

1309



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**DİLATE KARDİYOMİYOPATİLİ HASTA
GRUPLARINDA İDRAR İZOPROSTAN F2- α
DÜZEYİNİN FONKSİYONEL KAPASİTE VE SOL
VENTRİKÜL SİSTOLİK VE DİYASTOLİK
FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umuttan DOĞAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Selim YALÇINKAYA

"Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2004

TEŐEKKÜR

Uzmanlık tezimin gercekleŐmesindeki desteğinden dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı BaŐkanı Sayın Prof. Dr. Selim Yalçınkaya'ya ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen tüm hocalarıma teŐekkür ederim.

Ayrıca biyokimyasal analizlerin gercekleŐmesi ve değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Tomris Özben ve ArŐ. Gör. Evrim Dursun'a, verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı ArŐ. Gör. Özgür Tosun'a teŐekkür ederim.

Antalya, 2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGE VE KISALTMALAR	v-vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-3
2. GENEL BİLGİLER	4-31
2.1 Kardiyomiyopatiler	4-6
2.1.1 Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması	4
2.1.2 İdiyopatik dilate kardiyomiyopati	4-5
2.1.3 İskemik kardiyomiyopati	6
2.2 Oksidatif stres	7-13
2.2.1 Tanım	7
2.2.2 Oksidatif stres ve kalp yetersizliği	7-11
2.2.3 Oksidatif stres ve kalp yetersizliği ile ilgili klinik çalışmalar	11-13
2.3 İzoprostan-F2 α	13-19
2.4 Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan diğer yöntemler	20-24
2.5 Kalp yetersizliği anketi	25
2.6 Altı dakika yürüyüş testi	25-31

	<u>Sayfa No</u>
3. MATERYAL VE METOD	32-35
3.1 Hastalar	32-33
3.2 Muayene ve laboratuvar analizleri	33-34
3.3 İstatistiksel analiz	35
4. BULGULAR	36-45
4.1 Demografik özellikler	36-38
4.2 6-dakika yürüyüş testi sonuçları	38
4.3 Kalp yetersizliği anketi	40
4.4 E/Ea	40-41
4.5 İzoprostan-F2 α idrar düzeyleri	41-42
4.6. Anket skoru-6-dakika yürüyüş testi ilişkisi	42-43
4.7 Ekokardiyografik ölçümlerin 6-dakika yürüyüş testi ile ilişkisi	43-45
4.7.1 Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve E/Ea oranı ile 6- DYT ilişkisi	43-45
4.8 İzoprostan-6-DYT ilişkisi	45
5. TARTIŞMA	46-51
6. SONUÇ	52
ÖZET	53
KAYNAKLAR	54-65
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE:	Anjiyotensin konverting enzim
Ark:	arkadaşları
6-DYT:	6-dakika yürüyüş testi
βar:	Beta adrenerjik reseptör
Bkz.	Bakınız
cc:	santimetre küp
DDC:	Dietil-tiyokarbamik asit
DM:	Diyabetes mellitus
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
GK:	Gaz kromatografisi
GPx:	Glutatyon peroksidaz
GSH:	Redükte glutatyon
GSSG:	Okside glutatyon
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
I ⁻ :	iyodür
I ₂ :	iyodit
IU:	International unit(Uluslararası birim)
İKMP:	İskemik kardiyomiyopati
İODKMP:	İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati
İzoP:	İzoprostan

KMP:	Kardiyomiyopati
KO:	Ksantin oksidaz
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KS:	Kütle spektrometrisi
MDA:	Malonil Dialdehit
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentaz
NYHA:	New York Heart Association
O ₂ :	Süperoksit
örn:	örneğin
PG:	Prostaglandin
ROT:	Reaktif Oksijen Türleri
SOD :	Süperoksit dismutaz
VKI:	Vücut kitle indeksi
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
8-izo-PGF ₂ α:	8-izoprostan-F ₂ α

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1 İzoprostanların sınıflandırılması	22
Şekil 2.2 Eikozanoidlerin enzimatik ve serbest radikal aracılı oksidasyonu	23
Şekil 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının 6-DYT Sonuçları	39
Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarının kalp yetersizliği anketi skorları	40
Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının E/Ea Sonuçları	41
Şekil 4.4 Hasta ve kontrol gruplarının İzoprostan-F2- α İdrar Düzeyleri	42
Şekil 4.5 Anket skoru-6-DYT	43
Şekil 4.6 Sol ventrikül EF-6-DYT (Grup I , Grup II)	44
Şekil 4.7 Sol ventrikül EF-6-DYT (Grup I + II)	44
Şekil 4.8 E/Ea – 6-DYT ve SV kitlesi- 6-DYT ilişkisi (Grup I+II)	45
Şekil 4.9 İzopF2 α - 6-DYT ilişkisi (Grup II, Grup I+II)	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1	Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında çeşitli patolojik durumlarda izoprostan-F2- α düzeyleri	24
Tablo 2.2	Sağlıklı erişkinlerde 6-Dakika Yürüyüş testi için referans denklemler	30
Tablo 4.1	Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri -1-	36
Tablo 4.2	Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri -2-	37
Tablo 4.3	Hasta gruplarında atriyal fibrilasyon varlığı	37
Tablo 4.4	Hasta gruplarında ilaç kullanımı	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi tanı ve tedavi yöntemlerindeki baş döndürücü gelişmelere rağmen, kalp yetersizliği günümüzde de tüm dünyada en başta gelen ölüm nedenlerinden birisidir.

İlk zamanlarda, kalp yetersizliği tedavisinin temelini hemodinamik bozuklukla mücadele oluşturmuştur. Konu ile ilgili deneyimler arttıkça, bu hastalık grubunun sadece hemodinamik değil; biyokimyasal, nörohormonal, inflamatuvar ve immün bir dizi olaylar zincirinin ortak paydası olduğu ortaya çıkmıştır.

Kalp yetersizliğinin olası patofizyolojik mekanizmaları ile ilgili her hipotez, yeni bir tedavi stratejisinin geliştirilmesine neden olmaktadır. Yeni tedavi şekillerinin klinik çalışmalar ile denenmesi de, bu hipotezlerin doğruluğunun test edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca, kullanımları sırasında, ilaçların beklenenden farklı etkilerinin gözlenmesi, başka patofizyolojik mekanizmaların keşfedilmesine de yol açmaktadır.

Kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda rol alan olaylardan birisi de oksidatif strestir. 1969 yılında McCord ve Fridovich süperoksit dismutazı (SOD) tanımlayarak bu konudaki ilk adımı atmışlardır. SOD, süperoksit radikallerinin hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürülerek ortamdan uzaklaştırılmasını katalizleyen bir enzimdir (1). Oksidatif stres mekanizmalarını anlamak ve zararlı etkilerini önlemek için gösterilen çaba o denli yoğun olmuştur ki, son 20 yılda konuyla ilgili yapılan çalışmalar 100.000 sayfayı geçmiştir.

Oksidatif stres, artmış oksidan metabolitlerin biyolojik dokuya verdiği her türlü toksik etkiye verilen ortak bir isimdir. Bu durum fizyolojik ya da patolojik süreçler sonrasında ortamda aşırı oksidatif madde birikimi sonucunda oluşur. Hücresel korunma mekanizmalarındaki göreceli yetersizlik ise hasarlanmayı artırır (2).

İskemik ve iskemik kökenli olmayan kalp yetersizliğinde oksidatif stresin arttığı bilinmektedir (2,55). Ayrıca dekompanse kalp yetersizliği kliniği ile hastaneye başvuran hastalarda tedavi sonrası klinik düzelme ile doğru

orantılı olarak oksidatif stres parametrelerinde azalma görülmektedir (50). Kalp yetersizliği nedeniyle hospitalize edilen hastalarda başvuru sırasında ölçülen oksidatif stres parametreleri ile prognoz arasında ilişki olabileceğine dair uzman görüşleri mevcuttur. Kesin yargıya varabilmek için ise kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır. Prognoz çalışmalarının sağlıklı olabilmesi için, bunların öncesinde oksidatif stres parametrelerinin yüksek olduğu hasta gruplarının profillerinin net olarak bilinmesi de diğer bir önemli noktadır.

Kalp yetersizliğinde oksidatif stresin rolü ile ilgili çalışmalarda hastaların klinik değerlendirmesi genellikle "New York Heart Association" (NYHA) Sınıflaması'nın belirtilmesi ve ekokardiyografi ile yapılan sistolik fonksiyon ölçümünden ibarettir. Özellikle ayaktan takip edilmekte olan iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopatili hasta gruplarının fonksiyonel kapasitesini, yaşam kalitesini ve ekokardiyografik ölçümlerini oksidatif stres parametreleri ile birlikte değerlendiren bir çalışma henüz yoktur.

Bu amaçla iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopatili hastalar ve sağlıklı erişkinlerden oluşan 3 ayrı grupta oksidatif stresin egzersiz kapasitesi ile ilişkisini sorgulayan bir araştırma planlanmıştır.

Böbrek ve karaciğer yetersizliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, infeksiyon, kronik inflamatuvar hastalıklar ve "malignensiler" dışlama kriterleri arasındadır.

Hastaların kalp yetersizliğine bağlı yaşam standardı "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire" anketinden modifiye edilen bir sorgulama sistemi ile kaydedilmiştir. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrası EKO ile sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ile ilgili bazı parametreler ölçülmüştür.

M-mod yöntemi ile sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum diyastol sonu çapı, posterior duvar diyastol sonu çapı ve sol ventrikül kitlesi; Simpson yöntemi ile de sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sol ventrikül sistol sonu hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplanmıştır.

İdrar örnekleri de alındıktan sonra hastalara 6 dakika yürüyüş testi uygulanmıştır. Egzersiz testi olarak 6-dakika yürüyüş testinin seçilmesinin nedeni, bu testin hastanın günlük aktivite gücünü daha iyi yansıtması, yani "gerçek dünyadaki" fonksiyonel kapasitesinin iyi bir ölçütü olmasıdır. Bu testin doğruluğu ve prognostik önemi pek çok klinik çalışma ile kanıtlanmıştır.

İdrar numuneleri her 1 ml'ye 10 µg indometazin ile muamele edildikten sonra -20 C⁰lik soğutucularda saklanmak üzere kaldırılmıştır. Daha sonra bu numunelerde oksidatif stresin güvenilir bir göstergesi olduğu kanıtlanmış olan izoprostan F2-α düzeyleri ölçülmüştür.

Çalışmamızda sorgulama ve yürüyüş testi ile belirlenen fonksiyonel kapasite ile bir oksidatif stres parametresi olan izoprostan F2-α düzeylerinin korelasyonu test edilmiştir.

Oksidatif stres son yıllarda üzerinde yoğunlaşılın ve miyokard dokusunun performansı üzerine direkt etkisi olduğu düşünölen fizyopatolojik mekanizmalardan birisidir. Fakat kalp yetersizliği olan hastalarda tanı, tedavi ve takip sırasında klinik durumu belirleyici bir prognostik faktör olup olamayacağı ve kullanılabilirliği hakkında net bilgi henüz yoktur.

Çalışmamızda güvenilir ve duyarlı bir oksidatif stres parametresi olan izoprostan-F2α'nın bir klinik belirteç olarak kullanılabileceği hipotezi test edilmiştir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventriköl ejeksiyon fraksiyonu sağkalım bakımından bağımsız bir prognostik faktör olmasına rağmen, hastanın fonksiyonel kapasitesi ile her zaman direkt korelasyon göstermemektedir. Bu çalışmada hastaların 6-dakika yürüyüş testi ile belirlenen fonksiyonel kapasitesi ve Minnesota Kalp Yetersizliği Anketi ile belirlenen hayat standartları ile idrarda bakılan izoprostan F2-α düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyomiyopatiler:

Kardiyolojide bir grup hastalık, en önemli özelliklerinin kalp kası tutulumu olmasıyla diğer kardiyak hastalıklardan ayrılır. Hipertansiyon, iskemi, organik kapak tutulumu, perikard hastalıkları ve konjenital nedenlerden bağımsız olarak meydana gelen bu hastalıklar grubuna "kardiyomiyopatiler" adı verilmiştir. Her ne kadar kardiyomiyopati (KMP) tanısı için yukarıda bahsedilen etyolojik faktörlerin dışlanması gerekiyorsa da çoğu zaman klinik ve hemodinamik başvuru şekli KMP tanısını kuvvetle düşündürmeye yeter. Tanısal tekniklerdeki gelişmeler de göz önüne alındığında bir morbidite ve mortalite faktörü olarak KMPler gün geçtikçe daha önemli bir fenomen halini almaktadır.

Günümüze dek kardiyomiyopatiler ile ilgili pek çok sınıflama yapılmıştır. Bunlardan en çok kabul göreni "1995-WHO/I.S.F.C.T. Sınıflaması"dır (3).

2.1.1. Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması: (1995-WHO/I.S.F.C.T.)

Dilate kardiyomiyopati,
Hipertrofik kardiyomiyopati,
Restriktif kardiyomiyopati,
Aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi,
Sınıflanamayan kardiyomiyopatiler,
Özgün kardiyomiyopatiler (İskemik, valvüler, hipertansif, inflamatuvar, metabolik KMPler... Müsküler distrofiler, nöromüsküler bozukluklar, doğum sonrası kardiyomiyopatisi...).

2.1.2 İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati (Konjestif Kardiyomiyopati):

En sık görülen primer kardiyomiyopati tipidir. Olguların %10-15'inde aile öyküsü olabileceği bildirilmiştir. İdiyopattir. Histolojisi özgül değildir (4).

Sol ventrikülün veya her iki ventrikülün birlikte genişlemesi ve sol ventrikül kontraktilitesinin azalmasıyla karakterizedir. Diyastol sonu sol ventrikül hacmi artmış, ejeksiyon fraksiyonu ve kalp debisi azalmıştır (5).

Kliniğinde ilerleyici kalp yetersizliği, aritmiler, tromboembolizm ve ani ölüm tabloları sıktır.

Röntgende kardiyomegali ve ilave olarak ilerlemiş olgularda pulmoner staz/ödem görünümü vardır.

EKG'de sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler taşikardiler, ST segment ve T dalgası anormallikleri izlenebilir (6).

EKO'da sol ventrikül dilatasyonu, fonksiyonel mitral yetersizliği ve duvar hareketlerinde global azalma, fraksiyonel kısaltmada ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma, sistolik fonksiyonların yanı sıra diyastolik fonksiyonlarda da bozulma, ayrıca atriyal fonksiyon bozuklukları ve kalp içi trombüs gibi bulgular saptanabilir (7).

Kardiyak kateterizasyon ile sol ventrikül dilatasyonu, fonksiyonel mitral yetersizliği ve duvar hareketlerinde global azalma, sol ve sağ kalp doluş basınçlarında artış izlenebilir ve gerekirse miyokard biyopsisi (histopatoloji, immün histopatoloji, viral tanı amaçlı) alınır (6).

Ayırıcı tanısında; toksik (doksorubisin, antrasiklinler, trisiklik antidepressanlar...), alkolik, viral, iskemik gibi diğer sekonder kardiyomiyopatiler vardır.

Kalbe toksik etki yapabilecek her türlü maddenin kesilmesi (alkol, ilaç, diğerleri gibi), kalp yetersizliğinin tıbbi tedavisi, gerekirse tromboemboli profilaksisi, diğer komplikasyonların tedavisi (aritmiler gibi), "biventriküler pacing", kalp transplantasyonu tedavi seçenekleri arasındadır (8, 9, 10).

Fonksiyonel kapasite, ejeksiyon fraksiyonu, sol dal bloğu varlığı ve kalp hızı değişkenliği ile prognoz arasında yakın ilişki olduğu bildirilmiştir (11). Anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörü ve beta blokör tedavisi öncesi dönemde hastaların ancak %10-20 kadarının 10 yıl yaşayabildiği, 5 yıllık sağkalım oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların yoğun olarak kullanıldığı günümüzde ise sağkalım ile ilgili bilgilerin yeni kohort çalışmaları ile gözden geçirilmesi gerekmektedir.

2.1.3. İskemik kardiyomiyopati:

1970 yılında Burch ve arkadaşları (12) koroner arter hastalığının neden olduğu ve çoğu zaman primer dilate kardiyomiyopatiden ayırdedilemeyen miyokard bozukluğunu tanımlamak üzere iskemik KMP terimini ilk olarak kullanmışlardır.

Bir başka deyişle, iskemik KMP, çok sayıda infarktüse, diffüz miyokard fibrozuna ve/veya ciddi iskemiye bağlı olarak ortaya çıkan sol ventrikül dilatasyonuna ve konjestif kalp yetersizliğine verilen isimdir.

Bazı hastalarda baskın semptom anjina olabilir. Fakat kalp yetersizliği ilerledikçe bu semptomlar azalarak yerini konjesyona ait semptomlara bırakabilir. Diğer bazı hastalarda ise anjina veya infarktüs öyküsü yoktur. Bu tip durumlarda iskemik olmayan dilate KMP'den kolayca ayırdedilemez. İskemik KMPlı hastalarda hiberne miyokardın tespiti hayati öneme sahiptir. Çünkü nekroza uğrayan miyokard dokusuna atfedilen kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu aslında geriye dönme olasılığı olan hiberne miyokard dokusuna bağlı olabilir (13,14).

Çok sayıda infarktüs öyküsü, ventriküler aritmileri ve aşırı geniş miktarda hiberne dokusu olan hastalarda prognoz kötüdür. Fakat canlı olduğu tespit edilen miyokard dokusu revaskülarize edilirse prognoz düzelir ve kalp yetersizliği semptomları geriler. Bu nedenle iskemik KMPlı hastalarda can alıcı nokta revaskülarize edilebilecek olan canlı doku varlığının saptanmasıdır. Canlı dokusu olmayan kişilerde ise tedavi idiyopatik dilate KMP tedavisi ile aynıdır. Fakat iskemik KMPler'de prognoz daha kötüdür (4).

2.2. Oksidatif Stres:

2.2.1. Tanım:

Oksidatif stres, artmış oksidan metabolitlerin biyolojik dokuya verdiği her türlü toksik etkiye verilen ortak bir isimdir. Bu durum fizyolojik ya da patolojik süreçler sonrasında ortamda aşırı oksidatif madde birikimi sonucunda oluşur. Hücre sel korunma mekanizmalarındaki göreceli yetersizlik ise hasarlanmayı artırır (2).

