

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİSTOLİK FONKSİYONLARIN KORUNDUĞU KORONER ARTER
HASTALIĞINDA DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN KOENZİM Q10 İLE
İLİŞKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

(TEZ YÖNETİCİSİ)

PROF.DR. A.AZİZ KARADEDE

DR. BERNAS ALTINTAŞ

DİYARBAKIR 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
TABLolar DİZİNİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
1.GİRİŞ.....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	10
2.1.ATEROSKLEROZ.....	10
2.1.1.Tanım,.....	10
2.1.2.Epidemiyoloji.....	10
2.1.3.Aterogenezde Rol Alan Hücre ve Yapılar.....	10
2.1.3.1.Normal Arter Duvarı.....	10
2.1.3.2.Endotel Hücresi.....	11
2.1.3.3.Düz Kas Hücreleri	12
2.1.3.4.Makrofajlar.....	12
2.1.3.5.Trombositler.....	12
2.1.4.Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması.....	12
2.1.4.1.Klasik Sınıflama.....	12
2.1.4.2.AmerikanKalpBirliği(AHA)Sınıflaması.....	13
2.1.5.Aterogenezde Temel Basamaklar.....	15
2.1.5.1.Endotel Disfonksiyonu.....	15
2.1.5.2.Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu.....	15
2.1.5.3.Köpük Hücre Oluşumu.....	16
2.1.5.4.Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	17
2.1.5.5.Fibröz Kılıf Oluşumu.....	17
2.1.5.6.Plak Vaskülarizasyonu.....	18
2.1.5.7.Yeniden Biçimlenme (Remodelling).....	18
2.1.6.Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki.....	18
2.1.6.1.Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak.....	18
2.1.6.2.Karasız (Anstabil) AterosklerotikPlak.....	18

2.1.7. Ateroskleroz Etkileyen Faktörleri.....	20
2.1.7.1.Lipoproteinler.....	20
2.1.7.2.Sigara.....	20
2.1.7.3.Hipertansiyon.....	21
2.1.7.4.DiabetesMellitus (DM).....	21
2.1.7.5.Aile Öyküsü.....	22
2.1.7.6.Cinsiyet.....	22
2.1.7.7.Yaş.....	22
2.1.7.8.İnflamasyon ve İnfeksiyon.....	23
2.1.7.9.Hemostatik Faktörler.....	24
2.1.8.Koroner Arter Hastalığının Klinik Prezantasyonları.....	24
2.1.8.1.Kronik Kararlı Angina Pektoris (SAP).....	24
2.1.8.2.Akut Koroner Sendromlar.....	25
2.1.9.Koroner Arter Hastalığının Tanı Yöntemleri.....	28
2.1.9.1.Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Olmayan Tanısı.....	28
2.1.9.1.Koroner Arter Hastalığının Girişimsel Tanısı.....	31
2.2.DİYASTOLÜN FİZYOLOJİSİ.....	33
2.2.1.Tanım.....	33
2.2.2.Sol Ventrikül (LV) Diyastolik Özellikleri.....	34
2.2.2.1.Ventriküler Relaksasyon.....	34
2.2.2.2.LV Pasif Diyastolik Özellikleri.....	34
2.2.3.Diyastolün Hemodinamik Fazları.....	35
2.2.3.1.İzovolumik Relaksasyon Zamanı (IVRT).....	35
2.2.3.2.LV Erken Dolum.....	35
2.2.3.3.Diyastazis.....	35
2.2.3.4.Atriyal Kontraksiyon.....	35
2.2.4.Diyastolik FonksiyonlarınDeğerlendirilmesi.....	36
2.2.4.1.Diyastolik Fonksiyonların İnvaziv Değerlendirilmesi.....	36
2.2.4.2.Diyastolik Fonksiyonların Non-İnvaziv Değerlendirilmesi.....	37
2.2.3.Transmitral Pulse Wave Doppler İnceleme.....	37
2.2.3.1.Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri.....	37
2.2.3.2.Normal Mitral Akımlar.....	38

