

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

STABİL KORONER ARTER HASTALARINDA TRİMETAZİDİN
KULLANIMININ T DALGA ALTERNANSI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET YAMAN

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. HASAN ALİ GÜMRÜKÇÜOĞLU

VAN - 2013

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI-VIII
ÖNSÖZ	IX
ÖZGEÇMİŞ	X
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ATEROSKLEROZ	3
2.1.1. Temel Ateroskleroz Süreci:	4
2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi:	5
2.1.3. Kararlı Aterosklerotik Plak	8
2.1.4. Kararsız Aterosklerotik Plak	8
2.1.5. Ateroskleroz ve İnflamasyon	9
2.1.6. Aterosklerozda inflamasyon ve metabolizma arasındaki ilişki	11
2.1.7. Aterosklerotik Risk Faktörleri	11
2.2. KKH Risk Faktörleri (NCEP ATP III)	12
2.3. KKH İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)	13
2.4. İskemik Kalp Hastalığında Metabolik Tedavi ve Oksidatif Stres	29
2.4.1. Miyokard Metabolizması	30
2.4.2. İskemide Miyokard Metabolizması	31
2.4.3. Trimetazidinin etki mekanizması	32
2.4.4. Oksidatif Stresin Rolü	34
2.4.5. Trimetazidin ile Yapılan Klinik Çalışmalar	35
2.5. Mikrovolt T-dalgası değişim testi	40
2.5.1. Ani kalp ölümünden korunma	41
2.5.2. T-Dalga değişiminin mekanizması	42
2.5.3. MTDD ölçüm tekniği	43
2.5.4. Klinik çalışmalar	44
2.5.4.1. Ventrikül taşiaritmisi riski olan hastalarda MTDD testi	45
2.5.4.2. Miyokart enfarktüsü geçirmiş hastalarda MTDD testi	45
2.5.4.3. Dilate kardiyomyopati hastalarda MTDD testi	47
2.5.5. Meta-analiz ve kılavuzlarda MTDD testi	49

2.5.6. MTDD'nin gelecekteki rolü	50
3.MATERYAL VE METOD	51
3.1. Ritim holter:	52
3.2. Ekokardiyografi:	52
4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	55
5.BULGULAR	56
5.1. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri:	56
5.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri	59
6.TARTIŞMA	62
7.ÖZET	74
8.ABSTRACT	76
9.KAYNAKLAR	78

Tablolar Listesi	Sayfa No:
Tablo 1: Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması (NCEP ATP III)	14
Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (61)	25
Tablo 3: Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri - 1	56
Tablo 4: Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri – 2	56
Tablo 5: Çalışma Grubuna Uygulanan Revaskülazasyon Tipi ve Stabilizasyon Süresi	57
Tablo 6: Çalışma Gurubunun Almakta Olduğu Medikal Tedaviler	57
Tablo 7: Çalışma Grubunun Hemodinamik Parametreleri	58
Tablo 8: Çalışma Grubunun Laboratuvar Parametreleri	58
Tablo 9: Trimetazidinin Sol Ventrikül Yapı ve Sistolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi	59
Tablo 10: Trimetazidinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi	60
Tablo 11: Trimetazidinin Sol Ventrikül Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerine Etkisi	60
Tablo12: Trimetazidinin T Dalga Alternansı Üzerine Etkisi	61

Sekiller Listesi**Sayfa No:**

Şekil 1: Aterosklerozun Yıllar İçindeki Gelişimi	6
Şekil 2: Normal Kosullarda Kardiyak Metabolizma (15)	31
Şekil 3: İskemi Sırasındaki Kardiyak Metabolizma (15)	32
Şekil 4: Spesifik Bir Metabolik Etki Metabolizması (15)	34
Şekil 5: Ani Kalp Ölümünden Birincil Korunmada Mikrovolt T-dalga Değişim (MTDD) Testinin Klinik Kullanımı İçin Algoritma	49

KISALTMALAR

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

AKÖ: Ani Kalp Ölümü

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AME: Akut Miyokard Enfarktüsü

AHA/ACC: Amerikan Kalp Birliği/Amerikan Kardiyoloji Komitesi

ATP III: Yetişkin Tedavi Paneli III

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ASA: Asetilsalisilikasit

BB: Beta Bloker

CRE: Kreatinin

CRP: C-Reaktif Protein

DDE: Doku Doppler Ekokardiyografi

DM: Diyabetes Mellitus

DKMP: Dilate Kardiyomiyopati

DSV: Diyastol Sonu Volüm

EDZ: Deselerasyon Zamanı

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

EFC: Elektrofizyolojik Çalışma

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Birliği

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

Hb: Hemoglobin

HbA1c: Glikozillenmiş HemoglobinA1

HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol
HT: Hipertansiyon
IKH: İskemik Kalp Hastalığı
IKMP: İskemik Kardiyomiyopati
ICD: İmplant Edilebilir Kardiyak Defibrilatör
IVGZ: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
KABG: Koroner Arter Bypass Greft
KAG: Koroner Anjiyografi
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KB: Kan Basıncı
KOAH: Kronik Tıkaçıcı Akciğer Hastalığı
KKB: Kalsiyum Kanal Bloker
KKH: Koroner Kalp Hastalığı
KY: Kalp Yetersizliği
LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol
METs: Metabolik Eşdeğerlik
ME: Miyokard Enfarktüsü
MTDD: Mikrovolt T-dalgası Değişim
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NYHA: New York Kalp Birliği
PWD: Pulsed-Wave Doppler
PWDD: Pulsed-Wave doku Doppler
RAAS: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
SVDDDB: Sol Ventrikül Diyastolik Dolu Basıncı
SVDSB: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı

SVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

SVDSH: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Hacim

SVSSH: Sol Ventrikül Sistol Sonu Hacim

SVO: Serebrovasküler Olay

TDD: T-Dalga Değişimi

TDmax: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen maximum t dalga alternansı,

TDmin: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen minimum t dalga alternansı,

TDort: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen ortalama t dalga alternansı

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TEMS :Trimetazidin European Multicenter

TKD:Takılabilir Kardiyoverter Defibrilatör

TRIMPOL II :TRIMetazidine in POLand

VKI: Vucut Kitle İndeksi

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan, engin bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, kendileriyle çalışmaktan kıvanç duyduğum, sadece eğitimsel anlamda değil kişilik ve karakter yapılarıyla da her zaman örnek aldığım saygıdeğer hocalarım; başta tez hocam ve Kardiyoloji A.D. Başkanımız Doç.Dr. Hasan Ali GÜMRÜKÇÜOĞLU olmak üzere değerli hocamlarım Yrd.Doç. Dr. Musa ŞAHİN, Yrd.Doç.Dr. Hakkı ŞİMŞEK ve Yrd.Doç.Dr. Serkan AKDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince üzerimde büyük emekleri olan Doç. Dr. Mustafa TUNCER, Doç.Dr. Yılmaz GÜNEŞ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugüne kadar beraber çalıştığım uzman olmuş ve uzmanlık eğitimlerine devam eden tüm değerli asistan arkadaşlarıma, Kardiyoloji poliklinik, servis, yoğun bakım ekokardiyografi, anjiyografi laboratuvarı çalışanlarına ve acımızda, sevincimizde yanımızda olan hepimizin şirin ablası başhemşire ve yoğun bakım sorumlusu Türkan İSTEK'e, tez hastalarımın takibinde büyük emekleri olan poliklinik sorumlu hemşiresi Gülay ATABAŞ ve poliklinik sekreteri sayın Murat YAKUT'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime ve beni daima sabrıyla, hoşgörüsüyle destekleyen zor ve mutlu günlerimde hep yanımda olan ve bir ömür yanımda olmasını dilediğim eşime içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet YAMAN

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Ağrı'nın Diyadin ilçesi Yolcupınar köyü'nde doğdu. İlköğrenimini Yolcupınar köyü İlkokulunda okul birinciliğiyle, orta öğrenimini Ağrı'nın Diyadin ilçesi Yatılı ilköğretim bölge okulunda okul birinciliğiyle, Lise öğrenimini ise Van Muradiye Alpaslan Anadolu Öğretmen Lisesi'nde okul birinciliğiyle tamamladı. 2003 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesini kendi alanında Türkiye 67. si olarak kazandı ve 2009 yılında Tıp fakültesinden mezun oldu. 2009 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalında Kardiyoloji ihtisasına başladı ve halen devam etmektedir. Pediatri ihtisası yapan meslektaşı ile evlidir.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir ve 1999 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında tüm dünyada mortalite ve morbiditenin birinci sebebi olacağı tahmin edilmektedir (1). Kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin %20'si serebrovasküler kaynaklı iken %50'si koroner arter hastalığından (KAH) kaynaklanmaktadır (2). Ülkemizdeki tüm ölümlerin yaklaşık %45'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanırken bunların %80'inde sebep KAH'dır. KAH'ndan yıllık mortalite erkeklerde % 0.51, kadınlarda ise % 0.33' tür (3).

Tüm kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan ani kalp ölümü (AKÖ) gelişmiş ülkelerde halen en önde gelen ölüm nedenidir (4). Ani ölümden altta yatan ritim bozukluklarının %80'den fazlasını ventrikül taşiaritmileri oluşturmaktadır (5). Bu nedenle, AKÖ riskini saptamak için değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Bunlar arasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokart skarı tayini gibi yapısal parametreler, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbulansı ve baroreseptör duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, sinyal ortalamalı elektrokardiyografi (EKG) (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T-dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da Holter testi ile sık ventrikül ektopi veya süresiz ventrikül taşikardisinin gösterilmesi sayılabilir (6).

Ani kalp ölümü riski altındaki hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Elektrokardiyografideki T-dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan mikrovolt T-dalgası değişim (MTDD) testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir (7).

Özellikle son on yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD testinin miyokard enfarktüsü

(ME) geçirmiş veya iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından ysek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu, ayrıca çok ysek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur (7).

Kardiyovasküler mortalitede azalma olmasına rağmen iskemik kalp hastalığı halen batı dünyasının en önde gelen ölüm nedenidir. Bu hastalarda cerrahi ve perkutan miyokard revaskülarizasyon tekniklerinin kullanımı AK nlemede beklenen faydayı gösterememiştir (8). Beklenen bu faydaya ulaşamamada klasik tedavi stratejilerinin yeterince etkili olmaması ve AK gelişen hastalarının prevalansının artışı neden olarak gösterebilir.

Koroner arter hastalarında hızlı ilerleyen aterosklerozun temelinde lipid peroksidasyonu sonucu oluşan okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) anahtar rol oynamaktadır. Bu patolojik sürecin gelişiminde serbest radikallerin etkisi kaçınılmazdır. Organizmanın doğal radikal temizleyici mekanizmalarının da glikoliasyondan etkilendiğini göz önüne alacak olursak antioksidan etkinin gerekliliği ortaya çıkacaktır. Stres altındaki kalbin enerji ihtiyacı normal yoldan değil de daha çok yağ asidi oksidasyonundan karşılamaya çalışması mitokondride serbest oksijen radikallerin oluşumunu artırmakta, asidoza yatkınlığı artırmakta, hücre ölümünü hızlandırmaktadır.

Trimetazidin enerji kaynağını yağ asidi metabolizmasından glukoz metabolizmasına kaydıran bir farmakolojik ajandır. Hücre enerji üretimini Beta oksidasyonu inhibe ederek iç enerji üretimini glikoliz yönüne kaydırır. Metabolik tedavi koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği tedavisinde ek fayda sağlar.

Biz bu çalışmamızda trimetazidinin halen kardiyovasküler ölümlerin yarısından fazlasını oluşturan AK n öngörülmesinde ysek negatif prediktif değeri olan MTDD nin KAH tanılı hastalarda trimetazidin tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılarak trimetazidinin MTDD zerine etkisi ve dolayısıyla AK nlemede olan etkinliği araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıklar, gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir ve 1999 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında tüm dünyada mortalite ve morbiditenin birinci sebebi olacağı tahmin edilmektedir (1). Kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin %20'si serebrovasküler kaynaklı iken %50'si KAH'ndan kaynaklanmaktadır (2). Ülkemizdeki tüm ölümlerin yaklaşık %45'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanırken bunların %80'inde sebep KAH'dır. KAH'ndan yıllık mortalite erkeklerde % 0.51, kadınlarda ise % 0.33' tür (3).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması 2007/08 tarama örnekleminde 35 yaş ve üzerindeki 29,5 milyon nüfusta 3,1 milyon kişinin koroner kalp hastası olduğu hesaplanmıştır. Bu tespit koroner kalp hastalığının halkımızda 1990 yılından beri yılda % 6.4 hızında arttığını göstermektedir. 1990 yılından beri yürütülen TEKARF çalışmasının 18 yıllık izlem verilerine göre ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların ani ölüm ile sonlanan 90 bini çıkarılınca, 300 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 3,1 milyon koroner arter hastasından yaklaşık 100 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece, toplam koroner hastası halen yılda 200 bin kadar artmaktadır (3).

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; aorta, karotisler, koroner arterler, serebral arterler ve radial arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır (9). Aterosklerozun patogenezinde lokal endotel hasarı, inflamasyon, oksidatif stres ve vasküler kalsifikasyon yer almakta, sonunda plak formasyonu ve rüptürü olup, nihai olarak kardiyovasküler olay meydana gelmektedir (10). Normal bir arter 3 tabaka içerir. Bu tabakalar intima, media ve adventisyadır. Luminal yüzey endotelle kaplıyken, dış yüzey gevşek bağ dokusuyla kaplıdır, orta tabakada ise elastik laminalar arasında yer alan çevresi kollagen ve proteoglikanlar ile dolu düz kas

hücreleri yer alır (11). Endotel hücrelerinin; damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (PGI2 yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaktif maddeler salgılama (endotel kaynaklı gevşetici faktör, endotelin), büyüme faktörü ve bağ doku yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde LDL (Düşük Dansiteli Kolesterol), büyüme faktörleri ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı molekül yapılarına ait reseptörler vardır (12). Media arterin mürsküler tabakası olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrenmiştir. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan büyüklükte çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar. Müsküler arterlerin mediasında birbirine tutunmuş düz kas hücrelerinin oluşturduğu spiral tarzda tabakalar yer alır. Elastik arterler ise çok sayıda düz kas hücre lamellerine sahiptir. Bu lamellerin her biri küçük müsküler arter veya arteriyollerin mediasına eşdeğerdır. Her bir lamel iç ve dış yüzeylerinde elastik lamina ile çevrenmiştir (12). Adventisya kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahip vasküler dokudur, çok sayıda sinir lifi de içerir. Ayrıca media tabakasının 2/3'ünü besleyen vasa vasorumları da içermektedir (12).

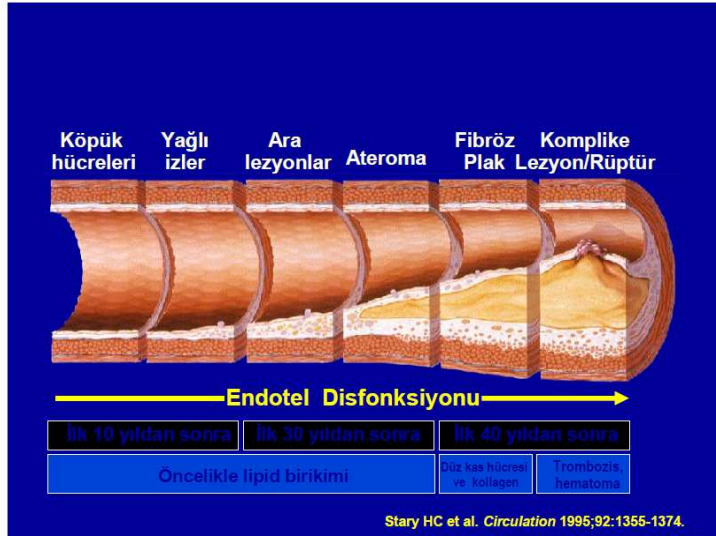
2.1.1. Temel Ateroskleroz Süreci:

Nikotin, oksidatif stres ve inflamasyon gibi toksinler, aterosklerozda endotelin fenotipik yapısını değiştirir ve daha prokoagülan hale getirir (13). Endotel hasarı veya endotel yüzey reseptör ekspresyonundaki bozulmalar makrofajların ve lipoproteinlerin subintimal boşluğa girmesine izin verirler (14). Başta LDL kolesterol olmak üzere intermediate dansiteli lipoprotein (IDL) kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), şilomikron artıkları gibi lipoprotein partiküllerinin vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside ve asetile olması, özellikle LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve kemoatraktan faktörlerin salgılanmasıyla başlayan monosit, makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast ve benzeri hücrelerin rol oynadığı inflamatuvar bir reaksiyondur. Monositler

endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelyal bölgeye migrasyon gösterirler ve makrofajlara değişim gösterirler (12). İlk oluşum okside-LDL kolesterolü fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikimiyle oluşan yağlı çizgilenmedir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Ekstraselüler kolesterol içeriğinin artması, Tip I ve III kollajenden zengin matriks yapısının ve fibröz kapsülün de eklenmesiyle matür aterom plağı oluşur. Aterom plağı rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (15). Bu olaylar oksidatif olarak modifiye olmuş lipitlerin ve inflamatuvar hücrelerin birikmesiyle çeşitli kalınlıklarda fibröz kapsül oluşturur. Fibröz kapsülün yırtılmasıyla gelişen trombüs akut koroner olaylara [kararsız anjina pectoris veya miyokard enfarktüsü (ME)] neden olabilir. Bu trombüsler damar duvarında organize hale gelirler, kalsiyum birikimi sonucunda da kalsifiye trombüs oluşur. Olgun aterom plağında lipitlere ilaveten inflamatuvar hücreler, kollajen, organize trombüs ve kalsiyum mevcuttur (16). Fibrokalsifiye plaklar yeni fibröz dokuyla birlikte bulunan düzensiz kalsifikasyonlardır, bu plaklar rüptüre olduğunda akut koroner sendroma neden olduğu düşünülmektedir. Yumuşak plaklar ise yoğunluğuna göre kalsifikasyon içermeyen plaklar olup sırasıyla preaterom, aterom, fibroaterom veya fibröz plak tiplerini içerir (17). İnce fibröz kapsüllerle çevrili olan lipit ve inflamatuvar hücreden zengin ateromlar diğerlerine oranla daha kararsızdırlar (18).

2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi

Uzun yıllar boyunca, patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemelerin ışığında, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir: Yağlı çizgilenme, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar. Aterosklerozun değişik hayvan modellerinden elde edilen deneyimler ve morfolojik özelliklerinin ışığında üç plak tipinin değişik ateroskleroz safhalarını yansıttığı ve kronolojik bir sıra ile, yağlı çizgilenmelerden fibröz plaklara ve sonrasında komplike lezyonlara dönüşürler (Resim 1).



Şekil- 1: Aterosklerozun yıllar içindeki gelişimi

Aterosklerotik süreç ile ilgili bilgilerimiz arttıkça, bu görüşün hastalığın karmaşık doğasını yeterli bir şekilde açıklamadığı ortaya çıkmıştır. Yağlı çizgilenmelerin sadece belli bir kısmının, daha ileri lezyonlara dönüşme riski vardır. Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi, lezyonların ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama önermiştir (19).

Tip I lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyonda, makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuşlardır. Tip II lezyonlarda, az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri vardır. Bu lezyonların ilerleyip ilerlemeyeceği uzun yıllar tartışma konusu olmuştur. Tip II lezyonun, tip IIa alt grubu çoğunlukla lezyon gelişmesine eğilimli olan adaptif intimal kalınlaşma olan segmentlerde bulunur. Tip II b lezyon ise nispeten ince intiması olan segmentlerde bulunur hiperlipidemi veya diğer risk faktörlerinin varlığında bile nadiren daha ileri plaklara dönüşür. Tip III lezyon, klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği, küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır.