Kimyasal reaksiyona giren bir madde reaksiyon sırasında bir veya daha fazla sayıda elektron alırsa indirgenmiş, verirse yükseltgenmiş olarak kabul edilir. İlk olaya indirgenme (redüksiyon), ikincisine ise yükseltgenme (oksidasyon) ismi verilir. Oksijen molekülü bir element veya bileşik ile reaksiyona girdiğinde o maddeden elektron alır ve o maddeyi okside etmiş olur. Bu nedenle oksijen ile meydana gelen reaksiyonların hepsi birer oksidatif reaksiyondur. Hücre içinde oksijen aracılı enerji üretimi sırasında oksijen molekülleri indirgenir ve bazı oksijen ara ürünleri ortaya çıkar. Bu ara ürünlerin bazıları 'serbest radikal' denilen kimyasal açıdan çok aktif (kararsız) moleküllerdir (15). Süperoksit, hidroksi, peroksi radikalleri bunlara örnektir. Bazı oksijen ara ürünleri ise serbest radikallerin oluşumuna yol açan bileşiklerdir. 'Serbest oksijen radikalleri' terimi sıklıkla, fakat yanlış olarak, bu radikal olmayan molekül formlarını (örn: hidrojen peroksit) da içermek üzere tüm reaktif maddeler için kullanılmaktadır. Bu nedenle, tüm bu reaktif maddelerin hepsini birden tanımlamak için 'reaktif oksijen türleri' (ROT) terimini kullanmak daha doğrudur (2, 16, 17).

2.2.2. Oksidatif Stres ve Kalp Yetersizliği:

Miyokard infarktüsü, kardiyomiyopati, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları gibi hemodinamik yükü artıran patolojik durumlarda, zamanla miyokard yapısı ve fonksiyonlarında değişiklikler oluşmaya başlar (18). Bu süreç, ventrikülün geometrisinde farklılaşma, boyutlarında artış ve nihayetinde pompa fonksiyonlarında bozulma şeklinde kendini gösterir. Bu

olayların tamamına ventrikülün yeniden şekillenmesi ismi verilir. Yeniden şekillenme ventrikül yapısının hücre düzeyindeki değişimi ile gerçekleşir (19).

Miyozitlerin bir kısmında kontrolsüz büyüme, bir kısmında da apoptoz ya da nekroz görülür (20). Matriks metalloproteazların aktif hale gelmesi ile kollajen fibriller yıkılır ve nekrotik alan daha da genişler (21, 22). Normal işlev gören miyozitlerin kaybına ek olarak, fetal hayatta kasılmadan sorumlu olan ağır β -miyozin zinciri gibi proteinlerin artmış ekspresyonu ve kalsiyum dengesindeki bozulma pompa fonksiyonunu olumsuz yönde etkiler (23,24). Yeniden şekillenmenin ilerlemesi ile fonksiyonel kapasitede sınırlanmadan ölüme kadar geniş bir yelpazede uzanan kalp yetersizliği kliniği ortaya çıkar.

Sol ventrikülün yeniden şekillenmesi ve kalp yetersizliği patogenezinde rol oynayan diğer bir olgu da oksidatif strestir. İlk olarak, koroner kalp hastalıklarında iskemi sonrası reperfüzyon hasarında oynadığı merkezi rol ile dikkati çekmiştir. Sonraları ROT ve oksidatif stresin kalpteki miyozitlerin ve fibroblastların fenotipini düzenleyici etkileri keşfedilmiştir (25).

Diğer dokularda olduğu gibi, miyokard dokusunda da antioksidan enzimler aracılığıyla süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) düzeyleri düşük tutulmaya çalışılır. Mitokondriyumdaki süperoksit dismutaz (SOD) enzimi oksidatif fosforilasyon sırasında açığa çıkan O_2^- 'yi kontrol altında tutar (15).

Bir SOD ürünü olan H_2O_2 , glutatyon peroksidaz (GPx) ve katalaz aracılığıyla su molekülüne (H_2O) dönüştürülür. Bu sırada redükte glutatyon (GSH) okside edilir. (GSH, okside glutatyondan (GSSG) NADPH'in okside edilmesi sırasında oluşturulur). Bu reaksiyonlar sırasında pentoz fosfat yolağı ve glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (hız kısıtlayıcı enzimdir) hücrel antioksidan savunma sisteminin belkemiğini oluştururlar (15).

Kalp yetersizliğinde ROT'nin temel kaynağının solunum zincirinde O_2^- oluşturmak üzere oksijen molekülüne doğru iletilen elektronlar olduğu

düşünülmektedir (59). Hızlı "pacing" ile kalp yetersizliği oluşturulmuş köpek miyokardında ve farelerdeki miyokard infarktüsü modellerinde ROT'nin mitokondrium aracılı üretiminin arttığı gösterilmiştir (26,27).

Miyokarddaki artmış ROT düzeyleri artmış NAD(P)H oksidaz, ksantin oksidaz (KO) ve nitrik oksit sentaz (NOS) aktivitelerini yansıtır (28,29,30).

NAD(P)H oksidaz plazmalemmada bulunur ve anjiyotensinin vasküler düz kas hücreleri üzerindeki ROT'ye bağımlı etkilerini düzenler (28). NAD(P)H oksidazın aktive edilmesi sitozoldeki O_2^- üretimini artırır. Aynı enzim diğer hücre tiplerinde daha düşük oranlarda ROT üretimine neden olarak büyüme ile ilgili yollarda sinyal iletiminde rol oynar (31,32).

KO kalpte düşük seviyelerde aktivite gösterir; fakat kalp yetersizliği durumunda ekspresyonu artar. Hare ve arkadaşları (29) hızlı "pacing" ile kalp yetersizliği oluşturulan köpeklerde KO inhibitörlerinin ventrikül fonksiyonlarında akut düzelme yaptığını bildirmişlerdir. Uygun koşullarda NOS de NO'ya benzer olarak süperoksit üretimini artırabilir (33).

Siwik ve arkadaşları (34) bakır bağlayıcı bir ajan olan dietilditiyokarbamik asit (DDC) kullanarak hücre içi CuZnSOD'yi dereceli olarak inhibe etmişler ve bunun iki ayrı fenotipin oluşumuna yol açtığını keşfetmişlerdir. Düşük konsantrasyonlardaki DDC miyozitte küçük miktarda ROT oluşumuna sebep olmuş; protein sentezinde ve miyozit boyutlarında artış yaratmıştır. Ayrıca, c-fos ekspresyonuna ve ANF mRNA'da artışla ve SERCA2 mRNA'da azalmayla belirgin fetal gen ekspresyonuna neden olmuşlardır. Aksine, yüksek dozlarda DDC ile miyozit apopitozu ve pro-apopitotik protein üretimi yapan mRNA ekspresyonunda artış izlenmiştir.

Düşük ve yüksek dozlarda DDC'nin hücre büyümesi, gen ekspresyonu ve apopitoz yapıcı etkileri antioksidanlar ile inhibe olmuştur. Dış kaynaklı O_2^- ve KO ile de aynı etkiler gözlenmiştir. Bunlar, antioksidan aktivitedeki azalmanın da tek başına oksidatif stresi artırarak miyozitlerin yeniden şekillenmesini başlatabileceğinin dolaylı kanıtlarıdır.

Hücreler arası matriks proteinleri miyozitleri birbirine bağlar, kalp dokusunun mimari iskeletini oluşturur ve her bir miyozit tarafından oluşturulan gücün koordine bir şekilde bileşik bir vektör haline getirilmesini sağlar. Hücreler arası matriksin yapım-yıkım döngüsü, proteazlar ve kardiyak dokunun protein sentez mekanizmaları ile gerçekleşir. Diğer dokularda olduğu gibi fibroblastlar bu döngüyü düzenler, matriks proteinlerinin miktarını ve kompozisyonunu ayarlar. Kollajen, hücreler arası matriksin yapısal bütünlüğünü sağlar. Kollajen içeriği de sentez ve yıkım arasındaki denge ile belirlenir (35,36).

Siwik ve arkadaşlarına göre (37) ROT kalp dokusunda fibroblastların kollajen sentezini ve matriks metalloproteazların (MMP) aktivitesini düzenler. Erişkin ve yenidoğan ratların fibroblastları primer kültürlerde üretilmiş ve SOD inhibisyonu, ksantin ile KO (KKO) ve H_2O_2 ROT kaynağı olarak kullanılmıştır. Her üç oksidatif stres kaynağı da fibroblast kollajen sentezini azaltmıştır. Bu azalma, kollajenaza duyarlı H-prolin miktarının ölçülmesi ile tespit edilmiştir. Azalmış kollajen sentezi prokollajen mRNA'nın ekspresyonundaki azalma ile birlikte olmuştur. Her üç ROT'ye bağlı olarak MMP aktivitesinde ise artış gözlenmiştir.

ROT'nin in vitro yüksek konsantrasyonlarında veya klinik olarak iskemi/reperfüzyon hasarı geliştiğinde hücrel nekroz oluşur. Bu sitotoksik yüksek düzey ile hipertrofiyi başlatan düşük düzey arasında bir seviyede ise kalp miyozitlerinde apopitoz görülür. ROT'nin programlı hücre ölümünü hangi koşullarda ve niçin başlattığı halâ netleşmemiş olan bir tartışma konusudur. ROT aracılı apopitozda birden fazla mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir. ROT kaynağı (hücre içi/hücre dışı) ve ROT türleri (O_2^- ve H_2O_2) sorumlu olduğu sanılan belirleyici faktörlerdir (38,39).

Oksidatif stres, sitokinler ve adrenerjik yollar ile de yeniden şekillenme veya apopitozu başlatabilir. Kalp miyozitlerine ait kültürlerde yüksek konsantrasyonlarda inflamatuvar sitokinlerin sitotoksik olduğu gösterilmiştir. Bu sitotoksik etki, en azından kısmen NOS uyarılması ile oluşan apopitoza bağlıdır. NO normalde hücreleri apopitozdan koruyucu

etki gösterir. Ancak bazı durumlarda, NOS tarafından üretilen yüksek miktarda NO, peroksinitrit oluşumu üzerinden apoptoz yapar (40,41,42).

β -adrenerjik reseptörler (β AR) aracılığıyla uyarılan apoptoz, aynı zamanda ROT tarafından da başlatılabilir. Communal ve arkadaşlarına göre (43) erişkin ratlarda 24 saat boyunca yapılan β AR uyarılma apoptoza neden olmaktadır. Yine aynı araştırmacı norepinefrinin Gs-adenilil siklaz ile eşlenik β AR üzerinden apoptozu artırdığını göstermiştir. Gi'ye bağlı β AR uyarılması ise apoptozu inhibe edici etkinlik göstermektedir. β AR reseptör antagonistleri semptomatik kalp yetersizliği olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonunu düzeltmekte, mortaliteyi ise azaltmaktadır. Bu sırada da dolaşımdaki lipid peroksit düzeylerinin azaldığı görülmektedir (44,45).

2.2.3. Oksidatif Stres ve Kalp Yetersizliği ile İlgili Klinik Çalışmalar:

Son yıllarda prelinik çalışmalar ve hayvan deneyleri sonuçlarına dayanarak ortaya atılan hipotezlerin doğruluğunu test etmek amacıyla çeşitli klinik çalışmalar dizayn edilmiştir. ROT'nin pek çok kardiyak hastalığın gelişiminde ve ilerlemesinde rol aldığı ve oksidatif stresin pek çok durumda patolojik bir belirleyici faktör olduğu artık kabul gören bir gerçektir. Membranlardaki doymamış yağ asitleri, proteinlerin tiyol grupları ve nükleik asitler oksidatif stresin önemli hedefleri arasındadır (46,47,48).

Hipertansiyon, sigara, kronik inflamatuvar hastalıklar, oksidatif stres için bilinen risk faktörleridir (49).

Doymamış yağ asitlerinin oksidatif stresin ilk hedefi olmasına bağlı olarak hücre membranlarında çarpıcı yapısal değişiklikler olmakta böylece iyon homeostazı bozulmaktadır. Bu da özellikle iskemi sonrası reperfüzyon durumlarında oluşan yoğun hasarı açıklamaktadır (51).

Prelinik ve klinik çalışmalarda önemli bir patolojik determinan olarak karşımıza çıkan oksidatif stres kavramı, başlarda pek çok kalp hastalığının tedavisi için olağanüstü bir alternatif olarak görülmekteydi. Ne yazık ki, sonuçlar beklenenin aksine ümit kırıcı olmuştur. Teorik varsayımları destekleyebilecek bir tek klinik çalışma bile rapor edilmemiştir.

Toplam denek sayısı 20.865'i bulan büyük ölçekli korunma çalışmalarında randomize vitamin E tedavisinin kardiyovasküler sonlanma noktaları bakımından yararının olmadığı gözlenmiştir (HOPE, GISSI) (52,53).

Bu bilgiler temel alındığında, antioksidanlar koroner arter hastalıklarının korunma veya tedavisinde bugün için önerilmemektedirler.

Oksidatif stres ile ilgili klinik çalışmaların in vitro çalışmalar ile paralellik göstermemesinin nedenleri bilinmemektedir. Uzmanlarca yapılan olası açıklamalara göre:

1. ROT'nin hepsi sanıldığı gibi güçlü oksidanlar değildir. Örneğin, süperoksit anyonu nötr pHlı çoğu çözeltide zayıf redüktan gibi davranır. Mevcut yükleri nötralize etmek için kullanılmalrı, protonların oksidan gibi davranmalarını engeller. Sonuç olarak, süperoksit nükleik reaksiyonlarda yer alarak, olası mutasyonları önler.
2. Oksidatif stres, membranların bozunmasını, malonil dialdehit (MDA) ve lipid peroksidasyonu oluşumunu, lipid-protein çapraz bağlanmalarını da içine alan çok çeşitli reaksiyonları kapsar. Preklinik deneylerde kullanılan ölçüm yöntemleri, gerçek hayatta ve daha karışık reaksiyonların yer aldığı canlı organizmalarda ve insanda aynı doğruluğu taşımayabilir. Bu nedenlerle klinik çalışmalarda ölçüm yöntemlerinin modifiye edilmesi gerekebilir. Buna en iyi örnek, MDA ölçümüdür. MDA lipid peroksidasyonunun bir yan ürünüdür ve uzun yıllar boyunca tiyobarbitürik asit testi ile ölçülmüştür. Özellikle iskemi ve reperfüzyonda daha üstün olan likid kromatografi yöntemleri ile karşılaştırıldığında, önceki çalışmalarda kullanılan ilk yöntemler çok zayıf kalmaktadır (54.).
3. Lipid peroksidasyonu oksidatif stresin en üst basamağıdır. Antioksidan tedavi yöntemleri bu mekanizmalardan daha uzak yan hedeflere yöneliyor olabilir. Bu da istenen etkinliğe ulaşamamasına yol açabilir.

Yukarıda sayılan maddeler ve altta yatan patofizyolojinin karmaşıklığı, dolayısıyla kalp yetersizliğinde oksidatif stres kavramının klinik kullanılabilirliği ile ilgili pek çok kavram aydınlatılmayı beklemektedir.

2.3. İzoprostan-F2 α :

İzoprostanlar, serbest radikallerin katalizörlüğü aracılığıyla araşidonik asitten sentezlenen bileşiklerin oluşturduğu kompleks bir ailedir. Bu oksidasyon ürünlerinin doymamış yağ asitlerinden in vitro sentezi yaklaşık 30 yıl önce gösterilmiştir (56,57). Fakat bu sentez olayının insanda gösterilmesi 1990 yılına kadar gecikmiştir. Morrow ve ark. (58) araşidonik asidin serbest radikal aracılı peroksidasyonu ile oluşan ve prostaglandin F2 'ye benzerliği nedeniyle F2-izoprostanlar olarak adlandırılan bileşikler ailesini keşfetmiştir. O tarihten bu yana F2-izoprostanlar insanlarda lipid peroksidasyonunun klinik belirteci olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

Araşidonik asidin yapısında bulunan bazı hidrojen atomları moleküler bağları ve konumları nedeniyle diğerlerine göre daha duyarlıdır. Serbest radikaller ile karşılaştıktan sonra hangi hidrojen atomunun molekülden ayrıldığına bağlı olarak üç ayrı araşidonil radikali oluşur. Bu radikaller prostaglandin (PG) F2 α izomerlerine dönüşmek üzere 4 farklı PG-H2 benzeri bileşiğe dönüşürler. Veya PG E2 ve D2'ye dönüşmek üzere tekrar düzenlenmeye uğrarlar. Her F2-izoprostan izomeri 8 ayrı stereoizomer şeklinde bulunabileceğinden, toplam 64 farklı tipte F2-izoprostan oluşabilir (Şekil 2.1). İzoprostanları tanımlayabilmek için kullanılan 2 ayrı isimlendirme sistemi mevcuttur (59).

F2-izoprostan günümüzde in vivo lipid peroksidasyonunun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilmektedir (60). F2-izoprostan düzeyi ölçümü için kullanılan birkaç yöntem mevcuttur. Bunlar gaz kromatografi, sıvı kromatografi ve "immünoassay" yöntemleridir (61,62).

İzoprostanlar serbest radikal üretiminin olduğu yerde, membranların fosfolipidleri üzerinde oluşurlar. Hücre membranlarından salındıktan sonra

plazmada serbest olarak dolaşırlar. Çalışmaların bir çoğu 8-izoprostan-
F2 α (8-izo-PGF2 α) biyolojik etkinliği üzerinedir. 8-izo-PGF2 α bir
bronkokonstriktör ve vazokonstriktördür (63,64). Bu konstriktör özellikler
özgün değildir ve lenfatik damarlar, gastrointestinal sistem ve uterusda da
gösterilmiştir. Bu özelliklerinin yanında 8-izo-PGF2 α plateletler üzerindeki
TP reseptörünün parsiyel bir agonistidir ve TP reseptörünün uyarılması ile
oluşan agregasyonu inhibe eder (65). İzoprostanların merkezi sinir
sistemindeki etkinlikleri ile ilgili veriler henüz çok azdır. Bilindiği kadarıyla
sempatik sinir yolu ile olan iletiyi uyarırlar. 8-izo-PGF2 α , 15-F2-izoprostan
grubuna dahildir. 5-F2-izoprostanlar ise farklı bir gruptur ve bu grubun
vazomotor özelliklerinin olmadığı gösterilmiştir (66).

