler mortalitede belirgin azalma sağlamaktadır (66). Kalp yetersizliğinde önerilen beta blokerler bisoprolol, karvedilol, metoprolol süksinat ve nebivololdur (66). Beta blokerler dekompanse kalp yetersizliği, astım, ikinci ya da üçüncü derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu, sinüs bradikardisi (<50 vuru/dakika) olanlarda verilmemelidir (8).

1.7.2.3. Aldosteron reseptör blokerleri

Aldosteron reseptör blokerleri ESC kılavuzunda semptomatik kalp yetersizliği (NYHA sınıf III-IV) bulunan ve sol ventrikül EF ≤ %35 olan hastalarda kontrendikasyon yoksa önerilmektedir (8). ACE inhibitörü ve diüretiklere eklenen spironolakton tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (66). Spironolakton ve eplerenonun sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda faydalı olduğu gösterilmiştir (67). Bu ilaçlar hiperpotasemi ve böbrek işlevinde bozulmaya neden olabilmektedir.

1.7.2.4. Diüretikler

Kalp yetersizliği ve klinik konjesyon bulgu ve semptomları olan hastalarda diüretikler önerilmektedir (8). Kalp yetersizliği hastalarında pulmoner ve sistemik venöz konjesyon bulgularının giderilmesini sağlar (68). Bu ilaçların yaşam süresine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışma olmamakla beraber ACE inhibitörü ve beta bloker kullanan hastalara kombine şekilde tolere edilebildiği ölçüde verilmelidir. Diüretik tedavisi sırasında potasyum, sodyum ve kreatinin düzeyleri izlenmelidir.

1.7.2.5. Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler)

Anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) sol ventrikül EF ≤% 40 olan ve ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda alternatif tedavi olarak veya ACE inhibitörü ya da beta bloker tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda mortalite ve morbidite azaltıcı özelliklerinin olması nedeniyle önerilmektedir (8). Anjiyotensin reseptör blokerleri ve ACE inhibitörleri miyokart infarktüsü sonrası gelişen kalp yetersizliği ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda mortaliteyi azaltmada benzer etkilere sahiptir (66). ARB'ler ACE inhibitörleriyle benzer bir insidansla böbrek işlevi, hiperpotasemi ve semptomatik hipotansiyonun ağırlaşmasına neden olabilir. Öksürüğe yol açmazlar.

1.7.2.6. Hidralazin ve izosorbid dinitrat

Sol ventrikül EF ≤ %40 olan semptomatik hastalarda ACE inhibitörü ve ARB kullanılamayan durumlarda alternatif olarak hidralazin/ izosorbid dinitrat kombinasyonu kullanılabilir (8). ACE inhibitörü, beta bloker ve ARB ya da aldosteron antagonisti tedavisine rağmen semptomların devam ettiği hastalarda tedaviye eklenebilir. Hidralazin ve izosorbid dinitrat tedavisinin en sık görülen yan etkileri baş ağrısı, sersemlik hali, hipotansiyon ve bulantıdır.

1.7.2.7. Kardiyak glikozidler

Semptomatik kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda ventrikül hızındaki artışı yavaşlatmak için kullanılabilir. Atriyal fibrilasyon bulunan sol venrikül EF ≤ %40 olan hastalarda beta blokere ek olarak kullanılabilir. Sinüs ritmi olan semptomatik kalp yetersizliği ve sol ventrikül EF ≤ %40 olan hastalarda digoksin tedavisi hastaneye yatışları azaltmakta

fakat sağkalım üzerinde etki yapmamaktadır (8). İkinci veya üçüncü derece kalp bloğu, hasta sinüs sendromu ve pre-eksitasyon sendromlarında dikkatli kullanılmalıdır. Yaşlılarda ve böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda düşük dozlarda kullanılmalıdır.

1.7.2.8. Pozitif inotropik tedavi

Düşük debili, semptomları azaltmak için vazodilatatör ve/veya diüretik uygulanmasına rağmen hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları saptanan hastalarda inotropik ilaçların kullanılması faydalıdır. İnotropik ilaçlar sistolik kan basıncının düşük olduğu ya da ölçülen kardiyak indeksin düşük olduğu hastalarda hipoperfüzyon ya da konjesyon bulguları olması durumunda uygulanmalıdır (69-71). Hipoperfüzyon bulguları soğuk ve nemli deri, vazokonstriksiyon, asidoz, böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu ya da mental durum bozukluğudur. İnotropik ilaçlarla tedavi yeterli organ perfüzyonu yeniden sağlandığında ve/veya konjesyon azaldığında hemen kesilmelidir. İnotropik ilaçlar kalp yetersizliğinde kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırabilmektedir (8). İnotropların uygulanmasında atriyal veya ventriküler aritmi insidansı yükselmektedir. Başlıca inotropik ilaçlar dobutamin, dopamin, milrinon ve levosimendandır. Tip III fosfodiesteraz inhibitörü olan milrinon inotropik etki ve periferik vazodilatasyon sağlayarak kalp debisini ve atım hacmini artırmakta, pulmoner ve sistemik vasküler dirençte azalma sağlamaktadır. Etkisini kalsiyum duyarlaştırıcı özelliği ile gösteren levosimendan kalp yetersizliğinin akut dekompansasyonunda kullanılır. Levosimendan kalp debisini ve atım hacmini artırır ve sistemik ve pulmoner vasküler direnci düşürür. Levosimendan tedavisi sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı semptomatik kalp yetersizliği olan ve hipotansiyonu olmayan hastalara önerilmektedir (8).

1.7.2.9. Antikoagülan ve anti-aritmik tedavi

Kalp yetersizliği ile birlikte atriyal fibrilasyon bulunan hastalarda, antikoagülasyon kontrendike değilse warfarin (ya da alternatif bir oral antikoagülan) uygulanması önerilmektedir (8). Ayarlanmış dozda antikoagülasyon, inme dahil tromboembolik komplikasyon riskini azaltmaktadır. Görüntülemeyle intrakardiyak trombüs saptanan ya da

sistemik emboli kanıtı olan hastalarda antikoagülasyon önerilmektedir. İnme riski yüksek olan kalp yetersizliği hastaları gibi hastalarda varfarin inme riskini düşürmekte antitrombositer tedaviden daha etkilidir (72).

Kalp yetersizliğinde atriyal fibrilasyon, devamlı veya devamlı olmayan ventriküler taşikardi gibi durumlarda anti-aritmik tedaviye gereksinim olabilir. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar mortaliteyi artırması, hemodinamik bozukluğa ve yeni aritmilere neden olabildiğinden önerilmemektedir (8). Sınıf II antiaritmik olan beta blokerler, ani ölümü azaltması nedeniyle tek veya amiodaron ile kombine olarak kullanılması önerilmektedir (66). Sınıf III antiaritmik olan amiodaron, atriyal fibrilasyonda sinüs ritminin sağlanması ve devamlı veya devamsız ventriküler taşiaritmilerde kullanılabilir (8). Ancak kalp yetersizliğinde aritmi yoksa amiodaron tedavisi önerilmemektedir (66).

1.7.3. Mekanik destek ve cerrahi tedavi

Kalp yetersizliği semptomları varsa, cerrahi girişimle düzeltilebilir durumlar saptanmalı ve endikasyon varsa düzeltilmelidir. Koroner arter hastalığı bulunan bazı kalp yetersizliği hastalarında revaskülarizasyon üzerinde durulmalıdır (8). Kalp kapak hastalığı kalp yetersizliğinin altında yatan etiyoloji olabileceği gibi, özgül tedavi gerektiren ağırlaştırıcı bir faktör olabilir. Kapak hastalıklarında ejeksiyon fraksiyonu bozukluğu perioperatif ve postoperatif mortalite açısından önemli bir risk faktörü olsa da, sol ventrikül işlevi yetersiz olan semptomatik hastalarda cerrahi girişim düşünülmelidir (8).

İnternal kardiyak defibrilatör (ICD) ile biventriküler kalp pilleri ileri derecede semptomatik NYHA II-IV kalp yetersizliği olan, EF ≤ %35, sol dal bloğu ve QRS süresi ≥150 ms olan hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla önerilmektedir (1). ICD tek başına ani kardiyak ölüm öyküsü olan veya devamlı ventriküler taşikardi ile beraber sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk olan hastalara önerilmektedir (8). Kardiyak transplantasyon ise uygun koşul ve verici varlığında son dönem kalp yetersizliğinde optimal medikal tedaviye rağmen semptomatik olan hastalara önerilmektedir (8). Sol ventrikül destek cihazları ve yapay kalplerle ilgili güncel endikasyonlar kalp nakline köprüleme amaçlı yaklaşım ve akut şiddetli miyokardit bulunan hastaların tedavisidir (8).

Ultrafiltrasyon bazı hastalarda aşırı sıvı yüklenmesini ve diüretiklere yanıt vermeyen semptomatik hastalarda hiponatremiyi düzeltmede düşünülmelidir (8).

1.8. Kalp yetersizliğinde prognoz

Tüm kalp yetersizliği hastalarının 5 yıllık mortalitesi yaklaşık % 50 iken, son dönem kalp yetersizliğinde 1 yıllık mortalite % 75'e çıkmaktadır (73, 74). Kalp yetersizliği hastalarında mortalite ile ilişkili birçok önemli klinik, yapısal (ventrikül fonksiyonları), hemodinamik, biyokimyasal (nörohormonal), elektrofizyolojik ve tedavi ile ilişkili faktörler bulunmaktadır (75). Orta ve ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda metabolik egzersiz performansı göstergesi olan maksimum O2 kullanımı (VO_2max) 10 -12 mL/kg/dk altında olması, NYHA fonksiyonel sınıfı III-IV olması kötü prognoz ile ilişkilidir. İskemik kardiyomiyopati gelişen hastaların prognozu, iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatiye göre daha kötüdür. İleri yaş yaşam süresi tayininde güçlü bir belirleyicidir (76). Kalp yetersizliğinde yaşam süresini belirleyen en önemli tek parametrenin sol ventrikül EF olduğu görülmektedir (75). Hiponatremi ve nörohormonal parametrelerden kardiyak norepinefrin düzeyi, BNP ve N-terminal brain natriüretik peptid yaşam süresini belirleyen önemli belirteçler olduğu bildirilmiştir (8,75,77). Kalp yetersizliğinde beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB ve aldosteron reseptör blokerlerinin birçok çalışmada prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Çalışmalarda semptomatik ventriküler aritmisi olan hastalarda ICD tedavisinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Kalp nakli yaşam süresini uzatan önemli bir tedavidir (75).

2. Paraoksonaz

Paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (78). Paraoksonazlar kuşlar, balıklar ve böcekler dışında birçok hayvan türünde bulunmaktadır (79-81). İnsanlarda serum paraoksonaz

aktiviteleri yenidoğan ve prematürlerde erişkin düzeylerinin yarısı kadar görülür ve doğumdan yaklaşık bir yıl sonra normal düzeylere ulaşır (82).

2.1. Tarihçe

1946'da Abraham Mazur hayvan dokusunda organofosfat bileşiklerini hidroliz edebilen bir enzimin varlığını ilk kez bildirmiştir (83). Bu enzim 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütirat'ı hidroliz eden A-esteraz olarak teşhis edilmiştir (84). 1961'de Uriel tarafından insan serumunda yapılan bir çalışmada ilk kez HDL ile PON ilişkisi gösterilmiştir (85). Mackness ve ark., yaptıkları çalışmalar ile 1985'te PON'un HDL üzerinde bulunduğunu (86), 1988'de, PON'un HDL üzerinde apoA-I'e bağımlı olarak aktivite gösterdiğini (87) ve 1991 yılında da LDL üzerindeki lipidperoksit birikimini azalttığını bulmuşlardır (88). İmmunoaffinite kromatografi çalışmaları insan serum paraoksonazının HDL'nin yapısındaki apolipoprotein AI ve klusterin (apolipoprotein J) ile ilişkili olduğunu ve total HDL'nin çok küçük bir bölümünü oluşturduğunu göstermiştir (89). Bu bulguların sonucunda araştırmacılar, kardiyovasküler hastalıklar ile PON1 arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelmişlerdir.

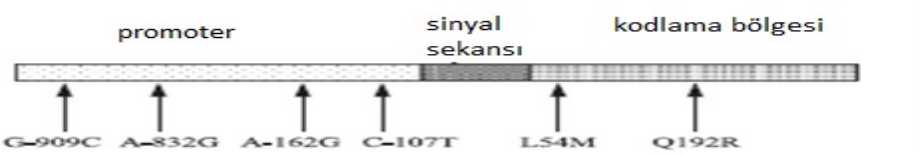
2.2. Paraoksonaz gen ailesi

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında yerleşmiş PON1, PON2 ve PON3'ü kapsayan üç genlik bir ailenin üyesidir (90). PON1 proteinlerinin amino asit düzeyinde yaklaşık %60'ı, nükleotid düzeyinde %70'i birbiriyle ortaktır (90). PON1 ailesi çok geniş substrat spesifisitesine sahip hidrolazlardır. PON1 bu ailenin ilk bulunan ve üstünde en çok çalışma yapılan ferdidir (91). PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3'te lizin bulunmamaktadır. PON1 ve PON3 karaciğer ve plazmada bulunmasına karşılık, PON2'nin karaciğer, böbrek, kalp, beyin, testis dokularında özellikle endotel tabakasında bulunduğu ve aortik düz kas hücrelerinde de yer aldığı immünohistokimyasal yöntemle gösterilmiştir (83).

2.3. PON1 gen polimorfizmi

Günümüzde PON1 iki yaygın kodon polimorfizmi gösterir (Şekil-4). Bunlar 55. kodonda metionin (M) ile lösinin (L) yer değiştirdiği (M/L55) ve 192. pozisyonda glutamin ile argininin yer değiştirdiği (Q/R192)

polimorfizmdir. Her iki polimorfizm çeşitli patofizyolojik durumlarla ilgilidir. Üzerinde en çok çalışılan polimorfizmler bunlardır. Çünkü bu iki alloenzimin çeşitli substratlara karşı affiniteleri ve katalitik aktiviteleri farklılık göstermektedir. Paraokson, PON1192R tarafından altı kat daha hızlı hidroliz edilir. PON1192Q ise sarin, soman ve diazoksonu daha hızlı hidroliz etmektedir. Fenilasetat ve dihidrokumarinde ise farklılık görülmez. Tek bir aminoasitteki değişimin enzim aktivitesini bu kadar fazla etkilemesi enzimin yapısına bağlanmıştır. 192. pozisyondaki arginin aktif bölgenin önemli bir yerindedir. Bu polimorfizm aynı zamanda LDL'yi oksidasyondan koruma özelliğini de etkiler. PON1192Q alloenzimi daha koruyucudur (92,93). M/L55 polimorfizmi substratla ilişkiyi değiştirmez. Enzimin düşük serum aktivitesi ve konsantrasyonuyla ilişkilidir. M aleli taşıyanlarda düşük PON1 mRNA seviyeleri bulunmuştur. L aleli taşıyanlar, daha stabildir ve proteoliza daha dayanıklıdır. Bu da yüksek serum aktivitesine sahip olmalarını açıklayabilir(94).