Tip IV lezyonlarda, ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol

depozit havuzu oluşmuştur. Tip IV lezyonlar genellikle yarım ay şeklidir ve damar duvarının kalınlığını arttırmaları. Bu safhada, orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma oluşur. Bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur. Bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma potansiyeli vardır. Yeni yapılmış anjiyogramda normal görünen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman, yırtılmış tip IV lezyonlarda, trombus oluşumu muhtemeldir.

Tip V lezyonlar, tip IV lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen, yırtılmaların çoğu bu lezyon tipinde gelişir. Yırtılmaya eğilimli tip V lezyonlarda tipik olarak plakla çevredeki normal intima arasındaki sınır bölgesinde, ince bir fibröz doku tabakası vardır.

Tip VI lezyonlar, trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Tip VI lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi olaylar, birkaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombusun çoğu fibrinolitik sistem tarafından uzaklaştırılabilir, ama materyalin bir kısmı plağın içine geçebilir. Bu süreç, anjiyografi ile birlikte görülen, hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal, yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler, trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak, lezyon tip V morfolojisine geri döner.

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (tip VII lezyonlar) veya ön planda kollajenden oluşan (tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Kalsifikasyon yaşla ilişkili bir kavramdır ve 70 yaşın üzerindeki kişilerde, koroner arterlerde yaygın olarak bulunur. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir, ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir.

2.1.3. Kararlı Aterosklerotik Plak

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Bir plağı kararlı kılan yapısal özellikler şunlardır:

1-Kalın fibröz başlık. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu yapısal özellik plağa mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır.

2- Fibröz başlık, düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengindir (20).

3- Lipid çekirdeği plağın toplam hacminin %40'ından daha azdır.

4- Lezyondaki inflamasyon (makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır (21). Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı anjina pektoristir. Plağa kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir.

2.1.4. Kararsız Aterosklerotik Plak

Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek plaklardır. Bu plakların ortak özellikleri sırasıyla şöyledir:

1-Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek

2-Çok sayıdaki inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T lenfosit)

3-Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık

4-Fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma Lezyon tipleri ile yukarda sıralanan özellikler birlikte değerlendirildiğinde kararsız plakların tip IV ve V olduğu görülür. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Bir plak komplike olduğu zaman akut koroner sendromlara neden olabileceği gibi tamamen sessiz de kalabilir. İleri düzeyde koroner daralma yapan lezyonların %70'inin komplike olup onarılmış lezyonlar olduğu saptanmıştır.

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri omuz bölgeleri diye nitelendirilen

fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. İnflamasyon hücreleri çeşitli yollar ile fibröz başlıkta yaralanmaya neden olur. Aktive makrofajlar, T lenfositler, ve mast hücreleri inflamatuvar sitokinler, proteazlar, koagulasyon faktörleri, radikaller ve vazaokatif moleküller üreterek plağı kararsız hale getirir, kollajeni parçalar ve trombüs formasyonu oluşturarak iskemiye yol açar.

Makrofajlar doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarırlar. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler, fibröz başlığın kolajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş T-lenfositlerden de bir sitokin olan IFN - γ salgılanır. Bu hücre sitokini hem düz kas hücrelerin proliferasyonunu hem de hücrelerin kollajen üretimin baskılar. Bunun yanında aktive olmuş makrofajlardan salgılanan interlökin-1beta (IL-1 β) ve TNF α ile T lenfositlerden salgılanan IFN - γ sinerjistik etki göstererek düz kas hücrelerinin ölümüne neden olur (22,23).

Plağın kararsız hale gelmesinde anahtar rol oynayan iki tip proteaz vardır: Matriks metalloproteinaz ve sistein proteazdır (24,25,26). Matriks metalloproteinaz aktivitesi birkaç basamakta kontrol edilir. İnflamatuvar sitokinler matriks metalloproteinaz geninin ekspresyonunu artırır, plazmin matriks metalloproteinaz enziminin proformunu aktive eder ve matriks metalloproteinaz inhibe eden doku proteinlerini baskılar. Benzer şekilde sistein proteazın düzeyi inflamatuvar sitokinler tarafından artırılır ve sistatin adı verilen inhibitörler tarafından baskılanır (26).

2.1.5. Ateroskleroz ve İnflamasyon

Geçtiğimiz on yıl içinde, aterosklerozun patogenezinde ve komplikasyonlarında inflamasyonun önemi ile ilgili hem temel bilimlerde hem de klinik düzeyde kanıtlar

bulunmuştur. Günümüzde, plak stabilitesinin ve böylece akut iskemik olay riskinin saptanmasında, daralmanın derecesinden çok, aterosklerotik plak patolojisinin önemli olduğu bilinmektedir (27).

Tüm klinik olayların sadece %14'ü, %70'in üzerinde tıkanıklık olduğunda oluşur (28). Gerçekten de, düşükten orta düzeye kadar anjiyografik daralma gösteren plakların, miyokard enfarktüsüne yol açma olasılığı en yüksektir (29). Eldeki kanıtlar, aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde ve sonunda aterosklerozun trombotik komplikasyonlarında inflamasyonun temel bir rolü olduğunu desteklemektedir (30).

İnflamatuvar hücrelerin, inflamatuvar proteinlerin ve damar hücrelerinin inflamatuvar yanıtlarının, plak oluşumunda, ilerlemesinde ve yırtılmasında önemli rolleri vardır (31,32). Mononükleer lökositlerin intimaya göçü aterosklerotik lezyonun oluşumundaki ilk olaylardan biridir. Dolaşımdaki lökositler normal vasküler endotele yapışmazlar ancak hastalıklı endotel lökositleri seçici olarak bağlayan çeşitli sınıflardan adhezyon moleküllerini ortaya çıkarır. Bunların arasında, inflamatuvar hücrelerin endotel boyunca yer değiştirmesini sağlayan selektinler (33) ve bağlanmayı düzenleyen hücre adhezyon molekülleri vardır (34).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Endotele yapışmanın ardından monosit kemotaktik protein -1 gibi kemotaktik sitokinler inflamatuvar hücrelerin endotel tabakasının altındaki boşluğa transmigrasyonuna aracılık eder (35). Monosit kemotaktik protein -1'e ek olarak makrofaj koloni uyarıcı faktör monositlerin, makrofajlara dönüşmesine katkıda bulunur (36). Bu makrofajlar lipidlerin içeriye alınmasına ve köpük hücrelerin oluşmasına olanak veren modifiye lipoproteinler için çöpçü reseptörler ortaya çıkarırlar.

T lenfositlerde erken lezyon gelişimi bölgesine çekilirler. T hücreleri, yerleşik damar endotel hücreleri ile birlikte, IFN - gama ve TNF- beta (tümör nekroz faktör beta) gibi pro-inflamatuvar durumu daha da güçlendiren migrasyonu ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını

sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar. Düz kas hücreleri tarafından üretilen IL-6 akut faz reaktanı CRP için karaciğere ait ana uyarandır (37).

Başlangıçta, lipid havuzunu lümendeki kandan zayıf bir kapsül ayırır fakat fibröz kapsülün dayanıklılığını ve kararlılığını düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen sağlar. Kollajen sentezi ve yıkımı inflamatuvar sinyaller tarafından dinamik bir şekilde kontrol edilmektedir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve TGFbeta (transforming growth factor beta, dönüştürücü büyüme faktörü beta) düz kas hücresinin kollajen üretimini hızlandırır. Ancak aktive T hücrelerinin ürettiği IFN- gama, kollajen sentezini inhibe eder ve aktive makrofajlar kollajeni proteolitik olarak parçalayan matriks proteinazları salgılar, bu da fibröz kapsülü zayıflatır ve rüptür oluşumuna eğilimi artırır. Plak rüptürü sonucunda açığa çıkan prokoagulan lipid çekirdeği ile kan arasındaki iletişim trombüs oluşumuna neden olur.

2.1.6. Aterosklerozda inflamasyon ve metabolizma arasındaki ilişki

İnflamatuvar ve antiinflamatuvar aktivite arasındaki denge aterosklerozun ilerlemesini kontrol eder. Metabolik faktörler bu süreci birkaç yoldan etkiler. Belli ki, metabolizma arter duvarında lipid toplanmasına katkıda bulunur.

Obezitesi veya metabolik sendromu olan hastalardaki adipoz doku adipokinleri (adipoz dokudan salgılanan sitokinler olup, leptin, adinopektin ve resistini kapsar) ve inflamatuvar sitokinlerden özellikle IL-6 ve TNFalfa'yı salgılar. Tüm bunlar aterosklerozdaki inflamatuvar yanıtı etkiler (38,39).

2.1.7. Aterosklerotik Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.

Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, aterosklerotik olaylarla, risk faktörü

bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları", hiperkolesterolemi, hipertansiyon (HT) ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD'de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar KVH için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (40).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP)'nin 2001'de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (40).

2.2. KKH Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (40)

1.Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL) düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2.Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyeti
- c. Ailede erken KKH öyküsü

2.3. KKH İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (40):

1. Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55)
2. Ailede erken KKH öyküsü
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (Kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
5. Düşük HDL kolesterol (HDL <40 mg/dl)
6. Yüksek LDL kolseterol (LDL >130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliğı KKH riskini azaltır).

*DM varlığı KKH risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneğı'nin 2002'de yayınladığı KKH Korunma ve Tedavi Kılavuzunda yer alan KKH risk faktörleri sıralanmıştır (41):

1. Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce KKH bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı >140/90 mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol >200 mg/dl, LDL-kolesterol >130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (<40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, KKH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır).

Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Trigliserid ile birlikte bu iki değışkenin normal ve diğere dilim sınırları Tablo 1'de özetlenmiştir (40).

Tablo 1: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III) (40)

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

1.Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol (LDL)

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin KKH riskini azalttığını göstermiştir (42). Buna göre NCEP lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (40). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu prosesi devam ettirdiğini işaret etmektedir (43).

Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar erken aterosklerotik hastalık göstermektedir (44). Sözü edilen her iki örnek de diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterojenik olduğunu saptamaktadır. Yıllar boyunca LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (45). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol

seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (46). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur (47,48). LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (42).

Farklı populasyonlarda KKH riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (40, 49). Serum kolesterol seviyeleri ile KKH riski arasındaki ilişki doğrusaldır (49). Düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, HT, diyabet) sık olsa bile KKH riski düşüktür (44). Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlarla karşılaştırıldığında genelde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine de total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadını erişkin hayata iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerleri zaman içinde korunamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. 20-29 yaş arası ortalama total kolesterol değeri Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama 180 mg/dl civarında seyrederken, ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. İki dekad içinde total kolesterol değerini 39 mg/dl yükselten başka bir ülke bulunmamaktadır. Yaşla görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır.

Özellikle ülkemizde yaşla birlikte daha sedanter bir yaşam tarzına eğilim, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmeye etken olmuş olabilir (50). Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin KKH riskini azalttığını göstermiştir (51).

Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır (52,53). 1993'den itibaren statinler ile yapılan üç sekonder koruma (54,55,56) ve iki primer koruma (57,58) çalışması olmak üzere beş majör çalışma yayınlanmıştır. Tüm bu çalışmalar majör koroner olaylarda belirgin bir azalma göstermiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir (54, 55, 57). Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış oluşmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin KKH riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır (59,60).

LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır (40). Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek KKH riskini azaltır (61). Diyete ait yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusunda artan bir ilgi mevcuttur. Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini % 10-15 oranında azaltır (62).

Diyet ile alınan lif oranının artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında azaltır (63). Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve KKH global riskini farklı yollardan azaltabilir (64). Belirlenmiş KKH olan hastalarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini

≤100mg/dl olarak hedeflemektedir (40). Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir (40).

2.HDL Kolesterol Düşüklüğü:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (65,66). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (67). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi KKH riskini % 2-3 artırmaktadır (68). KKH için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (>60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (40).

Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır (69). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar (70,71,72). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (73).

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, KKH riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve KKH riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır (74).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, Türkiye'de yaşayan erişkinlerde ortalama HDL kolesterol değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içimi, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü belirlenmiştir. HDL kolesterolde 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir (50). **TEKHARF** çalışması, total kolesterol /HDL kolesterol oranının, halkımızda KKH'nın en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (50). Sigara, obezite ve fiziksel inaktivite plazma HDL kolesterolünü azaltır, bu risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirir (52).

3. Trigliseridler

Trigliseridlerle KKH ilişkisi büyük oranda diyabet, obesite, HT, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (76). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (77). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (40,78,79). Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserid düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinic asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir (80).

4. Aterojenik Dislipidemi

LDL primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda KKH riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme

sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi KKH patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (81). Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda primer hedef LDL kolesterol seviyelerini primer ve sekonder koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipid düşürücü ilaç diğer lipoproteinleri modifiye etmek için kullanılabilir. NCEP'in sekonder hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve trigliserid < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinic asit kullanılabilir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur (40,42).

5.Hipertansiyon

Hipertansiyon KKH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KKH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (82). HT, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü (AMİ) riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (83). HT insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, LV hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (84). HT'si olan ve AMİ geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner bypass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (85).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, HT'nin erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla artırmaktadır. Sistolik HT'lilerde nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. HT ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (50). HT'nin koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığın (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, KKH'yi tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (86). Hafif orta HT'si olan 47.000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde inmenin % 38, KKH'nin % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir (87). Bu çalışmaların pekçoğu beta blokörü olsun veya olmasın yüksek doz diüretiklerle yapılmıştır. Diüretikler ve beta blokörler primer korumada KKH morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterilen ve üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç gruplarıdır (88). Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılması ile de düşürülebilir (89), ancak bu önlemlerin hipertansif hastalarda KKH'yi önlemedeki önemi randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmemiştir. Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90 mmHg olarak belirlemiştir (89,90).

6.Sigara İçiciliği

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile KKH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (91). Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki

modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (92). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü (Mİ) ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (93). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenbilir nedenidir (42). TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1,7 kat, herhangi bir nedeni ölüm oranını 2-2,5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda KKH mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (50). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (94,95). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (96). Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara alakalı hastalıklara ek bir riskdir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin KKH'ye neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri sunmuştur.

Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (97). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotinin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (97,98). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması myokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır.

Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birlikte (99). Sigara kullanımının bırakılması KKH olaylarında düşüş ile birlikte. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (100).

35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde KKH olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (101). Miyokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (93,102).

7.Diabetes Mellitus

Diyabet KKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır (40, 103). Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (104). Tip 2 diyabeti olan bir hasta miyokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalm prognozu, diyabeti olmayan KKH hastalarından çok daha kötüdür (105,106). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer özellikleri içinde düşük HDL ve artmış trigliserid değerleri bulunmaktadır (107). Diyabet premenopozal kadınların KKH korunmasını ortadan kaldırır (103). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan miyokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır (108). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla KKH riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (109). TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve

kadınlarımızda KKH'nin önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (50).

Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (42). Diyabetin KKH riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur (42, 107).

Üniversite Grup Diyabet Programı, tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler sonlanma noktalarını araştıran ilk büyük randomize klinik çalışmadır ve sulfonilüreler ile tedavi artmış kardiyovasküler mortalite ile birlikte (110).

Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial) tip 1 diyabetiklerde yoğun insülin tedavisinin etkilerini araştırmıştır (111). Yoğun insülin tedavisi mikrovasküler sonlanma noktalarını azaltmıştır ancak bu çalışma KKH sonlanma noktalarının değerlendirilmesi için küçük bir çalışmadır (42). Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde sulfonilüreler veya insülin ile yoğun glisemik kontrolünü konvansiyonel tedavi ile, komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi grubunda açlık kan şekeri hedefi <108 mg/dl'dir (111).

Konvansiyonel tedavi grubuna ilaç tedavisi hiperglisemik semptomlar oluştuğunda veya açlık kan şekeri >270 mg/dl olduğunda eklenmiştir. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler sonlanma noktalarında önemli azalma gözlenirken makrovasküler sonlanma noktalarında azalma saptanmamıştır. Sulfonilüreler veya insülin ile yoğun tedavinin makrovasküler hastalık üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (112). Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda

yoğun lipid kontrolü KKH riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100mg/dl) belirlemiştir (40, 103). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin \leq %1'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (103). HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (111).

Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde HT önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre HT 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (113). Bu olgularda HT erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. HT'si olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur (114,115). Güçlü kontrendikasyonlar olmadığı müddetçe miyokard infarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidirler, çünkü diyabetik miyokard infarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır (116).

8. Obezite

Obezite AHA tarafından KKH için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (117). Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (118). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (119).

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde

1.29 kg/m² artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (120). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, HT, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve LV hipertrofisi birliktelik gösterir (89). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (119,121).

İnsüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompensatuar hiperinsülineminin HT, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (122). NCEP Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (40). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (40)

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	>88cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu	≥ 110 mg/dL

- Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun fevkalade yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9,2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom

bulunmaktadır. KKH'ye yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (50).

Vücut kitle indeksi (VKİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. VKİ = 25-29,9 ise fazla kilolu; VKİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (42, 123). VKİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. VKİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (42,121,123).

Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. HT, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (124).

Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (125). Kilo kaybı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (50).

Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

9.Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite KKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur. Bu ilişkide yapılan egzersizin dozu arttıkça kardiyovasküler ölüm oranı azalmaktadır (126).

Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile KKH arasında bir bağlantı saptanmıştır (50). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (127).

Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin KKH riskini azalttığı saptanmıştır (128). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (129), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (130), insüline duyarlılık artmakta (131), kan basıncı düşmekte (132,133), endotele bağlı vazodilatasyon (134) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (135).

Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir (40). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir (136). Haftada en az 5 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, KKH riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (132,137).

10. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenemez nedenleri olarak düşünülebilir (137). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda KKH oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (138,139). Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda KKH oranı düşüktür (138).

Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk redüksiyonu saptamıştır (140). Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuar ve antitrombosit etkileridir.

Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (50). Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (141). Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir (141).

11. Yaş ve Cinsiyet

KKH insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (50). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen KKH'den ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekatta artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (142). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KKH için güçlü bir risk faktörüdür (143).

Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi HT gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokard infarktüsü nadirdir (142).

Erkeklerdeki KKH insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (144). 35-

55 yaşları arasında KKH'den ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, miyokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (142).

Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (145). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

12. Ailesel Yatkınlık

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, KKH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KKH hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (146). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta KKH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KKH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır (50, 143). Erken yaşta KKH'ye sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede KKH'ye yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (147,148). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir.

2.4. İskemik Kalp Hastalığında Metabolik Tedavi ve Oksidatif Stres

İskemik kalp hastalığının (İKH) önemi sadece toplumda sık görülen bir hastalık olmasından değil aynı zamanda ölümcül ve hayat kalitesini düşürücü bir hastalık olmasından kaynaklanır. Türkiye'de yaklaşık 2.5 milyon kaside İKH bulunduğu tahmin edilmekte olup yılda 160 bin kişi İKH'ye ikincil olarak ölmekte ve her sene 100 bin yeni hasta mevcut hasta sayısına eklenmektedir (149).

Miyokard iskemisi, miyokardın ihtiyaç duyduğu oksijenin, çeşitli nedenlerle karşılanamaması olarak tanımlanabilir. Miyokard iskemisiyle mücadele İKH tedavisinin temel

noktalarından birini oluşturur. Anti-iskemik veya antianginal olarak sınıflandırılan beta blokerler (BB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ve nitratlar onlarca yıldır bu amaçla kullanılmaktadırlar. Hemodinamik etkili ajanlar olarak da bilinen bu ilaçların temel islevi miyokarda sunulan oksijen miktarını artırmak ve/veya miyokardın oksijen tüketimini azaltmak ve bu şekilde oksijen tüketimi ile oksijen sunumu arasındaki dengeyi düzenlemektir.