Eldeki bilgiler ışığında, 8-izo-PGF2 α 'nın biyolojik etkilerinin büyük bir
kısımını TP reseptörleri üzerinden, parsiyel veya tam etkinlik göstererek
yürüttüğü düşünülmektedir. Bu reseptörler aynı zamanda tromboksan A2
ve prostaglandin H2'nin de işlevlerinde kullandığı temel reseptördür.
Özgün bir izoprostan reseptörünün de olabileceği öne sürülmüş, fakat bu
hipotez henüz ispatlanamamıştır. Araşidonik asidin siklooksijenaz bağımlı
metabolitleri olmaları nedeniyle, Janssen (63), izoprostanların, endotel
aracılı hiperpolarize edici ve kontrakte edici faktörleri temsil ettiği hipotezini
öne sürmüştür.

Vasküler ve pulmoner sistemi ilgilendiren çalışmaların çoğunda, 8-izo-
PGE2'nin 8-izo-PGF2 α 'ya göre daha güçlü bir izoprostan türü olduğu
gösterilmiştir. Fakat, patolojik durumlarda 8-izo-PGE2 oluşumu ile ilgili
bilgilerin çok daha az olması nedeniyle, bu konu hakkında kesin sonuca
varmak henüz mümkün değildir (67).

Aydınlatılmayı bekleyen diğer önemli konu ise izoprostanların in vitro
olarak gözlenen etkilerinin, fizyolojik konsantrasyonlarda, in vivo olarak
gerçekleşip gerçekleşmediğidir. Ayrıca söz konusu bu etkilerin patolojik
durumun ne kadarından sorumlu olduğu da bilinmemektedir. 8-izo-
PGF2 α 'nın özgün inhibitörü keşfedilmeden bu soruların çözüme
kavuşması beklenmemektedir. 8-izo-PGF2 α 'nın normal plazma değerleri
10⁻¹⁰ mol/l ile 5 x 10⁻¹⁰ mol/l arasındadır (63,64). Bu konsantrasyonlarda 8-

izo-PGF2 α 'nın damar yapısı üzerinde herhangi etkisinin olmadığı düşünülmektedir. Aslında, F2-izoprostanlar serbest radikallere bağlı hasarlanmanın olduğu bölgeden salınmakta ve dolaşıma katıldığında seyrelmektedirler. Bu nedenle lokal konsantrasyonlarının bölgesel vazokonstriksiyona neden olabilecek kadar yüksek düzeye ulaşabileceği akla yakın görünmektedir. 2001 yılında yayınlanan bir çalışmada (68) koroner anjiyoplasti sonrası koroner sinüsten alınan kan örneklerinde 8-izo-PGF2 α düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine de bu düzeyler nanomol düzeyindedir ve epikardiyal koroner arterlerde vazokonstriksiyon yapmaları beklenmez. Yazarlar bu durumu 8-izo-PGF2 α konsantrasyonunun mikrodolaşımda vazokonstriksiyon yapmaya yetebileceğini iddia etmişlerdir. Çünkü aynı düzeyde izoprostan ile kapillerlerde büyük arterlere göre daha güçlü vazokonstriksiyon olduğu bilinmektedir.

Izoprostan ile ilgili çalışmalarda anahtar nokta hangi izoprostanın ölçüleceğidir. Araşidonik asitten sentezlenen 64 farklı F2-izoprostan arasından ilk olarak 15-F2t-IzoP (8-izo-PGF2 α) incelenmiştir. 5-izoprostan ve 15-izoprostan türleri vücutta eşit miktarlarda sentezlenirken, 8-izoprostan ve 12-izoprostan türleri daha düşük miktarlarda sentezlenirler (69). 5-izoprostan türleri, insan idrar ve plazmasında en yüksek miktarda bulunan izoprostanlar olmalarına rağmen, fizyolojik varyasyonları ile ilgili yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle klinik kullanımda çok fazla tecih edilmemişlerdir. Üstelik son çalışmalar bu grubun biyolojik etkinliklerinin olmadığını göstermiştir. Tüm bu nedenlerle 15-izoprostan ailesinin üyesi olan 8-izo-PGF2 α (15-F2t-IzoP) tüm izoprostanlar içinde klinik çalışmalarda en çok tecih edilen belirteç olmayı sürdürmektedir (70).

8-izo-PGF2 α 'nın serbest radikallere bağlı oluşum dışında, sikloosijenaza bağımlı olarak da oluşabileceği "in vitro" çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Şekil 2.2). Fakat 8-izo-PGF2 α 'nın siklooksijenaz aracılı "in vivo" sentezi ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle 8-izo-PGF2 α düzeyinin ölçümü "in vivo" lipid peroksidasyonunun güvenilir bir indeksidir.

İzoprostanlar idrar, plazma, bronkoalveoler lavaj sıvısı, serebrospinal sıvı, safra, seminal sıvı ve perikardiyal sıvı dahil olmak üzere bir çok vücut sıvısında ölçülmüştür. İdrarda yapılan ölçümlerin diğerlerine üstünlüğü, vücut dışında otooksidasyonun devam etmemesidir. Öyle ki, idrar örnekleri oda koşullarında 10 gün boyunca saklanabilir (71). -20°C 'de saklandığı takdirde 8-izo-PGF 2α 'ın idrardaki düzeyi çok uzun süre değişikliğe uğramamaktadır. Plazma ve doku örneklerinde durum farklıdır. Otooksidasyonun olumsuz etkilerinden kaçınmak için, örnekler sıvı nitrojende -80°C 'de saklanmalıdır. Sabah alınan tek bir numune tüm güne ait izoprostan atılımını doğru bir şekilde yansıtır. Bu nedenle, 24 saatlik idrar toplanması gerekmez (72,73,74).

F 2 -izoprostan düzeylerinin doğru yorumlanabilmesi için, konsantrasyonunu değiştirebilecek fizyolojik durumların iyi bilinmesi gerekmektedir. İzoprostanlar içinde bu gibi varyasyonlar hakkında en çok bilgi, yine 8-izo-PGF 2α hakkındadır. 8-izo-PGF 2α düzeylerinin genç erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda, menopoz öncesi kadınlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (59).

Sağlıklı kişilerde idrar 8-izo-PGF 2α düzeylerinde gün içi değişkenlik izlenmemiştir. Benzer olarak sağlıklı bireylerde ve kronik stabil hastalarda ardışık günlerde alınan idrar örneklerinden elde edilen 8-izo-PGF 2α düzeyi oldukça sabit seyretmektedir (71,72). Yaşlanma ile serbest radikallerin artacağı düşünülürse, yaşla da 8-izo-PGF 2α düzeyinin artması beklenir. Nitekim sağlıklı bireylerde yapılan kesitsel gözlem çalışmaları bu hipotezin doğruluğunu kanıtlamıştır. Wang ve ark. (72) yaş ile 8-izo-PGF 2α düzeyleri arasında anlamlı korelasyon ($n=20$, $r=0.81$) bulmuştur. Fakat bu korelasyon en yaşlı 3 hastadan elde edilen değerler ile sağlanmış görünmektedir. Başka çalışmalarda aynı sonuca ulaşamamıştır (73,75). Bu nedenle klinik çalışmalarda yaşa göre eşleştirilmiş hasta ve kontrol grupları oluşturulmalıdır.

F 2 -izoprostan düzeyi diyetin lipid içeriğinden etkilenmez. Bunu test etmek için sağlıklı gönüllülere farklı zaman dilimlerinde farklı oranda

glukoz ve yağ içeren diyetler verilmiştir. İdrar ve kan düzeylerinde diyete bağlı değişiklik gözlenmemiştir (74,76).

Ağır egzersizlerin idrar ve plazma izoprostan düzeyinde artışa yol açtığı bulunmuştur. Orta derecede yapılan egzersiz sonrası ölçümlerde çelişkili sonuçlar vardır. Bu nedenle numunelerin istirahat sırasında alınması önerilmektedir (77,78,79,80).

Sigara kullanımının plazma, idrar, lenf sıvısı ve ekshalasyon havasında ölçülen izoprostan düzeylerinde artış yaptığı bilinmektedir (59). Bu düzeyler sigara bırakılmasından iki hafta sonra azalmaya başlamakta ve ancak dört hafta sonra normal değerlere dönmektedir. İçilen sigara miktarı ile izoprostan düzeyi arasında bir çalışmada ilişki saptanırken (81), diğer iki çalışmada anlamlı ilişki izlenmemiştir (82,108). Sigara içen annelerin yeni doğan bebeklerinin umbilikal kordlarında normalin iki katı düzeyinde 8-izo-PGF₂ α tespit edilmiştir (109). Tüm bu bulgular sigara kullanımının kronik artmış lipid peroksidasyonuna neden olacağını ispatlamaktadır. Bu nedenle klinik çalışmalara sigara kullanıcılarının dahil edilmemesi önerilmektedir. Çünkü, gruplar arası eşleştirme ile bu sorunun aşılması için yeterli olmamaktadır (81,82).

Benzer bir şekilde alkol kullanımı da izoprostan düzeyini doza bağımlı olarak artırır.

İzoprostan düzeyi pek çok patolojik durumda da yükselir. Bu hastalıkların bir kısmı Tablo 2.1'de belirtilmiştir. İzoprostanların hastalıklar ile ilişkisi araştırılırken, girişimsel olmayan bir yaklaşım olması nedeniyle en sık idrardaki düzeyleri araştırılmıştır.

Lipid peroksidasyonu ile iskemi-reperfüzyon, ateroskleroz ve inflamasyon arasında kuvvetli bir ilişki vardır (59). Bu hastalıkların çoğunda neden-sonuç ilişkisini net olarak belirlemek şu an için olası değildir. Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarda izoprostan artışı inflamasyon sürecinin doğal bir sonucu olabilir. Astım, hepatik siroz, sistemik skleroz gibi hastalıklarda ise F2-izoprostan düzeyi hastalığın erken evrelerinde yükselmektedir. Bu nedenle serbest radikal oluşumu ile hastalığın ilerlemesi arasında nedensel bir ilişkiden bahsedilebilir (59).

Artmış F2-izoprostan idrar düzeyi, tip 2 "Diabetes mellitus"ta (DM) kan şekeri kontrolünden 4 hafta sonra, alkolik karaciğer hastalığında alkolün kesilmesinden 30 gün sonra ve kronik akciğer hastalıklarında tedaviyi izleyen 14. günden sonra düşmeye başlamaktadır (83,84,85). F2-izoprostan düzeylerinin klinik iyileşme ile birlikte düşmeye başlaması oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Fakat yukarıda ifade edildiği gibi neden-sonuç ilişkisinin niteliği ve oksidatif stresin patofizyolojik sürecin esas olarak hangi basamağında belirleyici olduğu tam olarak bilinmemektedir.

F2-izoprostan düzeylerinin kalp yetersizliği (88), astım (86) ve hepatik sirozda (87) hastalığın ciddiyeti ile doğru orantılı olarak artış gösterdikleri belirlenmiştir. Ayrıca akut dekompanse kalp yetersizliği ile hastaneye başvuran hastalardan başvurunun 0, 4, 7 ve 14. günlerinde alınan idrar izoprostan F2- α düzeyleri ölçülmüş ve semptomlardaki düzelme ile orantılı olarak izoprostan düzeylerinin düştüğü tespit edilmiştir. Akut kalp yetersizliği ile başvuran hastalarda izoprostan düzeyleri ile morbidite ve mortalite arasında ilişki olup olmadığının tespiti için geniş ölçekli randomize prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

F2-izoprostan düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi ile antioksidan tedavinin etkinliği ve antioksidan ajanların uygun dozları daha iyi incelenebilir hale gelmiştir. Bu nedenle, kardiyovasküler ve nefrolojik hastalıkların tedavisinde antioksidan tedavi stratejisinin yeri hakkında son 10 yıl içinde çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Kistik fibrozis, tip 2 DM ve homozigot geçişli homosistinüri'de vitamin E tedavisi sonrası idrar 8-izo-PGF2 α düzeyinde azalma izlenmiştir. Hiperkolesterolemili hastalarda aynı etki doza bağımlı olarak izlenmiştir (59). Benzer olarak kronik alkolik karaciğer hastalıklarında ve sirozda vitamin C ve E tedavisine yanıt olarak 8-izo-PGF2 α 'nın idrar düzeylerinde düşme tespit edilmiştir (89). Vitamin E'ye bağlı 8-izo-PGF2 α düzeylerindeki düşme genel olarak artmış oksidatif stresin gözlemlendiği durumlarda meydana gelmektedir. Aksine, orta derece sigara içicilerinde ve sağlıklı gönüllülerde yapılan vitamin E destek tedavisinin F2-izoprostan

düzeyleri üzerinde etkisi olmamıştır (90). Yakın zamanlı çalışmalarda, vitamin E günde 1200 IU ve 2000 IU arasında dozlarda kullanılmıştır. Kullanılan doz arttıkça kandaki vitamin E konsantrasyonu da artmaktadır. Çoklu doymamış yağ asidinden zengin diyetle beslenen sigara içicilerinde vitamin E tedavisinin plazma F2-izoprostan düzeyini artırdığı görülmüştür. Tüm bu çalışmaların ışığında, vitamin E tedavisinin, lipid peroksidasyonunun arttığı hasta gruplarında antioksidan etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Patrignani ve ark.'nın hipotezine göre (90) lipid peroksidasyonunun taban hızı vitamin E tedavisinden alınacak yanıtın belirleyicisidir. Bu da büyük ölçekli klinik çalışmalarda vitamin E tedavisinin etkileri ile ilgili elde edilen sonuçların neden bu kadar çelişkili olduğunu açıklamaktadır (89,90,91).

İlaç araştırmalarının dışında, F2-izoprostan ölçümü çeşitli diyetlerin antioksidan özelliklerinin araştırılmasında da kullanılmıştır. Eikozapentaenoik asit ve dokozaheksaenoik asit ile zenginleştirilmiş diyetlerin, balıktan zengin diyetlerin, zeytin yağı ve izoflovan zengin diyetlerin F2-izoprostan düzeylerini azalttığı tespit edilmiştir. Belki de, çoklu doymamış yağ asitlerinden zengin diyetler F2-izoprostan yerine güçlü biyolojik etkinlikleri olmayan F3-izoprostanların ve F4-nöroprostanların düzeyini artırmaktadır (92). Fakat bu hipotezin doğruluğunu kanıtlayacak yeterince çalışma henüz yapılmamıştır.

Yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen izoprostanların kardiyovasküler ve pulmoner patofizyolojideki rolleri ile ilgili problemler günümüze kadar tam olarak yanıtlanabilmiş değildir. Bu nedenle oksidatif stres ve izoprostanlar uzun yıllar boyunca güncelliğini koruyacak kavramlar olmayı sürdüreceklendir.

2.4. Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan diğer biyokimyasal yöntemler:

"Oksidatif stresin değerlendirilmesinde pek çok test yöntemi kullanılmaktadır. Oksidatif stresin en doğrudan belirlenmesi reaktif oksijen türlerinin ölçülmesiyle olabilir. Ancak, ROTlerin doğrudan doğruya ölçülmesi zordur.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde en çok kullanılan yöntemler, lipid peroksidlerini ve lipid peroksidasyonu ürünlerini ölçmeye yönelik olanlardır. Lipid peroksidleri, peroksidlerin "hem" tarafından yıkılmasına, lipid peroksidlerinin I^{\cdot} ü I_2 'e oksitlemesine ve bunun da titrasyonla belirlenmesine, glutatyon peroksidazın H_2O_2 ve hidroperoksidlerle etkileşmesine ve siklooksijenaz aktivitesinin uyarılmasına dayanan yöntemlerle ölçülebilmektedir. Lipid peroksidasyonu ürünlerinden ise en çok ölçümü yapılanlar aldehitler, özellikle de malonildialdehittir (MDA). MDA'nın ve diğer aldehitlerin proteinlerle birleşmesi sonucu ortaya çıkan Schiff bazları, konjuge dienler ve fluoresan hasar ürünleri de lipid peroksidasyonunun, dolayısıyla oksidatif stresin göstergesidir. Lipid peroksidleri ve MDA, tiyobarbitürik asit (TBA) ile spektrofotometrik ya da fluorometrik olarak belirlenebilmektedir. Schiff bazları ve fluoresan yıkım ürünleri organik ekstraksiyon sonrasında fluorometrik olarak belirlenmektedir. Konjuge dienler ise, yine organik ekstraksiyon sonrasında ultraviyole spektrometrisi ile ölçülmektedir. Lipid peroksidleri ve aldehitler gaz kromatografisi (GK) ile ayrıldıktan sonra kütle spektrometrisi (KS) ile belirlenebilmektedir. Lipid peroksidasyonunun diğer ürünleri etan ve pentan gibi uçucu alkanların ölçümü gaz kromatografisi tekniği ile yapılabilmektedir. Doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu oluşan prostaglandin izomerleri ve doymamış yağ asitleri düzeyindeki azalma da lipid peroksidasyonunun göstergesi olarak kullanılmakta ve GK-KS ile ölçülmektedir.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılan diğer testler oksidan ve antioksidan sistemlerde yer alan parametrelerin ölçümüne dayanır. Total

