T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA YENİ BİR OKSİDATİF BELİRTEÇ OLAN TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep Şeyma Turinay Ertop

Ankara, 2018

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

KORUNMUŞ EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETERSİZLİĞİ HASTALARINDA YENİ BİR OKSİDATİF BELİRTEÇ OLAN TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI

Uzmanlık Tezi

Dr. Zeynep Şeyma Turinay Ertop

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Tahir Durmaz

Ankara, 2018

ÖNSÖZ

Tez konusu olarak bu konuyu seçmemdeki amaç toplumda çok sık görülen korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin etiyopatogenezine katkıda bulunarak bu hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımlarını, bilgi ve birikimlerini esirgemeyen kardiyoloji kliniğinin idari ve eğitim sorumlusu Prof.Dr.Engin BOZKURT'a, sonsuz saygı duyduğum, çok kıymetli tez hocam Prof.Dr.Tahir Durmaz'a, Prof.Dr.Telat KELEŞ'e, Prof.Dr.Murat AKÇAY'a, Prof.Dr.Nihal AKAR BAYRAM'a, Doç.Dr.Hüseyin AYHAN'a, Doç.Dr.Hacı Ahmet KASAPKARA, Uzm.Dr.Serdal BAŞTUĞ'a, Uzm.Dr.Abdullah Nabi ASLAN'a, Uzm.Dr.Hafize CORUT GUZEL'a, Uzm.Dr.Mehmet ERDOĞAN'a, Uzm.Dr.Bilge DURAN KARADUMAN'a, Uzm.Dr.Muhammet Cihat ÇELİK'e ve hayat boyu sevgi ve saygıyla hatırlayacağım tüm asistan arkadaşlarıma; kardiyoloji kliniğinin tüm personellerine; yaşamım boyunca karşılıksız sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemin sebebi anneme, tecrübesiyle yolumu daima aydınlatan babama, hayat arkadaşım, Mestan ERTOP'a

Teşekkür eder, saygı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Zeynep Şeyma Turinay Ertop

Ankara, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
ÖZET iv
ABSTRACT v
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.Kalp Yetersizliği 3
2.2.Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği 14
2.3.Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler 19
2.4.Tiyol/Disülfid Homeostazı 25
3.GEREÇ VE YÖNTEM 30
3.1.Hasta Seçimi 30
3.2.Çalışma Protokolü 30
3.3.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 30
3.4.Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 31
3.5.Veri Toplama Yöntemi 31
3.6.İstatistiksel Analiz 33
4.BULGULAR 35
5.TARTIŞMA 42
6.SONUÇ 46
7.KAYNAKLAR 47

ÖZET

Amaç: Kalp yetersizliği hastalarında miyokard disfonksiyonun, artmış oksidatif strese bağlı membran değişikliklerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Tiyol/disülfid homeostazı yeni bir oksidatif stres göstergesidir. Bu çalışmanın amacı korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olan hastalarda serum tiyol düzeyleri ile tiyol/disülfid homeostazını değerlendirmektedir.

Materyal ve metot: Çalışmaya Kasım 2016 ile Şubat 2018 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, yapılan transtorasik ekokardiyografide sol ventrikül sistolik fonksiyonları normal olup SV konsantrik hipertrofi saptanan hipertansiyon tanısı almış, kilolu veya obez olan 84 hasta dahil edildi. NT-pro-BNP düzeyi normal sınırlarda olan (≤125), asemptomatik 42 kişi kontrol grubunu, NT-pro-BNP düzeyi yüksek olan (>125) ve kalp yetmezliği semptomları olan 42 kişi KEF-KY grubunu oluşturdu.

Bulgular: Hasta grubunun %52,4'ü (n=22), kontrol grubunun ise %54,8'i (n=23) kadındır. Hasta grubunun yaş ortalaması (66,44±10,11), kontrol grubunun yaş ortalaması ise (63,11±5,78)'dir. Hasta grubunda native tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı (p değerleri sırasıyla 0,001; <0,001; 0,041). Native tiyol ve total tiyol değerleri ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Native tiyol ve total tiyol değerleri ile CA-125 değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: KEF-KY hastalarında literatürde bildiğimiz kadarıyla ilk olan çalışma ile KEY-KY hastalarında nativ, total tiyol ve disülfid değerlerinin düşük olduğu ve native, total tiyol değerleri ile NT-proBNP, CA-125 değerleri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. KEF-KY hastalarında oksidan/antioksidan dengesinin bozulduğu ve bunun tespiti ile tanı, tedavide kullanılabilmesi için daha büyük, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, Tiyol/disülfid homeostazı, Tiyol, Disülfid, pro-BNP, CA-125

ABSTRACT

Background and Aims: It is suggested that myocardial dysfunction in heart failure patients may result from increased oxidative stress-related membrane changes. Thiol / disulfide homeostasis is a new oxidative stress indicator. The aim of this study was to evaluate serum thiol levels and thiol / disulfide homeostasis in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and Method: 84 overweight or obese patient who applied to our clinic between November 2016-February 2018 and diagnosed with hypertension and left ventricule concentric hypertrophy with normal systolic function are included in the study. 42 patients who asymptomatic and have normal NT-proBNP levels (≤125) are control group. 42 patients who have cardiac failure symptoms and have high NT-proBNP levels (>125) are patient group.

Results: 52.4% (n = 22) of the patient group and 54.8% (n = 23) of the control group were females. The mean age of the patient group is 31.3±10.1 years old, whereas the mean age of the control group is 32.3±8.8 years old. Native thiol, total thiol and disulfide values of the patient group are found to be significantly lower than the control group (p=0,001; p<0,001; p=0,041 respectively). There is a statictically significant negative correlation between native thiol, total thiol values and NT-proBNP. There is a statictically significant negative correlation between native thiol, total thiol values and CA-125 values.

Conclusion: As far as we know from literature, this is the first study on HFpEF and thiol/disulfide homeostasis. It is found that native, total thiol and disulfide values are low in HFpEF patients and that there is a negative correlation between native, total thiol values and NT-proBNP, CA-125 values. It can be said that oxidant / antioxidant balance is impaired in patients with HFpEF and that larger, randomized, prospective studies are needed in order to use oxidant / antioxidant balance in diagnosis and treatment of HFpEF**.**

Keywords: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Thiol / Disulfide Homeostasis, Thiol, Disulfide, pro-BNP, CA-125

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kalp Yetersizliği Tanımı……...…….....4

Tablo 2: Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi…….……..6

Tablo 3: Kalp Yetersizliğine Özgü Semptom ve Bulgular……..…….....8

Tablo 4: New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği İşlevsel Sınıflaması……..….9

Tablo 5: Amerikan Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Sınıflaması……..….....9

Tablo 6: Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

…….36

Tablo 7: Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması

…….37

Tablo 8: Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması……..38

Tablo 9: Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Sonuçları ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki……..40

Tablo 10: Disülfid/Nativ Tiyol , Disülfid/Total Tiyol ve Nativ Tiyol/Total Tiyol sonuçları ile bazı değişkenler arasındaki ilişki……..……..41

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEI : Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

AF : Atriyal fibrilasyon

AHA : Amerikan Kalp Cemiyeti

ANP : Atriyal natriüretik peptid

ARB : Anjiyotensin reseptör blokeri

BNP : Brain natriüretik peptid

CA-125 : Karbonhidrat antijen 125

CAT : Katalaz

CNP : C-tipi natriüretik peptid

DD : Diyastolik disfonksiyon

DEF-KY : Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

DM : Diyabetes mellitus

DNA : Deoksiribonükleik Asit

DNP : Dendroaspis natriüretik peptid

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

GMP : Guanozin monofosfat

GPx : Glutatyon peroksidaz

GST : Glutatyon transferaz

HDL : Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HNO_2 : Nitrik asit

H_2O_2 : Hidrojen peroksit

HOCl : Hipokloröz asit

HT : Hipertansiyon

KAH : Koroner arter hastalığı

KEF-KY : Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KY : Kalp yetersizliği

LDL : Düşük yoğunluklu lipoprotein

LOO^- : Lipit peroksil

LOOH : Lipit peroksit

MDA : Malondialdehit

MKP I : Monosit kemotaktik protein I

MRA : Mineralokortikoit reseptör antagonistleri

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

N_2O_3 : Dinitrojen trioksit

NOS : Nitrik oksit sentaz

NT-BNP :N terminal brain natriüretik peptid

NYHA : New York Kalp Cemiyeti

$O2^-$: Süperoksit

O_3 : Ozon

OA-KY : Orta aralıkta kalp yetersizliği

OH^- : Hidroksil

$ONOO^-$: Peroksinitrit

RNS : Reaktif nitrojen türleri

RO^- : Alkoksil

ROO^- : Peroksil

ROS : Reaktif oksijen türleri

SOD : Süperoksit dismutaz

SV : Sol ventrikül

SVDD : Sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

SVEF : Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

TDH : Tiyol disülfid homeostazı

TG : Trigliserid

TGF-β : Transforming growth faktör beta

TNF-β : Tümör nekroz faktör beta

TK : Total kolesterol

XO : Ksantin oksidaz

VKİ : Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ

Kalp yetersizliği (KY), azalmış kardiyak output ve/veya istirahatte veya egzersizle artmış dolum basınçlarına yol açan, anormal kardiyak yapı ve fonksiyon ile karakterize olan kompleks bir klinik sendromdur (1). Çağdaş tedavi modalitelerine rağmen, KY halen yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip progresif bir hastalıktır. Medikal tedavideki gelişmelere rağmen, bu hastalığa bağlı mortalite kabul edilemez bir şekilde halen yüksektir ve yaşlı insanlardaki ölümün başlıca nedeni olmaya devam etmektedir (2). Birçok çalışma KY'nin ortaya çıkması ile ilişkili en sık görülen risk faktörlerinin ileri yaş, hipertansiyon (HT) ve iskemik kalp hastalığı olduğunu göstermiştir (3). KY karşımıza düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olmak üzere tanı, tedavi ve prognoz bakımından önemli etkileri olan 2 farklı klinik antite olarak çıkabilmektedir (4). KY semptom ve bulgularına sahip, normal veya normal değerlere yakın ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hastaların yaklaşık %50'sinde KEF-KY mevcuttur. KEF-KY muazzam bir küresel yüke sahiptir ve sıklığı yaşlanan nüfus ve artan kardiyometabolik komorbidite oranları nedeniyle artmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda hospitalize edilmiş veya ayaktan takip edilen KEF-KY hastalarındaki morbidite ve mortalite oranlarının DEF-KY hastalarına kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (6; 7). DEF-KY hastalarında son 2-3 dekatta ilaç ve cihaz tedavisinde ilerlemeler olmasına rağmen, KEF-KY hastalarının klinik gidişatını değiştirecek bir terapötik müdahale bilinmemektedir (4; 8). Gelecek 10 yılda tüm dünyada KEF-KY'nin, KY'nin baskın bir sebebi olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle bu hastalığın patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılması ve buna göre tedavi modalitelerinin geliştirilmesi çok büyük önem arzetmektedir.

İnsan kalbi serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif strese karşı son derece hassastır ve oksidan ve antioksidan parametreler arasındaki dengesizliğin KY gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Oksidatif stres, oksidan radikallere kıyasla, serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliğinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (9). Reaktif oksijen türleri (ROS) oksidatif hasardan sorumlu birincil moleküllerdir (10). Organizmayı ROS'un zararlı etkilerine karşı korumak için çeşitli enzimatik ve nonenzimatik antioksidan mekanizmalar devreye girmektedir. Bu antioksidan moleküllerden biri

tiyollerdir ve bunlar, hücrelerde oksidatif stresi önlemede kritik bir rol oynayan sülfhidril grubu içeren bileşiklerdir. ROS'un birincil hedefi, proteinlerin kükürt içeren amino asitlerinin (sistein, metionin gibi) tiyol gruplarıdır. Ortamdaki tiyol grupları ROS tarafından geri dönüşümlü disülfid bağları oluşturularak oksitlenir. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken işaretidir (11). Bu şekilde oluşan disülfid bağları yine bir dizi antioksidan tarafından tiyol gruplarına indirgenebilir ve bu şekilde, tiyol/disülfid homeostazı (TDH) korunur. TDH 1979 yılından beri tek yönlü olarak ölçülmektedir (12). Fakat Erel ve ark. tarafından geliştirilen yeni bir yöntemle her iki değişkenin seviyeleri ayrı ayrı veya beraber değerlendirilebilmektedir (13).

DEF-KY hastalarında oksidatif stresin artmış olduğu bildirilmesine rağmen, KEF-KY hastalarında TDH bu yeni yöntemle ölçülmemiştir. Bu çalışmada KEF-KY hastalarında dinamik TDH'yı yeni ve otomatik bir yöntem kullanarak nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri ile, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol oranlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği istirahatte ve/veya egzersiz sırasında azalmış kardiyak output ve/veya artmış intrakardiyak basınçlara yol açan yapısal ve/veya fonksiyonel kardiyak anormalliklerin neden olduğu artmış juguler venöz basınç, pulmoner raller ve periferik ödem gibi bulguların eşlik edebildiği nefes darlığı, ayak bileği şişliği ve yorgunluk gibi tipik semptomlar ile karakterize bir klinik sendromdur. Güncel KY tanımında, KY klinik semptomların aşikar olduğu fazlara göre kendi kendini sınırlamaktadır. Klinik semptomlar aşikar olmadan önce, hastalar KY'nin öncüsü olan asemptomatik yapısal veya fonksiyonel kardiyak anormallikler (sistolik veya diyastolik sol ventrikül disfonksiyonu) ile de prezente olabilirler. Kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve asemptomatik sistolik SV disfonksiyonu olan hastalarda erken dönemde tedavinin mortaliteyi azaltabileceği bilindiğinden bu öncü anormalliklerin farkına varılması çok büyük önem arzetmektedir (14; 15).

