

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DOKSORUBİSİN İLE OLUŞTURULMUŞ DENEYSEL
KARDİYOTOKSİSİTE ÜZERİNE ALIÇ'IN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Şahin ADIYAMAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Iğın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

1- Prof. Dr. Iğın KARACA _____

2- Prof. Dr. Mehmet AKBULUT _____

3- Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI _____

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mustafa Necati DAĞLI'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Iğın KARACA, Doç. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoji servis, poliklinik, ekokardiyografi, holter ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında emekleri olan Patoloji AD.'dan Doç.Dr. Adile Ferda DAĞLI'ya, Veteriner Fakültesinden Prof. Dr. Ahmet ATEŞŞAHİN'e teşekkürlerimi sunarım. İnt. Dr. Arda Nermin YAŞIT ve İnt. Dr. Hasan UFACIK'a teşekkür ederim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim, varlıkları en büyük mutluluğum olan sevgili annem, babam, kardeşlerim, dünya tatlısı yeğenlerim, hayatımın her aşamasında rehberim olan Fersend abim ve ailemin tüm bireyelerine; hayatıma anlam, mutluluk katan sevgili nişanlım Özlem'e sonsuz sevgim ve teşekkürlerimle...

ÖZET

Kalp yetmezliği (KY) hemodinamik anormallikler, bozulmuş egzersiz kapasitesi, nörohormonal aktivasyon, hızlı progresyon ile karakterize ve yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden kompleks bir sendromdur. KY, iskemik, hipertansif, infektif, inflamatuvar, immün, endokrin, metabolik, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde KY'nin kötüleşmesi veya ventriküler malin aritmi nedeniyle kaybedilmektedir. Alıç, içerisinde antiinflamatuvar, antiaterosklerotik, antioksidatif etki gösteren bileşikler içermektedir. Alıç üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda kardiyoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmiş olmakla beraber net bir bilgi ortaya konulamamıştır. Ayrıca KY olan hastalarda alıcın nasıl bir etkisinin olacağı da bilinmemektedir. Çalışmamızda doksorubisin ile oluşturulmuş kardiyotoksik deneysel modelinde Alıcın kardiyoprotektif etkilerinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Sprague Dawley türü erkek ratlar Kontrol (Grup I), Doksorubisin (Grup II), Alıç (Grup III) ve Alıç+Doksorubisin (Grup IV) olmak üzere 7'şerli dört gruba ayrıldı. Grup I ve Grup II'ye standart beslenme uygulandı. Grup III ve Grup IV'e standart beslenmeye ek olarak, her rat için 520 mg alıç ekstresi oral yolla verildi. Takiplerin 28. gününde Grup II ve Grup IV'e intraperitoneal enjeksiyon yöntemiyle 10 mg/kg tek doz doksorubisin uygulandı. Bütün denekler 35 gün süreyle takip edildi. 35. gün Ratlar dekapite edilerek kan serumu ve kalp dokusu alındı. Kan serumundan NT-pro BNP, CK, CK-MB ve glukoz düzeyleri çalışıldı. Histopatolojik olarak da kalp dokusunda miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi ve fibrozise bakıldı.

Grup II'de NT-pro BNP, CK ve CK-MB düzeyleri Grup I'e göre yüksek saptandı. Grup III ve Grup IV'de Grup II'ye göre NT-pro BNP, CK ve CK-MB düzeyleri daha düşük bulundu. Grup III'de Grup IV'e göre sadece glukoz anlamlı olarak düşük iken, diğer parametreler açısından anlamlı fark izlenmedi. Histopatolojik değerlendirmede ise Grup II'de Grup I'e göre miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi, fibrozis daha yüksek saptandı. Grup III'te Grup I'e göre miyosit hipertrofisi, fibrozis yüksek iken; miyosit dizilim bozukluğu açısından daha anlamlı fark izlendi. Grup III ve Grup IV'te Grup II'ye göre miyosit dizilim bozukluğu,

miyosit hipertrofisi, fibrozis daha az derecede izlendi. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadı. Grup III ve Grup IV arasında histopatolojik parametreler açısından anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç olarak; alıç, kardiyotoksisite durumunda ya da kardiyotoksik olabilecek durumlarda kardiyoprotektif olarak kullanılabilceği ancak bu etkisinin de sınırlı olduğunu gösterdik. Bunun nedeni ise alıcın tek başına verildiğinde, nedenini açıklayamadığımız şekilde düşük derecede de olsa miyokardiyal hasar oluşturması ile açıklamaktayız. Bu hasarı da alıcın birçok nöroendokrin peptit içermesinden dolayı, farklı fizyopatolojik etkileşime girerek oluşturduğunu düşünmekteyiz. Dolayısı ile alıcın paramedikal tedavide yaygın olarak kullanılıyor olması, bu sonucumuzun da bilimsel açıdan önemli olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, alıç, kardiyotoksisite, doksorubisin,

ABSTRACT
EFFECT OF CRATAEGUS OXYACANTHA ON DOXORUBICIN INDUCED
EXPERIMENTAL CARDIOTOXICITY

Heart failure (HF) is a complex syndrome, characterized by hemodynamic abnormalities, impaired exercise capacity, neurohormonal activation and rapid progression and progress with higher mortality and morbidity. HF can develop by ischemic, hypertensive, infective, inflammatory, immune, endocrine, metabolic, genetic and neoplastic reasons. 30%-40% of patient lost in first year of diagnose, and 60%-70% of them lost within 5 years by worsening HF or ventricular malign arrhythmia. Crataegus Oxyacantha ingredients antiinflammation, antiatherosclerotic, antioxidative contains. There are limited numbers of studies on Crataegus Oxyacantha, reported its cardioprotective effects but could not describe a clear effect. Furthermore, it is not known even its effects on patients with cardiac failure. In our study, we searched if Crataegus Oxyacantha have cardioprotective effects on Doxorubicin induced cardiotoxicity or not.

Sprague Dawley species male rats Control (group I), Doxorubicin (Group II), Crataegus Oxycantha (group III) and Doxorubicin + Crataegus Oxycantha (group IV) divided into four group, each group have 7 rats. Group I and Group II had standart nutrition. In Group III and Group IV for each rat had 520 mg per oral Crataegus Oxycantha extretes added to standart nutrition. At 28. day of follows, 10 mg/kg one dose doxorubicin admistrated in intraperitoneal area. All subjects were followed for 35 days period. After 35 days all subjects decapitated, then blood serum and hearth tissues achived. In blood serum NTpro BNP, CK, CK-MB and glucose levels were searched. For histopathological resarch, hearth tissue searched for myocyte disarray, myocyte hypertrophia and fibrosis.

N-terminal pro BNP, CK and CK-MB levels detected higher in group II than group I. In group III and Group IV NTpro BNP, CK and CK-MB levels detected lower than group II. Group III and Group IV glucose levels were significantly lower, there were no significant differences between other parameters. In histopathological resarch, in group II, myocytedisarray, myocyte hypertrophia and fibrosis found higher than group I. In group III myocyte hypertrophia and fibrosis are higher than group I, but

there was more significant difference in myocyte disarray. In group III and group IV myocyte disarray, hypertrophia and fibrosis observed lower levels than group II. But that could not reach important statistically different levels. Between group III and group IV, there were no statistical difference for histopathological parameters.

In conclusion; we showed, *Crataegus Oxyacantha*, can be use in cardiotoxicity or under risk of cardioxicity, it can be cardioprotective, but this effect is also limited. We can explain this condition, reciever take alone even only a low dose, there can be occur a minimal myocardial destructive effect. Because reciver contains many neuroendocrine peptide, we think, this caused by physiopathological counterreaction. Because it is using in paramedical treatment, it shows, our result is important for scientific point of view.

Key Words: Hearth failure, *crataegus oxyacantha*, cardiotoxicity, doxorubicin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı	1
1.2. Epidemiyoloji	1
1.3. Etiyoloji	2
1.4. Fiziopatoloji	4
1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler	9
1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	9
1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	9
1.5.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	9
1.5.4. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	10
1.5.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği	10
1.5.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması	11
1.6. Kalp Yetmezliği Kliniği	11
1.6.1. Semptom ve Bulgular	11
1.6.2. Klinik Değerlendirme	12
1.6.2.1. Kalp yetmezliği olan hastaların saptanması	12
1.6.2.2. Kalp Yetmezliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları	13
1.6.3. Öykü ve Fizik Muayene	13
1.6.3.1. İnceleme	14
1.6.3.2. Palpasyon	14
1.6.3.3. Perküsyon	14

1.6.3.4. Oskültasyon	14
1.6.4. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler	15
1.6.4.1. Biyokimyasal Tetkikler	15
1.6.4.1.1. Tam Kan Sayımı	15
1.6.4.1.2. Elektrolitler	16
1.6.4.1.3. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi	16
1.6.4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri	16
1.6.4.1.5. Endokrinolojik Değerlendirme	16
1.6.4.2. Elektrokardiyografi	17
1.6.4.3. Telekardiyografi	18
1.6.4.4. Ekokardiyografi	18
1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri	19
1.6.4.6. Egzersiz testi	19
1.6.4.7. Holter	19
1.6.4.8. Nükleer kardiyolojik yöntemler	19
1.6.4.9. Girişimsel tanı yöntemleri	20
1.6.4.10. Kardiyak Magnetik Rezonans	20
1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi	20
1.7. Prognoz	20
1.7.1. Mortalite ile ilgili faktörler	21
1.7.1.1. Klinik faktörler	21
1.7.1.2. Hemodinamik faktörler	21
1.7.1.3. Biyokimyasal faktörler	21
1.7.1.4. Elektrofizyolojik faktörler	21
1.8. Doksorubisin	21
1.8.1. Doksorubisin'in kimyasal yapısı	21
1.8.2. Doksorubisin ve kardiyotoksisite	23
1.9. Alıç (Crataegus, Hawthorn Bery)	24
1.9.1. Alıç'ın Kimyasal Kompozisyonu ve Farmakolojisi	24
1.9.2. Alıç'ın Bileşimindeki Kimyasal Bileşenlerin Özellikleri ve Fonksiyonları	25

1.9.3. Alıç'ın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri Konusunda Yapılan Çalışmalar	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3. BULGULAR	35
3.1. Çalışma Gruplarında Serum Biyokimyasal Değerlendirme:	35
3.2. Histopatolojik Değerlendirme:	37
4. TARTIŞMA	44
5. KAYNAKLAR	49
6. ÖZGEÇMİŞ	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler	3
Tablo 2. Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları	12
Tablo 3. Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları	15
Tablo 4. Grupların biyokimyasal verileri	36
Tablo 5. Biyokimyasal parametrelerin grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak p değeri	37
Tablo 6. Histopatolojik Derecelendirme Skoru	37
Tablo 7. Gruplar arası histopatolojik değerlendirme p değerleri	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Frank-Starling Yasası	5
Şekil 2. Artyükün debiye etkisi	6
Şekil 3. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	36
Şekil 4. Gruplar arası miyosit dizilim bozukluğunun karşılaştırılması	38
Şekil 5. Gruplar arası miyosit hipertrofinin karşılaştırılması	39
Şekil 6. Gruplar arası fibrozis derecelerinin karşılaştırılması	40
Şekil 7. Grup I'de görülen normal miyosit dizilimi	41
Şekil 8. Grup II'de görülen şiddetli miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi	41
Şekil 9. Grup III'te görülen hafif miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi	42
Şekil 10. Grup IV'te görülen orta düzeyde miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi	42
Şekil 11. Grup II'de görülen hafif düzeyde fibrozis	43

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: American College of Cardiology
ACE-İ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
ANP	: Atriyal natriüretik peptid
BMI	: Body Mass İndeks
BNP	: Brain natriüretik peptid
BUN	: Kan Üre Azotu
CK	: Creatin Kinaz
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EMB	: Endomyokardiyal biyopsi
ESC	: Avrupa Kalp Birliği
GFR	: Glomerül filtrasyon hızı
HOKMP	: Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomyopati
HT	: Hipertansiyon
ICD	: Implantable Cardiovertor-Defibrilator
IL	: İnterlökin
IV	: İntravenöz
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
JVD	: Juguler Venöz Dolgunluk
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Kronik Kalp Yetmezliği
KMP	: Kardiyomyopati
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
KY	: Kalp Yetmezliği
LV	: Sol Ventrikül

LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MI	: Myokard İnfarktüsü
MY	: Mitral Yetmezlik
NSVT	: Nonsustained ventriküler taşikardi
NYHA	: New York Heart Association
NT-pro BNP	: Beyin (B Tipi) Natriüretik Peptid öncü hormonunun (pro BNP) N- Terminal Fragmanı
OPC	: Proantosiyanidin
PAK	: Pulmoner Arter Kateteri
PCWP	: Pulmoner Kapiller Wedge Basıncı
PND	: Paroksizmal Nokturnal Dispne
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RNV	: Radyonüklid Ventrikülografi
SKB	: Sistolik kan basıncı
TCR	: Crataegus Tentürü
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
VT	: Ventriküler Taşikardi
WPW	: Wolf Parkinson White

1. GİRİŞ

1.1. Kalp Yetmezliğinin Tanımı

Kalp yetmezliği, kalbin metabolizan dokuların ihtiyaçlarına yetecek oranda kanı pompalayamaması veya bunu sadece artmış dolum basınçlarıyla gerçekleştirebilmesi şeklinde tanımlanan bir fizyopatolojik durumdur. Volüm yüklenmesi ve doku perfüzyon yetersizliğinin semptom ve bulguları ile karakterize, nörohormonal aktivasyonun eşlik ettiği kompleks bir sendrom olan KY, yalnızca hemodinamik paradigma ile açıklanabilecek basit bir pompa yetersizliği değil, progresyonu ve mortalitesi önlenebilir bir sendromdur. Daha spesifik bir terim olan KY, dolaşım yetmezliği ile bire bir aynı değildir. KY, dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamada kardiyovasküler sistemin yetersiz kalması olarak tanımlanan dolaşım yetersizliğinin bir alt ögesidir (1). KY'nin en sık görülen nedenleri, idiyopatik iskemik KH, HT, inflamatuvar hastalıklar, endokrin hastalıklar, genetik ve neoplastik hastalıklardır.

1.2. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler Hastalıklar sonucu gelişen KY mortalitesinde progressif azalmaya karşın, insidansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. Bunun başlıca sebebi ise kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Yaş, erkek cinsiyet ve ırk KY için önemli 3 demografik risk faktörüdür. Erişkin popülasyonda %2 oranında görülen KY, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında görülmektedir (2). KY'ne bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir. Antihipertansifler gibi birincil veya MI sonrası ikincil koruma yöntemlerinin, KY gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (3). KY, hastalarda fonksiyonel kapasiteyi kısıtlamasından ölüme kadar geniş bir klinik yelpazeyi içermektedir. Hastaların %30-40'ının tanıdan sonra 1 yıl içinde, %60-70'inin de 5 yıl içinde öncelikle KY'nin kötüleşmesi veya muhtemelen ventriküler maling aritmi nedeniyle kaybedilmektedir(4). KY insidansı Avrupa popülasyonunda tüm yetişkinlerde % 0,4-2, 65 üstü yaş grubunda ise %6-10'dur. KY, yaşlı hastalarda hastaneye yatışların en sık sebebidir ve bütün yatışların %5-10'undan sorumludur. KY tanısı alan hastaların yarısı 4 yıl içinde, ileri KY olanların %50'den fazlası 1 yıl içinde ölmektedir (5, 6). Framingham Kalp Çalışması KY klinik semptomları gelişen

erkek hastaların %62'sinin semptomların başlamasından sonra 5 yıl içinde öldüğünü göstermiştir. Bu oranlar birçok kanser türü ile benzerdir (7).

1.3. Etiyoloji

Kalp yetmezliği etiyojisi, presipitan faktörler, diğer hastalıkların varlığı takip ve tedavi açısından önemli olup tüm hastalarda araştırılmalıdır. KY iskemik, infektif, inflamatuvar, immün, gebelik, endokrin, metabolik, genetik ve neoplastik nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Kronik KY miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, kapak hastalıkları, perikard hastalıkları veya ritim bozukluklarına bağlı olabilir. Akut sol KY'nin en yaygın sebebi akut MI'dır. Son 50 yılda KY'nin etiyojistik nedenlerinde önemli değişiklikler olmuştur. Framingham popülasyonunun takibi, KY vakalarının 1950'lerde % 22'sinin, 1980'lerde ise % 67'sinin KAH'na bağlı olduğunu göstermiştir (8). Eskiden tıbbi ve cerrahi olanakların yetersizliği nedeniyle daha çok romatizmal, hipertansif ve onarılmamış konjenital anomaliler KY nedeni iken, günümüzde KY'nin en önemli sebepleri olarak KAH ve noniskemik KMP'ler öne çıkmıştır. İdiyopatik dilate kardiyomyopati, sistolik fonksiyonu azalmış olan olguların %15-20'sini oluşturur. Bunların patogeneğinde pek çok neden vardır ve gittikçe daha fazla genetik neden saptanmaktadır. Nedeni açıklanamayan bir dilate kardiyomyopati olgusuyla karşılaşıncı, viral infeksiyonlar, aşırı alkol kullanımı hikâyesi, kemoterapötik ajanlar ve bazı toksinlere maruziyet gibi nedenler akla gelmelidir. Gelişmekte olan ülkelerde romatizmal kapak hastalıkları sık bir neden iken, gelişmiş ülkelerde dejeneratif kapak hastalıkları daha fazla görülmektedir. MI geçirmiş olmak, kişisel olarak KY gelişimi açısından HT'dan daha önemlidir. Fakat toplum bazında HT'un getirdiği riskler muhtemelen daha fazladır (9).

Miyokard infarktüsü sonucunda oluşan adale kaybına bağlı kontraktıl fonksiyon kaybı KY'nin en yaygın sebebidir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu her 3 hastadan 2'sinde altta KAH vardır. Bir çalışmada 1861 hastanın değerlendirilmesinde, etiyojide KAH %50, idiyopatik dilate KMP % 18, HT % 4, valvuler kalp hastalığı % 4 oranında bildirilmiştir (10). Birden fazla nedenin bir araya gelmesi, KY riskini oldukça artırır. Etiyojisi olarak HT, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Trypanosoma cruzi'nin neden olduğu Chagas Hastalığı da sistolik disfonksiyona yol açar. Diyabetin sistolik ve diyastolik disfonksiyona olan katkısı çok iyi anlaşılammıştır (11). Diyabetik hastalarda KY prevalansı daha yüksektir.