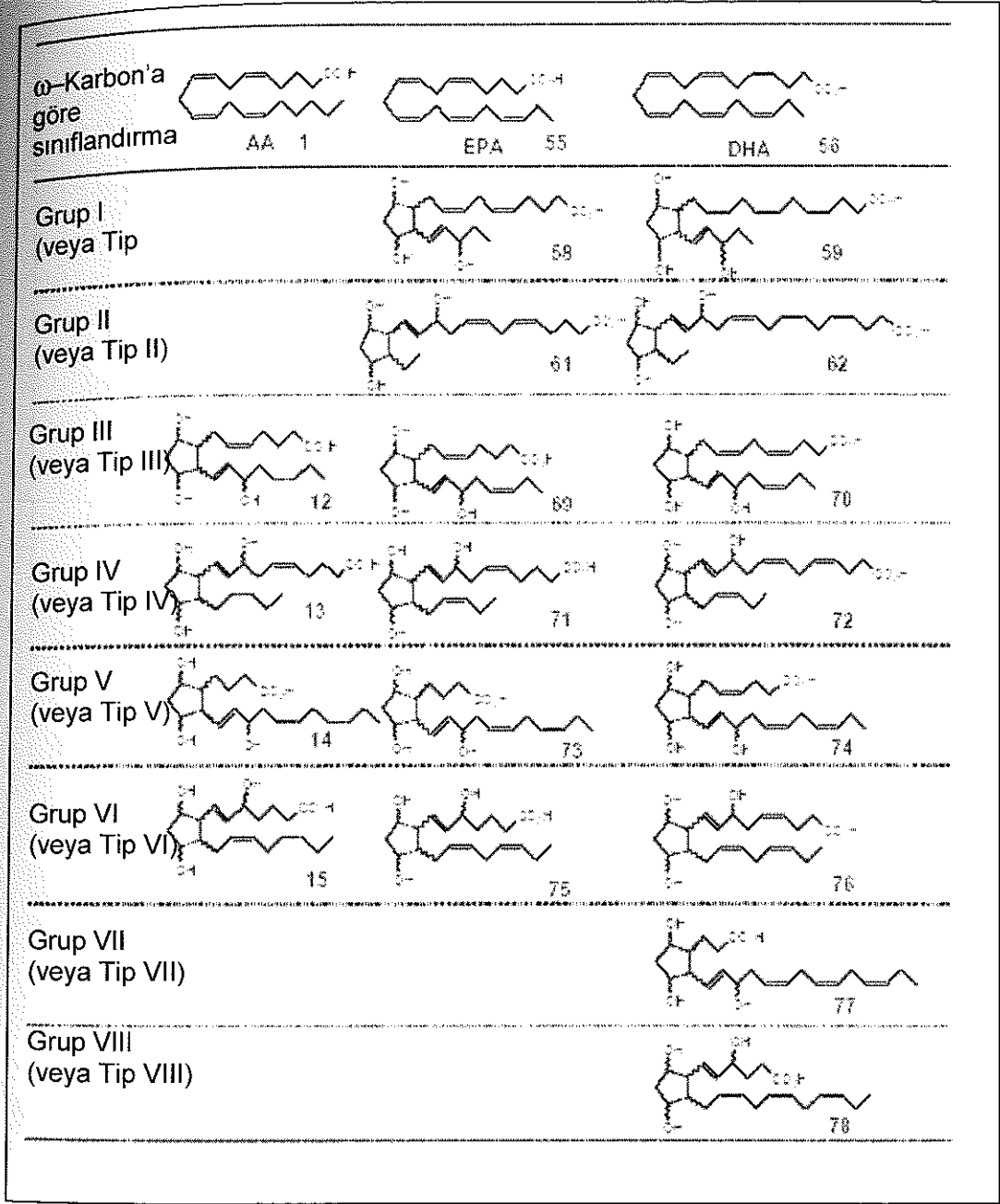
tiyol ve protein tiyolleri, ditiyo-bis-nitrobenzoik asit (DTNB) ile reaksiyon sonucu oluşan tiyotrobenzoat anyonu üzerinden ölçülebilmektedir. Doku glutasyonu, gene DTNB ile belirlenebilmekte, dokuya göre çok daha düşük düzeylerde bulunan plazma glutasyonu ise aldehit ile ölçülmektedir. Okside glutasyon ise, glutasyon redüktaz enzimi ile indirgendikten sonra aynı şekilde belirlenebilmektedir.

Demir, bakır, çinko, mangan ve selenyum düzeyleri oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla ölçülmektedir. Demir ve bakır, lipid peroksidasyonunu uyaran geçiş metallere aittir. Bakır, çinko ve mangan ile birlikte SOD enziminin kofaktörü, selenyum ise glutasyon peroksidaz enziminin kofaktörüdür; bu dört element de atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile belirlenebilmektedir. Demir ve bakır gibi geçiş metallere ait taşıyıcıları olan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinlerin düzeyleri de oksidatif stresi değerlendirmek amacıyla ölçülmektedir.

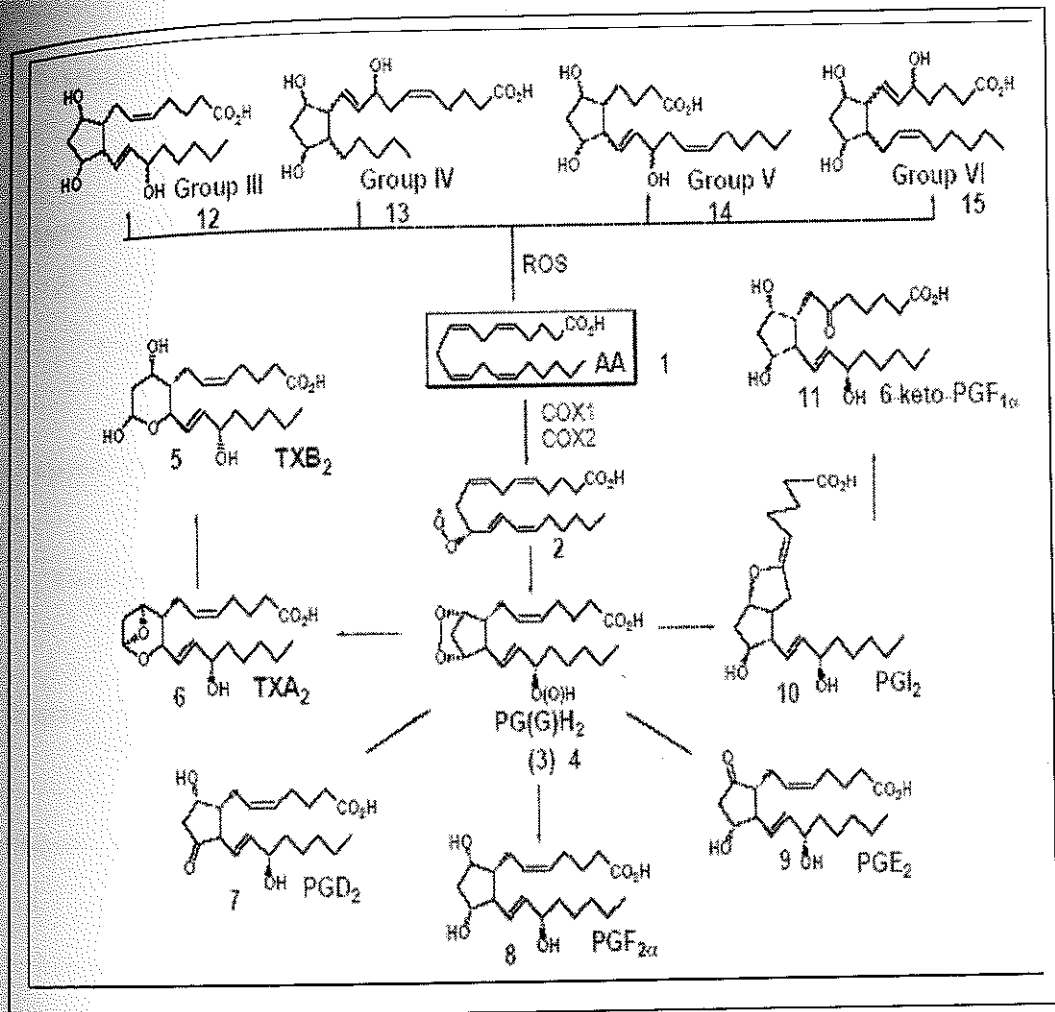
Antioksidan vitaminlerden tokoferoller, karotenoidler ve retinoidler deproteinizasyon ve organik ekstraksiyon sonrasında ölçülmektedir. Bu antioksidanlar için duyarlılığı az kalorimetrik yöntemler de geliştirilmiştir. Suda çözünen antioksidan vitamin askorbat GK ile ya da spektrofotometrik ve fluorometrik olarak ölçülmektedir.

Oksidatif stresi değerlendirmek için antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon-S-transferaz ölçümleri yapılmaktadır. Bu enzimlerin plazma düzeylerinden çok doku ve hücre düzeyleri daha anlamlıdır ve her biri için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir.

Oksidatif stresin değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemlerden birisi de peroksidasyona eğilimin ölçülmesidir. Bu ölçümler plazma, lipoprotein fraksiyonları (Özellikle okside LDL), hücreler ve hücre membranları için yapılmaktadır. Örnekler oksidan ajanlarla (H_2O_2 , demir ve bakır bileşikleri, fenilhidrazin gibi) inkübe edilmekte ve daha sonra MDA ya da diğer peroksidasyon ürünlerinin ölçümü yapılmaktadır" (93) .



Şekil 2.1. İzoprostanların Sınıflandırılması



Şekil 2.2. Eikozanoidlerin enzimatik ve serbest radikal aracılı oksidasyonu

HASTALIK	Artmış F2-izoprostan düzeyleri	Normal F2-izoprostan düzeyleri
Lipid metabolizması	Homozigot ve heterozigot familial hiperkolesterolemi	Tip IIa hiperkolesterolemi
Diyabet	Tip I ve Tip II Diyabet	İdrar albumin miktarının normal olduğu Tip I Diyabet vakaları
Hiperhomosisteinemi	Homozigot homosistinüri ve orta derece hiperhomosisteinemi	—
Kardiyovasküler hastalıklar	Kalp yetersizliği, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, koroner anjiyoplasti, anstabil angina, kardiyopulmoner bypass	Stabil koroner arter hastalıkları
Sistemik ve İnflamatuvar hastalıklar	Sistemik skleroz, SLE, APA sendr, romatizmal hastalıklar, Rabdomiyoliz	Primer Raynaud fenomeni
Hepatik ve Gi hastalıklar	Safra kesesi taşları, pankreatit, hepatik siroz, Crohn hast.	—
Pulmoner hastalıklar	Kistik fibroz, astım, KOAH, ARDS, Akciğer yetm, İnterstisyel AC hast, pulmoner HT.	—
Nörolojik hastalıklar	Alzheimer hast(*), Huntington hast(*), Jakob Creutzfeldt hast, Down sendr, spinal kord yaralanması	Alzheimer hast(*), Huntington hast(*), akut iskemik strok, migren
Nefrolojik hastalıklar	Hemodiyaliz	Nefrotik sendrom, transplantlı böbrek
Obstetrik hastalıklar	Preeklampsi (*), fetal distress sendr	Preeklampsi

Tablo 2.1. Kontrol grupları ile karşılaştırıldığında çeşitli patolojik durumlarda izoprostan-F2- α düzeyleri
 (*) Farklı vücut sıvılarında ve farklı metodlar ile çelişkili sonuçlar mevcuttur.

2.5. Kalp Yetersizliği Anketi

Kronik kalp yetersizliğinde, klinik durumun değerlendirme soruları ile belirlenmesi önemli ilgi alanlarından birisini oluşturmuştur. Hastanın fiziksel performansını ve hayat kalitesini ortaya koyabilmek için çeşitli sorgulama yöntemleri geliştirilmiştir. Bunlar içinde, "Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire" (Minnesota Kalp Yetersizliği Anketi), SOLVD, PRECISE ve VHEFT III gibi büyük klinik çalışmalarda güvenilirliği kanıtlanmış olan bir kalp yetersizliği değerlendirme formudur (94,95,96). Bir başka çalışmada bu anket ile kalp yetersizliği olan hastalarının sağkalımı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Hulsman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, Minnesota Kalp Yetersizliği Anketi (MKYA) hastaların kısa dönem (bir yıllık) klinik prognozu bakımından bağımsız ve güvenilir bir klinik belirteç olarak bildirilmiştir (97).

2.6. Altı Dakika Yürüyüş Testi

Egzersiz kapasitesi, kronik kardiyovasküler ve pulmoner hastalıkların yol açtığı iř gücü kaybının ve kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinliğinin ölçülmesinde kullanılan en önemli kavramdır. Koşu bandı veya bisiklet ile yapılan maksimal egzersiz testi egzersiz kapasitesinin belirlenmesindeki altın standartı oluşturmaktadır. Düşük de olsa belirli bir maliyetinin olması, her hasta için eşit verimlilikle kullanılamaması (yaşlılık, eklem rahatsızlıkları, koşu bandına uyum sağlayamama), günden güne değişim gösterebilen performans düzeyleri maksimal efor testinin kullanımında kısıtlamalara neden olmaktadır.

6-dakika yürüyüş testi (6-DYT) klinik çalışmalarda ve kardiyopulmoner rehabilitasyonda sık olarak kullanılan, güvenilirliği kanıtlanmış bir submaksimal egzersiz testidir. Test sırasında katedilen mesafe, maksimal egzersiz kapasitesi ve fonksiyonel durum belirleme anketleri ile anlamlı korelasyon gösterir. Güvenilir ve ucuz olması, hastalar tarafından maksimal egzersiz testine göre daha yüksek oranda kabul görmesi, birinci basamak sağlık hizmeti veren kurumlarda bile rahatlıkla uygulanabilmesi

bu testin en önemli avantajlarıdır. Fonksiyonel durumu belirlemeye yönelik olarak yapılan anketlere göre daha güvenilir ve kullanışlıdır. Gerçek hayatta, hastanın fonksiyonel kapasitesindeki küçük fakat klinik önem arzeden değişiklikleri maksimal egzersiz kapasitesine göre daha duyarlı olarak ölçer.

Bu nedenle çeşitli klinik çalışmalarda ve kardiyopulmoner rehabilitasyona alınan yanıtın ölçülmesinde yaygın olarak kullanımı kabul görmüştür.

Çalışmamızda 6-DYT, Guyatt ve ark.'nın tarif ettiği şekilde (98), önceden ölçülen ve işaretlenen 30,5 metrelik bir koridorda yapıldı. Deneklerden bu koridorda kendi alışageldikleri adımlar ile ve 6 dakikada katedebilecekleri en uzun mesafeye ulaşmak üzere yürümeleri söylendi. Her iki dakikada bir kalan süre hatırlatıldı. Her 30 saniyede bir 'İyi gidiyorsunuz' ve 'Güzel, aynı şekilde devam edin' kalıplarından biri ile, deneğin testi aynı performansta sürdürmek için cesaretlendirilmesi hedeflendi. Test başlamadan önce deneklere, yorulmaları veya herhangi yakınmaları olması halinde durup dinlenebilecekleri ve ardından rahatladıkları an yürümeye devam edebilecekleri söylendi. 6 dakika sonunda test sonlandırılıp yürünen mesafe metre cinsinden ölçüldü.

Kronik kalp ve akciğer hastalığı olan kişiler çoğu zaman günlük aktivite düzeylerinde ve egzersiz kapasitelerinde azalma ile başvururlar. Bu hasta gruplarında fonksiyonel durumun tayini, tedavi etkinliğinin monitorizasyonu ve prognozun ortaya konması amacı ile pek çok sayıda yürüyüş testi geliştirilmiştir.

Bu testler 4 grupta sınıflandırılabilir (99):

1. Zaman sınırlamalı testler (2-dakika yürüyüş testi [2-DYT], 5-dakika yürüyüş testi [5-DYT], 6-dakika yürüyüş testi [6-DYT], 9-dakika yürüyüş testi [9-DYT], 12-dakika yürüyüş testi [12-DYT]),
2. Sabit mesafeli testler (100 m, yarım mil, 2-km yürüyüş testleri),
3. Hız sınırlamalı testler,
4. Kontrollü-adım artırmalı testler (artırmalı mekik testi).

Fonksiyonel yürüyüş testlerinin en önemli üstünlüğü günlük hayattaki aktiviteleri sürdürebilmek için gerekli olan fiziksel performansın derecesini objektif olarak ölçebilmeleridir. Çünkü bu testte günlük hayatta da en çok yapılan eylem olan yürüyüş nicelik bakımından ölçülmektedir. Koşu bandı ve bisiklet testine göre daha az teknik deneyim ve ekipman gerektirmesi bu testi daha ucuz ve kolay uygulanır kılar. Daha da önemlisi kişinin günlük hayatında sürekli olarak yaptığı bir aktiviteyi yani yürüyüşü nicelik olarak ölçer.

Tüm bu testler içinde ilk olarak önerileni 12-dakika yürüyüş testi olmuştur. 1976'da Mc Gavin ve ark. kronik bronşitli hastalarda egzersiz toleransını belirlemek üzere, Cooper'ın koşu testini, poliklinik şartlarında uygulanabilecek şekilde modifiye etmişlerdir. 1982'de Butland ve ark. benzer hasta gruplarında daha kısa süreli yürüyüş testlerinin (2 dakika ve 6 dakika) uygulanmasının testin güvenilirliğini artıracığını öne sürmüşlerdir (100). Zaman sınırlamalı testler mesafesi önceden belirlenmiş, sakin bir koridorda yapılmaktadır. Hastalardan, bırakılan işaretler (örn: sandalye) arasında gidip gelmek üzere, belirtilen zaman dilimi içinde, katedebilecekleri maksimum mesafeyi yürüyecek şekilde koridoru adımlamaları istenir. Sürenin bitimi ile hasta durdurulur ve mesafe ölçülerek kaydedilir.

Basse ve ark. zaman sınırlamalı yürüyüş testinin kullanımına alternatif olarak hız sınırlamalı yürüyüş testini önermişlerdir. Bu testte önceden belirlenen mesafeyi hastanın "yavaş," "orta hızda" ve "hızlı fakat kendini aşırı yormadan" olmak üzere 3 kez ardarda yürümesi istenmektedir. Yürünen mesafe zamana bölünerek hastanın ortalama hızı sonuç olarak kaydedilmektedir.

1992'de Singh ve ark. kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında (KOA) kullanılmak üzere kontrollü-adım artırmalı testi geliştirmişlerdir (101). Bu test hastanın 10 metrelik bir aralığı artan hızlarda yürümesini gerektirmektedir. Hastadan dakikada bir adımlarını hızlandırması istenir. Adımlar kasetçalardan gelen işitsel bir sinyale uydurularak, hız her dakikada 17 cm/sn artırılır. Toplam 12 seviye vardır. Artan her seviyede

dakikadaki gidiş-geliş (mekik) sayısının artması beklenir. Test kişi adımlarını istenen hıza uyduramayacak kadar nefessiz kalırsa veya verilen sürede gidiş-gelişi tamamlayamazsa sonlandırılır.