Bu düzenleme daralma olan bölgede koroner arterlerin genişletilmesi (nitratlar ve KKB'ler), kalbin ön ve ard yükünün azaltılması (nitratlar, KKB'ler), kalp hızı ve kalp kontraktilesinin azaltılması (BB'ler ve non-dihidropiridin grubu KKB'ler), darlık bölgesindeki spazmın çözülmesi (nitratlar ve KKB'ler), ve kollateral akımın artırılması (nitratlar) gibi değişik hemodinamik parametreler üzerindeki olumlu etkilerle gerçekleşir. Miyokard iskemisi gelişiminde hemodinamik bozuklukların önemi yadsınamamakla birlikte iskemi miyokard metabolizmasında da ciddi değişikliklere yol açmaktadır.

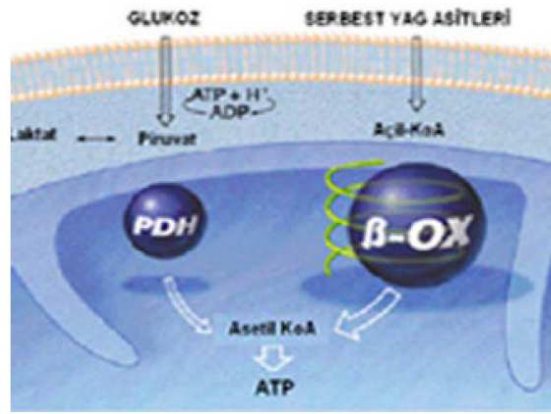
2.4.1. Miyokard Metabolizması:

Kalpte ATP'nin uzun süre depolanması söz konusu değildir. İstirahat halindeki kalpte 10-15 sn içinde tüm ATP havuzu yenilenir. Normal koşullarda (kalbe sunulan oksijenin yeterli olduğu/aerobik ortam) kalbin ihtiyaç duyduğu ATP başlıca 2 yoldan elde edilir. Birincisi yağ asitlerinin ikincisi ise glukozun oksidasyonudur. Yağ asitleri (özellikle uzun zincirli olanlar) miyokarda alındıktan sonra miyositlerin sitoplazmasında yağ-açıl CoA haline dönüştürülür. Ardından mitokondriyumda beta oksidasyona maruz kalırlar ve bu işlem sonucunda Asetil CoA oluşur.

Kalp kası hücresi tarafından alınan glukoz da benzer bir süreçten geçip Asetil CoA haline gelir. Normalde miyokard hücresine alınan glukoz ya glukojen olarak depo edilir ya da glukoliz yoluyla piruvat dehidrogenazın katalize ettiği bir reaksiyonla sitoplazmada piruvata çevrilir. Piruvat mitokondriyuma alındıktan sonra piruvat dehidrogenaz enziminin katalizlediği bir işlemle Asetil CoA'ya dönüşür. Ester yağ oksidasyonu ile ister glukoz oksidasyonu ile oluşmuş

olsun elde edilen Asetil CoA Krebs siklusuna girer ve ATP olusumu gereklesir.

Kalp kasında üretilen ATP'nin %60-90'ı yağ asidi oksidasyonundan, kalan %10-40'ı ise glukoz oksidasyonundan elde edilir. Yağ asitlerinin ATP retme performansının daha yüksek olması nedeniyle kalp enerji substratı olarak yağ asitlerini kullanmaktadır. Yağ asitleri ve glukoz oksijen tknetimi açısından karsılaştırıldığında, glukoz kullanıldığında ve 1 oksijen molekülü harcanarak 6.3 ATP elde edilirken, yağ asidi kullanıldığında 1 oksijen molekülü harcanarak elde edilen ATP miktarı 5.3 olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla yağ asitleri için ATP retiminde daha yüksek performansa sahip olmalarına karsın bu performansa ulaırken daha fazla oksijen tknetilmektedir (Sekil-5)



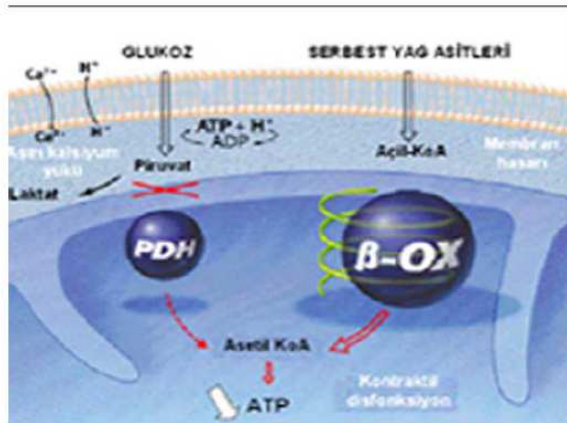
Sekil-2: Normal kosullarda kardiyak metabolizma (150)

2.4.2. İskemide Miyokard Metabolizması

Orta ve ciddi iskemi durumunda miyokardın (ortamda azalan oksijen nedeniyle) oksijen tknetimi açısından daha ekonomik bir yol olan glukozu substrat olarak seçmesi akılcı görünmektedir. Piruvat sentezindeki artısa ragmen piruvatın asetil CoA'ya dnsmnde beklenen artış gerçekleşemez. Bunun baslıca nedeni iskemik kosullarda yağ asidi oksidasyonu sonucunda olusan asetil CoA'nın piruvat dehidrogenaz enzimini inhibe etmesidir. Hipoksik durumlarda oksijen sarfiyatı açısından pek de ekonomik bir yakıt olmayan yağ asitlerinin kullanımı göreceli olarak azalsa da yağ asidi oksidasyonu halen miyokard metabolizmasının

büyük kısmını oluşturmaya devam eder. Bu durum zaten oksijenin az olduğu bir ortamda yüksek oksijen tüketiminin devamı gibi bir dezavantajın yanı sıra miyokard için zararlı olabilecek başka etkilere de sahiptir. Artan glukolizle birlikte yüksek değerlere ulaşan, ancak piruvat dehidrogenaz enzimi inhibe olduğu için asetil CoA'ya dönüşümü azalan piruvat, laktik asit dehidrogenaz enzimi aracılığıyla laktata dönüşür. Normal oksijenli koşullarda laktatı piruvata çeviren laktik asit dehidrogenaz enzimi çift yönlü çalışan bir enzimdir ve iskemi durumunda piruvata laktata çevirir. Başka bir deyişle normoksik koşullarda dolasımdaki laktatı hücre içine alıp piruvata dönüştürerek olumlu yönde kullanan miyokard, iskemi durumunda laktat üreten bir doku haline dönüşerek asidoz gelişim sürecine katkıda bulunur (150).

Hücre içi pH'nin düşmesiyle birlikte kalp kası hücrelerinin ATP'nin yıkımından elde edilen enerjiyi kontraktıl fonksiyon için kullanma yetenekleri azalır. Tüm bunlara ilave olarak asidozdan kurtulmak için devreye giren değişik elektron pompa sistemleri çalışırken ATP tüketirler. Bu durumun pratik yorumu hem kontraktılitenin iyice bozulması hem de aritmi gelişmesi için son derece uygun bir zeminin hazırlanmış olduğudur.



Sekil-3: İskemi sırasındaki kardiyak metabolizma (150)

2.4.3. Trimetazidin'in Etki Mekanizması

Negatif inotropik ya da vazodilatatör özelliği olmayan klinik olarak etkili metabolizma düzenleyicisi olarak bilinen bir antianjinal ilaçtır (173). Çeşitli çift kör çalışmalarda TMZ'nin efor anjinası bulunan hastalarda ergometrik egzersiz kapasitesi ve total iş debisini

düzeltiltiği, kronik stabil anjinası olan hastalarda da atak sıklığı ve nitrogliserin kullanımını azatlığı, anjinalı hastaların efor toleransını arttırdığı gösterilmiştir. Etki mekanizması ise;

*Hücre içinde asidozu sınırlandırır.

* Hücrede kalsiyum ve sodyum birikmesini azaltır.

*Hücre içi ATP düzeylerini yüksek tutar, kreatin fosfokinaz salınımını azaltır.

*Mitokondri fonksiyonlarını korur.

*Miyokardiyal yağ asidi metabolizmasını azaltıp, yağ asidi metabolizmasını artırır.

*Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı membran hasarına karşı koruma sağlar.

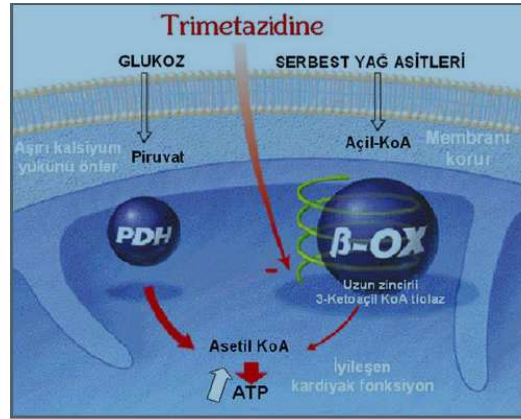
*Nötrofil infiltrasyonunu inhibe eder (174).

Miyokardın enerji metabolizmasını olumlu etkileyerek değişik iskemi modellerinde kardiyoprotektif etki gösterdiği belgelenen ilaçlardan bir tanesi trimetazidindir. (Trimetazidine (1-[2,3,4-trimethoxybenzyl] piperazine dihydrochloride). Trimetazidinin miyokard metabolizmasındaki yağ asidi oksidasyonu aşamasında etkili olduğu öngörülüyor olsa da uzun yıllar etki mekanizması tam olarak izah edilememiştir.

Nihayet 2000 yılında Kantor ve ark. (150) “çalışan izole rat kalbinde” trimetazidinin yağ asidi beta oksidasyon yolunun son enzimi olan uzun zincirli 3-ketoasil koenzim A (CoA) tiolazı (pratikte 3-KAT inhibisyonu olarak tanımlanıyor) selektif olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (Sekil-7). Aynı çalışmada Trimetazidin’in neden olduğu uzun zincirli 3-KAT inhibisyonu sonrasında piruvat dehidrogenaz enzimi aktivasyonunda belirgin artış olduğu ve buna ikincil glukoz oksidasyonunun artarak (2 katdan fazla), miyokard metabolizmasında yağ asidi kullanımından glukoz kullanımına doğru bir kayma meydana geldiği gösterilmiştir. İskemi sırasında yağ asidi oksidasyonunun olası zararları göz önünde bulundurulduğunda trimetazidin kullanımıyla birlikte antiiskemik etkinin yanı sıra miyokardın kontraktıl yeteneğinde artış ve aritmi potansiyelinde azalma beklemek akılcı görünmektedir. Diğer yandan doğustan yağ asidi oksidasyon enzimlerinin yokluğunda yağ asidi metabolizma yan

ürünlerinin birikimine bağlı ölümcül kardiyomiyopati ve ritim bozuklukları geliştiği eskiden beri bilinmektedir. Klinikte kullanılan dozlarda ise trimetazidin ile 3-KAT enzim aktivitesi %20-40 oranlarında inhibe edilmektedir. Bu oranlarda gerçekleşen inhibisyona bağlı olarak hücre içinde biriken yağ asidi metabolizması ara ürünlerinin toksik etki oluşturacak düzeye ulaşmadığı, ayrıca fosfolipidlerin hücrenin membranındaki çevriminin hızlandırılması yoluyla kullanılarak birikimlerinin önlendiği gösterilmiştir.

Metabolik olarak sayılan özellikleri taşıyan trimetazidin hemodinamik etkili antiiskemik ajanlardan farklı bir özelliği de kan basıncı ve diğer hemodinamik parametreler üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmamasıdır (151).



Sekil-4: Spesifik bir metabolik etki metabolizması (150)

2.4.4. Oksidatif Stresin Rolü

Oksijenin kısmi indirgenmesiyle oluşan süperoksit radikali, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi aktive olmuş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve kalp gibi organlarda toksik etkilere yol açar. Moleküler, hücresel ve doku düzeyindeki oksidatif hasarın en aza inebilmesi için oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge sağlanmalıdır.

İzole edilmiş Alplerde yapılan çalışmalarda, oksijen radikali oluşumuna yol açan her olayın, yüksek enerjili fosfatlarda azalmaya, kontraktıl fonksiyon kaybına ve yapısal anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (152). Ateroskleroz için risk faktörleri olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi etkenler, endotel, vasküler düz kas hücresi ve

advertisiyal hücrelerden reaktif oksijen türlerinin salınmasına yol açar. Bu reaktif oksijen türleri de aterogenez sürecinde rol alan birçok önemli olayı başlatır. Oksidatif stresin etkilediği en önemli hastalıklardan biri kalp yetersizliğidir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda süperoksiddismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken; serbest oksijen radikallerinin ve oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir (152).

Son dönem kalp yetersizliği olan hastalarda olduğu gibi, ME geçiren hastalarda da miyokardın infarkt bölgelerinde miyositlerin apoptozu söz konusudur. Serbest oksijen radikallerinin rolünün doğrudan gösterildiği kardiyak sorunların basında reperfüzyon hasarı gelmektedir. Reperfüzyon hasarı, tıkanmış koroner arterin açılmasından sonra iskemik olan alana oksijenli kanın gelmesinin yarattığı olaylar zincirini takiben paradoksik olarak miyokard hücre hasarının artmasıdır. Bu olay kalpte geri dönüşebilir (miyokardiyal stunning) olabileceği gibi, geri dönülemez (ME) olayların başlangıcı da olabilir. Hasar oluşumunda hücresel mekanizma olarak, koroner endotel hücreleri, dolasımdaki kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (152).

Deneyisel çalışmalarda trimetazidinin tavşan ve köpek kalbinde koroner arter oklüzyonu sırasında oluşan ST segment elevasyonunu azalttığı ve in vitro olarak düşük kan akımı ile oluşturulan iskemide hücre içi asidozu kalsiyum yükünü serbest radikal hasarını azaltarak kardiyoprotektif etki sağladığı gösterilmiştir (152).

2.4.5. Trimetazidin ile Yapılan Klinik Çalışmalar

Trimetazidinin antianginal etkinliği birçok plasebo kontrollü çift-kör çalışmada araştırılmıştır. Efor anginası olan hastalarda plaseboya göre trimetazidin egzersiz süresini ve 1 mm'lik ST segment depresyonu oluşana kadar geçen süreyi arttırmıştır. Kronik kararlı anginası olan hastaların anginal atak sayıları ve nitrogliserin ihtiyaçları trimetazidin kullandıkları dönemde yaklaşık %50 oranında azalmış ve egzersiz testlerine toleransları artmıştır (153).

Bir aylık trimetazidin (oral olarak günde 3 defa 20 mg) tedavisi ile haftalık angina sıklığını anlamlı şekilde azaltırken toplam is kapasitesini de %62 oranında arttırmıştır (154). Trimetazidin kararlı angina pektoris hastalarındaki etkisi BB ve KKB gibi geleneksel ilaçlar ile benzer bulunmuştur. Trimetazidin European Multicenter (TEMS) çalışmasında trimetazidin propranolol ile karşılaştırılmıştır. Kararlı anginası olan 149 erkek hasta üç aylık propranolol ve trimetazidin tedavisine randomize edilmiştir. ST segment depresyonuna ve semptomatik anginanın oluşmasına kadar geçen sürenin değerlendirildiği bu çalışmanın sonunda kararlı angina tedavisinde trimetazidin propranolol kadar etkili bulunmuştur (155).

Klinik çalışmalar hemodinamik ve metabolik ajanlar ile yapılan kombinasyon tedavisinin daha iyi tolere edildiğini ve hemodinamik ajanlar ile yapılan kombinasyonlar kadar etkili olduğunu göstermiştir (156). Geleneksel antianginal tedaviye (uzun etkili nitratlar, KKB ya da BB) eklenen trimetazidin ile angina yakınmalarının sayısında anlamlı bir azalma olmuş ve egzersiz testinde iskemi bulgularının oluşması gecikmiştir (157).

Beta bloker tedavisine rağmen yakınmaları devam eden kararlı angina hastalarına trimetazidin eklenmesi isosorbid dinitrat ile yapılan kombinasyona göre daha etkili bulunmuştur (158). Polonya'da yapılan çok merkezli, randomize, çift-kör, kontrollü klinik çalışmada, TRIMPOL II (TRIMetazidine in POLand), kararlı anginası olan 426 hasta metoprolol tedavisine ilave olarak trimetazidin ve plaseboya randomize edilmiştir. Trimetazidin ve metoprolol kombinasyonu egzersiz testindeki 1mm'lik ST depresyonu gelişme zamanını, toplam is gücünü ve angina gelişme zamanını anlamlı şekilde uzatmıştır. Subjektif olmakla birlikte angina sıklığı ve nitrat tüketimi azalmıştır. İlave tedavi olarak verilmesine rağmen trimetazidin plaseboya benzer şekilde tolere edilmiştir (159).

Koroner arter hastalığı prevalansı yaş ile birlikte artmaktadır ve ortalama yaşam süresi uzadıkça koroner arter hastalığı ile ilgili problemlerle daha sık karşılaşılacaktır. Yaşlı hastalar hemodinamik ajanların istenmeyen etkilerine karşı daha hassastırlar ve bu ilaçların kombine

edilmesi yaşam kalitelerini bozabilmektedir.

TRIMPOL-I çalışmasının alt grup analizinde yaşları >65 olan 71 hasta incelenmiştir. Daha önceden almakta oldukları tedaviye (nitrat, BB veya KKB) 4 hafta süreyle eklenen trimetazidin egzersiz süresini, 1 mm ST depresyonu olana kadar geçen süreyi ve toplam iş gücünü artırmıştır. Angina atakları ve nitrat tüketimi azalırken ilaca bağlı bir yan etki gözlenmemiştir (160).

Tüm bu çalışmalar trimetazidinin antianginal ve antiiskemik etkinliğini göstermekle birlikte az sayıda hasta üzerinde yapılmaları bunların dezavantajıdır. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, 1985-2001 yılları arasında trimetazidin ile yapılan 12 klinik çalışmanın değerlendirilmesi yapılmıştır (161). Yaklaşık 1000 hastayı içeren bu meta-analizde; hem monoterapi hem de kombinasyon tedavisinde trimetazidinin koroner arter hastalarında haftalık anginal atak sayısını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir. Egzersiz testi parametreleri incelendiğinde trimetazidinin 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süreyi de anlamlı biçimde uzattığı belirlenmiştir. AME ile oluşan reperfüzyon hasarına trimetazidinin etkisi European Myocardial Infarction Preject-Free Radicals (EMIP-FR) çalışmasında incelenmiştir (162). Uluslararası yürütülen bu büyük çalışmaya 19.725 hasta alınmıştır. Hastalar semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içerisinde plasebo ve trimetazidin (40 mg i.v. bolus sonrası 24 saatte 60 mg) gruplarına randomize edilmiştir. Efor anginasının tedavisindeki net faydasına ve miyokardiyal enerji metabolizması üzerindeki olumlu etkilerine rağmen miyokard enfarktüsünden sonra 48 saat boyunca verilen trimetazidin infüzyonu kısa ve uzun dönem mortaliteyi değiştirmemiştir. Mortalitenin azalmamasının nedeni, ilacın reperfüzyon başlamadan önce hedefe ulaşamaması ve dolayısıyla hasarı engellemek için geç kalınması olabilir.

Bununla birlikte EMIP-FR çalışmasından sonra trimetazidinin AME 'deki etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü küçük bir çalışma,

miyokard infarktüsü sonrası egzersiz testinde gelisen ST-segment depresyonunun ve egzersiz kapasitesinin trimetazidin ile iyilestigini göstermistir. AME ile gelen 44 hastaya en az 5 gün süreyle günde üç defa 20 mg trimetazidin verilmiş, submaksimal efor testinin sonuçları incelenmiş ve pozitif egzersiz testi plasebo grubunda daha fazla bulunurken, trimetazidine verilenlerde 1 mm ST depresyonuna kadar geçen süre ve egzersiz süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (163).

ilk kez AME geçiren hastalarda metabolik tedavinin etkinliğini araştırılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, oral olarak verilen trimetazidinin ortalama QT dispersiyonunu ($p=0.034$) ve düzeltilmiş QT dispersiyonunu ($p<0.0001$) anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir. Ancak araştırmacılar bu etkinin klinik sonuçlarının ve mekanizmasının daha ileri çalışmalar ile açıklanmasının gerektiğini vurgulamıştır (164).