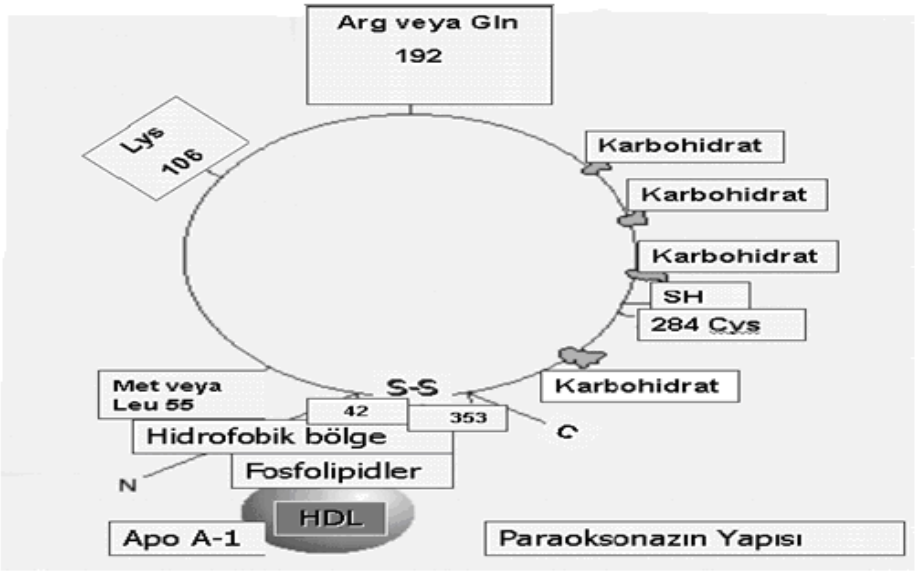


Şekil-4: PON1 geninin polimorfik bölgeleri

2.4. PON1'in yapısı

İnsan serumunda bulunan PON1, minimum 43 kDA ağırlığında, 354 amino asitten oluşan bir glikoproteindir. Ağırlığının %15,8'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur (Şekil-5).

PON1'in amino asit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, "kringle" yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42, 284 ve 353. konumlarda yer alan sistein artıklarının, PON1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (Şekil-5).



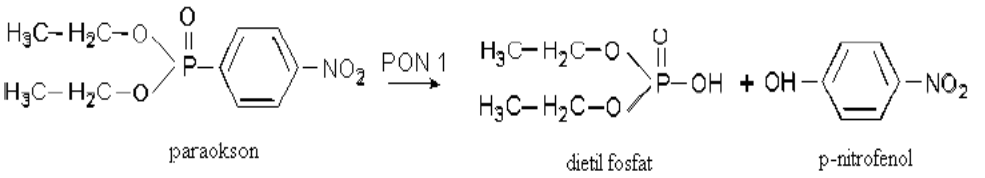
Şekil-5: İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yapısı (95)

KC'de sentezlenen ve dolaşıma verilen PON1'in HDL yapısında yer aldığı bilinmektedir. PON1, hidrofobik N-terminal bölgesi aracılığıyla HDL lipidlerine kolayca bağlanabilmektedir. PON1'i bağlayan HDL alt birimleri, Apolipoprotein A1 (apo A1) ve apo J (klusterin) proteinlerini de içerdiğinden, apo A1 ve apo J'nin bağlanmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (96). PON1, 6 yapraklı beta tabakası bir yapı içerir (97). Her bir yaprak 4 beta tabakası içerir ve enzimin merkez kısmında yapı ve katalitik aktivitesinin korunması için gerekli olan iki kalsiyum atomu vardır. Bunlardan bir tanesi yapısal kalsiyum olup, yapıdan uzaklaştırılması geri dönüşümsüz denatürasyona neden olmaktadır. Diğeri ise katalitik etkinlikte görev alan kalsiyumdur. Bu kalsiyum iyonu bir su molekülü ile fosfat iyonunun oksijeni ile etkileşmektedir (97).

2.5. PON 1'in substratları

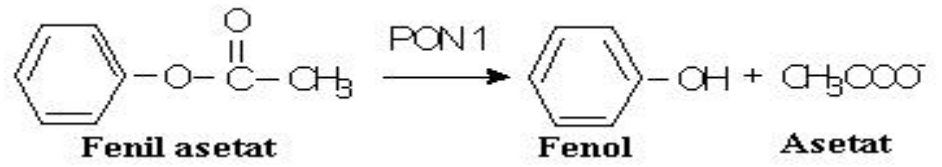
PON1 tarafından hidrolize edilen bileşikler olan organofosfatlar (paraokson ve diazokson), sinir gazı ajanları (somon ve sarin) ve aromatik esterler (fenilasetat) PON1'in non-fizyolojik substratları olduğu ortaya konmuştur. Parokson (O, O-dietil-O-p-nitrofenil fosfat), paroksonazın hem aril

esteraz aktivitesini hem de paroksonaz aktivitesini ölçmede en sık kullanılan substrattır (Şekil-6).



Şekil-6: Paraoksonazın Paraoksonu hidrolizi

Fenil asetat ise sadece arilesteraz aktivitesini ölçmede kullanılan bir substrattır. PON1 polimorfik dağılımı nedeniyle aynı substrata karşı farklı aktivite gösterir (96) (Şekil-7).



Şekil-7: Paraoksonazın Fenil Asetatı hidrolizi

PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağını hidroliz ettiği gösterilmiştir. Okside olmuş lipoproteinler ve kolesterol esterlerinin HDL bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olduğu düşünülmektedir. İnsan arteriyel duvar hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada PON1'in okside 1-palmitil-2-araşidonoil-sn-glisero-3-fosforilkolin üzerindeki fosfolipid türlerini hidroliz ettiği, böylece HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruyucu etkisinin paraokson hidroliz kapasitesinden bağımsız olduğu görülmüştür (98,99).

2.6. PON1'in fizyolojik etkileri

PON1'in başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır. Bir pestisid olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak ve ayrıca lipit peroksitleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumaktır

(100). PON1'in lipit peroksitlerin yanısıra hidrojen peroksit üzerine de etkili olup, peroksidaz benzeri aktiviteye de sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipopolisakkarid inaktivasyonu yolu ile bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlamaktadır.

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, somon gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. Paraoksonaz enzimi, paraoksondaki O-P ester bağının hidrolizinden sorumlu olan esterazdır. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır. HDL ile ilişkili enzimlerin [PON1, LCAT, Trombosit Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz (PAF-AH)] oksidatif modifikasyonlara karşı lipoproteinleri koruduğuna inanılmaktadır. Paraoksonaz; LDL'yi, Cu^{+2} iyonunun ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan korumaktadır.

HDL yapısında bulunan PON1 enzimi, minimal modifiye LDL (MM-LDL)'deki aktif lipidleri yıkar ve böylece arter duvarında yer alan hücrelerde inflamatuar cevap oluşumuna karşı koruyucu etki gösterebilir. Paraoksonaz, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve spesifik okside fosfolipidleri de hidroliz eder.

Paraoksonazın, HDL'yi oksidasyondan koruduğunu gösteren çalışmalarda PON1'in HDL'ye eklenmesi ile doza bağımlı olarak oksidasyonun lag fazının uzadığı, HDL'de lipid peroksit ve aldehit birikiminin %95'e kadar azaldığı gösterilmiştir. Oksidatif stres altında sadece lipoproteinler değil hücrenin yapısındaki lipidler de lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Paraoksonaz lipid peroksitlerinin aterojenik etkilerini nötralize eder, hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. LDL oksidasyonu esnasında oluşan okside fosfolipidlerden okside kolesterol esterleri, lizofosfatidilkolinler, PON1 enzimindeki serbest sülfidril grubu ile (Sistein 284'deki) etkileşime girer ve enzimin inaktive olmasına yol açarlar.

LDL'yi oksidasyona karşı koruyan paraoksonaz enzimi okside LDL oluşumu esnasında zamana bağlı olarak inaktive olmaktadır. Bu olayın mekanizması henüz yeterince açıklanamamıştır. Paraoksonazın serbest

sülfidril grubu ile lipid peroksidasyonunun bazı ürünleri arasında bir ilişki olabilir. Bu durum; okside LDL'deki okside kolesteril araşidonat veya okside araşidonat içeren fosfolipidler ile PON1'in sistein 284. bölgesinde bulunan serbest sülfidril grubu arasındaki etkileşim ile ilişkili olabilir (101).

Oksidatif sistemdeki Cu^{1+}/Cu^{2+} iyonlarının oksidasyon esnasında, PON1'in paraoksonaz/arilesteraz aktivitesi için gerekli olan Ca iyonunun yerine geçmesinin PON1'in kısmen inaktivasyonundan sorumlu olabileceği de düşünülmektedir. Son zamanlarda MMLDL'nin, apo J/Paraoksonaz oranının artmasına neden olduğu ve bu olayın okside LDL tarafından PON1 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir başka çalışmada ise, karaciğerde PON1 mRNA seviyelerinin okside fosfolipidlerle inhibisyon sırasında azaldığı gösterilmiştir. Yine son yıllarda flavonoidlerin; LDL'nin endojen antioksidanlarının yıkımını engellediği, LDL'nin hücre aracılı oksidasyonunu inhibe ettiği ve HDL ilişkili enzim olan PON1'in aktivitesini koruduğu gösterilmiştir. Paraoksonaz organofosfat hidrolizini gerçekleştirebilmek için Ca gerektirirken; lipid peroksidasyonundan koruyucu antioksidan aktivitesi için Ca gerektirmez (101).

HDL'nin oksidatif modifikasyonu; ters yönde kolesterol taşıma fonksiyonunda bozulmalara yol açar. Paraoksonaz, HDL'yi oksidasyondan koruyarak ters kolesterol taşıma fonksiyonunun devamını sağlar. Bu durum makrofajlarda kolesterol birikimini engelleyerek köpük hücre oluşumunu ve ateroskleroz gelişimi yavaşlatmaktadır (101).

2.7. PON1'in sentezi

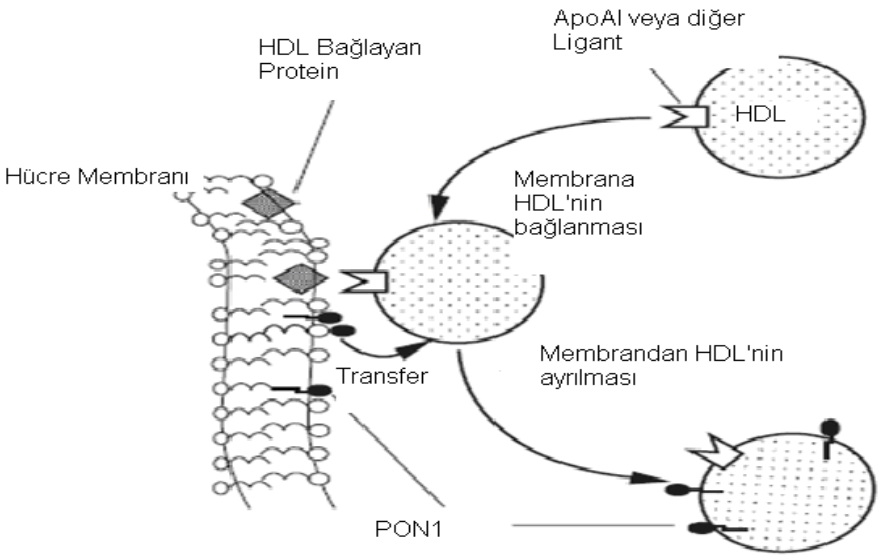
PON1 karaciğer tarafından üretilir ve kana verilir. Kanda HDL ile birlikte bulunur. İnsanda serum PON1 konsantrasyon ve aktivitesi geniş bir aralığa sahiptir. Enzim aktivitesinin ve konsantrasyonunun PON1 geninin polimorfizmiyle birlikte diyet, yaşam biçimi ve çeşitli hastalıklardan etkilendiği gösterilmiştir.

2.8. PON1'in hücreden salınımı

PON1 sekresyonunun mekanizması önemlidir. Çünkü çeşitli faktörler bu mekanizmayı değiştirerek serum düzeyinin belirlenmesini sağlar. Lipoproteinlerin yokluğunda az miktarda PON1 sekrete edilir. Hücrelerden

sekrete edilen PON1'i fosfolipid miçeller ve HDL sekresyonu stimüle ederken, LDL ve apoA1 etki göstermez. PON1, HDL ile fosfolipidlerden ayrılabilir. Membrana bağlı PON1 fenilasetata etki gösterir. HDL'nin belirmesiyle bu etki ortadan kaybolur. Bu da HDL'nin PON1'i hücre membranından ayırabildiğini gösterir. HDL ile indüklenmiş PON1 sekresyonu konsantrasyona bağımlıdır. Aynı zamanda reseptöre de bağımlıdır. HDL en uygun alıcı olmasına rağmen fosfolipid kompleks tek başına hücrelerden PON1 salınımını uyarma kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece fosfolipid içeren lipid kompleks salınım için yeterli değildir. Bu da PON1 salgılanması için niye LDL'nin yetersiz olduğunu açıklamayı sağlayabilir.

PON1'in hücre membranının dış yüzeyinde bulunduğu ve HDL yaklaşınca lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçtiği belirtilmiştir. HDL için bir reseptör olarak daha önceden tanımlanan "scavenger" reseptör B1 (SR-B1)'in HDL ile PON1 ilişkisini sağladığı hipotezi ortaya atılmıştır. SR-B1 HDL'yi hücre membranına bağlanmasını ve hücre ile lipoproteinler arasında materyal değişimini sağlar. SR-B1, yüksek afinite ile HDL 'ye bağlanır ama bağı gevşektir ve fosfolipid komplekse bağlanma kapasitesi vardır. Sonunda PON1'in karaciğerden bol miktarda salındığı belirtilmiştir (Şekil-8) (91).



Şekil-8: Hücre membranında bulunan PON1'in HDL'ye transferi

2.9. PON1 ve HDL

PON1 gen polimorfizmi varyasyonun %25'ini oluşturur. %75 ise diğer faktörler tarafından sağlanır. HDL, PON1 için serum vektörüdür. Serum konsantrasyonunun önemli bir göstergesidir. HDL eksikliği olan durumlarda PON1 konsantrasyonu da düşmektedir. PON1 trigliseridden zengin HDL2 partiküllerinde gösterilmiştir. PON1'in büyük kısmı apoA1 içeren HDL ile birliktedir. Aynı zamanda, HDL'nin apo j ve clusterin ile ilişkili PON1 içeren bir alt grubu daha vardır. PON1 'in büyük ebattaki HDL'ye bağlanma eğilimi diyabet gibi HDL'nin azaldığı hastalıklardaki değişimini açıklayabilir (91).