Diyabet çoğunlukla HT'a eşlik eder ve koroner ateroskleroz gelişimini hızlandırır. Doğrudan KMP'ye neden olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. AF, atriyumun kalp debisine katkısının kaybolması ve taşikardi nedeniyle diyastolik dolumun azalması sonucu doğrudan KY'ne neden olabilir (12).

Kalp yetmezliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kalp yetersizliğinin mekanizmaları ve altında yatan nedenler

Miyokard hasarı ile kalp yetersizliği yapanlar:

İskemik kalp hastalığı

Kardiyomyopatiler

Miyokardit

Basınç yüklenmesi:

Sistemik hipertansiyon

Aort darlığı

Aort koarktasyonu

Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner darlık

Volüm yüklenmesi:

Mitral yetersizliği

Aort yetersizliği

Ventriküler septal defekt

Patent duktus arteriozus

Atriyal septal defekt

Ventrikül dolusuna karşı obstrüksiyon ve restriksiyon:

Mitral darlığı

Atriyal miksoma

Sağ ventrikül infarktüs

Konstrüktif perikardit

Kalp tamponadı

Diger:

Kor pulmonale

Tirotoksikoz

Yüksek debili kalp yetersizliği

Etiyolojik faktörlere göre kardiyomyopatiler 6 altgrupta incelenebilir:

(WHO 1996 sınıflaması)

1. Dilate Kardiyomyopati

- İdiyopatik

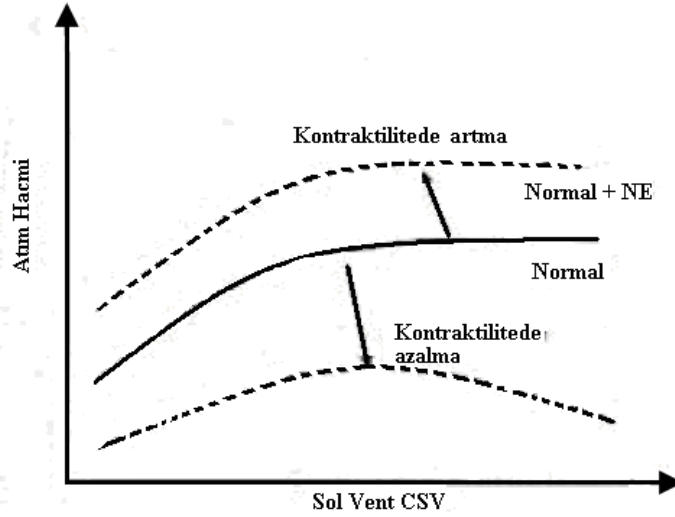
- Familyal/Genetik
 - Viral ve/veya immun
 - Alkol/Toksik
 - Spesifik Kardiyomiyopati
2. Hipertrofik Kardiyomiyopati
3. Restriktif Kardiyomiyopatiler
- İdiyopatik miyokardiyal fibrozis
 - Endomiyokardiyal ve Löffler'in endokardiyal fibrozisi
4. Sağ Ventriküler Kardiyomiyopatiler
- Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi
 - Uhl anomalisi
5. Sınıflandırılmayan Kardiyomiyopatiler
- Fibroelastozis
 - Noncompacted miyokardiyum
 - Sistolik disfonksiyon ve minimal dilatasyon
 - Mitokondriyal miyopatiler
6. Spesifik Kardiyomiyopatiler
- Valvüler
 - Hipertansif
 - İnflamatuar veya infeksiyöz
 - Taşikardi sebebi
 - Metabolik
 - Genel sistemik hastalıklar
 - Nöromüsküler bozukluklar
 - Allerjik ve toksik reaksiyonlar
 - Peripartum

Herbir alt grubun tedavi stratejisi etiyolojik faktörlere ve semptomatolojisine göre düzenlenir.

1.4. Fizyopatoloji

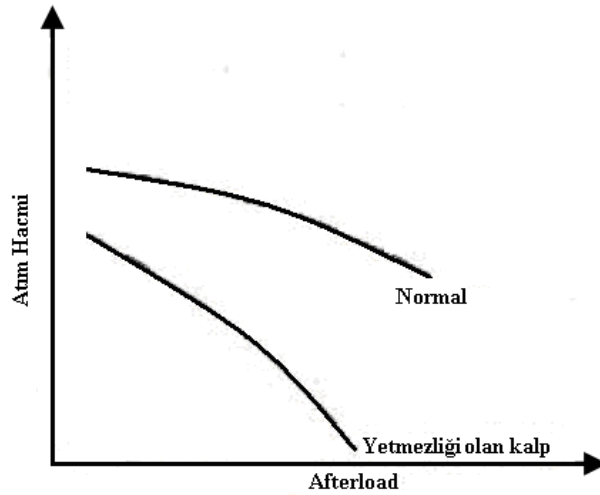
Kalp debisi, atım hacmi ve kalp hızının ürünüdür. Atım hacmi önyük, miyokard kontraktilesi ve ardyük tarafından belirlenir. Önyük (preload), miyokard liflerinin diyastolik gerilme derecesidir ve diyastol sonu hacmi olarak tanımlanır.

Ardyük (afterload), kanın ejeksiyon sırasında ventrikülden atılabilmesi için yenilmesi gereken basıncı, sol ventrikül duvarında sistol sonu gerilimi temsil eder. Ardyük, ventrikül yarıçapı, sol ventrikül sistol sonu basıncı ve arteriyoler direnç tarafından belirlenir. Volüm yüklenmesi ve basınç artışı, ardyük artışına neden olur. Önyük, kalbin ileri doğru atmak zorunda olduğu, diyastol sonu volüm olarak da tanımlanabilir. Diyastol sonu hacimde artma belli bir noktaya kadar kalbin kasılma gücünü dolayısıyla atım hacmini artıracaktır (Frank-Starling Yasası). Diyastol sonu volümün artışı devam ederse, belirli bir noktada, aktin ve miyosin miyofilamentlerinin birbirinden uzaklığı, birbirlerine tutunmayı zayıflatacak kadar artacak ve kasılma gücünü azaltacaktır (Şekil 1).



Şekil 1. Frank-Starling Yasası

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



Şekil 2. Artyükün debiye etkisi

Miyokard kasılabilirliği (kontraktilitesi) kalbin atım hacmini belirleyen önemli bir faktör olup Frank-Starling yasasına uygun olarak fizyolojik sınırlarda miyokardın kasılma gücünü yansıtır. Nörohormonal değişiklikler, hücre içindeki Ca^{++} yoğunluğundaki veya miyoflamentlerin Ca^{++} 'a olan hassasiyetindeki değişiklikler, diyastol sonu hacim vb faktörler kasılabilirliği etkileyebilir. Frank-Starling yasası ve bundan oluşturulan ventrikül fonksiyon eğrilerinde kasılabilirlik durumu gösterilebilir. Miyokard infarktüsü, KMP, miyokardit gibi durumlarda, miyokard kontraktilitesinde azalmaya bağlı olarak KY ortaya çıkar. Bütün kalp hastalıkları, eninde sonunda miyokard kontraktilitesini bozarlar (13).

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

Kardiyak "remodelling", KY semptomları gözlenmeden aylar, hatta yıllar önce başlar ve semptomlar geliştikten sonra da devam eder. "Remodelling" sürecinin ilerlemesinde sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır.

Dolaşımda veya doku düzeyinde norepinefrin, anjiyotensin II, aldosteron, endotelin ve sitokin düzeyleri artmıştır. Azalmış debiye sekonder doku hipoperfüzyonunu kompanse etmek için artan nörohumoral aktivasyon, kardiyak fonksiyonların giderek daha da bozulmasına neden olur. Sempatik tonus artar. Kalp yetersizlikli hastalarda görülen baroreseptör disfonksiyonunun da bu artışa katkısı vardır. Renal hipoperfüzyona sekonder renin ve anjiyotensin düzeyleri yükselir. Artan sempatik aktivite, renin-anjiyotensin aktivitesini daha da artırır. Sodyum ve su tutulumu artar, arteriyel ve venöz konstrüksiyon gelişir. Sonuçta artan preload ve afterloada bağlı kalbin hemodinamik yükü ağırlaşır. Bazal kalp hızı ve endotel disfonksiyonunun da katkısı ile koroner vazokonstrüksiyona eğilim artar. Nörohumoral aktivasyon ayrıca terminal diferansiye kardiyomiyositlerin genetik büyüme özelliklerini değiştirir ve bu hücreler üzerindeki oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücresel düzeyde miyokardiyal kasılma bozulur, apoptoza eğilim artar.

Nörohumoral aktivasyona bağlı düzeyleri yükselen norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin gibi peptidlerin ve sitokinlerin [tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin 1 β (IL-1 β) matriks metalloproteinaz mRNA seviyelerini arttırdıkları gösterilmiştir (13, 14). Artan metalloproteinazların etkisi ile interstisyel doku yapısında önemli değişiklikler olur; kollajen yıkımı artar, kollajen fenotipinde değişiklikler izlenir (tip 3 kollajenin oranı artar). Ekstraselüler matrikste meydana gelen değişiklikler sonuçta kardiyomiyosit diziliminde (cell slippage) ve kalbin geometrisinde değişikliğe neden olur, ventriküler dilatasyon izlenir (13-15).

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

azalmış EF, azalmış kardiyak output, paradoksik septal hareket, artmış sol ventrikül volümü ve mitral yetmezliği görülür.

Yeniden yapılanmaya yol açan temel olaylar: miyositlerde hipertrofi, apoptosis, interstisiyel fibrozis ile başlar ve kalp boşluklarında dilatasyon, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açar. Kalp yetersizlikli hastalarda diyastol sonu basınç artışının neden olduğu atriyal duvar gerilimine bağlı olarak supraventriküler aritmiler, özellikle AF gelişimi görülür. Diyastol sonu basıncı artmış ventrikülün doluşu için atriyal kontraksiyonun önemi büyüktür. AF'de olduğu gibi efektif atriyal kontraksiyonun kaybolması kompanse seyreden bir kliniği dekompanse hale getirebilir. Ayrıca, AF inme gelişimi için de önemli bir risk faktörüdür (16). Yetersizlikli kalpte kardiyomiyositlerde meydana gelen yapısal değişikliklere ve artan interstisiyel fibrozise bağlı olarak uyarı iletiminde heterojenite meydana gelir ve re-entran aritmilere zemin oluşur. Artmış sempatik tonus, hem yetersizlikli kalbin elektrofizyolojisine yaptığı direkt etki ile hem de hipokalemi gelişmesine yarattığı eğilim ile ventrikül fibrilasyon eşiğini düşürür, ani ölüm riskini artırır. Miyokard kontraktilesinde primer bozulma ve/veya ventriküllere aşırı hemodinamik yüklenme durumunda kalbin pompalama işlevini devam ettirebilmesi için birçok uyum (kompansasyon) mekanizması devreye girer. Bu mekanizmalar:

1. Frank-Starling mekanizması
2. Nörohormonal aktivasyon
3. Miyokardiyal yeniden yapılanma ("remodelling")

İlk iki mekanizma kısa sürede aktive olarak kalbin pompalama işlevini nisbeten devam ettirirken, "remodeling" haftalar veya aylar içinde yavaş gelişir ve kalbin hemodinamik yüke uzun dönemde uyumunda önemli rol oynar. Kompansatuar mekanizmalar, kalbin pompalama fonksiyonunu devam ettirmek ve kan akımının redistribisyonunu sağlamak amacıyla kan volümünü, kalbin doluş basınçlarını, kalp hızını ve miyokard kütesini artırır. Ancak, bu mekanizmalara rağmen kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonu progressif olarak azalır ve KY kötüleşir (13, 17).

1.5. Kalp Yetmezliğinde Tanımlayıcı Terimler

1.5.1. Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetmezliğinin nedeni, kalbin yetersiz doluşu veya yetersiz boşalması şeklinde olabilir. Kalbin doluş yetersizliği nedeniyle kanı pompalayamaması diyastolik KY'ni, kontraksiyon bozukluğu veya boşalma yetersizliği nedeniyle kanı periferik pompalayamaması sistolik KY'ni ifade etmektedir. Diyastolik kalp yetmezliğinde, KY semptom ve belirtileri olmasına rağmen istirahat halinde sol ventrikül sistolik fonksiyonu korunmuştur. Diyastolik KY, genç hastalarda nadir olarak görülür ve sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır (18). Diyastolik KY özellikle HT'lu, diabetes mellituslu ve sol ventrikül hipertrofi yaşlı kadınlarda görülmektedir. Diyastolik KY'nin en yaygın sebepleri; akut ve şiddetli HT, koroner iskemi, restriktif KMP, kapak hastalıkları, bradiaritmi veya taşiaritmilerdir (19).

1.5.2. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Akut KY, ani başlayan nefes darlığı veya kronik KY zemininde gelişen akut dekompanseman olarak tanımlanmaktadır. Etkilenen ventriküle boşalan venöz yatağın akut konjesyonu ile birlikte ani kardiyak dekompanseman, kardiyak debide ani azalma, yetersiz organ perfüzyonu ve semptomların akut olarak başlaması söz konusudur. Akut sol KY'de pulmoner ödeme bağlı şiddetli dispne; kronik KY'de ise adaptif mekanizmaların tedrici aktivasyonu ve kardiyak hipertrofi vardır (13, 17). Kronik KY'de birçok adaptif mekanizmanın etkin olması nedeniyle düşük kardiyak debi daha iyi tolere edilebilir. Akut KY sıklıkla altta yatan iskemi veya infarktüs nedeni ile oluşan myokardial hasarın direk sonucudur. Akut KY nedenlerinin geniş spektrumunda koroner arter hastalığı batı toplumlarında en sık görülen nedeni oluştururken, akut kapak anormallikleri, perikard hastalıkları ve akut myokardit diğer nedenler arasında yer almaktadır.

1.5.3. Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp yetmezliği sol kalp, sağ kalp veya her ikisinden kaynaklanabilir; ancak en sık olarak sol KY ile karşılaşılır. Akut başlayan KY çoğunlukla tek ventriküle sınırlı iken, kronik KY çoğunlukla sol kalpte başlar ve zamanla biventriküler yetmezlik ortaya çıkar. Sağ KY'nin en sık nedeni, sol ventrikül yetmezliğine bağlı böbrek perfüzyonunun yeterli olarak sağlanamaması, bunun sonucu olarak da su ve tuz tutulumu ve sistemik dolaşımda sıvı birikimi ile pulmoner arter basıncında

artıştır. İzole sağ KY (akut masif pulmoner emboli, pulmoner stenoz veya sağ ventrikül infarktüsü, organik TY) nadir olup genelde sol ventrikül yetersizliğine sekonder oluşan kronik pulmoner hipertansiyon sonucu oluşur.

1.5.4. Yüksek Debili ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Kalp yetmezliği olgularının çoğunda düşük debi ve buna bağlı periferel hipoperfüzyon bulguları (soğukluk, solukluk, oligüri, nabız basıncında düşme gibi) vardır. Buna karşılık nadiren hiperkinetik dolaşımla ilişkili durumlarda (anemi, hipertiroidi, gebelik, Paget hastalığı, arteriovenöz fistül gibi) yüksek debili KY oluşabilir (13).

1.5.5. İskemik/Noniskemik Kalp Yetmezliği

Koroner arter hastalığı, toplumda KY'nin en sık sebebidir. İskemi ve infarktüs sonucu sağ-sol, akut-kronik, sistolik veya diyastolik kalp yetmezlikleri meydana gelebilir. En önemli mekanizma miyokard infarktüsü ile oluşan miyokard nekrozudur. Koroner arter hastalarında stunned ve hiberne miyokard varlığının tespiti tedavi ile geri dönüşüm açısından önemlidir. Çünkü kardiyak miyositler canlı durumdadır ve reperfüzyonla fonksiyonel iyileşme göstermektedir. Stres ekokardiyografi, Positron Emisyon Tomografi, miyokard sintigrafisi ayrımda yardımcı tetkiklerdir. Diğer bir mekanizma miyokard infarktüsü sonrası patolojik remodeling sonucu gelişen iskemik kardiyomiyopatidir. Ventrikülde anevrizma gelişimi, fibrozis, ventriküler ve atriyal aritmiler, papiller kas iskemisi veya anuler dilatasyon sonucu oluşan mitral yetersizliği ve nörohormonal aktivasyon gibi birçok faktör kardiyak dilatasyon ve kalp yetersizliğine doğru ilerlemeye sebep olur. İskemik KMP, büyük epikardiyal koroner damarların aterosklerotik daralması ile ilgilidir. Ancak diffüz küçük damar hastalığı da iskemiye yol aarak miyokard disfonksiyonuna sebep olabilir. Diyabetik hastalarda epikardiyal koroner arterlerde aterosklerotik daralma olabileceği gibi küçük damar hastalığı da olabilir. İskemik ve noniskemik KY tedavideki farklar açısından birbirlerinden ayrılmalıdır. İskemik KY'de sıklıkla geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, göğüs ağrısı, miyokard iskemisi ve infarktüsünün elektrokardiyografik bulguları, ekokardiyografik olarak tespit edilen duvar hareket bozuklukları ve anjiyografik olarak epikardiyal damarlarda daralma tespit edilir. Canlılık araştırması kılavuzluğunda yapılan reperfüzyon ve patolojik remodeling'in önlenmesine yönelik tedavi stratejileriyle

sağkalım oranları yükselmektedir. İleri dönem KY dinamik dönem olarak nitelendirilir. Bu dinamik dönemde birçok mekanik, moleküler, immünolojik, iskemik, proaritmik, vasküler ve müskuloskeletal kuvvetlerin semptomatoloji ve bozulmayı hızlandırdığı bilinmektedir. Bu süreçlerin tanınması ve uygun tedavisi sonucunda miyokardiyal disfonksiyonun progresyonunun yavaşlaması belki de geri dönüşümü mümkün olabilmektedir (20).

1.5.6. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Kalp yetmezliği şiddetini belirlemede iki çeşit sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Bunlardan biri semptomlar ve egzersiz kapasitesinin temel alındığı New York Heart Association'nın (NYHA: New York Kalp Birliği) fonksiyonel kapasite sınıflandırmasıdır (21, 22). Diğer kalp yetmezliğini yapısal değişiklikler ve semptomlar temelinde farklı evrelere ayıran Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) sınıflamasıdır (21, 22).