Altta yatan bir kardiyak sebebin gösterilmesi KY tanısında merkezi bir role sahiptir. Bu sebep genellikle sistolik ve/veya diyastolik ventriküler disfonksiyona neden olan bir miyokardiyal anormalliktir. Ancak kapak, perikardiyum, endokardiyum, kalp ritmi ve ileti anormallikleri de (sıklıkla birden fazla anormallik mevcuttur) KY'ye neden olabilir. Terapötik nedenlerden dolayı altta yatan kardiyak problemlerin belirlenmesi kritiktir. Çünkü kesin patoloji uygulanacak spesifik tedaviyi belirler (örn; kapak hastalığı için kapak tamiri veya replasmanı, DEF-KY için spesifik farmakolojik tedavi, taşikardiyomiyopatide kalp hızının düşürülmesi gibi). 2016 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) KY kılavuzunda ise KY kalpteki yapısal veya işlevsel bozukluktan kaynaklanan, hastalarda tipik belirti ve bulguların görüldüğü klinik bir sendrom olarak tanımlanmış ve EF'ye göre Tablo 1'de özetlenmiştir (4).

Tablo 1. Kalp Yetersizliği Tanımı

KY Tipi		DEF-KY	OA-KY	KEF-KY
Kriterler	1	Semptomlar + Bulgular[a]	Semptomlar + Bulgular[a]	Semptomlar + Bulgular[a]
	2	SVEF<%40	SEVF %40-49	SEVF≥%50
	3	-	1.Natriüretik peptidlerde artış[a] 2.Aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi daha: a.İlişkili yapısal kalp hastalığı (SVH ve/veya SA genişleme) b.Diyastolik disfonksiyon	1.Natriüretik peptidlerde artış[a] 2.Aşağıdaki kriterlerden en az bir tanesi daha: a.İlişkili yapısal kalp hastalığı (SVH ve/veya SA genişleme) b.Diyastolik disfonksiyon

[a]Bulgular özellikle diüretik alan hastalarda kalp yetersizliğinin erken dönemlerinde olmayabilir.

[b]BNP >35 pg/ml ve/veya NT-proBNP >125 pg/ml

KY: Kalp Yetersizliği, DEF: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu, KEF: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu, OA: Orta Aralıkta, SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, SA: Sol Atriyal

2.1.1.Kalp Yetersizliği ile İlişkili Terminoloji

Kalp yetersizliği tanımı için kullanılan temel terminoloji tarihseldir ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ölçümüne dayanır. KY tipik olarak düşük SVEF'li (tipik olarak <%40 olarak kabul edilir; düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalardan normal SVEF'li (tipik olarak ≥%50 olarak kabul edilir; korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalara kadar geniş bir hasta yelpazesi içerir. %40-49 arasında SVEF'si olan hastalar şu anda orta aralıkta kalp yetersizliği (OA-KY) olarak tanımlanılan 'gri alan'ı temsil etmektedir). SVEF'ye dayanan KY'li hastaların birbirinden ayrıştırılması farklı altta yatan etiyolojik faktörler, demografik özellikler, komorbiditeler ve tedaviye yanıt nedeniyle önemlidir (16). Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY tanısı DEF-KY tanısından daha zordur. KEF-KY hastaları genellikle dilate bir SV'ye sahip değildir fakat bunun yerine

bu hastalarda sıklıkla artmış dolum basınçlarının bir belirtisi olarak SV duvar kalınlığında ve/veya sol atriyum boyutunda bir artış görülür. Daha önceki kılavuzlarda DEF-KY ve KEF-KY arasında gri bir alanın var olduğu kabul edilmiştir. Bu hastaların %40 ile %49 arasında değişen bir SVEF'si vardır ve bu nedenle OA-KY terimi kullanılmaktadır. OA-KY hastalarını ayrı bir grup olarak tanımlamak, bu hasta grubunun altta yatan özellikleri, patofizyolojisi ve tedavisine yönelik araştırmaları teşvik edecektir. OA-KY'li hastalar büyük ölçüde hafif sistolik disfonksiyona sahiptir ancak diyastolik disfonksiyon özellikleriyle ön plandadır.

2.1.2.Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi, Etiyolojisi ve Patofizyolojisi

Kalp yetersizliği prevalansı uygulanan tanıma bağlıdır, ancak gelişmiş ülkelerdeki yetişkin popülasyonun yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır. Bu oran 70 yaş üstü kişilerde ≥% 10'a çıkmaktadır (17; 18). KEF-KY'li hastalarının sıklığı, uygulanan tanıma, klinik ortama (birincil bakım, hastane kliniği, hastaneye başvuru), çalışılan popülasyonun yaşı ve cinsiyetine, önceki miyokard enfarktüsüne bağlı olarak %22-73 arasında değişmektedir.

KY hastalarının yaklaşık yarısında EF düşük olmakla beraber diğer yarısında EF'nin korunduğu görülmektedir. Fakat patofizyoloji ve tedavi stratejileri açısından en iyi anlaşılan KY tipinin DEF-KY olduğu bilinmektedir. KEF-KY, DEF-KY'ye göre daha farklı etiyolojik ve epidemiyolojik özellikler sergilemektedir. KEF-KY'li hastalar, DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı, sıklıkla kadın cinsiyette ve genellikle daha obez hastalardır. Bu grup hastalarda koroner kalp hastalığına daha az, HT ve atriyal fibrilasyona ise daha fazla rastlanmaktadır. Son 30 yıl içinde, tedavilerdeki iyileşmeler ve bunların uygulanması, sağkalımı iyileştirmiş ve sonuçta yetersiz kalsa da, DEF-KY'li hastalarda hastanede yatış oranını azaltmıştır. KY olan hastalarda (hem hastaneye yatırılan hem de ayaktan), çoğu ölüm, ani ölüm ve kötüleşen KY olmak üzere kardiyovasküler nedenlere bağlı olmaktadır. Tüm nedenlere bağlı mortalite, DEF-KY'de genellikle KEF-KY'den daha yüksektir (19; 20; 21; 22). KY'nin birçok nedeni bulunmaktadır ve bunlar dünyanın farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. Genel olarak KY'ye neden olan hastalıklar Tablo 2'de gösterilmektedir (4).

Tablo 2. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi

HASTALIKLI MİYOKARDİYUM		
İskemik kalp hastalığı	Miyokardiyal skar	
	Miyokardiyal stunning/hibernasyon	
	Epikardiyal koroner arter hastalığı	
	Anormal koroner mikrosirkülasyon	
	Endotelyal disfonksiyon	
Toksik hasar	Rekreasyonel madde bağımlılığı	Alkol, kokain, amfetamin, anabolik steroitler
	Ağır metaller	Bakır, demir, kurşun, kobalt
	İlaçlar	Sitostatik ilaçlar (örn; antrasiklinler), immünmodülatör ilaçlar (örn; interferonlar, transtuzumab ve setuksimab gibi monoklonal antikorlar), antidepresan ilaçlar, antiaritmikler, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar, anestetikler
	Radyasyon	
İmmün-aracılı ve inflamatuar hasar	Enfeksiyona bağlı	Bakteriler, spiroketler, mantarlar, protozoalar, parazitler (Chagas hastalığı), riketsler, virüsler (HIV/AIDS)
	Enfeksiyona bağlı olmayan	Lenfositik/dev hücreli miyokardit, otoimmün hastalıklar (örn; Graves hastalığı, romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları, özellikle sistemik lupus ertematozis), hipersensitivite ve eozinofilik miyokardit (Churg Strauss).
İnfiltrasyon	Maligniteye bağlı	Direk infiltrasyonlar ve metastazlar
	Maligniteye bağlı olmayan	Amiloidoz, sarkoidoz, hemakromatozis (demir), glukojen depo hastalıkları (örn; Pompe hastalığı), lizozomal depo hastalıkları (örn; Fabry hastalığı)
Metabolik bozukluklar	Hormonal	Tiroid hastalıkları, paratiroid hastalıları, akromegali, büyüme hormonu eksikliği, hiperkortizolemi, Conn hastalığı, Addison hastalığı, diyabet, metabolik sendrom, feokromasitoma, hamilelik ve peripartum döneme bağlı patolojiler
	Nutrisyonel	Tiamin, L-karnitin, selenyum, demir, fosfat ve kalsiyum eksikliği, kompleks malnutrisyon (örn; malinite, AIDS, anoreksia nervoza), obezite
Genetik anormallikler	Çeşitli formlar	HKM, DKM, SV non-kompaction, ASVD, restriktif kardiyomiyopati, musküler distrofiler ve laminopatiler

Tablo 2. Kalp Yetersizliğinin Etiyolojisi (Devam)

ANORMAL YÜKLENME DURUMLARI		
Hipertansiyon		
Kapak ve miyokardiyum yapısal bozuklukları	Kazanılmış	Mitral, aortik, triküspit ve pulmoner kapak hastalıkları
	Konjenital	Atriyal ve ventriküler septal defektler ve diğerleri
Perikardiyal ve endomiyokardiyal patolojiler	Perikardiyal	Konstriktif perikardit, perikardiyal efüzyon
	Endomiyokardiyal	HES, EMF, endokardiyal fibroelastozis
Yüksek output durumları		Ciddi anemi, sepsis, tirotoksikoz, Paget's hastalığı, arterovenöz fistüller, hamilelik
Volüm yüklenmesi		Böbrek yetersizliği, iatrojenik sıvı yüklenmesi
ARİTMİLER		
Taşiaritmiler		Atriyal, ventriküler aritmiler
Bradiaritmiler		Sinüs nod disfonksiyonu, ileti bozuklukları

EMF: Endomiyokardiyal Fibrozis, HES: Hipereozinofilik Sendrom, HKM: Hipertrofik Kardiyomiyopati, DKM: Dilate Kardiyomiyopati, SV: Sol Ventrikül, ASVD: Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

2.1.3.Kalp Yetersizliğinin Belirti ve Bulguları

Pek çok hastalıkta KY belirti ve bulguları izlenebilir. Bazı KY hastalarında belirti ve bulgular çok az görülürken, bazı hastalarda oldukça aşikar olabilir. Sol ventrikül adaptasyonunun çeşitli nedenlerden ötürü bozulduğunda semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Kalp yetersizliği belirtilerinin birçoğu spesifik olmaması nedeniyle özellikle erken evrelerde KY tanısı koymak zor olabilir. Bu nedenle KY ve diğer hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapmak kolay değildir. KY'nin pek çok bulgusu sodyum ve su tutulumundan kaynaklanır ve spesifik değildir. Çünkü sodyum ve su tutulumuna bağlı periferik ödemin kardiyak dışı birçok nedeni daha olabilir. Ayrıca bu bulgular diüretik tedavi ile hızla gerileyebileceğinden tedavi almakta olan hastalarda izlenmeyebilir (4). Tablo 3'de KY belirti ve bulguları özetlenmektedir (23).

Tablo 3. Kalp Yetersizliğine Özgü Semptom ve Bulgular

Semptomlar	**Bulgular**
Tipik	**Daha Spesifik**
Nefes darlığı Ortopne Paroksismal noktürnal dispne Azalmış egzersiz toleransı Yorgunluk, halsizlik, egzersiz sonrası iyileşme için geçen sürede artış Ayak bileğinde şişlik	Artmış juguler venöz basınç Hepatojuguler reflü Üçüncü kalp sesi (Gallop ritmi) Apikal impulsun laterale kayması
Daha Az Tipik	**Daha Az Spesifik**
Gece ortaya çıkan (nokturnal) öksürük Hırıltı Şişkinlik hissi İştahsızlık Konfüzyon (özellikle yaşlılarda) Depresyon Çarpıntı Başdönmesi Senkop Bendopne	Kilo alımı (>2 kg/hf) Kilo kaybı (ileri kalp yetersizliğinde) Doku sarkması (kaşeksi) Kardiyak üfürüm Periferik ödem (ayak bileği,sakral ve skrotal) Pulmoner krepitasyonlar Akciğer bazallerine azalmış hava girişi ve perküsyonda donuk ses alınması (plevral efüzyon) Taşikardi Düzensiz nabız Taşipne Cheyne Stokes solunumu Hepatomegali Asit Soğuk ekstremiteler Oliguri Dar nabız basıncı

Kalp yetersizliğinin semptomatik ciddiyetini belirlemede yaygın olarak iki sınıflama kullanılmaktadır. Bunlardan ilki semptom ve egzersiz kapasitesini ele alan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıflaması olup bu sınıflandırmanın klinik olarak yararlı olduğu gösterildiğinden randomize çalışmaların çoğunda kullanılmaktadır. New York Kalp Cemiyetinin sınıflaması Tablo 4'de gösterilmiştir (24; 25).

Tablo 4. New York Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği İşlevsel Sınıflaması

Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz
Sınıf II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar
Sınıf III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürememe. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

Diğer bir sınıflama ise KY'yi yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) KY sınıflamasıdır. Bu sınıflamada belirgin KY'si bulunan hastaların hepsi C ve D grubunda evrelendirilmektedir. Amerikan Kalp Cemiyetinin kalp yetersizliği sınıflaması Tablo 5'de gösterilmiştir (26).

Tablo 5. Amerikan Kalp Cemiyeti Kalp Yetersizliği Sınıflaması

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

2.1.4.Kalp Yetersizliği Tanısında Yararlanılan Tetkikler

2.1.4.1.Elektrokardiyografi:

Kalp yetersizliği şüphesi olan her hastada mutlaka yararlanması gereken tetkiklerin başında elektrokardiyografi (EKG) gelmektedir. Anormal bir EKG KY tanı olasılığını arttırır fakat spesifitesi düşüktür. Ayrıca EKG'de görülen bazı anormallikler etiyolojiye (örn; miyokart enfarktüsü) yönelik bilgi sahibi olmamıza olanak sağlayabilir. EKG'de ki bazı bulgular tedavi endikasyonlarının belirlenmesinde de rol oynayabilir (örn; AF'de antikoagülan tedavi, bradikardi için kalıcı kalp pili implantasyonu, geniş QRS kompleksi varlığında kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi). Tamamen normal bir EKG varlığında KY çok olası değildir (sensitivite %89) (27). Bu nedenle KY şüphesi olan tüm hastalara KY tanısının ekartasyonu için EKG mutlaka çekilmelidir (27).