2.2.4.Mitral Annulüs Velositeleri.....	39
2.2.5.Hastalık Durumlarında LV Dolum Patternleri.....	40
2.2.6.Koroner Arter Hastalığı ve Diyastolik Disfonksiyon.....	41
2.3.KOENZİM Q10 (UBIQUINON).....	42
2.3.1.Yapısı.....	42
2.3.2.Görevleri.....	43
2.3.2.1.Oksidatif Fosforilasyondaki Görevi.....	43
2.3.2.1.Antioksidan Özelliği	44
2.3.3.Koenzim Q10 ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	45
2.3.3.1.Potansiyel Klinik Kullanımı.....	46
2.3.3.2.Etki Mekanizması.....	46
2.3.3.3.Koenzim Q10 ve İskemik Kalp Hastalığı.....	46
2.3.3.4.Koenzim Q10 ve Kalp Yetmezliği.....	48
2.3.3.5.Koenzim Q10 ve Hipertansiyon.....	49
2.3.3.6.Koenzim Q10 ve Diyastolik Disfonksiyon.....	50
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	51
3.1.Hasta Seçimi.....	51
3.2.Koroner Anjiyografi.....	51
3.3.Ekokardiyografi	51
3.4.Biyokimyasal Analiz.....	53
3.5 İstatiksel Analiz.....	53
4.BULGULAR.....	55
5.TARTIŞMA.....	64
6.ÖZET.....	69
7.SUMMARY.....	70
8.KAYNAKLAR.....	72

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak, iyi niyet ve desteklerini esirgemeyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız **Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN'** e, çok değerli tez danışmanım **Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE'**ye, değerli hocalarım **Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK'** a, **Prof.Dr. Sait ALAN'** a, **Doç.Dr. Serdar SOYDİNÇ'** e, **Doç.Dr. Mehmet YAZICI'** ya, **Doç.Dr. Ömer ALYAN'a**, **Yrd.Doç.Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGANA'** a, **Yrd.Doç.Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'** a, **Yrd.Doç.Dr. Habib ÇİLE'** e, Araştırma çalışmalarım süresince özverili desteğini esirgemeyen **Yrd.Doç.Dr. Yahya İSLAMOĞLU'** na

Bu zor ve yorucu eğitim süresince iyi bir dayanışma içinde olduğum, birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz tüm **asistan arkadaşlarıma**, Kardiyoloji kliniğinde büyük bir gayret ve özveri ile çalışan **hemşire hanımlara**, **anjio teknisyenlerine** ve **yardımcı sağlık personeline**, yine tez çalışmalarımındaki yoğun çabalarından dolayı **Hanefi ŞİMŞEK** ve **Hakan KAPLAN'** a.

Bana her konuda destek olan, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim **Derya** ve canım oğlum **Aryen Berken'** e

Yaşantımın her anında maddi-manevi desteklerini benden esirgemeyen çok sevgili **annem**, **babam**, **kardeşlerime** en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım

Dr. Bernas ALTINTAŞ

Diyarbakır 2010

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aterosklerotik plak formasyonunda hücrel etkileşimin şematik diyagramı.....	16
Şekil 2. LV basınç-hacim ilişkileri.....	35
Şekil 3. LV diyastolik belirleyicileri ve diyastol evreleri ile olan ilişkisi.....	36
Şekil 4. Mitral inflow, renkli M-mod ve mitral annülüs doku Doppler normal ekokardiyografik patternleri.....	39
Şekil 5. PW Doppler mitral ve Pulmoner venöz akım hız paternlerini, Valsalva manevrasına verilen yanıtı ve mitral annüler doku Doppler görüntüleme bulguları ile ilişkilendiren LV dolum paternlerinin özeti.....	41
Şekil 6. Koenzim Q10 ve Kolesterol ortak biyosentez pathwayi.....	43
Şekil 7. Mitokondriyal elektron transport zinciri.....	44
Şekil 8. LV Diyastolik Fonksiyonu gösteren parametrelerden E/A oranı ile Koenzim Q10' un ilişkisi.....	59
Şekil 9. LV Diyastolik Fonksiyonu gösteren parametrelerden E'/A' oranı ile Koenzim Q10' un ilişkisi.....	59
Şekil 10. Anlamli Koroner Arter Hastalığı (+) hastalarda Diyastolik Disfonksiyon varlığı ile Koenzim Q10' nun ilişkisi.....	63
Şekil 11. Anlamli Koroner Arter Hastalığı (-) hastalarda Diyastolik Disfonksiyon varlığı ile Koenzim Q10'un ilişkisi.....	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kanada Kalp Cemiyeti Stabil Anjina Pektoris Sınıflaması.....	25
Tablo 2. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı varlığına göre belirlenen grupların klinik özellikleri.....	55
Tablo 3. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı varlığına göre belirlenen grupların laboratuvar özellikleri.....	56
Tablo 4. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı varlığına göre grupların temel Ekokardiyografik parametreleri.....	57
Tablo 5. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı varlığına göre belirlenen grupların Doppler parametreleri.....	58
Tablo 6. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı (+) hastalarda Diyastolik Disfonksiyon varlığına göre grupların klinik özellikleri.....	60
Tablo 7. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı (+) hastalarda Diyastolik Disfonksiyon varlığına göre belirlenen grupların laboratuvar özellikleri.....	61
Tablo 8. Anlamlı Koroner Arter Hastalığı (+) hastalarda Diyastolik Disfonksiyon varlığına göre belirlenen grupların temel Ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	62

KISALTMALAR DİZİNİ

AD: Anlamlı Değil
AHA: Amerika Kalp Cemiyeti
AKS: Akut Koroner Sendrom
ALT: Alanin Amino Transferaz
AMI: Akut Miyokart İnfarktüsü
AST: Aspartat Amino Transferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
bFGF: Temel Fibroblast Kaynaklı Büyüme Faktörü
CCS: Kanada Kalp Cemiyeti
CRP: C Reaktif Protein
DD: Diyastolik Disfonksiyon
DKMP: Dilate Kardiyomiyopati
DM: Diyabetes Mellitus
DT: Deselerasyon Zamanı
DTI: Doku Doppler Göüntüleme
EDRF: Endotel Kaynaklı Relaksing Faktör
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
FS: Fraksiyonel Kısalma
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HKMP: Hipertrofik Kardiyomiyopati
hs-CRP: Yüksek duyarlı C Reaktif Protein
HT: Hipertansiyon
ICAM: İntersellüler Adhezyon Molekülü
IDL: Intermediate Dansiteli Lipoprotein
NSTEMI: Non ST Elevasyonlu MI
NYHA: New York Kalp Cemiyeti

IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
IVRT: İzovolumik Relaksasyon Zamanı
IVSdç: İnterventiküler Septum diyastolik
IVSsç: İnterventiküler Septum sistolik
KH: İskemik Kalp Hastalığı
İKMP: İskemik Kardiyomiyopati
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KMP: Kardiyomiyopati
LA: Sol Atriyum
LBBS: Komplet Sol Dal Bloğu
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV: Sol Ventrikül
LVdç: Sol Ventrikül diyastolik Çapı
LVEDP: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Basıncı
LVsç: Sol Ventrikül Sistolik Çapı
MACE: Major Adverse Kardiyak Olay
MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1
MCSF-1: Makrofaj Kemoatraktan Protein 1
MMPs: Matriks Metalloproteinazlar
MPS: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MR: Manyetik Rezonans
MRA: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MVP: Mitral Valve Prolapsusu
NO: Nitrik Oksit
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1

PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PET: Pozitron Emisyon Tomografisi
PW: Pulse Wave
PWCP: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PTP: Permeability Transition Pores
RA: Sağ Atriyum
RV: Sağ Ventrikül
SAA: Plazma Amiloid A
SAP: Karalı Angina Pektoris
ScR: Temizleyici Reseptörü
s-ICAM-1: Soluble İntersellüler Adhezyon Molekülü-1
STEMI: ST elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör alfa
TNF- β : Tümör Nekrozis Faktör beta
TKD: Türk Kardiyoloji Derneği
tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
UAP: Karasız Angina Pektoris
VCAM-1: Damar Hücresi Adhezyon Molekülü
VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Ateroskleroz zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada önde gelen mortalite nedenidir. KAH, kompleks ve kolay öngörülemeyen bir hastalık olup biyokimyasal, genetik ve çevresel bir çok faktörle ilişkilidir (1). Dünya Sağlık Örgütünün 2020 yılı için hazırladığı insan yaşamını kısıtlayan nedenler listesinde KAH'nın birinci sırayı alacağı ön görülmektedir (2).

KAH, aterosklerozun yol açtığı çocukluk çağında intimal yağlı çizgilenme ile başlayıp, orta ve ileri yaşta oluşan hemodinamik anlamlı darlıkların neden olduğu iskemik semptomlarla kendini gösteren kronik süreci kapsar. KAH' ın gelişim hızı genetik, Hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, sigara, Diyabetes Mellitus (DM), obezite, cinsiyet ve yaş gibi risk faktörlerinin etkileriyle kişiden kişiye değişiklik göstermektedir (3). Bununla birlikte konvansiyonel risk faktörleri olmayan kişilerde de KAH ortaya çıkması yeni risk faktörlerinin araştırılmasına neden olmuştur.

Koenzim Q10 lipofilik, vücutta sentezlenebilen, hemen hemen her dokuda bulunan ve dolaşımda lipoproteinler ile taşınan vitamin benzeri bir maddedir. Koenzim Q10'un en iyi bilenen fonksiyonları mitokondriyal oksidatif fosforilasyondaki elektron transferi fonksiyonu ve antioksidan görevidir.

Koenzim Q10' un yüksek enerji gereksinimi olan miyokard gibi dokularda temel Adenozin Trifosfat (ATP) kaynağı olan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda anahtar rol oynaması, lipid peroksidasyonu, Nitrik Oksit (NO) oksidasyonu ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir basamak olan Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) kolesterol oksidasyonunu engelleyici antioksidan özelliği nedeniyle kalp hastalıklarında araştırma konusu olmuştur.

Erken dönemlerde yapılan çalışmalarda Kalp Kapak Hastalıklarında, Diyabetik Kardiyomiyopati (KMP), İskemik Kalp Hastalığı (İKH), Dilate Kardiyomiyopati (DKMP), Fallot tetralojisi, atriyal septal defekt ve ventriküler septal defekt gibi kardiyovasküler hastalıklarda Koenzim Q10 eksikliği dökümanate edilmiştir (4,5).

Kalbin diyastolik fonksiyonunun yüksek enerji gerektiren bir süreç olduğu, hücrenin enerji metabolizmasındaki değişikliklerin de diyastolik disfonksiyona ve uygunsuz kardiyak remodellinge yol açtığı bilinmektedir. Koenzim Q10' un enerji metabolizmasında ki rolü nedeniyle kalbin diyastolik fonksiyonlarıyla ilişkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda sistolik fonksiyonları korunmuş KAH' ta diyastolik fonksiyonlar ile Koenzim Q10 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

2.1.1. Tanım

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozdur. Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize, arter intimasında aterojenik lipoprotein birikimine karşı karmaşık enflamatuar, fibroproliferatif bir cevaptır (6,7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığının temel nedeni olan ateroskleroz, tüm dünyada en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu durumun kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi yanında toplumsal maliyeti de oldukça büyüktür (8,9).