Koroner girişim sırasında parenteral olarak verilen trimetazidinin iskemik değişikliklerin gelişimini azalttığı gösterilmiştir (165). Limitation of Infarct Size with Trimetazidine (LIST) çalışmasında AME nedeniyle primer anjioplastiye alınan 94 hasta işlem öncesinde intravenöz trimetazidin (40 mg bolus sonrasında 48 saat 60mg/gün infüzyon) ve plasebo tedavisine randomize edilmiştir. Trimetazidin verilenlerde ST segment elevasyonun daha çabuk gerilediği görülmüştür. Ancak duvar hareketlerinde iyileşme, enzimatik infarkt sahasında azalma ve klinik sonuçları plasebodan farklı çıkmamıştır. Araştırmacılar bunu hasta sayısının az olmasına ve düşük riskli hastaların (ilk infarktüsü, kalp yetersizliği olmayan) çalışmaya alınmasına bağlamışlardır.

Perkütan koroner girişimlerdeki benzer şekilde koroner arter bypass cerrahi sırasında da trimetazidinin kardiyoprotektif etkileri araştırılmıştır (166). Aortakoroner bypass operasyonuna giden 19 hastaya cerrahiden 3 hafta önce trimetazidin 20 mg başlanmış ve aynı ilaç kardiyoplejik solüsyona eklenmiştir. Reperfüzyondan 20 dk sonra koroner sinüsden ölçülen malonilaldehit düzeyinin trimetazidin grubunda daha düşük bulunması ve ventrikül

fonksiyonlarının daha iyi olması nedeniyle, trimetazidinin kardiyak cerrahi sırasında reperfüzyon hasarını azalttığı düşünülmüştür. Trimetazidin tedavisiyle kardiyak enzimlerin düşmesi de bu sonucu desteklemiştir.

Tünerir ve ark. (167) koroner bypass ameliyatı öncesinde 3 hafta süreyle trimetazidin (60 mg/gün) verdikleri 30 hastada ameliyattan önce, ameliyat bitisinden 5 dk ve 48 saat sonra troponin T düzeylerine bakmışlardır. Trimetazidine grubunda hemodinamik parametreler değişirken troponin T düzeyleri daha düşük bulunmuştur.

Diyabetik olmayanlar ile karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda glukoz alımı ve glikoliz kapasitesi azalırken, yağ asidi oksidasyonu artmış ve pürüvat oksidasyonu bozulmuştur (168). Bu nedenle metabolik yollardan etkili olan trimetazidin diyabetik hastalar için çekici bir ajan olarak gözükmiştir. TRIMPOL-I çalışmasının alt grup analizinde, trimetazidin verilen 50 diyabetik hastada plaseboya göre 1 mm'lik ST depresyonu için geçen sürenin uzadığı ve toplam iş gücünün arttığı saptanmıştır (169). Anginal atak sayısında ve nitrat tüketiminde de istatistiksel anlamlı bir azalma olmuştur. Bununla birlikte Pogatsa çalışmasında (170) metabolik ajanların sadece diyabeti kontrol altına alınanlarda etkili olduğunu belirtmiş ve miyokard metabolizmasında diyabete bağlı değişikliklerin azaltılabilmesi için anti anginal tedavinin yanı sıra antidiyabetik tedavinin insülin ile değiştirilmesini önermiştir.

Koroner arter hastalığına bağlı kalp yetersizliğinde trimetazidinin etkinliğini araştıran çalışmalar az sayıda hasta üzerinde yapılmıştır ve klinik sonuçları amaçlanmamıştır. Bununla birlikte bu çalışmalarda trimetazidin ile sol ventrikülün sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarının düzelmesi kalp yetersizliği olan hastalarda uzun dönem prognozun iyi olabileceğini düşündürmektedir (171).

Doğumsal kalp yetersizliği modeli olan Syrian kardiyomiyopatik hamster'lerde yapılan deneysel çalışmada trimetazidinin mortaliteyi azaltması bu konudaki beklentiyi artırmakla birlikte daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (172). İskemik kalp hastalığının gelişiminde ve

ilerlemesinde hemodinamik bozuklukların rolü olduğu kadar iskemiye maruz kalan miyokardın metabolizmasında meydana gelen degisikliklerin de rolü vardır. Hemodinamik parametreleri bozmadan kardiyak enerji metabolizmasının optimize edilmesi iskemik kalp hastalığının tedavisi için henüz yeni bir farmakolojik yaklaşımdır.

Bugün ki bilgilerimiz ısıgında metabolik ajanlar iskemik kalp hastalığının tedavisinde anti-anginal etkinliği nedeniyle geleneksel hemodinamik ajanların önemli bir tamamlayıcısı, hemodinamik parametreleri etkilememesi nedeniyle de kombinasyon tedavisinde iyi bir seçenek olarak gözükmemektedir.

2.5. Mikrovolt T-dalgası Değişim Testi:

Ani kalp ölümü riski altındaki hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Elektrokardiyografideki T-dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan MTDD testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Özellikle son on yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD testinin miyokart enfarktüsü geçirmiş veya iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu, ayrıca çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur. Tüm kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan AKÖ gelişmiş ülkelerde halen en önde gelen ölüm nedenidir (4). Ani ölüme altta yatan ritim bozukluklarının %80'den fazlasını ventrikül taşiaritmileri oluşturmaktadır (5). Bu nedenle, AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokart skarı tayini gibi yapısal parametreler, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbulansı ve baroreseptör duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, sinyal ortalamalı EKG (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T-dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel

repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da Holter testi ile sık ventrikül ektopisi veya süreksiz ventrikül taşikardisinin gösterilmesi sayılabilir.

2.5.1. Ani Kalp Ölümünden Korunma

Takılabilir kardiyoverter defibrilatör (TKD) tedavisi klinik kullanıma girinceye kadar ME geçirmiş ve kronik kalp yetersizliği bulunan hastaların AKÖ riskini azaltmada temel strateji, beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri ve aldosteron antagonistlerinden oluşan farmakolojik tedaviye dayanmaktaydı. Medikal tedaviye eklenen TKD tedavisi ile AKÖ riskini daha fazla azaltabilmek mümkün olmuş; ancak, bu sefer de karşımıza maliyet ve doğru hasta seçiminde karşılaşılan zorluklar çıkmıştır. Hastaların AKÖ'den ikincil korunmasında TKD endikasyonu net olmakla birlikte, birincil korunma tamamen farklı bir konu başlığıdır (175). Büyük randomize kontrollü çalışmalar düşük EF'li ve daha önce ME geçirmiş ya da kronik kalp yetersizliği bulunan hastalarda TKD'nin profilaktik olarak uygulanmasının mortalite yararı sağladığını göstermiştir (6,176). Ancak, bu kadar büyük bir hasta grubuna TKD takmanın getireceği mali yük ve hastaların sadece EF temeline dayalı olarak seçilmesi bu stratejinin en önemli kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmaktadır. Ejeksiyon fraksiyonunun AKÖ için en önemli risk belirleyicisi olduğu çok iyi bilinmekle birlikte, kimi kısıtlılıkları da söz konusudur. Örneğin, EF'nin belirlenmesinde kullanılan yöntemle göre anlamlı değişkenlikler söz konusu olabilmektedir. Ayrıca, düşük EF'nin pozitif öngördürücü değerinin güçlü olmaması nedeniyle, profilaksi amaçlı TKD uygulanan hastaların büyük çoğunluğu cihazın tedavisine hiç gereksinim duymamaktadırlar (176). Ek olarak, AKÖ olaylarının büyük çoğunluğu EF'si kısmen korunmuş hastalarda olmaktadır (175,176). Yüksek AKÖ riski bulunan hastaların daha yüksek bir doğrulukla saptanabilmesi, en uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için son derece önemlidir. Bu nedenle, EF parametresini tamamlayıcı testler hep gündemde olmuştur

Elektrokardiyografik dalga formunun şekil veya büyüklüğünün vurudan vuruya farklılık

göstermesi elektriksel değişim (alternans) olarak tanımlanmaktadır. Gözlenebilir (makrovolt) elektriksel değişim ilk kez 1908 yılında Hering tarafından tanımlanmıştır (177). Kısa bir süre sonra Lewis bu durumun normal bir kalpte belirgin bir hızlanma sonrasında ve miyokart hastalığında olabileceğini belirtmiştir (177). 1948 yılında Kalter ve Schwartz yaklaşık 6000 hastanın EKG'sini incelemişler ve beşinde gözledikleri makroskobik T-dalga değişiminin (TDD) mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (178). Daha sonraları çeşitli olgu raporlarında TDD'nin miyokart iskemisinde, koroner spazmda, elektrolit bozukluklarında ve özellikle doğumsal uzun QT sendromunda görüldüğü bildirilmiştir (178). Schwartz ve Malliani (179) ise ilk kez TDD ile AKÖ patogenezi arasında potansiyel ilişkiye dikkat çekmişlerdir.

T dalgasındaki gözle görülemeyen mikrovolt seviyesindeki elektriksel değişimin değerlendirilmesi ise ilk kez 1982 yılında bildirilmiştir (178). 1980'lerde Cohen ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda MTDD ile ventrikül fibrilasyonu arasında yakın ilişki gözlemişler ve EKG tabanlı bu yöntemin bir risk belirleyicisi olarak prognostik önemini ortaya koymuşlardır (177,178). Özellikle son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD'nin ME geçirmiş veya iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu ve çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur

2.5.2. T-Dalga Değişiminin Mekanizması

Deneysel çalışmalarda miyokarttaki aksiyon potansiyel süresindeki değişimin düzenli olmadığı gösterilmiştir (179). Ventriküler miyokartın önemli bir kısmının aksiyon potansiyelinde vurudan vuruya gözlenen uzama ve kısaltmalar değişim uyumsuzluğu (alternans diskordansı) olarak adlandırılmaktadır. Transmembran potansiyelindeki uzamsal gradiyentin vurudan vuruya büyüklük ve yön bakımından değişimli olması yüzey EKG'sinde MTDD'nin oluşmasının temel nedenidir.

Pastore ve ark. (179) uzamsal repolarizasyon gradiyenti sonucu oluşan değişim

uyumsuzluğunun tek yönlü ileti bloğu ve fonksiyonel yeniden giriş (reentri) üzerinden ventrikül fibrilasyonu oluşturabileceğini göstermişlerdir. Laboratuvar çalışmalarında miyokart içinde yapısal kalp hastalıklarındakine benzer şekilde oluşturulan bariyerlerin, komşu hücreler arasında iyonik farklılık yaratarak değişim uyumsuzluğu oluşturduğu ve böylece yeniden giriş yoluyla özellikle monomorfik ventrikül taşikardisini başlattığı saptanmıştır (180).

Berger (181) bu bulgular üzerinden yeniden girişli (re-entran) aritmilerin temelindeki ortak mekanizmanın repolarizasyon değişim uyumsuzluğu olduğunu, metabolik ve kronotropik stres altında bunun tek yönlü blok ve yeniden giriş geliştirebileceğini ileri sürmüştür. Mikrovolt T-dalga değişiminin hücre düzeyindeki elektriksel değişimden kaynaklandığı ve hücre içi kalsiyum döngüsünün MTDD mekanizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (182).

Tüm bu bulgular MTDD'nin sadece AKÖ ile ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda AKÖ'nün nedeni de olabileceğini düşündürmektedir

2.5.3. MTDD Ölçüm Tekniği

Mikrovolt T-dalga değişiminin saptanabilmesi ve ölçülebilmesi için çeşitli bilgisayar algoritmaları geliştirilmiştir. Analitik ve spektral olmak üzere başlıca iki yöntem bulunmakla birlikte, en çok kullanılan teknik fast Fourier dönüşüm algoritmasının uygulandığı spektral yöntemdir (178).

Hastanın cildi hazırlandıktan sonra, özel elektrotlar yoluyla üç Frank ortogonal derivasyonda en az 128 vurunun EKG sinyalleri kaydedilir. MTDD'nin saptanabilmesi için kalp hızının artırılması gerekir. Bu genellikle koşu bandı veya bisiklet egzersiz testiyle, egzersiz yapamayacak durumdaki hastalarda ise farmakolojik stres testi ile sağlanır. Değişim voltajı (Valt) ve değişim oranı (K skoru) hesaplanır; K skoru ≥ 3 ve Valt ≥ 1.9 ise MTDD anlamlı olarak değerlendirilir (183).

Sürekli değişim, anlamlı olarak saptanan MTDD'nin kalp hızının eşik değerin üzerindeki hızlarında en az bir dakika sürmesi şeklinde tanımlanır (184). MTDD testinin yorumlanması,

sınıflandırılması ve kısıtlamaları her gelişen yeni yöntemde olduğu gibi, MTDD testinin değerlendirilmesi için oluşturulan sınıflandırma şemaları, ilk klinik çalışmaların sonuçlarına göre geliştirilmiştir. Test sonuçları pozitif, negatif veya şüpheli (belirsiz) olarak sınıflandırılır. Eğer başlangıç kalp hızı dakikada 110 veya daha düşük olduğunda sürekli değişim var ise test pozitif kabul edilir. Eşik kalp hızının dakikada 110 olarak belirlenmesinin nedeni, MTDD'nin sağlıklı kişilerde de bu hızdan daha yüksek kalp hızlarında ortaya çıkabilmesidir. Bu yüzden, yüksek kalp hızlarında saptanan MTDD prognostik açıdan anlamlı değildir. Elde edilen sonuç pozitif olma ölçütlerini karşılamıyor ve testin negatif olduğu en yüksek kalp hızı dakikada 105 ve daha fazla ise test negatif olarak değerlendirilir. Şüpheli ya da belirsiz sonuç ise pozitif ya da negatif olarak sınıflandırılmayan testlerdir. Bunlar test sonuçlarının yaklaşık %12-25'ini oluşturur ve yöntemin en önemli kısıtlaması olarak karşımıza çıkar.

Testin diğer kısıtlamaları ise, atriyal ve ventriküler ekstrasistol veya atriyal fibrilasyon bulunması, hastaların kalp hızlarının egzersiz yapamamaları ya da beta-bloker ilaç kullanmaları nedeniyle dakikada 105 vuruşdan daha fazla hızlandırılmaması ve aşırı gürültülü/parazitli sinyal kaydı olarak sayılabilir (185,187). Antiaritmik ilaç tedavisi altındaki hastalarda MTDD testi, Antiaritmik ilaçlar ventrikül repolarizasyonunu uzattığı için repolarizasyon değişimini etkileyebilirler. Çeşitli çalışmalarda prokainamid, flekainid, amiodaron, D-sotalol ve beta-blokerlerin MTDD'yi azaltarak test sonuçlarını etkilediği, hatta pozitif test sonuçlarının ilaç sonrasında negatife dönebildiği gösterilmiştir (88,190). Bu nedenle, hastalardan testten en az 24 saat önce antiaritmik ilaçlarını kesmeleri istenmelidir. Bunun yanı sıra, antiaritmik tedavi altındaki hastaların ilaçlarında herhangi bir değişiklik söz konusu olursa, testin yeni antiaritmik ile tedaviye başladıktan sonra tekrarlanması gerekir.

2.5.4. Klinik Çalışmalar

İlk klinik çalışmalarda kalp hızını artırmak için atriyumlardan uyarı verme (pacing) kullanılmıştır (191,192). Ancak, bu yöntem girişimsel olduğu için yerini girişimsel olmayan

bisiklet veya koşu bandı testi ya da egzersiz yapamayacak hastalarda farmakolojik stres testine bırakmıştır.

2.5.4.1. Ventrikül Taşiaritmisi Riski Olan Hastalarda MTDD Testi

Elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile MTDD test sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk önemli klinik çalışma 1994 yılında Rosenbaum ve ark.(191) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada EFÇ yapılacak 83 hasta incelenmiş ve MTDD varlığı ile ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu uyarımı arasında mükemmel bir ilişki saptanmıştır. Yirmi aylık takip sonucunda, MTDD testinin aritmisiz sağkalım için anlamlı bir öngördürücü olduğu ($p<0.001$) ve test sonucu pozitif olan hastalarda ventrikül aritmi uyarımına hassasiyetin 5.2 kat arttığı gösterilmiştir.

Hohnloser ve ark. (185) ventrikül taşiaritmisi öyküsü nedeniyle TKD uygulanacak 95 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTDD testini gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye anlamlı tek risk belirleyicisi olarak bildirmişlerdir.

Gold ve ark. (186) da, 313 hastanın incelendiği çokmerkezli bir çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

2.5.4.2. Miyokart Enfarktüsü Geçirmiş Hastalarda MTDD Testi

Miyokart enfarktüsü sonrası risk katmanlandırmasında MTDD testinin etkinliğini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (193,196). ME sonrası 5-21 gün içinde MTDD testi yapılan 448 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTDD'nin akut ME sonrası ilk ay evrim geçirdiği, dolayısıyla testin bu bir aylık süreç sonunda, kararlı dönemde (≥ 2 ay sonra) yapılması gerektiği bildirilmiştir (193).

Ikeda ve ark.nın (194) ME sonrası sağkalan ve 13 ± 6 ay izlenen 102 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, aritmik olaylar açısından MTDD testinin negatif öngördürücü değeri %98, pozitif öngördürücü değeri ise %28 olarak bildirilmiş ve geç potansiyeller ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif öngördürücü değerinin %50'ye yükseldiği belirtilmiştir.

Bir başka klinik takip çalışmasında ise, ME geçirmiş 379 hasta hastaneden taburcu olmadan

hemen önce MTDD testi ve diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri ile değerlendirilmiştir (195). Bu çalışmada pozitif MTDD testi ile aritmik olaylar arasında bir ilişki bulunmamış, ancak düşük fonksiyonel kapasite nedeniyle tamamlanamamış MTDD testinin ölüm için en anlamlı öngördürücü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışma, MTDD testinin ME sonrası sekizinci günde, yani MTDD'nin oldukça kararsızken yapılması ve şüpheli ve tamamlanamamış test sayısının fazlalığı (%49) nedeniyle önemli eleştiriler almıştır.

2002 yılında Ikeda ve ark.nın (196) ME geçirmiş (ortalama süre 2.7 ± 5.4 ay) 850 hastada düşük EF ($< \%40$), MTDD testi, süreksiz ventrikül taşikardisi ve geç potansiyelleri değerlendirdikleri çok merkezli bir çalışmada, MTDD testi hastaların %36'sında pozitif, %52'sinde negatif bulunmuş, ventrikül taşiaritmisi ve AKÖ için sadece MTDD testi (HR 11.4) ve düşük EF (HR 6.6) anlamlı öngördürücüler olarak saptanmıştır.

Chow ve ark. (197) MADIT II çalışmasındaki (173) hasta grubuna benzer (ME geçirmiş, EF $\leq \%30$, kendiliğinden veya uyarılabilir sürekli ventrikül taşiaritmisi bulunmayan) 193 hastayı içeren bir çalışmada, 18 aylık izleme süresinin sonunda ventriküler taşiaritmik olayları MTDD testi pozitif olan hastalarda %11.8, negatif olan hastalarda ise %2 olarak bildirmişlerdir (HR 6.0, $p=0.035$).

Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise, 14 değişken arasından sadece MTDD testinin TKD tedavisinden mortalite yararı sağlamayacak düşük risk grubundaki hastaları ayırt edebileceği gösterilmiştir (198).