2.10. PON1 ve oksidatif stres

PON1'in, LDL'nin hücre kaynaklı oksidasyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (88). PON1'in bunu nasıl yaptığının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen çalışmalarda PON1'in antioksidan kapasitesinde 284. pozisyondaki serbest sisteinin rol oynadığı bildirilmiştir. Aviram ve ark. yaptığı bir çalışmada sistein 284'de mutasyon olan PON1'in LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu olmadığını göstermişlerdir (102). HDL bağımlı PON1'in yalnız LDL oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL oksidasyonunu da engellediği gösterilmiştir. Bu etki PON1'in lipoprotein aracılı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 lipoprotein kaynaklı fosfolipid peroksitlerinde ve kolesterol ester peroksitlerinde bulunan O ve P arasındaki ester bağını hidroliz edebildiği gösterilmiştir (3). Paraoksonazın fosfotidilkolinleri hidroliz etme kapasitesi, okside LDL'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri ve hidroksitleri indirgemesi nedeni ile peroksidaz benzeri aktivitesi olduğu bildirilmiştir (103). LDL üzerine PON1'in antioksidan etkisi endotel hücrelerine monosit adezyonunu ve okside fosfolipidlere bağlanan makrofaj kemotaksisini azalttığı bildirilmiştir (104). Yapılan çalışmalarda paraoksonaz düzeyi ile oksidatif stres arasında karşılıklı bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (105).

2.11. Koroner arter hastalığı gelişiminde PON1

Rozenberg ve arkadaşlarının PON1 knockout farelerde yaptığı bir araştırmanın sonucunda, PON1+apoE "knock-out" farelerde sadece apoE "knock-out" olanlara göre aterosklerotik lezyonlarda %42 oranında artış

olduğu görülmüştür (106). Ayrıca PON1 farelerin makrofajlarında oksidatif stresin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak PON1 enziminin hem serumda hem makrofajlarda direkt etki ile oksidatif stresi azalttığı ve bu nedenle PON1 enzimi eksik olan farelerde ateroskleroz gelişiminde artış gözlendiği rapor edilmiştir. İnsanlarda ilk olarak 1997 yılında yapılan vaka kontrollü çalışmada, serum PON1 enzim düzeyi ve aktivitesi koroner arter hastalarında diğer nedenlerden bağımsız şekilde düşük bulunmuş ve PON1 enzim aktivitesinin koroner arter hastalığı açısından bir risk belirteci olabileceği düşünülmüştür (3). Sonrasında yapılan klinik çalışmalarda da, koroner arter hastalarında sağlam kontrollere göre PON1, HDL ve apoA-I düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (4,5). Kabaroğlu ve ark.nın (6) yaptığı kontrollü çalışmada, akut koroner sendrom ile başvuran hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, oksidatif stresin hasta grubunda anlamlı olarak artmış, PON1 aktivitesinin ise azalmış olduğu rapor edilmiştir.

Düşük PON1 seviyesinin koroner arter hastalığı ile ilişkisi gösterildikten sonra, çalışmalar PON1 polimorfizmi ile ilişkisini araştırmaya yönelmiştir. Paraoksonaz geninde 160'dan fazla polimorfizm tanımlanmıştır. Bunların arasında en sık görülen ikisi 55. kodonda leucin(L)/methionine(M) ve 192. kodonda glutamine(Q)/arginine(R) polimorfizmleridir (107). KAH tanısı olan hastalarda koroner arter hastalığı gelişimi ile PON1 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Bunun nedeni PON1 polimorfizminin etnik farklılıklar göstermesi ve değişik ülkelerde yapılmış olan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olması olabilir. Japonlarda ve Finlandiya'da yapılan çalışmalarda PON1 polimorfizmi ile KAH arasında korelasyon tespit edilememiş (108,109). Kısa bir süre önce yayınlanmış olan "Nurses' Health and Health Proffesionals Follow-up Study" çalışmasında da Q192R polimorfizmi ile KAH arasında korelasyon bulunamamıştır (110). Ancak ABD, İsviçre ve Brezilya'da yapılmış bazı çalışmalar, değişik polimorfizmlerle KAH arasında ilişki olduğunu rapor etmişler. Brezilyalılarda yapılan bir çalışmada, L55M polimorfizminin özellikle beyaz ırktaki kadın popülasyonda KAH ile yüksek oranda ilişkili olduğu

bildirilmiş (111**)**. Anjiografi sonucunda koroner hastalığı tespit edilmiş olan Hint ve Çin kökenli hastalarda ise Q192R polimorfizmi daha sık bulunmuştur (112). İsviçre'de yapılan bir çalışmada da yine tip 2 diyabeti olan koroner kalp hastalarında Q192R polimorfizmi ile KAH sıklığı arasında pozitif korelasyon gözlenmiş (113). Türk halkında yapılan çalışmalarda ise hem Q192R polimorfizmi hem de L55M polimorfizminin koroner arter hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olduğunu rapor eden yayınlar mevcuttur (114,115). Wheeler ve arkadaşlarının, 2004 yılında PON gen polimorfizmi ve koroner arter hastalığının ilişkisini araştıran 43 çalışmayı ele alarak hazırladığı metaanalizde (116), koroner arter hastalığı gelişimi ile L55M polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki bulunamamış, Q192R polimorfizmi ile arasındaki korelasyonun ise zayıf olduğu rapor edilmiştir.

2.3. Total antioksidan kapasite

Organizmalarda bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önlemek amacıyla, serbest radikal oluşumunu önleyen, serbest radikalleri metabolize eden veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran maddelere antioksidan denir. Organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan sistemine sahiptir (117,118).

Antioksidanlar endojen (enzimler ve enzim olmayanlar) ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılır. Endojen enzim olan antioksidanlar; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir (117,118). Süperoksit Dismutaz (SOD); süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir:

$2O_2^- + 2H^- \square H_2O_2 + O_2$

Sitozolde bulunan Cu^{+2}-Zn^{+2} SOD ve mitokondride bulunan Mn-SOD olmak üzere iki tür izoenzimi vardır (117,118). Katalaz; hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur (117,118). Glutatyon

peroksidaz; glutatyonu oksidlerken hidrojen peroksidi suya dönüştürür. Oksidlenmiş glutatyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatyona (GSH) çevrilmesi glutatyon redüktaz enzimi tarafından yapılır (117,118).

$H_2O_2 + 2GSH \rightarrow GSSG + 2H_2O$

$GSSG + NADPH + H+ \rightarrow 2GSH + NADP+$

Enzimatik olmayan endojen antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Çoğu serbest radikal toplayıcısı, bir hidrojen atomu vererek serbest radikali nötralize eden antioksidan bileşiklerdir. Dolayısıyla antioksidanlar, serbest radikalleri indirgerler ve kendileri de oksidize olurlar. Enzim olmayan endojen antioksidanlara örnek olarak, bilirubin, albümin, ürik asit, serüloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddeler verilebilir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar (117,118).

Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, A, B, C ve E vitamini, flavinoidler, asetil sistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (117,118).

Plazmada antioksidanlar birbiri ile etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki yaparak total antioksidan kapasiteyi (TAK) oluşturur. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü giderek yaygınlaşmaktadır (117,118). Çünkü TAK, serumda bulunan antioksidan özelliklere sahip enzimatik olan veya enzimatik olmayan bütün antioksidan maddelerin toplam aktivitesini yansıtır ve daha doğru bir yaklaşım sağlar. Total antioksidan

kapasite, membranlar ve diğer hücresel komponentleri oksidatif strese karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Ekim 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında kalp yetersizliği tanısı ile başvuran 60 hasta ve kalp yetersizliği tanısı olmayan kontrol grubunu oluşturan 30 olgu aşağıdaki kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda Uludağ Üniversitesi Tibbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2013-15/21 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- Kalp yetersizliği tanısı almış hastalar (Sol ventrikül EF< % 50)

2- NYHA sınıf III-IV

3-Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve yapılan rutin laboratuvar tetkikleri ve ekokardiyografi sonrası kalp yetersizliği saptanmayan hastalar

4- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1- 18 yaş altında olan hastalar,

2- Akut veya kronik böbrek yetersizliği,

3- Son 3 ay içinde miyokart enfarktüsü öyküsü,

4- Kronik enflamatuvar hastalık,

5- Malignite varlığı,

6-Akut enfeksiyon varlığıydı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi geçmişi [diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) gibi ek hastalıkları, sigara kullanım öyküsü, ailede iskemik kalp hastalığı öyküsü, kullandığı ilaçlar] sorgulanarak boy, kilo, VKİ, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız ölçümleri yapıldı. Bu bilgileri içeren formlar düzenlendi. Hastaların fizik muayeneleri ve ölçümleri aynı doktor tarafından yapıldı.

Tüm hastalara EKG çekildi ve temel ritim değerlendirildi (sinüs ritmi, atriyal fibrilasyon, "pacemaker" ritmi gibi).

Kalp yetersizliği ve kontrol grubunda değerlendirme için aşağıdaki parametreler bakıldı. Bakılan parametreler hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

- Demografik özellikler (yaş ve cinsiyet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite varlığı, sigara kullanımı, KAH aile öyküsü, kullandığı ilaçlar),

- VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümü, nabız ölçümü,

Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında;

-Hemogram, üre, kreatinin, sodyum (Na), Lipid profili [total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein (HDL, LDL), trigliserid], açlık kan şekeri, pro-BNP, PON1, TAK çalışıldı.

Total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, serum glukoz, kreatinin, üre düzeyleri Abbott marka kitler kullanılarak Aeroset cihazında ölçüldü. Kan sayımı Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile yapıldı. Tüm hastalarda glomerular filtrasyon hızı (GFR) modification diet of renal disease (MDRD) formülü kullanılarak hesaplandı.

Elde edilen serum örnekleri -80° C'de paraoksonaz 1 ve total antioksidan kapasite analizi için saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler aşamalı olarak çözdürüldü. Biyokimyasal analizler için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında bulunan Abbott diagnostics USA cihazı kullanıldı. Serum PON1 ve TAK düzeyleri Rel assay diagnostics marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Serum PON1 enzim aktivitesi, spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Serum TAK düzeyi kolorimetrik yöntem kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar paraoksonaz 1 için U/L, total antioksidan kapasite için mmol/L cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Hastaların ve kontrol grubunun ekokardiyografisi Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ekokardiyografi laboratuvarında Vivid 3 model ekokardiyografi cihazı (General Electrics, Vivid 3 echocardiography, Milwaukee, WI, USA) ile yapıldı. Ekokardiyografik inceleme, hasta sırt üstü

yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde, uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı. Ölçümlerde standart ekokardiyografi pozisyonları olan parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 4 ve 2 boşluk görüntüleri kullanıldı. Standart transtorasik pencerelerden diyastol sonu çapı (LVEDD), sistol sonu çapı (LVESD), interventriküler septum kalınlığı (IVSD) ve posteriyor duvar kalınlığı (PWT), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri sistol ve diyastolde alındı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve fonksiyonları, perikardiyal patolojiler incelendi. Hastaların çoğunluğunda sol ventrikül duvar hareket kusuru olması sebebiyle sistolik fonksiyon iki boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu ile belirlendi. Sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler saptandı. Daha sonra ekokardiyografi cihazındaki mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak sol ventrikül EF hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Scienses for Windows (SPSS) 16.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (ort ± SS) ve medyan, minimum, maksimum (medyan,min,maks) ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda sürekli değişkenlerin dağılımlarına göre parametrik testlerden bağımsız gruplarda t testi, parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi ve Kruskall Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. Kalp yetersizliği tanısını bağımsız olarak belirleyen parametrelerin ‘‘cut-off’’ değerlerinin belirlenmesi için ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 90 olgunun 60'ı kalp yetersizliği, 30'u ise kontrol olgulardan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan kalp yetersizliği ve kontrol grubunun demografik ve temel klinik özellikleri Tablo-7'de gösterilmektedir.

Tablo-7: Çalışmaya alınan tüm olguların demografik ve temel klinik özellikleri

	Kalp yetersizliği (n=60)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Cinsiyet (erkek/kadın)	31/29	15/15	0,881
Yaş (yıl) (ort ± SS)	63,9±12,8	61,3±7,2	0,228
VKİ (kg/m²)	27 (17,8-44,1)	29,3 (22,9-38)	0,137
DM (n,%)	18 (%30)	0 (%0)	0,001
Hipertansiyon (n,%)	36 (%60)	10 (%33,3)	0,031
Hiperlipidemi (n, %)	21 (%35)	0 (%0)	0,001
Sigara (n,%)	10 (%16,7)	4 (%13,3)	0,767
Aile anamnezi (n,%)	12 (%20)	2 (%6,7)	0,129
Fonksiyonel kapasite Sınıf I Sınıf II Sınıf III Sınıf IV	 1 (%1,7) 11 (%18,3) 34 (%56,7) 14 (%23,3)	 27(%90) 3 (%10) 0 0	<0,001
EKG -Sinüs ritmi -Atriyal fibrilasyon -Pacemaker ritmi	 41(%68,3) 15(%25) 4(%6,7)	 29 (%96,7) 1 (%3,3) 0	0,009
Sol ventrikül EF (%)	28,4±8,4	62,3±2,8	<0,001
İlaç kullanımı -ACEİ/ARB (n,%) -Beta bloker (n,%) -Aldosteron antagonistleri -Furosemid (n,%) -Digoksin (n,%) -Aspirin (n,%) -KKB (n,%) -Diğerleri (n,%)	 51 (%85) 42 (%70) 31 (%51,7) 51 (%67,3) 25 (%41,7) 42 (%70) 11 (%18,3) 42 (%70)	 6 (%20) 3(%10) 0 (%0) 0(%0) 0 (%0) 4 (%13,3) 4 (%13,3) 2 (%6,7)	 0,001 0,001 0,001 0,001 0,001 0,001 0,764 0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, DM: Diyabetes Mellitus

Kalp yetersizliği grubu 31 erkek, 29 kadından, kontrol grubu 15 erkek, 15 kadından oluşmaktaydı. Kalp yetmezliği ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,881).

Kalp yetersizliği grubunun yaş ortalaması 63,9±12,8 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması 61,3±7,2 yıl olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,228).

Vücut kitle indeksi kalp yetersizliği olan grupta 27 (17,8-44,1) kg/m², kontrol grubunda ise 29,3 (22,9-38) kg/m² olup iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,137).

Kalp yetersizliği grubundaki hastaların 41'inde (%68,3) sinüs ritmi, 15'inde (%25) atriyal fibrilasyon, 4'ünde (% 6,7) "pacemaker" ritmi izlendi. Kontrol grubundaki hastaların 29'unda (%96,7) sinüs ritmi, 1'inde (%3,3) atriyal fibrilasyon ritmi izlendi.