2.1.4.2.Ekokardiyografi:

Ekokardiyografi tanı koymak için şüpheli KY olan hastalarda yaygın kullanılan en yararlı testtir. Kardiyak hacimler, ventriküler sistolik ve diyastolik fonksiyon, duvar kalınlığı, kapak fonksiyonu ve pulmoner hipertansiyon konusunda bilgi verir (28).

Sol Ventriküler Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi:

Sol ventrikül EF hacimlere, önyük ve artyüke, kalp hızına ve kapak işlevlerine bağlı bir kardiyak fonksiyon göstergesidir. Atım hacmi ile aynı anlama gelmez. Atım hacmi KEF-KY hastalarında olduğu gibi azalabilirken, DEF-KY hastalarında kardiyak remodeling nedeniyle SV genişlemesine bağlı olarak korunabilir. Bu nedenle EF'nin klinikle beraber yorumlanması gerekir. EF ölçümünde önerilen ekokardiyografik yöntem modifiye Simpson's kuralı kullanılarak apikal pencereden bakılan biplane diskler yöntemidir (28).

Fakat bu yöntem endokart sınırının hassas şekilde çizilmesine bağlı olması nedeniyle özellikle kötü ekojenitesi olan hastalarda yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu tür hastalarda uygulanabilirliği kısıtlıdır. Böyle durumlarda endokart sınırlarını daha net belirleyebilmek için bir kontrast ajanın kullanımı uygun olabilir Teichholz

yöntemleri ile EF hesaplanması özellikle bölgesel SV işlev bozukluğu olan hastalarda hatalı sonuçlanabilir. Aynı durum SV sistolik işlevlerini değerlendirmede kullanılan bir diğer teknik olan fraksiyonel kısalma için de geçerlidir. Bu nedenle bu yöntemler ile SVEF değerlendirmesi önerilmemektedir (29). Klasik olarak ve klinik pratikte en sık EF değerlendirilmesi görsel tahmine dayalı olarak yapılmaktadır. Ancak kötü ekojenitesi olan hastalarda bu yöntem de yanıltıcı olabilir. Ayrıca niteliksel olması, tecrübe gerektirmesi bu yöntemin diğer kısıtlılıklarıdır. Bu nedenle kullanımı önerilmemektedir. 3 boyutlu ekokardiyografi ventrikül hacimlerinin ölçümünde ve EF hesaplanmasında daha iyi bilgi verir (30). SV duvar hareket skoru indeksi EF için uygulanabilir bir alternatif olmakla birlikte yaygın olarak kullanılmamaktadır. Deformasyon görüntüleme, SV sistolik işlevlerindeki küçük değişiklikleri tespit etmede EF'den daha duyarlı olabilir ancak kullanımı sınırlıdır (4). Diğer SV sistolik işlev göstergeleri atriyoventriküler plan sistolik ekskürsiyonu ve miyokard performans indeksidir.

Sol ventriküler diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi:

Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu KEF-KY hastalarında altta yatan patofizyolojik bozukluk olduğu düşünülmesi nedeniyle bu tip KY tanısında ayrıntılı değerlendirilmesi gereken bir konudur. Ekokardiyografik olarak SV diyastolik işlevlerinin normal değerleri yaş, kalp hızı ve vücut ölçüsüne bağlı olarak değişeceği değerlendirme esnasında unutulmamalıdır. Hiçbir ekokardiyografik parametre tek başına SV diyastolik işlev bozukluğu tanısını koymada yeterli değildir. Bu nedenle tüm hastalara ayrıntılı bir ekokardiyografik inceleme önerilmektedir (28; 29; 30).

2.1.4.3.Natriüretik Peptitler:

Brain natriüretik peptid (BNP), natriüretik peptid (NP) ailesinin bir üyesidir. Diğer üyeler atriyal natriüretik peptid (ANP), C-tipi natriüretik peptid (CNP) ve Dendroaspis natriüretik peptid (DNP)'dir. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. DNP ise insan plazmasından ve atriyal miyokarttan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP (NT-BNP)'ye parçalanır (31; 32).

Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlığı ve özgüllüğü daha fazladır (33). BNP'nin sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyaran basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir. Uyarı geldiğinde hızlı dönüşümlü TATTTAT (T: Timin, A: Adenin nükleotidi) nükleik asit dizilimine sahip olan gen sayesinde BNP, basınç ve volüm yükü ile orantılı olarak patlamalar şeklinde sentezlenir (34; 35). BNP'nin plazma düzeyinin artması için belli bir süre gerekmektedir. Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. BNP parçalanmaya ANP'den daha dayanıklı olup, plazma yarılanma ömrü de daha uzundur. BNP reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir. BNP etkilerini NP reseptör-A'ya bağlanıp siklik GMP'yi artırarak gösterir (36).

Brain Natriüretik Peptit (BNP):

Brain natriüretik peptid santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı-elektrolit dengesini düzenler. BNP'nin diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteryel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır. Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokartta fibrotik ve proliferatif süreci önler (37; 38; 39) .

Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltır. Anti-mitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, HT, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (40; 41).

BNP ve NT-proBNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar. Acil servis, yoğun bakım ünitesi ve poliklinik koşullarında 15 dakika içinde BNP ölçümü yapılabilmektedir. Plazma BNP düzeyi, SV kompliyansının azalmasına bağlı olarak yaşla birlikte artmaktadır.

Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu ve BNP:

Aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, HT, restriktif kardiyomiyopati gibi sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SVDD) oluşturan hastalıklarda BNP artabilmektedir (42). Ancak bu artış sistolik disfonksiyona göre daha azdır. BNP düzeyleri DD'nin şiddeti ile ilişkili olarak artmaktadır. Lubien ve ark. restriktif doluş paterni gösteren hastalarda BNP düzeylerini (428 pg/ml), gevşeme bozukluğu olanlara göre (230 pg/ml) daha yüksek bulmuştur (43). İzole diyastolik disfonksiyonda BNP'nin tanı koymadaki değeri sistolik disfonksiyondaki gibidir. Klinik olarak anlamlı SVDD'nin dışlanmasında 57 pg/ml'den düşük BNP düzeyleri %100'lük negatif prediktif değere sahiptir.

Kalp Yetersizliğinde BNP:

Ventrikülden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olduğu çesitli araştırmalarda gösterilmiştir (44). Asemptomatik evrede ve KY gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptitin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunun yanı sıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nörohormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (45). BNP düzeyinin KY tedavisi ile hızla düşmesi, dekompanse KY'de hemodinamik izlem yerine ardışık BNP düzeyi takibinin kullanılabileceğini akla getirmektedir. İyi bir KY tedavisinin serum BNP düzeyini düşürdüğü bilinmektedir. SV yükü uygun bir tedavi ile düşürülürse, duvar gerilimi azalır ve sonuç olarak BNP düzeyleri de düşer (46). BNP tanı değeri yanında iyi bir nörohormonal prognostik belirteç olup akut KY tedavisinde, tedavi başarısının değerlendirilmesinde oldukça önemli bir nörohumoral belirteçtir.

Karbonhidrat Antijen 125:

Karbonhidrat antijen 125 (CA 125), over tümör hücreleri üzerinde bulunan bir glikoproteindir. Over kanserli hastaların serumunda %82'ye varan düzeylerde bulunmaktadır ve esas olarak over kanserli hastaların tanı ve izleminde kullanılmaktadır (47; 48). CA 125 düzeylerinde yükselme başta pankreas (%45–60), kolorektal (%23), biliyer sistem (%35–46) ve karaciğer (%40–70) kanseri olmak üzere çeşitli GIS tümörlerinde de gösterilmiştir. Gebelerde ilk trimesterde, menstrüel siklusün folliküler fazında, pelvik inflamatuar hastalık, endometriyozis ve uterus miyomunda çeşitli oranlarda yüksekliği bildirilmiştir (49; 50).

Daha önceden klinik, hemodinamik ve ekokardiyografi ile korelasyonunu göstererek potansiyel bir biyobelirteç olduğu gösterilen CA 125 ile ilgili olarak son dönemde yapılan çalışmalarda, KY olan hastalarda CA 125 seviyesinin plevral, perikardiyal ve asit mayisinde yüksek değerlerde olduğu saptanmıştır (51). CA 125 düzeyinin KY ile birlikte olan plevral efüzyon ve/veya perikardiyal efüzyonla ilişkisi ve rehospitalizasyon için bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir. CA 125'in kardiyak biyobelirteç olarak rolü geçmişte sadece bazı deneysel çalışmalarda yapılmıştır; günümüzde KY hastalarında arttığı, hastalığın ciddiyetini gösteren klinik ve ekokardiyografik parametrelerle ilişkisi ve prognostik belirteç olarak potansiyel rolü bulunmuştur (52).

2.1.5.Kalp Yetersizliği Tanı Algoritması

Hastaneye acil olarak akut başlayan ve KY'yi düşündüren belirtilerle başvuran hastalarda erken dönemde ekokardiyografi uygulanmalıdır. Eğer NP seviyesi bakılmış ise yüksek bir dışlayıcı değer kullanılmalıdır . Acil olmayan koşullarda veya hastane polikliniklerine yavaş başlangıçlı KY'yi düşündüren belirti ve bulgularla başvurmuş hastalarda EKG ve NP ölçümü ekokardiyografiye en çok ihtiyacı olan hastaları ayırt etmek için yararlı olabilir . Bu hastalarda, daha düşük NP dışlayıcı değeri kullanılması yanlış negatif KY tanısını önlemek için kullanılabilir. Normal bir EKG'si olan ve NP seviyeleri normal çıkan bir hastada her 3 tip KY olma olasılığı da pek mümkün değildir (4; 53; 54)

2.2.Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği

Günümüzde KY'nin belirti ve bulgularının olduğu hastaların önemli bir kısmında SV fonksiyonlarını belirlemede önemli bir parametre olan EF değerinin normal olduğu gösterilmiştir. SVEF'nin normal sınırlarda olmasına rağmen KY semptom ve bulgularının bulunduğu klinik tabloya 'KEF-KY' adı verilir (55).

KEF-KY olan hastalarda EF genellikle normal sınırlarda kabul edilen %50'nin üzerindedir. Bu klinik tablodan sorumlu olan ve hemodinamik bozukluklar ile semptomların ortaya çıkmasındaki esas patofizyolojik mekanizma DD olduğu için başlangıçta 'diyastolik KY' olarak da adlandırılmıştır ancak sistolik KY olan

hastalarda aynı zamanda diyastolik fonksiyonlarında bozulması ve iki klinik tablonun iç içe geçmesi sebebiyle KEF-KY tanımı daha doğru bir tanım olarak kılavuzlardaki ve literatürdeki yerini almıştır (55; 56).

KY semptom ve bulguları olan, korunmuş EF'li (SVEF ≥ %50 veya OA-KY için %40-49 olarak tanımlanır) olan bir hastada NP seviyesinde artış (BNP≥ 35 pg/mL ve/veya NT-proBNP ≥125 pg/mL) ile beraber ekokardiyografide ilişkili yapısal kalp hastalığı ve/veya DD saptanması KEF-KY tanısını koymak için yeterlidir. ESC 2016 akut ve kronik KY kılavuzunda (4) SVEF ≥ %50 olan hastalar KEF-KY grubuna dahil edilirken, SVEF %40-49 arasında olanlar gri alan olarak bilinen OA-KY grubuna dahil edilmiştir. AF'si olan hastalarda KEF-KY tanısı zordur. AF hastalarında NP düzeyleri yüksek olduğu için, KEF-KY tanısında NT-proBNP veya BNP'nin kullanımının sinüs ritmine göre sınıflandırılarak daha yüksek sınır değerlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Diğer yandan AF, KEF-KY'nin bir belirtisi de olabilir. Çünkü AF ve KEF-KY'ye eşlik eden komorbit hastalıklar genellikle benzerdir. Ayrıca AF ve KEF-KY birlikteliği sinüs ritmi ve KEF-KY birlikteliğine göre daha ilerlemiş KY'nin bir göstergesi olabilir (4).

2.2.1.Epidemiyoloji ve Etiyoloji

DEF-KY hastaları ile KEF-KY hastaları karşılaştırıldığında; KEF-KY hastalarının daha yaşlı olması, daha çok kadınlarda ve obezlerde görülmesi, bu hastaların komorbit hastalıklarının HT, diyabetes mellitus (DM) ve AF olması dikkat çekicidir (57). KEF-KY hastalarında mortalite nedenleri daha çok kalp dışı nedenler iken, DEF-KY hastalarında KY'nin kötüleşmesi ve aritmiler mortalitenin başlıca nedenlerini oluşturmaktadır (58).

Patofizyolojik açıdan bakıldığında, kronik basınç yüklenmesi SVDD ve KEF-KY'ye yol açma bakımından en önemli risk faktörlerinden birisi olarak gösterilmektedir. KEF-KY'li hastaların yaklaşık olarak %60-80'inde HT olduğu düşünülmektedir. Uzun süreli HT sonucunda, SV hipertrofi, vasküler ve ventriküler sistolik ve diyastolik sertlik gelişir, SV gevşemesinde bozulma oluşur. Bu karakteristik özellikler KEF-KY patogenezinde rol oynayan en önemli faktörlerdir (59; 60).