1.6. Kalp Yetmezliği Kliniği

1.6.1. Semptom ve Bulgular

Semptomlardan sorumlu olan fizyopatolojik mekanizma, kalp debisi yetersizliğine ikincil gelişen organ ve kaslarda perfüzyon yetersizliğidir. Buna karşı gelişen kompensatuar nörohumoral yanıtlar su ve tuz tutulmasıyla akciğer, interstisyel alanlar ve organlarda konjesyonla sonuçlanır. Yani KY'nin iki major anormalliği vardır: Dolaşımda konjesyon ve vital organlara azalmış kan akımı. Sağ ventrikül doluş basınçlarında artış boyun venlerinde dolgunluk, hepatomegali ve ödeme neden olurken; sol ventrikül doluş basınçlarındaki artış ise dispne, ortopne ve pulmoner ödeme yol açar. KY tanısında hiçbir semptom tek başına tanı koydurucu değildir. Dispne, gece dispnesi (paroksizmal nokturnal dispne), ayak bileği ödemi (pretibial ödem), halsizlik, çabuk yorulma klasik semptomlardır. Ancak bu semptomlar başka hastalıklarda da bulunabilir. Dispne, KY'nin en erken ve en sık ortaya çıkan semptomudur. Başlangıçta eforla gelişen dispne, hastalığın ağırlığı ile paralel olarak paroksizmal gece dispnesi (PND), ortopne ve sonunda istirahat dispnesi şeklinde kendini gösterir. Esas olarak sol KY'nin belirtisi olan dispne sağ KY gelişince azalır. Sağ KY durumlarında, pulmoner konjesyon olmadığı için dispne ön planda değildir. Ancak kalp debisinde düşme ve solunum kaslarının yetersiz perfüzyonu ile sağ KY'nde de belirgin dispne gelişebilir. Ortopne, Cheyne-Stokes

solunumu, PND sol ventrikül doluş basınçlarında belirgin yükselmeyi gösterir ve sol KY için tanısai duyarlılıkları yüksek olan semptomlardır. Nokturi KY'nin erken ve yaygın bir semptomudur. Oliguri gelişmesi terminal evre ve kötü prognozu gösterir. Kalp debisindeki azalmaya bağılı olarak iskelet kaslarındaki perfüzyon yetersizliğı, eforla veya istirahatte halsizlik ve yorgunluk oluşmasının nedenidir. Sistolik kan basıncının <80 mmHg olması, nabız basıncında daralma, periferik siyanoz ve alt ekstremitelerde soğukluk perfüzyon yetersizliğini gösterir. Azotemi, hiponatremi ve taşikardi de hipoperfüzyonu telkin eder. Sol KY'nin klinik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sol Kalp yetersizliğinin klinik bulguları

Semptomlar:

Egzersiz kapasitesinde azalma
Dispne (efor dispnesi, ortopne, PND)
Öksürük (hemoptizi)
Halsizlik ve yorgunluk
İştahsızlık, kilo kaybı

Bulgular:

Ciltte soğukluk
Kan basıncı (yüksek, düşük veya normal)
Nabız (normal veya pulsus alternans; taşikardi, aritmi), Apeksin yer değıştirmesi
Sumasyon galosu
Fonksiyonel mitral yetersizliğı
Pulmoner raller
Plevral effüzyon

1.6.2. Klinik Değerlendirme

1.6.2.1. Kalp yetmezliğı olan hastaların saptanması

Kalp yetmezliğı olan hastalar, egzersiz kapasitesinde azalma, sıvı retansiyonu semptomları ile ya da başka bir kardiyak veya nonkardiyak hastalığın semptomları ile hastaneye başvururlar ve KY tanısı alırlar. Kalp yetersizliğini değerlendirmede, hiçbir tanısai test dikkatli bir anamnez ve fizik muayene ile yapılan klinik değerlendirmenin yerini alamaz. Asemptomatik KY herhangi bir nedenle çekilen rutin teleradyografide kardiyomegali saptanması veya başka nedenlerle yapılan ekokardiyografik inceleme sonucunda ortaya konabilir. Egzersiz toleransında azalma ile gelen bir hastada KY akılda tutulmalıdır. Ancak bu durum KY dışında birçok

hastalığa bağlı olarak da gelişebilen bir durumdur. Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, ödem veya juguler ven dolgunluğu (JVD) gibi doluş basıncında yükselmenin semptom ve bulguları ile sistemik hipoperfüzyonu gösteren ekstremitelerde soğukluk ve nabız basıncında daralma daha spesifik bulgulardır. Ancak hastalığın geç döneminde ortaya çıkarlar. KY'nin en önemli semptomları egzersiz kapasitesini kısıtlayan nefes darlığı ve yorgunluk; en önemli bulguları ise pulmoner konjesyon ve periferik ödeme yol açan sıvı retansiyonudur. KY sendromu, kardiyak aritmiler ve miyokard yetersizliği veya ani kardiyak ritm bozukluklarına bağlı ani ölümle yakın ilişkilidir.

1.6.2.2. Kalp Yetmezliği olan hastaların değerlendirme endikasyonları

Tam bir anamnez alınması ve fizik muayene yapılması ilk adımı oluşturur. Daha sonra noninvazif veya invaziv görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilir.

1.6.3. Öykü ve Fizik Muayene

Nefes darlığı KY'nin en önde gelen semptomudur (23). Hastalık için duyarlı fakat spesifik değildir. İstirahat halinde veya hafif fiziksel aktivite ile meydana gelebilir. Dispne aynı zamanda hastaların önlemek veya en aza indirmek için stratejiler geliştirdikleri bir durumdur. Klinik tablo kötüleştiğinde sıklıkla hastaneye yatışla sonuçlanmaktadır (23). KY'de dispnenin mekanizması karmaşık, tam olarak anlaşılmamış ve multifaktöriyeldir (24).

Akut pulmoner ödeme bağlı hipoksi, beraberinde dispneyi getirmektedir. Buna karşın stabil kronik KY olan hastalar genellikle hipoksik olmamalarına rağmen yine de dispneiktirler. Dispne daha çok solunum kası yorgunluğu, artmış fizyolojik ölü boşluk, azalmış pulmoner kompliyans, artmış hava yolu disfonksiyonu ve belki de pulmoner J reseptörleri ve solunum kaslarından gelen eferent sinyalleri içeren mekanizmalar sonucu ortaya çıkmaktadır (25, 26).

Ortopne, paroksizmal nokturnal dispne ve Cheyne-Stokes solunumu daha ileri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda meydana gelmektedir (27). Cheyne-Stokes solunumu kötü bir prognoza sahiptir (28). Uyku apnesi de KY olan hastalarda sık görülmekte ve artmış pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) ile ilişkilendirilmektedir (29). Uyku apnesi santral veya hava yolu tıkanması sonucunda oluşabilmektedir (29, 30).

Kalp yetmezliğinin ikinci önemli özelliği kronik yorgunluktur. Yorgunluk sık rastlanan bir belirti olmakla birlikte spesifik değil ve dispne gibi az anlaşılmıştır. KY olan hastalarda yorgunluk düşük kardiyak debi sonucunda meydana gelebilir. Ancak yorgunluğun da mekanizması karmaşık ve muhtemelen multifaktöriyeldir. Kaldı ki kardiyak debiyi iyileştirmek her zaman yorgunluğun ortadan kalkmasıyla sonuçlanmamaktadır (31, 32). İskelet kası anormallikleri genel bir düşüklüğe yol açabilir (33, 34). Kronik KY olan hastaların yaklaşık %15-20'si anemiktir. KY olan hastalarda aneminin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Anemi KY olan hastalarda kötü bir prognostik bulgudur.

İstirahatte taşikardi, taşipne, düşük kan basıncı, raller, galo ritmi, mitral yetmezliği, JVD, ağrılı hepatomegali, asit ve periferik ödem ileri KY'nin bulgularıdır. Kalp yetmezliğini düşündüren fizik muayene bulguları Tablo 3 'te özetlenmiştir.

1.6.3.1. İnspeksiyon

Kalp yetmezliğinde inspeksiyon ile görülebilecek bulgular; anksiyete, ikter, siyanoz, boyun venlerinde dolgunluk, solukluk, peteşi, ekimoz, rash, çomak parmak, adrenerjik aktivasyon artışına bağlı terleme, bacaklarda ve karında şişlik, dekübitüs ülserleri, kaşeksi, solunum dakika sayısında artış, Cheyne-Stokes solunumu.

1.6.3.2. Palpasyon

Ekstremitelerde soğukluk, kalp tepe atımının genişlemesi ve laterale kayması, pretibial ödem, hepatojuguler reflü, hepatosplenomegali, asit, A-V fistüle bağlı trill, filiform nabız.

1.6.3.3. Perküsyon

Perküsyon ile asit, plevral efüzyon, kardiyomegali saptanabilir.

1.6.3.4. Oskültasyon

Oskültasyonda S3, S4 varlığı, summasyon galo, S1 ve S2 şiddetinde azalma, P2'de sertleşme, sistolik ve diyastolik üfürümler, perikardiyal sürtünme sesi, akciğerde ince ve kaba raller, ronküs, wheezing, barsak seslerinde azalma oskültasyonla saptanabilecek bulgulardır.

Tablo 3. Kalp yetersizliğini düşündüren fizik muayene bulguları

Kardiyovasküler bulgular:

Taşikardi
Boyun ven dolgunluğu
Hepato-juguler reflü
Palpasyon ve perküsyonla saptanan kardiyomegali
Galo ritmi
Pulsus alternans
Kalp üfürümleri
S1 ve S2'nin şiddetinde azalma
P2'de sertleşme
Ekstremitelerde soğukluk

Pulmoner bulgular:

Ral
Ronküs
Sürtünme sesi
Wheezing

Abdominal bulgular:

Asit
Hepatosplenomegali
Pulsatil karaciğer
Barsak seslerinde azalma
İleus

Sistemik bulgular:

Ödem
Kaşeksi
Peteşi/ekimoz
Rash
Artrit

1.6.4. Kalp Yetmezliğinde Tanısal Testler

1.6.4.1. Biyokimyasal Tetkikler

1.6.4.1.1. Tam Kan Sayımı

Tam kan sayımı ile aneminin varlığı araştırılmalıdır. Anemi, KY'nin klinik bulgularının ortaya çıkmasını kolaylaştırır, tedaviyi güçleştirir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Hematokrit değerinin yüksekliği ise nefes darlığının akciğer hastalığı, siyanotik konjenital kalp hastalığı veya pulmoner arteriyovenöz malformasyona bağlı olduğunu düşündürebilir. Kronik KY'de sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda

lökositöz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

1.6.4.1.2. Elektrolitler

Kan biyokimyasında böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak üre ve kreatinin değerlerinde artma saptanabilir. Özellikle uygunsuz diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anormallikleri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipernatremi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

1.6.4.1.3. Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Böbrek yetersizliği ve nefrotik sendrom, kalp yetmezliğine benzer semptomlara neden olabilir. Ayrıca kronik KY ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik ACE-İ kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

1.6.4.1.4. Karaciğer Fonksiyon Testleri

Konjestif hepatomegali ve kardiyak siroz transaminazlarda artışa ve hipoalbuminemiye neden olur. Direkt ve indirekt bilirubin artar ve ileri olgularda iktter görülebilir. Akut karaciğer konjesyonu, 15-20 mg'a varan bilirubin yükselmesi, normalin on katını aşan transaminaz düzeyi ve protrombin zamanında uzama ile birlikte ağır ikttere neden olabilir.

1.6.4.1.5. Endokrinolojik Değerlendirme

Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Özellikle bayan hastalarda KY'nin önemli bir sebebi de diabetir. Diyabet gibi, KAH risk faktörü olan dislipidemi de değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan ANP, BNP, N-terminal B tip natriüretik peptid, C-tip natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde, tedaviye yanıtı değerlendirilmede ve takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir.

Plazma BNP seviyeleri, KY'de yaşam beklentisinin altın standart prediktörü olarak bilinen EF'ye göre daha üstün görülmektedir ve KY'li hastaların teşhis, risk değerlendirilmesi ve takibinde faydalı bir biyokimyasal parametredir. Natriüretik peptidler KY tanısında yardımcı olarak kullanılabilirler. KY tanısında önerilen değerler BNP >100pg/ml, NT-proB tip natriüretik peptid>125pg/ml (<75 yaş), 450pg/ml (>75 yaş) dir. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla). Bu nedenle dispne yakınmasıyla başvuran hastaların kardiyak sebepli olup olmadığının dışlanmasında çok daha değerlidir (35).

Kalp yetmezliğinde birtakım sitokinlerin over-ekspresyonu da önemli rol oynar. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF alfa) ve interlökin-1 (IL1) seviyeleri artmıştır. Akut KY'de sempatoadrenal aktivasyon adaptif bir mekanizma olsa da kronik KY'de ek miyokard hasarına neden olur. Bristow ve ark. KY'de beta-1 adrenerjik reseptörlerin down-regüle olduğunu göstermiştir. Bu durum, KY'de sempatik sinir uyarısına azalmış duyarlılığı göstermektedir. Sempatik sinir sistemi ve RAAS aktivasyonu periferik vazokonstrüksiyona sebep olur. Alfa-blokaj ve ACE inhibisyonu egzersiz sırasındaki normal kan akımını sağlayamaz. Nitrik oksit üzerinden işleyen asetilkolin bağımlı ve akım bağımlı (flow mediated) vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir. Bu anormallikler aterosklerotik riski olmayan hastalarda da görülmektedir (20).

1.6.4.2. Elektrokardiyografi

Kalp yetmezliğinde istirahat EKG'si genellikle anormaldir. KY'de elektrokardiyografik değişiklikler sıklıkla görülür ve EKG'nin normal olması sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu %90 oranda dışlar (36). Bu elektrokardiyografik değişiklikler geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait patolojik Q dalgaları, miyokard iskemisini gösteren T dalga değişiklikleri, sol ventrikül (LV) hipertrofisi, özgül olmayan ST segment ve T dalga değişiklikleridir. Ritim değerlendirilmesinde sinüs taşikardisi, atriyal ve ventriküler aritmiler sıkça görülür. Dal blokları ve intraventriküler ileti gecikmeleri KY hastalarında sık görülen EKG bulgularıdır. İskemik olmayan kardiyomiyopatilerde QRS süresi prognozun bir göstergesi olabilir (37). İKH olanlarda anterior Q dalgası ve sol dal bloğu azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) iyi bir göstergesidir (38). EKG'de AF,

flutter ve ventriküler aritmi saptanması KY tedavisinin yönlendirilmesinde önem taşır.

1.6.4.3. Telekardiyografi

Kalp yetmezliğinde telekardiyografide kardiyotorasik oranda kalp lehine artma (kardiyomegali) ve pulmoner konjesyon vardır. Ancak kalp büyümesi olmadan da KY gelişebilir. Akut KY durumlarında kalp yeterince büyümemiştir. Kronik KY'de kalp toraks oranı genellikle %50'nin üstünde, diyastolik disfonksiyon ya da akut KY'de ise %50'den küçüktür. Sağlıklı kişilerde yer çekiminin etkisi ile akciğer tabanları apeksden daha iyi kanlanır. Alt lobları besleyen damarlar üst lobları besleyen damarlardan daha belirgindir. Ancak KY'de akciğer alanları değerlendirildiğinde alt lob damarlarında daralma, üst lob damarlarında genişleme (diskrepansi) vardır. Sağ ve sol ana pulmoner arterlerde genişlemeye bağlı hiler dolgunluk görülür. İnterstisiyel akciğer ödemi geliştiğinde, akciğer alanlarında, hiluslar çevresinde buzlu cam görünümü, ödem ve interlobuler septumlarda kalınlaşmaya bağlı akciğerin alt loblarının periferinde 1-3 cm uzunluğunda Kerley B çizgileri; lenfatik yollarda genişlemeye bağlı, hiler bölgelerden dışarıya doğru uzanan 2,5-5 cm uzunluğunda Kerley A çizgileri gözlenir. Çoğunlukla sağ tarafta olmak üzere plevral effüzyon, sıvı birikmesine bağlı olarak interlober fissür kalınlaşması bulunabilir (39).

1.6.4.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme KY'nin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, hızlı olması, güvenilir olması, non invaziv olması ve kullanım kolaylığı açısından en çok tercih edilen altın yöntemdir. İki boyutlu ve doppler ekokardiyografi sol ventrikül sistol ve diyastol fonksiyonları, kas kitlesi, kalp boşluklarının çapı ve ventrikül duvar hareket bozukluklarının gösterilmesinde yararlı yöntemlerdir. Ayrıca kalp kapaklarındaki yetersizlik akımlarının ve darlıkların, basınçların non invaziv olarak gösterilmesini de sağlar. İstirahatte sol ventrikül EF > %40-45 ise sistolik fonksiyonlar korunmuş demektir. Orta derecede KY bulunan hastalarda EF çoğunlukla %35'in altındadır. Mitral yetersizliği (MY), ventriküler septal defekt (VSD) gibi volüm yüklenmesi olan durumlarda KY olduğu halde EF yanıtıcı olarak yüksek bulunabilir (17, 39).

1.6.4.5. Solunum fonksiyon testleri

Dispne nedeni açıklanamayan hastalarda kronik obstruktif akciğer hastalığının dışlanması için önerilebilecek bir tanı yöntemidir. KKY'de vital kapasite, total akciğer kapasitesi, pik ekspiratuar akım hızı, pulmoner difüzyon kapasitesi ve pulmoner kompliyans azalır, hava akımına direnç orta derecede artar. Zorlu vital kapasite kronik KY ciddiyetinin belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesinde yararlı bir parametredir. Diğer parametrelerin kalp yetersizliğinde önemi yoktur.

1.6.4.6. Egzersiz testi

Kalp yetmezliğinde efor kapasitesinin belirlenmesi ve İKH'nin tanısı amacıyla egzersiz testi yapılabilir. Maksimal egzersiz sırasında oksijen tüketimi ölçülerek KY'nin ciddiyeti ve prognozu hakkında fikir sahibi olunabilir. Pik oksijen tüketimi 10ml/kg/dk'dan az ise mortalite riski yüksek, 18ml/kg/dk'dan fazla ise düşüktür. Submaksimal egzersiz testi olarak kullanılan 6 dakikalık yürüme mesafesi, günlük efor kapasitesi hakkında bilgi verir. Düz bir zeminde 6 dakikalık yürüme mesafesinin 300 metreden az olması prognozun kötü olduğunu düşündürür.