Literatürde, fonksiyonel yürüyüş testlerinin egzersiz kapasitesini ölçme ve değerlendirme özelliklerinin incelendiği metaanaliz ve gözden geçirme çalışmaları oldukça azdır. Bunların çoğu da 6-DYT ve 12-DYT'ni incelemek üzere yapılmıştır.

Egzersiz kapasitesinin objektif ve doğru olarak ölçülebilmesinin yanında, klinik uygulamalar veya çalışmalar sırasında kolay tatbik edilebilmesi ve hasta uyumunun yüksek olması bu testlerden beklenen temel özelliklerdir.

Yukarıda sayılan özellikleri en iyi şekilde karşılaması nedeniyle 6-DYT diğer testlerden üstündür. Kalp ve akciğer hastaları tarafından 12-DYT'ne göre daha kolay uygulanabilmektedir. 2-DYT'ne göre ise daha güvenilir bir testtir, çünkü bu testin niteliği günlük hayatta yapılan aktivitelerin gereklerini daha iyi yansıtmaktadır. Hız sınırlamalı testler ve kontrollü-adım artırmalı testler ile karşılaştırıldığında uygulanabilirliği daha iyidir. Bu iki testin (2-DYT ve 12-DYT) uygulanabilirliği ve doğruluğu hakkında daha az kanıt mevcuttur ve bunlar nitelik olarak günlük aktivitelere daha az benzerler. Tüm bu nedenlerle kardiyopulmoner hastalık gruplarında klinik uygulamalar veya çalışmalarda 6-DYT tercih edilmesi gereken fonksiyonel yürüyüş testidir (99).

6-DYT'nin doğruluğu, güvenilirliği ve yorumlanabilirliği üzerine yapılmış çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalar kalp yetersizliği olan, KOAHlı, "pacemaker" implante edilmiş, periferik arter hastalıklı, operasyon öncesi hasta gruplarını ve pediatrik hastaları içerir.

Kalp yetersizliği olan hastalarda 6-DYT mesafesi ile egzersiz ergometri ve VO_2 arasındaki kuvvetli ilişki pek çok çalışmada kanıtlanmıştır. New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması, oksijen "cost diagram", "Specific Activity Scale", ve Kronik Kalp Yetersizliği Anketi (KKYA) ile 6-DYT arasında ise farklı çalışmalarda orta ile yüksek derece arasında ilişki bildirilmiştir (102,103). Bazı çalışmalara göre 6-DYT ile hastanın NYHA sınıflamasına göre hangi grupta olduğu belirlenebilmektedir (101). Ayrıca

6-DYT'de 300 metrenin altında kalan sonuçlar 3 ile 12 ay arasında kalan süre zarfında artmış hospitalizasyon ve ölümün kuvvetli bir belirleyicisidir (100,104). Sadece bir çalışmada ise ilerlemiş kalp yetersizliğinde 6-DYT ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (105). Diğer bir çalışmada ise 6-DYT mesafesi ile kalp hızı değişkenliği arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

6-DYT'nin güvenilirliği ile ilgili olarak yapılan çalışmalar üç ana konu üzerinde odaklanmıştır: cesaretlendirmenin etkisi (kronik kalp ve akciğer hastalarında), ardarda yapılan testlerin değişkenliği (kronik kalp ve akciğer hastaları, "pacemaker"ı ve periferik arter hastalığı olan olgular), testin zamanlaması (kronik kalp ve akciğer hastalarında). Guyatt ve ark. testin günün hangi zaman diliminde yapıldığının yürünen mesafeye etkisinin olmadığını, fakat hastaları sözel olarak cesaretlendirmenin mesafeyi artırdığını kanıtlamışlardır (106). Tekrarlanan denemelerin birbiriyle karşılaştırıldığı bir çok çalışma sonrasında, ilk iki denemede yürünen mesafenin değişken olabildiği bu nedenle üçüncü kez tekrarlanan testin sonuçlarının kaydedilmesi gerektiği ortak görüşünde birleşilmiştir.

40 ile 85 yaşları arasındaki sağlıklı erişkinlerin 6-DYT'de yürüdükleri normal mesafelerin belirlenmesi için yaşa ve cinsiyete göre referans değerlerinin hesaplanması amacıyla yapılmış olan iki çalışma vardır. Bunlardan birinde Paul L. Enright ve Duane L. Sherrill 117 sağlıklı erkek ve 173 sağlıklı kadın olmak üzere, yaşları 40 ile 80 arasında değişen 290 kişiye standart 6-DYT uygulamışlardır (105). Cinsiyete özgü olarak yapılan regresyon analizleri sonrasında:

Yaş, cinsiyet, boy ve ağırlığa göre olması gereken normal değerler formül olarak hesaplanmıştır (Tablo 2.2).

TABLO 2.2

SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE 6-DAKİKA YÜRÜYÜŞ TESTİ İÇİN REFERANS DENKLEMLER

Erkekler:

$$6\text{-DYT} = (7,57 \times \text{boy}) - (5,02 \times \text{yaş}) - (1,76 \times \text{ağırlık}) - 309 \text{ m.}$$

Vücut kitle indeksi (VKI) ile kullanılabilen alternatif denklem:

$$6\text{-DYT} = 1\ 140 \text{ m} - (5\ 61 \times \text{VKI}) - (6\ 94 \times \text{yaş})$$

Normalin alt sınırını belirlemek için iki formülden de 153 m çıkarın.

Kadınlar:

$$6\text{-DYT} = (2,11 \times \text{boy}) - (2,29 \times \text{ağırlık}) - (5,78 \times \text{yaş}) + 667 \text{ m.}$$

Vücut kitle indeksi (VKI) ile kullanılabilen alternatif denklem:

$$6\text{-DYT} = 1\ 017 \text{ m} - (6,24 \times \text{VKI}) - (5,83 \times \text{yaş})$$

Normalin alt sınırını belirlemek için iki formülden de 139 m çıkarın.

(*) Boy cm, Ağırlık kg ve VKI kg/m^2 cinsinden belirtilmiştir.

6-DYT ile yapılan en büyük ve önemli klinik çalışmalardan birisi de SOLVD çalışmasının prospektif bir alt grup kohortudur (95). 6-DYT'nin kullanılabilirliğini ölçmek amacıyla yapılan uzun dönem prognoz çalışmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve Belçika'da üçüncü basamak sağlık merkezi olarak görev yapan 20 hastanede gerçekleştirilmiştir. SOLVD çalışmasının içinden randomize ve katmanlandırılmış yol ile seçilen, konjestif kalp yetersizliğine ait radyolojik kanıt bulunan veya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) %45 veya altında olan 898 hasta, 6-DYT dahil olmak üzere ayrıntılı klinik incelemelere tabi tutulmuştur. Ortalama 242 günlük takip sonucunda hastaların 52sinde (%6,2) ölüm, 252sinde (%30,3) hospitalizasyon izlenmiştir. Konjestif kalp yetersizliği nedeni ile hastaneye yatış 78 katılımcıda (%9,4) görülürken, ölüm ve konjestif kalp yetersizliği nedeniyle

hospitalizasyondan oluşan bileşik sonlanma noktası 114 hastada (%13,7) izlenmiştir. Yürüyüş testindeki performans düzeyleri (1. düzey [<300 m], 2. düzey [300-374,9 m], 3. düzey [375-449,9 m] ve 4. düzey [>450 m] olmak üzere) 4 gruba bölünmüştür.

6-DYT'de en üst performans düzeyi en alt performans düzeyi ile karşılaştırıldığında %2,99'a karşı %10,23lük ölüm oranı gözlenmiştir ($p=0,01$). Sırasıyla hospitalizasyon ve konjestif kalp yetersizliğine bağlı hospitalizasyon oranlarına bakıldığında oranların %19,9'a %40,91 ($p=0,002$) ve %1,99'a %22,16 ($p<0,0001$) olmak üzere yüksek performans düzeyi lehine olduğu izlenmiştir. Lojistik regresyon yöntemi ile yapılan hesaplamalar sonucunda da ejeksiyon fraksiyonunun ve yürünen mesafenin takip süresince ölüm ve kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatış bakımından bağımsız ve güçlü iki prognostik faktör olduğu sonucuna varılmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar :

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği tarafından ayaktan takip edilmekte olan iskemik ve iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalar dahil edildi. İskemik olmayan kardiyomiyopatili hastaların bulunduğu gruba, çalışma sürmekte iken yeni başlayan semptomlar nedeniyle merkezimize başvuran ve incelemeler sonrasında tanı alan hastalar da dahil edildi. Ayrıca her iki gruptan yeterli hasta sayısına ulaşabilmek için servisimizde yataklı tedavi almış olan hastaların taburcu raporları tarandı. Bu raporlardaki kayıtlar ve hastanemiz laboratuvar sonuçlarının saklandığı elektronik veri tabanı sistemi kullanılarak hastaların telefon numaralarına ulaşıldı. Telefon ile ulaşılabilen hastalar da bu kesitsel gözlem çalışması hakkında bilgilendirildikten sonra, çalışma için polikliniğe davet edildi.

Çalışmanın kontrol grubunu ise polikliniğimize çeşitli yakınmalar veya sağlık kontrolü için başvuran ve yapılan fizik muayene ve/veya laboratuvar testleri sonucunda herhangi kardiyak patolojinin bulunmadığı kanıtlanan sağlıklı erişkinler oluşturdu.

Her üç gruptaki katılımcılara çalışmanın niteliği hakkında bilgi verildi ve sözel olarak onayları alındı.

İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati grubuna hipertansiyon, iskemi, kapak hastalığı, konjenital anomali, perikard hastalığı gibi nedenlerle ilişkisi ekarte edilmiş; sol ventrikül boyutlarında genişleme ve sistolik fonksiyon bozukluğu olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 ve daha altında olan hastalar dahil edildi.

İskemik dilate kardiyomiyopati hasta grubuna koroner arter hastalığı öyküsü olan ekokardiyografi ve/veya koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı belgelenmiş olan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %45 ve altında olan hastalar dahil edildi. Son iki ay içinde akut koroner sendrom geçiren hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Her üç grup için dışlama kriterleri:

1. Kronik böbrek ve karaciğer yetersizliği,
2. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
3. Diabetes Mellitus,
4. Akut faz reaktanları veya sitokinlerin düzeylerini artırabilecek sistemik inflamatuvar hastalıklar ve halen tedavi gerektiren "malignansiler",
5. 6-dakika yürüyüş testinin güvenilirliğini bozabilecek ortopedik, romatizmal, nörolojik problemler olarak belirlendi.

Çalışmaya 24 (16 erkek, 8 kadın) iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili, 16 (12 erkek, 4 kadın) iskemik kardiyomiyopatili ve 22 (16 erkek, 6 kadın) sağlıklı erişkin olmak üzere toplam 62 kişi alındı. Gruplar sırası ile grup I, grup II ve grup III olarak adlandırıldı.

Daha önce polikliniğimiz veya dış merkezlerde tanı almış olan bu hastalarda, ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve ekokardiyografi ile tanı bir kez daha doğrulanmıştır. Ancak kardiyomiyopatinin tipini kesin olarak belirleme amacıyla daha ileri incelemeye gidilmemiştir. Hastaların hiçbirinden endomiyokardiyal biyopsi alınmamıştır. Sonuç olarak kesin histopatolojik değerlendirme yapılmadığı için grup I içinde bazı özgün kardiyomiyopati tipleri bulunuyor olabilir. Bu nedenle grup I için (idiyopatik dilate KMP yerine) iskemik olmayan dilate KMP hastalarından oluşuyor demek daha uygun olacaktır.

İskemik olmayan dilate KMP grubundan 14 hastaya daha önce tanısal amaçlı koroner anjiyografi yapılmış olup, bu hastalarda koronerler normal tespit edilmiştir. İskemik dilate KMPli hastaların 13 tanesinde koroner anjiyografi öyküsü mevcuttur.

3.2. Muayene ve Laboratuvar Analizleri

Hastaların anamnezleri alındı, kullandıkları ilaç tedavileri kaydedildi, fizik muayeneyi takiben iki boyutlu ve doppler ekokardiyografik ölçümleri yapıldı ve idrar numuneleri istendi. İdrar numunelerinden alınan 10 ml'lik örnekler içine bir prostaglandin sentez inhibitörü olan indometazin idrar konsantrasyonu 10 µg/mL olacak şekilde eklendi. Bu şekilde idrarda

otooksidasyonun devamının önlenmesi ve bu şekilde idrarda o an mevcut olan serbest izoprostan düzeyinin ölçümü amaçlandı. Hazırlanan numunelerden otomatik pipet ile yaklaşık 1.5 cc çekilerek epandorflara konuldu ve bunlar -20°C'ta saklanmak üzere donduruculara kaldırıldı.

8-izo-PGF2 α idrar düzeyi ölçümü için Assay Designs şirketine ait "Correlate-EIA 8-izo-PGF2 α enzim immünoassay kiti (Katalog No: 900-010)" kullanıldı.

İki boyutlu ve doppler ekokardiyografik ölçümleri bölümümüz noninvaziv laboratuvarında bulunan Vingmed System V ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Olguların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (Teicholz ve Simpson yöntemi ile), sol ventriküler kitlesi, sol ventrikül diyastolik doluş akım hızları (E= erken doluş akım hızı ve sinüs ritmindeki olgularda A= geç (atriyal) doluş akım hızı), doku doppler tekniği ile mitral annulusun erken diyastolik hızı (Ea) ölçüldü.

Bu işlemlerden sonra grup I ve grup II olgulara Minnesota Kalp Yetersizliği Anketi soruları yöneltildi. Seçtikleri şıklar işaretlendi, ardından her olguya ait toplam skor kaydedildi.

Son olarak her üç gruptaki denekler, Guyatt ve ark.'nın tarif ettiği standartlara uygun olarak 6-DYT'ne alındı (98). Test önceden ölçülen ve işaretlenen 30,5 metrelik bir koridorda yapıldı. Deneklerden bu koridorda kendi alışageldikleri adımlar ile ve 6 dakikada katedebilecekleri en uzun mesafeye ulaşmak üzere yürümleri söylendi. Her iki dakikada bir kalan süre hatırlatıldı. Her 30 saniyede bir "İyi gidiyorsunuz" ve "Güzel, aynı şekilde devam edin" kalıplarından biri ile, aynı performansta testi sürdürmek üzere denek cesaretlendirildi. Test başlamadan önce deneklere, yorulmaları veya herhangi yakınmaları olması halinde durup dinlenebilecekleri ve ardından rahatladıkları an yürümeye devam edebilecekleri söylendi. 6 dakika sonunda test sonlandırılıp yürünen mesafe metre cinsinden ölçüldü. Çoğu araştırmacı tarafından kabul görmesine ve testin güvenilirliğini artırdığı ifade edilmesine rağmen test öncesinde 2 kez yapılması önerilen tatbiki 6-DYT yapılamadı.

3.3. İstatistiksel analiz

İstatiksel analizler "SPSS 11.0 for MS Windows" programı ile yapıldı. Gruplar arasında sürekli değişkenler bakımından olan farklılıkların tespiti için tek yönlü varyans analizi ve post hoc testleri için de Tukey HSD testi; kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ise 'Chi-Square' testi kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson testi ile yapıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler:

İskemik olmayan dilate KMP grubu (grup I) yaşları 20 ile 78 arasında değişen (ortalama $49,83 \pm 16,5$) 24 hastadan; iskemik KMP grubu (grup II) yaşları 43 ile 76 arasında değişen (ortalama $62,25 \pm 8,6$) 16 hastadan ve kontrol grubu (grup III) yaşları 22 ile 71 arasında değişen (ortalama $52,45 \pm 13,9$) sağlıklı erişkinden oluşmaktaydı.

İskemik olmayan dilate KMP ve iskemik KMP grupları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık izlenmedi. Fakat bu iki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında yaş bakımından anlamlı fark tespit edildi.

Vücut kitle indeksi bakımından değerlendirme yapıldığında her üç grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları göz önüne alındığında grup I (Simpson: $\%37,13 \pm 7,1$; M-mod: $\%37,58 \pm 5,5$) ve grup II (Simpson: $\%34,69 \pm 6,9$; M-mod: $\%37,16 \pm 7,8$) arasında anlamlı fark yoktu.

Benzer olarak her iki grupta sol ventrikül kitlesi bakımından da anlamlı fark izlenmedi. (Grup I: $259,27 \pm 82,9$ g. ve Grup II: $234,51 \pm 84,3$ g.)

Tablo 4.1 : Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri -1-

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	CİNSİYET	GRUP I	STD. DEV.	GRUP II	STD. DEV.	GRUP III	STD. DEV.
YAŞ	E	51,75	15,92	65,58	6,10	53,88	15,89
	K	46,00	18,06	52,25	7,23	48,67	6,19
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	E	26,01	5,43	26,51	4,76	25,65	2,71
	K	28,22	6,00	26,02	4,62	27,27	2,98
SolV KİTLE	E	282,67	90,46	247,21	92,75	161,35	36,70
	K	212,46	35,73	196,43	36,98	129,79	46,35
SolV EF (THEICOLZ)	E	36,81	6,21	34,25	5,58	65,86	5,57
	K	39,13	3,36	45,90	7,26	69,67	4,41
SolV EF (SIMPSON)	E	36,25	7,81	32,25	5,91	64,50	4,91
	K	38,88	5,44	42,00	3,56	68,00	3,63

GRUP I: 16 erkek, 8 kadın GRUP II: 12 erkek, 4 kadın GRUP III: 16 erkek, 6 kadın
E: erkek, K: kadın

Hipertansiyon, hiperlipidemi varlığı ve sigara-alkol kullanımı bakımından her üç grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Grup I ve II'de sigara öyküsü olan 9 hastadan yalnızca Grup I'de bulunan 1 erkek hasta halen aktif olarak sigara içmeye devam etmekte idi. (Tablo 4.2).

(Kan basıncının test öncesinde 140-90 mm Hg ve üzerinde ölçüldüğü durumlarda 6-Dakika yürüyüş testi ertelendi. Hasta ertesi gün tekrar çağırıldı).