Bütün bu pozitif çalışmaların yanında belki de tek negatif çalışma, ME sonrası düşük EF ($\leq \%30$) nedeniyle TKD uygulanmış 575 hastada MTDD testinin ventriküler taşiaritmik olayları öngörme gücünü araştıran MASTER çalışmasıdır (199). Bu çalışmada MTDD testi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörebilirken (HR 2.04, $p=0.02$), ventrikül taşiaritmileriyle ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlar, TKD şoklarının uygun olsalar bile AKÖ için yeterli bir gösterge olamayacağı ya da TKD'nin bizzat kendisinin de proaritmik olabileceği şeklinde yorumlarla

açıklanmaya çalışılmıştır.

2.5.4.3. Dilate Kardiyomiyopati Hastalarda MTDD Testi

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) artmış ani ölüm riski ile ilişkili bir klinik durumdur. Son yıllarda, kendiliğinden oluşan ventrikül aritmileri, otonomik tonus ölçümleri ya da EFÇ gibi klasik risk belirteçlerinin gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmede yetersiz kaldığı bu hasta grubunda, MTDD testinin önemli bir risk belirleyicisi olabileceği öne sürülmektedir. Ancak, özellikle iskemik olmayan DKMP'li hastalar ile yapılan çalışmalarda hem olumlu hem olumsuz sonuçlar yayımlanmıştır. Adachi ve ark.(200) DKMP'li 82 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, sadece pozitif MTDD testinin ve düşük EF'nin (≤ 35) yüksek riskli hastaları belirleyebildiğini göstermişlerdir.

Klingenheben ve ark. (187) ise DKMP'li 107 hastanın (40 iskemik olmayan, 67 iskemik kardiyomiyopati) 18 aylık takibi sonrasında, sadece MTDD testinin aritmik olaylar için bağımsız, anlamlı bir risk belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Bunun kadar önemli olabilecek bir diğer bulgu da, MTDD test sonucu negatif bulunan hastaların ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu veya AKÖ için ileri derecede düşük risk altında oldukları sonucudur.

Hohnloser ve ark. (201) da DKMP'li 137 hastada benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Marburg kardiyomiyopati çalışmasında ise, iskemik olmayan kardiyomiyopati 343 hasta aritmi riskinin öngörülebilmesi amacıyla 52 ± 21 ay takip edilmiştir (202). Bu çalışmada sadece düşük EF ve BB ilaç kullanmama risk öngördürücüsü olarak belirlenirken, aralarında MTDD testinin de bulunduğu diğer girişimsel olmayan aritmi belirleyicilerinin herhangi bir yararının bulunmadığı bildirilmiştir.

Yine EF'nin %35 veya altında olduğu, iskemik ve iskemik olmayan hastaların alındığı SCD-HeFT çalışmasının 490 hastayı içeren altgrubunda yapılan bir değerlendirmede, MTDD testi aritmik olayları veya mortaliteyi öngörme ile ilişkili bulunmamıştır (203). Önceki çalışmalarla çelişen bu sonuçlar, yöntem, hasta seçimi ve hasta sayısındaki farklılıklar ile açıklanmaya

çalışılmıştır.

Bloomfield ve ark. (204) ise, iskemik (%49) ve iskemik olmayan (%51) DKMP'li 549 hastanın (EF \leq %40) ortalama 20 \pm 6 ay izlendiği çokmerkezli bir çalışmada, MTDD testinin her iki hasta grubunda da yüksek riskli olanları belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda TKD tedavisinden yarar görmeyecek düşük riskli hastaları da ayırt edebildiğini göstermişlerdir.

Chow ve ark. (205) daha önce ventrikül aritmisi olmayan, EF'nin %35 veya altında olduğu iskemik kardiyomiyopatili 768 hastada MTDD testinin tüm nedenli ölümler (HR 2.24, p=0.002) ve aritmik mortalite (HR 2.29, p=0.04) için bağımsız ve güçlü bir öngördürücü olduğunu açıklamışlardır. ABCD çalışmasında 566 hasta ortalama iki yıl izlenmiş ve EF'nin %40'dan düşük olduğu iskemik kardiyomiyopatili hastalarda MTDD testi ile EFÇ karşılaştırılmıştır (206). Her iki testin negatif olduğu hastalar AKÖ için düşük risk altında bulunurken, her iki testin de pozitif bulunduğu hastaların yüksek riskli olduğu görülmüştür (%2 ve %12, p=0.017).

ALPHA çalışmasında iskemik olmayan DKMP'li 446 hasta 18-24 ay izlenmiş ve pozitif MTDD testi yaşamı tehdit eden aritmiler için dört kat artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (207).

Ikeda ve ark.nın (208) ME geçirmiş ancak EF'nin nispeten korunduğu (\geq %40) hastalarda yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada, pozitif MTDD testi olanlarda AKÖ riski negatif olanlara göre 20 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgular, EF'nin korunduğu ancak MTDD testi pozitif olan hastalarda Holter testi ya da EFÇ gibi daha ileri testlerin uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, EFÇ gibi diğer risk öngördürücü testlerin tersine, MTDD testinin TKD tedavisinden yarar görmeyecek DKMP'li hastaları yüksek negatif öngördürücü değeri ile (>%90) belirleyebileceği; bununla birlikte, diğer risk belirleyici testlere benzer şekilde, düşük pozitif öngördürücü değeri (%20-30) nedeniyle TKD tedavisinden yarar görebilecek yüksek riskli DKMP hastalarını ise ancak onlar ile birlikte (düşük EF, geç

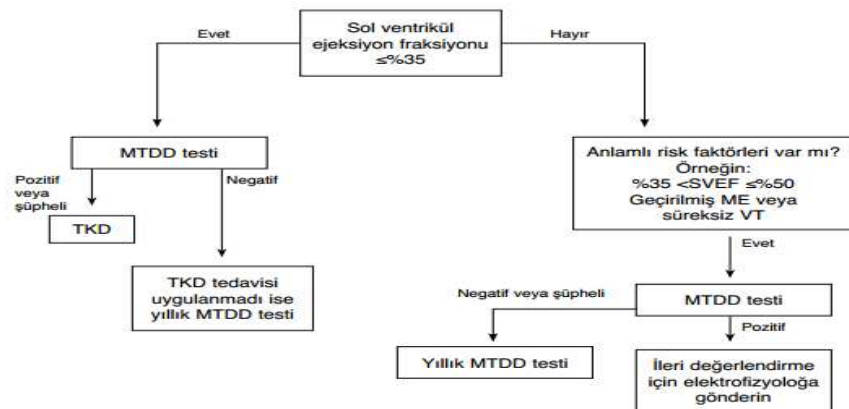
potansiyeller) ayırt edebileceği söylenebilir.

2.5.5. Meta-analiz ve Kılavuzlarda MTDD Testi

Toplam 2608 kişiyi içeren 19 ayrı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde MTDD testinin aritmik olaylar için negatif öngördürücü değeri oldukça yüksek (%97.2), pozitif öngördürücü değeri ise diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri gibi düşük (%19.3) bulunmuştur (209). İskemik ve iskemik olmayan DKMP grupları arasında ise öngördürücü değer açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde ise yıllık AKÖ riski, MTDD testi negatif olan hastalarda yalnızca %0.3 bulunurken, testin negatif olmadığı hastalarda %4.4 bulunmuştur (HR 13.6) (210).

ACC/AHA/ESC'nin 2006 yılında yayımladığı ventrikül aritmilerinin tedavisi ve AKÖ'den korunma kılavuzunda, yaşamı tehdit edici aritmi gelişme riskini belirlemek için sinyal ortalamalı EKG gibi diğer girişimsel olmayan yöntemler sınıf IIb endikasyon ile önerilirken, MTDD testi için sınıf IIa endikasyon önerilmiştir (211).

Bugün TKD tedavisi için MTDD testi endikasyonu bulunmamakla birlikte, MTDD testi genellikle EF'yi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Hastaların AKÖ'den birincil korunması amacıyla MTDD testinin klinik kullanımıyla ilgili önerilen algoritma Şekil 2'de sunulmuştur (212).



Şekil 5. Ani kalp ölümünden birincil korunmada mikrovolt T-dalga değişim (MTDD) testinin klinik kullanımı için algoritma. SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TKD: Takılabilir kardiyoverter defibrilatör; ME: Miyokart enfarktüsü; VT: Ventrikül taşikardisi.

2.5.6. MTDD'nin Gelecekteki Rolü

Günümüzde AKÖ riski yüksek ve düşük olan hastaları birbirinden yüksek pozitif öngördürücü gücü ile ayırt edebilecek tek bir test veya test grubu bulunmamaktadır. Elektrofizyolojik çalışmanın girişimsel bir yöntem olması, maliyeti ve düşük öngördürücü gücü nedeniyle uygulanmasında önemli sınırlılıklar vardır. Girişimsel olmayan diğer yöntemlerin ise özgüllük ve öngördürücü değerleri düşüktür. Diğer yandan AKÖ riski altında bulunan her hastaya TKD tedavisi uygulamak, bizzat bu tedavi yönteminin kendisinin hasta için oluşturabileceği riskler ve ekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle mantıklı görünmemektedir. MTDD, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak ME geçirmiş hastalarda ve iskemik olan ya da olmayan DKMP'li hastalarda AKÖ riskini öngörmede ve özellikle yüksek negatif öngörü değeri ile TKD tedavisinden yarar sağlamayacak hastaların belirlenmesinde giderek daha fazla umut vermektedir. Bahsedilen hasta gruplarında, negatif MTDD testi hastaların konservatif bir şekilde tedavi edilmesini mümkün hale getirirken, pozitif sonuç hastalara EFÇ gibi daha ileri tetkiklerin ya da TKD tedavisinin uygulanması açısından yol gösterici olmaktadır. Bununla birlikte, daha büyük ölçekli klinik çalışmalar ile aksi kanıtlanıncaya kadar, pozitif öngördürücü gücü düşük olan MTDD testinin, EF ve EFÇ gibi diğer risk belirleyici testler ile birlikte kullanılması gerektiği, onları tamamlayıcı bir yöntem olduğu da unutulmamalıdır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2012-temmuz 2013 tarihleri arasında başvuran, stabil iskemik koroner arter hastalığı tanısı almış 110 hasta alındı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için onayları alındı. Çalışmamız Helsinki bildiri prensiplerini kapsıyordu.

Olguların izinleri alındıktan sonra hikayesi, eşlik eden hastalıkları, kardiyovasküler risk faktörleri, kullandığı ilaçlar kaydedilerek fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya uygun olan hastaların almakta oldukları standart anti-iskemik tedavisine trimetazidin eklenmeden önce hastalar klinik semptomları, fizik muayene, transtorasik ekokardiyografi, egzersiz stres testi ve T dalga alternansı ölçümü yapabilen 24 saatlik ritim holter izlemi, ile değerlendirilerek bazal venöz kan örnekleri alındı. Total 3 aylık trimetazidin ile (3x20 mg/gün) tedavi sonrası semptomları, fizik muayene, transtorasik ekokardiyografi, T dalga alternansı ölçümü yapabilen 24 saatlik ritim holter izlemi, egzersiz stres testi ve venöz kan örnekleri ile yeniden değerlendirilme yapıldı.

Hastaların değerlendirilmesi; hastaların semptomları değerlendirildi, fonksiyonel kapasiteleri (NYHA sınıfı) saptandı, vital bulgular değerlendirildi, ilaç yan etkileri sorgulandı ve standart 12 derivasyonlu EKGleri çekildi.

Hipertansiyon varlığı JNC VII kılavuzuna göre tanımlandı; hastanın daha önceden antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 2 farklı ölçümde 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek saptanması ile HT tanısı konuldu (213).

Önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzuna göre; 1- HbA1c \geq %6.5, 2- Açlık plazma glukozu (PG) \geq 126 mg/dl, 3- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2. saate bakılan PG \geq 200 mg/dl, 4- Klasik semptomların varlığında herhangi zamanda bakılan PG \geq 200mg/dl. Bu maddelerden herhangi birinin varlığı ile DM tanımlandı (214).

Önceden konulmuş tanının olması veya NCEP AT III kılavuzuna göre; 1-Total kolesterol ≥ 240 mg/dl, 2- Trigliserid ≥ 200 mg/dl, 3-LDL ≥ 160 mg/dl. Bu maddelerden herhangi birinin varlığı ile hiperlipidemi tanımlandı (40).

Sigara içiciliği için güncel sigara içiciliği ve son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması şeklinde tanımlar yapıldı. Alkol içiciliği en az 6 ay düzenli alkol alımı şeklinde tanımlandı.

Birinci derecede akrabaların içinde erkeklerde 55 yaşından önce, kadınlarda 65 yaşından önce KKH'ın saptanması ile aile öyküsü tanımlandı.

3.1. Ritim Holter

Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavi öncesinde ve sonrasında MTDD testi yapabilen DMS 300/3A markalı ritim holter cihazı ile izlendi. MTDD testi için sinüs ritminde olan hastalar alındı ve ölçüm sırasında optimal MTDD testi için kalp hızının 110-120 atm/dk olacak şekilde hastalara egzersiz yapmaları ve nasıl yapacakları usulüne uygun anlatıldı.

3.2. Ekokardiyografi

Vivid -3 markalı ekokardiyografi ile Standart M-Mode, 2 boyutlu (2D), pulsed Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik değerlendirmeler eş zamanlı EKG kullanılarak yapıldı. Transtorasik ekokardiyografi ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin belirlediği şekilde alındı (215). Hastaların sol lateral dekübitüs pozisyonunda parasternal uzun eksenden aort kökü, sol atriyum ve sol ventrikül çapları ve sol ventrikül septum ve posterior duvar kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül diyastol sonu hacmi ve sistol sonu hacmi apikal dört boşluk planda saptanarak, modifiye Simpson yöntemi ile ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı. Kapak yetersizlikleri semikantitatif olarak değerlendirildi.

“Pulsed” Doppler değerlendirmelerde apikal dört boşluk planda örnekleme volüm mitral kapak uçları arasında, ventrikül doluş akımına paralel olacak şekilde yerleştirildikten sonra zirve erken diyastolik mitral akım hızı (E), zirve geç diyastolik mitral akım hızı (A), E/A oranı, E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) (E tepe noktası ile akımın bazale dönmesi arasında geçen

süre), Sol ventrikül izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ise apikal 5 boşluk görüntülemeye örnekleme volümü sol ventrikül çıkış yolu ile mitral orifis arasına yerleştirilerek, ejeksiyon bitişi ile mitral kapağın açılması arasında geçen süre olarak tanımlandı.

Ayrıca cihaz doku Doppler ekokardiyografi (DDE) moduna ayarlanarak, apikal dört boşluk görüntülerde pulse dalga örnek hacmi, mitral lateral ve septal annulusa yerleştirilerek miyokard hızları kaydedildi. Elde edilen görüntülerden sistolik miyokardiyal hız (S'), erken diyastolik (E') ve geç diyastolik miyokardiyal (A') hızları septal ve lateral annulustan ölçüldü.

Egzersiz stres testi tüm hastalarda modifiye Bruce protokolüne göre; hastaların fonksiyonel kapasitesini ve iskemi eşiğini değerlendirmekten ziyade hastaların MTDD optimal ölçmek için kalp hızlarının 110-120 atm/dk seviyesine getirip bu sırada bağlı bulunan MTDD yapabilen ritim holter cihazından optimal MTDD değerlerini saptamaktı. Test sırasında kalp hızı sürekli monitorize edilerek, belli aralıklarla kan basıncı ve EKG kaydı alındı. İskemik semptomları sorgulandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriteri

1. Koroner arter hastalığı koroner anjiyografi ile saptanan veya
2. Geçirilmiş miyokard enfarktüs tanısı olan hastalar
3. Yeterli ve kaliteli ekokardiyografik görüntü penceresi olan hastalar
4. Ritmi sinüs ritmi olanlar
5. Bilgilendirilmiş yazılı olur alma formunu imzalayanlar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Son 3 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü
2. Son 3 ay içinde akut kalp yetmezliği öyküsü
3. Kompleks ventriküler aritmiler ve ciddi aritmiler
4. Son 6 ay içinde serebrovasküler olay öyküsü
5. Son 3 ay içinde kardiyak cerrahi ve /veya perkütan koroner girişim öyküsü
6. Primer miyokard, endokard veya perikard hastalığı olanlar ile kapak

hastalığı olanlar

7.Konjenital kalp hastalığı olanlar

8.AST ve ALT değerleri normalin 3 katından yüksek olan hastalar

10.Ciddi kronik akciğer hastalığı ve sistemik hastalığı olanlar

11.İlacı tolere edememiş veya ilaca allerjisi olanlar

12.Çalışma protokolüne uyumsuz hastalar.

13.Yetersiz ve kalitesiz ekokardiyografik görüntü penceresi olan hastalar

Çalışmamıza 110 stabil koroner arter hastalığı olan hasta ile başlandı. Hastalarımızdan onu ilacı düzenli kullanmadığından ve kendi istekleri gibi bazı nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılması nedeniyle 100 hasta ile tamamlandı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmişti. Sürekli değişkenler bakımından öncesi ve sonrası ortalamalar arasındaki farkı karşılaştırmada eşleştirilmiş (paired) student – t testi kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Hesaplamalarda SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri

Çalışma grubumuz yaş ortalaması 55 ± 9 (max:76 –min:34) yılı. Hastaların çoğunluğunu erkek populasyon oluşturmaktaydı. Çalışma grubumuzun VKİ'i NCEP ATP III kriterlerine göre hafif kilolu (25-30) grubuna uygundu. Çalışma grubumuzun klinik özellikleri tablo-3 te gösterilmiştir.

Tablo-3: Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri -1

Özellik	Erkek (n:77)	Kadın (n:23)	Toplam (n:100)
Yaş (yıl)	$54,5\pm 9,1$ (max:75 –min:34)	$59,4\pm 9$ (max:76 –min:39)	55 ± 9 (max:76 –min:34)
Boy (cm)	$171\pm 6,6$ (max:190 –min:160)	160 ± 3 (max:166 –min:150)	$169\pm 7,5$ (max:150 –min:150)
Kilo (kg)	81 ± 13 (max:112 –min:60)	78 ± 12 (max:98 –min:56)	80 ± 12 (max:112 –min:56)
Vki (kg/m ²)	$29\pm 4,3$ (max:40 –min:23)	27 ± 4 (max:37 –min:19)	28 ± 4 (max:40 –min:19)

Çalışma grubumuzda KAH risk faktörlerinden en sık sigara ,ikinci sırada HT bulunmaktaydı.

Çalışma grubumuzun öz ve soy geçmiş özellikleri tablo-4 te gösterilmiştir .

Tablo-4: Çalışma Grubunun Klinik Özellikleri -2

Özellik	Erkek (n:77)	Kadın (n:23)	Toplam (n:100)
Hipertansiyon	%40 (n:31)	%78 (n:18)	%49 (n:49)
Diyabetes mellitus	%19 (n:15)	%43 (n:10)	%25 (n:25)
Kronik böbrek yetmezliği	%10 (n:8)	%26 (n:6)	%14 (n:14)
Kalp yetmezliği	%4 (n:3)	%4 (n:1)	%4 (n:4)
Serebrovasküler olay	%0 (n:0)	%0 (n:0)	%0 (n:0)
Hiperlipidemi	%26 (n:20)	%21 (n:5)	%25 (n:25)
Aile üyküsü	%44 (n:34)	%61 (n:14)	%48 (n:48)
Sigara	%67 (n:52)	%21 (n:5)	%57 (n:57)
Alkol	%0 (n:0)	%0 (n:0)	%0 (n:0)
Miyokard enfarktüsü	%42 (n:33)	%52 (n:12)	%45 (n:45)

Hastaların büyük çoğunluğunda revaskülazasyon tipi olarak koroner stentleme tercih edilmişti. Bu her iki cinsiyet içinde birbirine yakın oranlardaidi. Sadece hastalardan birine damar yapısı uygun olmadığından balon yapılmış medikal tedavi ile takip ediliyordu. Çalışma

grubumuzun revaskülazasyon yöntemleri tablo-5 te gösterilmiştir.