Vücut kitle indeksi (VKİ) artışı, HT, DM, koroner arter hastalığı (KAH) ve AF için risk faktörüdür ve bunlar sıklıkla KEF-KY'ye yol açarlar. Diyabetik kalpte zaman içinde gelişen miyosit hipertrofisi, fibrozis, intramiyokardiyal mikroanjiyopati gibi yapısal, mikrovasküler disfonksiyon, gevşeme kusuru, diyastolik sertlik artışı ve kasılma kusuru gibi fonksiyonel değişiklikler sistolik ve diyastolik fonksiyonları bozar (55; 61).

Diyabetik hastalarda bu tabloya eklenen metabolik bozukluklar, inflamasyonun aktive olması, kardiyak otonom nöropati ve glikasyon uç ürünlerindeki artış miyokartta kollajen birikimini hızlandırarak kardiyovasküler dokularda yaşlanmaya bağlı sertleşmeyi arttırır. KEF-KY nadiren hipertrofik kardiyomiyopati, infiltratif kardiyomiyopati, kronik böbrek yetersizliği, kapak hastalıkları ve konstriktif perikardite bağlı olarakta gelişebilir (62).

2.2.2.Patofizyoloji

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY'de, SV hipertrofisini, miyokardiyal fibrozisi, iskemiyi, bozulmuş miyosit fonksiyonunu, endotel disfonksiyonunu ve artmış arteryel sertliği içeren fonksiyonel ve yapısal anormallikler kümesi görülür . Basınç yüklenmesine erken yanıt olarak, kalpte aktive inflamatuvar hücrelerin birikimi olaya damga vurur. Bu monosit kemotaktik protein I (MKP I) ve tümör nekroz faktör beta (TNF-β) gibi inflamatuvar mediyatörlerin ve transforming growth faktör beta (TGF-β) gibi fibrojenik aktivatörlerin salınımı ile proinflamatuvar ve profibrotik süreçleri artırmaktadır (60; 57; 63).

Kollajen gibi hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı interstisyel birikimi nedeniyle kalp kasında mekanik ve yapısal remodeling oluşur. Bu inflamatuvar ve fibrotik sürece paralel, mekanik zorlamaya bağlı olarak kardiyomiyositlerde çap, miyofibriler yoğunluk ve miyosit pasif geriliminde artış ile hipertrofi uyarılır (64; 65).

KEF-KY hastalarının çoğunda konsantrik SV hipertrofisi görülür . Hipertrofiye olmuş kalpte, kompansatuvar interstisyel miyokardiyal fibrozisin aktivasyonunun önlenmesi ile ciddi ventriküler remodeling önlenebilir . Sonraki amaç kalpte şekil değişikliği olmamasını sağlamak ve hipertrofik miyosit tarafından üretilen kuvveti tüm kalbe mümkün olduğu kadar eşit etkinlikte dağıtmaktır. Ancak kalbin bu

kompansatuvar mekanizmalara uzun süre maruz kalması sonucunda ciddi miyokardiyal sertlik ve kardiyomiyositlerin kasılmasında bozukluk ortaya çıkar (66; 64).

Hastalık ilerlediğinde SV dolumunda azalma ve düşük kardiyak debi sonucunda dispne ve egzersiz sırasında yorgunluk gelişir. Kardiyak inflamasyon ve remodeling MKP I ve hücre içi adezyon molekülü 1'i de içeren proinflamatuvar mediatörlerin upregülasyonu ile yoğunlaşır. Fibriler kollajen birikiminde, kollajen çapraz bağlanma ve fibrozisinde artma, kardiyak fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünde artma, matriks metaloproteinazlarının ekspresyon ya da aktivitesinde azalma ve doku inhibitör metaloproteinazlarında artmanın hepsi normal kalp interstisyumunun yavaş yavaş yok oluşuna neden olur. Bu değişiklikler ile birlikte ve aynı zamanda bunların bir sonucu olarak, RAAS, katekolamin ve endotelin aktivasyonu, artmış oksidatif stres ve nitrotirozin içeriği, bozulmuş nitrik oksit biyoyararlanımı ve miyokardiyal siklik GMP ve protein kinaz G sinyali bozulmasını içeren çeşitli sitokinlerin ve nörohormonal faktörlerin yetersiz aktivasyonu SVDD ve KEF-KY'de erken ve geç miyokardiyal remodelinge katkıda bulunur (67; 68; 69).

2.2.3.Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme, ekokardiyografi, birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilir. İki boyutlu ekokardiyografi, diyastolik disfonksiyonu değerlendirmede en yaygın tanı yöntemidir. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım ve renkli M mode akım paterni değerlendirilir. Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Dolum hızlarının değerlendirilmesinde A ve E dalga hızlarının ölçümü, E/A oranı, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatik venlerdeki akım hızlarının ölçümü kullanılmaktadır. Diyastolik akım hızlarının yüksek oranda yaşa bağlı olduğu unutulmamalıdır. Yaşlandıkça, sol ventrikül setleşir ve daha az kompliyansa sahip olur. Sonuç olarak ventrikülü pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar. Diyastolik dolum ,atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir. Dolum hızı şekilleri hastalığın derecesine bağlı olarak değişir. 1.derece disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası ve artmış deselerasyon zamanı ile karakterize

relaksasyon değişiklikleri olur. 2. derece disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize pseudonormalizasyon paterni vardır. Atrial sistol süresince pulmoner vende geri akım inlenmektedir. Bu görüntü artmış ön yüke bağlıdır. Ön yükü azaltacak manevralar ve ilaçlar, gizlenmiş olan diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir. 3. derecede ya da restriktif dolum paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu, oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastalarının prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür (70).

2.2.4.Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Tedavisi

Klinikte pratik uygulamada ve klinik çalışmalarda, DEF-KY hastalarıyla karşılaştırıldığında, KEF-KY ve OA-KY hastalarının sadece az bir kısmının diüretikler, beta-blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA'lar) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEI'leri) veya anjiyotensin reseptör antagonistleri (ARB'leri) aldığı görülmektedir (71; 72). Bu HT, AF, KAH gibi kardiyovasküler komorbiditelerin tedavisini yansıtabilir veya klinik çalışmalardan bu komorbit hastalıkların tedavisinin yeni-başlangıçlı KY'de azalma sağladığı anlamı çıkarılmış olabilir. KEF-KY ve OA-KY'nin altta yatan patofizyolojisi heterojendir ve çeşitli eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar (örn. AF, arteriyel HT, KAH, pulmoner hipertansiyon) ve kardiyovasküler olmayan hastalıklar (DM, kronik böbrek hastalığı, anemi, demir eksikliği, KOAH ve obezite) gibi farklı fenotiplerle ilişkilidir (73) . DEF-KY hastaları ile karşılaştırıldığında, OA-KY/KEF-KY hastalarında hastaneye yatış ve ölümlerin non-kardiyovasküler olma olasılığı daha yüksektir (74). Bu nedenle bu hastalar, kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan komorbiditeler açısından taranmalıdır. Eğer varsa, semptomları, iyilik hali veya bu eşlik eden hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan sonuçları iyileştiren ve KY'yi şiddetlendirmeyen müdahalelerle tedavi edilmelidir. KEF-KY veya OA-KY hastalarında morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ikna edici bir tedavi henüz gösterilmemiştir. Bununla birlikte, bu hastalar genellikle yaşlı ve yüksek oranda semptomatik olduğundan ve genellikle yaşam kalitesinin kötü olması nedeniyle, tedavinin önemli bir amacı semptomları hafifletmek ve iyilik halini iyileştirmek olabilir (75).

Diüretikler genellikle varsa konjesyonu düzeltir, böylece KY semptomlarını ve belirtilerini iyileştirir. Diüretiklerin semptomları iyileştirdiğine dair kanıtlar SVEF spektrumunda benzerdir. Beta-blokerlerin ve MRA'ların bu hastalarda semptomları düzelttiğine dair kanıtlar eksiktir. ARB'ler ve ACEI'larla tedavi edilenlerde semptomlarda iyileşme için tutarsız kanıtlar vardır (sadece kandesartan için NYHA sınıfında bir iyileşme oldu). ACEI'ların, ARB'lerin, beta-blokerlerin ve MRA'ların çalışmaları sonucunda bu ilaçların KEF-KY veya OA-KY'li hastalarda mortaliteyi azalttığı gösterilememiştir. Ancak DEF-KY, KEF-KY veya OA-KY'li daha yaşlı hastalarda, nebivolol, tedavi etkisi ile başlangıç SVEF arasında anlamlı bir etkileşim olmaksızın, kombine son ölüm noktası veya kardiyovasküler hastaneye yatışı azalttığı saptanmıştır (76; 77).

2.3.Oksidatif ve Antioksidatif Sistemler

Oksijen yaşamın devamı için vazgeçilmez bir elementtir. Oksijen, enerji üretimi için kullanıldığında, hem reaktif oksijen türlerinin hem de reaktif nitrojen türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır ve serbest radikaller vücudun normal oksijen kullanımı sırasında mitokondri tarafından sürekli üretilmektedir. Enerji üretimi sonucu oluşan bu serbest radikaller lipitlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin yapısında değişiklik meydana getirebilir (78). Serbest radikaller düşük yoğunlukta olduğu zaman yararlı etkilerinden söz edilebilmektedir. Düşük yoğunluktaki serbest radikaller enfeksiyonlara karşı savunma, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu gibi savunma fonksiyonlarıyla birlikte intrasellüler depolardan kalsiyum salınımı, tirozin aminoasitini fosfatlama aktivasyonu ve büyüme faktörü sinyallerinin aktivasyonu gibi hücresel sinyallerin aktivasyonunda rol oynamaktadır (79).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisindedir ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur (80).

Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup,

sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Oksidatif stresin, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarıyla birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi musküler distrofi, gebelik preeklampsisi, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, retrolental fibroplazi, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumların patogenezinde oksidatif stresin rolünden söz edilmektedir (81; 82).

2.3.1.Oksidatif Stres ve Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller dış orbitalinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron taşıyan, yüksek enerjili atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı diğer maddelerle kolaylıkla reaksiyona girebilirler. Elektronlarını çiftler halinde (eşlenik) bulunduran atomlar veya moleküller ise kararlı bir yapıya sahip olduklarından, başka moleküller ile reaksiyonlara girme eğilimleri serbest radikaller kadar yüksek değildir (83; 84).

Serbest radikaller oksijen ve nitrojen kaynaklı olabilir. Oksijen kaynaklı olanlar reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrojen kaynaklı olanlar reaktif nitrojen türleri (RNS) olarak isimlendirilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında süperoksit ($O2^{-}$), hidroksil (OH^{-}), peroksil (ROO^{-}), lipit peroksil (LOO^{-}) ve alkoksil (RO^{-}) radikalleri sayılabilir. Çeşitli metabolik ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında üretilen ROS, deoksiribonükleik Asit (DNA) hasarına sebep olarak çeşitli dejeneratif ve otoimmün hastalıklara yol açan çok yönlü etkilere sahiptir (85; 79).

Genellikle oksidanlar olarak adlandırılan hidrojen peroksit (H_2O_2), ozon (O_3), singlet oksijen ($^1O_2$), hipokloröz asit (HOCl), nitrikasit (HNO_2), peroksinitrit ($ONOO^{-}$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve lipit peroksit (LOOH) ise patolojik ve fizyolojik durumlar altında canlılar tarafından üretilir ve canlı organizmada kolaylıkla serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler. Organizmadaki serbest radikaller hem endojen hem de ekzojen kaynaklar tarafından meydana getirilebilir. Serbest radikaller hücrede ve çevrede sürekli olarak üretilir (86; 87; 88).

2.3.1.1.Endojen ROS kaynakları:

- Mitokondride aerobik solunum sırasında elektron transport sistemi tarafından katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.
- İnflamasyon durumunda sitokinler sitokinlerin salınımı ve bunun sonucunda nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretmeye başlar.
- Serbest radikaller lipid peroksidasyonu, ksantin oksidaz ve mitokondriyel sitokrom oksidaz gibi çeşitli kaynaklardan oluşabilir.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilebilir.
- Otooksidasyon reaksiyonları sırasında ksantin oksidaz (XO) ile nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.
- İmmun sistem hücreleri patojenlere yanıt olarak ROS ve oksi-radikaller üretebilir (79).

2.3.1.2.Ekzojen ROS kaynakları:

- Ultraviyole ışınlar, X-ışınları, gamma ışınları, mikrodalga ışınları,
- Alkol ve sigara kullanımı, sigara dumanı, egzoz dumanı,
- Orman yangınları, volkanik faaliyetler,
- Asbest, benzen, karbonmonoksit, formaldehit, ozon ve toluen gibi hava kirleticiler, temizlik ürünleri, tutkal, boya, tiner, parfümler ve böcek ilaçları gibi kimyasallar,
- Kloroform ve diğer trihalometanlar gibi su kirletici maddeler ekzojen olarak serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir (79).

2.3.2.Oksidatif Hasar Mekanizmaları

Serbest radikaller hücresel lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, plazma membranında, endoplazmik retikulumda, mitokondride, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından serbest radikallere dönüştürülmektedir.

2.3.3.Antioksidan Sistemler

Vücutta serbest radikallerin seviyelerini normal sınırlarda tutmak ve meydana getirebilecekleri hasarları engellemek için bazı savunma mekanizmaları bulunmaktadır. Serbest radikalleri non-reaktif hale dönüştüren, serbest radikal oluşumunu engelleyen, serbest radikalleri ortamdan uzaklaştıran veya ortadan kaldıran sistem antioksidan sistem olarak adlandırılır, bu özelliklere sahip maddeler de antioksidan maddeler olarak adlandırılır. Hücrelerde pek çok antioksidan sistem ve maddeler bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve ekzojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır (89; 90).