Dünya Sağlık Örgütü(WHO) verilerine göre 1998 yılı itibariyle KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin % 13,7' sinden sorumludur ve her iki cinsiyette önde gelen ölüm sebebini oluşturur. Yine WHO yakın gelecekte tüm dünyada mortalitenin birinci nedeninin ateroskleroz olacağını bildirmiştir (1).

Ülkemizde erişkinlerden elde edilen verilere göre KAH prevalansı %3,8' dir (10). Türk Kardiyoloji Derneği (TKD)' nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (11). TKD öncülüğünde gerçekleştirilen TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı) çalışmasının bulgularına göre yetişkinlerde 50-59 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde %8 olarak aynı oranda görülmektedir. 60 yaş üstünde her iki cinsiyet için oran %12 civarındadır (12).

2.1.3 ATEROSKLEROZDA ROL ALAN HÜCRE ve YAPILAR

2.1.3.1 Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı, en içte bulunan ve lümeni çevreleyen tunika intima, düz kas hücrelerinden oluşan tunika media ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır.

Tunika İntima: Lümeni çevreleyen, tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturur. Media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır. İntima tabakasını oluşturan temel yapılar, arter yatağının her kesiminde aynı olsa da, intima kalınlığı yerel farklılıklar gösterir (13). Farklılığın düzeyini kan akımının damar duvarında oluşturduğu mekanik güçler belirler. Farklılaşmadaki amaç, kan akımını yatağın her bölümünde en iyi düzeyde tutmaktır. Bu nedenle intima kalınlığının en fazla olduğu bölgeler arterlerin bifürkasyon yerleri ve yan dalların ağız kesimleridir. Akımın fiziksel etkisi ile intimada tek tek bulunan düz kas hücreleri uyarılırlar ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikan üretirler. Kalınlaşmanın olduğu yerlerde, erken yaşlardan itibaren az da olsa makrofajlar da belirmeye başlar. Kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşmanın, damar lümenini kesinlikle daraltmamaktadır. Ancak dikkat çekici özellik, aterosklerozun daha çok bu bölgelere yerleşiyor olmasıdır. Fakat arter yatağının birçok yerinde var olan intima kalınlaşmalarının hepsinin aterosklerotik lezyonlara dönüşmemesi nedeniyle, bunları, aterosklerozun ön değişiklikleri olarak kabul etmek yerine, ateroskleroza yatkın bölgeler olarak tanımlamak daha doğru olur (14).

Tunika Media: Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler arterin hücre kitlesinin büyük kısmını oluşturur. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde dizilerek, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Eksternal elastik membran ile adventisya tabakasından ayrılır.

Tunika Adventisya: Arter duvarının en dış kısmını oluşturur. Bağ dokusu yapısındadır. İç kısmı fibröz olup, kollagen ve elastinden oluşmaktadır. Media tabakasından uzaklaştıkça, bunların yerini gevşek bağ dokusu almaktadır. Adventisya tabakası, bunların yanında fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını da içermektedir. Aynı zamanda, medianın 1/3 dış kısmına penetre olan kan ve lenf damarları da adventisya tabakasında bulunmaktadır.

2.1.3.2. Endotel Hücreleri: Arter duvarı ile kan elamanları arasında düzgün ve kesintisiz bir bariyer oluşturan tek sıra biçiminde dizilmiş hücrelerden meydana gelen bir tabakadır. Endotel, pek çok vazoaktif madde yapımı ve salınımından sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur. Arter duvarında antitrombojenik ve seçici geçirgen bir yüzey oluşturur (15). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır. Yine endotel hücreleri salgıladıkları NO, endotelin- 1 gibi

vazoaktif maddeler ile düz kas hücre kontraktilesini etkileyerek damar tonusunu da belirlerler (16).