Tablo 5: Çalışma grubuna uygulanan revaskülazasyon tipi ve stabilizasyon süresi

Özellik	Erkek (n:77)	Kadın (n:23)	Toplam (n:100)
Koroner arter baypas greftleme	%7 (n:6)	%8 (n: 2)	%8 (n: 8)
Stent	%92 (n:71)	%91 (n:21)	%92 (n:92)
Balon	%0 (n:0)	%4 (n:1)	%1 (n:1)
Stabilizasyon süresi (ay)	38±26 (max:95–min:2)	29±19 (max:64 –min:4)	36±25 (max:95–min:2)

Hastaların hepsi asetil salisilik asit (ASA) kullanmaktaydı. BB her iki cinsiyet için benzer oranlarda kullanılmaktaydı ve hastaların tamamına yakını BB kullanmaktaydı. ACEİ ve ARB kullanımını birbirine yakın oranlardaydı. Hastaların 3 aylık izleminde, başta aldıkları standart medikal tedaviye müdahale ihtiyacı olmadı. Bu nedenle çalışma öncesi ve sonrası arasında medikal tedavi yönünden fark yoktu. Çalışma grubunun çalışma başında almakta oldukları medikal tedavileri tablo-6 ‘da görülmektedir.

Tablo-6: çalışma gurubunun almakta olduğu medikal tedaviler

İlaç	Erkek (n:77)	Kadın (n:23)	Toplam (n:100)
ACEi	%54 (n:42)	%52 (n:12)	%54 (n:54)
ARB	%45 (n:35)	%47 (n:11)	%46 (n:46)
Statin	%87 (n:67)	%82 (n:19)	%86 (n:86)
ASA	%100 (n:77)	%100 (n:23)	%100 (n:100)
Klopidogrel	%37 (n:29)	%39 (n:9)	%38 (n:38)
Nitrat	%11 (n:9)	%4 (n:1)	%10 (n:10)
Digoksin	%4 (n:3)	%9 (n:2)	%5 (n:5)
Oral Antidiyabetik	%11 (n:9)	%26 (n:6)	%15 (n:15)
İnsülin	%14 (n:11)	%30 (n:7)	%18 (n:18)
Spiranolakton	%5 (n:4)	%9 (n:2)	%6 (n:6)
Diüretik	%6 (n:5)	%0 (n:0)	%5 (n:5)
Beta Bloker	%91 (n:70)	%96 (n:22)	%92 (n:92)
Ca Kanal Blokeri	%6 (n:5)	%4 (n:1)	%6 (n:6)
Amiodaron	%0 (n:0)	%0 (n:0)	%0 (n:0)
Fibrat	%6 (n:5)	%9 (n:2)	%7 (n:7)

ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri, ASA: Asetilsalisilikasit.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı parametreleri arasında tedavi öncesi ve sonrasında fark

saptanmazken; kalp hızında anlamlı oranda azalma vardı. Kalp hızındaki azalma her iki cinsiyette de benzer oranlarda izlendi. Çalışma grubunun hemodinamik parametreleri Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo-7: Çalışma Grubunun Hemodinamik Parametreleri

	Erkek tedavi öncesi	Erkek tedavi sonrası	Bayan tedavi öncesi	Bayan tedavi sonrası	p
Sistolik KB (mmHg)	127±14 (max:160 –min:100)	124±13 (max:150 –min:80)	138±15 (max:160 –min:100)	136±13 (max:160 –min:110)	0,131
Diastolik KB (mmHg)	77±10 (max:100 –min:60)	79±7 (max:96 –min:60)	83±13 (max:110 –min:60)	83±7 (max:110 –min:70)	0,112
Kalp hızı (vuru/dk)	79±9 (max:130 –min:62)	71±5 (max:60 –min:88)	78±7 (max:64 –min:88)	70±9 (max:60 –min:80)	0,000*

KB: Kan Basıncı,

Hastaların laboratuvar parametrelerinde tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı değişiklik izlenmedi. Çalışma grubumuzun laboratuvar parametreleri tablo-8 de verilmiştir.

Tablo-8: Çalışma Grubunun Laboratuvar Parametreleri

	Öncesi	Sonrası	P
Kolesterol (mg/dl)	201±33	190±37	0,19
LDL-K (mg/dl)	115±31	120±33	0,15
Trigliserid (mg/dl)	168±64	162±65	0,96
HDL-K (mg/dl)	38±5	39±5	0,87
AKŞ (mg/dl)	105±27	106±27	0,13
AST (ıu/dl)	24±7	23±7	0,43
ALT (ıu/dl)	20±5	21±5	0,89
Hb (g/dl)	13±1.4	13±1.2	0,28
CRE (mg/dl)	1±0,46	1±0,43	0,57

LDL-K: Düşük Dansiteli Kolesterol, HDL-K: Yüksek Dansiteli Kolesterol, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, Hb: Hemogloblin, CRE: Kreatinin

5.2. Çalışma Grubunun Ekokardiyografik Özellikleri:

3 aylık tedavi ile ortalama sol atriyal volümde (SAV) anlamlı azalma saptanırken ($p<0.05$). ortalama sol ventrikül sistol sonu hacim (SVSSH), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), Ortalama sol ventrikül diyastol sonu hacim (SVDSH) ve diyastol sonu çapta (SVDSÇ) ise azalma olmakla birlikte, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ejeksiyon fraksiyonunda (EF) artma izlendi, bu artma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (Tablo-9). Çalışma grubumuzun ekokardiyografik özellikleri tablo-9 da sunulmuştur.

Tablo-9: Trimetazidinin Sol Ventrikül Yapı ve Sistolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
AOÇ (mm)	26,3±2 (max:3,6 –min:2,0)	26±2 (max:3,6 –min:2,0)	0,24
SAÇ (mm)	37±5 (max:5,5 –min:3,0)	37±4 (max:5,5 –min:2,9)	0,58
SVDSÇ (mm)	49,5±5 (max:6,6 –min:3,8)	49,7±5 (max:6,8 –min:3,8)	0,65
SVSSÇ (mm)	31,6±6 (max:4,2 –min:1,8)	31,4±7 (max:5,4 –min:1,8)	0,68
IVSD (mm)	10±1, 6 (max:1,6 –min:0,7)	11±3 (max:1,6 –min:0,8)	0,62
PWD (mm)	10±1,4 (max:1,4 –min:0,8)	10±1,2 (max:1,4 –min:0,8)	0,06
EF (%)	59±12 (max:82 –min:30)	60±11 (max:85 –min:30)	0,16
SVDSH (cm ³)	91±30 (max:215 –min:37)	95±39 (max:312 –min:31)	0,13
SVSSH (cm ³)	39±23 (max:135 –min:6)	39±22 (max:135 –min:9)	0,95
SAH (cm ³)	29±12 (max:85 –min:10)	26±11 (max:85 –min:10)	0,002*

AOÇ: Aort kökü çap, SAÇ: Sol atriyum çap, SVDSH: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, SVSSH: Sol ventrikül sistol sonu hacim, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSD: İnterventriküler septum diyastolik duvar kalınlığı, PWD: Posterior duvar diyastolik duvar kalınlığı, LA: Sol atriyum,

Çalışma grubunun diyastolik fonksiyon parametrelerinde 3 aylık tedavi ile IVGZ(izovölümetrik gevşeme zamanı) ve EDZ (e dalgası deselerasyon zamanı) değerlerinde anlamlı azalma izlendi. E (Zirve erken diyastolik mitral akım hızı) değerinde anlamlı artış izlendi. A (Zirve geç diyastolik mitral akım hızı) değerinde istatistiksel fark izlenmedi (Tablo-10).

Tablo-10: Trimetazidinin Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyon Parametrelerine Etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
E (cm/s)	61±15 (max:120 –min:30)	64±17 (max:120 –min:33)	0,02*
A (cm/s)	70±16 (max:120 –min:30)	71±15 (max:110 –min:28)	0,9
EDZ (ms)	287±47 (max:395 –min:180)	276±32 (max:320 –min:210)	0,01*
IVGZ (ms)	103±18 (max:159 –min:70)	95±12 (max:121 –min:72)	0,00*
E/A	0,87±0,26	0,90±0,24	0,25

E: Zirve erken diyastolik mitral akım hızı, A: Zirve geç diyastolik mitral akım hızı, EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolemik gevşeme zamanı,

Çalışma grubunun Doku Doppler Ekokardiyografi (DDE) parametrelerinde lateral annuler erken diyastolik miyokardiyal hız (E' lateral) ve Septal annuler sistolik miyokardiyal hız (S' septal) dışında anlamlı fark izlenmedi. E' lateral ve S' septal 3 aylık tedavi sonrası anlamlı oranda arttı. Yine sol ventrikül diyastolik dolum basıncı parametreleri yönünden fark yoktu (Tablo-11).

Tablo-11: Trimetazidinin Sol Ventrikül Doku Doppler Ekokardiyografi Parametrelerine Etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
S' cm/s			
Septal	7 ±1,9 (max:14 –min:4)	7,5±2,5 (max:17 –min:5)	0,02*
Lateral	8,8±2,6 (max:15 –min:5)	8,7±2,7 (max:18 –min:6)	0,62
E' cm/s			
Septal	7,1±2,5 (max:11 –min:2)	7,5±2,3 (max:15 –min:3)	0,13
Lateral	8,7±2,9 (max:18 –min:4)	9,6±2,7 (max:18 –min:4)	0,00*
A' cm/s			
Septal	8,8±2,3 (max:13 –min:3)	8,6±2,1 (max:15 –min:3)	0,35
Lateral	11±3,2 (max:21 –min:7)	10±3,1 (max:20 –min:3)	0,14

S': Sistolik miyokardiyal hız, E': Erken diyastolik miyokardiyal hız, A': Geç diyastolik miyokardiyal hız,.

Çalışmamızda kalp hızı 110-120 atm/dk arasında iken ölçülen maximum MTDD değerinde anlamlı değişiklik saptanmazken minimum ve ortalama MTDD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlendi. (Tablo-12)

Tablo-12: Trimetazidinin T Dalga Alternansı Üzerine Etkisi

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
TDmax (uV)	1109±820 (max:4705–min:137)	1026±764 (max:4562 –min:139)	0,31
TDmin (uV)	128±96 (max:536 –min:0)	104±75 (max:423 –min:0)	0,00*
TDort (uV)	273±196 (max:158 –min:29)	223±182 (max:155 –min:31)	0,003*
MTDD pozitif Hasta sayısı	29	11	0,001*

TDmax: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen maximum t dalga alternansı, TDmin: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen minimum t dalga alternansı, TDort: kalp hızı 110-120 atm/dk arındaki bir dakikada ölçülen ortalama t dalga alternansı

6. TARTIŞMA

Ani kardiyak ölüm şu şekillerde tanımlanmıştır: “akut semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde ani bilinç kaybı ile kendini gösteren kardiyak nedenlere bağlı doğal ölüm; var olduğu biliniyor olabilirse de ne zaman ve ne şekilde ölüme yol açacağı öngörülemeyen önceden mevcut olan kardiyak hastalık”(213).

Ani ölüm tanımında kilit noktalar, olayın travmatik olmayan doğası ve ani ölümün beklenmeyen ve anlık bir durum olmasıdır. Ani ölümü kardiyak ölümlerle sınırlandırmak amacıyla bu tanıma ‘AKÖ’ teriminde de kullanılan ‘kardiyak’ kelimesi eklenmiştir. ‘Koroner’ ve ‘koroner olmayan’ AKÖ’leri ayırt etmek üzere daha ileri bir sınıflama önerilmiştir. Son olayın süresini tanımlamak üzere kullanılan zaman aralığı başlangıçta 24 saattir, ancak daha sonra 1 saate ve hatta aritmik bir mekanizma olasılığını daha da destekler şekilde tek bir anlık olaya indirgenmiştir. Sonuç olarak, çalışılarda kullanılan terimler arasında uyumsuzluklar söz konusudur (216,217).

Endüstrileşmiş toplumlarda erişkin popülasyonda AKÖ’ün en önemli tek nedeni KAH tır. AKÖ insidensi 1000 kişide yılda 0.36- 1.28 arasında değişmektedir (218). Hastane dışı AKÖ’lerin insidensi yaş, cinsiyet ve KAH öyküsünün varlığına göre değişir. Kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan 60-69 yaş arası erkeklerde AKÖ oranları yılda 1000 kişide 8 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (219).

Maastricht’te gerçekleştirilen bir popülasyon çalışmasında, 20- 75 yaş arasındaki tüm hastane dışı kardiyak arrest olguları incelenmiştir (220). Yıllık AKÖ insidensi 1000 kişide 1 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde tüm ölümlerin % 21’i, kadınlarda ise %14.5’i ani ve beklenmeyen ölümdür. Hastane dışı ölümlerin %80’i evde, %15’i ise cadde veya toplum içinde olmuştur. AKÖ’lerin %40’ı tanıksızdır.

ABD’de yılda 300.000 AKÖ olduğu düşünülecek olursa, popülasyon insidens oranı 1/1000/yıldan biraz fazladır. Bu yüzden AKÖ’ü azaltmak üzere topluma yönelik herhangi bir girişim 1

kişinin ani ölümünü engellemek üzere ani ölümün gelişmeyeceği 999/ 1000 kişiye hitap edecektir. Maliyet ve risk- yarar analizleri popülasyon bazında yalnız genel yaşam tarzına yönelik önerilerin uygun olduğunu göstermektedir (221).

AKÖ açısından büyük risk altında olan KAH'ları, önceden ME , iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu ve yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler geçirmiş olma gibi özelliklere dayanarak belirlenebilir. Bu hastaların belirlenmesi ve tedavi yaklaşımı modern kardiyolojinin asıl görevlerinden biridir.

Birçok endüstrileşmiş toplumda popülasyon çalışmaları, AKÖ açısından risk faktörlerinin aterosklerotik koroner hatsalığındakiler ile aynı olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar, ileri yaş, erkek cinsiyet, KAH öyküsü, artmış LDL kolesterol düzeyi, HT, sigara içme ve diabetes mellitustur. Aslında AKÖ'ün epidemiyolojisi KAH; statinler, aspirin ve BB'lerle başarılı şekilde tedavi edilmeye başlandıktan sonra değişmeye başlamıştır. Bazı çalışmalarda, tanı almış kalp hatsalığı bulunmayan popülasyon gruplarında AME veya diğer KAH bulguları gelişmeden önce spesifik olarak AKÖ riskini öngörebilecek risk faktörleri belirlenmeye çalışılmıştır. Birçok çalışmada kalp hızının artışı ve aşırı alkol tüketiminin spesifik risk faktörleri arasında bulunduğu gösterilmiştir (222,223).

AKÖ riski altındaki hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır.

AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında azalmış sol ventrikül EF ve miyokart skarı tayini gibi yapısal parametreler, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbulansı ve baroreseptör duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, sinyal ortalamalı EKG (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T-dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da Holter testi ile sık ventrikül ektopisi veya süresiz ventrikül taşikardisinin gösterilmesi sayılabilir (175,176).

Henüz yaşamı tehdit eden bir ventriküler aritmi geçirmemiş ancak bu tür bir aritmi açısından yüksek risk altındaki hastalarda herhangi bir sürekli ventriküler aritmi gelişmesini önlemek amacıyla verilen

tedavi genelde 'primer' profilaksi olarak adlandırılmaktadır. Daha önce bir kardiyak "arrest" veya senkop/hipotansif VT geçirmiş olan hastalarda önerilen benzer profilaktik tedavi ise 'sekonder' profilaksi olarak adlandırılmaktadır.

Biz çalışmamızda KAH'da AKÖ'ün primer profilaksisinde non invaziv öngürücülerinden biri olan MTDD üzerine miyositlerde metabolizma düzenleyici olarak etki gösteren trimetazidinin etkisini araştırdık.

Elektrokardiyografideki T-dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan MTDD testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Özellikle son on yıl içinde yapılan çalışmalar, MTDD testinin ME geçirmiş veya iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomiyopati bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu, ayrıca çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur (4).

Elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) ile MTDD test sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk önemli klinik çalışma 1994 yılında Rosenbaum ve ark. (191) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada EFÇ yapılacak 83 hasta incelenmiş ve MTDD varlığı ile ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu uyarımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Yirmi aylık takip sonucunda, MTDD testinin aritmisiz sağkalım için anlamlı bir öngördürücü olduğu ($p < 0.001$) ve test sonucu pozitif olan hastalarda ventrikül aritmi uyarımına hassasiyetin 5.2 kat arttığı gösterilmiştir. Hohnloser ve ark. (185), Gold ve ark. (186) ventrikül taşiaritmisi öyküsü nedeniyle TKD uygulanacak 95 ve 313 hastanın dahil edildiği çok merkezli çalışmalarda, MTDD testini gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye anlamlı tek risk belirleyicisi olarak

bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızın ventriküler taşiaritmi öyküsü olmadığından, hastalarımızın hiçbirine EFÇ yapılmadı. 24 saatlik holter takiplerinde VT (sürekli, süreksiz) saptanmadı.

Miyokart enfarktüsü sonrası risk katmanlandırmasında MTDD testinin etkinliğini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (193,196). ME sonrası 5-21 gün içinde MTDD testi yapılan 448 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTDD'nin kararlı dönemde (≥ 2 ay sonra) yapılması gerektiği bildirilmiştir (193).

Ikeda ve ark.nın (194) ME sonrası sağkalan ve 13 ± 6 ay izlenen 102 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, aritmik olaylar açısından MTDD testinin negatif öngördürücü değeri %98, pozitif öngördürücü değeri ise %28 olarak bildirilmiş ve geç potansiyeller ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif öngördürücü değerinin %50'ye yükseldiği belirtilmiştir.

Bir başka klinik takip çalışmasında ise, ME geçirmiş 379 hasta hastaneden taburcu olmadan hemen önce MTDD testi ve diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri ile değerlendirilmiştir (195). Bu çalışmada pozitif MTDD testi ile aritmik olaylar arasında bir ilişki bulunmamış, ancak düşük fonksiyonel kapasite nedeniyle tamamlanamamış MTDD testinin ölüm için en anlamlı öngördürücü olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışma, MTDD testinin ME sonrası sekizinci günde, yani MTDD'nin oldukça kararsızken yapılması ve şüpheli ve tamamlanamamış test sayısının fazlalığı (%49) nedeniyle önemli eleştiriler almıştır. 2002 yılında Ikeda ve ark.nın(196) ME geçirmiş (ortalama süre 2.7 ± 5.4 ay) 850 hastada düşük EF ($< \%40$), MTDD testi, süreksiz ventrikül taşikardisi ve geç potansiyelleri değerlendirdikleri çok merkezli bir çalışmada, MTDD testi hastaların %36'sında pozitif, %52'sinde negatif bulunmuş, ventrikül taşiaritmisi ve AKÖ için sadece MTDD testi (HR 11.4) ve düşük EF (HR 6.6) anlamlı öngördürücüler olarak saptanmıştır. Chow ve ark. (197) MADIT II çalışmasındaki (173) hasta grubuna benzer (ME geçirmiş, EF $\leq \%30$, kendiliğinden veya uyarılabilir sürekli ventrikül

taşiaritmisi bulunmayan) 193 hastayı içeren bir çalışmada, 18 aylık izleme süresinin sonunda ventriküler taşiaritmik olayları MTDD testi pozitif olan hastalarda %11.8, negatif olan hastalarda ise %2 olarak bildirmişlerdir (HR 6.0, p=0.035). Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise, 14 değişken arasından sadece MTDD testinin TKD tedavisinden mortalite yararı sağlamayacak düşük risk grubundaki hastaları ayırt edebileceği gösterilmiştir (198). Bütün bu pozitif çalışmaların yanında belki de tek negatif çalışma, ME sonrası düşük EF (\leq %30) nedeniyle TKD uygulanmış 575 hastada MTDD testinin ventriküler taşiaritmik olayları öngörme gücünü araştıran MASTER çalışmasıdır (199).