1. Endojen antioksidanlar; enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzimatik olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial ok sidaz sistemidir. Non-Enzimatik olanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin, tiyoller ve glutatyon gibi maddelerdir.

2. Ekzojen antioksidan olarak da; allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (158,169,171). Antioksidanlar ayrıca birincil, ikincil ve üçüncül olarak da sınıflandırılmaktadır. Birincil antioksidanlar; yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlardır. Örnek olarak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin verilebilir. İkincil antioksidanlar; oluşan serbest radikalleri uzaklaştırmaktadırlar. Bilirübin, E vitamini, C vitamini, beta karoten, ürik asit ve albümin gibi maddeler bu grupta yer alırlar. Üçüncül antioksidanlar; serbest radikaller tarafından hasara uğrayan biyomolekülleri

onarırlar. DNA yı onaran enzimler de bu grupta yer almaktadırlar. Methionin sülfoksit, redüktaz ve DNA onarım enzimleri üçüncül antioksidanlardır (91; 90).

Bir başka sınıflandırma da hücre içi, hücre dışı ve zar antioksidanları şeklinde olan sınıflandırmadır. Hücre içi antioksidanlar; süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinden oluşmaktadır.

2.3.3.1.Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz:

Serbest radikallere karşı organizmada ilk savunma süperoksit dismutaz (SOD) enzimiyle gerçekleşir. Süperoksitler, radikal tepkimelerin ilk başlatıcısıdır. SOD, yüksek derecede reaktif süperoksit (O_2^-) anyonun O_2'ye ve daha az reaktif tür H_2O_2 'ye bozunmasını katalize eden metalloprotein yapısında antioksidan bir enzimdir. Organizmada oksidan stresin arttığı durumlarda SOD aktivitesi artarak koruyucu etkinliği sürdürmeye çalışır. SOD, katalaz ve glutatyon peroksidazdan farklı olarak serbest radikali substrat olarak kullanır (92; 93).

Katalaz:

Peroksizomlarda yüksek oranda bulunur ve yapısındaki hem grubundan dolayı hemoprotein kabul edilir. Katalaz, su ve moleküler oksijen oluşturmak için H_2O_2 ile tepkimeye girer ve peroksidaz aktivitesine sahip H^+ vericileriyle hidrojen peroksidi moleküler oksijen ve suya katalizler. Böylece hücreleri kendi içinde oluşturulan hidrojen peroksitten korur (93; 92).

Glutatyon Redüktaz:

Glutatyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutatyon, okside glutatyona dönüşür. Okside glutatyon (GSSG), glutatyon redüktaz enzimi tarafından redükte formuna (GSH) dönüşür (94).

Glutatyon Peroksidaz:

Hücrenin sitozollerinde bulunur ve fagositlerde önemli fonksiyona sahip bir enzimdir. Bu enzimin en önemli özelliği düşük hidrojen peroksit düzeyinde aktive olmasıdır. Kofaktör olarak selenyum elementini kullanır ancak selenyum bağımsız

glutatyon peroksidaz enzimi de bulunur. GPx enzimi, glutatyon'un indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir. Glutatyon Peroksidaz enzimi eritrositlerde serbest radikallere karşı en etkili antioksidandır ve eritrosit membran bütünlüğünün sağlanmasında önemli rolu vardır (94).

2.3.3.2.Non-Enzimatik Antioksidanlar

Non-enzimatik antioksidanlar arasında endojen olanlar; Glutatyon, melatonin, ürik asit, bilurubin, albümin, koenzim Q10, selenyum, α-lipoik asit, seruloplazmin ve transferrindir. Ekzojen olanlar ise; α-tokoferol (Vitamin E), askorbik asit (Vitamin C), β-karoten (Vitamin A), folik asit (Vitamin B9) olarak sayılabilir (95; 96).

Glutatyon:

Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Yapısında tiyol grubu taşıyan glutatyon (GSH); glutamik asit, sistein ve glisinden oluşan tripeptid yapıda bir antioksidandır. Serbest radikal hasarını önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma enzimatik olarak gerçekleşmektedir (97).

Albümin:

Albümin 585 aminoasitten oluşur, plazmadaki en önemli ve en etkili antioksidanlardan biridir. Albüminde bulunan sisteinin yaklaşık %70-80'i serbest sülfidril grupları içerir. Geri kalanı sistein, homosistein ya da GSH gibi çeşitli bileşikler ile bir disülfid oluşturur. İndirgenmiş sistein sayesinde albümin hidroksil anyonunu etkisizleştirebilir (98).

C Vitamini (Askorbik Asit):

Kan ve plazmada serbest radikallere karşı ilk savunmayı sağlar. Oksijen, nitrat, sitokrom a ve sitokrom c gibi bileşikleri indirgeyen çok güçlü bir indirgeyici ajandır ve lipit peroksidasyonunu engeller. Vitamin E'nin rejenerasyonunu sağlar ve antioksidan etkinliğini arttırır (99).

E Vitamini (Alfa-tokoferol):

En aktif formu α-tokoferol olup yağda çözünen bir vitamindir. Lipid peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Hücre membranlarında ve dolaşımdaki lipoproteinlerde bulunur. E vitamini zincir kırıcı bir antioksidan olup, her bir E vitamini molekülü iki oksidasyon zincirini durdurabilir. Lipit peroksidasyonuna karşı C vitamini ile birlikte çalışır (99).

2.3.4.Total Antioksidan Seviye

Ekzojen ve endojen faktörler sonucu oluşan serbest radikaller oksidatif strese neden olurken, organizmada buna karşılık olarak antioksidan sistemlerini devreye koymaktadır. Antioksidan sistemin değerlendirilmesinde en anlamlı yol ise total antioksidan seviyenin (TAS) ölçümüdür. TAS'ın çoğunu plazmadaki antioksidan moleküller oluşturur. Albumin, ürik asit ve askorbik asit TAS'a en fazla katkı sağlayan antioksidanlar olup %85'ten fazlasını oluşturur.

Plazma; kan bileşenlerini oksidatif hasara karşı korurken aynı zamanda da dışarıdan alınan antioksidanların taşınması ve dağılmasında da önemli rol oynar (100; 101). Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjist olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Toplam antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan seviye ölçümü yaygınlaşmaktadır (102).

2.4.Tiyol/Disülfid Homeostazı

Civaya bağlandıkları için merkaptanlar olarak da adlandırılan tiyoller karbon atomuna sülfür (S) ve hidrojen (H) atomunun bağlanması ile oluşan sülfidril(-SH) grubunu içeren organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunu esas olarak, albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturur (103; 104).

Herhangi bir ekstra veya intraselüler oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan ve yıkıcı etkiye sahip olan oksidan ajanlar tiyoller tarafından bağlanarak etkisiz hale getirilmektedirler. Reaksiyon sonucunda ortaya serbest disülfid bağlar (-S-S-) çıkmaktadır. Sonrasında serbest disülfid bağlar hidrojen atomuyla bağlanarak nativ tiyole tekrar redükte olabilir ve bu şekilde TDH sağlanmaktadır (105; 106).

Dinamik TDH'nın organizmadaki başlıca fonksiyonları; antioksidan koruma, detoksifikasyon, proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, sinyal iletimi, reseptör yapısı, apoptozisin düzenlenmesi, enzimatik aktivitenin regülasyonu, transkripsiyon faktörlerinin düzenlenmesinde ve hücresel sinyal mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (107; 108).

Dinamik TDH giderek birçok rahatsızlıkla daha güçlü bir şekilde ilişkilendirilmektedir. Ayrıca diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik (AIDS), Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, Friedreich ataksisi (FRDA), multipl skleroz, amiyotropik lateral skleroz ve karaciğer bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde anormal TDH düzeyleri rol oynamaktadır. Bu nedenle, dinamik TDH'nın belirlenmesi, çeşitli normal veya anormal biyokimyasal süreçler hakkında değerli bilgiler sağlayabilir (13).

Yaşamsal öneme sahip olan TDH'da, Erel ve Neşelioğlu'nun geliştirdiği (13) yeni otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken düzeyi, ayrı ayrı ve toplamsal olarak ölçülebilmekte ve hem bireysel hem de bütünsel olarak değerlendirilebilmektedir. Geliştirdikleri bu tahlil, kolay, ucuz, pratik, tam otomatik ve aynı zamanda opsiyonel olarak manuel spektrofotometrik bir tahlil olarak kullanılmış ve plazma TDH'yi göstermiştir. Bu yeni yöntemle;

- Native Tiyol (-SH)
- Dinamik Disülfid (-S-S-) bu iki parametrenin ölçümü yapılmakta,
- Total Tiyol: Native Tiyol (-SH) + Dinamik Disülfid (-S-S-)
- Dinamik Homeostaz: Native Tiyol (-SH) / Dinamik Disülfid (-S-S-) düzeyleri hesaplanabilmektedir.

Daha önceki çalışmalarda plazma disülfid seviyeleri dejeneratif hastalıklarda (DM, obezite, sigara içimi, pnömoni) yüksek, proliferatif hastalıklarda ise (multiple myelom, mesane kanseri, kolon kanseri, renal kanser) düşük bulunmuştur. Agresif büyüyen tümörlerde en düşük disülfid seviyeleri, yavaş büyüyen tümörlerde subnormal değerler saptanmıştır (13).

Özler ve arkadaşlarının gestasyonel diyabetes mellitusu olan, gebeliğinin 24-28.haftalarındaki hastalarda, tiyol/disülfid homeostazını araştırmak üzere 74 tane gebeliğinin 24-28.haftalarını yaşayan hasta gebe ve 36 tane yaş ve vücut kitle indeksi değişkenleri bakımından hasta grubuna benzeyen gebeliğinin 24-28.haftalarını yaşayan sağlıklı gebe üzerinde gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada hasta grubunda native tiyol düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu sonucu bildirilmiştir (109).

Ergin ve arkadaşlarının hiperemezis gravidarumu olan hastalarda tiyol/disülfid homeostazındaki değişimi araştırmak üzere 26 hiperemezis gravidarumlu hasta ve 37 sağlıklı gebeliği olan hasta ile gerçekleştirdikleri 2015 yılında yayınlanan çalışmada hiperemezis gravidarum grubunda disülfid değerlerinin sağlıklı gebeliği olan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu, native tiyol ve total tiyol değerlerinin ise sağlıklı gebeliği olan grupta hiperemezis gravidarum grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ergin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ayrıca hiperemezis gravidarumlu hasta grubunda hastalığın şiddetinin bir göstergesi olan ketonüri düzeyi ile sırasıyla native tiyol ve total tiyol arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon, yine ketonüri düzeyi ile disülfid arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bildirilmiştir (110).

Korkmaz ve arkadaşlarının preeklampsideki tiyol/disülfid homeostazını araştırmak amacıyla gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada sağlıklı gönüllülerden oluşan grupta native tiyol ve total tiyol düzeylerinin preeklampsisi olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu; disülfid düzeyinin ise hastalarda sağlıklı gönüllülere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Öte yandan, tiyol disülfid homeostazı ile ilgili parametreler ile preeklampsi şiddeti arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (111).

Doğru ve arkadaşlarının ankilozan spondilitli hastalardaki tiyol/disülfid homeostazını araştırmak amacıyla 69 hasta ve hastalara yaş ve cinsiyet değişkenleri

bakımından benzer olan 60 kişilik bir kontrol grubu üzerinde gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada total tiyol düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada hasta grubu kendi içerisinde hastalık aktivitelerine göre aktif ve inaktif ankilozan spondiliti olan hastalar olarak ikiye ayrılarak tiyol/disülfid homeostazı açısından karşılaştırıldığında, aktif hasta grubunda native tiyol ve total tiyol düzeylerinin inaktif hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ve hastalık aktivitesi ile native tiyol düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (112).

Yorgun ve arkadaşlarının yaşa bağlı makula dejenerasyonunda tiyol/disülfid durumunu değerlendirmek amacıyla 64 hasta ve yaş olarak hasta grubuna benzer 21 kontrol ile gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada makula dejenerasyonu olan grupta native tiyol düzeyinin ve total tiyol düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, disülfid düzeyinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada makula dejenerasyonunu erken evrelerinde hasta ile kontrol grupları arasında native tiyol/disülfid oranı açısından anlamlı fark bulunmadığı ancak hastalık evresi ilerledikçe native tiyol/disülfid oranının hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir (113).

Bektaş ve arkadaşlarının akut iskemik inmeli hastalarda tiyol disülfid homeostazındaki değişimi araştırmak amacıyla 54 hasta ve 53 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada native tiyol düzeyinin hasta grubunda sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu ancak disülfid düzeylerinin gruplararasında anlamlı fark göstermediği saptanmıştır. Aynı çalışmada infarkt boyutu ile native tiyol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (114).

Güney ve arkadaşlarının multiple myelomalı hastalarda tiyol/disülfid homeostazını araştırmak amacıyla 50 hasta ve onlara cinsiyet değişkeni bakımından benzer sağlıklı erişkinlerden oluşan bir grup ile gerçekleştirdikleri 2017 yılında yayınlanan çalışmada hasta grubunda native tiyol ve total tiyol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu, disülfid düzeyinin ise hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşın native/total tiyol oranının hasta ve kontrol grupları arasında benzer olduğu belirtilmiştir (115).

Dirican ve arkadaşlarının ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde tiyol/disülfid homeostazını araştırmak amacıyla yeni tanı almış 35 hasta ve 35 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada native tiyol ve total tiyol değerinin hasta grubunda sağlıklı gönüllülerden oluşan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Dirican ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak ve beklenenin aksine disülfid değerinin hasta grubunda artmak yerine azaldığı sonucuna ulaşılmıştır (116).