1.6.4.7. Holter

Holter, çarpıntı, presenkop ya da senkop gibi aritmiyi düşündürülen semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde ve AF bulunan hastalarda ventrikül hız kontrolünü izlemede yararlı bir yöntemdir. Atriyal ve ventriküler aritmilerin saptanmasını ve nitelik, sıklık ve sürelerinin değerlendirilmesini ve KY semptomlarının nedeni ya da ağırlaştırıcı etmeni olabilecek sessiz iskemi ataklarının ortaya çıkarılmasını sağlar. KY hastalarında ventriküler aritmiler çok sık olmakta ve bu hastaların %50'sinde ani kardiyak ölüm meydana gelmektedir. Özellikle holter moniterizasyonu ile saptanan ventriküler aritmiler, antiaritmik medikasyonun seçimi ve medikal tedavi altındaki hastaların takibi bu tür invaziv olmayan incelemelerin önemini artırmaktadır. KY'de uzun süreli olmayan semptomatik ventriküler taşikardi yaygındır ve kötü prognozla bağlantılıdır.

1.6.4.8. Nükleer kardiyolojik yöntemler

Radyonüklid anjiyografi sistolik ve diastolik fonksiyonların ölçülmesinde duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntem ile EF, ventrikül hacmi, kapak hastalıklarının derecesi ve ventrikül doluş basıncı ölçülebilir. Ancak daha kolay ve yaygın bir yöntem olan ekokardiyografi, günümüzde radyonüklid anjiyografinin yerini almıştır.

1.6.4.9. Girişimsel tanı yöntemleri

Kalp yetmezliği hastalarının rutin tanı ve tedavisinde kardiyak kataterizasyon gerekli değildir. Kronik KY olan hastalarda iskemik nedenle olduğu düşünülen akut dekompanseasyon ve kardiyojenik şok gibi klinik durumlarda medikal tedavi yetersiz ise koroner anjiyografi uygulanmalıdır (18). Ayrıca koroner anjiyografi idiyopatik dilate KMP düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının dışlanması için kullanılır. Sağ kalp kateterizasyonu ile dolum basınçları, vasküler direnç ve kalp debisine ilişkin yararlı hemodinamik bilgiler sağlanır. Klinik uygulamada bu yöntemin KY tanısındaki rolü sınırlıdır. Kardiyojenik ya da kardiyojenik olmayan şok ile hastanede yatan hastalarda hemodinamik değişiklikleri izlemede ya da uygun tedaviye yanıt vermeyen şiddetli KY bulunan hastalarda tedaviyi izlemede pulmoner arter katateri (PAK) uygulaması düşünülebilir. Ancak PAK uygulamasıyla sonuçlanımlarda iyileşme sağlanabileceği gösterilememiştir.

1.6.4.10. Kardiyak Magnetik Rezonans

Kardiyak magnetik rezonans (MR) görüntüleme, kalp boşlukları, duvar kalınlıkları ve sol ventrikül kitlesi ölçülmesinde güvenilir ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Perikard kalınlığı, myokard nekrozu, perfüzyonu ve fonksiyonunun incelenmesinde de yararlı olabilir.

1.6.4.11. Endomiyokardiyal Biyopsi

Sistemik hastalık nedeni kardiyomyopati den şüphelenilen hasta grubunda faydalıdır. Miyokarditte düşük diyagnostik kapasitesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Transplantasyon hastalarında rejeksiyon takibinde önemlidir. Aritmi ve perforasyon gibi komplikasyonlara yol açabilir.

1.7. Prognoz

Kalp yetmezliği olan hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık olarak % 50 civarındadır. İleri KY'de ise yıllık mortalite oranı % 30-40 civarındadır. KY'de ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. Ölüm sebeplerinin en önde gelen sebebi KY'nin kötüleşmesi (dekompanseasyon) ve ani kardiyak ölümdür. MERIT-HF fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (20).

1.7.1. Mortalite ile ilgili faktörler

1.7.1.1. Klinik faktörler

Koroner arter hastalığı varlığı, erkek cinsiyet, yüksek NYHA fonksiyonel sınıfı, düşük egzersiz kapasitesi, yüksek istirahat kalp hızı, düşük sistolik arteriyal basınç, persistan S3 varlığı, Cheyne-Stokes solunumu, kardiyak kaşeksi, daralmış nabız basıncı, istirahatte kullanılan oksijen miktarında azalma.

1.7.1.2. Hemodinamik faktörler

Düşük sol ventrikül EF, düşük sağ ventrikül EF, düşük sol ventrikül stroke work index, düşük sol ventrikül sistolik basıncı, düşük ortalama arteriyal basınç, düşük kardiyak indeks, yüksek sol ventrikül dolum basıncı, yüksek sağ atriyal basınç, azalmış egzersiz kardiyak output, artmış sistemik vasküler direnç.

1.7.1.3. Biyokimyasal faktörler

Artmış plazma norepinefrin, renin, arginin vazopressin, ANP, BNP, endotelin-1, interlökin1, interlökin6, TNF-alfa ve azalmış serum sodyum, potasyum ve magnezyum.

1.7.1.4. Elektrofizyolojik faktörler

Sık ventriküler ekstrasistol varlığı, sustained ve nonsustained VT, AF olarak belirlenmiştir.

1. 8. Doksorubisin

1.8.1. Doksorubisin'in kimyasal yapısı

Doksorubisin, kromoforik bir trisiklik halka ile ona bağlı ve birbirinin aynı olan iki pentapeptid halkasından ibaret olan antrasiklin yapısında geniş spektrumlu ve güçlü etkili bir antibiyotiktir (40).

Antrasiklin bileşikler DNA ile etkileşerek RNA sentezi dahil DNA'nın birçok fonksiyonunu bozar. Tek ve çift-zincir kırılmaları oluşur. Bu nedenle antrasiklinler mutajenik ve teratojenik etki gösterirler (41).

Doksorubisin, kanser kemoterapisinde kullanılan ilk antrasiklin antibiyotiktir. Doksorubisinin sitostatik ve sitotoksik etki mekanizmaları arasında topoizomerez II inhibisyonu, doksorubisin-demir kompleksinin DNA ile bağlanması ve DNA baz çiftlerinin ilaç ile etkileşmesi gibi radikale bağlı olmayan mekanizmalar ve serbest radikal üretimi ile DNA hasarı yer almaktadır (42, 43). Antrasiklinlerin apoptotik hücre ölümünü indükledikleri gösterilmiştir (43). Doksorubisin, DNA çift-

zincirini, bu zincir içinde komşu guanozin-sitozin baz çiftleri arasına enine yerleşmek suretiyle etkiler (40). Bu tür yerleşim antineoplastik ilaçların (alkilleyiciler hariç) DNA molekülünü etkilemesinin, çapraz-bağlanmayı andıran, fakat farklı olan bir şeklidir. Bu nitelikteki moleküller, DNA çift zinciri içindeki birbirine bitişik iki baz çiftinin arasına girerek onlara reversibl şekilde bağlanırlar. Ancak reversibl bağlanma, zamanla irreversibl bağlanmaya dönüşebilir. Aynı DNA çift-zincirinde birçok noktada olan bu yerleşim ve bağlanma komşu baz çiftlerinin birbirinden uzaklaşmasına, zincirin uzamasına ve sarmallığın azalmasına yol açar. Sonuçta DNA'nın replikasyonu (DNA sentezi) ve transkripsiyonu (mRNA sentezi) inhibe edilir (40).

Doksorubisin geniş spektrumlu antikanserogen aktivite gösteren ve döneme özgü olmayan antrasiklin türevi bir antineoplastik ilaçtır. Ancak doksorubisinin S (DNA sentezi veya replikasyon dönemi) dönemindeki hücrelerde etkinliğinin daha fazla olduğu da ileri sürülmektedir (40, 44).

Doksorubisin birçok kansere karşı 30 yılı aşkın bir süredir kullanılan en potent ilaçlardan biri olarak bilinir (45-47). Başta meme ve özefagus kanseri, Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar, osteosarkom, Kaposi sarkomu ve yumuşak doku sarkomları olmak üzere çeşitli kanserlerin (akut lenfositik ve myeloid lösemiler, Wilms tümörü, akciğer, mide, safra kanalı, pankreas, mesane, prostat, over, endometrium, serviks, tiroid, testis, baş-boyun ve skuamöz hücreli cilt kanserleri) tedavisinde kullanılır (40, 45).

Doksorubisin, platinum ve paklitaksel gibi diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte kombine olarak endometriyal kanser hastalarının tedavisinde de kullanılmaktadır. Prostat kanserinde antrasiklinler monoterapi olarak veya diğer ilaçlarla birlikte kombine şekilde sıklıkla kullanılır. Ancak kronik uygulama, kümülatif doza bağlı olarak, doksorubisinin çekirdek ve mitokondride kardiyoselektif birikimi ile irreversibl kardiyak toksisiteye ve aritmiye neden olup kullanımını sınırlandırmaktadır (47-49). Wang 1991 de yaptığı çalışmasında doksorubisin uygulanan 160 kanser vakasından aldığı elektrokardiyam bulgularını değerlendirerek ilaca bağlı kardiyak toksisite geliştiğini belirtmiştir (50). Benzer şekilde Raabe ve Storstein de (51) doksorubisin infüzyonu sonrası ventriküler ekstrasistol görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir.

Kardiyomyopati ve KKY gibi istenmeyen etkiler nedeniyle doksorubisin gibi çok etkili bir antikanserogen ilacın kullanımı büyük ölçüde sınırlanmaktadır. KMP gelişme riski kümülatif doz (550 mg/m² vücut yüzey alanı) aşıldığında oluşmaktadır. Genellikle kümülatif dozun önerilen limiti olan 550 mg/m² altında tutulması doksorubisine bağlı KMP sıklığını önemli ölçüde düşürmesine rağmen, daha küçük dozlarda da, özellikle kalbin iş yükünün arttığı durumlarda kardiyak fonksiyonlar bozulabilmektedir. Doksorubisine bağlı kalp hastalığı sıklığı torasik irradyasyon veya siklofosfamid, bleomisin, metotreksat ve sisplatin gibi ilaç kombinasyonları ile de gelişebilir. Miyokard fonksiyon bozuklukları doksorubisin tedavisinden yıllar sonra da görülebilir. Dolayısıyla doksorubisin tedavisi süresince miyokardın korunması, böylece kısa veya uzun dönem kardiyak problem riskinin azaltılması ve ayrıca ilacın olumlu etkilerinin artırılması amaçlanmış ve bu konuda araştırmalar yoğunlaşmıştır (52). Doksorubisine bağlı doku hasarı çeşitli mekanizmalarla açıklanabilirse de başrolü oynayan faktör oksijen radikalleri olarak gösterilmektedir. Doksorubisin'in tetrasiklik aglikon molekülünde bulunan semikinon halkasının, membran fazında çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oksijen radikal aktivitesini artırdığı belirtilmiştir. Nitekim bu etkiler, doksorubisinin kullanımı ile membran fonksiyonunda oluşan hasarın önemli bir nedeni olarak gösterilmektedir (52).

1.8.2. Doksorubisin ve kardiyotoksisite

Doksorubisin tedavisine bağlı olarak görülen kan basıncında ve kalp hızında düzensizlik, kontraktilite azalması gibi istenmeyen etkiler doksorubisinin miyosit yapısını bozması (mikrotübül hasarı, vakuolizasyon, sarkomer yarılmaması, sarkoplazmik retikulumun dilasyonu, mitokondriyal hasar ve miyofibril kaybı) sonucu oluşmaktadır (53).

Doksorubisinin kardiyotoksisitesini açıklayan çeşitli hipotezler vardır. Doksorubisine bağlı olarak gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun, protein sentezinde nükleik asit sentezi inhibisyonu, vasoaktif aminlerin salınımı, adrenerjik fonksiyonda değişiklik, mitokondri fonksiyonlarında bozulma, lizozomal değişiklikler, sarkolemmal Ca²⁺ taşınmasında değişiklikler, kalsiyum düzeylerinde artış, membran-bağımlı enzimler, miyokardiyal elektrolit dengesinin bozulması, oksijen radikallerinin membran lipidlerine verdiği hasar, hiperlipidemi ve kalbe özgü

transkripsiyonel olayların değişimi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleştiği ileri sürülmektedir (54, 55).

Günümüzde gerek kemoterapi ve gerekse radyoterapinin kanser hücresi yanısıra diğer dokularda da hasara neden olduğu ve tedavinin etkinliğini kısıtladığı bilinmektedir. Bu nedenle, antikanser tedavide koruma stratejisi için araştırmaların başarısı oldukça önem taşımaktadır. İdeal olarak, kemoterapide hedef, kanser hücrelerinde en etkin tedavi ile birlikte normal dokuların korunmasını içermelidir (56).

1.9. Alıç (Crataegus, Hawthorn Bery)

Alıç (Crataegus);10 metreye kadar yükselebilen, dikenli, beyaz veya pembe çiçekli bir ağaçtır. Meyveleri 6-10 mm çapında, 1-3 tohumlu, esmer-kırmızı veya kırmızı renklidir. Hafif ekşimsi lezzetli meyveleri yenilmektedir. Alıç sert iklimlere dayanıklı bir bitki olduğundan hemen her türlü iklimde yetişebilmektedir. Genellikle meyveleri sarı-turuncu renkte olan ve daha çok yenilen türlere “alıç”, kırmızı renkte olanlara da “yemişen” denilmektedir. Aslında güneşi seven bir bitkidir, fakat olumsuz koşullarda bile ortama uyum sağlamakta olup; Dünyada Avrupa, Kuzey Afrika, Çin, Kuzey Amerika, Avustralya gibi birçok bölgede yetişmektedir.

Alıcın en çok bilinen ve tıbbi amaçla kullanılan 2 türü bulunmaktadır. Bunlar *Crataegus laevigata* olarak da bilinen *Crataegus oxyacantha* ve *Crataegus monogyna*'dır. Bu iki tür hemen hemen aynı özelliklere sahip olup diğer türlerden daha iyi bilinmektedir. *Crataegus oxyacantha* en çok bilinen ve üzerinde araştırma yapılmış olan türdür. *Crataegus* 'un diğer türlerinin (*Crataegus monogyna* ve *Crataegus pentagyna*) benzer farmakolojik aktiviteleri olduğuna ve alternatif olarak kullanılabilirlikleri belirlenmiştir (57).

1.9.1. Alıç'ın Kimyasal Kompozisyonu ve Farmakolojisi

Alıcın yaprak ve meyveleri pek çok biyolojik aktif bileşikler içermektedir. *Crataegus oxyacantha* türünün bugüne kadar yapılan çalışmalarla belirlenmiş önemli bazı kimyasal bileşenleri şunlardır;

1. Flavonoidler: Kuersetin, hiperosit, rutin, viteksin- 4'- ramnosit, flavon glikozidaz, kateşin, epikateşin, luteolin
2. Glikosidler,
3. Oligometrik prosiyanidinler: epikatesol,

4. Antosiyanidin, proantosiyanidin,
5. Saponin ve tanenler,
6. Cratetegin (miktar olarak en fazla çiçeklerde daha sonra yapraklarda en azda meyvelerde bulunur),
7. Vitamin C,
8. Mineraller,
9. Diğer kimyasal bileşenler:
 - a) Kardiyonik aminler: feniletilamin, tiamin, isobütütilamin, orto metoksi fenil metilamin, feniletilamin,
 - b) Kolin ve asetilkolin,
 - c) Pürin derivatları: adenozin, adenin, guanin, kafeik asit,
 - d) Amigdalın,
 - e) Pektinler,
 - f) Triterpen asitler: ursolik asit, oleonik asit, crategolik asit (57-60).

1.9.2. Alıç'ın Bileşimindeki Kimyasal Bileşenlerin Özellikleri ve Fonksiyonları

Doğal antioksidant kaynaklarını genel olarak 'bitki fenolik maddeleri' oluşturmaktadır (61-64). Fenolik maddeler; biyolojik olarak antibakteriyel, antikanserojenik, antialerjik aktivite gösteren bileşiklerdir (61, 64). Basit fenoller bitkilerin yapısında doğal olarak oluşurlar (65, 66). Fenolik bileşikler meyve, yaprak, kök ve kabuk kısımları gibi bitkilerin tüm kısımlarında yer alabilirler (63, 67).

Bitki fenolikleri; basit fenoller, flavonoidler, fenolik polimerleri, fenolik asitler (benzoik ve sinnamik asit türevleri), hidrolize ve kondense tanenler, lignan ve ligninleri içermektedir (68-70). Bitki fenoliklerinin en geniş kısmını flavonoidlerin oluşturduğu ve doğada birçoğu yaprak, kök ve çiçekte bulunan 4000'den fazla flavonoid çeşidi bulunduğu belirlenmiştir (63).

Flavonoidler; düşük molekül ağırlıklı en geniş bitki fenolikleri sınıfı olduğu bildirilmiştir. Flavonoidler; flavanoller, flavanonlar, flavonoller, flavonlar, izoflavonlar ve antosiyanidinler şeklinde gruplara ayrılır (71). Flavonoidler sınıfının temel maddesi flavonlardır. En önemli flavonlar rutin, apigenin ve luteolin'dir (63, 70, 72, 73).

Bitkinin flavonoid komplekslerinin kardiyak etkiden sorumlu olduğu, kalbin oksijen kullanımını arttırarak metabolizma enzimlerine yardım ettiği, damarları genişleterek kalbin yükünü azalttığı, rahatlama sağladığı ve kan basıncını düşürdüğü kanıtlanmıştır (74-76). Yapılan çalışmalarda kuersetin, rutin ve bazı kateşin, epikateşin gibi bazı flavonollerin zayıf kalbi kuvvetlendirme ve nabzı normalleştirme özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir.

Alıç meyveleri, çiçekleri ve yapraklarında genel olarak klorojenik asit, pentasiklik triterpenoid asitler, aromatik aminler, fenolik asitler, kuersetin, hiperosit, viteksin ve viteksin 4-ramnosit, luteolin, luteolin-3-7 diglukosid, flavon glikosidaz, apigenin, apigenin-7-O-glikosid ve rutin gibi %1-2 oranında flavonoid ve karışımlarını içerdiği belirlenmiştir (63).