Kalp yetersizliği olan grupta sol ventrikül EF'u %28±8,4, kontrol grubunda ise %62,3±2,8 olarak saptandı (p=<0,001). Kalp yetersizliği grubunda NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi sınıf I olan hastalar 1 (%1,7) kişi, sınıf II olan hastalar 11 (%18,3) kişi, sınıf III olan hastalar 34 (%56,7) kişi ve sınıf IV olan hastalar 14 (%23,3) kişi idi. Kalp yetersizliği olan grupta hastaların 36'sında (%60) HT, 21'inde (%35) HL, 18'unda (%30) DM, 10'unda (%16,7) sigara içiciliği, 12'sinde (%20) aile anamnezi mevcuttu. Kontrol grubunda ise hastaların 10'unda (%33,3) HT, 4'ünde (%13,3) sigara içiciliği, 2'sinde (%6,7) aile anamnezi mevcuttu. Her iki grup arasında DM, HT ve HL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken aile anamnezi ve sigara içiciliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İlaç kullanımı açısından kontrol grubuna göre kalp yetersizliği grubunda ACEi/ARB, beta blokerler, aldosteron antagonisti, furosemid, digoksin ve aspirin kullanımı anlamlı olarak daha fazla idi. Gruplar arasında, kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Kalp yetmezliği grubunda diğer ilaç kullanımı (statin, trimetazin, nitrat vs.) kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla idi (Tablo-7).

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8: Kalp yetersizliği ve kontrol grubunun laboratuvar verileri

	Kalp yetersizliği (n=60)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
AKŞ (mg/dL) (ort±SS)	91,4±17	90,9±12	0,882
Üre (mg/dL)	50±23,4	28±8,9	0,001
Kreatinin (mg/dL)	0,98±0,2	0,78±0,1	0,001
GFR (mL/min/1,73 m^2)	84,2±29,9	98,4±21,5	0,003
Sodyum (mg/dL)	134,7±4,8	139,2±1,5	0,001
Potasyum (mg/dL) (ort±SS)	4,1±0,51	4,1 ±0,39	0,586
AST (mg/dL)	22 (6-185)	17 (9-37)	0,002
ALT (mg/dL)	20 (6-224)	16 (7-40)	0,074
Total kolesterol (mg/dL)	168 (96-285)	197 (149-265)	0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	35 (15-96)	42 (24-64)	0,001
LDL kolesterol (mg/dL) (ort±SS)	104 (60-253)	120 (95-181)	0,010
Trigliserid (mg/dL) (ort±SS)	115 (51-382)	156 (56-292)	0,079
Hemoglobin (g/dL) (ort±SS)	12,6±1,57	13,6 ±0,68	0,001
PON1(U/L) (ortanca, min, maks)	138,7 (35-409)	249,8 (67-770)	0,001
Pro-BNP (pg/mL) (ortanca, min, maks)	460 (22-3948)	14,2 (10-67)	0,001
TAK (mmol/L) (ortanca, min, maks)	1,39 (0,93-2,5)	1,41 (0,82-2,5)	0,847

AKŞ: Açlık kan şekeri, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, SS:standart sapma, PON1: Paraoksonaz 1, TAK: Total antioksidan kapasite

Kalp yetersizliği grubunda kontrol grubuna göre serum üre, kreatinin, AST ve pro-BNP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek, GFR, sodyum, hemoglobin, kolesterol değerleri ve PON1 aktivitesi anlamlı olarak daha düşük saptandı (Tablo-8).

Serum PON1 aktivitesi, kalp yetersizliği grubunda [138,7 (35-409) U/L], kontrol grubuna göre [249,8 (67-770) U/L] istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p<0,001). Serum pro-BNP düzeyi ise kalp yetersizliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p<0,0001) (Tablo-8).

Serum TAK düzeyi kalp yetersizliği grubunda [1,39 (0,93-2,5) mmol/L], kontrol grubuna göre [1,41 (0,82-2,5) mmol/L] daha düşük bulundu ancak istatistiksel açıdan anlamlılık düzeyine ulaşmadı (p=0,847).

Hastaların kalp yetersizliği etiyolojisine göre karşılaştırılması Tablo-9'te gösterilmiştir.

Tablo-9: Kalp yetersizliği etiyolojisine göre hastaların karşılaştırılması

	İKMP (n=38)	DKMP (n=22)	P değeri
Yaş (yıl) (ort ± SS)	64,1±11,9	63,5±14,6	0,998
Cinsiyet (erkek/kadın)	21/17	10/12	0,464
Sol ventrikül EF (%)	29,2±8,5	26,9±8,3	0,665

PON1: Paraoksonaz 1, DKMP: Dilate kardiyomyopati, İKMP: İskemik kardiyomyopati

Kalp yetersizliği grubunda yer alan hastaların 38'i iskemik kardiyomyopatili (İKMP) hastalar, 22'si dilate kardiyomyopatili (DKMP) hastalar oluşturmaktaydı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p=0,998).

İKMP'li hastaların EF'u %29,2±8,5 iken DKMP'li hasta grubunun EF'u %26,9±8,3 olduğu görüldü (p= 0,665).

Kontrol grubu ile İKMP ve DKMP gruplarının karşılaştırılması Tablo-10'te verilmiştir.

Tablo-10: Kontrol, İKMP ve DMKP gruplarının PON1 aktivitesi, pro-BNP ve total antioksidan kapasite değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=30)	İKMP (n=38)	DKMP (n=22)	p1 değeri	p2 değeri
Yaş (yıl) (ort ± SS)	61,33±7,29	64,1±11,9	63,5±14,6	0,654	0,928
Cinsiyet (erkek/kadın)	15/15	21/17	10/12	0,666	0,746
Sol ventrikül EF (%)	62,3±2,8	29,2±8,5	26,9±8,3	<0,001	<0,001
Pro-BNP pg/ml (ort)(min-maks)	14,2 (10-67)	448,5 (22-3948)	462,5 (46,3-3532)	<0,001	<0,001
PON1 U/L (ort)(min-maks)	249,8 (67,3-770)	131,3 (35-346)	184 (43-409)	<0,001	<0,001
TAK mmol/L (ort)(min-maks)	1,41 (0,8-2,5)	1,39 (1-2,5)	1,39 (0,9-2)	0,819	0,961

PON1: Paraoksonaz 1, İKMP: İskemik kardiyomyopati DKMP: Dilate kardiyomiyopati, TAK: Total antioksidan kapasite, p1: Kontrol grubu ile İKMP grubuna ilişkin p değeri, p2: Kontrol grubu ile DKMP grubuna ilişkin p değeri

Kontrol grubu ile İKMP ve DMKP'li hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Hem İMKP (%29,2±8,5), hem de DMKP'li hastaların EF (%26,9±8,3)'ları kontrol grubuna (%62±2,8) göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük saptandı (sırasıyla p değerleri p<0,001 ve p<0,001).

Pro-BNP düzeyi İKMP ve DKMP gruplarında kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p<0,001, p<0,001). İKMP ve DKMP'li hastalar arasında pro-BNP düzeyleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,742) (Tablo-10).

PON1 aktivitesi, İKMP ve DKMP grubunda kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,001). İKMP ve DKMP grupları arasında PON1 aktivitesi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,082) (Tablo-10).

Kontrol grubu, İKMP ve DKMP'li hastalar arasında TAK düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık olmadığı saptandı.

Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum pro-BNP düzeyi ile olguların klinik özellikleri arasındaki pozitif ve negatif korelasyon gösteren parametreler Tablo-11'de verilmiştir.

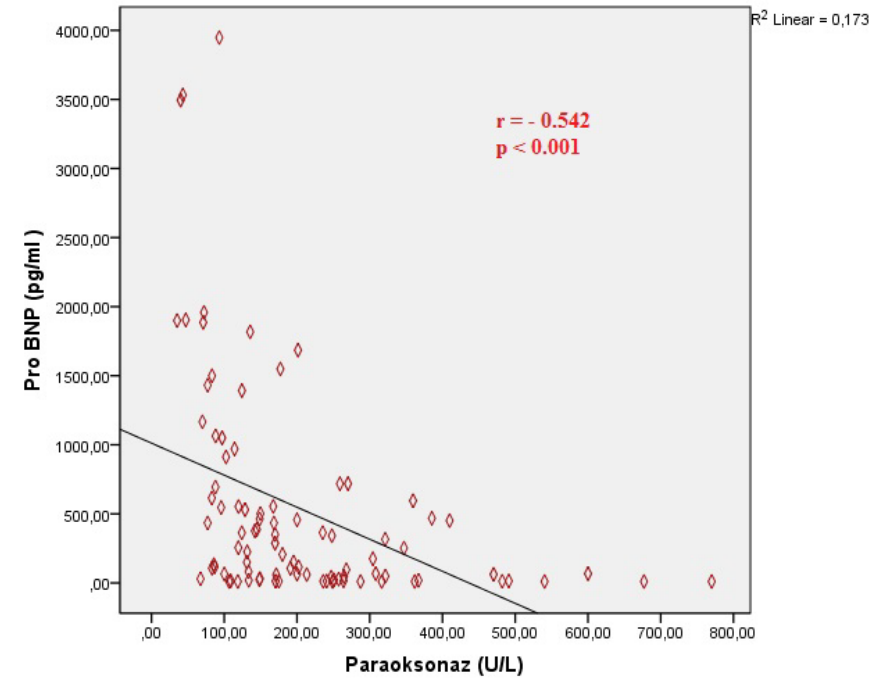
Tablo-11: Serum Pro-BNP düzeylerinin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

Parametre	**r değeri**	**p değeri**	**Parametre**	**r değeri**	**p değeri**
Yaş	0,239	0,023	**GFR**	-0,279	0,008
Üre	0,523	<0,001	**EF**	-0,724	<0,001
Kreatinin	0,297	0,005	**TK**	-0,398	<0,001
AST	0,413	<0,001	**HDL-K**	-0,364	<0,001
Fonksiyonel kapasite	0,761	<0,001	**LDL-K**	-0,282	0.007
PON1	-0,542	<0,001	**TG**	-0,403	<0,001
TAK	-0,200	0,059	**Hb**	-0,469	<0,001
VKİ	-0,212	0,045	**Na**	-0,423	<0,001

PON1: Paraoksonaz 1, TAK:Total antioksidan kapasite, VKİ: Vücut kitle indeksi, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, Hb:Hemoglobin, TK: Total kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein,LDL kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, ,EF:Ejeksiyon fraksiyonu,

Serum pro- BNP düzeyi yaş, üre, kreatinin, AST ve fonksiyonel kapasite ile pozitif korelasyon gösterirken; PON1, TAK, VKİ, GFR, Na, hemoglobin, total kolesterol LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid ve EF ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum pro-BNP düzeyinin; açlık kan şekeri ve ALT ile korelasyon göstermediği saptandı (Tablo-11).

Serum PON1 aktvitesi ile pro-BNP düzeyinin ilişkisi Şekil-9'de gösterilmiştir.



Şekil-9: Serum PON1 ve pro-BNP düzeyi arasındaki ilişki

Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum PON1 aktivitesi için pozitif ve negatif korelasyon gösteren parametreler Tablo-12'da verilmiştir.

Tablo-12: Serum PON1 aktivitesinin çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile korelasyonu

Parametre	**r değeri**	**p değeri**	**Parametre**	**r değeri**	**p değeri**
TAK	0,212	0,045	**Pro-BNP**	-0,542	<0,001
GFR	0,322	0,002	**Yaş**	-0,188	0,076
Hb	0,209	0,048	**Üre**	-0,366	<0,001
TK	0,332	0,001	**Kreatinin**	-0,310	0,003
LDL-K	0,273	0,009	**AST**	-0,237	0,025
EF	0,383	<0,001	**Fonksiyonel kapasite**	-0,387	<0,001

TAK:Total antioksidan kapasite, GFR: Glomerular filtrasyon hızı, Hb:Hemoglobin, TK: Total kolesterol, LDL kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein, EF:Ejeksiyon fraksiyonu, AST: Aspartat Aminotransferaz, pro-BNP: pro B tipi natriüretik peptit.

Serum PON1 aktivitesi, TAK, GFR, hemoglobin, total kolesterol, LDL-kolesterol, EF ile pozitif korelasyon gösterirken; pro-BNP, yaş, üre, kreatinin, AST ve fonksiyonel kapasite ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum PON1 aktivitesinin açlık kan şekeri, ALT, HDL- kolesterol, trigliserid ve VKİ ile korelasyon göstermediği saptandı (Tablo-12).

Serum TAK düzeyi için pozitif ve negatif korelasyon gösteren parametreler Tablo-13'de verilmiştir.

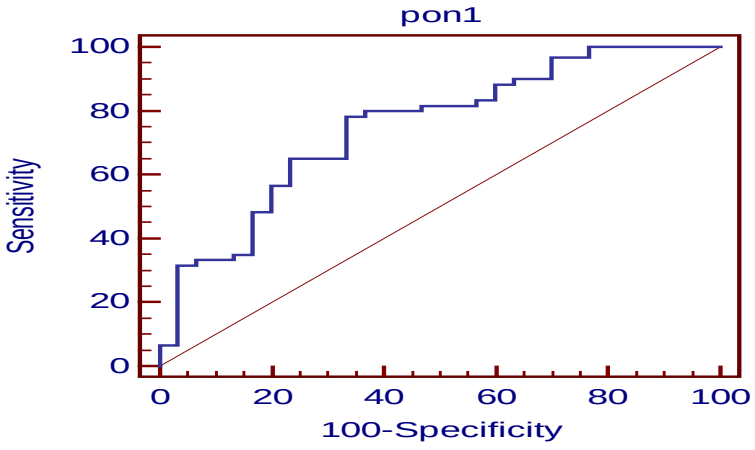
Tablo-13: TAK için pozitif ve negatif korelasyon gösteren parametreler

	r değeri	**p değeri**
PON1	0,212	0,045
Pro-BNP	-0,200	0,059
AST	-0,245	0,02

PON1: Paraoksonaz 1, AST: Aspartat Aminotransferaz, pro-BNP: pro B tipi natriüretik peptit.

Serum TAK düzeyinin PON1 ile pozitif korelasyon, AST ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Serum TAK düzeyinin pro-BNP ile istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo-13).

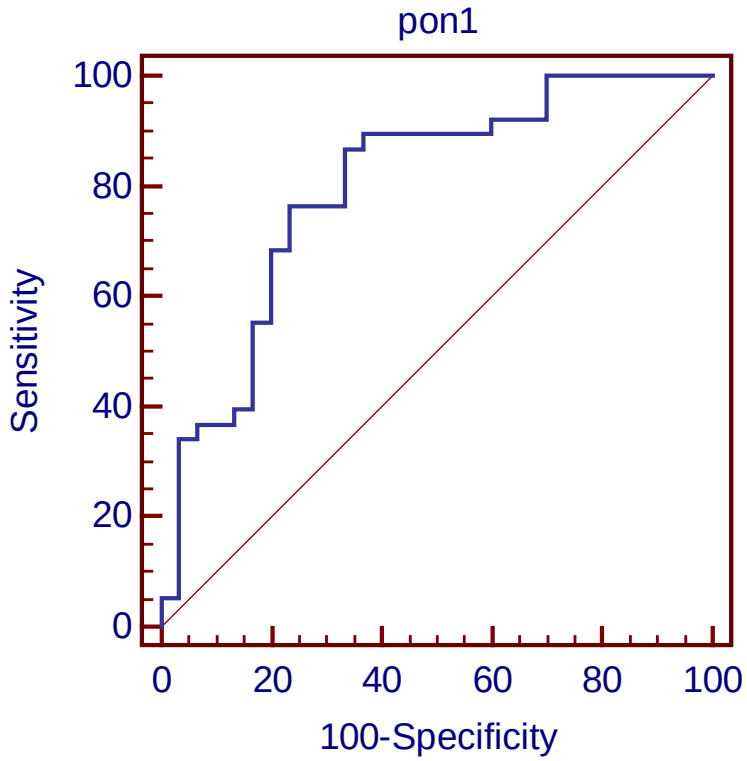
Serum PON1 aktivitesi için ROC eğrileri Şekil-10,11 ve 12'te gösterilmiştir.