Ateş ve arkadaşlarının otoimmün subklinik hipotiroidizm hastalarında tiyol/disülfid homeostazındaki değişimi araştırmak amacıyla 48 Hashimoto tiroiditi hastası ve 48 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada hasta grubunda native tiyol ve native/total tiyol düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, disülfid, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin düzeyleri ile disülfid/native tiyol oranı arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon olduğu, yine aynı antikorlarla native/total tiyol arasında ise negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bulunmuştur (117).

Yılmaz ve arkadaşlarının iş ortamında polisiklik aromatik hidrokarbonlara maruz kalan asfalt işçilerinde tiyol/disülfid homeostazındaki değişimi araştırmak amacıyla 34 sigara içmeyen asfalt işçisi ve 35 sigara içmeyen sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada asfalt işçilerinde disülfid/tiyol oranlarının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada polisiklik aromatik hidrokarbonların idrarla atılan bir metaboliti olan 1-OH pyren düzeyi ile disülfid/tiyol oranı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır (118).

Oksidatif stresin yeni bir belirteci olan TDH'nın, oksidatif stresle patofizyolojik ilişkisi olan, literatürde araştırılan birçok hastalıkta bozulmuş olduğu saptanmaktadır. Oksidatif stres ile ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar da TDH ile ilgili olası değişiklerin söz konusu olabileceği hastalıklardandır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Araştırmaya Kasım 2016 ile Şubat 2018 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran, yapılan transtorasik ekokardiyografi sonucu SV sistolik fonksiyonları normal olup SV konsantrik hipertrofi saptanan HT tanısı almış, kilolu veya obez olan 84 hasta dahil edildi.

KEF-KY tanısı ESC 2016 akut ve kronik KY kılavuzundaki tabloda bulunan kriterler baz alınarak konuldu (4). NT-pro-BNP düzeyi normal sınırlarda olan (≤125), asemptomatik 42 kişi kontrol grubunu, NT-pro-BNP düzeyi yüksek olan (>125) ve kalp yetmezliği semptomları olan 42 kişi hasta grubunu oluşturdu.

3.2.Çalışma Protokolü

Kurumumuzun Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik açıdan onay alındı. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verildi. Bilgilendirilmiş olur alınan gönüllülerden ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, sigara içme durumu, kardiyovasküler risk faktörleri sorgulandı ve kaydedildi.

Hastalara 12 lead EKG ve ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Tüm hastalardan açlık kan örnekleri alındı. Hastaların tam kan sayımı, üre, kreatinin, glukoz, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, HbA1c, NT-proBNP, CA-125, total tiyol, native tiyol, disülfid sonuçları elde edildi.

Standart protokole göre hastaların boy ve kilo bilgisi alındıktan sonra VKİ kilo/boy^2 (kg/m^2) formülü ile hesaplandı.

3.3.Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

1) 18 yaş üstü ve 80 yaş altı hastalar

2) Araştırmaya katılmayı kabul eden hastalar

3) Hipertansiyon tanısı almış hastalar

4) Kilolu yada obez olan hastalar

3.4.Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1) 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar

2) Ciddi valvüler hastalığı olanlar

3) Malignitesi olan hastalar

4) Son 1 ay içinde akut koroner sendrom geçiren hastalar

5) Dekompanse kalp yetersizliği tablosunda olan hastalar

6) Akut ve kronik böbrek hastalığı olan hastalar

7) Serebrovasküler olay öyküsü olan hastalar

8) Aktif enfeksiyonu ve kronik inflamatuar hastalığı olan hastalar

9) Atriyal fibrilasyonu olan hastalar

10) Zayıf, normal kilolu veya morbid obez hastalar

11) Gebe olan hastalar

12)Araştırmaya katılmayı reddeden hastalar

3.5.Veri Toplama Yöntemi

3.5.1.Ekokardiyografi İncelemesi

1) E dalgası pik hızı (cm/sn): Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.

2) A dalgası pik hızı (cm/sn): Geç diyastolde pik transmitral atrial dolum hızı

3) Deselerasyon zamanı (ms): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi

4) İzovolumetrik relaksasyon zamanı (ms): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süre

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlar iki boyutlu (2-D) ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, nabız dalga ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirildi. Sol atriyum çapı, interventriküler septum ve arka duvar kalınlıkları, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları 2 boyutlu görüntüleme kılavuzluğunda M-mod ekokardiyografi taraması ile elde edildi. Bu parametrelere göre sol ventrikül kitlesi (SVK) aşağıdaki formüle göre hesaplandı: SVK (g) = 0.8 {1.04[([SV diyastol sonu çapı + SV diyastolik septum kalınlığı + SV diyastolik arka duvar kalınlığı]^3 - [LV diyastol sonu çapı^3)]} + 0.6. SVK indeksi aşağıdaki formül ile hesaplandı: SVK/ vücut yüzey alanı (120). SV ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson's yöntemi ile hesaplandı.

Ekokardiyografik değerlendirme hastaların klinik ve laboratuvar bulgularından habersiz tecrübeli bir kardiyoloji uzmanı tarafından Philips marka cihaz (IE33 ekokardiyografi sistemleri, Philips Medikal Sistemler, Eindhoven, Hollanda) ile transtorasik olarak yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde incelenip, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, renkli doppler ve akım doppleri kulanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekolar aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı (119). Trans-mitral akım Doppler incelemelerinde aşağıdaki parametrelere bakıldı.

3.5.2.Laboratuvar Testleri

Rutin uygulama dahilinde hastalardan sabah saatlerinde 12 saatlik açlık sonrası periferik venöz yoldan lipid paneli (total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) - kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) - kolesterol ve trigliserid), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre nitrojen (BUN), kreatinin), hemogram, açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c) çalışıldı. Pro-BNP ve CA-125 ölçümü için kan örnekleri tüplere alındıktan hemen sonra 4000 r/dk hızında 10 dk santrifüj edilerek hücrelerden arındırılıp -80 °C'de saklandıktan sonra analiz edildi. Serum pro-BNP ve CA-125 seviyeleri direk kemilüminesans analizi ile ölçüldü. CA-125 seviyesi için normal üst limit 35 U/L dir.

3.5.2.1.Tiyol / Disülfid Testleri

Hastanemiz Biyokimya Laboratuvarında Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği tiyol/disülfid homeostazis ölçüm testi kullanılarak tiyol/disülfid kitleri ile çalışıldı (13).

Bu yeni tahlil yönteminin prensibi:

- Numunedeki işlevsel tiyol grupları (-SH), $NaBH_4$ (sodyum borohidrat) ile dinamik disülfid bağlarına indirgenir,
- Kullanılmayan $NaBH_4$ kalıntıları formaldehitle tamamen çıkarılır,
- Numunenin toplam tiyol içeriği modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçülür,
- Yerli tiyol içeriği ,toplam tiyol içeriğinden çıkarılır ve elde edilen farkın yarısı disülfid bağı miktarını verir.

Plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını belirlemek için, kolay, ucuz, pratik, otomatik ve isteğe bağlı manuel spektrofotometrik bir testtir. Daha önceden plazma dinamik tiyol /disülfid homeostazını değerlendiren herhangi bir yöntem yoktu.

Bu yeni yöntem ile nativ tiyol (SH), total tiyol (total SH), ve disülfid (SS) değerleri ölçülerek belirlenmiş; diğer ilgili parametreler (disülfid / native tiyol (SS/SH %), disülfid / total tiyol (SS/total SH %), native tiyol / total tiyol (SH/total SH %) sonuçları hesaplanarak bulundu (13).

Disülfid normal değeri: 2-52 mmol/L, total tiyol normal değeri: 441-740 mmol/L, native tiyol normal değeri: 278-826, disülfid / native tiyol (SS/SH %) normal değerleri: 0,9-8,3 mmol/L, disülfid / total tiyol (SS/total SH %) normal değerleri ise 0,5-7,9 mmol/L dir.

3.6.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilks testleri) kullanılarak

incelendi. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin için Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için iki grup arasında Bağımsız Gruplarda T Testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkilerin tespitinde spearmen ve pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) olan 42 hasta ve KEF-KY'si olmayan 42 kontrol grubu olmak üzere 84 hasta dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içme durumu, açlık kan şekeri, HbA1c, üre, kreatinin, eGFR, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, CA-125 ve NT-proBNP sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 6). Hasta grubunun yaş ortalaması (66,44±10,11) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (63,11±5,78) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,054). Hasta grubunun %52,4'ü (n=22), kontrol grubunun ise %54,8'i (n=23) kadındır. Hasta grubu ile kontrol grubunun vücut kitle indeksi ve sigara içme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,213; p=1,000 sırasıyla). Hasta grubunun NT-proBNP ortalaması (962,62±1861,30) kontrol grubunun ortalamasından (64,97±31,95) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p<0,001).

Grupların açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin ve HDL-kolesterol sonuçları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Hasta grubunun üre ve CA-125 sonuçları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun eGFR, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid sonuçlarının kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazal Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

	KEF-KY (n=42)	**Kontrol (n=42)**	**p değeri**
Yaş (yıl, ort±ss)	66,44±10,11	63,11±5,78	0,054*
Vücut kitle indeksi (ort±ss)	31,27±6,12	32,89±4,61	0,213*
Cinsiyet n (%) Kadın	22 (%52,4)	23(%54,8)	0,827**
Sigara n (%) İçiyor	40(%95,2)	40(%95,2)	1,000**
Açlık kan şekeri (mg/dL)	122,04±44,23	126,83±74,06	0,913***
HbA1c (%)	6,58±1,55	6,60±1,55	0,505***
Üre (mg/dL)	39,42±18,25	33,22±10,33	**<0,001*** **
Kreatinin (mg/dL)	1,02±0,66	0,80±0,21	0,079***
eGFR (mL/dk/1.73 m²)	86,99±36,85	104,55±28,76	**0,027*** **
Total kolesterol (mg/dL)	178,85±38,52	203,51±40,63	**0,006** **
LDL-kolesterol (mg/dL)	105,65±32,68	122,86±39,04	**0,035** **
HDL-kolesterol (mg/dL)	47,25±13,11	45,59±12,86	0,566**
Trigliserid (mg/dL)	129,55±51,25	177,63±81,82	**0,003*** **
CA-125 (kU/L)	17,32±19,21	10,89±5,10	**0,042*** **
NT-proBNP (pg/ml)	962,62±1861,30	64,97±31,95	**<0,001*** **

*Ki- kare testi **Student-t testi *** Mann-Whitney U testi

HbA1c: Hemoglobin A1c, eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, CA-125: Karbonhidrat Antijen 125

KEF-KY grubu ile kontrol grubunun ekokardiyografi sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 7). Hasta grubunun interventriküler septum (IVS) kalınlığı, arka duvar kalınlığı, sol atriyum çapı, erken diyastolik miyokardiyal dalga (E'), sol ventrikül kitlesi (SVK), sol ventrikül kitle indeksi sonuçları kontrol grubundan

istatiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Hasta grubu ile kontrol grubunun diğer ekokardiyografi sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 7. Hasta ve Kontrol Grubunun Ekokardiyografi Sonuçlarının Karşılaştırılması

	KEF-KY (n=42)	**Kontrol (n=42)**	**p değeri**
SVDSÇ (cm)	4,78±0,59	4,57±0,39	0,152*
SVSSÇ (cm)	3,05±0,66	2,80±0,36	0,167*
İVS kalınlığı (cm)	1,24±0,19	1,16 ± 0,14	**0,032***
Arka duvar kalınlığı (cm)	1,21±0,13	1,14±0,14	**0,021***
Sol atriyum çapı (cm)	4,09±0,59	3,71±0,47	**0,002****
E (m/s)	0,72±0,29	0,64±0,25	0,094*
A (m/s)	0,87±0,25	0,84±0,19	0,522**
E' (cm/s)	12,29±7,21	8,34±2,10	**0,048***
E/A	0,91±0,55	0,77±0,25	0,429*
E/E'	12,29±7,21	8,34±2,10	0,048*
DT (ms)	173,22±21,39	209,18±55,67	0,137*
SVK (g)	227,69±51,11	193,29±37,48	**0,002***
SVKİ (g/ m²)	114,76±23,69	97,22±16,77	**0,001***

*Mann-Whitney U testi **Student t testi
SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
İVS: İnterventriküler Septum, E: Erken Diyastolik dalga, E': Erken Diyastolik Miyokardiyal Dalga
A: Geç Diyastolik Dalga, DT: Deselerasyon Zamanı, SVK: Sol Ventrikül Kitlesi, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi

KEF-KY grubu ile kontrol grubunun nativ tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/ nativ tiyol, disülfid/ total tiyol, nativ tiyol/total tiyol, erel ferroksidaz ve erelima sonuçları karşılaştırılmıştır (Tablo 8) (Grafik 1).

Hasta grubunun nativ tiyol ortalaması kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla 393,78±60,96; 434,53±44,08; p=0,001). Hasta grubunun total tiyol ortalaması kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla 426,08±64,54;

476,17±50,41; p<0,001). Hasta grubunun disülfid ortalaması kontrol grubundan düşük bulunmuştur (sırasıyla 16,42±8,54; 20,79±10,66; p=0,041).

Hasta grubu ile kontrol grubunun disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol sonuçları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubu ile kontrol grubunun erelima ve erel ferroksidaz sonuçları karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

	KEF-KY (n=42)	**Kontrol (n=42)**	**P değeri**
Nativ tiyol (µmol/L)	393,78±60,96	434,53±44,08	**0,001***
Total tiyol (µmol/L)	426,08±64,54	476,17±50,41	**<0,001***
Disülfid (µmol/L)	16,42±8,54	20,79±10,66	**0,041***
Disülfid/nativ tiyol (%)	0,04±0,02	0,04±0,02	0,325*
Disülfid/total tiyol (%)	0,03±0,01	0,04±0,02	0,355*
Nativ tiyol/total tiyol (%)	0,92±0,03	0,91±0,04	0,255*
Erel ferroksidaz (U/L)	547,05±149,30	527,72±123,44	0,720**
Erelima	67,71±13,08	73,73±18,48	0,287**

*Student-t testi
**Mann-Whitney U testi



Grafik 1. Hasta ve Kontrol Grubunun Bazı Oksidatif Stres Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda, nativ tiyol, total tiyol ve disülfid sonuçları ile bazı değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 9).