Luteolin; bitkilerde ve yapraklarda yaygın olarak bulunmakla birlikte özellikle 7-glukosid ve 7-glukoroni formunda bulunmaktadır. İltihap giderici ve antibakteriyel aktivite gösterdiği, düz kasları rahatlattığı, kalp lipidlerini lipid peroksidasyonuna karşı koruduğu, aromataz enzim aktivitesini azalttığı, tümör oluşumunu önleyici etkisinin olduğu, mutant ve DNA topoizomerez engelleyici olduğu bildirilmiştir (77, 78).

Kuersetin; diyetle bulunan temel flavonollerdendir. Biyolojik ve kimyasal özellikleri oldukça fazla olup, bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yüksek yapılı bitkilerde yaygın olarak ve genellikle glikozidik formda bulunmaktadır. Protein kinaz C, lipogenez, lens aldoz reduktaz gibi birçok enzimin etkisini yok ettiği, düz kasların kasılmasını engellediği, antienflamatuar, antibakteriyel, antiviral ve antihepatotoksik etkisi olduğu, bağışıklık sistemini kuvvetlendirdiği, pıhtılaşmayı ve hipertansiyonu önleyici etkisinin olduğu belirtilmiştir (79, 80). Kuersetin, oksijen radikalleri ile savaşmakta, E vitaminini okside olmaktan korumakta, LDL kolesterolün oksidasyonunu önlemekte ve kolesterolü düşürmekte etkili olduğu belirtilmektedir (81, 82). Ayrıca, kan yapım mekanizmasında yeri olan eritroprotein üretimini arttırarak kan yapımına katkıda bulunduğu, yaşlanmayı düzenleyen genlerdeki enzimleri harekete geçirerek hücre bozulmalarını yavaşlattığı ve hücrelere kendilerini toparlamaları için zaman kazandırdığı (82, 83), idrar kesesi tümörlerini azalttığı, meme, lösemi, kolon, ovaryum, mide, akciğer ve endometrial kanserlerine

karşı anti-kanserogen olduğu ve kemoterapinin olumsuz etkilerini azaltıcı olarak rol oynadığı vurgulanmıştır (83-85).

Rutin; flavonoidlerin diğer bir üyesi olup, yüksek yapılı bitkilerde sıkça bulunmakla birlikte, flavon glikozit yapısında ve kuersetin ile disakkarit olan rutinozdan meydana gelmektedir. Literatürde genellikle rutin, rutinozid, kuersetin-3-rutinozid ve sapharin olarak geçmektedir. Antioksidant, antiinflamatuvar, antikarsinojenik ve antitrombotik özellikler gösteren rutin, fenolik bir antioksidant olup oksijen radikallerine karşı iyi bir savaşçı konumundadır. Kan damarlarındaki geçirgenliği ve kırılmaları azalttığı, kan dolaşımını düzenlediği ve yüksek kan basıncını dengeye getirdiği değişik çalışmalarda vurgulanmıştır. Ayrıca, kılcal damar çatlaklarını ve varisi önlediği, antiviral ve antibakteriyel aktiviteler gösterdiği, aldoz reduktazı ve 5-lipoksigenazı engellediği, kollojen fibrilleri yeniden yapılandırdığı bildirilmiştir (82-84).

Kateşin; kateşinik asit, kateşol ve kateşik asit olarak da bilinir. Biyolojik aktivitesi yüksek olup, hemostatik ilaçlarda ve ciddi karaciğer rahatsızlıklarında, özellikle hepatit tedavisinde kullanılmaktadır. Kateşinler güçlü bir karaciğer koruyucusu ve anti-peroksidatif aktivitesi yüksek olduğu ve hepatotoksik bileşikler üreterek serbest radikalleri yok ettiği için koruyucu olarak rol oynamaktadır. Kanserli dokuların gelişiminde ve büyümesinde etkin işlevi olan “ürokinaz” enzimini tutarak anti-kanserogenik bir etki ile kanseri önlediği ve ayrıca antimikrobiyal bir madde olması sebebiyle vücuda giren mikropları öldürme özelliğine de sahip olduğu vurgulanmıştır (84).

Kaempferol; doğada yaygın olarak hem serbest hem de glikozite bağlı olarak bulunmaktadır. Radikallere karşı etkin bir savaşçı konumunda olup, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antimutajenik özellik göstermektedir (84).

Proantosiyanidinler; ise damarları koruduğu, cildi genç ve sağlıklı tuttuğu, eklem, kas ve damar duvarları için çok önemli olduğu bilinen destek bağ dokusunun iki kritik proteini olan kolojen ve elastinin güçlenmesine destek sağladığı vurgulanmıştır (84).

Kardiyovasküler olarak koruyucu bileşen flavonoidler ve bir kısım oligometrik proantosiyanidinlerdir (OPCs). Alıcın kardiyovasküler aktivitelerde etkisi içeriğindeki büyük oranda proantosiyanidinlerden kaynaklandığı belirlenmiştir.

OPC'ler yapraklarda, meyvelerde ve çiçeklerde oldukça konsantre oranlarda bulunmakta ve meyvelere renk veren pigmentleri de içermektedirler. Yüksek orandaki flavonoid bileşenler ve kısmen de OPC konsantrasyonu sebebi ile *Crataegus*'un mükemmel derecede antioksidant aktiviteye sahip olduğu, koroner kan damarlarını düzenleyip, kan akışını arttırdığı, oksijen dolaşımını desteklediği ve böylece de kalbe oldukça faydalı olduğu bilinmektedir (57, 82). Alıcın flavonoid bileşenleri mükemmel derecede kollajen ve stabilize edici özelliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Kollojen insan vücudu için en gerekli maddelerdendir ve tendonların, liflerin ve kıkırdakların bütünlüğünü sağlar. Kollojen romatid artrit, periodontal rahatsızlıklar ve diğer kemik, bağ doku, liflerde iltihaplı durumlarda kollojen doku tahrip olur. Antosiyanidinler, proantosiyanidinler ve diğer flavonoidler kollojen dokuyu koruyucu etki gösterdiği, bu koruyucu etkileri ise;

- Kollojen bağ dokuları birleştirerek,
- Etkili ve kuvvetli bir şekilde serbest radikalleri önleyerek,
- İltihaplanmada beyaz kan hücreleri tarafından enzimler sayesinde enzimatik hücre bölünmesini engelleyerek,
- İnflamasyonu teşvik eden prostaglandin, serin proteaz, histamin ve leukotrienes gibi bileşiklerin sentezini önleyerek sağladığı belirlenmiştir (72, 86).

Alıcın mineral maddeler açısından da zengin bir ürün olduğu belirlenmiştir (60). Canlı organizmalar protein, yağ, karbonhidrat, su, vitaminler gibi bileşenlerle birlikte her zaman belirli miktarda anorganik maddeler de içermekte olduğu ve bunların organizmanın yapı ve işlevlerine katıldığı bilinmektedir. Eksiklikleri sağlık açısından problemler doğuracağı için bazı inorganik element ve iyonların vücutta belirli miktarlarda bulunması gerekmektedir. Bu maddeler de gıdalarla birlikte vücuda alınmakta ve yetişkin bireyde vücut ağırlığının yaklaşık % 4-6'sının mineral maddelerden oluşturduğu vurgulanmıştır. Vücudumuzda bulunan mineraller O, C, H, N, Ca, P, K, S, Na, Mg makro elementlerdendir ve insan vücudunun % 99'unu oluşturur. Vücudumuzdaki mikro elementler ise Mn, Cu, I, Zn, F, Se, Al, Br gibi organizmada az bulunan elementlerdir. Vücut için toksik olan elementlerden en önemlileri Pb, Hg ve metal zehiri olarak da Be, Se, Cd, Zn'dir. Mineral maddelerin yetersizlik ve fazlalığı organizmada ciddi bozukluklara, gıda ve beslenme açısından da ekonomik kayıpların oluşmasına sebep olmaktadır (87).

1.9.3. Alıç'ın Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri Konusunda Yapılan Çalışmalar

Crataegus tentürü (TCR) ateroskleroz önleyici özellikleri, bazı flavonoidleri, saponinleri ve kardiyoaktif aminleri içeren *Crataegus oxyacantha* meyvelerinden yapılmış bir tentürdür. Tentür 6 hafta boyunca 0,5 ml/100 g vücut ağırlığı dozda verilen, deneysel olarak ateroskleroz oluşturulan ratlarda, lipid peroksidasyonunda artışı, karaciğer, aort ve kalpteki tokoferol seviyelerindeki azalmayı da önlediği bildirilmiştir (88).

Başka bir çalışmada, *Crataegus* tentürünün ratlardaki hipolipidemik aktivitesi incelenmiştir. Farelerin beslenmelerindeki yönetici durumunda kullanılan *Crataegus oxyacantha*'nın kan lipid seviyelerindeki yükselmeyi önlediği bildirilmiştir. Karaciğer ve aortta da lipid seviyelerinde düşüşler gözlenmiştir. Kan lipoprotein profillerinde yapılan analizlere göre *Crataegus oxyacantha* tentürlerinin kullanımıyla kolesterol, trigliserit artışlarında dikkat çekici oranda azalma gözlenmiş ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein fraksiyonlarında ve fosfolipid miktarlarında da azalmalar gözlendiği bildirilmiştir (89).

Yapılan diğer bir çalışmada, *Crataegus* tentürünün ratlarda deneysel yolla yapılmış miyokard enfarktüsündeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Ratlar, her grupta 6 rat olacak şekilde gruplara ayrılmış, birinci gruba normal diyet, ikinci gruba ise normal diyet yanında TCR, üçüncü gruba normal diyet ve isoproterenol, dördüncü gruba ise normal diyet, isoproterenol ve TCR verilmiştir. Besinci grup kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Oral yolla yapılan tedavide TCR, kalpteki isoproterenol kaynaklı antioksidant enzim azalmasını engellediği, rat kalbini isoproterenol nedenli patolojik değişimlere karşı koruduğu ve ADP (adenozin difosfat) uyarımlı oksijen alımını ve solunumu arttırdığı belirlenmiştir (90). *Crataegus oxyacantha* bitkisel ve homeopatik kardiyotonic bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada alkolik miyokardiyal enfarktüs sırasında *Crataegus oxyacantha*'nın alkolik ekstraktlarının (AEC) farelerde deney süresince etkileri incelenmiş, biyokimyasal ve elektron mikroskopik analizler için kalp homojenize edilmiş, sonuç olarak da alıç uygulamasının mitokondriyal antioksidant durumunu sağladığı, mitokondriyal lipid peroksidatif hasarı ve fare

kalbindeki isoproterenol tarafından saglanan krebs çemberi enzimlerini azalttığı bildirilmiştir (91).

Crataegus oxyacantha'nın anti aritmik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sıçan kalbinde kan akımı tamamen kesilerek iskemi-reperfüzyon oluşturulmuş ve reperfüzyon sırasında oluşan ağır ventriküler aritmilerin belirgin derecede azaldığı belirtilmiştir (92). *Crataegus* türlerinden elde edilen ana flavonoidlerin koroner akış, kalp hızı ve sol ventriküler basınç üzerine olduğu kadar kasılma ve gevşeme hızı üzerine de etkisi, Langerdorf ile üzeri sıvanmış Gine domuzu kalpleri 70 cm H₂O sabit basınçta incelenmiştir. İlk denemeler 3-5-siklik adenozin monofosfat fosfodiesteraz inhibisyonunu gösterirken sonuçlar bu enzimin inhibisyonunun *Crataegus* türlerinden elde edilen flavonoidlerin kardiyak etkisinin mümkün olan mekanizmasını belirtilmiştir (93).

Suda çözünebilen fraksiyondaki *Crataegus* ekstraktları kardiyak mekanik ve metabolik fonksiyonları izole edilmiş iskemi ve reperfüzyon sürecindeki fare kalbinde incelenmiştir. Kontrol kalpte (ilaç kullanılmamış) iskemi en aşağı seviyelere düşmüştür. Yüksek konsantrasyondaki *Crataegus* (% 0,05) ekstraktında mekanik fonksiyon reperfüzyon süresince kan akışını arttırmadan düzenlediği ve düşük konsantrasyonda düzelme olmadığı sonuç olarak da *Crataegus* ekstraktlarının iskemi üzerinde kardiyoprotektif etkisinin olduğu ve bu korumanın kan akışını arttırmak suretiyle gerçekleştiği bildirilmiştir (94).

Diğer bir çalışmada, aterojenik diyetle beslenen ratlara *Crataegus* meyvesinin ekstreleri uygulandığında karaciğerde kolesterolün safra asitlerine bozulmasını artırdığı ve bu yolla da kolesterol biyosentezi engellendiği ve LDL'nin karaciger plazma membranlarına bağlanmasının arttığı bildirilmiştir (95).

New York Heart Association (NYHA) II. sınıf KY olan 88 hastaya; standardize edilmiş taze *Crataegus* meyvesi ekstraktı uygulanmış ve bu hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz toleransında artış görüldüğü bildirilmiştir (96). Randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, taze *Crataegus* meyvelerinin standardize edilmiş ekstresi, NYHA II. sınıf KY olan hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Çalışmaya 143 hasta katılmış ve 8 hafta boyunca günde 3 kez 30 damla *Crataegus* ekstresi almışlardır. Etkinliğin değerlendirilmesindeki birincil değişken, bisiklet egzersizi testiyle ölçülen egzersiz toleransındaki değişim olmuştur.

İkincil değişkenler kan basıncı atım hızı çarpımı ve öznel kardiyak semptomlardır. Etkenliğin genel değerlendirilmesi son kontrolde hasta ve uyarıcı hekim tarafından yapılmıştır. Bisiklet ergonometresindeki belirgin gelişme, NYHA II. sınıf KY olan hastaların, *Crataegus* meyve ekstresiyle uzun süreli tedaviden yarar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (97).

Alıcın kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmesinin sebebini bağışıklık sistemine olan etkisi olabileceği düşünölmektedir. Bu konu ile ilgi olarak Bleske ve ark. (98) bağışıklık sistemini önemli derecede etkilemediği, bu yüzden kalp rahatsızlıklarındaki tedavi edici gücünün başka bir mekanizmadan kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır. Diğer bir çalışmada, *Crataegus* ekstresi preparatları kullanılan, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü klinik araştırmaların değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında, *Crataegus* ekstresi alan hastalarda maksimum iş yükünde belirgin bir artış gözlenmiştir. Basıncı, nabız çarpımını düşürmede *Crataegus* ekstresinin belirgin yararlı etkisi olduğu, *Crataegus* ekstresi alan hastalarda uykusuzluk ve yorgunluk gibi semptomlarda iyileşme belirtilmiştir. Çalışmadaki klinik araştırmaların bazılarında hastalar, 1800 mg *Crataegus* ekstresi ile tedavi edilmiştir. Bu doz standart dozun % 100 üzerindedir. Buna rağmen hastalar, 900 mg *Crataegus* ekstresi alan hastaların bildirdiklerinden farklı olmayan, orta şiddetli ve sürekli olmayan yan etkiler bildirilmiştir (99). Zhang ve ark. (100) alıç meyvesindeki hipolipidemik aktivite araştırmıştır. Kolesterol eklenmemiş referans diyet, yüksek kolesterol diyeti ve yüksek kolesterol diyete alıç meyve tozu eklenmiş diyet olarak, Yeni Zelanda tavşanlarına 3 çeşit diyet uygulanmıştır. Alıç grubunda 12 hafta sonra toplam kolesterol ve trigliserit % 23,4 ve % 22,2 azalmıştır. Hiperosit, isokuersetin, epikateşin, klorojenik asit, kuersetin, rutin ve protokatesik asit ayrılmış, antioksidant aktivitesi incelenmiştir. Alıç meyvesinde yapılan bu çalışmada proantosiyanidin ve flavonoidler gibi yedi antioksidant bulunmuş ve bunlarda insanda LDL'yi oksidasyondan korumada çok fazla etkili olduğu bildirilmiştir. Quettier-Deleu tarafından yapılan bu çalışmada *Crataegus* türlerinin kurutulmuş çiçek, dal uçları ve meyvelerden hazırlanan etil asetat ekstrelerinin, LDL oksidasyonu üzerindeki inhibitör etkileri incelenmiş ve inhibisyon kapasitesinin, ekstrelerin total polifenol ve proantosiyanidinler olduğu kadar tek başlarına

prosiyanidin B2 ve hiperosite de bağlı olduğu bulunmuştur. Yapılan deneyde flavonol tipi fenoliklerin, flavonoidlerin çoğundan daha yüksek LDL inhibisyonu inhibe edici etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (101).

Alıçtaki bileşenler glikoprotein fraksiyonunu etkileyebilir ve kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan, glikoprotein parçası da olan digoksin gibi ilaçlarla etkileşim halinde olabilir. Tankanov ve ark. (102) yapmış oldukları bu çalışmada Alman ilaç firması tarafından hazırlanan standardize *Crataegus* ekstresi olan WS 1442 ile digoksin arasındaki ilaç etkileşimi incelenmiştir. WS 1442, kardiyovasküler etkilerden sorumlu olabilecek flavonoidler dahil birkaç bileşikten oluşmaktadır. Flavonoid içeren doğal maddeleri değerlendiren son çalışmalarda, bunların glikoprotein aktivitesini azalttığı gözlenmiştir ve glikoprotein substratı olan ilaçlar üzerinde önemli etkileri olabileceği belirlenmiştir. Digoksin de glikoprotein substratı olan bir ilaçtır. Bu alışma 3 hafta boyunca *Crataegus* ekstresi ile birlikte digoksinin farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerinde belirgin istatistiksel bir fark olmadığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada çalışılan dozlarda her iki ilacın da güvenilir olduğu vurgulanmıştır (103). Başka bir çalışmada, WS 1442'nin kardiyoprotektif etkisi ratlar üzerinde çalışılmış, endotel nitrik oksit (NO) sentezini arttırdığı, lökosit elastazı inhibe ettiği ve antioksidant özelliklerinin kardiyoprotektif etkiye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (104).

Ratlarda yapılan diğer bir çalışmada alıç uygulamasının sol karıncıkla ilgili değeriklikleri düzenlediği, miyokardiyal anormallikleri ve erken safhalarda basınç artışlarıyla uyarılan kalp irileşmelerini önlediği tespit edilmiştir (105).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Düzeni ve Denekler: Çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nden temin edilen 28 adet 3-4 aylık, Sprague Dawley türü, erkek Rat deney hayvanı üzerinde gerçekleştirildi. Alıç ekstresi olarak, Solgar firmasının 520 mg Crataegus Oxyacantha içeren, Hawthorn Bery capsül isimli ürünü kullanıldı. Çalışmada kullanılan sarf malzemeleri, Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) kapsamında elde edildi.

Denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde her kafeste en fazla 7 adet Rat olacak şekilde yerleştirildi. Standart yemlere ve suya limitsiz olarak ulaşabilecekleri düzeneklerde beslendi. Oda ısısı 22 ± 0.5 °C' de sabit tutuldu.

Çalışma boyunca hiçbir denek kaybedilmemiş olup her grupta 7 adet rat kalbi çalışılmıştır. Biyokimyasal parametreler için her grupta 7 adet rat serumu çalışılmıştır.

Grup I : (Kontrol Grubu, n=7): Plasebo, standart beslenme uygulandı.

Grup II : (Doksorubisin Grubu, n=7): Standart beslenme uygulandı. 28. gün deneklere intraperitoneal enjeksiyon yöntemiyle 10 mg/kg tek doz doksorubisin uygulandı.

Grup III : (Alıç Grubu, n=7): Deneklere standart beslenme ile beraber her rat için 1 capsül (520 mg) Alıç ekstresi 35 gün süreyle verildi.

Grup IV : (Alıç + Doksorubisin Grubu, n=7): Deneklere standart beslenme ile beraber, her rat için 1 capsül (520 mg) Alıç ekstresi 35 gün süreyle verildi. 28. gün intraperitoneal enjeksiyon yöntemiyle 10 mg/kg tek doz doksorubisin uygulandı.

Bütün denekler 35 gün süreyle takip edildi. 35. gün Ratlar dekapite edildi.

Spesmenlerin Elde Edilmesi ve Hazırlanması: Spesmenlerin hazırlanması ve değerlendirilmesi, Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Ana Bilim Dalı'nda yapıldı. Ratlar dekapite edildikten sonra çıkarılan kalp dokusu tartıldıktan sonra %10'luk formaldehit içerisine konuldu. Fixasyondan sonra kalp apexten tabana kadar 1 cm aralıklarla transvers olarak kesildi. Alınan kesitler parafine gömüldükten sonra 3-4 µm kalınlığında hazırlanan kesitler hematoksilin eozin ve masson trichrome ile boyanarak değerlendirildi.

Histopatolojik Değerlendirme: Hematoksilen eozin ile boyanan kesitlerde miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi varlığı değerlendirildi. Masson trichrome ile boyanan kesitlerde fibrozis değerlendirildi. Histopatolojik olarak miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi ve fibrozis 0: Yok, +1: Hafif, +2: Orta, +3: Şiddetli olarak derecelendirildi (Tablo 6).

Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi: Ratların dekapitasyonu esnasında düz tüpe 5 cc kan alındı. Kanlar 10 dakika bekletilip pıhtılaştıktan sonra 5000 devirde 3 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum, ependorfa alınarak çalışılacağı güne kadar -20 °C derecede saklandı. Serum örnekleri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında incelendi. OLUMPUS 2700 (Japan) marka otoanalizör ile Creatinin Kinaz (CK), CK-MB ve glukoz değerleri çalışıldı. İmmulite 2000 (USA) marka cihaz ile NT-pro BNP değeri incelendi.

İstatistiksel Değerlendirme: İstatistiksel inceleme SPSS 12.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova testi ve parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Dağılım normalliği Kormogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği sergilemeyen parametrelere istatistiksel analizler öncesi logaritmik dönüşümler uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

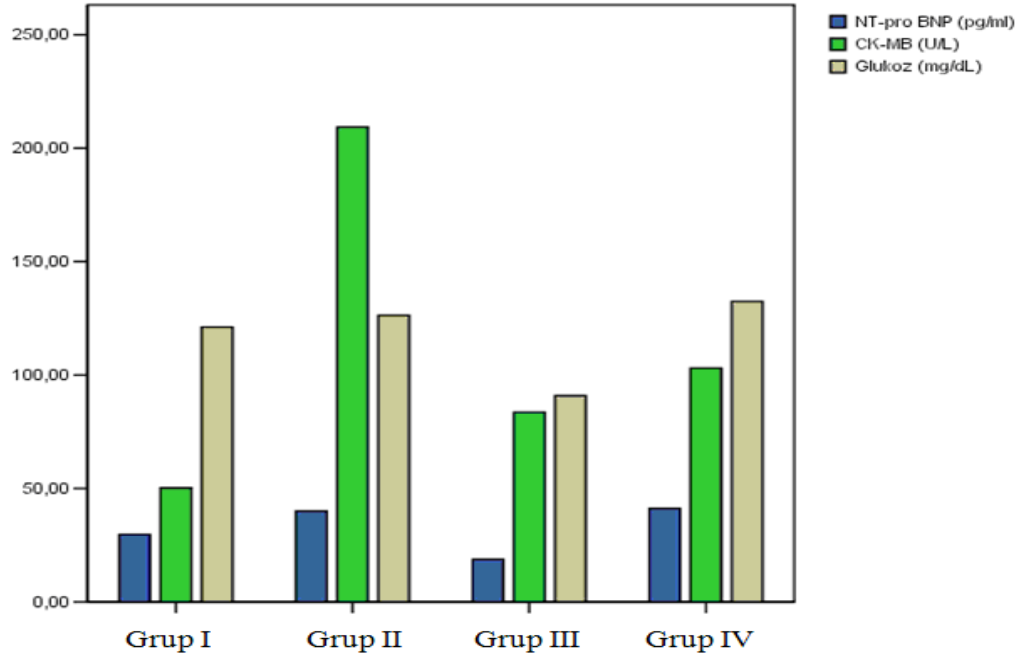
3.1. Çalışma Gruplarında Serum Biyokimyasal Değerlendirme:

Bakılan NT-pro BNP düzeyleri açısından, Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte Grup II'de serum düzeyleri yüksek bulundu (p:0,477). Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,028). Grup I ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p:0,948). Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,020) . Grup II ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p:0,472) (Şekil 3, Tablo 4,5).

Creatin Kinaz düzeyleri açısından bakıldığında, Grup I ve Grup II arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,002). Grup I ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p:0,748, p:0,063). Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te CK düzeylerinin daha düşük olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,002, p:0,002) . Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p:0,180) (Tablo 4,5).

Bakılan CK-MB düzeyleri açısından, Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II, Grup III ve Grup IV'te CK-MB düzeyinin daha düşük olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,002, p:0,040 ve p:0,002). Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te CK-MB düzeylerinin daha düşük olduğu izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0,002, p:0,002). Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p:0,073) (Şekil 3, Tablo 4, 5).

Glukoz düzeyleri açısından bakıldığında, Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,002). Grup II ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,002). Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,004). Diğer grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (Şekil 3, Tablo 4, 5).



Şekil 3. Biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 4. Grupların biyokimyasal verileri

	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)	Grup IV (n=7)
NT-proBNP(pg/ml)	29,6±13,6	40±22,8	18,75±2	41,2±41,4
CK (U/L)	524,5±115,1	2149,4±424,9	547,5±225,1	381,1±252
CK-MB (U/L)	50,2±5,4	209,2±42,6	83,5±31,7	103±7,4
Glukoz (mg/dL)	121,1±9,3	126,2±12,6	90,8±12,3	132,4±19,4

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. **NT-pro BNP** : Beyin (B Tipi) Natriüretik Peptid öncü hormonunun (pro BNP) N- Terminal Fragmanı, **CK** : Kreatin Kinaz, **CK-MB** : Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band

Tablo 5. Biyokimyasal parametrelerin grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak p değeri

	NT-pro BNP	CK	CK-MB	Glukoz
	p değeri	p değeri	p değeri	p değeri
GrupI-GrupII	0,477	0,002	0,002	0,225
GrupI-GrupIII	0,028	0,748	0,040	0,002
GrupI-GrupIV	0,948	0,063	0,002	0,250
GrupII-GrupIII	0,020	0,002	0,002	0,002
GrupII-GrupIV	0,472	0,002	0,002	0,482
GrupIII-GrupIV	0,087	0,180	0,073	0,004

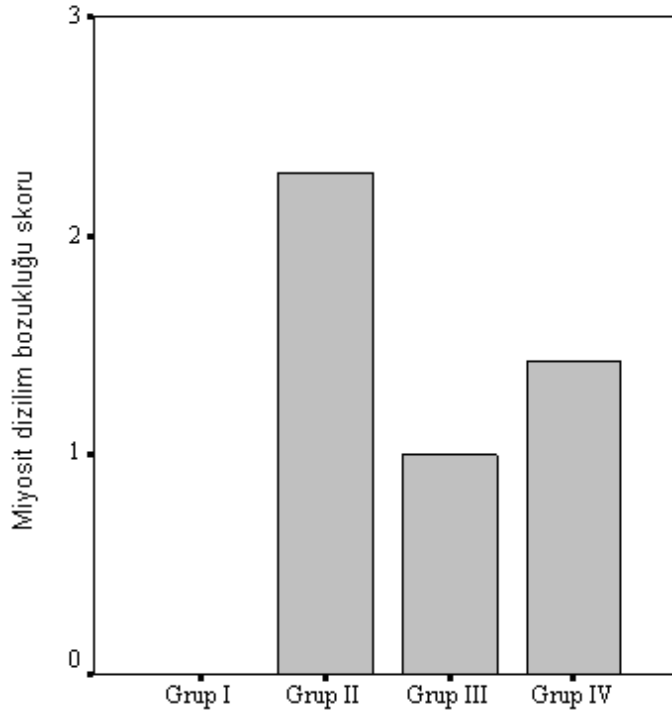
3.2. Histopatolojik Değerlendirme:

Histopatolojik değişikliklerin şiddet derecelendirilmesi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Histopatolojik Derecelendirme Skoru

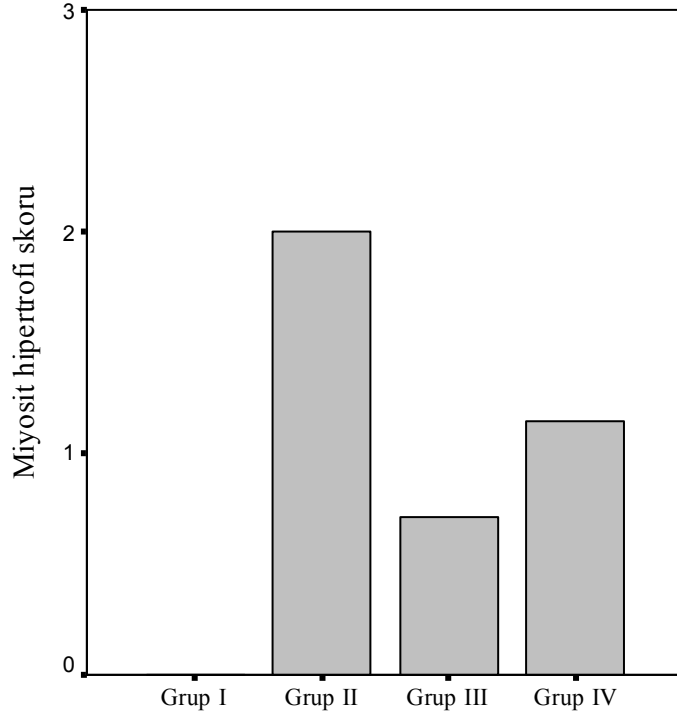
Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Hafif
+2	Orta
+3	Şiddetli

Miyosit Dizilim Bozukluğu açısından yapılan değerlendirmede, Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II, Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0,003, p:0,003, p:0,018). Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte Grup III ve Grup IV'te daha az ölçüde miyosit dizilim bozukluğu izlendi (p:0,099, p:0,059). Grup III ve Grup IV arasında anlamlı fark izlenmedi (p:0,348) (Şekil 4,7-10, Tablo 7).



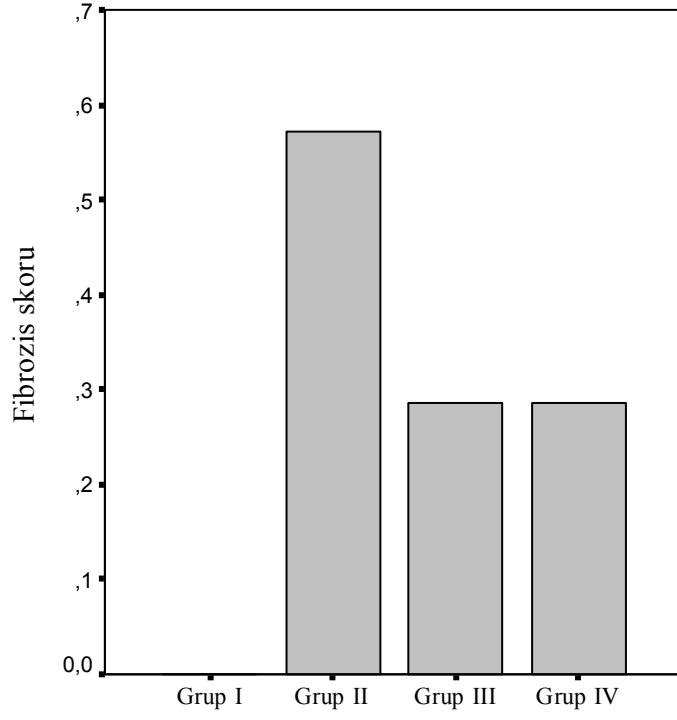
Şekil 4. Gruplar arası miyosit dizilim bozukluğunun karşılaştırılması

Miyosit Hipertrofisi açısından yapılan değerlendirmede, Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p:0,003$, $p:0,020$). Grup I ve Grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p:0,061$). Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte Grup III ve Grup IV'te daha az ölçüde miyosit hipertrofisi izlendi ($p:0,102$, $p:0,261$). Grup III ve Grup IV arasında anlamlı fark izlenmedi ($p:0,497$)(Şekil 5,7-10, Tablo 7).



Şekil 5. Gruplar arası miyosit hipertrofinin karşılaştırılması

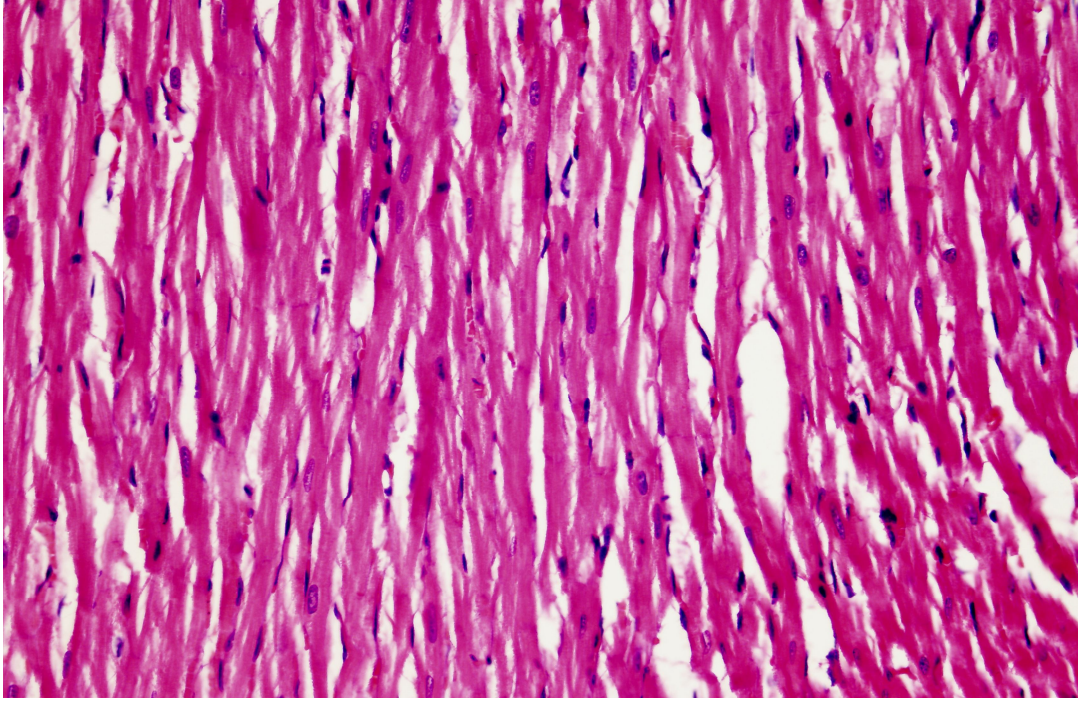
Fibrozis açısından yapılan değerlendirmede, Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p:0,018$). Grup I ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p:0,127$, $p:0,127$). Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte Grup III ve Grup IV'te daha az ölçüde fibrozis izlendi ($p:0,280$, $p:0,280$). Grup III ve Grup IV arasında anlamlı fark izlenmedi ($p:1,000$) (Şekil 6-11, Tablo 7).