2.1.3.3.Düz Kas Hücreleri: Arter duvarında özellikle media tabakasında yer alırlar. Düz kas hücrelerinin öncelikli görevi arter tonusunu sağlamaktır. Düz kas hücreleri lokal olarak endotelyum tarafından salgılanan vazoaktif maddeler, çevre dokularda üretilen metabolitler veya sempatik sinir uçlarından gelen uyarılarla kontrol edilir. Düz kas hücreleri, aterosklerotik plağın oluşumu sırasında media tabakasından intimaya göç ederek fibroproliferatif evrede rol alırlar. Yine düz kas hücreleri makrofajlar gibi lipoproteinleri fagosite edip kolesterol esterleri şeklinde depolayarak köpük hücreleri oluşmasında da rol alırlar .

2.1.3.4. Makrofajlar: Makrofajlar, monositlerden köken alan fagositik hücrelerdir. Kemotaktik ajanlar tarafından uyarılan dolaşımdaki monositler, intimaya göç ederler ve burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar salgıladıkları mediyatörler ile düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonunu uyarırlar. Makrofajlar, aterosklerotik plakta düz kas hücreleri ile beraber köpük hücrelerini oluştururlar (15).

2.1.3.5. Trombositler: İçerdikleri granüllerde çeşitli sitokin ve vazoaktif maddeler taşırlar . Hassas aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla aktive olan trombositler, salgıladıkları sitokinler ile fissüre ya da rüptüre olarak komplike olan aterosklerotik bölgede toplanarak trombüs oluşumuna neden olurlar ve böylelikle Akut Koroner Sendromlara (AKS) yol açarlar (15).

2.1.4. ATEROSKLEROTİK LEZYONLARIN SINIFLAMASI

2.1.4.1.Klasik sınıflama

Histopatolojik olarak üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır:

- *Yağlı çizgilenme*
- *Fibröz plaklar*
- *Komplike lezyonlar*

Yağlı çizgilenmeler

Çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. LDL'nin oksidatif modifikasyonu ve monosit kökenli makrofajlarca endositozu sonrası meydana gelen köpük hücreler, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Yağlı çizgilenmeler, intimal kalınlaşma bölgelerinde anatomik olarak sağlam, ancak fonksiyonu bozulmuş aktif endotel katmanı içerisinde gelişir ve intimal tabakayı lümenine doğru genişletmediği için semptomsuzdur. İnsanlarda yaşamın erken dönemlerinde bile aortada yağlı çizgilenmeler gösterilmiştir. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür (17).

Fibröz plaklar: Lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hemde ekstrasellüler matrix içinde bulunur. İntima, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix, subendotelial bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Fibröz plaklar bir taraftan lipid ve enflamatuvar hücrelerin miktarı, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojen yapıdadırlar (18).

Komplike lezyonlar: Lipidler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ve trombotik depozitler içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar, çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerir. Bu kalsiyum depozitlerinin patofizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirir (19).

2.1.4.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

1995 yılında AHA aterosklerotik süreci kategorize etmek amacıyla, ateroskleroz lezyonlarının ilerleme sürecindeki morfolojik ve fizyolojik değişiklikler ile bunların klinik yansımalarını bütünleştirerek aterosklerotik lezyonları sekiz farklı tipe ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür (19).

- **Tip I lezyon:** en erken lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II lezyon:** makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de vardır.

- **Tip III lezyon:** Klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II den ayırt edici özelliği küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığıdır.

- **Tip IV lezyon:** Bu grupta ekstrasellüler lipit miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipit çekirdeği, enflamatuar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genelde yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma olur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen bunların hızla semptom oluşturan rüptür olasılıkları vardır.

- **Tip V lezyon:** Lipit çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis proliferen ve kollojen ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matrix proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollojen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompanzasyon gerçekleşemez sonuçta lümen daralır. Tip V lezyon Tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu halen bu lezyonda olmaktadır. Tip V lezyonlar genellikle lümeni daralttığı ve laminer kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalır.