Nativ tiyol ile eGFR arasında pozitif yönde düşük orta derecede bir korelasyon (**r=0,338; p=0,005**), nativ tiyol ile trigliserid arasında pozitif yönde düşük orta derecede bir korelasyon (**r=0,310; p=0,005**), nativ tiyol ile NT-pro-BNP arasında negatif yönde düşük orta derecede bir korelasyon (**r= -0,366; p=0,001**), nativ tiyol ile CA-125 arasında negatif yönde düşük orta derecede bir korelasyon (**r=-0,369; p=0,001**) bulunmuştur.

Total tiyol ile eGFR arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon (**r=0,410; p=0,001**), total tiyol ile trigliserid arasında pozitif yönde düşük veya önemsiz düzeyde bir korelasyon (**r=0,277; p=0,012**), total tiyol ile NT-pro-BNP arasında negatif yönde orta derecede bir korelasyon (**r=-0,412; p<0,001**), total tiyol ile CA-125 arasında negatif yönde düşük orta derecede bir korelasyon (**r=-0,310; p=0,005**), total tiyol ile sol ventrikül kitle indeksi arasında negatif yönde düşük veya önemsiz düzeyde bir korelasyon (**r=-0,240**; **p=0,047**) bulunmuştur. Disülfid ile eGFR arasında pozitif yönde düşük veya önemsiz düzeyde bir korelasyon (**r=0,259; p=0,033**) bulunmuştur.

Tablo 9. Nativ Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Sonuçları ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki

	Nativ tiyol		Total tiyol		Disülfid	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,201	0,067*	-0,173	0,115**	0,012	0,916**
VKİ	0,011	0,927*	0,162	0,181**	0,179	0,138**
Glukoz	-0,161	0,143*	-0,188	0,090*	-0,109	0,326*
eGFR	0,338	**0,005***	0,410	**0,001****	0,259	**0,033****
LDL kolesterol	0,148	0,188*	0,149	0,184**	0,086	0,445**
HDL kolesterol	-0,112	0,322*	-0,012	0,915**	0,002	0,983**
Total kolesterol	0,152	0,176*	0,200	0,074**	0,134	0,232**
Trigliserid	0,310	**0,005***	0,277	**0,012***	0,061	0,588*
NT-pro-BNP	-0,366	**0,001***	-0,412	**<0,001***	-0,210	0,055*
CA-125	-0,369	**0,001***	-0,310	**0,005***	0,008	0,948*
SVEF	0,047	0,676*	0,064	0,565*	0,115	0,301*
SVK	-0,041	0,713*	-0,175	0,113*	-0,167	0,132*
SVKİ	-0,093	0,445*	-0,240	**0,047***	-0,232	0,056*

*Spearman Korelasyon Testi ** Pearson Korelasyon Testi
eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi
NT-pro-BNP: Pro-B Tip Natriüretik Peptit, CA-125: Kardonhidrat Antijen
SVK: Sol Ventrikül Kitlesi, SVKİ: sol ventrikül kitle indeksi
SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Çalışmamızda, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol sonuçları ile bazı değişkenler arasındaki ilişki incelenmiştir (Tablo 10). Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol ve nativ tiyol/total tiyol sonuçları ile karşılaştırılan değişkenler arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 10. Disülfid/nativ tiyol, Disülfid/total tiyol ve Nativ tiyol/total tiyol Sonuçları ile Bazı Değişkenler Arasındaki İlişki

	Disülfid/nativ tiyol		Disülfid/total tiyol		Nativ tiyol/total tiyol	
	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,067	0,546*	0,066	0,551*	-0,085	0,445*
VKİ	0,148	0,221*	0,148	0,223*	-0,148	0,221*
Glukoz	-0,062	0,580**	-0,059	0,598**	0,068	0,540**
eGFR	0,180	0,142*	0,189	0,122*	-0,190	0,121*
LDL kolesterol	0,050	0,657*	0,051	0,649*	-0,072	0,525*
HDL kolesterol	-0,003	0,976*	-0,018	0,875*	-0,010	0,933*
Total kolesterol	0,083	0,461*	0,081	0,474*	-0,110	0,327*
Trigliserid	-0,008	0,942**	-0,011	0,924**	-0,004	0,974**
NT-pro-BNP	-0,078	0,482**	-0,073	0,508**	0,103	0,350**
CA-125	0,129	0,256**	0,130	0,254**	-0,132	0,246**
SVEF	0,111	0,316**	0,115	0,302**	-0,104	0,350**
SVK	-0,115	0,301**	-0,112	0,315**	0,138	0,215**
SVKİ	-0,148	0,226**	-0,148	0,226**	0,145	0,236**

*Pearson Korelasyon Testi **Spearman Korelasyon Testi
eGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi
NT-pro-BNP: Pro-B Tip Natriüretik Peptit, CA-125: Kardonhidrat Antijen,
SVK: Sol Ventrikül Kitlesi, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

5.TARTIŞMA

KEF-KY hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımız çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şu şekildedir;

1-Hasta grubunda nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır.

2-Nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri ile GFR değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

3-Nativ tiyol ve total tiyol değerleri ile NT-proBNP değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

4-Nativ tiyol ve total tiyol değerleri ile CA-125 değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Literatürde, etyopatogenezinde oksidatif stresin rol oynadığının düşünüldüğü çeşitli hastalıklarda tiyol/disülfid homeostazındaki bozulmaları araştıran çok sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların, Erel ve Neşelioğlu'nun tiyol disülfid homeostazının ölçümü ile ilgili yeni bir yöntem geliştirdiği 2014 yılından sonra özellikle Türkiye'de yapıldığı ve uluslararası dergilerde yayınlandığı dikkat çekmektedir (13).

Tiyol/disülfid homeostazı ile ilgili yapılan çalışmalara genel bir bakış açısıyla yaklaşıldığında nativ tiyol, total tiyol gibi sağlıklı oluş ve oksidan-antioksidan dengesi ile ilişkili olan değerlerin, beklendiği gibi kontrol gruplarında anlamlı düzeyde daha yüksek, hasta gruplarında ise düzeyi azalmış olarak bulunduğu görülmektedir. Oksidan stresin antioksidan mekanizmalara baskın geldiğinin bir göstergesi olarak kabul edilen disülfid düzeyinin ise, gerçekten de, oksidan stres ile ilişkili hastalığı olan bireylerde sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olarak bulunduğu gözlenmektedir. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar yeni ve değişik hasta gruplarında yapılmıştır. Prediyabetik (121), diyabetik (122), gebe (109; 110; 111), ankilozan spondilit (112), yaşa bağlı makula dejenerasyonu (113), akut iskemik inme (114), multiple myeloma (115), ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (116), otoimmün subklinik hipotiroidizm (117), asfalt işçileri (118) gibi hasta gruplarında çalışılmıştır. Bu çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar olsa da patogeneze uyumlu olarak hasta gruplarında nativ tiyol, total tiyol düşük olarak saptanmıştır.

Bu çalışmalar dışında çeşitli kardiyak hastalıklarda da çalışmalar yapılmıştır. Kızıltunç ve arkadaşlarının izole koroner arter ektazisi olan hastalarda tiyol/disülfid homeostazisini araştırmak amacıyla 41 hasta ve 72 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirdikleri 2016 yılında yayınlanan çalışmada nativ tiyol düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu, disülfid düzeylerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (123).

Ateş ve arkadaşlarının maskelenmiş hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncı ile disülfid/tiyol oranının ilişkisini araştırmak amacıyla 40 hasta ve 40 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirdikleri 2015 yılında yayınlanan çalışmada nativ tiyol, total tiyol ve nativ/total tiyol düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu; disülfid, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol düzeylerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada çalışmanın ana amacı olan disülfid/tiyol oranı karşılaştırmalarında ise, disülfid/nativ tiyol oranının sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (124).

Kundi ve arkadaşlarının AMI hastalarında tiyol/disülfid homeostazının oksidatif bir marker olarak kullanılabilirliğini araştırmak amacıyla 300 AMI hastası ve 150 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirdikleri 2015 yılında yayınlanan çalışmalarında nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinin AMI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu; disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının ise hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (125).

Yine Kundi ve arkadaşlarının NSTEMI hastalarında syntax skoru ile tiyol/disülfid oranının ilişkisinin araştırmak amacıyla 290 NSTEMI hastası ile gerçekleştirdikleri 2015 yılında yayınlanan çalışmada, hastalar, syntax skoru 23> olanlar düşük syntax skoru ve ≥23 olanlar yüksek syntax skoru olarak iki gruba ayrılmış ve tiyol/disülfid oranı açısından karşılaştırılmıştır. Beklendiği gibi yüksek syntax skoru olanlarda tiyol/disülfid oranının anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada hastanın yüksek ya da düşük syntax skoru grubundan hangisinde yer aldığının öngörülmesinde tiyol/disülfid oranının prediktif bir değerinin olup olmadığı da araştırılmış ve tiyol/disülfid oranı 14 kesim değeri olarak kabul edildiğinde %73 sensitivite ve %68 spesifisite ile hastaların syntax grubunun

öngörülebildiği ortaya çıkarılmıştır. Ayrıca tiyol/disülfid oranı 14'ün altında olan hastaların diğer hastalara göre hastane içi mortalite hızlarının daha fazla olduğu bildirilmiştir (126).

Çalışmamızın sonuçlarına göre, hasta grubunda nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür, buna karşın nativ/total tiyol oranı iki grup arasında farklı değildir. Nativ tiyol ve total tiyolün hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunması yukarıda bahsedilen çalışmaların geneli ile uyumludur, öte yandan nativ/total tiyol oranının iki grup arasında farklı bulunmaması ile ilgili sonuç literatürdeki bir çalışma ile benzeşirken (115), bazıları ile ise çelişmektedir (121; 117; 124).

Çalışmamızda hastaların disülfid, disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol oranları ölçülmüş ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının gruplar arasında anlamlı fark göstermediği bulunmuştur. Diğer yandan disülfid düzeyinin hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Literatürde bu bulgu ile benzer sonuçların bildirildiği iki çalışma vardır; bunlardan biri, Dirican ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmadır (116), diğeri ise Kundi ve arkadaşlarının AMI hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmadır (125). Burada bahsi geçen iki çalışmada hasta grubunda disülfid değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Literatürde renal yetmezliği olan hastalarda antioksidan mekanizmalar olan süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon ve tiyol düzeylerinde düşüş olduğu bildirilmiştir (127; 128; 129). Çalışmamız sonucunda da GFR ile nativ tiyol, total tiyol ve disülfid arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, hasta grubunda GFR düzeyinin 86,99±36,85 olması, yani National Kidney Foundation (130) tarafından kronik böbrek yetmezliği evre 2 olarak kabul edilen sınırlar içerisinde olması dikkat çekicidir.

Oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulması sonucu, hücrelere zararlı etkileri olan reaktif oksijen ürünlerinin miktarı artmaktadır. Bu oksidan maddeler hücrelere zarar vererek somatik mutasyonlara ve dolayısıyla neoplastik değişimlere neden olmaktadır (131; 132). Klinik pratikte, CA-125 düzeyinin kanser tanı ve takibinde kullanıldığı bilinmektedir, ancak son yıllarda kalp

yetmezliğinde CA-125 düzeyini araştıran çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan birinde, Yılmaz ve arkadaşları, hastalarda ejeksiyon fraksiyonu ile CA-125 düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu sonucuna ulaşmışlardır (133). Vizzardi ve arkadaşları kalp yetmezliği hastalarında CA-125 düzeyinin prognostik önemini araştırdıkları çalışmada CA-125 düzeyindeki yüksekliğin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır (134). Çalışmamızda, CA-125 düzeyi hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ve CA-125 düzeyinin nativ tiyol, total tiyol değerleri ile negatif korelasyonu olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda CA-125 düzeyinin yüksek olması, kalp yetmezliği ile CA-125 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları ile uyumludur. Nativ tiyol, total tiyol değerleri ile CA-125 düzeyleri arasında negatif korelasyon çıkması, CA-125 düzeyi yüksek olan kişilerin kalp yetmezliği hastaları olmasına ve yine çalışmamızda kalp yetmezliği hastalarında tiyol düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmasına bağlanabilir.

Çalışmamızın dikkat çekici diğer bir bulgusu, hastaların NT-proBNP düzeyi ile nativ tiyol ve total tiyol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olmasıdır. Bu bulgu, NT-proBNP düzeyi ile nativ ve total tiyol düzeylerinin ters orantılı olarak değiştiği şeklinde yorumlanmalıdır.

6.SONUÇ

KEF-KY hastalarında literatürde bildiğimiz kadarıyla ilk olan çalışma ile KEY-KY hastalarında nativ, total tiyol ve disülfid değerlerinin düşük olduğu ve native, total tiyol değerleri ile NT-proBNP, CA-125 değerleri arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Böylelikle, KEY-KY hastalarında oksidan/antioksidan dengenin bozulduğu ve bunun tespiti ile tanı, tedavide kullanılabilmesi için daha büyük, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

7.KAYNAKLAR

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. Lancet 2005;365:1877–89.

2. Rigolli M, Whalley GA. Heart failure with preserved ejection fraction. J Geriatr Cardiol 2013;10(4):369-76.

3. Brouwers FP,de Boer RA,van der Harst P, Voors AA,Gansevoort RT,Bakker SJ,et al.Incidence and epide.of new onset heart failure with preserved vs.reduced EF a community -based cohort: 11-year follow-up of prevend. Eur Heart J 2013;34(19):1424-31.