	"Cut-off"	Duyarlılık	Özgüllük	AUC
PON1	<235,3	80	63,33	0,749

Şekil-10: Sistolik kalp yetersizliği tanısı öngörmede PON1'in ROC eğrisi

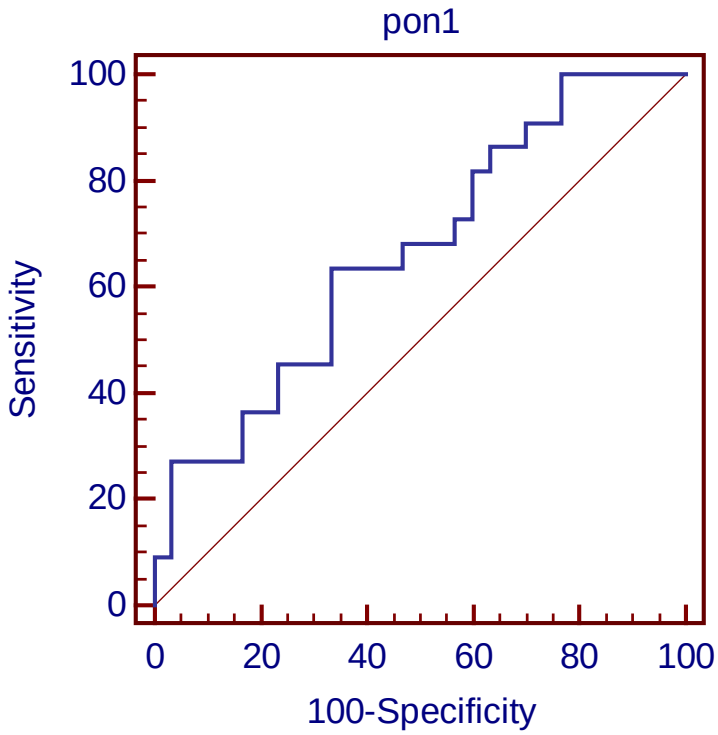
Sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastaları için serum PON1 aktivitesi ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %74,9 olduğu ve 235,3 U/L PON-1 değeri ‘‘cut off’’ olarak alındığında %80 duyarlılık ve %63,33 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil-10).



	“Cut-off”	Duyarlılık	Özgüllük	AUC
PON-1	<201,3	86,84	66,67	0,798

Şekil-11: İKMP’li sistolik kalp yetersizliği tanısı öngörmede PON1’in ROC eğrisi

İKMP’li sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastaları için serum PON1 aktivitesi ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %79,8 olduğu ve 201,3 U/L PON-1 değeri ‘‘cut off’’ olarak alındığında %86,84 duyarlılık ve %66,67 özgüllüğe sahip olduğu saptandı (p<0,001) (Şekil-11).



Şekil-12: DKMP'li sistolik kalp yetersizliği tanısı öngörmede PON1'nın ROC eğrisi

DKMP'li sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastaları için serum PON1 aktivitesi ROC analizi yapıldığında anlamlı istatiksel "cut off" değeri saptanmadı (Şekil-12)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğinin tanısı ve değerlendirmesinde serum PON1 aktivitesi ve total antioksidan kapasitenin rolü incelenmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum PON1 aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Etiyoloji açısından DKM ve İKMP'li hastaların serum PON1 aktivitesi arasında anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir. Sistolik kalp yetersizliği hastalarında serum PON1 aktivitesinin EF, TAK ile pozitif korelasyon, pro-BNP, yaş, üre, kreatinin ve fonksiyonel kapasite ile negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle İKMP'li hastalarda serum PON1 (“cut off”, 201,3 U/L) aktivitesinin kalp yetersizliği tanısında yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir.

Kalp yetersizliği, günümüzde erişkin yaştaki en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Toplumdaki yaşlı nüfus oranının artması ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmeler sonucu kalp yetersizliği sıklığı her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle kalp yetersizliğinin fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem tanı hem de tedavi açısından önemlidir. Kalp yetersizliği tanısının erken dönemde saptanması ve tedaviye başlanması morbidite ve mortalitenin azaltılmasını sağlayacaktır. Önceleri izole bir pompa yetersizliği olarak tanımlanan kalp yetersizliği, günümüzde birçok adaptif mekanizmalar ile komplike bir nöroendokrin sendrom olarak tanımlanmaktadır. Gerçekten de çoğu zaman bir pompa yetersizliği ile başlasa da, hastalık daha erken evrelerinden itibaren bu adaptif mekanizmalar ile komplike olmaktadır. Kalbin miyokardiyal hasar sonrası periferik organların perfüzyonunu yeterince sağlayamaması; özellikle beyin, böbrek ve vasküler endotel kaynaklı belirli adaptif mekanizmalarının aktive olmasına neden olur. Sempatik aktivitede artış, RAAS'inin aktivasyonu, endotelden salınan birçok biyolojik aktif molekülün etkisiyle bozulmuş dolaşım düzeltilmeye çalışılır. Başlangıçta dolaşımın düzeltilmesi lehine gibi görünen bu hormonlar zamanla kardiyovasküler sistem üzerine zararlı

etkilere ve hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Örneğin plazma katekolamin yüksekliğinin kalp yetersizliği hastalarında artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (119). Kalp yetersizliğindeki nörohormonal aktivasyonun gün geçtikçe daha iyi anlaşılması hastalığın tanısı, prognozu ve tedavisi aşamalarında önemli veriler sağlayacaktır.

Kalp yetersizliğinin erken tanı ve tedavisi için ekokardiyografi ile birlikte birkaç tanısal test kullanılmaktadır. Bu tanısal testlerden bir tanesi de günlük pratikte kullanılan natriüretik peptidlerdir. Ayrıca kalp yetersizliğinin tanısında faydalı olabileceği düşünülen birçok molekül üzerinde de çalışılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kalp yetersizliği insidansı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen, genel prevalans her iki cinsde benzerdir (120). Çalışmamıza alınan kalp yetersizliği hastalarının çoğunluğu erkek idi. Bunun nedeni çalışmaya alınan kalp yetersizliği hastalarında İKMP'nin daha fazla olması ve erkek hastalarda koroner arter hastalığının daha sık görülmesi neden olmuş olabilir. Framingham kalp çalışması verileri, kalp yetersizliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir. Kalp yetersizliği prevalansı 50-60 yaş arası kişilerde %1-2 iken, 75 yaş üzerinde %10'a ulaşmaktadır (1). Çalışmamızda kalp yetersizliği grubundaki hastaların yaş ortalaması 63,9±12,8 yıl olarak saptanmıştır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içiciliği sırası ile %30,1, %30,6, %40 bulunmuştur (121). Çalışmamızda da kalp yetersizliği olan hasta grubunda hipertansiyon %60, hiperlipidemi %35, sigara içiciliği %16,7 oranında bulunmuştur.

Kalp yetersizliği olan hastalarda atriyal fibrilasyon morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir ritim bozukluğudur. Atriyal fibrilasyon sıklığı fonksiyonel kapasitesi klas I olan hastalarda %10 civarında görülürken fonksiyonel kapasitesi klas IV olan hastalarda %50 civarında görülebilmektedir (122). Çalışmamızda kalp yetmezliği olan hasta grubunda atriyal fibrilasyon sıklığı %25 olarak saptanmıştır.

Kalp yetersizliği olan hastalarda serum üre, kreatinin, pro-BNP düzeylerinin yüksek; ortalama serum hemoglobin, GFR, sodyum, kolesterol kolesterol düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir (123-124). Çalışmamızda da kalp yetersizliği hastalarında serum hemoglobin, GFR, sodyum, total kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerinin düşük; pro-BNP, üre ve kreatinin seviyelerinin ise yüksek olduğu bulundu. Aneminin kalp yetersizliği hastalarında %4-61 arasında görüldüğü ve nedeninin ise artmış TNF-alfa, hemodilüsyon, ACE inhibitörü kullanımı, eşlik eden böbrek fonksiyon bozukluğu, yetersiz beslenme ve kemik iliği perfüzyonundaki azalma olduğu bildirilmiştir (125). Kalp yetersizliği hastalarında üre ve kreatinin yüksekliğinin kardiyak debi azalması nedeniyle renal perfüzyonun bozulması ayrıca hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların kalp ve böbrek üzerinde benzer olumsuz etkilerinin olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (8). Hastaların sıvı ve tuz alınımın kısıtlanması, aşırı diüretik kullanımı, ACE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretikler; üre, kreatinin yükselişi ve sodyum düşüşüne neden olabilmektedir. Kalp yetersizliğinde düşük sodyum düzeyi vücuttan yeterince sıvı atılamamasından kaynaklanır ve bunun en önemli nedeni de kardiyak debi ve sistemik kan basıncında azalmanın yol açtığı renin, anti-diüretik hormon ve norepinefrin salgılanmasındaki artıştır (126-127).

Kalp yetmezliğinin tanı ve değerlendirilmesinde pro-BNP'nin önemi bilinmektedir. BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir ve salgılanması için asıl uyarıcı ventriküler duvar gerilimidir (42). Pro-BNP ventrikül miyokardında sentezlenen ama sadece ventrikül içi hacimi, duvar gerginliği, diyastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetersizliği hallerinde cevap olarak plazmaya salınan bir diüretik peptittir. Kalp yetersizliği olan hastaların çoğunda artmış diyastol sonu basınç ve duvar gerilimi olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri yüksek olarak saptanmaktadır (128). Daha önceden yapılan çalışmalarda da pro-BNP'nin semptomatik kalp yetersizliğinin tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (129-130). Acil servise nefes darlığı şikayeti ile başvuran 250 hastada yapılmış bir çalışmada, hastaların yatak başı hızlı BNP düzeyleri ölçülmüş, klinik ve laboratuvar

bulguları ile kalp yetersizliği tanısı konan hastalarda BNP düzeyi 1076 pg/mL, kalp yetersizliği olmayanlarda 38 pg/mL, kalp yetersizliği alevlenmesi olmayan ancak ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda 141 pg/mL, KOAH tanısı alanlarda ise 86 pg/mL saptamıştır (130). Ayrıca ekokardiyografi ile BNP düzeyini karşılaştıran bir çalışmada sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için ekokardiyografi istenen olgularda eş zamanlı plazma BNP düzeyi çalışılmıştır (131). Kalp yetersizliği olduğu bilinen ya da daha önce sol ventrikül fonksiyon bozukluğu saptanmış olan gruptaki olguların tümünde anormal ekokardiyografik bulgulara rastlanmış ve bu grubun BNP düzeyi daha da yüksek bulunmuştur. Pro-BNP henüz asemptomatik kalp yetersizliği vakalarını belirlemede bile değerli bir yöntemdir. Pro-BNP'nin kalp yetersizliğini teşhisindeki yeri ESC'nin 2012 kılavuzunda belirtilmiştir. Kılavuzda NT-pro BNP'nin ve BNP'nin dışlama değerleri verilmiştir ve bu değerler akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda farklılık göstermektedir. Akut başlangıçlı veya belirtileri kötüleşen hastalarda, en uygun dışlama değeri NT-pro BNP için 300 pg/mL ve BNP için 100 pg/mL'dir. Akut olmayan biçimde ortaya çıkan hastalarda uygun dışlama değeri NT-pro BNP için 125 pg/ml ve BNP için 35 pg/mL'dir. BNP'nin kalp yetersizliğinin tanısında güvenle kullanılabilecek bir test olduğu vurgulanmıştır (132). Çalışmamızda pro-BNP düzeyi kontrol grubuna göre kalp yetersizliği olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu (14,2 pg/mL'ye karşılık 460 pg/mL) ve serum pro-BNP düzeylerinin sol ventrikül EF ile negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular daha önce yapılmış çalışmalarda elde edilen bulgular ile uyumlu idi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak EF'si %50'nin altında olan olguların pro-BNP değerleri, EF'si %50'nin üstünde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu görüldü. Sonuç olarak pro-BNP kalp yetersizliğinin tanı ve değerlendirilmesinde, hastaların fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesinde güvenle kullanılabilecek pratik bir yöntem olduğu gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada benzer klinik özelliklere sahip DKMP'li hasta grubuna göre İKMP'li hastalarda pro-BNP düzeyinde, anlamlılık düzeyine

ulaşmayan bir yükseklik olduğu saptanmıştır (133). Fakat bizim çalışmamız da DKMP ve İKMP'li hastaların serum pro-BNP düzeyileri arasında anlamlı olmayan bir farklılık olduğu izlendi (462,5 µg/mL'ye karşılık 448,5 µg/mL). Bu durum DKMP'li hastaların ejeksiyon fraksiyonun daha düşük olmasına ve daha dekompanse bir klinik seyir ile başvurusuna bağlı olabilir. Sonuç olarak serum pro-BNP kalp yetersizliğinin tanı ve değerlendirmesinde, fonksiyonel kapasitelerinin belirlenmesinde güvenle kullanılabilecek pratik bir yöntem olduğu çalışmamızda da gösterilmiştir.

PON1, hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip, glikoprotein yapısında olan kalsiyum bağımlı bir ester hidrolazdır (78). PON1 karaciğerde sentezlendikten sonra salınarak HDL'ye bağlı şekilde dolaşımda bulunur. Çalışmamızda multifonksiyonel özellik gösteren PON1 aktivitesi ile aktif bir süreç olan sistolik kalp yetersizliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Ek olarak, bu çalışmada sistolik kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde PON1 aktivitesi ile total antioksidan kapasite ve pro-BNP arasındaki ilişki de irdelenmiştir.

Serum PON1 aktivitesi kişisel özelliklere bağlı olarak çok değişkenlik gösterir. Serum aktivitesinde en önemli belirleyici faktörlerden biri yaştır. Yeni doğanda en yüksek düzeyde olan enzim aktivitesi yaşla beraber giderek azalır (82,134). Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadınlarda erkeklere göre hafif düzeyde yüksek bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmayışı çalışmanın daha doğru yorumlanmasını sağladı.