Bu çalışmada MTDD testi tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörebilirken (HR 2.04, p=0.02), ventrikül taşiaritmileriyle ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlar, TKD şoklarının uygun olsalar bile AKÖ için yeterli bir gösterge olamayacağı ya da TKD'nin bizzat kendisinin de proaritmik olabileceği şeklinde yorumlarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Biz çalışmamızda koroner arter hastalığı tanısı almış ve klinik olarak tamamem stabil olan , ortalama stabilizasyon süresi 36 ± 25 ay olan hasta grubunda MTDD testini değerlendirdik. MTDD testinin trimetazidin tedavisi öncesi pozitif olan 29 hasta varken bu değer tedavi sonrası toplamda 11 hasta sayısına düştü ve istatistiksel olarak anlamlı düzeydeydi (p:0.001).

Ayrıca çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak TDmax, TDmin, TDort sayısal olarak değerlendirdik. Sayısal veri sağlayan ritim holter cihazımız sayesinde trimetazidin tedavisi öncesi ve sonrası TDmax, TDmin, TDort olarak ölçülen sayısal verileri karşılaştırma imkanız oldu.

Kronik iskemi varlığında trimetazidinden görülecek faydayı Belardinelli ve arkadaşları (224) klinik ve ekokardiyografik özellikleri yönünden incelenmiş diyabetik, iskemik kalp yetersizliği hastalarında 3 aylık trimetazidin tedavisi ile EF'de %14'lük artış saptamışlar ve bu etkinin de sintigrafi ile saptanan perfüzyon bozulmasının ciddiyeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Perfüzyonda bozulmanın geri dönebilirliği ne kadar ciddi ise tedaviden fayda

oranının o kadar fazla olduğu bulunmuştur. Biz de EF'de %6'luk artış (%59±12 den %60±11'e p:0,16), TDmin(128±96 dan 104±75'e p:0,00), TDort(273±196 dan 223±182'ye p:0,003) değerlerinde anlamlı azalma saptadık. EF'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmaması çalışma grubumuzdaki hastaların %96'sının EF değerinin %40 ve üzerinde olması ile ilişkilendirildi.

Kardiyolojik girişimlerden önce trimetazidin verildiğinde trimetazidin ventrikül fonksiyonlarını; nekroz alanını sınırlandırarak, lökosit göçü ve trombosit kümeleşmesini azaltarak nekroz alanını azaltıp, ventrikül fonksiyonlarını artırdığı saptanmıştır (225). Yine iskemi reperfüzyon hasarının kalp cerrahisi sırasında trimetazidin ile azaldığı gösterilmiştir (226).

Stabil KAH'ında uygun medikal tedaviye rağmen hastaların % 90'nının semptomlarının devam edebildiği gösterilmiştir (227). Kalsiyum antagonistleri ile tedaviye rağmen semptomları devam eden hastaların tedavisine trimetazidin eklenmesi ile semptomlarda iyileşme gösterilmiştir (226).

TRIMPOL II çalışmasının retrospektif bir alt grup analizinde (228) KAH nedeniyle revaskülarizasyon yapılmasına ve 6 aydır metoprolol tedavisi (günde iki defa 50 mg) almasına rağmen hala semptomatik olan 94 hasta ilave trimetazidin veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. On iki hafta sonrasında egzersiz test parametreleri ve klinik etkinlik değerlendirilmiştir.

Trimetazidin alanlarda 1 mm'lik ST depresyonu için geçen zaman, egzersiz süresi, toplam iş gücü ve angina gelişme zamanı plaseboya göre istatistiksel anlamlı olarak iyileşmiştir. Haftalık angina sayısı ve nitrat tüketimi trimetazidin grubunda anlamlı şekilde azalmıştır. Trimetazidin ile 60 iskemik kardiyomiyopati hastasının 6 aylık izlemi sonunda sol ventrikül EF'de artış, klinik durumunda iyileşme ve göğüs ağrısı sıklığında azalma olduğunu gösterilmiştir (229).

Avrupa ve Amerika Ekokardiyografi Cemiyeti, anormal sol ventrikül EF'yi %55 altında

olarak tanımlamışlardır (230). Ölüm, ME, KY ve atriyal fibrilasyon riskinin belirlenmesinde EF'nin değeri önemlidir (231). KY'inde EF %50'nin altında olan hastaların 5 senelik mortalite oranı %50, EF %50'nin üstünde olan grupta 5 senelik mortalite oranını ise %25 olduğu gösterilmiştir (232). Bizim çalışmamızda 3 aylık trimetazidin tedavisi ile EF'de % 6'luk artış saptandı. Anlamlı artış saptanmamasının nedeni zaten çalışma grubumuzdaki hastaların %96'sının EF değerinin %40 ve üzerinde olmasıyla ilişkilendirildi.

Akut miyokard enfarktüsü sonrasında hastaların sol ventrikül fonksiyonlarında sıklıkla progresif bir kötüleşme olmaktadır. Buna bağlı olarak sonuçta belirgin kalp yetersizliği gelişmektedir. Sol ventriküler remodeling olarak tanımlanan bu fenomen henüz yeterince anlaşılabilir; özel bir tedavisi yoktur. Sol ventrikül remodelinginden sempatik sinir sistemi ile renin anjiyotensin sisteminin kombine aktivasyonu ve hipertansiyon, hiperglisemi ve insülin rezistansının sorumlu olduğu düşünülmektedir (233). Uygulanan tedavi yöntemlerine bağlı klinik olarak tersine yeniden şekillenme (reverse remodeling) ise sol ventrikül sistol sonu hacimde %15'in üstünde azalma olursa düşünülmektedir (234). Trimetazidin ile yapılan bir çalışmada 12-18 aylık tedavi sonrası sol ventrikül sistol sonu hacimde anlamlı azalma izlenmiştir (235). Bizim çalışmamızda da 3 aylık trimetazidin tedavisi ile sol atriyum hacimde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu da trimetazidin'in tersine yeniden şekillenmede etkili olabileceğini göstermektedir.

El Kady ve arkadaşları (236) 200 hastayı içeren grupta trimetazidin'in 24 aylık etkisini incelemişler ve EF'de %23'lük bir artış saptamışlardır. EF'de izlenen bu artışlar birçok revaskülarizasyon çalışması ile gösterilmiş artıştan az değildir (237).

İskemik kardiyomyopati'de ventrikülün kasılma bozukluğundan sorumlu olabilecek nedenler kronik hipoperfüzyona ikincil sol ventrikül kasılmasında kronik azalma (hibernasyon), istirahatle kan akımının normal veya normale yakın olup tekrarlayan iskemik olaylar ile kronik sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (tekrarlayıcı stunning), miyokard nekrozu

ve miyokard fibrozisidir.

Hiberne ve stunning miyokard geri döndürülebilen durumlardır. Bu hastalar uygun tedaviye rağmen anjina veya sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili semptomlara neden olan iskemik dönemlerden geçerler (238). Bunların çoğu miyokard revaskülarizasyonu yapıp tedavi gören hastalardır (239). Trimetazidin kronik hiberne miyokarda etki ederek iskemik etkinin azalmasına bağlı, revaskülarizasyona benzer şekilde sol ventrikül fonksiyonunu arttırır. Sol ventrikülün ciddi daralmış koroner arter ile kanlanan, enfarkta uğramamış, fonksiyonu bozuk segmentlerinde düzelmeye gözlenmesi bunu desteklemektedir. Trimetazidin İKMP'de disfonksiyone miyokarda kasılma gücünde artış en erken 8 haftalık bir tedavi sonrası gösterilmiştir (240). Koroner arter hastalarında hem istirahatteki hem de dobutamin stresi ile oluşturulan bölgesel miyokardiyal disfonksiyonun trimetazidin ile düzeldiği gözlenmiştir (241).

Bellardinelli ve arkadaşları (242) iskemik KY olan hastalarda trimetazidin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini araştırmıştır. Daha önce ME geçirmiş, çok damar KAH olan 38 kalp yetersizliği hastası (New York Heart Association=NYHA evre II-III) trimetazidin ve plaseboya randomize edilmiştir. Başlangıçta ve 2 ayın sonunda tüm hastalara dobutamin stres ekokardiyografi ve egzersiz testi uygulanmıştır. Trimetazidin ile tedavi edilen hastalarda istirahat halindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu anlamlı şekilde artmıştır. Başka bir çalışmada ise trimetazidin tedavisi ile benzer şekilde dobutamin infüzyonu sırasında da EF artmıştır ve diskinetik alanlardaki kontraktıl fonksiyonlarda düzelmeye gözlenmiştir (243). Sol ventrikül fonksiyonlarındaki bu düzelmeye rağmen kalp hızında ve kan basıncında değişiklik olmamış ve trimetazidin stres için gereken dobutamin infüzyon zamanını uzatmıştır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile gösterilen canlı segment sayısındaki artışın, revaskülarizasyona uygun hasta sayısında artıştan sorumlu olduğu düşünülmüştür (244).

El Kady ve arkadaşları (236) 4 aylık trimetazidin tedavisi ile miyokardiyal perfüzyonda düzelmeye saptarlarken Bellardinelli ve arkadaşları (224) 8 haftalık tedavi süresinde fark

saptamamışlardır. Bu durum ilacın antiiskemik etkisinin günler, haftalar içinde başlayıp miyokardiyal perfüzyon üzerine olan etkisinin aylar içinde ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Biz çalışmamızda sintigrafi veya dabutamin stres ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmedeğimiz için bu konuda yorum yapamıyoruz. Ekokardiyografi ve simson metodu iledeğerlendirmede düşük riskli grupta bile (%96 sında EF:>%40) LV EF'da düzelme gözlemlendi.

Kalp yetmezliğinden sorumlu moleküler seviyedeki olaylar kompleks ve çok faktörü içerir. Bunlar; yüksek enerjili fosfatların üretim ve kullanımı, kalsiyum denge anormalliği, beta adrenarjik reseptör sayısında azalma, lipid ve oksijen serbest radikallerinin peroksidasyonudur (245). İskeminin sistemik ve koroner akım üzerine etkileri de ele alındığında trimetazidin ile *in vivo* gözlenen sonuçlar iskemik miyokard üzerindeki hücre koruyucu (sitoprotektif) etkisine bağlanmaktadır (246).

Dinapoli ve arkadaşlarının (247) iskemik kalp yetersizliği olan 61 hastanın 48 aylık izleminde, standart tedaviye eklenen trimetazidinin tüm nedenlerden ölümleri %56, kalp yetersizliğinden hastaneye yatışları ise %47 oranında azalttığı saptanmıştır. El Kady ve arkadaşları (236) ise 24 aylık tedavi sonunda 2 senelik sağkalımı tedavi grubunda % 92, plasebo grubunda ise %62 olarak belirlemişlerdir. Bizim çalışmamız sağkalım analizi olarak düzenlenmediğinden bu konuda yorum yapamıyoruz. Ancak 3 aylık takipte ölen, kötüleşerek hospitalize edilen hastamız olmadı.

Vitale ve arkadaşları (248) 6 aylık trimetazidin tedavisi sonrası diyastolik fonksiyonun daha iyi olduğunu saptadılar. Bu yorumu E/A oranında artış, ADZ, IVGZ ve Pulmoner ven sistolik hız (PVS) dalgasında anlamlı azalma olması üzerine yapmışlardır. Bizim çalışmamızda E/A oranı anlamlı olmayan artış saptanmış; EDZ da ve IVGZ da anlamlı azalma saptandı çalışmamızda PVS bakılmadığından yorum yapamıyoruz.

Fedorova ve arkadaşlarının (249) çalışmasında BB ile kombine trimetazidin tedavisi ile,

ileri fonksiyonel sınıf kalp yetersizliği hastalarında, 6 aylık bir izlemde E/A oranında %59 azalma saptanmıştır. Ancak bu hastalar restriktif dolum paternine sahip olup, daha kısa DZ ve IVGZ'ye sahiptirler.

Çalışmamızda IVGZ değerlerinde anlamlı azalma saptadık buda bizden önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. DZ'nin 150 msn altında olması hemen her zaman ortalama sol atriyum basıncının arttığını gösterir. DZ'sinin uzun olması ise genellikle sol atriyum basıncının 15 mmHg altındaki değerleri ile ilişkilidir. Kısa DZ'nin kötü prognoz ile ilişkisi belirtilmiştir (250). E/A oranında artış diyastolik fonksiyonların iyileşmesinin değerlendirmesinde en sık kullanılan parametre olup, çalışmamızda 3 aylık tedaviye cevap olarak istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan artış izlenmiştir.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde EF, duvar hareket skor indeksi, atım hacmi gibi parametrelerin yanında; DDE ile ölçülen annuler sistolik miyokardiyal hız (S') de önemli parametredir (251). Miyokarda bölgesel sistolik ve diyastolik hızların değerlendirilmesi DDE ile yapılır (252). Son yıllarda septal S'nün EF ile iyi derecede ilişkili olduğunun gösterilmesi, mitral E' ve A' dalga hızlarının önyük artışından ve sol atriyum basıncından nispeten az etkilenmesi ve en önemlisi kalp yetersizliği olan hastalarda bu parametrelerin tanısallık gücü ve mortalite ile ilişkisinin ortaya konması nedeni ile, KY hastalarında kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde DDE'nin önemi artmıştır (250). Progresif sistolik ve diyastolik anormallikler DDE hızlarında progresif azalma meydana getirir (253). Miyokardiyal hızlar fonksiyonel kapasite ile ilişki göstermektedir. Özellikle septal S' dalga hızı standart ekokardiyografi ve DDE parametrelerine göre fonksiyonel kapasite ile daha güçlü ilişki içindedir (250).

Biz çalışmamızda E' lateral ve S' septal DDE parametrelerinde 3 aylık tedavi sonrası anlamlı oranda artış saptadık. Diğer DDE parametrelerinde anlamlı değişiklik saptanmadı.

İskemik kalp hastalığı sadece sıklığı nedeniyle değil yüksek morbidite ve mortalite nedeni

olarak da önemlidir. Tedavi maliyeti yüksek olup hastaneye yatış oranında artış, hayat kalitesinde düşme ve ekonomik sonuçları da olan işgücünde azalmayı beraberinde getirir (245).

İskemik kalp hastalığı klinik profili son yıllarda değişmiştir. Hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon ve ilaç tedavisi gibi klasik risk faktörlerine ek olarak ileri yaş, kalp yetersizliği, diyabet ve önceden revaskülarizasyon gibi risk faktörlerinin sıklığı da artmaktadır. Bu özellikler tedaviye cevap oranını etkileyip farmakolojik tedavide yeni arayışlara sebep olmuştur (254). İskemik kardiyomyopatiye sol ventrikül disfonksiyonunun enerji metabolizmasında görülen değişikliklere ikincil geliştiği düşünülmektedir.

Trimetazidin metabolik yollar üzerine etki ederek kalbi iskeminin kötü etkilerinden koruyup, iskemik direnci artırarak sol ventrikül kasılma gücünü artırır. Bu sayede semptom ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düzelterek enflamatuvar durum ve endotel fonksiyonu üzerine faydalı etkisi olduğu gösterilmiştir. Trimetazidin tedavisi ile amaçlanan yaşam kalitesi ve süresinin artışı olup AKÖ önlemede iskemik kalp hastalarına gelecekte umut vaad etmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamız rölatif kısa süreli izlem nedeni ile kısıtlanmıştır. Yine sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kataterizasyon gibi invaziv metodları kullanmadık. Fakat ekokardiyografik Doppler ölçümünün duyarlılık ve özgüllülüğünün yeterli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Kişiye bağımlı bir tetkik olan ekokardiyografik ölçütlerde gözlemci içi değişkenliğin önemli farklılık göstermesi, yöntemin kısıtlılığı olup sonuçların bilimsel güvenilirliğini kısıtlamıştır. Çalışmamız sağkalım analizi olarak düzenlenmemiştir. Bizim çalışmamızda enflamatuvar, antioksidan ve nörohumoral parametrelerin çoğuna bakılmamıştır.

Sonuç olarak ; aritmi açısından düşük riskli stabil KAH olan (%96'sında EF:>%40) çalışma grubumuzda 3 aylık trimetazidin tedavisi ile AKÖ'ün noninvaziv göstergelerinden biri olan MTDD'de anlamlı azalma sağlandı. Diğer çalışmalardan farklı olarak MTDD'de sayısal olarak analiz edilmiş ve sayısal parametrelerde (TDmin, TDort) anlamlı düzelme saptanmıştır. Bunun yanında trimetazidin tedavisi ile önceki çalışmalara benzer olarak LV sistolik ve diyastolik parametrelerinde düzelme saptanmıştır.

7. ÖZET

ardiyovasküler mortalitede azalma olmasına rağmen iskemik kalp hastalığı halen batı dünyasında en önde gelen ölüm nedenidir. Gelişmiş ülkelerde AKÖ ise KVS öümlerin yarısından sorumludur. Tüm kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan ani kalp ölümlü (AKÖ) gelişmiş ülkelerde halen en önde gelen ölüm nedenidir (4). Ani ölümlde altta yatan ritim bozukluklarının %80'den fazlasını ventrikül taşiaritmileri oluşturmaktadır (5). Bu nedenle, AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır

Elektrokardiyografideki T-dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan mikrovolt T-dalgası değişim (MTDD) testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir.

Trimetazidin enerji kaynağını yağ asidi metabolizmasından glukoz metabolizmasına kaydıran farmakolojik bir ajandır. Hücre enerji üretimini, Beta oksidasyonu inhibe ederek glikoliz yönüne kaydırır. Bu metabolik etkilerin koroner arter hastalığı ve AKÖ önleme tedavisinde ek fayda sağladığı gösterilmiştir (173).

Çalışmaya iskemik kalp hastalığı olan 100 hasta (23 kadın, 77 erkek; ortalama yaş 55,6 ± 9,2) alındı. Tüm hastalar sinüs ritmindeydi ve koroner arter hastalıkları medikal tedavi altında stabil durumdaydı, aktif kardiyak şikayetleri yoktu. Almakta oldukları rutin tedaviye ek olarak trimetazidine 60 mg/gün dozunda en az 3 ay devam edilmek üzere başlandı. Kan örnekleri alındı, transtorasik ekokardiyografi yapıldı ve T dalga alternansı ölçebilen 24 saatlik ritim holter izlemi tedaviden önce ve sonra yapıldı. sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, vital bulguları, T dalga alternansları ve labaratuvar değerleri değerlendirildi

Çalışma popülasyonun çoğunu erkek cinsiyet (%77) oluştuyordu. KAH risk faktörlerinden en sık sigara ikinci sırada HT bulunmaktaydı. En fazla uygulanan revaskülizasyon tipi stentleme (%96) idi. 3 aylık trimetazidin tedavisi sonrası LA volümünde anlamlı azalma

(p:0,002), LVEF'da anlamlı olmayan artma (p:0,16) saptandı. EDZ, IVGZ ve Septal S'de anlamlı düzelme saptandı (p:0,01, p:0,00, p:0,02) . T max değerinde anlamlı değişiklik olmazken (p:0,319) T min ve T ort değerlerinde anlamlı azalma izlendi (p:0,000) ve (p:0,003)

Sonuç olarak; aritmi açısından düşük riskli stabil KAH olan (%96'sında EF:>%40) çalışma grubumuzda 3 aylık trimetazidin tedavisi ile AKÖ'ün noninvaziv göstergelerinden biri olan MTDD'de anlamlı azalma sağlandı. Diğer çalışmalardan farklı olarak MTDD'de sayısal olarak analiz edilmiş ve sayısal parametrelerde (TDmin, TDort) anlamlı düzelme saptanmıştır. Bunun yanında trimetazidin tedavisi ile önceki çalışmalara benzer olarak LV sistolik ve diyastolik parametrelerinde düzelme saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: İskemik kalp hastalığı, kardiyak enerji metabolizması, trimetazidin, T dalga alternansı, ani kardiyak ölüm.