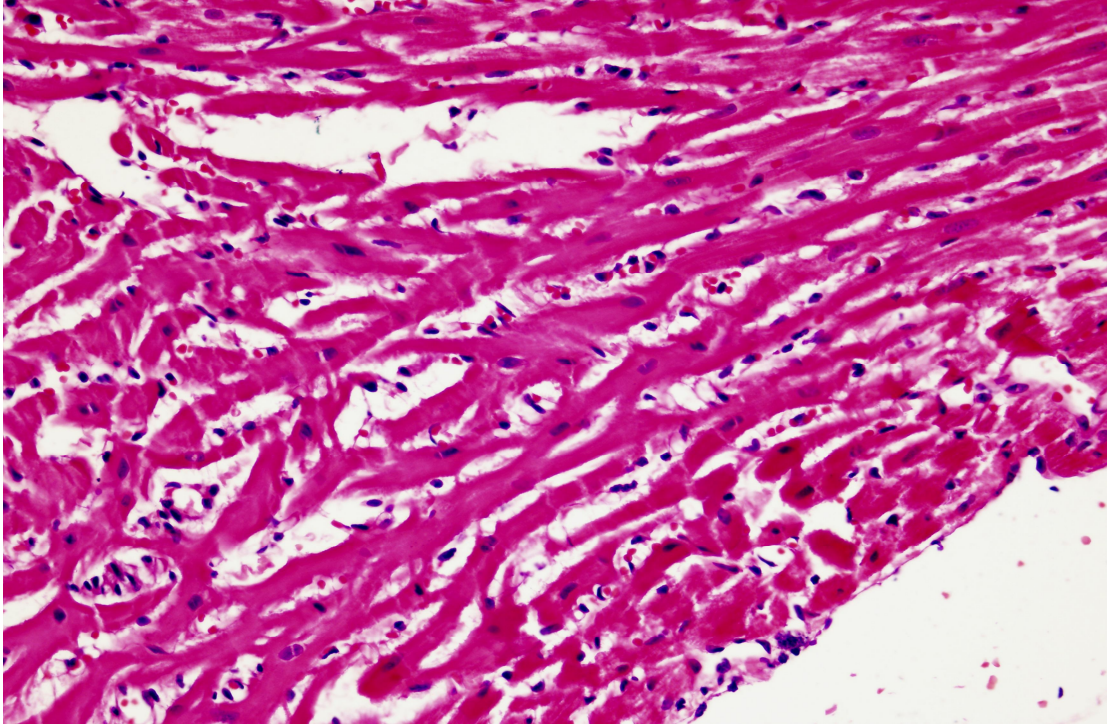
Şekil 6. Gruplar arası fibrozis derecelerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Gruplar arası histopatolojik değerlendirme p değerleri

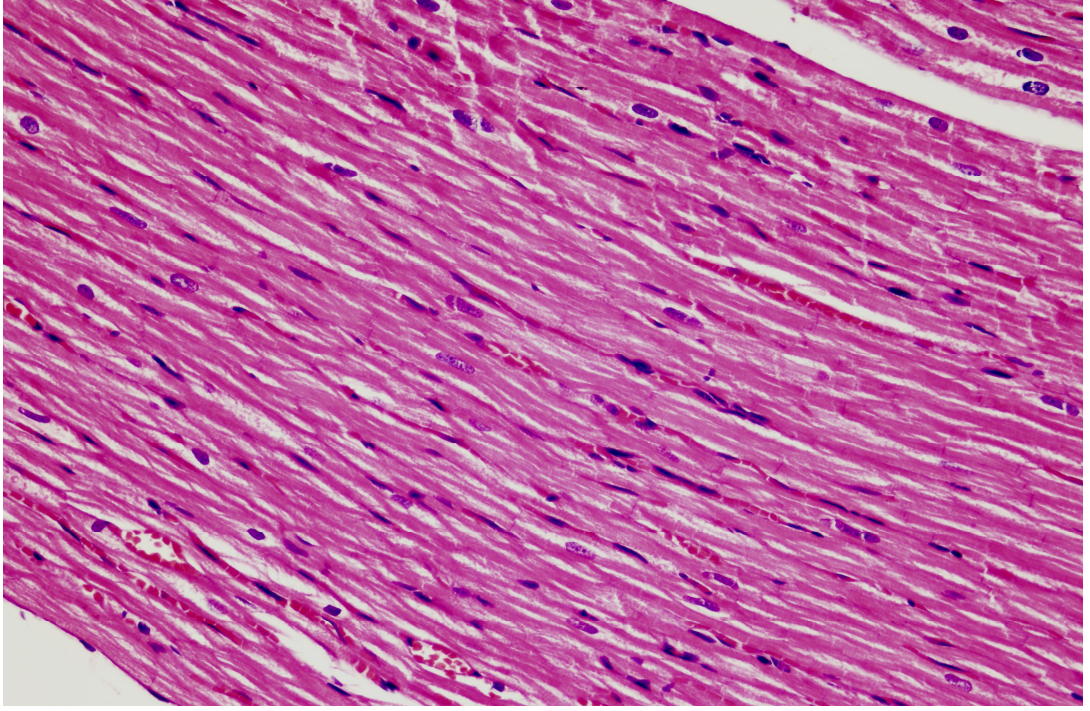
	Miyosit Dizilim Bozukluğu p değeri	Miyosit Hipertrofisi p değeri	Fibrozis p değeri
GrupI-GrupII	0,003	0,003	0,018
GrupI-GrupIII	0,005	0,061	0,127
GrupI-GrupIV	0,001	0,020	0,127
GrupII-GrupIII	0,099	0,102	0,280
GrupII-GrupIV	0,059	0,261	0,280
GrupIII-GrupIV	0,348	0,497	1,000



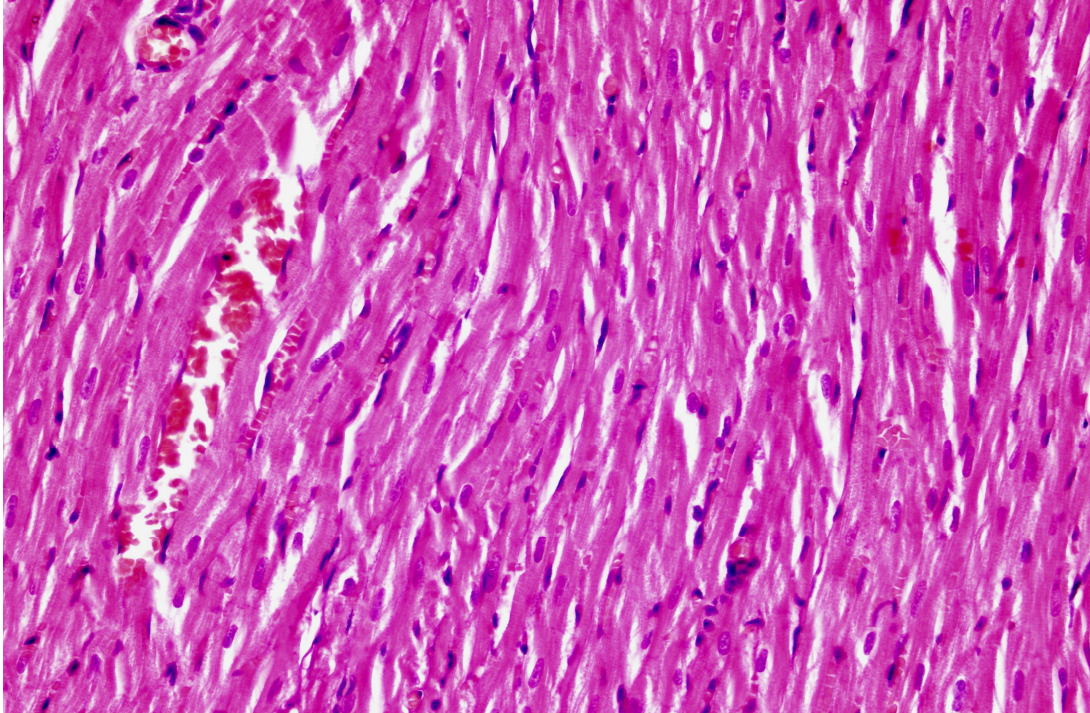
Şekil 7. Grup I'de görülen normal miyosit dizilimi (HE x 400)



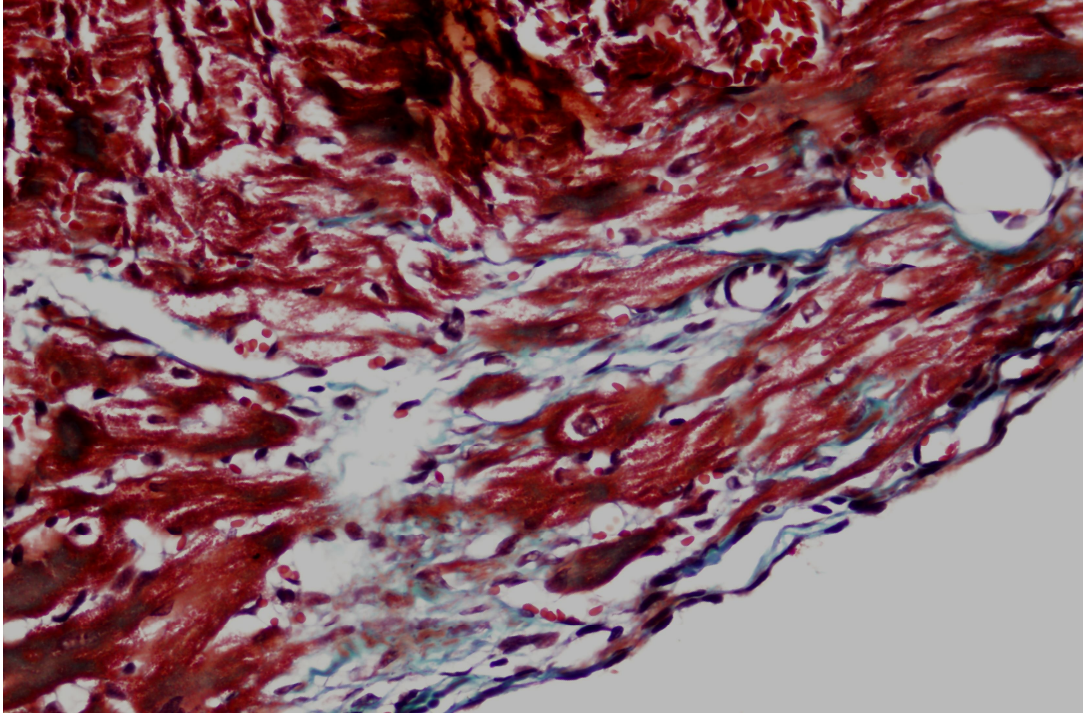
Şekil 8. Grup II'de görülen şiddetli miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi (HE x 400)



Şekil 9. Grup III'te görülen hafif miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi (HE x 400)



Şekil 10. Grup IV'te görülen orta düzeyde miyosit dizilim bozukluğu ve hipertrofisi (HE x 400)



Şekil 11. Grup II’de görülen hafif düzeyde fibrozis (Masson Trichrom x 400)

4. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunun sonucu olan kronik KY, morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebeplerinden biridir. KAH ve hipertansif kardiyovasküler hastalıkların mortalitelerinde progressif azalmaya karşın, KY insidans ve prevalansı yaşlanmayla orantılı olarak artmaktadır. KY prevalansının artmasının başlıca sebepleri; yaşlı nüfusun artması, kardiyovasküler hastalıklarda tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi sayesinde yaşam süresinin uzamasıdır. Erişkin popülasyonda %2 oranında görülen KY, 65 yaşın üzerindeki popülasyonda % 6-10 oranında görülmektedir (2). Kalp yetersizliğine bağlı başvuru yaşı ve ölüm yaşı yükselmektedir, bu da antihipertansifler gibi birincil veya MI sonrası ikincil koruma yöntemlerinin KY gelişimini geciktirdiğini göstermektedir (3). KY, yaşlı popülasyonda artış gösterirken önemli sağlık harcamalarını da beraberinde getirmektedir.

Kalp yetmezliği halen tam olarak anlaşılamayan karmaşık bir sendromdur. Akut MU veya KMP başlangıcı gibi bir dizi olay ile başlar ve adaptasyon süreci ile devam eder. Başlangıçta sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun nörohormonların ve sitokinlerin salınımı ile dengelenme çabaları zaman içinde maladaptif bir duruma gelerek sol ventrikülün yeniden biçimlenmesine ve sistemik vasküler direnç artışına katkıda bulunarak KY'nin kötüleşmesine neden olur.

Sitokinler miyositler üzerinde hipertrofi, apoptozis, ekstraselüler matrikste bozulma, fetal gen ekspresyonunda artış ve inotropik fonksiyonlarda bozulma gibi etkilere yol açar (106). Ayrıca sitokinler muhtemelen G proteinleri üzerinden KY'de adrenerjik yanıtın bozulmasında rol oynarlar.

Kalp yetmezliği tedavisinin başlıca dayanağı kanıtlanmış ve semptomatik hastalığın tedavisidir. Bizim toplumumuzda KY'nin halk sağlığı üzerine etkisi, etkin birincil ve ikincil korunma stratejilerinin benimsenip uygulanmasına dek devam edecektir. En son KY klavuzları, KY açısından risk altında olan hastaları (American College of Cardiology [ACC], evre A) önleyici tedavi için en öncelikli grup olarak tanımlamaktadır. İleri KY olan hastalar, ACC evre D, tüm KY nüfusunun neredeyse %10'unu oluşturmakta, en yüksek kısa dönem mortaliteye sahip olmakta ve sağlığa ayrılan kaynakların en büyük yüzdesini tüketmektedir (107). Hızla artmakta olan KY prevalansı, kardiyovasküler tıp alanında KY'nin en önemli halk sağlığı sorunu

olduğunu açıkça göstermektedir (108). Dolayısı ile de önleyici hekimlik ve tedavi, KY hastalarında en önemli ve en temel yaklaşım olarak önemini korumaktadır. Bizim çalışmamızda da birçok antioksidan, antienflamatuar, antiaterosklerotik, antihiperlipidemik ve antiaritmik özelliği olduğu idda edilen Alıç'ın, KY'de primer korumada ve sekonder korumadaki önemini desteklemiştir.

Kanser tedavisinde kullanılmakta olan antrasiklin grubu (doksorubisin) ilaçların önemli bir yan etkisi, oluşturdukları kardiyotoksisite sonucu gelişen KY'dir. Görülen bu yan etki, doksorubisinin kanser tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır. Doksorubisine bağlı olarak gelişen miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun, protein sentezinde nükleik asit sentezi inhibisyonu, vasoaktif aminlerin salınımı, adrenerjik fonksiyonda değişiklik, mitokondri fonksiyonlarında bozulma, lizozomal değişiklikler, sarkolemmal Ca²⁺ taşınmasında değişiklikler, kalsiyum düzeylerinde artış, membran-bağımlı enzimler, miyokardiyal elektrolit dengesinin bozulması, oksijen radikallerinin membran lipidlerine verdiği hasar, hiperlipidemi ve kalbe özgü transkripsiyonel olayların değişimi gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleştiği ileri sürülmektedir (55, 56). Doksorubisin ile yapılan deneysel çalışmalarda, kalp dokusunda miyokard dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi ve fibrozis sonucu KY'ne neden olduğu gösterilmiştir (54). Doksorubisin kullanımı sonucu veya herhangi bir etyolojiye bağlı gelişen KY'nin gelişimini engellemek amacıyla alıcın kullanılabilceğini çalışmamız desteklemektedir. Deneysel araştırmamızda, doksorubisin sonucu KY gelişen ratlarda alıç kullanılan grupta KY şiddetinde belirgin azalma vardı. Alıç almayan grupta ise doksorubisin sonucu hem biyokimyasal hem de histopatolojik olarak miyokard yıkımı çok daha belirgindi.

Kardiyomyopati ve KKY gibi istenmeyen etkiler nedeniyle doksorubisin gibi çok etkili bir antikanser ilacın kullanımı büyük ölçüde sınırlanmaktadır. KMP gelişme riski kümülatif doz (550 mg/m² vücut yüzey alanı) aşıldığında oluşmaktadır. Antitümoral tedavide koruma stratejisi için araştırmaların başarısı oldukça önem taşımaktadır. İdeal olarak, kemoterapide hedef, kanser hücrelerinde en etkin tedavi ile birlikte normal dokuların korunmasını içermelidir (53). Dolayısıyla bizim deneysel modelimizde sadece doksorubisin alan grubun kalp dokusu, doksorubisin ve alıç beraber alan grubun kalp dokusuna oranla çok belirgin olarak hasarlanmıştır. Yani sadece doksorubisin alan ratların kalbinde miyosit hipertrofisi ve fibrozis daha

belirgin iken, miyosit dizilimi daha kötüydü (Şekil 7, 8, 9, 10). Dolayısıyla bu deneysel modelimiz alıcın, kardiyotoksisite oluşumunu geciktirdiğini veya hasarın daha sınırlı kalmasını sağlayarak önleyebileceğini desteklemektedir.

Alıç meyveleri, çiçekleri ve yapraklarında genel olarak klorojenik asit, pentasiklik triterpenoid asitler, aromatik aminler, fenolik asitler, kuersetin, hiperosit, viteksin ve viteksin 4-ramnosit, luteolin, luteolin-3-7 diglukosid, flavon glikosidaz, apigenin, apigenin-7-O-glikosid ve rutin gibi %1-2 oranında flavonoid ve karışımlarını içerdiği belirlenmiştir (63). Alıç, kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan bir bitkidir. Kalp hastalıklarındaki bu başarısı bileşiminde bulunan flavonoidler sayesinde olduğu belirlenmiştir (102). Alıcın flavonoid komplekslerinin kardiyak etkiden sorumlu olduğu, kalbin oksijen kullanımını arttırarak metabolizma enzimlerine yardım ettiği, damarları genişleterek kalbin yükünü azalttığı, rahatlama sağladığı ve kan basıncını düşürdüğü kanıtlanmıştır (74-76). Yapılan çalışmalarda kuersetin, rutin ve bazı kateşin, epikateşin gibi bazı flavonollerin zayıf kalbi kuvvetlendirme ve nabzı normalleştirme özelliğine sahip olduğu belirlenmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada alıç uygulamasının sol karıncıkla ilgili değişiklikleri düzenlediği, miyokardiyal anormallikleri ve erken safhalarda basınç artışlarıyla uyarılan kalp irileşmelerini önlediği tespit edilmiştir (105). Dolayısıyla alıç içerisinde bol miktarda bulunan flavonoid komplekslerinin ve kuersetinin, doksorubisinin yaptığı kardiyotoksik etkilerinden koruyucu özelliğini deneysel modelimizde de göstermiş olduk. Ayrıca herhangi bir etyopatogeneze sekonder veya idiyomatik gelişen KMP'lerin mortalite ve morbiditelerinde koruyucu etkilerinin olabileceği ve KMP gelişme riski olan olgularda da miyosit koruyucu özelliklerinin olabileceğini çalışmamız desteklemektedir.

Rietbrock ve ark. (96) NYHA Sınıf II KY olan 88 hastaya; standardize edilmiş taze *Crataegus* meyvesi ekstraktı uygulanmış ve bu hastalarda yaşam kalitesi ve egzersiz toleransında artış görüldüğü bildirilmiştir. Degenring ve ark. (97) yaptıkları randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; taze *Crataegus* meyvelerinin standardize edilmiş ekstresi, NYHA II. sınıf KY olan hastaların tedavisinde kullanılmıştır. Etkinliğin değerlendirilmesindeki birincil değişken, bisiklet egzersizi testiyle ölçülen egzersiz toleransındaki değişim olmuştur. İkincil değişkenler kan basıncı atım hızı çarpımı ve öznel kardiyak semptomlardır. Etkinliğin genel

değerlendirilmesi son kontrolde hasta ve uyarıcı hekim tarafından yapılmıştır. Bisiklet ergonometresindeki belirgin gelişme, NYHA II. sınıf kalp yetmezliği olan hastaların, *Crataegus* meyve ekstresiyle uzun süreli tedaviden yarar sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (97). Bizim deneysel KY modelimizde alıcın, ratların kalbindeki miyosit dizilimi, hipertrofisi ve fibrozis üzerine yaptığı belirgin olumlu etkide klinik çalışmalardaki olumlu gelişmelerin deneysel olarak histopatolojik ve biyokimyasal veriler ışığında doğrulamakta ve desteklemektedir.