Tablo 4.2 : Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri -2-

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	+/-	GRUP I	%	GRUP II	%	GRUP III	%
HİPERTANSİYON	VAR	5	%20,8	8	%50,0	7	%68,2
	YOK	19	%79,2	8	%50,0	15	%68,2
HİPERLİPİDEMİ	VAR	6	%25,0	7	%43,8	6	%27,3
	YOK	18	%75,0	9	%56,3	16	%72,7
SİGARA	VAR	5	%20,8	4	%25,0	5	%22,7
	YOK	19	%79,2	12	%75,0	17	%77,3
ALKOL	VAR	1	%4,2	0	%0	0	%0
	YOK	23	%95,8	16	%100	22	%100

GRUP I: 24 kişi GRUP II: 16 kişi GRUP III: 22 kişi

Atriyal fibrilasyon varlığı bakımından iskemik olmayan dilate KMP (grup I) ve iskemik KMP (grup II) grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.3 : Hasta gruplarında atriyal fibrilasyon varlığı

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	+/-	GRUP I	%	GRUP II	%
ATRIYAL FİBRİLASYON	VAR	6	%25	2	%12,5
	YOK	18	%75	14	%87,5

GRUP I: 24 kişi GRUP II: 16 kişi

Tablo 4.4 : Hasta gruplarında ilaç kullanımı

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	+/-	GRUP I	%	GRUP II	%
BETA BLOKÖR	VAR	16	%66,7	9	%56,3
	YOK	8	%33,3	7	%43,7
ACEinh/ARB	VAR	21	%87,5	13	%81,3
	YOK	3	%12,5	3	%18,7
DİGOKSİN	VAR	12	%50	7	%43,8
	YOK	12	%50	9	%56,2
DİÜRETİK	VAR	19	%79,2	11	%68,8
	YOK	5	%20,8	5	%31,2

GRUP I: 24 kişi GRUP II: 16 kişi

ACE inhibitörü, beta blokör, digoksin ve diüretik kullanımları bakımından grup I ve grup II arasında anlamlı fark izlenmedi.

4.2. 6-Dakika Yürüyüş Testi Sonuçları:

İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati (İODKMP) grubundan (grup I) 16'sı erkek ve 8'i kadın toplam 24 hastaya (16 erkek, 8 kadın); İskemik dilate kardiyomiyopati (İKMP) grubundan (grup II) 12'si erkek ve 4'ü kadın toplam 16 hastaya; yaş ve cinsiyet bakımından her iki grupta da uyumlu olmak üzere kontrol grubundan 16'sı erkek ve 6'sı kadın toplam 22 hastaya 6-DYT uygulandı.

Ortalama 6-dakika yürüyüş mesafesi İODKMP grubunda $371,3 \pm 123,1$ metre; İKMP grubunda $379,7 \pm 115,1$ metre; kontrol grubunda ise $552,6 \pm 44,2$ metre olarak saptandı. İODKMP ve İKMP gruplarının her ikisinde de kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). İki hasta grubu birbiri ile karşılaştırıldığında ise anlamlı fark tespit edilmedi.

Şekil 4.1 : Hasta ve kontrol gruplarının 6-DYT Sonuçları (metre cinsinden)

<u>6-DYT</u>	Ortalama	St. Dev.	Minimum	Maksimum
GRUP I (n=24)	371,25	123,07	90	660
GRUP II (n=16)	379,69	115,05	180	573
GRUP III (n=22)	552,55	44,24	455	602

GRUP I : İskemik Olmayan Dilate KMP ; GRUP II: İskemik Dilate KMP; GRUP III: Kontrol.

4.3. Kalp Yetersizliği Anketi:

Minnesota Kalp Yetersizliği Anketi'nin modifiye edilerek dilimize çevrilmesi ile hazırlanan anket soruları yalnızca grup I ve II hastalara yöneltildi. İskemik olmayan KMP grubunda anket skorları 8 ile 62 arasında yer aldı. Ortalama skor $26,2 \pm 14,6$ idi. İskemik KMP grubunda ise anket skorları minimum 4, maksimum 38 olarak ölçüldü; ortalama skor ise $17,0 \pm 9,2$ idi. Her iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p= 0,02$). (%95 güvenlik aralığı için alt sınır: 1,1- üst sınır: 17,2).

Şekil 4.2 : Hasta ve kontrol gruplarının Kalp Yetersizliği Anketi Skorları

ANKET SKORU	Ortalama	St. Dev.	Minimum	Maksimum
GRUP I (n=24)	26,17	14,64	8	62
GRUP II (n=16)	17,00	9,22	4	38

GRUP I : İskemik Olmayan Dilate KMP GRUP II: İskemik Dilate KMP GRUP III: Kontrol

4.4E/Ea

Her üç hasta grubunda "pulse doppler" ile sol ventrikül diyastolik doluş akım hızları (mitral E= erken doluş akım hızı), doku doppler tekniği ile mitral annulusun erken diyastolik hızı (Ea) ölçüldü, ardından E/Ea oranları hesaplandı. (Her iki parametre için de ekspiryum sonunda elde edilen değerler kaydedildi). Her iki grupta da atriyal fibrilasyonu olan hastaların bulunması nedeniyle diyastolik fonksiyonun ölçümünde E/Ea değeri kullanılmıştır. (İzovolümetrik relaksasyon zamanı ve deselerasyon zamanı gibi parametreler AF varlığında diyastolik fonksiyon bozukluğunu doğru olarak tespit edemez).

E/Ea oranları iskemik olmayan dilate KMP grubunda $9,27 \pm 2,9$; iskemik KMP grubunda $11,68 \pm 4,7$; kontrol grubunda $6,46 \pm 2,2$ idi.

İODKMP (grup I) ve İKMP (grup II) gruplarına ait E/Ea oranları incelendiğinde her iki grubun birbiri arasında fark olmadığı, kontrol (grup III) grubuna göre ise E/Ea oranının bu iki grupta anlamlı olarak arttığı izlendi ($p < 0,02$).

Şekil 4.3 : Hasta ve kontrol gruplarının E/Ea Sonuçları

<u>E/Ea</u>	Ortalama	St. Dev.	Minimum	Maksimum
GRUP I (n=24)	9,27	2,9	6,0	16,50
GRUP II (n=16)	11,68	4,7	5,87	23,80
GRUP III (n=22)	6,47	2,2	3,42	11,78

GRUP I : İskemik Olmayan Dilate KMP GRUP II: İskemik Dilate KMP GRUP III: Kontrol

4.5. İzoprostan-F2- α İdrar Düzeyleri

İskemik olmayan ve iskemik dilate kardiyomiyopati gruplarında izoprostan-F2- α idrar düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi. ($p < 0,01$). Sırası ile $1,65 \pm 0,62$ ng/ml, $1,49 \pm 0,49$ ng/ml ve $0,43 \pm 0,21$ ng/ml.

Her iki grubun kendi aralarında izoprostan-F2- α idrar düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu.

Şekil 4.4 : Hasta ve kontrol gruplarının İzoprostan-F2- α İdrar Düzeyleri (ng/ml)

<u>İzoprostanF2α</u>	Ortalama	St. Dev.	Minimum	Maksimum
GRUP I (n=24)	1,65	0,62	0,93	2,97
GRUP II (n=16)	1,49	0,49	0,78	2,41
GRUP III (n=22)	0,43	0,21	0,13	0,77

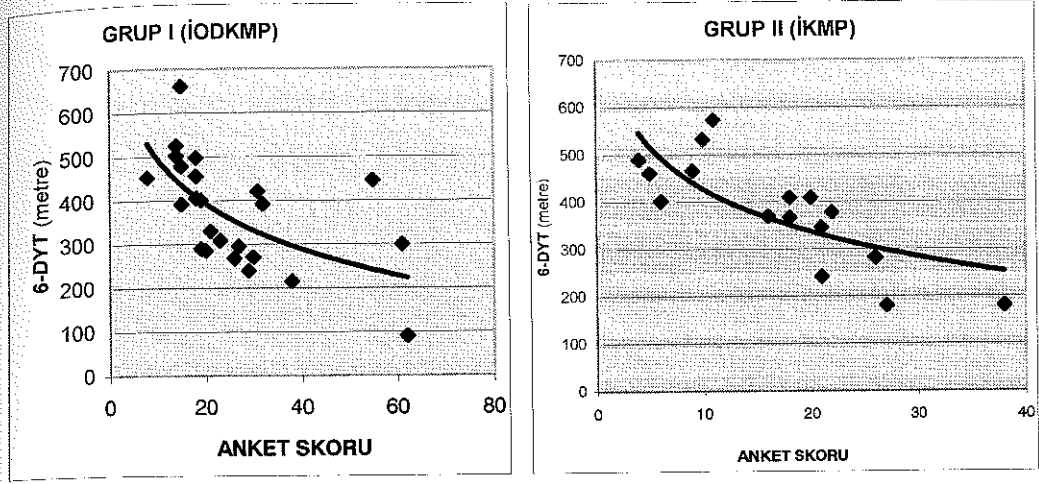
GRUP I : İskemik Olmayan Dilate KMP GRUP II: İskemik Dilate KMP GRUP III: Kontrol İdrar İzoprostan düzeyi (ng/ml cinsindedir)

4.6. Anket Skoru - 6-Dakika Yürüyüş Testi İlişkisi

Grup I ve Grup II'deki hastalara yakınmalarının şiddeti ile ilgili toplam 21 soru yöneltildi. Bu sorulara 0 ile 5 arasında yanıtlar ile karşılık vermeleri istendi. Sorgulanan yakınma türü o kişide hiç yok ise 0, çok az derecede ise 1, az derecede ise 2, orta derecede ise 3, şiddetli ise 4 ve söz konusu yakınma çok şiddetli derecede ise 5 olarak puanlandırılması istendi. (Bkz. Ek-1).

Ankette alınan skor ile hastaların 6-dakika yürüyüş testinde yürüdükleri metre cinsinden mesafe karşılaştırıldı. İskemik olmayan dilate KMP grubu ve iskemik dilate kardiyomiyopati grubu ayrı ayrı ve bileşik olarak değerlendirildiğinde her üç grup için de kalp yetersizliği anket skoru ile 6-dakika yürüyüş testi mesafesi arasında anlamlı derecede negatif korelasyon izlendi (Şekil 4.5).

Şekil 4.5.



$p < 0,01$ $r = -0,56$

$p < 0,01$ $r = -0,83$

4.7. Ekokardiyografik Ölçümlerin 6-dakika Yürüyüş Testi ile İlişkisi

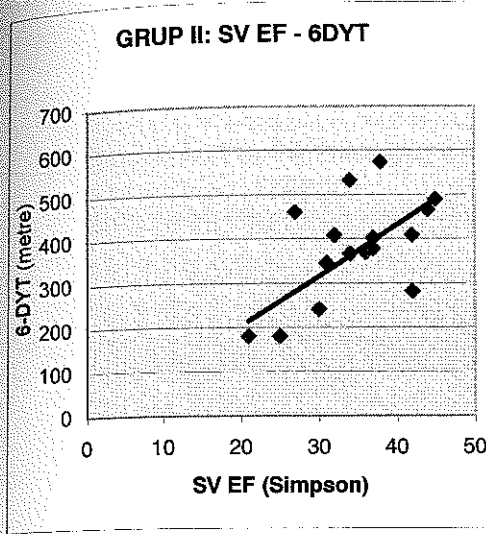
Her üç gruptaki hastaların 6-DYT'nde yürüdükleri mesafe ile iki boyutlu ve doppler ekokardiyografi yöntemi ile yapılan ölçümler karşılaştırıldı.

4.7.1. Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu ve E/Ea oranı ile 6DYT İlişkisi:

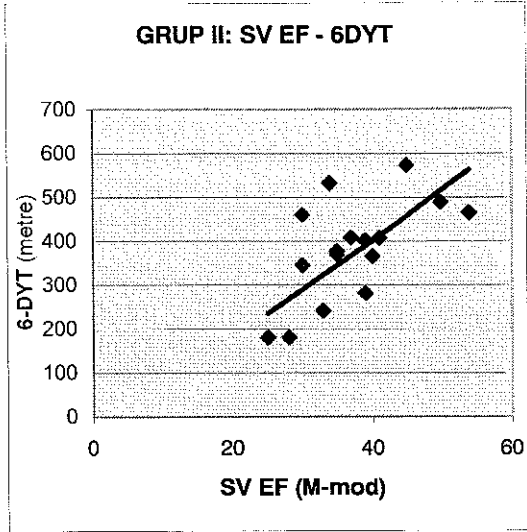
İskemik olmayan dilate kardiyomiyopati grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (M-mod ve Simpson), sol ventrikül kitlesi ve E/Ea oranları ile 6-DYT'nde yürünen mesafe arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

İskemik dilate kardiyomiyopati grubunda sol ventrikül kitlesi ve E/Ea oranları ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı ilişki saptanmazken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (M-mod ve Simpson) ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı ilişki saptandı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arttıkça 6-DYT'nde yürünen mesafe de artmaktaydı.

Şekil 4.6.



$$p \leq 0,02 \quad r = 0,62$$

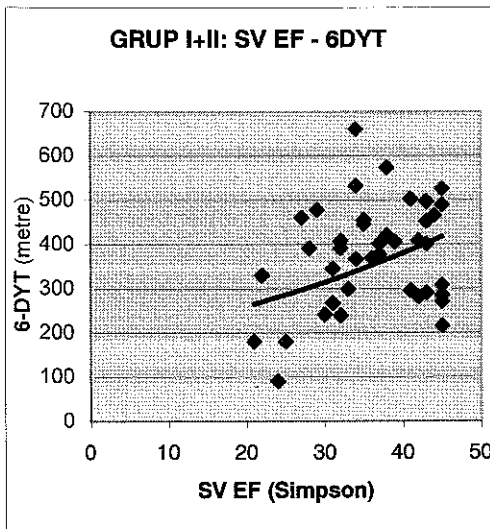


$$p \leq 0,02 \quad r = 0,57$$

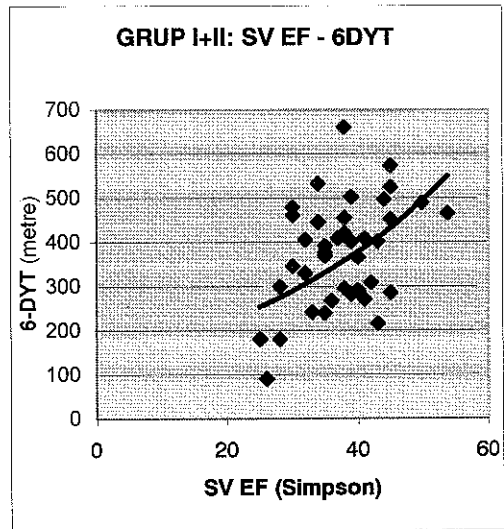
İskemik olmayan dilate KMP grubu ve iskemik KMP grubu bileşik olarak (tek bir grup şeklinde) ele alındığında:

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (M-mod ve Simpson) ile 6-DYT mesafesi arasında pozitif anlamlı korelasyon; sol ventrikül kitlesi ve E/Ea oranları ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi. Yani sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arttıkça 6-DYT mesafesi artmakta, sol ventrikül kitlesi ve E/Ea oranı arttıkça da 6-DYT mesafesi azalmakta idi.

Şekil 4.7.

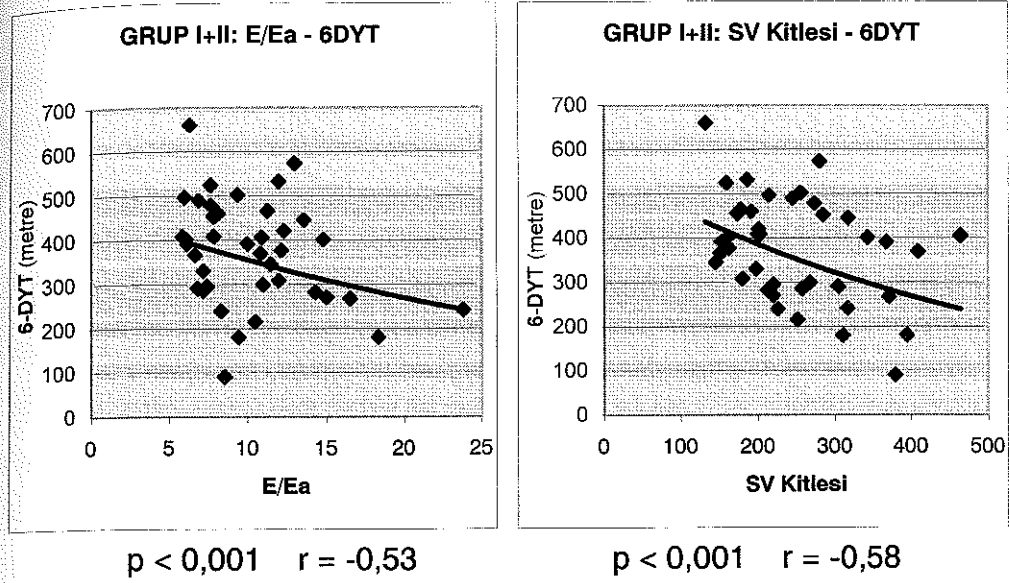


$$p < 0,001 \quad r = 0,69$$



$$p < 0,001 \quad r = 0,71$$

Şekil 4.8.

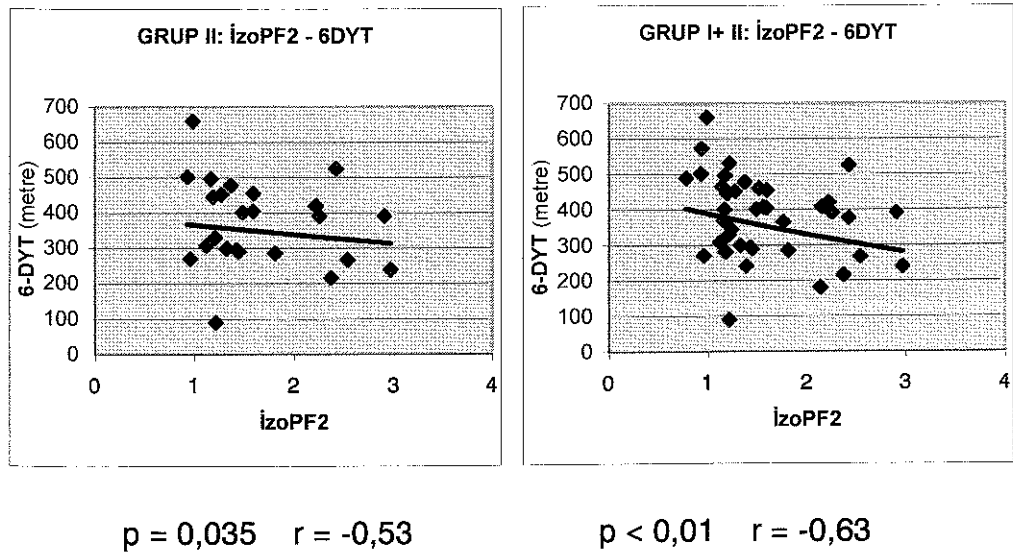


4.8. İzoprostan – 6 Dakika Yürüyüş Testi İlişkisi

İskemik olmayan dilate KMPlı hastalarda izoprostan-F2- α idrar düzeyleri ile 6-dakika yürüyüş testi mesafeleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

İskemik KMPlı hastalarda ölçülen izoprostan-F2- α idrar düzeyleri ile 6-dakika yürüyüş testi mesafeleri arasında ise anlamlı ters korelasyon izlendi. Bu anlamlı ilişki her iki gruptaki hastalar bileşik tek bir grup olarak alındığında da devam etti.