8. ABSTRACT

Despite the reduction in cardiovascular mortality, ischemic heart disease is still the leading cause of death in the western world. Sudden cardiac death which makes up nearly half of the all cardiovascular deaths is still the leading cause of death in developed countries. In sudden death ventricular tachyarrhythmias form more than 80% of arrhythmias underlying. That is why various clinical parameters and non-invasive clinical tests have been tried to get developed in order to identify patients under the risk of sudden cardiac death in advance.

Microvolt T-wave changes test that based on measurement of the changes at microvolt level occurring as a result of electrocardiographic T-wave beat to beat is a non-invasive diagnosis method used at risk-grading of the patients under the risk of sudden cardiac death.

It is pharmacological agent that switch trimetazidine source of energy from fatty acid metabolism to glucose metabolism. The cell dislocate production of energy to the glycolysis direction by inhibiting Beta oxidation. It has been shown that this meabolic effects contributeadditional benefit in the treatment provides additional benefits for the treatment of preventing coronary artery disease and sudden cardiac death.

100 patients that have ischemic heart disease (23 women, 77 men; average age 55,6-9,3) were included in the study. All the patients were in sinus rhythm and coronary artery disease was stable under the medical treatment. In addition to their routine treatment, trimetazidine was started to be given at least for 3 months at the dosage of 60 mg/day. Blood examples were taken, transthoracic echocardiography was done and 24 hours rhythm holter monitoring measuring T-wave alternans was done before and after the three monts treatment. Left ventricular systolic and diastolic functions, vital signs, T-wave alternans and laboratory values were evaluated.

The study population was mostly men (77%). From risk factors for CAD, most commonly there was cigarette and secondly HT. The most widely applied type of revascularization was

stenting(96%). After 3 months trimetazidin treatment, a significant decrease in LA volume (p:0,002), a non-significant increase in LVEF (p:0,16), a significant recovery in EDZ, IVGZ and Septal S (p:0,01, p:0,00, p:0,02) was observed. No significant changes in T-max value was seen (p:0,319). A significant decrease was observed in T-min and T-avg (p:0,000) and (p:0,003).

Consequently, in our study group which was stable CAD at low risk for arrhythmias (in %96' EF:>%40), with a three months trimetazidin treatment, a significant decrease was gotten in microvolt T-wave change-which is the non-invasive signs of sudden cardiac death. Different from other studies, microvolt T-wave change was analyzed quantitative and significant recovery was observed in quantitative parameters (TD-min, TD-avg). Besides, similar to the previous studies with trimetazidin treatment, recovery was observed in LV systolic and diastolic parameters.

Key Words: Ischemic heart disease, cardiac energy metabolism, trimetazidine, T-wave alternans, sudden cardiac death.

9. KAYNAKLAR

1. Ho, K.K., J.L. Pinsky, W.B. Kannel at al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol, 1993; 22(4 Suppl A): 6A-13A.
2. Making a difference. The World Health Report 1999. Health Millions, 1999; 25(4): 3-5.
3. Onat A,Sansoy V,Soydan İ ve ark..TEKHARF,on sekiz yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı.İstanbul Türkiye, TEKHARF 2009
4. Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Circulation 2001;104:2158-63.
5. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J 1989;117:151-9.
6. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-83.
7. Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. J Am Coll Cardiol 2002;40:207-17.
8. Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al. Electrical alternans and cardiac electrical instability. Circulation 1988;77:110-21.
9. Atlas of Coroner Artery Disease, Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; 23-54
10. Mintz, G.S., Popma, J.J., Pichard, A.D., et al. Pattern of calcification in coronary artery disease. A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1155 lesions. Circulation 1995 91: 1959–1965
11. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser,

Longo, Jameson. 15th Edition, 1377-87

12. İç Hastalıkları. İliçin, Biberöğlü, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003; 449-74
13. Diaz MN, Frei B, Vita JA, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med.* 1997 337:408-16.
14. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1997;22: 117-27.
15. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B, ve ark. Koroner arter hastalığı 1. *Gazi Tıp Dergisi.* 2006; 17: 1-33
16. Sary HC. Composition and classification of human atherosclerotic lesions. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1992; 421: 277-90
17. Prokop M, Galansky M, Van Der Molen A, et al. Spiral and Multislice Computed Tomography of the Body. 1st edition Stuttgart. Newyork, Thieme 2003; 761-807.
18. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2000 Feb; 15: 218-23
19. Sary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-63.
20. Weisberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (supp I): S3-S10.
21. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997; 80:111-61.

22. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80:5-9.
23. Davies MJ, Richardson PD, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophages, and smooth muscle content. *Br Heart J* 1993; 69:377-81.
24. Weissberg PL. Atherosclerosis involves more than just lipids: Plaque dynamics. *Eur Heart J* 1999; 1 (suppl T):T13-T18.
25. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003; 59: 812-23.
26. Liu J, Sukhova GK, Sun JS, et al. Lysosomal cysteine proteases in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:1359-66.
27. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-50.
28. Nissen S. Coronary angiography and intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2001; 87:15 - 20
29. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction on patients with mild to moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988; 78:1157-6652
30. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283- 94.
31. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247:349-58.
32. Liao JK. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *Int J Cardiol* 2002; 86:5-18.
33. Frenette PS, Johnson RC, Hynes RO, et al. Platelets roll on stimulated endothelium in vivo: An interaction mediated by endothelial P-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:7450-54.

34. Li H, Cybulsky MI, Gimbrone Jr MA, et al. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol* 1993; 143:1551-59.
35. Gu L, Okada Y, Clinton SK, et al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2:275-81.
36. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony stimulating factor in atherosclerosis: Studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 1997; 150:1687-99.
37. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin 6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990; 265:62136.
38. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:137-45.
39. Yudkin JS, Juhan-Vague I, Haw E, et al. Low-grade inflammation may play a role in the etiology of the metabolic syndrome in patients with coronary heart disease; The HIFMECH Study. *Metabolism* 2004; 53:852-7
40. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002
41. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002.
42. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.2004
43. Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*1987;1:515
44. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983;

309:288

45. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:831
46. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927
47. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481
48. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488
49. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367
50. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, ve ark. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
51. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. *Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations*. New York: Marcel Dekker;1995:33
52. Endo AL. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569
53. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;319:24
54. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent*

Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001

55. Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349

56. Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: *Lancet* 1994; 344:1383

57. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301

58. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615

59. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993;87:1781

60. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. *Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence*. New York: Marcel Dekker; 1999:191

61. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998

62. Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. *Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol*. New York: McGrawHill; 1998:6

63. Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95:2701
64. Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. *Annu Rev Nutr* 1999;19:325
65. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63:42H-47H.
66. Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J* 1989; 298: 998-1002.
67. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190
68. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
69. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
70. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
71. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3:160-9.
72. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-6.
73. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A- 1

and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.

74. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.

75. Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.

76. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J*. 1991; 121:1283-1288.

77. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med*. 1992;152:28-34.

78. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998; 19 (suppl M): M8- M14.

79. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 7B-12B.

80. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149

81. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B

82. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60

83. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;

83:1692-7

84. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571

85. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305:1483-9

86. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354

87. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272

88. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment. Am J Hypertens 1996; 9:342

89. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572

90. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. J Am Coll Cardiol 1999; 33:2092

91. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983

92. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109

93. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1: 415-419.
94. Fielding JE, Phenov KJ. Health effects of involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988;319:1452
95. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
96. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
97. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
98. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
99. Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
100. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345
101. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83 : 1194
102. Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, et al. Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365
103. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;

100: 1134

104. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229

105. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49

106. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718

107. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387

108. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456

109. Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984;311: 953

110. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. *Diabetes* 1970;19:789

111. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86

112. UK Prospective Diabetes Study Group. intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in

patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837

113. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317:703-13

114. HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. Lancet 2000; 355:253-9

115. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60

116. Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. Diabetes Care. 1983; 6: 285

117. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 1998; 97: 2099

118. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. Arch Int Med 2000;160: 2581-9.

119. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097

120. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995; 4: 94-8.

121. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342:

122. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474

123. *Clinical Obesity* / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. *Klinik Obezite* 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. S1-3
124. Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. *Arch Intern Med* 1996; 156: 958-63
125. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 350-7.
126. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. *Circulation* 1996; 94:857
127. Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:468
128. Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173
129. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
130. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303
131. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, et al.: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
132. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43
133. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73

134. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
135. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
136. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6
137. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9
138. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1993;152
139. Keys A. *Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease*. Cambridge: Harvard University Press; 1980
140. De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779
141. Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100:1253
142. Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp 2000.283-289.
143. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi ,2. baskı, 2003. S, 449-474
144. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am*

J Med 1984; 76:4

145. Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. Coronary Heart Disease in Women. New York: Hay market Doyma; 1987
146. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. Annu Rev Nutr 1989; 9:303
147. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42:294
148. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology . Dallas:American Heart Association; 1994:93
149. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001; 156:1-10.
150. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial longchain-3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circ Res 2000; 86:580-588.
151. Lopaschuk GD. Optimizing cardiac energy metabolism: how can fatty acid and carbohydrate metabolism be manipulated? Coron Artery Dis 2001; 12:8-11.
152. Demircan G, Diraman E, Demircan S. The role of oxidative stress in heart diseases. Türk Kardiyol Dern Arş 2005; 33:488-492.
153. Gallet M. Clinical effectiveness of trimetazidine in stable effort angina A double blind versus placebo controlled study. Presse Medicale 1986; 15:1779-1782.
154. Sellier P. The effects of trimetazidine on ergometric parameters in exercise-induced angina: Controlled multicenter double blind versus placebo study. In French. Arch Mal Coeur Vaiss 1986; 79:1331-1336.
155. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S, et al. Trimetazidine-a new concept in the treatment of

angina: Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:279-288.

156. Jackson G. Combination therapy in angina: a review of combined haemodynamic treatment and the role for combined haemodynamic and cardiac metabolic agents. *Int J Clin Prac* 2001; 55:256-261.

157. Szwed H, Pachocki R, Domzai-Bochenska M, et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine in combination with conventional anti-anginal drug in patients with stable effort angina: TRIMPOL I, a multicenter study. *Diagn Treat Cardiol* 1997; 4:237-247.

158. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos K, et al. Anti-anginal efficacy of the combination of trimetazidine-propranolol compared with isosorbide dinitrate –propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest* 1997; 13:8-14.

159. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). *TRIMetazidine in POLand. Eur Heart J* 2001; 22:2267-2274.

160. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. Anti-ischaemic efficacy and tolerability of trimetazidine in elderly patients with angina pectoris: a substudy from TRIMPOL-I *Clin Drug Invest* 2000; 19:1-8.

161. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis* 2003; 14:171-179.

162. Effect of 48-h intravenous trimetazidine on short- and long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction, with and without thrombolytic therapy; A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The EMIPFR Group. *European Myocardial Infarction Project-Free Radicals. Eur Heart J* 2000; 21:1537-1546.

163. Guler N, Eryonucu B, Gunes A, et al. Effects of trimetazidine on submaximal exercise test in patients with acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17:371-374.

164. Kountouris E, Papa E, Pappas K, et al. Metabolic management of coronary heart disease: adjunctive treatment with trimetazidine decreases QT dispersion in patients with a first acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15:315-321.
165. Steg G, Grollier G, Gally P, et al. A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 77:263-273.
166. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33:486-491.
167. Tünerir B, Çolak Ö, Alataş Ö, et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2173-2176.
168. Stanley WC, Lapaschuk GD, McCormack J. Regulation of energy substrate metabolism in diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997; 34:25-33.
169. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R, et al. The anti-ischaemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients: a sub-study from TRIMPOL-I *Cardiovasc Drug Ther* 1999; 13:217-222.
170. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001; 12:29-33.
171. Bonow RO. The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75:17-25.
172. D'Hahun N, Taouil K, Dassouli A, et al. Long-term therapy with trimetazidine in cardiomyopathic Syrian Hamster BIO 14.6. *Eur J Pharmacol* 1997; 328:163-174.
173. Chierchia S. L., Fragasso G.; protective effects of trimetazidine on ischaemic myocardial dysfunction. *Eur Heart J. Suppl.* 1(Q24-Q27) 1999.
174. McClellan K. J., Plosker G. L; Trimetazidin *Drugs* 58:143-157 1999.

175. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1576-83.
176. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
177. David D, Naito M, Michelson EL, et al. Atrial alternans: experimental echocardiographic and hemodynamic demonstration during programmed pacing. *Am J Cardiol* 1981;48:468-72.
178. Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
179. Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, et al. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99:1385-94.
180. Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* 2000;87:1157-63.
181. Berger RD. Repolarization alternans: toward a unifying theory of reentrant arrhythmia induction. *Circ Res* 2000;87:1083-4.
182. Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2003;57:599-614.
183. Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:502-12.
184. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, et al. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997;8:987-93.
185. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Li YG, et al. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:1258-68.

186. Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53.
187. Klinghenben T, Zabel M, D'Agostino RB, et al. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-2.
188. Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang SE, et al. The effect of procainamide on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:649-54.
189. Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, et al. Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1335-9.
190. Klinghenben T, Grönefeld G, Li YG, et al. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013-9.
191. Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
192. Estes NA 3rd, Michaud G, Zipes DP, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-8.
193. Hohnloser SH, Huikiri H, Schwartz PJ, et al. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). [Abstract] *J Am Coll Cardiol* 1999;33:144A.
194. Ikeda T, Sakata T, Takami M, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
195. Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, et al. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-52.

196. Ikeda T, Saito H, Tanno K, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
197. Chow T, Schloss E, Waller T, et al. Microvolt T-wave alternans identifies MADIT II type patients at low risk of ventricular tachyarrhythmic events. [Abstract]*Circulation* 2003;108:IV-323.
198. Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, et al. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:16-24.
199. Chow T, Kereiakes DJ, Onufer J, et al. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1607-15.
200. Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-80.
201. Hohnloser SH, Klingenhoben T, Bloomfield D, et al. Usefulness of microvolt T-wave alternans for prediction of ventricular tachyarrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: results from a prospective observational study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2220-4.
202. Grimm W, Christ M, Bach J, et al. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
203. Gold MR, Ip JH, Costantini O, et al. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation* 2008;118:2022-8.

204. . Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456-63.
205. Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1820-7.
206. Costantini O, Hohnloser SH, Kirk MM, Lerman BB, Baker JH 2nd, Sethuraman B, et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:471-9.
207. Salerno-Uriarte JA, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Prognostic value of T-wave alternans in patients with heart failure due to nonischemic cardiomyopathy: results of the ALPHA Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1896-904.
208. Ikeda T, Yoshino H, Sugi K, et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2268-74.
209. Gehi AK, Stein RH, Metz LD, et al. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82.
210. Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009;6(3 Suppl):S36-44.
211. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society.

Circulation 2006;114:e385-484.

212. Myles RC, Jackson CE, Tsorlalis I, et al. Is microvolt T-wave alternans the answer to risk stratification in heart failure? *Circulation* 2007;116:2984-91.

213. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

214. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes - 2010*. New York: WB Saunders Publishing Co 1997: 742-79.

215. American Society of Echocardiography Committee on Standards Recommendations for quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.

216. Hinkle LE, Thaler HT. Clinical classification of cardiac death. *Circulation* 1982; 65: 457-64.

217. Narang R, Cleland JG, Erhardt L, et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17: 1390-403.

218. Becker LB, Smith DW, Rhodes KV. Incidence of cardiac arrest: a neglected factor in evaluating survival rates. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 86-91.

219. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18:1231-48.

220. Vreede-Swagemakers JJ, Gorgels AP, Dubois-Arbouw WI, et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1500-5.

221. Myerburg RJ, Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death. Structure, function, and

time-dependence of risk. *Circulation* 1992; 81 (1 Suppl): I2–10

222. Shaper AG, Wannamethee G, Macfarlane PW, et al. Heart rate, ischaemic heart disease, and sudden cardiac death in middle-aged British men. *Br Heart J* 1993; 70: 49–55.

223. Wannamethee G, Shaper AG, Macfarlane PW, et al. Risk factors for sudden cardiac death in middle-aged British men. *Circulation* 1995; 91: 1749–56.

224. Belardinelli R, Cianci G, Gigli M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51:611-615.

225. Kuralay F, Altekin E, Yazlar AS, ve ark. Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine. *Tohoku J Exp Med* 2006; 208:203-212.

226. Marzilli M, Affinito S. Meeting the challenge of chronic ischaemic heart disease with trimetazidine. *Coron Artery Dis* 2005; 1:23-27.

227. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. [Veterans Affairs ACME Investigators]. *New Engl J Med* 1992; 326:10-16.

228. Ruzyllo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. *Cur Med Res Opin* 2004; 20:1447-1454.

229. Multicentral Collaborative Group on Trimetazidine (Phase IV). Therapeutic value of trimetazidine in patients with coronary heart disease and left ventricular dysfunction. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2005; 33:793-795.

230. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber

Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-1463.

231. Mahadevan G, Davis C R, Frenneaux M P, et al. Left ventricular ejection fraction: are the revised cut-off points for defining systolic dysfunction sufficiently evidence based? *Heart* 2008; 94:426-428.

232. Godkar D, Bachu K, Dave B, Niranjana S, Khanna A. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders. *Am J Ther* 2008; 15:150- 156

233 . Spector KS. Diabetic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1998; 21:885-887.

234. Soliman OI, van Dalen BM, Theuns DA, et al. The ischemic etiology of heart failure in diabetics limits reverse left ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Diabetes Complications*. 2008 Jun 20. [Epub ahead of print]

235. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 154:602.e1-5.

236. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24- month study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005; 5:271-278.

237. Vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, et al. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:948-958.

238. Dhalla N S, Duhamel T A. The paradoxes of reperfusion in the ischemic heart. *Heart Metab* 2007; 37:31-34.

239. Chaudhry FA, Iskandrian AE. Assessing myocardial viability in ischemic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2005; 22:57.
240. Belardinelli R. Ischemic heart disease and left ventricular dysfunction: the role of trimetazidine. *Ital Heart J* 2004; 2:23-28.
241. Lu C, Dabrowski P, Fragasso G, et al. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82:898-901.
242. Bellardinelli R, Purcario A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 23:2164-2170.
243. Chierchia SL. Dobutamine stress echocardiography and the effects of trimetazidine on left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2001; 12:19-21.
244. Cokkinos DV. Can metabolic manipulation reverse myocardial dysfunction? *Eur Heart J* 2001; 22:2138-2139.
245. Marzilli M. Clinical benefits of a metabolic approach in the treatment of ischemic heart disease: focus on Vastarel MR. *Heart Metab* 2007;37:23- 25.
246. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L, et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146:E18;1-7.
247. Di Napoli P, Di Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidine and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50:585-589.
248. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004; 25:1814-1821.

249. Fedorova TA, Il'ina IuV, Sotnikova TI, et al. Potentialities of cytoprotection in the treatment of chronic heart failure in patients with coronary heart disease. *Klin Med (Mosk)* 2004; 82:15-20.
250. Düzenli M A, Özdemir K, Aygül N, ve ark. Kalp yetersizliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesinde doku doppler ekokardiyografinin rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2008; 36:143-149.
251. Baykan M, Yilmaz R, Celik S, ve ark. Assessment of left ventricular systolic and diastolic function by Doppler tissue imaging in patients with preinfarction angina. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:1024- 1030.
252. Cosson S, Kevorkian JP, Virally ML, et al. No evidence for left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic normotensive type 2 diabetic patients: a casecontrol study with new echocardiographic techniques. *Diabetes Metab* 2007; 33:61-67.
253. Mornos C, Cozma D, Rusinaru D, et al. A novel index combining diastolic and systolic Tissue Doppler parameters for the non-invasive assessment of left ventricular end-diastolic pressure. *Int J Cardiol* 2008; [Epub ahead of print]
254. . Marzilli M, Affinito S, Focardi M. Changing scenario in chronic ischemic heart disease: therapeutic implications. *Am J Cardiol* 2006; 98:3-7.