4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers.. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiolog. (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail 2016;18(8):891-75.

5. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries.J Am Coll Cardiol 2014;63:1123–33.

6. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. optimize-HF Investigators and Hospitals. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the optimize-HF program. J Am Coll Cardiol 2007;50:768–77.

7. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, Mortara A, Urso R, Pozzoli M, et al. IN HF Outcome Investigators. In-hospital and1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novovs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry.Int J Cardiol 2014;173:163–69.

8. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions.JACC Heart Fail 2014;2:97–112.

9. Ates I, Ozkayar N, Topcuoglu C, Dede F. Relationship between oxidative stress parameters and asymptomatic organ damage in hypertensive patients without diabetes mellitus. Scand Cardiovasc J 2015;49:249–56.

10. Villanueva I, Alva-Sanchez C, Pacheco-Rosado J. The role of thyroid hormones as inductors of oxidative stress and neurodegeneration. Oxid Med Cell Longev 2013;2013:218145.

11. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. Biochem J 1997;324(Pt 1):1–18.

12. Ellman G, Lysko H. A precise method for the determination of whole blood and plasma sulfhydryl groups. Anal Biochem 1979;93:98–102.

13. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem 2014;18(47):326-32.

14. Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003;108:977–82.

15. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection frac- tions. N Engl J Med 1992;327:685–91.

16. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. JACC Heart Fail 2014;2:97–112.

17. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93: 1137–46.

18. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, De Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531–39.

19. Hogg K, Swedberg K, Mcmurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004;43:317-27.

20. Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;13:18-28.

21. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJV, Maggioni A, Køber L, Squire IB, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39372 patients from 30 studies. Eur Heart J 2013;34:1404–13.

22. Maggioni AP, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail 2013;15:808–17.

23. Değirmencioğlu G, Obez olan ve olmayan sistolik kalp yetmezliği hastalarında benek izlemeli ekokardiyografi yöntemi ile. strain, twist-torsiyon bulgularının karşılaştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, Generkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi,İstanbul 2014, s:72.

24. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. Heart Failure Society of America (HFSA) 2010 comprehensive heart failure practice guideline. J Card Fail 2010;16:1-194.

25. AHA medical/scientific statement. 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. Circulation 1994;90:644-45.

26. Ancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. ACCF/AHA 2013 guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on. Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, Heart Rhythm Society and International Society for Heart and Lung Transplantation. Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary. Rehabilitation. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147-239.

27. Mant D, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategiesin primary care. Health Technol Assess 2009;13:1-207.

28. Recommendations for cardiac chamber quantification echocardiography in adults. An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17 (4):412.

29. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7:79-108.

30. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE Recommendations for Image Acquisition and Display Using Three-Dimensional Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012; 13:1-46.

31. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. Am Heart J 1998;135:914-23.

32. Cheung BM, Kumana CR. Natriuretic peptides-relevance in cardiac disease. JAMA 1998; 280:1983-84.

33. Dickstein K. Natriuretic peptides in detection of heart failure. Lancet 1997; 351: 3-4.

34. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002; 347: 161-66.

35. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, et al. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with conjestive heart failure. Circulation 1993; 87: 464-69.

36. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, BNP and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 1996; 77: 828-31.

37. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. N Engl J Med 1998; 339: 321-28.

38. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. Hypertension 1995; 25: 227-34.

39. Itıh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1990; 86: 1690-97.

40. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. Circulation1990; 81: 1860-73.

41. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release . Am J Physiol 1984; 247: 863-66.

42. Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, Nakayama M, Sakamoto T, Shimasaki Y, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000; 86:1036-40.

43. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. Circulation 2002; 105: 595-601.

44. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD. Differential atrial and ventricular pession of myocardial BNP during evolation of heart failure. Am J Physiol. 1998;274:1684-92.

45. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. Cleve Clic J Med 2002;69:243-51.

46. Stanek B, Frey B, Hulsman M. Prognostic evaluation of neuro- hormonal levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001;38:436-42.

47. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. et al. Reactivity of a monoklonal antibody vith overian carcinoma. J Clin Invest 1981;68:1331-37.

48. Kenemans P, Yedema CA, Bon GG. CA 125 in gynecological pathology: a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1993;49:115-24.

49. Bischof P. What do we know about the origin of CA 125? Eur J Obset Gynecol Reprod Biol 1993;49:93-98.

50. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoeter D, Rodiger W. CA 125 and its relation cardiac function. Am Heart J 1999;137:1044-49.

51. Sevinc A, Camci C, Turk H.M, Buyukberber S. How to interpet serum CA 125 levels in a patient with serozal involvement. A clinical dilemma. Oncology 2003;65:1-6.

52. Kourıs TN, Kontogıannı DD, Papoulıa PE, Goranıtou SG, Zaharo DI, Grassos AH. Et al. Clinical and prognostic value of elevated CA 125 levels in patients with congestive heart failure. Hellenic J Cardiol 2006;47:269–74.

53. Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ. A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. Arch Intern Med 2004;164:1978-84.

54. Ewald B, Ewald D, Thakkinstian A, Attia J. Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction. Intern Med J 2008;38:101 113.

55. Redfield M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008: 641-664.

56. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006:355(3):251-59.

57. Hogg K, Swedberg K, Mcmurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004:43;317-27.

58. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality and cause of death in stable outpatients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:736-42.

59. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. European Heart Journal 2011: 32: 670-79.

60. Volpe M, Mckelvie R, Drexler H. Hypertension as an underlying factor in heart failure with preserved ejection fraction. J Clin Hypertens (Greenwich) 2010:12(4);277-83.

61. Van Heerebeek L, Franssen CP, Hamdani N, Verheugt FW, Somsen GA, Paulus WJ. Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. Curr Heart Fail Rep 2012:9(4);293-302.

62. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiographyand the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17 (12):1321-60.

63. Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Clin Sci (Lond) 2007:112(7):375-84.

64. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circ Res 2004:94(12);1533-42.

65. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, Bronzwaer JG, Van De Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006:113(16);1966-73.

66. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target heart failure reviews 2014;19:681-94.

67. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. J Clin Invest 2007:117(3);568-75.

68. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. J Mol Cell Cardiol 1989:21;121-31.

69. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, Niiyama H, Tahara N, Kusaba K, et al. Roles of intercellular adhesion molecule-1 in hypertensive cardiac remodelling. Hypertension 2003:41(3 Pt 2);819-23.

70. JE Ramsay, F Stewart, IA Gren and N satar. Microvasculer dysfunction: a link between preeclampsia and maternal coronary heart diseas. BJOG 2003;110:1029-31.

71. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012; 380:138.

72. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383-92.

73. Ferrari R, Bohm M, Cleland JGF, Paulus WJS, Pieske B, Rapezzi C, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. Eur J Heart Fail 2015;17:665-71.

74. Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. Circ Heart Fail 2008;1:91-97.

75. Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials.Eur J Prev Cardiol 2016; 23:78-85.

76. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Bohm M, Cohen-Solal A, Babalis D, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. Eur J Heart Fail 2012;14:1171-78.

77. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2009;53:2150-58.

78. Shinde A, Ganu J, Naik P. Effect of free radicals & antioxidants on oxidative stress: a review. Journal of Dental and Allied Sciences. 2012;1(2):63.

79. Karabulut H, Gülay MG. Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2016;4(1).

80. Finaud J, Lac G, Filaire E. Oxidative stress. Sports medicine 2006;36(4):327-58.

81. Jacob RA, Burri BJ. Oxidative damage and defense. Am J Clin Nutr 1996;63(6):985-90.

82. McCord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med 2000;108(8):652-59.

83. Halliwell B, Gutteridge JM. [1] Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. Methods In Enzymology 1990;186:1-85.

84. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 2007;39(1):44-84.

85. Kaur C, Kapoor HC. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium‘s health. International Journal of Food Science and Technology 2001;36(7):703-25.

86. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. Nutrition 2002;18(10):872-79.

87. Halliwell B. Antioxidant defence mechanisms: from the beginning to the end (of the beginning). Free radical research 1999;31(4):261-72.

88. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science: IJBS 2008;4(2):89.

89. Özkan A, Radikalleri FKSO. Karsinogenez ve antioksidan enzimler. Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi 2004;14:52-60.

90. Scandalios JG. The rise of ROS. Trends Biochem Sci 2002;27(9):483-86.

91. Makarov V, Makarova M, Selezneva A. Studying the mechanism of antioxidant effect of vitamins and flavonoids. Vopr Pitan 2005;74(1):10-13.

92. Mate JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem 1999;32(8):595-603.

93. Limon-Pacheco J, Gonsebatt ME. The role of antioxidants and antioxidant-related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress. Mutat Res 2009;674(1):137-47.

94. Akkuş G. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Mimoza Yayınları, Konya. 1995;1.

95. Aydemir B, Karadağ Sarı E. Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. Kocatepe Vet J 2009;2 (2):56-60.

96. Sen S, Chakraborty R. The role of antioxidants in human health. Oxidative stress: diagnostics, prevention, and therapy: ACS Symposium Series, 2011, vol.1083,chapter 1, p. 1-37.

97. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. Am J Clin Nutr 1991;53(1):194-200.

98. Karabulut H, Gülay MG. Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 2016;1(1):65-76.

99. Derviş E. Oral antioksidanlar. Dermatoz 2011;2(1):263-67.

100. Wayner D, Burton G, Ingold K, Barclay L, Locke S. The relative contributions of vitamin E, urate, ascorbate and proteins to the total peroxyl radical-trapping antioxidant activity of human blood plasma. Biochim Biophys Acta 1987;924(3):408-19.

101. Quiles JL, Huertas JR, Manas M, Battino M, Ochoa JJ, Mataix J. Plasma antioxidants are strongly affected by iron - induced lipid peroxidation in rats subjected to physical exercise and different dietary fats.Biofactors 1998;8(1,2):119-27.

102. Romay C, Pascual C, Lissi E. The reaction between ABTS radical cation and antioxidants and its use to evaluate the antioxidant status of serum samples. Braz J Med Biol Res 1996;29(2):175-83.

103. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. The Am J Clin Nutr 2000;72(2):653-69.

104. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radic Biol Med 2013;65:244-53.

105. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. J Biol Che6m 2013;288(37):26489-96.

106. Jones DP, Liang Y. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. Free Radic Biol Med 2009;47(10):1329-38.

107. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. Biochem Pharm 2006;71(5):551-64.

108. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. Free Radic Biol Med 2010;48(6):749-62.

109. Özler S, et al. Thiol/disulfide homeostasis in predicting adverse perinatal outcomes at 24–28 weeks of pregnancy in gestational diabetes. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016, 29.22: 3699-3704.

110. Ergin M, et al. Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. Journal of perinatology, 2015, 35.10: 788.

111. Korkmaz V, et al. Impairment of thiol-disulfide homeostasis in preeclampsia. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016, 29.23: 3848-3853.

112. Doğru A, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with ankylosing spondylitis. Bosnian journal of basic medical sciences, 2016, 16.3: 187.

113. Yorgun M, et al. A novel tool for the assessment oxidative stress in age-related macular degeneration: thiol/disulfide homeostasis revisited. Current eye research, 2016, 41.12: 1584-1589.

114. Bektaş H, et al. Dynamic thiol–disulfide homeostasis in acute ischemic stroke patients. Acta Neurologica Belgica, 2016, 116.4: 489-494.

115. Güney T, et al. Assessment of serum thiol/disulfide homeostasis in multiple myeloma patients by a new method. Redox Report, 2017, 22.6: 246-251.

116. Dirican N, et al. Thiol/disulfide homeostasis: a prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer?. Redox Report, 2016, 21.5: 197-203.

117. Ateş I, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in patients with autoimmune subclinical hypothyroidism. Endocrine research, 2016, 41.4: 343-349.

118. Yılmaz ÖH, et al. Thiol/disulfide homeostasis in asphalt workers. Archives of environmental & occupational health, 2016, 71.5: 268-272.

119. Recommendations for cardiac chamber quantification echocardiography in adults. An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17 (4):412.

120. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necroscopy findings.Am J Cardiol 1986;57 (6):450-58.

121. Ateş I, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients?. Diabetes research and clinical practice, 2015, 110.2: 166-171.

122. Ateş I, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. Endocrine, 2016, 51.1: 47-51.

123. Kızıltunç E, et al. Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. Atherosclerosis, 2016, 253: 209-213.

124. Ateş İ, et al. Is disulphide/thiol ratio related to blood pressure in masked hypertension?. Clinical and Experimental Hypertension, 2016, 38.2: 150-154.

125. Kundi H, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. The American journal of emergency medicine, 2015, 33.11: 1567-1571.

126. Kundi H, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2015, 49.2: 95-100.

127. Dobashi K et al. Kidney ischemia-reperfusion: modulation of antioxidant defenses. Mol Cell Biochem. 2000; 205: 1-11.

128. Dounousi E, Papavasiliou E, Makedou A et al. Oxidative stress is progressively enhanced with advancing stages of CKD. Am J Kidney Dis. 2006; 48: 752-760.

129. Lahera V et al. Oxidative stress in uremia: the role of anemia correction. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(Suppl 3):174-177.

130. Abecassis M, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) conference. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008.

131. Fang J, et al. Therapeutic strategies by modulating oxygen stress in cancer and inflammation. Adv Drug Deliv Rev. 2009;61:290–302.

132. Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Oxidative stress in prostate cancer. Cancer Lett. 2009;282:125–136.

133. Yılmaz MB. Plasma CA-125 level is related to both sides of the heart: a retrospective analysis. International journal of cardiology, 2011, 149.1: 80-82.

134. Vizzardi E, et al. Long-term prognostic value of CA 125 serum levels in mild to moderate heart failure patients. Journal of cardiac failure, 2012, 18.1: 68-73.