Paraoksonaz enzim aktivitesinin; miyokart enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (135-137). Son yıllarda yapılan çalısmalarla, aterosklerozun patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmistir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik sekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri olusmakta; böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmektedir. Son olarak da aterom plağı gelişmektedir (138). Bu proçesin, baslangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri

sürmüştür. Bu nedenle, LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi ateroskleroza karsı savunmada öncelikle gereklidir (139). PON1, sadece lipoproteinlerle iliskili peroksidlerin (kolesteril linoleat hidroperoksidler) değil, aynı zamanda H_2O_2 üzerine de etkilidir. H_2O_2 ateroskleroz olusumu sırasında arteryal duvar hücreleri tarafından üretilen başlıca reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında daha potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynayabilir (139,140).

İn vitro çalışmalar, PON1'in LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece aterosklerozu başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir (141).

"Knockout" ve transgenik fare çalışmalarında PON1'in vasküler hastalıklarda güçlü bir rolü olduğu ileri sürülmüş; serum PON1 seviyesi düşük olan farelerde ateroskleroza yatkınlığın ve stenoz oranının arttığı gösterilmiştir (105).

İnsanlarda ilk olarak 1997 yılında yapılan vaka kontrollü çalışmada, serum PON1 enzim düzeyi ve aktivitesi koroner arter hastalarında diğer nedenlerden bağımsız şekilde düşük bulunmuş ve PON1 enzim aktivitesinin koroner arter hastalığı açısından bir risk belirteci olabileceği düşünülmüştür (3). Sonrasında yapılan klinik çalışmalarda da, koroner arter hastalarında sağlam kontrollere göre PON1, HDL ve apoA-I düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (4,5). Kabaroğlu ve ark.nın (6) yaptığı kontrollü çalışmada, akut koroner sendrom (38 akut miyokart enfarktüsü, 33 kararsız angina pektoris) ile başvuran hastalar sağlıklı kontrol grubu (n=32) ile karşılaştırıldığında, oksidatif stresin hasta grubunda anlamlı olarak artmış, serum PON1 aktivitesinin ise azalmış olduğu rapor edilmiştir. Şentürk ve ark.nın (7) yapmış olduğu bir çalışmada akut koroner sendromlu hasta grubu (31 akut miyokart enfarktüsü, 27 ST elevasyonsuz myokart enfartüsü, 27 kararsız angina pektoris) kontrol grubu ile karşılaştırılınca serum PON1 aktiviesinin azalmış olduğu ve bu azalmanın koroner arter hastalığının ciddiyeti ile korele olduğu saptanmıştır. Graner ve arkadaşlarının anlamlı KAH olanlarda (≥%50

stenoz), <%50 darlık olan veya koronerlerinde lezyon olmayan hastalara göre serum PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun düşük olduğunu göstermiştir (142). Ayrıca bu çalışmada PON1 aktivitesi ve konsantrasyonu; KAH şiddeti, yaygınlığı ve total aterom yükü ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Mackness ve ark. (143) serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard enfarktüsü belirtilerinin başlamasından sonraki 2 saat içinde azaldığını, PON1 aktivitesinin, miyokart enfarktüsü sonrasındaki 42 gün boyunca akut faz reaksiyonu geçmiş olduğu halde değişmediğini göstermiş ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olgunun öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da etiyolojisi ağırlıklı olarak iskemik olan kalp yetersizliği hastalarında, serum PON1 aktivitesi [138,7 (35-409) U/L] kontrol grubundan [249,8 (67-770) U/L] anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p<0,001) (Tablo-8). Ayrıca, çalışmamızda kalp yetersizliği etiyolojisi olarak İKMP'li ve DKMP'li hastalarda serum PON1 aktivitesi değerlendirilmiştir. Serum PON1 aktivitesi, İKMP'li hasta grubunda DKMP'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük saptanmıştır (Tablo-10). NYHA'ye göre yapılan fonksiyonel kapasite sınıflamasına göre hastaların fonksiyonel kapasitesi kötüleştikçe hastaların serum PON1 aktivitesinin düştüğü görülmüştür. Hastaların NYHA fonksiyonel sınıfının artması ile serum PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Tablo-12).

PON1 aktivitesinin tip 2 diyabetik ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 60ml/dk altında olan hastalarda, GFR normal olanlara göre çok azalmış olduğu rapor edilmiştir (148). Sonuçta GFR düştükçe azalan serum PON1 aktivitesi ve kronik böbrek yetmezlik hastalarındaki yüksek KAH riski arasında bir ilişki olabileceği savunulmaktadır. Ayrıca bir başka çalışmada; kronik böbrek yetmezliğinde PON1 aktivitesinin azalmış olduğu gösterilmiştir (149). KBY'li hastalarda lipid peroksidasyonda artış ve antioksidan kapasitede azalma bildirilmiştir (150). Üremik hastalarda düşük olan PON1 aktivitesinin HDL kolesterolün antioksidan kapasitesinde azalmaya neden olduğu ve PON1'in diyaliz hastalarında kardiovasküler hastalık ile ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda böbrek yetmezliğinin serum PON1

aktivitesi üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için böbrek yetmezliği olan hastalar alınmamıştır. Serum kreatinin değerleri kontrol grubunda anlamlı derecede düşük saptanmış olmasına rağmen MDRD formülüne göre GFR 60 mL/min/1,73 m^2 altındaki olgular alınmamıştır.

Esansiyel hipertansiyonu olan 33 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PON1 aktivitesinin hipertansif hastalarda belirgin biçimde düşük olduğu tespit edilmiş (151). Türk halkı üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, tedavi almamış dipper (DH) ve nondipper hipertansif (NDH) hastalar karşılaştırıldığında, NDH hastalarda PON1 ve arilesteraz aktivitesi belirgin düşük bulunmuş (152). Yapılmış olan çalışmalar PON1 aktivitesindeki düşüklüğün yüksek tansiyonda oksidatif stres artışı ve KAH riskinde artış ile ilişkili olabileceğini, ayrıca PON1 aktivitesinin hipertansif hastalarda KAH riskini gösteren önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Hiperlipidemi koroner arter hastalığı gelişiminde önemli faktörlerden birisidir. Koroner arter hastalarındaki hiperlipidemi tedavisinde sıklıkla kullanılan statin grubu ilaçların PON1 aktivitesine etkileri detaylı şekilde araştırılmıştır. Tip IIb hiperkolesterolemisi olan 164 hastada yapılan bir araştırmada, hastalara 3 ay boyunca statin tedavisi (atorvastatin 10 mg/gün, simvastatin 10/20 mg/gün, fluvastatin 80 mg/gün) verilmiş. Tedavi alan gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi alan her üç gruptakilerin PON1 aktivitesinde anlamlı olarak artış tespit edilmiş (153). HDL'nin ateroskleroz sürecindeki önleyici rolü iyi bilinmektedir. Koroner arter hastalığı ile HDL kolesterol seviyesi arasında güçlü bir ters ilişki vardır. HDL kolesterolün bir parçası olan PON1, gerek HDL'nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, gerekse lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek, aterosklerotik süreçte koruyucu bir rol oynamaktadır (80,154). Çalışmamıza alınan hastaların ve kontrol grubunun total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerine bakıldığında kontrol grubunun total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolestorel düzeyi hasta grubundan yüksek saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda HDL kolesterol ile PON1 aktivitesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun

hasta grubunun statin tedavisi alıyor olması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmüştür.

Sigara kullanımı pek çok hastalıkta olduğu gibi aterosklerotik kalp hastalıklarında da önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı ile PON1 aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran pek çok çalışma, sigaranın PON1 aktivitesini azalttığını ve serum düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (155-158). Çok yakın bir zamanda yapılan kontrollü bir çalışmada sigara içicilerinde total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri içmeyenlere göre daha yüksek, HDL düzeyi ise daha düşük bulunmuş. Sigara içenlerde PON1 aktivitesinin içmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve günlük içilen sigara sayısı ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (156). Sigaranın bu olumsuz etkisinin 3–24 ay gibi kısa zamanda geri dönmesi ise sigaranın PON1 üzerindeki etkisinin direkt bir etki olduğunu göstermektedir (157,158). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmayışı sigara içiciliğinin çalışmanın sonuçlarının etkilemesini önlemiştir.

Azalmış sol ventrikül EF'nun, koroner arter hastalarında kötü prognoz belirteçlerinden biri olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (159). Çalışmamızda, ayrıca serum PON1 aktivitesi ile sol ventrikül EF arasındaki ilişki de gösterildi; hastalarda serum PON1 aktivitesi, sol ventrikül EF ile anlamlı bir şekilde pozitif olarak korele idi (r=0,383) (Tablo-12). Bizim çalışmamıza benzer şekilde, başka bir çalışmada kalp yetersizliği ile başvuranlarda ve sol ventrikül EF'si düşük olanlarda PON1 aktivitesinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (160).

Reaktif oksijen radikalleri metabolik ve fizyolojik olaylar sonucu oluşur. Serbest radikal reaksiyonları lipit, protein ve polisakkaritlerin oksidasyonuna ve DNA hasarına neden olabilir. Organizmada oluşan bu zararlı oksidatif reaksiyonlar enzimatik ve nonenzimatik antioksidan molekülleri vasıtasıyla önlenir. Oksidatif stres; serbest oksijen radikallerinin üretimi ile bunların antioksidanlar tarafından ortadan kaldırılması arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelmektedir. Farklı antioksidanların serum veya plazma konsantrasyonları laboratuvarlarda ayrı ayrı ölçülebilir. Fakat bu ölçümleri

yapmak zaman alıcı, yoğun iş yükü, pahalı ve komplike teknikleri gerektirir. Son zamanlarda tek tek antioksidanların ölçümü yerine total antioksidan seviyeyi saptayacak ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir.

Oksidatif stresin kalp yetmezliği patogenezinde önemli rol oynadığı artık bilinmektedir. Miyokart enfarktüsü sonrası kalp yetersizliği geliştirilen hayvan çalışmalarında süperoksit dismutaz, serum katalaz aktivitesi, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. İlaç tedavisiyle hemodinamik fonksiyonu düzelen hayvanlarda antioksidan rezervde artma, oksidatif streste azalma sağlanabilmektedir (161,162). Hill ve ark. (163) sıçanlarda yaptıkları bir çalışmada koroner ligasyondan sonra sol ventrikül pik sistolik basınç ve sol ventrikül end-diyastolik basınçlara göre hafif, orta ve ağır kalp yetersizliği belirledikleri sıçanlarda antioksidan enzim düzeylerini çalışmışlar ve serum katalaz aktivitesinde progressif bir azalma olduğunu belirlemişlerdir. Baumer ve ark. (164) ise dilate kardiyomiyopatisi olan hastalarda serum katalaz mRNA'sında değişiklik olmaksızın enzim aktivitesinde azalma tespit etmişlerdir. Bunun da post-transkripsiyonel mekanizmadan kaynaklandığını ve miyokardın hidrojen peroksit detoksifikasyon kapasitesindeki azalmanın, intrasellüler redoks dengesinde bir sapmaya yol açabileceğini belirtmişlerdir. Birçok çalışmada da antioksidan enzim düzeylerinin çeşitli kalp hastalıklarında azaldığı gösterilmiştir (165,166). Demirbağ ve ark.nın (167) yapmış olduğu çalışmada dilate kardiyomyopatisi olan kalp yetmezlikli hastalarda oksidatif stres indeksi yüksek ve total antioksidan kapasite düzeyi düşük bulunmuş ve oksidatif stres indeksi ile EF'nun negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. 287 kalp yetmezliği hastasının alındığı bir çalışmada hastalar yüksek reaktif oksidatif metabolit düzeylerine sahip olanlar ve düşük reaktif oksidatif metabolit düzeylerine sahip olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve bu hastalar ortalama 20 ay takip edilmiştir. Bu hasta grupları kardiyak olay gelişme ve hastaneye yatış açısından karşılaştırılmış ve yüksek reaktif oksidatif metabolit düzeylerine sahip hasta grubunda kardiyak olay gelişme sayısı ve hastane yatışı anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (168). Kim JB ve ark. (169) HDL'nin

inflamatuvar ürünlerinin kalp yetmezliği hastalarında arttığını, serum PON1 ve antioksidan enzim düzeylerinin kontrol grubuna göre kalp yetmezliği olan grupta azaldığını göstermişlerdir. Tsutsui ve ark.nın (170) yapmış olduğu çalışmada okside LDL'nin kalp yetmezliğinde prognostik öneminin olduğu görülmüştür. Tang ve ark. (171) bozulmuş LV sistolik fonksiyonları olan stabil hastalarda da ileri derece sistolik kalp yetmezliği olan dekompanse hastalarda olduğu gibi serum PON1 aktivitesinin azalmış olduğunu göstermişlerdi. Ayrıca düşük serum arilesteraz aktivitesi ile kötü uzun dönem prognoz arasında güçlü ilişki olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada düşük serum arilesteraz aktivitesinin yüksek pro BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu fakat serum arilesteraz aktivitesi ile LVEF arasında zayıf korelasyon olduğu saptanmıştır.

Oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar patogenezi ve komplikasyonlarının oluşumunda oynadığı rol göz önüne alınırsa tedavi için farklı yaklaşımlar geliştirilebilir. Nojiri ve ark.nın (172) yaptığı bir çalışmada KAH'ı olan hastaların TAK seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış, anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve TAK seviyelerinin anlamlı olarak hastalıklı damar sayısı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Gür ve ark.nın (173) yaptığı bir çalışmada hastalarda TAK seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Surekha ve ark.nın (174) yaptığı başka bir çalışmada miyokart enfaktüslü hasta grubuyla kontrol grubunun TAK seviyeleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda TAK seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Demirbağ ve ark.nın (175) yaptığı bir çalışmada KAH'lı hastalarda TAK ve DNA hasarı araştırılmış KAH'lı hastalarda TAK düzeyleri anlamlı olarak KAH'ı olmayanlara göre düşük bulunmuş ve azalmış TAK seviyesinin DNA hasarı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Buna rağmen Doğru ve ark.nın (176) yaptığı bir çalışmada KAH'lı hastalar ve kontrol grubu arasındaki TAK seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yine Markovics ve ark.nın (177) yaptığı başka bir çalışmada miyokart enfarktüslü hastalarla kontrol grubu arasında bir fark görülmemiştir. Çalışmamızda da etiyolojisi ağırlıklı olarak iskemik olan kalp yetersizliği hastalarında, serum TAK düzeyleri [1,39 (0,93-2,5) mmol/L] kontrol

grubundan [1,41 (0,82-2,5) mmol/L] istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşük saptandı (p=0,847) (Tablo-8). Ayrıca, çalışmamızda kalp yetersizliği etiyolojisi olarak İKMP'li ve DKMP'li hastalarda TAK düzeyi değerlendirildi ve anlamlı fark izlenmedi.