Şekil 4.9.



5. TARTIŞMA

Son 10 yıl içinde hızla artan çalışma sayısına rağmen oksidatif stresin kalp yetersizliği fizyopatolojisi üzerindeki rolü tam anlamıyla ortaya çıkarılamamıştır. Klinik kullanılabilirliği ile ilgili bilgiler henüz yeterli değildir. Bu nedenle, geniş ölçekli randomize prospektif çalışmaların yapılabilmesi konu ile ilgili daha sağlam veri tabanı oluşturulmasına bağlıdır.

Daha önce yapılan küçük ölçekli çalışmalar akut ve kronik kalp yetersizliği durumlarında oksidatif stresin ve lipid peroksidasyon parametrelerinin yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca dekompanse kalp yetersizliği kliniği ile hospitalize edilen hastaların tedavi sonrası klinik iyileşmeleri ile orantılı olarak lipid peroksidasyon parametrelerinde düzelme olduğu tespit edilmiştir (50,55).

Bu parametrelerden biri olan izoprostan-F2- α , lipid peroksidasyonunun ve oksidatif stresin iyi bir belirtecidir.

Kalp yetersizliği olan, fakat klinik olarak stabil seyretmekte olan poliklinik hastalarında oksidatif stres ve lipid peroksidasyon belirteçleri ile yapılan klinik çalışma sayısı oldukça azdır. Kalp yetersizliği olan ve poliklinik şartlarında ayaktan takip edilen hastaların egzersiz kapasitelerinin, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve de izoprostan-F2- α düzeylerinin ölçülüp karşılaştırıldığı ilk klinik çalışma olması nedeniyle araştırmamız özgündür. F2-izoprostan düzeyini artırma olasılığı olan patolojilerin çalışma dışında bırakılmasına özen gösterilmiştir. Ancak maliyetin karşılanamayacak olması nedeniyle altta gizlenen homosistinüri gibi metabolik faktörler kesin olarak ekarte edilememiştir. Bu eksiklik hastaların ayrıntılı sistem sorgulaması ve fizik muayenesi ile giderilmeye çalışılmıştır.

Hasta gruplarının randomize şekilde seçilmesi nedeniyle hipertansiyon, sigara, alkol gibi faktörler gruplar arasında benzer oranlarda dağılmıştır. Fakat, çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının sosyal güvence problemlerinin olması nedeniyle lipid profilleri ölçülememiştir. Bu nedenle bu hastaların dosyalarından tıbbi kayıtları incelenerek hiperlipidemi varlığı tespit edilmeye çalışılmış, herhangi kaydı bulunmayan hastaların sözel

ifadeleri temel alınmıştır. Bu da çalışmanın zayıf noktalarından birini teşkil etmektedir.

ACE inhibitörü, beta blokör ve diüretik kullanımı bakımından ise her iki hasta grubu arasında anlamlı fark yoktur.

İskemik olmayan dilate KMP ve iskemik KMP grupları arasında yaş farkının olması önlenememiştir. İODKMP grubunda genç yaşta çok sayıda hasta mevcuttur. Veri kaybına neden olacağı için, iki grubun yaş bakımından farklı olmasını önleme amacıyla İODKMP grubundan genç hasta çıkarılmamıştır. Bu durumun çalışmayı olumsuz etkilediği düşünülmemektedir. Çünkü yaş ile izoprostan düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen üç çalışmadan ikisinde herhangi korelasyon saptanmamıştır (72,73,75).

6-dakika yürüyüş testinde tur mesafesinin seçiminin çalışmaya etki etmediği tespit edilmiştir. Bu nedenle en çok kullanılan mesafelerden biri olan 30,5 metre seçilmiştir. Hastaların test öncesi iki defa tatbiki yürüyüş yapması önerilen standardizasyon yöntemlerinden biridir. Fakat zaman ve personel yetersizliği nedeniyle test öncesi tatbiki yürüyüş yaptırılmamıştır.

Yürüyüş testinin yaşa, cinsiyete, vücut kitle indeksine ve uluslara bağlı olarak değiştiği ifade edilmektedir. Çalışmamızda bu güçlük, tüm parametrelerin kontrol grupları ile karşılaştırılmasıyla aşmaya çalışılmıştır. (Her üç grupta cinsiyet, vücut kitle indeksi bakımından anlamlı fark yoktu. Grup I ve II, kontrol grubu (III) hastaları ile yaş bakımından teke tek karşılaştırıldıklarında anlamlı fark tespit edilmedi).

Yaşa göre referans değerlerinin araştırıldığı 2 çalışma mevcuttur. Bunlardan birisinde yaşa ve vücut kitle indeksine göre düzeltilmiş alt ve üst sınır değerleri hesaplamak için formüller önerilmiştir (105). Fakat bu çalışmaya yalnızca yaşları 40 ile 80 arasında değişen sağlıklı erişkinler alınmıştır. Sağlıklı kişilerde, ayrıca kalp ve akciğer patolojisi olan hasta gruplarında olmak üzere, benzer cetvellerin ve formüllerin toplumumuz için de hazırlanması gerekmektedir.

Kalp yetersizliği anket skorlarının 6-DYT mesafeleri ile anlamlı derecede korele olması kanımızca bu tip anketlerin özellikle yakından klinik takip

gerektiren poliklinik hastalarına belli aralıklarla uygulanması gerektiğinin en iyi örneğidir.

Çalışmaya katılan iskemik ve iskemik olmayan dilate KMPli hastalara ait anket skorlarının aynı hastaların egzersiz kapasitesi ile istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı ters korelasyonunun olduğu tespit edildi.

Kalp yetersizliği polikliniklerine ilk kez başvuran hastaların sahip oldukları fonksiyonel kapasitenin ve hayat standardının ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Diğer bir önemli konu da ayaktan takip edilen hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesidir. Kalp yetersizliği anketlerinin kullanımı bu iki problemin çözümünde hayati rol oynar. Kalp yetersizliğinin kişinin günlük hayatında oluşturduğu zorlukları gösteren, bu arada da yakınmalarının şiddetini ve kalp yetersizliğinin derecesini ölçen standart bir anket uygulaması ne yazık ki ülkemizde bulunmamaktadır.

Yukarıdaki bulgular göstermektedir ki bu tip anket ve formlar inanılanın aksine nesneldir ve kalp yetersizliği olan kişilerde hayat standartları ve fonksiyonel kapasite hakkında doğru bilgi vermektedir. Bu nedenle kanımızca ülkemizde de kalp yetersizlikli hastaların ayaktan takip ve tedavileri sırasında standardize edilmiş kalp yetersizliği anketlerinin hazırlanması gerekmektedir.

Minnesota Kalp Yetersizliği Formu'nun klinik çalışmalarda kullanımı belli bir izne bağlıdır. Bu form önce o ülke bireylerinin yaşam standartlarına ve alışkanlıklarına bağlı olarak yetkili kurumlar tarafından modifiye edilmekte ve orijinaline en yakın anlamları taşımak üzere tercüme edilmektedir. Bu çalışmada kullanılan anket ise sadece bu formdan esinlenerek hazırlanan bir sorgulamadır. Benzer formlar ile toplumumuzda da aynı sonuçlara ulaşıp ulaşılamayacağını inceleyip, bu tip sorgulamaların ülkemizde de uygulanması yönünde çabalara destek vermek amaçlanmıştır.

İskemik KMP grubunda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Aynı anlamlı ilişkinin (bu kez ters orantılı olarak) E/Ea oranları ile 6-DYT arasında görülmemesi hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirilebilir. Çünkü beklenti klinik çalışmalarla da kanıtlandığı üzere 6-DYT'de yürünen mesafenin belirleyicisi olarak E/Ea

oranının ejeksiyon fraksiyonuna göre daha kuvvetli istatistiksel anlam taşımaktadır.

Grup I ve Grup II bir arada incelendiği zaman (toplam 40 hasta) E/Ea oranı ile 6-DYT mesafesi arasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı derecede ters korelasyon izlenmiştir ($p < 0,01$; $r = -0,53$).

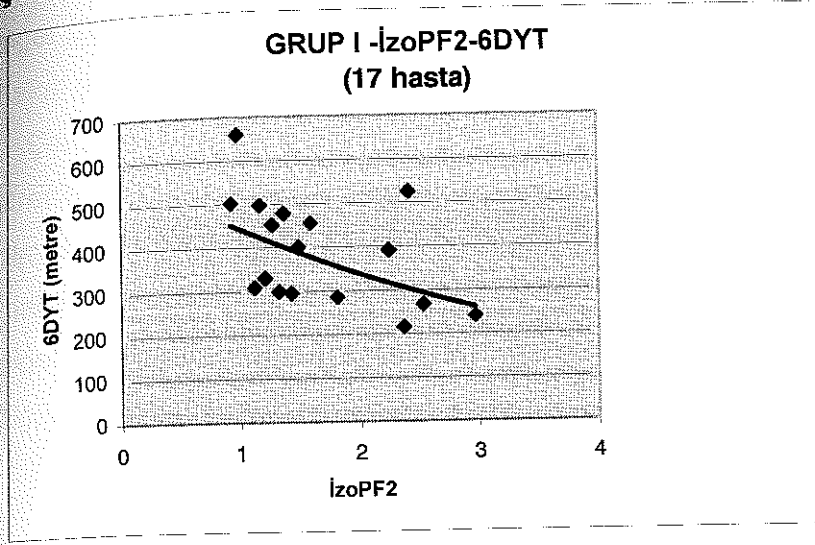
İskemik olmayan dilate KMP grubunda 6-DYT mesafesi ile E/Ea oranları arasında anlamlı korelasyon saptanamamıştır. Bu da grup içerisindeki hastaların yaş ve demografik özelliklerinin homojen dağılmamasına bağlı olabilir.

İskemik KMPLi hastalarda İzoprostan-F2- α düzeyi ile 6-DYT mesafesi arasında anlamlı ters orantı mevcuttur ($p=0,035$; $r=-0,53$). Aynı korelasyon iskemik olmayan dilate KMPLi hastalar için bulunamıştır. Bunun akla gelen nedenlerinden birkaçı hasta sayısının az ve grubun heterojen olmasıdır.

İskemik olmayan KMP grubundan, 6-DYT mesafesi çok düşük (90 metre) olmasına rağmen idrarda ölçülen izoprostan-F2- α düzeyi beklenenin çok altında olan ve "standart deviasyonu" belirgin olarak etkilediği tespit edilen (genel durum bozukluğu, karaciğer konjesyonu olan son dönem iskemik olmayan dilate KMPLi) bir hasta ve hiperlipidemisi olan hastalar çıkarıldığı zaman (kalan hasta sayısı: 17) izoprostan-F2- α düzeyinin 6-DYT ile anlamlı derecede ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Şekil 5.1) ($p < 0,05$; $r = -0,49$). Hiperkolesterolemisi bulunan kişilerde izoprostan-F2- α düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki bulgular ile çelişmemektedir.

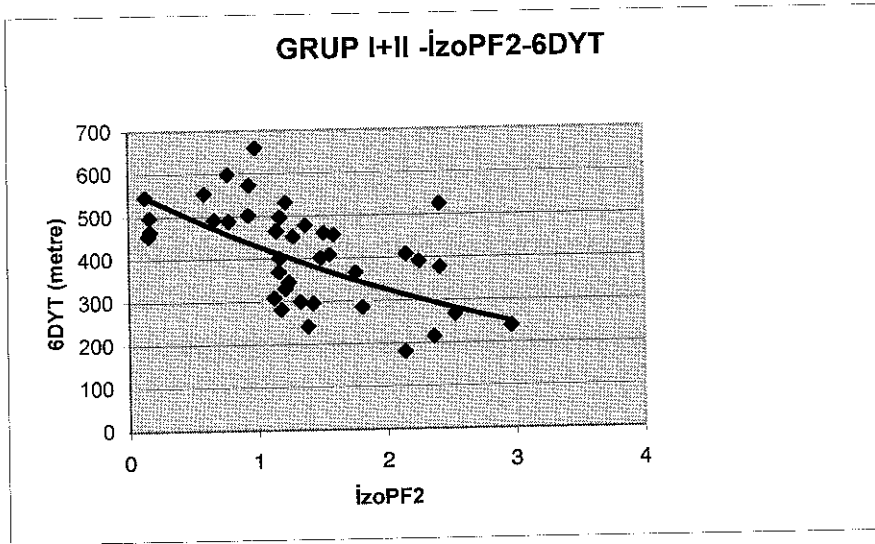
Ayrıca grup I ve grup II hastaları bileşik tek bir grup (40 hasta) olarak ele alındığında sonuçlar yine istatistiksel olarak anlamlı olmaktadır.

Şekil 5.1.



$p < 0,05$ $r = -0,49$

Şekil 5.2.



$p < 0,01$ $r = -0,63$

Çalışmanın başında her iki KMP grubunda da 6-DYT mesafesi ile izoprostan düzeyleri ve E/Ea oranları arasında anlamlı ilişkiler bulunursa,

bu ilişkilerden (E/Ea ve izoprostan) hangisinin daha kuvvetli olduğu ve diğer parametrelere bağımlı olup olmadıklarının araştırılması planlanmıştı. Fakat olgu sayısının azlığı bu karşılaştırmaya engel teşkil etmiştir.

Çalışmanın zayıf olduğu noktalardan belki de en önemlisi oksidatif stresin yalnızca tek bir parametre ile (izoprostan-F2- α) değerlendirilmiş olmasıdır. Hastaların çoğundan kan numuneleri toplanabilmiş fakat maliyetin yüksek olması nedeniyle okside-LDL ve malonildialdehit gibi diğer oksidatif parametrelerin ve teknik zorluk nedeniyle de ROT'nin ölçülmesi mümkün olmamıştır.

6.SONUÇ

İzoprostan-F2- α iskemik ve iskemik olmayan dilate kardiyomyopatili hastaların klinik iyilik halini gösteren ve egzersiz kapasitesi ile ters korelasyonu olan bir oksidatif stres ölçütüdür. Ayrıca poliklinikten takip edilmekte olan stabil durumdaki KMPLi hastaların prognozlarının tayini açısından umut vadetmekte olup geniş ölçekli randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Diyabet, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek ve karaciğer yetersizliği gibi durumlarda kanda ve idrardaki düzeyleri arttığı için günümüz koşullarında ancak bu risk faktörlerinin ekarte edildiği durumlarda kullanımı iyi sonuçlar verecektir.

ÖZET

İzoprostanlar, serbest radikallerin katalizörlüğü aracılığıyla araşidonik asitten sentezlenen bileşiklerin oluşturduğu kompleks bir ailedir. Bu aileden olan izoprostan-F2- α "in vivo" lipid peroksidasyonunun güvenilir bir belirteci olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızda iskemik kardiyomiyopatili hasta grubunda idrar izoprostan-F2- α düzeyi ile submaksimal efor kapasitesi arasında ters korelasyon tespit edilmiştir. Aynı ilişki iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hasta grubunda izlenememiştir. Olası nedenler arasında hasta sayısının az ve grubun kendi içinde "heterojen" olması sayılabilir. İskemik ve iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalar tek bir grup halinde incelendiğinde 6-dakika yürüyüş testi mesafesi ile izoprostan düzeyleri arasındaki ters korelasyonun devam ettiği görülmüştür.

Klinik çalışmalar ile, fizyolojik ve patolojik değişiklikler karşısında vücuttaki düzeylerinin ne kadar değişeceği konusundaki bilgiler arttıkça, izoprostan-F2- α 'nın tanı ve tedavi etkinliğinin takibindeki öneminin artacağı inancındayız.

7.KAYNAKLAR

1. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocyanin). *J. Biol. Chem.* 1969; 244:6049-55.
2. Ceconi C, Boraso A, Cargnoni A, Ferrari R. Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? *Arc Biochem. Pharmacol.* 2003; 420(2):217-21.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841.
4. Siu SC, Sole MJ: Dilated cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9:337.
5. Abelmann WH, Braunwald E [eds.]: Atlas of Heart Diseases. Vol 2. Cardiomyopathies, Myocarditis, and Pericardial Disease. Philadelphia, Current Medicine, 1995; 3.1-3.18.
6. Dec GW, Fuster V: Medical progress: Idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1994; 331:1564.
7. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458.

8. Cohn JN: Improving outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:1124.
9. Carson PE: β -Blocker therapy in heart failure: Pathophysiology and clinical results. *Curr Probl Cardiol* 1999; 24:423.
10. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr et al: ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Executive summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998; 97:1325.
11. Fruhwald FM, Dusleag J, Eber B, Fruhwald S, Zweiker R, Klein W et al: Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy: Preliminary results. *Angiology* 1994; 45:763.
12. Burch GE, Giles TD, Colcolough HL: Ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1970; 79:291.
13. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1451.
14. Chaudhry FA, Tauke JT, Alessandrini RS, Vardi G, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients

with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:730.

15. Christopherson KS, Bredt DS. Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *J. Clin. Invest.* 1997; 10:2424–9.

16. Stuehr DJ, Kwon NS, Nathan CF. FAD and GSH participate in macrophage synthesis of nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 168:558–65.