Çalışma sonucunda bakılan serum NT-pro BNP, CK, CK-MB ve glukoz düzeyleri açısından yapılan değerlendirmede, Grup II'de NT-pro BNP, CK ve CK-MB düzeyleri Grup I'e göre yüksek saptandı. Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te NT-pro BNP, CK ve CK-MB düzeyleri düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Grup III ve Grup IV arasında glukoz istatistiksel olarak anlamlı fark görülmekle beraber bakılan diğer parametreler açısından anlamlı fark izlenmedi. Doksorubisin kardiyak ve metabolik olumsuz etkileri biyokimyasal belirgin olarak göstermiştir. Alıcın ise deneysel modelimizde ratlarda glukoz üzerine belirgin olumlu etkileri görülmüştür. Ayrıca KMP gelişen ratlarda alıcın olumlu etkisini biyokimyasal olarak da deneysel modelimizde göstermiş olduk.

Yapılan histopatolojik değerlendirme sonucunda, Grup I ile karşılaştırıldığında Grup II'de miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi, fibrozis daha yüksek derecede saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Grup I ile karşılaştırıldığında Grup III'te miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi, fibrozis yüksek derecede saptanırken, istatistiksel olarak miyosit dizilim bozukluğu açısından anlamlı fark izlendi ancak miyosit hipertrofisi ve fibrozis açısından anlamlı fark izlenmedi. Grup II ile karşılaştırıldığında Grup III ve Grup IV'te miyosit dizilim bozukluğu, miyosit hipertrofisi, fibrozis daha az derecede izlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Grup III ve Grup IV arasında bakılan histopatolojik parametreler açısından fibroziste fark bulunmaz iken, miyosit dizilim bozukluğu ve miyosit hipertrofisi açısından fark vardı. Dolayısıyla da alıcın, deneysel KY modelimizde olumlu etkileri olduğunu gösterdik.

Sonuç olarak; Alıç, doksorubisinin oluşturduğu kardiyotoksisitenin önlenmesi üzerine histopatolojik ve biyokimyasal olarak olumlu etkilerinin olduğunu gösterdik. Bu sebeple çalışmamız kardiyotoksisitenin ve KY'nin önlenmesinde olumlu

etkilerinin olduğunu ve yapılacak randomize klinik araştırmalara katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

Ayrıca elde edilen başka bir sonuç: Alıç grubunda, düşük derecede de olsa miyokardiyal hasarın izlenmiş olmasıdır. Alıcın kardiyovasküler hastalıklarda paramedikal tedavi amaçlı kullanılıyor olması dikkate alındığında, ulaşılan bu sonucun önemli olduğu düşünölmüştür. Ama bu sonuca ulaşmak için, insanlar üzerindeki etkisinin de benzer olduğunun gösterilmesi gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Rodeheffer RJ, Miller WL, Burnett JE. Pathophysiology of circulatory failure. *Mayo Clin Prac of Cardio* 1997; 12: 550-568.
2. Linné AB, Liedholm H, Israelsson B. Effects of systematic education on heart failure patients knowledge after 6 months: a randomised, controlled trial. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 219-227.
3. Flather M, Yusuf S, Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1575-1581.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
5. Fonarow GC. Heart failure: recent advances in prevention and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2000; 1: 25-54.
6. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229-241.
7. Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and etiology of congestive heart failure in older adults. *J Am Geriatrics Society* 1997; 45: 968-974.
8. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features aetiology of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 53-59.
9. Dickstein K, Kjeksus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
10. Teerlink JR, Goldhaber SZ, Pfeffer MA. An overview of contemporary etiologies of congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 1852-1853.

11. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-1865.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Nejm* 1999; 341: 709-717.
13. Braunwald E. Clinical aspects of heart failure. Braunwald E (editor) *High-output Failure; Pulmonary Edema in Heart Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 534-561.
14. Feldman AM, Li YY, McTieman CF. Matrix metalloproteinases in pathophysiology and treatment of heart failure. *Lancet* 2001; 357: 654-655.
15. Hurst JW. Diagnosis and management of heart failure. Hurst JW (editor). *The Heart*. 10th ed. International Edition McGraw Hill, 2001: 687-725.
16. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1231-1265.
17. LeJemtel TH, Sonnenblick EH, Frishman WH. Diagnosis and management of heart failure. *Hurst's The Heart* 9th ed. McGraw-Hill, 1998: 745-781.
18. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P. The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of european society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
19. Deedwania PC, Carbajal EV. Congestive Heart Failure. Crawford MH (editor). *Current Diagnosis and Treat in Cardio*, 1995: 140-162.
20. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiolgy Advenced Heart Failure. *Am Heart J* 1998; 135: 216-30.
21. Heart Failure Society of America (HFSA) practice guidelines. HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction-pharmacological approaches. *J Card Fail* 1999; 5: 357-382.

22. Chacko KA. AHA medical/scientific statement: 1994 revisions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart. *Circulation* 1994; 90: 644-645.
23. Edmonds PM, Rogers A, Addington-Hall JM, McCoy A, Coats AJ, Gibbs JS. Patient descriptions of breathlessness in heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 98: 61-66.
24. Lipkin DP, Canepa-Anson R, Stephens MR, Poole-Wilson PA. Factors determining symptoms in heart failure: comparison of fast and slow exercise tests. *Br Heart J* 1986; 55: 439-445.
25. Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-386.
26. Myers J, Salleh A, Buchanan N, Smith D, Neutel J, Bowes E, Froelicher VF. Ventilatory mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 124: 7-10.
27. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.
28. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435 -1440.
29. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
30. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.

31. Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, Weber KT. Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during upright bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1983; 68: 425-432.
32. Lejemtel TH, Sonnenblick EH. Should the failing heart be stimulated? *N Engl J Med* 1984; 310: 1384-1385.
33. Chati Z, Zannad F, Jeandel C, Lherbier B, Escanye J-M, Robert J, Aliot E. Physical deconditioning may be a mechanism for the skeletal muscle energy phosphate metabolism abnormalities in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996; 131: 560-566.
34. Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA. Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 140-145.
35. Stevenson LW. The limited availability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
36. Rihal CS, Davis KB, Kennedy JW, Gersh BJ. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 75: 220-223.
37. Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS. Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 460-464.
38. Wheeldon NM, MacDonald TM, Flucker CJ, McKendrick AD, McDevitt DG, Struthers AD. Investigation of putative cardiac beta 3-adrenoceptors in man. *Q J Med* 1993; 86: 255.
39. Khan MG (editor). Heart failure. *Heart Disease Diagnosis and Therapy*, Williams and Wilkins, 1996; 187-230.

40. Türker A, Kayaalp O. Kanser kemoterapisinin esasları ve antineoplastik ilaçlar. Kayaalp O (editor). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş, 2002: 380-415.
41. Chabner BA, Ryan DP, Paz-Ares L, Garcia-Carbonero R, Calabresi P. Chemotherapy of Neoplastic Diseases. Hardman JG, Limbird LE, Goodman LS, Gilman A (editors). Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed, McGraw-Hill 2001: 1426-1428.
42. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 727-741.
43. Li T, Danelisen I, Bello-Klein A, Singal PK. Effects of probucol on changes of antioxidant enzymes in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 523-530.
44. Van Acker FA, Hulshof JW, Haenen GR, Menge WM, van der Vijgh WJ, Bast A. New synthetic flavonoids as potent protectors against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 31-37.
45. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57: 727-741.
46. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000; 102: 2105-2110.
47. Sayed-Ahmed MM, Salman TM, Gaballah HE, Abou El-Naga SA, Nicolai R, Calvani M. Propionyl-L-carnitine as protector against adriamycin-induced cardiomyopathy. *Pharmacol Res* 2001; 43: 513-520.
48. Gorelik J, Vodyanoy I, Shevchuk AI, Diakonov IA, Lab MJ, Korchev YE. Esmolol is antiarrhythmic in doxorubicin-induced arrhythmia in cultured cardiomyocytes - determination by novel rapid cardiomyocyte assay. *FEBS Lett* 2003; 548: 74-78.

49. Shneyvays V, Mamedova L, Zinman T, Jacobson K, Shainberg A. Activation of A(3)adenosine receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1249-1261.
50. Wang S. Electrocardiogram analysis of adriamycin cardiotoxicity in 160 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1991; 13: 71-73.
51. Raabe NK, Storstein L. Cardiac arrhythmias in patients with small cell lung cancer and cardiac disease before, during and after doxorubicin administration: An evaluation of acute cardiotoxicity by continuous 24-hour Holter monitoring. *Acta Oncol* 1991; 30: 843-846.
52. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. ProbucoI protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995; 9: 10-15.
53. Yagmurca M, Fadilloğlu E, Erdogan H, Uçar M, Sögüt S, Irmak MK. Erdosteine prevents doxorubicin – induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacol Res* 2003; 48: 377-382.
54. Matsui H, Morishima I, Numaguchi Y, Toki Y, Okumura K, Hayakawa T. Protective effects of carvedilol against doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats. *Life Sci* 1996; 65: 1265-1274.
55. You JS, Huang HF, Chang YL, Lee YS. Sheng-Mai-San reduces adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Am J Chin Med* 2006; 34: 295-305.
56. Kwiecién I, Michalska M, Wlodek L. The selective effect of cystathionine on doxorubicin hepatotoxicity in tumor-bearing mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 550: 39-46.
57. Verma SK, Jain V, Verma D, Khamesra R. *Crataegus oxyacantha*-A Cardioprotective Herb. *J H Med and Toxic* 2007; 1: 65-71.
58. Murray M. Hawthorn. *The Healing Power of Herbs*, Prima Publishing, 1995: 203- 209.

59. Miller AL. Botanical influences on cardiovascular disease. *Alternative Med Rev* 1998; 3: 422-431.
60. Özcan M, Haciseferogulları H, Marakoglu T, Arslan, D. Hawthorn (*Crataegus* spp.) fruit: some physical and chemical properties. *Journal of Food Engineering* 2005; 69: 409- 415.
61. Atoui AK, Mansouri A, Boskou G, Kefalas P. Tea and herbal infusions: their antioxidant activity and phenolic profile. *Food Chemistry* 2005; 89: 27-36.
62. Huang D, Ou B, Prior RL. The chemistry behind antioxidant capacity assays, reviews. *Journal of Agricultural Food Chem* 2005; 53: 1841-1856.
63. Skerget M, Kotnik P, Hadolin M, Hras AR, Simoncic M, Knez Z. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chem* 2005; 89: 191-198.
64. Mathew S. Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various in vitro models. *Food Chem* 2006; 94: 520-528.
65. Parejo I, Viladomat, F, Bastida J, Rossas-Romero A, Flerlage N, Burillo J, Codina C. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled Mediterranean herbs and aromatic plants. *J of Agricultural and Food Chem* 2002; 50: 6882-6890.
66. Serteser, A. Gök, V. Doğal Antioksidanların Biyoyararlılığı. Ankara, 3. Gıda Mühendisliği Kongresi Özet Kitabı, 2003: 83-98.
67. Roginsky V, Lissi, EA. Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chem* 2005; 92: 235-254.
68. Escarpa A. González MC. Total extractable phenolic chromatographic index: an overview of the phenolic class contents from different sources of foods. *Eur Food Res Technol* 2001; 212: 439-444.

69. Naczki M, Shahidi FC. Extraction and analysis of phenolics in food. *Journal of Chromatography A* 2004; 1054: 95-111.
70. Karademir ES. Bazı Polifenolik Bileşiklerin Antioksidant Aktivitelerinin Tayini. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2005: 71-72.
71. Çimen M. Flavonoidler ve Antioksidant Özellikleri. *T Klin Tıp Bilimleri* 1999; 19: 296-304.
72. Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Jimenez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition* 2004; 79: 727-747.
73. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem* 2006; 99: 191-203.
74. Middleton E. The flavonoids. *Trends in Pharmaceut. Sci* 1984; 5: 335-8.
75. Cook NC, Samman S. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardio protective effects, and dietary sources. *J Nutr Biochem* 1996; 7: 66-76
76. Pocorny J, Yanishlieva N, Gordon M. Antioxidants in Food Practical Applications. Woodhead Publishing, Chapter 2001; 5: 1-14.
77. Chowdhury AR, Sharma S, Mandal S, Goswami A, Mukhopadhy YS, Majumder H. Luteolin, an emerging anti-cancer flavonoid, poisons eukaryotic DNA topoisomerase biochem. *Biochem J* 2002; 366: 653-661.
78. Mares-Perlman JA, Millen AE, Ficek TL, Hankinson SE. The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. *J Nutr* 2007; 132: 518-524.
79. Boots AW. Health Effects of Quercetin: From Mechanism to Nutraceutical. Doctoral Thesis, Maastricht: Universitaire Pers Maastricht 2006.

80. Woude W. Mechanism of Toxic Action of Flavonoid Quercetin and Its Phase II Metabolites, Doctoral Thesis, Maastricht: Universitaire Pers Maastricht 2006.
81. Stoner GD, Morse MA. Isothiocyanates and plant polyphenols as inhibitors of lung and esophageal cancer. *Cancer Lett* 1997; 114:113-119.
82. Miller AL. Botanical influences on cardiovascular disease. *Alternative Med Rev* 1998; 3: 422-431.
83. Collins AR. Antioxidant intervention as a route to cancer prevention. *Eur J of Canc* 2005; 41: 1923–1930.
84. Doyuran YD. Enoant ve sağlık üzerine etkileri. *Gıda Tek Elekt Der* 2007; 1: 65-70.
85. Lakhanpal P, Rai DK. Role of cardiovascular diseases. *Int J Med Update* 2008; 3: 31-49.
86. Low TL. Hawthorn. *Phytomed* 2007: 103-104.
87. Gökalp Y, Nas S, Certel M. *Biyokimya-I-Temel Yapılar ve Kavramlar*. Denizli Mühendislik Matbaası, Pamukkale Üniversitesi Yayınları, 2002: 334-335.
88. Shanthi S, Parasakthy K, Deepalakshmi PD, Niranjali DS. Protective effect of tincture of *Crataegus* on oxidative stress in experimental atherosclerosis in rats. *J Clin Biochem Nutr* 1996; 20: 211-223.
89. Shanthi S, Parsakthy K, Deepalakshmi PD, Deveraj SN. Hypolipidemic activity of tincture of *Crataegus* in rats. *Indian J Biochem Biophys* 1994; 31: 143-146.
90. Jayalakshmi R, Niranjali Devaraj S. Cardioprotective effect of tincture of *Crataegus* on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 921-926.
91. Jayalakshmi R, Thirupurasundari CJ, Niranjali DS. Pretreatment with alcoholic extract of *crataegus oxycantha* (AEC) activates mitochondrial protection during

isoproterenol – induced myocardial infarction in rats. *Molecular and Cellular Biochem* 2005; 292: 59 – 67.

92. Al Makdassi S, Sweidan H, Dietz K, Jacop R. Protective effect of *Crataegus oxyacantha* against reperfusion arrhythmias after global no-flow ischemia in the rat heart. *Basic Res. Cardiol* 1999; 94: 71-77.
93. Schussler M, Hölzl J, Fricke W. Myocardial effects of flavonoids from *crataegus* species. *Arzneim Forsch Drug Res* 1995; 45: 842-845.
94. Nasa Y, Hashizume H, Hoque AN, Abiko Y. Protective effect of *Crataegus* extract on the cardiac mechanical dysfunction in isolated perfused working rat heart. *Arzneimittelforschung* 1993; 43: 945-949.
95. Rajendran S, Deepalakshmi PD, Parasakthy K, Deveraj SN. Effect of tincture of *crataegus* on the LDL-receptor activity of hepatic plasma membrane of rats fed an atherogenic diet. *Atherosclerosis* 1996; 123: 235-241.
96. Rietbrock N, Hamel M, Hempel B, Mitrovic V, Schmidt T, Wolf GK. Actions of standardized extracts of *Crataegus* berries on exercise tolerance and quality of life in patients with congestive heart failure. *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 793-798.
97. Degenring FH, Suter A, Weber M, Saller R. A randomised double blind placebo controlled clinical trial of a standardised extract of fresh *Crataegus* berries (*Crateagisan*®) in the treatment of patients with congestive heart failure NYHA II. *Phytomedicine* 2003; 10: 363-369.
98. Bleske BE, Zineh I, Hwang HS, Welder GJ, Ghannam MM, Boluyt MO. Evaluation of Hawthorn extract on immunomodulatory biomarkers in a pressure overload model of heart failure. *Med Sci Monit* 2007; 13: 255-258.
99. Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta analysis of randomized trials. *Am J Med* 2003; 114: 665-674.

100. Zhang Z, Ho WKK, Huang Y, James AE, Lam LW, Chen ZY. Hawthorn fruit is hyperlipidemic in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Nutr Sci Nutr* 2002; 132: 5-10.
101. Quettier-Deleu C, Voiselle G, Fruchart JC, Duriez P, Teissier E, Bailleul F. Hawthorn extracts inhibit LDL oxidation. *Pharmazie* 2003; 58: 577-581.
102. Tankanov R, Tamer HR, Streetman DS, Simith SG, Welton JL, Annesley T. Interaction study between digoxin and a preparation of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*). *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 637-642.
103. Blesken R. *Crataegus* in cardiology. *Fortschr Med* 1992; 110: 290-292
104. Veveris M, Koch E, Chatterjee SS. *Crataegus* special extract WS 1442 improves cardiac function and reduces infarct size in a rat model of prolonged coronary ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2004; 74: 1945-1955.
105. Hwang HS, Bleske BE, Ghannam MM, Converso K, Russell MW, Hunter JC, Boluyt MO. Effects of hawthorn on cardiac remodeling and left ventricular dysfunction after 1 month of pressure overload-induced cardiac hypertrophy in rats. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 19-28.
106. Yokohama T, Vaca L, Rosen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumour necrosis factor alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993; 92: 2303-2312.
107. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *Circulation* 2005; 112: 1825-1852.
108. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 3-5.

6. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Mardin’de doğdum. İlköğretimimi Mardin’de, ortaöğretimimi ise Eskişehir’de tamamladım. 1998 yılında girdiğim Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Temmuz 2007 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.