Oksidatif strese katkıda bulunan önemli faktörlerden biri de sigara içimidir. Sigara dumanı, çok sayıda oksidan içermektedir ve bu durum sigaranın neden olduğu birçok olumsuz etkiden sorumlu tutulmaktadır (178). Mahmood ve ark.nın (179) 20 aktif sigara içicisi ve 20 sigara içmeyen kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada TAK ortalaması sigara içenlerde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Mahmood ve ark. (179) bu sonucu sigaranın içinde bulunan çok sayıda serbest radikale ve bunların neden olduğu oksidatif strese bağlamışlardır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında sigara içiciliği açısından benzer oluşları bu faktörün TAK düzeyine etkisini ortadan kaldırmıştır.

Mohn ve ark.nın (180) obez çocuklarda yaptığı çalışmada VKİ ile oksidatif stress düzeyinin doğru orantılı olduğu, 6 ay diyet tedavisi verilen obez çocuklarda VKİ azalması sonucu oksidatif stres düzeyinin azaldığı ve antioksidatif kapasitenin arttığı gözlenmiş, diyet bırakıldıktan 6 ay sonra tekrar bakıldığında düzeylerin eski haline döndüğü görülmüştür. Gutierrez-Lopez ve ark.nın (181) yaptığı çalışmada obez hastalarda oksidatif stresin kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları arasında VKİ açısından benzer oluşları bu faktörün TAK düzeyine etkisini ortadan kaldırmıştır.

Young ve ark.nın (182) yaptığı bir çalışmada kardiak sendrom X'li hastalarda total antioksidan kapasitenin azaldığı, CRP ve monosit kemotaktik protein-1 düzeylerinin arttığı görülmüştür**.** Gür ve ark.nın (183) yaptığı başka bir çalışmada 33 kardiyak sendrom X'li hasta ve 20 sağlıklı olgu serum paraoksonaz, arilesteraz ve total antioksidan kapasite açısından karşılaştırılmıştır. Kardiyak sendrom X'li hastalarda serum paraoksonaz, arilesteraz aktivitesi ve total antioksidan kapasitesinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük, lipit hidroperoksit düzeyleri ise yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda kalp yetmezliği tanı ve değerlendirilmesinde kullanılan pro-BNP düzeyi ile serum TAK düzeyi arasında istatistiksel olarak anlam düzeyine ulaşmayan negatif korelasyon saptandı (r=-0,200) (Tablo-13). Yine çalışmamızda kalp yetmezliği hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş gösteren serum PON1 aktivitesi ile serum TAK düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (r=0,212) (p=0,045) (Tablo-13).

Çalışmamız sol ventrikül sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum PON1 aktivitesinin düştüğünü gösteren bir çalışmadır. Serum PON1 aktivitesi için ROC analizi yapıldığında ROC eğrisinde çizgi altında kalan alanın %74,9 olduğu ve 235,3 U/L PON-1 değeri ‘‘cut off’’ olarak alındığında %80 duyarlılık ve %63,33 özgüllük ile sol ventrikül sistolik kalp yetersizliğini öngördüğü saptandı (p<0,001) (Şekil-10). Özellikle İKMP li hastalarda serum PON1 (“cutoff”, 201,3 U/L) aktivitesinin tanısal açıdan %86,84 gibi yüksek bir duyarlılık oranına sahip olduğu gösterildi.

Kalp yetersizliği hastalarında serum PON1 aktivitesi, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmaktadır. Ayrıca serum PON1 aktivitesi, sol ventrikül EF ile ilişkilidir ve anlamlı olarak pozitif bir korelasyon göstermektedir. Serum PON1 aktivitesinin sistolik kalp yetersizliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiğini gösterdik. Bu nedenle serum PON1 aktivitesinin kalp yetersizliği tanı ve değerlendirilmesinde kullanılabilir bir belirteç olduğunu düşündük.

Çalışmamız tek merkezli, sınırlı sayıda hasta ile ve sınırlı sürede yapılmıştır. Klinik pratikte kullanılabilmesi için çok merkezli ve toplum kökenli çalışmalara ihtiyaç vardır. Seçilen hastalar çoğunlukla semptomları belirgin olup, asemptomatik veya sınırda semptomları olan hastalarda PON1 aktivitesi değerlendirilmemiştir. Serum PON1 aktivitesinin maliyet analizinin yapılıp klinikte hangi hasta gruplarında ve kalp yetersizliğinin hangi durumlarında kullanılması gerektiği ve bununla ilgili günlük hasta pratiğinde gerekli kılavuzların belirlenmesi gerekmektedir. Serum PON1 aktivitesinin ölçümü, kalp yetersizliği hastalarının mortalite ve morbidite öngördürücüsü olabilir; ancak çalışmamızda mortalite ve morbidite değerlendirilmesi

yapılmadı. Bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda serum PON1 aktivitesinin azaldığını ayrıca serum PON1 aktivitesinin serum pro BNP düzeyleri ile negatif korelasyonu olduğunu göstermiştir. Sol ventrikül sistolik kalp yetmezliğini öngörmede PON1'in "cut off" değeri 235,3 U/L olarak saptanmıştır. Serum PON1 aktivitesinin sistolik kalp yetmezliği olan hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllük ile saptayabildiği pro-BNP ile karşılaştırılarak gösterilmiştir. Ayrıca DKMP'li hastalara göre İKMP'li hastalarda serum PON1 aktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük olduğu izlenmiştir. Ancak serum PON1 çok fonksiyonlu bir glikoprotein olması nedeniyle birçok faktörden etkilenmektedir. Bu nedenle serum PON1 aktivitesi ile kalp yetersizliğini değerlendirmek için hasta gruplarının iyi irdelendiği ve örneklem sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ACC/AHA 2013 guideline fort the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of American College of Cardiology 2012;62:147-239
2. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin1. Eur Heart J 1999;20:1799-807.
3. Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ, Fonarow GC, Carlinez CJ, Castellani LW. Mildly oxidised LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. J Clin Invest 1997;99:2005- 19.
4. Singh S, Venkatesh S, Verma JS, et al. Paraoxonase (PON1) activity in North west Indian Punjabis with coronary artery disease. Indian J Med Res 2007;125:783-7.
5. Jayakumari N, Thejaseebai G. High prevalence of low serum paraoxonase1 in subjects with coronary artery disease. J Clin Biochem Nutr 2009;45(3):278- 84.
6. Kabaroğlu C, Mutaf I, Boydak B, et al. Association between serum paraoxonase activity and oxidative stress in acute coronary syndromes. Acta Cardiol 2004;59:606-11.
7. Şentürk T, Sarandöl E, Güllülü S, et al. Association between paraoxonase 1 activity and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. Acta Cardiol 2008 ;63(3):361-7.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). European Heart Journal 2008;29:2388-442.
9. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation 2001;104:2996-3007.
10. Houser SR, Margulies KB. Is depressed myocyte contractility centrally involved in heart failure? Circ Res 2003;92:350-8.

11. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. Lancet 1997;350:829-33.
12. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977-82.
13. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. Arch Intern Med 1999;159:29-34.
14. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. Eur J Heart Fail 2001;3:315-22.
15. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. Heart 2000;83:505-10.
16. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. Eur J Heart Fail 2002;4:361-71.
17. Le Jemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. Hurst's The Heart 9th ed, Mc Graw-Hill, New York 1998, 745-81.
18. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. In: Braunwald E, ed. High-output failure; pulmonary edema' in heart disease. Philadelphia: WB Saunders 2001; 534-61.
19. Katz AM. Cardiomyopathy of overload: A major determinant of prognosis in congestive heart failure. N Engl J Med 1990;322:100-10.
20. Baig K, Mahon N, McKenna WJ, et al. The pathophysiology of advanced heart failure. Am Heart J 1998;135:216-30.
21. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. Am Heart J 1990;120:1538-40
22. Braunwald E. Congestive Heart Failure: a half century perspective. Euro Heart J 2001;22:825-36
23. Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Webwe KT. Cardiac myocytenecrosis induced by angiotensin II. Circ Res 1991;69:1185-95
24. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. Circulation 1992;85:790-804.
25. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. Circulation 1992;85:1374-9.
26. Drexler H,Coats AJ. Explaining fatique in congestive heart failure. Annu Rev Med 1996;47:241-56.
27. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failling human heart: breaking the tie that binds. Circulation 1998;98:1699-702.
28. Schrier RW, Abraham WT. hormones and hemodynamics in heart failure. N Eng J Med 1999:341-577
29. Mulieri LA, Hasenfuss G, Leavitt BJ, Allen PD, Alpert NR. Altered myokardial force-frequency relation in human heart failure. Circulation 1992;85:1743-50.

30. Francis GS. Changing the remodeling process in heart failure: basic mechanisms and laboratory results. Curr Opin Cardiol 1998;13:156-61.
31. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation 1994;90:644-5.
32. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches. J Card Fail 1999;5:357-82.
33. The Criteria Committee of the New York Heart Association, Inc. Disease of the heart and blood vessels, nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston: Little Brown; 1964.
34. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double- blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. Am Heart J 1992;124:1017-25.
35. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:1245-55.
36. Micheal MG, Wilson SC, Eugene Braunwald. Clinical Aspects of Heart Failure; Pulmonary Edema, High-Output Failure Heart Disease A Textbook of Cardiovasculer Medicine 7th edition.
37. Lok CE, Morgan CD, Ranganathan N. The accuracy and interobserver agreement in detecting the 'gallop sounds' by cardiac auscultation. Chest 1998;114:1283-8.
38. Mattleman SJ, Hakki AH, Iskandrian AS, et al. Reliability of bedside evaluation in determining left ventricular function: correlation with left ventricular ejection fraction determined by radionuclide ventriculography. J Am Coll Cardiol 1983;1:417-20.
39. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, et al. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. Am J Cardiol 1995;75:220-3.
40. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, et al. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1995;75:460-4.
41. Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, et al. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. BMJ 1997;314:936-40.
42. Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenlephrine-infused conscious rats. Endocrinology 1994;134:2505-15.
43. Kisch B. Electron microscopy of the capillary wall. Exp Med Surg 1956;14:113-21.
44. Lee Im, Rexrode KM, Cook NR, et al. Physical activity and coronary heart disease in women. Jama 2001;285:1447-54.

45. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombotic leading to infarct on and of sudden death. Autopsy evidence of recurrens mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vazoocclusion. Circulation 1985;71: 699-708.
46. İliçin G, Ünal S, Biberoylu K, ve ark. Temel İç Hastalıklar: In: Özata M. Hiperlipoproteinemiler. Güneş Kitabevi, 1996;1500-9.
47. Rosenberg L, Miller DR, Kaufman DW, et al. Myocardial infarction in women under 50 years of age. Jama 1983;250:2801-6.
48. Jonas M.A, Qates J.A, Ockene J.K, et al. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. Circulation 1992; 86:1664-9.
49. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Circulation 1990;82:1724-9.
50. Saffe A.S, Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in cardiology, Ed; Crawford Mh, Dimarco Jp, Mosby, London; 2001:137-8.
51. Unstable Angina and Non ST Elevation Myocardial İnfarction: ACC/AHA 2002. Guideline Update for Management Of Patient With JACC 2002;40:366-74.
52. Mc Cullough PA, Omland T, Maisel AS. B-Type Natriuretic Peptides: A Diagnostic Breakthrough For Clinicians. Rev Cardiovasc Med 2003;4:72-80.
53. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;38:436-42.
54. Murdock DR, McDonagh TA, Byrne J, et al. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. Am Heart J 1999;138:1126-32.
55. Otterstad JE, Froeland G, Sutton STM, et al. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. Eur Heart J 1997;18:507-13.
56. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. J Am Soc Echocardiogr 2000;13:343-52.
57. Working Group on cardiac rehabilitation and exercise physiology and Working Group on heart failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. Eur Heart J 2001;22:37-45.
58. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J 1985;132:919-23.

59. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. J Cardiovasc Magn Reson 2004;6:727-65.
60. Cleland JC, Pennell DJ, Ray SG Coats AJ, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial. Lancet 2003;362:14-21.
61. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007;28:3076-93.
62. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, et al. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. Eur J Heart Fail 2003;5:363-70.
63. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. Lancet 2005;366:2005-11.
64. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;37:1677-82.
65. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. N Engl J Med 2003;348:1322-32.
66. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115-40.
67. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
68. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol 2002;82:149-58.
69. Bayram M, De Luca L, Massie MB, et al. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:47-58.
70. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003;41:997-1003.
71. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M,et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. JAMA 2007;297:1883-91.
72. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J 2004;148:157-64.

73. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med 2002;347:1397-402.
74. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med. 2001; 345:1490-3.
75. Eichhorn EJ. Prognosis determination in heart failure**.** Am J Med 2001;110:14-36.
76. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. J Am Coll Cardiol 1992;20:301-6.
77. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. Circulation 1997;96:509-16.
78. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:473-80.
79. La Du BN, Adkins S, Kuo CL, et al. Studies on human serum paraoxonase/arylesterase. Chem Biol Interact. 1993;87:25-34.
80. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et all. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins.Curr Opin Lipidol 1996;7(2):69-76.
81. Nevin DN, Zambon A, Furlong CE, et al. Paraoxonase genotypes, lipoprotein lipase activity, and HDL. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1996;16 (10):1243-9.
82. Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, et al. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical, and linkage studies. Am J Hum Genet 1983; 35(3):393-408.
83. Mazur A. An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophospates. J Biol Chem 1946;164:271-89.
84. Aldridge WN. Serum esterases. II. An enzyme hydrolysing diethyl pnitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera. Biochem J 1953;53: 7-24.
85. Uriel J. Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar.I. Application to the study of esterases of normal human serum. Ann Inst Pasteur (Paris) 1961;101:104-19.
86. Mackness MI, Halam SD. The Seperatıon Of Sheep And Human Serum “A-Esterase Actıvıty İnto The Lipoprotein Fraction By Ultracentrifugation. Comp Biochem Physiol B 1985; 82:675-77.
87. Mackness MI, Walker CH. Multiple Forms Of Sheep Serum A Esterase Activity Associated With The High-Density Lipoprotein. Biochem J 1988; 250:539-45.

88. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Lett 1991;286:152-4.
89. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised Trial Of Cholesterol Lowering in 4444 Patient With Coronary Heart Disease. Lancet 1994;344:1383-9.
90. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of amultigene family. Genomics 1996;33:498–507.
91. Deakin S, James RW. Genetic and Enviromental factors modulating serum consentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-I. Clinical Science 2004;107:435-47
92. Heinecke JW, Lusis AJ. Paraoxonase-Gene Polymorphisms Associated with Coronary Heart Disease: Support for the Oxidative Damage Hypothesis? Am J Hum Genet 1998;62:20-4.
93. Schmidt H., Schmidt, R. PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. Stroke 1998;29:2043–8
94. Serrato M, Marian AJ. A variant of the human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. J Clin Invest 1995;96:3005-8
95. Aviram M. Does paraoxonase play a role in susceptibility to cardiovascular disease? Mol Med Tod 1999;5:381-6.
96. Başkol G, Köse G. Paraoksonaz: Biyokimyasal özellikleri, fonksiyonları ve klinik önemi. Erciyes Tıp Dergisi Biol. 2004;11: 412-9.
97. Harel M, Aharoni A, Gaidukov L, et al. Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. Nat.Struct.Mol. 200411(5):412-9.
98. Cao H. Paraoxonase protection of LDL against peroxidation. J Lipid Res 1999;40:133-9.
99. Mackness B. Effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms. Febs Letter 1998:423;57-60.
100. Billecke S, Draganov D, Counsell R, et al .Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. Drug Metab Dispos 2000; 28:1335–42.
101. Ekmekçi Ö, Donma O, Ekmekçi H. Paraoksonaz. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2004:35.
102. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, et al. Paraoxonase Active Site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1617-24.
103. Shih DM, Xia YR, Wang YP, et al. Combined serum paraoxonase knockout/ apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. J Biol Chem 2000;275:17527–35.
104. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. Circulation 1995;91:2488–96

105. Aviram M, Rosenblat M, Billicke S, et al. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. Free Radic Biol Med 1999;26:892–904.
106. Rozenberg O, Rosenblat M, Coelman R, et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stres: studies in PON1-knockout mice. Free Radic Biol Med 2003;34:774-84.
107. Aviram M, Rosenbalt M. Paraoxonases and cardiovascular diseases: pharmacological and nutritional influences. Curr Opin Lipidol 2005;16:393-9
108. Suehiro T, Nakanchi Y, Yammamoto M, et al. Paraoxonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease. Br J Pharmacol 1996;57:69-73.
109. Antikainen M, Mutomaki S, Syvanne M, et al. The Gln Arg 191 polymorphism of human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. J Clin Invest 1996;98:883-5.
110. Mukamal KJ, Pai JK, Jensen MK, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction in women and men. Circ J 2009;73(7):1302-7.
111. Rios DL, D'Onofrio LO, Cerqueira CC, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in angiographically assessed coronary artery disease: evidence for gender interaction among Brazilians. Clin Chem Lab Med 2007;45:874-8.
112. Sanghera DK, Saha N, Aston CE, Kamboh MI. Genetic polymorphism of paraoxonase and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:1067-73.
113. Ruiz J, Blanche H, James RW, et al. Gln-Arg 192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. Lancet 1995;346(8979):869-72.
114. Kaman D, İlhan N, Metin K, Akbulut M, Üstündağ B. A preliminary study of human paraoxonase and PON1 L/M55-PON1 Q/R192 polymorphisms in Turkish patients with coronary artery disease. Cell Biochem Funct 2009;27:88-92.
115. Aynacıoğlu AS, Kepekçi Y. The human paraoxonase Gln-Arg 192(Q/R)polymorphism in Turkish patients with coronary artery disease. Int J Cardiol 2000; 12:33-7.
116. Wheeler JG, Keavney BD, Watkins H, Collins R, Danesh J. Four paraoxonase gene polymorphism in 11212 cases of coronary heart diseases and 12786 controls: meta-analysis of 43 studies. Lancet 2004;363(9410):689-95.
117. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease curiosity, cause, or consequence? Lancet 1994; 344: 721-5.
118. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, et al. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. J Clin Pathol 2001;54:356–61.
119. Stevenson LW. Inotropic therapy for heart failure. N Eng J Med 1998;339:1948-50.

120. Strömberg A, Martensson J. Gender differences in patients with heart failure. Eur J Cardiovasc Nurs 2003;2:7-18.
121. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. Arch Intern Med 2001;161(7):996-1002.
122. Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. Am J Cardiol 2003;91:2-8.
123. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, et al. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2003;90:303-8.
124. Kalra PR, Collier T, Cowie MR, et al. Haemoglobin concentration and prognosis in new cases of heart failure. Lancet 2003;362:211-2.
125. Yi-Da Tang, Stuart D. Katz. Anemia in Chronic Heart Failure: Prevalence, Etiology, Clinical Correlates and Treatment Options. Circulation 2006;113:2454-61.
126. Leier CV, Dei Cas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: Hyponatremia; hypokalemia, and hypomagnesemia. Am Heart J 1994;128:564-70.
127. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al for the SOLVD Investigators. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: A report from the registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol 1994;23:1410-30.
128. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol 2004;29:707-69.
129. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1978-84.
130. Maisel A. B type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. Cardiol Clinics 2001;19:557-71.
131. Kaan J, Hope J, Garcia A, et al. A rapid bedside test for brain natriuretic peptide accurately predicts cardiac function in patients referred for echocardiography. J Am Coll Cardiol 2000;135:419.
132. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal 2012;33:1787–847
133. Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects. Diabetes Care. Letters 2006;29:468.
134. Cole TB, Jampsa RL, Walter BJ, et al. Expression of human paraoxonase (PON1) during development. Pharmacogenetics 2003;13:1-8.
135. Heijmans BT, Westendorp RGJ, Lagaay AM, Knook DL, Kluft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. Atherosclerosis 2000; 149:91-7.

136. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoproteincholesterol. Am J Cardiol. 1998;82:13-21.
137. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian coppertransporter Ctr 1 in copper homeostasiss and embryonic development. Proc Natl Acad Sci 2001;98:6842-47.
138. Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. New England J Med 1989; 320:915-24.
139. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. J Clin Invest 1998; 101: 1581-90.
140. Wilkins GM, Leae DS. The effect of free radical scavenger on the oxidation of lowdensity lipoproteins by macrophages. Biochim Biophys Acta 1994;1215:250-25.
141. Harel M, Brumshtein B, Meged R, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. Arh Hig Rada Toksikol 2007;58(3):347-53.
142. Marit Granér, Richard W. James JK, et al. Association of Paraoxonase-1 Activity and Concentration With Angiographic Severity and Extent of Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol 2006;47(12):2429-35.
143. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:330-5.
144. Paolisso G, Tagliamonta MR, Rizzo MR, Giugliano D. Advancing age and insulin resistance: new facts for an ancient history. Eur J Clin Invest 1999;29(9):758-69.
145. Garin MC, Kalix B, Morabia A, et al. Small, dense lipoprotein particles and reduced paraoxonase-1 in patients with the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(4):2264-9.
146. Senti M, Tomas M, Fito M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(11):5422-6.
147. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, et al. Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. J Clin Endocrinol Metabol 2005;90(3):1728-33.
148. Connelly PW, Zinman B, Maguire GF, et al. Association of the novel cardiovascular risk factors paraoxonase 1 and cystatin C in type 2 diabetes. J Lipid res 2009;50(6):1216-22.
149. Schiavon R, De Fanti E, Giavarina D, Biasioli S, Cavalcanti D, Guidi G. Serum paraoxonase activity is decreased in uremic patients. Clin Chim Acta 1996;247:71-80.
150. Zwolińska D, Grzeszczak W, Kiliś-Pstrusińska K, Szprynger K, Szczepańska M, Lipid peroxidation and antioxidant enzymes in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol. 2004;19:825–948.
151. Chen X, Wu Y, Liu L, et al. Relationship between high density lipoprotein antioxidant activity and carotid intima media thickness in patients with essential hypertension. Clin Exp Hypertens 2010;32:13-20.
152. Yıldız A, Gür M, Demirbağ R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in untreated dipper and non-dipper hypertensive patients. Clin Biochem 2008;41:779-84.

153. Ribas V, Sanchez-Quesada JL, Anton R, et al. Human apolipoprotein A-II enrichement displaces paraoxonase from HDL and impairs its antioxidant properties. Circ Res 2004;95:789-97.
154. Watson AD, Berliner J A, Rama S Y, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995;96:2882-91
155. Senti M, Tomas M, Anglada R, et al. Inter-relationship of smoking, paraoxonase activity, and leisure time physical activity:a population based study. Eur J Int Med 2003;14:178-84.
156. Mouhamed DH, Ezzaher A, Araoud M, et al. Paraoxonase 1(PON1) activity and lipid parameters in Tunusian smokers. Ann Biol Clin 2010;68;143-7.
157. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking is associated with reduced serum paraoxonase activity and concentration in patients with coronary artery disease. Circulation 2000;101:2252-7.
158. Nishio E, Watanabe Y. Cigarette smoke extracts inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. Biochem Biophys Res Comm 1997;236:289-93.
159. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993;87(6):17-23.
160. Tang W.H.W, Wu Y, Mann S, et al. Diminished Antioxidant Activity of High-Density Lipoprotein–Associated Proteins in Systolic Heart Failure. Circ Heart Fail. 2011;4:59-64.
161. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. Am J Pathol 1996;148(1): 291-300.
162. 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(4):856-61.
163. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. Circulation 1979;60(3): 547-55.
164. Baumer AT, Flesch M, Wang X, et al. Antioxidative enzymes in human hearts with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2000;32(1):121-30.
165. Dieterich S, Bieligk U, Beulich K, Hasenfuss G, Prestle J. Gene expression of antioxidative enzymes in the human heart: increased expression of catalase in the end-stage failing heart. Circulation 2000;101(1):33-9.
166. Siwik DA, Tzortzis JD, Pimental DR, et al. Inhibition of copper-zinc superoxide dismutase induces cell growth, hypertrophic phenotype, and apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes in vitro. Circ Res 1999;85(2):147-53.

167. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O, et al. The relationship between potency of oxidative stress and severity of dilated cardiomyopathy. Can J Cardiol 2005;21:851–5.
168. Hirata Y, Yamamoto E, Tokitsu T, et al. Reactive oxidative metabolites are associated with the severity of heart failure and predict future cardiovascular events in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, Int J Cardiol 2015;20;179:305-8.
169. Kim JB, Hama S, Hough G, et al. Heart Failure is Associated With Impaired Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of High-Density Lipoproteins Am J Cardiol 2013 1;112(11):1770-7
170. Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2002;39:957-62.
171. Tang WH, Wu Y, Mann S, et al. Diminished antioxidant activity of high-density lipoprotein associated proteins in systolic heart failure. Circ Heart Fail 2011;4:59-64.
172. Nojiri S, Daida H, Mokuno H, et al. Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men. Jpn Heart J 2001;42(6):677-90.
173. Gur M, Aslan M, Yildiz A, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. Eur J Clin Invest 2006;36(11):779-87
174. Surekha RH, Srikanth BB, Jharna P, et al. Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction. Singapore Med J 2007;48(2):137-42.
175. Demirbag R, Yilmaz R, Gur M, et al. Lymphocyte DNA damage in patients with acute coronary syndrome and its relationship with severity of acute coronary syndrome. Mutat Res 2005 15;578(1-2):298-307.
176. Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Bulur H, et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. Clin Biochem 1999;32(8):671-2.
177. Markovic S, Dordevic J, Majkic-Singh N, et al. The importance of antioxidant enzyme and total antioxidant status of patients with acute myocardial infarction on thrombolytic therapy. Clin Lab 2000;46(9-10):495-9.
178. Marangon K, Herbeth B, Lecomte E, et al. Diet, antioxidant status, and smoking habits in french men. Am J Clin Nutr 1998;67:231-9.
179. Mahmood I, Abdulla KS, Othman SH. The total antioxidant status in cigarette smoking individuals. The Medıcal Journal of Basrah Unıversıty 2007;25(1):46–50.
180. Mohn A, Catino M, Capanna R, et al. Increased oxidative stress in prepubertal severely obese children: Effect of a dietary restriction-weight loss program. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:2653–8.
181. Gutierrez-Lopez L, Garcia-Sanchez JR, Rincon-Viquez Mde J. et al. Hypocaloric diet and regular moderate aerobic exercise is an effective strategy to reduce anthropometric parameters and oxidative stress in obese patients. Obes Facts 2012;5:12-22.
182. Young KO, Rojin P, Min SH, at al. Are Low Total Serum Antioxidant Status and Elevated Levels of C-Reactive Protein and Monocyte

Chemotactic Protein-1 Associated With Cardiac Syndrome X? Circ J 2005;69:1212–7.
183. Gur M, Yildiz A, Demirbag R, et al. Paraoxonase and arylesterase activities in patients with cardiac syndrome X, and their relationship with oxidative stress markers. Coron Artery Dis 2007;18(2):89-95.

KISALTMALAR

ACC/AHA: American College of Cardiology/ American Heart Association
ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF: Atriyal Fibrilasyon
ANP: Atriyal Natriüretik Peptid
ARB: Anjiyotensin II Reseptör Blokerleri
ASA: Asetil Salisilik Asit
AT1: Anjiyotensin 1
AVP: Arjinin Vazopressin
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
BNP: B tipi Natriüretik Peptid
KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri
CAT:Serum Katalaz Aktivitesi
CNP: C tipi Natriüretik Peptid
CRP: C-Reaktif Protein
DH: Dipper Hipertansiyon
DKMP: Dilate Kardiyomiyopati
DM: Diyabetes Mellitus
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği
FK: Fonksiyonel Kapasite
GFR: Glomerular Filtrasyon Hızı
Hb: Hemoglobin
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT: Hipertansiyon
ICD: İnternal Kardiyak Defibrilatör
IL-1β: İnterlökin 1Beta
IVSD: İnterventriküler Septum Kalınlığı
İKMP: İskemik Kardiyomiyopati

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KY: Kalp Yetersizliği

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LVEDD: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVESD: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

MDRD: Modification Diet of Renal Disease

METS: Metabolik Equivalents

MR: Manyetik Rezonans

Na: Sodyum

NDH:Non Dipper Hipertansiyon

NO: Nitrik Oksit

NYHA: New York Heart Association, New York Kalp Birliği

PWT: Posteriyor Duvar Kalınlığı

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

S3: Üçüncü Kalp Sesi

S4: Dördüncü Kalp Sesi

SKB: Sistolik Kan Basıncı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; başta tez danışmanım Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK olmak üzere Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. N.Sümeyye GÜLLÜLÜ Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Prof. Dr. İbrahim BARAN, Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ ve Uzm.Dr. Saim SAĞ'a

Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Rıdvan ALİ nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma;

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ nezdinde tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma;

Serum paraoksonaz 1 ve total antioksidan kapasite düzeylerinin çalışılması için bana her türlü kolaylığı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Emre SARANDÖL'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışan tüm değerli Kardiyoloji çalışanlarına;

Yaşamım boyunca verdikleri sonsuz destek ve fedakârlıklarıyla beni bu noktaya getiren sevgili Annem, Babam ve kardeşlerime;

Eşim Dr. Sümeyra GÜNGÖREN'e en içten duygularla teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD: Fatih GÜNGÖREN
ADRES: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa
DOĞUM TARİHİ: 20 Şubat 1984
DOĞUM YERİ: ADANA
MEDENİ HALİ: Evli
e-mail: fatih.gungoren@hotmail.com
YABANCI DİLİ: İngilizce
ÖĞRENİM DURUMU
İLKÖĞRENİM: Karacaoğlan İlkokulu
ORTAÖĞRENİM: Meryem Abdurrahim Gizer İlköğretim Okulu
LİSE: Seyhan Rotary Anadolu Lisesi
Mezun Olunan Fakülte: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
2010 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.