17. Marletta MA. *Trends Biochem. Sci.* Nitric oxide: biosynthesis and biological significance. 1989;14:488–92.

18. Cohn JN. Structural changes in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:34–37.

19. Gerdes AM, Liu Z, Zimmer HG. Changes in nuclear size of cardiac myocytes during the development and progression of hypertrophy in rats. *Cardioscience* 1994; 203–8.

20. MacLellan WR, Schneider MD. Death by Design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 1997; 81:137–44.

21. Weber KT, Anversa P, Armstrong PW, Brilla CG, Burnett JC, Cruickshank JM et al. Remodeling and reparation of the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:3–16.

22. Mann DL, Spinale FG. Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds. *Circulation* 1998; 98:1699–1702.

23. Litwin SE, Bridge JH. Enhanced Na(+)-Ca²⁺ exchange in the infarcted heart. Implications for excitation-contraction coupling. *Circ Res* 81(6) 1997; 81(6):1083-93.
24. Morgan JP, Erny RE, Allen PD, Grossman W, Gwathmey JK. Abnormal intracellular calcium handling, a major cause of systolic and diastolic dysfunction in ventricular myocardium from patients with heart failure. *Circulation* 1990; 81(2): III21-III32.
25. Dhalla NS, Temsah RM, Netticadan T. Role of oxidative stress in cardiovascular diseases. *J Hypertens* 2000; 18:655-73.
26. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Utsumi H, Kang D, Hattori N. Mitochondrial electron transport complex I is a potential source of oxygen free radicals in the failing myocardium. *Circ Res* 1999; 85:357-63.
27. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S, Suematsu N, Hayashidani S, Ichikawa, H Utsumi K et al. Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. *Circ Res* 2000; 86: 152-7.
28. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74:1141-8.
29. Ekelund UE, Harrison RW, Shokek O, Thakkar RN, Tunin RS, Senzaki H et al. Intravenous allopurinol decreases myocardial oxygen consumption

and increases mechanical efficiency in dogs with pacing-induced heart failure. *Circ Res* 1999; 85:437–45.

30. Xia Y, Tsai AL, Berka V, Zweier JL. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase. A Ca^{2+} calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *J Biol Chem* 1998; 273:25804–8.

31. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Redox control of vascular smooth muscle proliferation. *J Lab Clin Med* 1998; 132:9–15.

32. Griendling KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86:494–501.

33. Xia Y and Zweier JL. Superoxide and peroxynitrite generation from inducible nitric oxide synthase in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 94:6954–8.

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

35. Weber KT, Sun Y, Katwa LC, Cleutjens JP, Zhou G. Connective tissue and repair in the heart. Potential regulatory mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 1995; 752:286–99.

36. Spinale FG, Coker ML, Bond BR, Zellner JL. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 225–238.
37. Siwik DA, Pagano PJ, Colucci WS. Oxidative stress regulates collagen synthesis and matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280:C53–C60.
38. Taimor G, Lorenz H, Hofstaetter B, Schluter KD, Piper HM. Induction of necrosis but not apoptosis after anoxia and reoxygenation in isolated adult cardiomyocytes of rat. *Cardiovasc Res* 1999; 41:147–56.
39. Saikumar P, Dong Z, Weinberg JM, Venkatachalam MA. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury. *Oncogene* 1998; 17:3341–9.
40. Pinsky DJ, Cai B, Yang X, Rodriguez C, Sciacca RR, Cannon PJ. The lethal effects of cytokine-induced nitric oxide on cardiac myocytes are blocked by nitric oxide synthase antagonism or transforming growth factor β . *J Clin Invest* 1995; 95:677–85.
41. Ing DJ, Zang J, Dzau VJ, Webster KA, Bishopric NH. Modulation of cytokine-induced cardiac myocyte apoptosis by nitric oxide, Bcl-2, and Bcl-x. *Circ Res* 1999; 84:21–33.
42. Arstall MA, Sawyer DB, Fukazawa R, Kelly RA. Cytokine-mediated apoptosis in cardiac myocytes: the role of inducible nitric oxide synthase induction and peroxynitrite generation. *Circ Res* 1999; 85:829–40.

43. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98:1329–34.
44. Zaugg M, Xu W, Lucchinetti E, Shafiq SA, Jamali NZ, Siddiqui MA. Beta-adrenergic receptor subtypes differentially affect apoptosis in adult rat ventricular myocytes. *Circulation* 2000; 102:344–50.
45. Communal C, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS. Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* 1999; 100:2210–2.
46. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, Gaia G, Bachetti T, Cargnoni A et al. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19:2–11.
47. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J* 1998; 135:115–20.
48. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ et al. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1352–6.
49. Sinzinger H. Eicosanoid production and lymphatic responsiveness in human cigarette smokers compared with non-smokers. *Lymphology* 2000; 33:24–31.

50. Nonaka-Sarukawa M, Yamamoto K, Aoki H, Takano H, Katsuki T, Ikeda U et al. Increased urinary 15-F_{2t}-isoprostane concentrations in patients with non-ischaemic congestive heart failure: a marker of oxidative stress. *Heart* 2003;89:871-874
51. Ceconi C, Curello S, Albertini A, Ferrari R. Effect of lipid peroxidation on heart mitochondria oxygen consuming and calcium transporting capacities *Mol. Cell. Biochem.* 1988; 81:131-5.
52. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients, *N Engl J Med* 2000; 342:154-60
53. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial, *Lancet* 1999; 354:447-55
54. Ceconi C, Cargnoni A, Pasini E, Condorelli E, Curello S, Ferrari R. Evaluation of phospholipid peroxidation as malondialdehyde during myocardial ischemia and reperfusion injury. *Am J Physiol* 1991; 260: 1057-H1061.
55. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS, Jeejeebhoy KN. Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31(6):1352-6.

56. Nugteren DH et al. Non-enzymatic conversion of all-cis 8,11,14-eicosatrienoic acid into prostaglandin E1. *Rec Trav Chim* 1967; 86:1237–1245.
57. Pryor WA Stanley JP, Blair E. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids: A suggested mechanism for the formation of TBA-reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. *Lipids* 1976; 11:370–9.
58. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F₂-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*.1990; 87:9383–7.
59. Cracowski JL, Durand T, Bessard G. Isoprostanes as a biomarker of lipid peroxidation in humans: physiology, pharmacology and clinical implications. *Trend Pharmac Sci* 2002; 23(8):360-6.
60. Roberts LJ, Morrow JD. Measurement of F₂-isoprostanes as an index of oxidative stress in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:505–13.
61. Tsikas D. Application of gas chromatography–mass spectrometry and gas chromatography–tandem mass spectrometry to assess in vivo synthesis of prostaglandins, thromboxane, leukotrienes, isoprostanes and related compounds in humans. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 717:201–45.

62. Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Isoprostanes: formation, analysis and use as indices of lipid peroxidation in vivo. *J Biol Chem* 1999; 274:24441–24444.
63. Janssen LJ. Isoprostanes: an overview and putative roles in pulmonary pathophysiology. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280:L1067–1082.
64. Cracowski JL, Devillier P, Durand T, Stanke-Labesque F, Bessard G. Vascular biology of the isoprostanes. *J Vasc Res* 2001; 38:93–103.
65. Cranshaw JH, Evans TW, Mitchell JA. Characterization of the effects of isoprostanes on platelet aggregation in human whole blood. *Br J Pharmacol* 2001; 132:1699–1706.
66. Marliere S, Cracowski JL, Durand T, Chavanon O, Bessard J, Guy A, et al. The 5-series F₂-isoprostanes possess no vasomotor effects in the rat thoracic aorta, the human internal mammary artery and the human saphenous vein. *Br J Pharmacol* 2002; 135:1276–1280.
67. Janssen LJ. Are endothelium-derived hyperpolarizing and contracting factors isoprostanes? *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23:59–62.
68. Iuliano L, Pratico D, Greco C, Mangieri E, Scibilia G, FitzGerald GA, et al. Angioplasty increases coronary sinus F₂-isoprostane formation: evidence for in vivo oxidative stress during PTCA. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:76–80.

69. Waugh RJ, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Murphy RC. Identification and relative quantitation of F₂-isoprostane regioisomers formed in vivo in the rat. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:943–54.
70. Chiabrando C, Valagussa A, Rivalta C, Durand T, Guy A, Zuccato E, et al. Identification and measurement of endogenous beta-oxidation metabolites of 8-epi-Prostaglandin F_{2α}. *J Biol Chem* 1999; 274:1313–9.
71. Pratico D, Barry OP, Lawson JA, Adiyaman M, Hwang SW, Khanapure SP, et al. IPF_{2α}-I: an index of lipid peroxidation in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95:3449–3454.
72. Wang Z, Ciabattini G, Creminon C, Lawson J, Fitzgerald GA, Patrono C, et al. Immunological characterization of urinary 8-epi-prostaglandin F_{2α} excretion in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:94–100.
73. Ohashi N, Yoshikawa M. Rapid and sensitive quantification of 8-isoprostaglandin F_{2α} in human plasma and urine by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 2000; 746:17–24.
74. Richelle M, Turini ME, Guidoux R, Tavazzi I, Metairon S, Fay LB. Urinary isoprostane excretion is not confounded by the lipid content of the diet. *FEBS Lett*. 1999; 459:259–262.
75. Feillet-Coudray C, Tourtauchaux R, Niculescu M, Rock E, Tauveron I, Alexandre-Gouabau MC, et al. Plasma levels of 8-epiPGF_{2α}, an in vivo

marker of oxidative stress, are not affected by aging or Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med*. 1999; 27:463–469.

76. Gopaul NK, Zacharowski K, Halliwell B, Anggard EE. Evaluation of the postprandial effects of a fast-food meal on human plasma F₂-isoprostane levels. *Free Radic Biol Med* 2000; 28:806–14.

77. Hinchcliff KW, Reinhart GA, DiSilvestro R, Reynolds A, Blostein-Fujii A, Swenson RA. Oxidant stress in sled dogs subjected to repetitive endurance exercise. *Am J Vet Res*. 2000; 61:512–7.

78. Kirschvink N, Fievez L, Bougnet V, Art T, Degand G, Smith N, et al. Effect of chronic airway inflammation and exercise on pulmonary and systemic antioxidant status of healthy and heaves-affected horses. *Equine Vet J*. 2002 Nov;34(7):705-12.

79. Mori TA, Dunstan DW, Burke V, Croft KD, Rivera JH, Beilin LJ et al. Effect of dietary fish and exercise training on urinary F₂-isoprostane excretion in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1999; 48:1402–8.

80. Mastaloudis A, Leonard SW, Traber MG. Oxidative stress in athletes during extreme endurance exercise. *Free Radic Biol Med*. 2001; 31:911–922.

81. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation* 1996; 94:19–25.

82. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F₂-isoprostanes) in smokers. *New Engl J Med*. 1995; 332:1198–1203.
83. Davi G et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin F_{2α} and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99:224–9.
84. Hill DB, Awad JA. Increased urinary F₂-isoprostane excretion in alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med*. 1999; 26:656–660.
85. Pratico D, Basili S, Vieri M, Cordova C, Violi F, Fitzgerald GA. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F_{2α}-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1709–1714.
86. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 216–220.
87. Pratico D, Iuliano L, Basili S, Ferro D, Camastra C, Cordova C, et al. Enhanced lipid peroxidation in hepatic cirrhosis. *J Investig Med*. 1998; 46:51–57.
88. Mallat Z, Philip I, Le Bret M, Chatel D, Maclouf J, Tedgui A. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F_{2α} in pericardial fluid of patients with heart

failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998; 97:1536-9.

89. Ferro D, Basili S, Pratico D, Iuliano L, FitzGerald GA, Violi F. Vitamin E reduces monocyte tissue factor expression in cirrhotic patients. *Blood* 1999; 93:2945-50.

90. Patrignani P, Panara MR, Tacconelli S, Seta F, Bucciarelli T, Ciabattini G, et al. Effects of vitamin E supplementation on F₂-isoprostane and thromboxane biosynthesis in healthy cigarette smokers. *Circulation* 2000; 102:539-45.

91. Meagher EA, Barry OP, Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. *J Am Med Assoc* 2001; 285:1178-82.

92. Visioli F, Caruso D, Galli C, Viappiani S, Galli G, Sala A. Olive oils rich in natural catecholic phenols decrease isoprostane excretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 278:797-9.

93. Tuna Y. Akut koroner sendromlu hastalarda oksidatif stres belirteçleri. *Uzmanlık Tezi* 2003: 25-27.

94. Rector T, Cubo S, Cohn J. Patient's self assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Failure* 1987; 3:192-6.

95. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
96. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, Liang CS, Goldscher DA, Freeman I, et al. The PRECISE study group. Double-blind, placebo controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. *Circulation* 1996; 94:2793-2799.
97. Hülsmann M, Berger R, Sturm B, Bojic A, Woloszczuk W, Bergler-Klein J et al. Prediction of outcome by neurohormonal activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2002; 23:886-891.
98. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, et al. The 6-min walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919-923
99. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001; 119: 256-270.
100. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284:1607-8

101. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019-24
102. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996; 110:325-332
103. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1996; 292:653-655.
104. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-min walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270:1702-7.
105. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W, Hartley H, Hamilton MA, Walden J, et al. The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival. *Am Heart J* 1999; 138:618-624
106. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39:818-822
107. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387.

108. Obata T, Tomaru K, Nagakura T, Izumi Y, Kawamoto T. Smoking and oxidant stress: assay of isoprostane in human urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatography. B Biomed. Sci. Appl.* 2000; 746:11-5.

109. Obwegeser R, Oguogho A, Ulm M, Berghammer P, Sinzinger H. Maternal cigarette smoking increases F₂-isoprostanes and reduces prostacyclin and nitric oxide in umbilical vessels. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1999; 57: 269-279.

KALP YETERSİZLİĞİ DEĞERLENDİRME FORMU

Aşağıdaki sorular kalp yetersizliği nedeniyle son bir ay içinde günlük yaşantınızın ne kadar etkilendiğini belirlemek için seçilmiştir. İlgili problem ile son bir ay içinde karşılaşmadıysanız veya kalp yetersizliğine bağlı olmadığını düşünüyorsanız 0 rakamını (hayır anlamına gelmektedir) yuvarlak içine alınız. İlgili problem ile son bir ay içinde karşılaştıysanız günlük yaşantınızı hangi şiddette etkilediğini belirten rakamı daire içine alınız.

Kalp yetersizliğiniz aşağıdaki durumlardan biri nedeniyle

günlük yaşantınızı etkiledi mi?	Hayır	Çok az			Çok Fazla
1 Bacaklarınızda şişlik oluyor mu?	0	1	2	3	4 5
2. Gün içinde dinlenmek için oturmanız veya uzanmanız gerekiyor mu?	0	1	2	3	4 5
3. Merdiven çıkmanızda güçlük oluyor mu?	0	1	2	3	4 5
4. Günlük ihtiyaçlarınızı karşılamak için evinizin yakınlarında dolaşabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4 5
5. Günlük ihtiyaçlarınızı karşılamak için evinizden uzaklara gidebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4 5
6. Geceleri rahat uyuyabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4 5
7. Ailenizle veya arkadaşlarınızla birlikte ortak aktivitelerde bulunabiliyor musunuz?	0	1	2	3	4 5
8. Hastalığınız geçiminizi kazanmanıza engel oluyor mu?	0	1	2	3	4 5

9 Hastalığınız spor yapmanızı veya hobilerinizi engelliyor mu?	0	1	2	3	4	5
10 Hastalığınız cinsel aktivitenizi engelliyor mu?	0	1	2	3	4	5
11 Sevdiğiniz yemekleri istediğiniz gibi yiyebiliyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
12 Nefes darlığınız oluyor mu?	0	1	2	3	4	5
13. Yorgun veya halsiz oluyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
14. Hastaneye yatmanız gerekiyor mu?	0	1	2	3	4	5
15. Tıbbi bakımınız için para harcamanız gerekiyor mu?	0	1	2	3	4	5
16. Kullandığınız ilaçlara bağlı yan etki geliyor mu?	0	1	2	3	4	5
17. Hastalığınızın ailenize yük getirdiğini düşünüyor musunuz?	0	1	2	3	4	5
18. Hastalığınız kendinize güveninizi azaltıyor mu?	0	1	2	3	4	5
19. Hastalığınız sizi kaygılandırıyor mu?	0	1	2	3	4	5
20 Hastalığınız olayları hatırlamanızı veya konsantrasyonunuzu engelliyor mu?	0	1	2	3	4	5
21 Hastalığınız sizi depresyona sokuyor mu?	0	1	2	3	4	5

EK -2-

HASTA LİSTESİ

AD, SOYAD (Başharfler)	Dosya No.
I.T.	617392
E.A.	371477
I.A.	413328
Z.A.	376189
M.Z.Ç.	548418
T.G.	633459
B.E.	49053
O.K.	3920
H.Ö.	629989
G.A.	8667
F.K.	472605
S.D.	424017
A.T.	580115
Ö.K.	43265
M.G.	528668
R.A.	259336
K.Ç.	587070
S.K.	248044
M.S.Y.	512571
O.O.	141081
A.G.	525609
H.G.	140340
Y.Y.	578653
B.P.	8301
K.E.	626870
S.T.	458813
S.Y.	255073
M.A.S.	564267
RE.	9059594
A.T.	265605
G.T.	595011
E.S.	345099
H.S.	185158
Y.E.	157939
H.A.	545989
H.A.	281686
Y.T.	251361
R.K.	369210
M.Y.	106253

ALDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

AD, SOYAD (Başharfler)	Dosya No.
M.A.	537069
H.A.	257622
M.K.	47454
T.G.	21802
A.Ş.	242-2421602 (*)
T.Ş.	505-4377136 (*)
S.Ş.	242-2421602 (*)
N.Ş.T	648642
S.G.	533-3847023 (*)
Ü.D.	86739
A.Ö.	646995
A.K.	300288
M.Ö.	296035
S.G.	577331
H.K.	181504
H.Y.	41928
A.G.	27442
M.G.	25609
N.Ö.	211048
E.Ö.	50503
B.Ö.	50985
H.G.	552398
E.Ü.	43533
Z.Ö.	242-2281548 (*)
İ.Z.	200766
A.Ç.	94446
S.K.	650579
R.U.	14996
A.C.	308638

(*) Telefon No.