- **Tip VI:** Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak gözlenir. Akut miyokard infarktüsü (AMI) ve kararsız angina pectoris (UAP) gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir. Koroner ateroskleroza olup nonkardiyak nedenlere bağlı olarak ölen kişilerin otopsi incelemelerinde HT ve DM olanların %16 sında ve bu risk faktörleri olmayanların %8 inde yeni gelişmiş plak içi trombüs olduğu gösterilmiştir. Yırtılmış plak üzerindeki trombüsün çoğu fibrinolitik tarafından uzaklaştırılabilir ama materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile 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 VIII lezyonlar:** Lipit içermeyen veya az miktarda lipit içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollojenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

2.1.5. ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

2.1.5.1. Endotel disfonksiyonu

Aterosklerotik lezyonların oluşum ve gelişim süreçleri geçmişten günümüze kadar merak uyandırmıştır. Bu konuyla ilgili çok sayıda hipotez ortaya atılmıştır. Hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edileni Ross ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan “ hasara yanıt ” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (20). Endotel Disfonksiyonu, tek sıra hücrelerden oluşan bu tabakanın kan ile damar duvarı arasındaki bariyer olma özelliğinin, seçici geçirgenliğinin ve antitrombotik yapısının bozulmasıdır. Aterosklerozun patogenezinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu ile beraber endotel geçirgenliği, vazodilatasyon ve antikoagülan özellikleri etkilenip, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. NO aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli göstergelerinden birisidir(21).

2.1.5.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL) Oksidasyonu

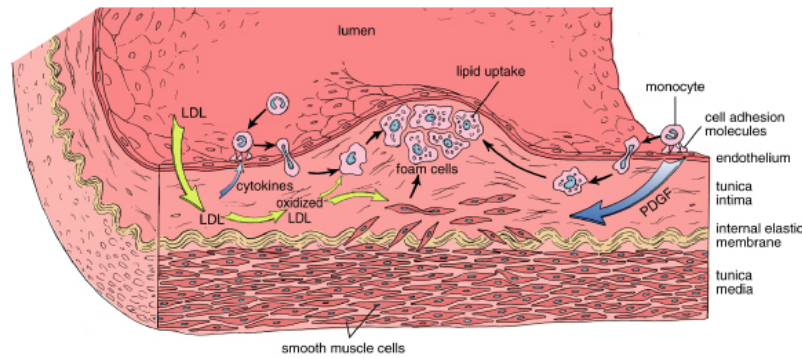
Endotel hasarı başladıktan sonra lökositler endotele yapışırlar. Bu adhezyon; LDL miktarının eliminasyon kapasitesini aşması ile arteriyel intimaya sağlam endotel tabakasından girerek extrasellüler alanda bulunan proteoglikanlar ile birleşirler ve bir LDL havuzu oluşur. Proteoglikanlara bağlanan LDL'nin intimada kalış süresi uzar. İntimal LDL enzimatik ve non enzimatik yolla oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur. Bu durum proenflamatuvar lipidlerin oluşmasına neden olur. Proinflamatuvar lipidler adezyon molekülleri olan damar hücresi adezyon molekülü-1(VCAM-1), selektinler ve intersellüler adhezyon moleküllerinin (ICAM) endoteliumda ekspresyonunu uyarır, kompleman C' yi aktive eder ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi çeşitli kemokinlerin salınımını uyarır (22).

Tüm bu faktörler adezyona ve mononükleer lökositler, özellikle monositler ve T lenfositlerinin girişine neden olur.

2.1.5.3. Köpük Hücre (Foam Cell) Oluşumu

Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken evresinde diğer bir basamakta endotel seçici geçirgenliğindeki değişikliklere bağlı olarak lökositlerin adhezyonu, intimada toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücreleri genellikle lökositlerin adhezyonuna direnç gösterirler. Endotele adheze olan monositler makrofajlara diferansiye olurlar. Endotel hücresinde LDL partikülleri makrofajlar tarafından salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen radikalleri ve malondialdehit ile tekrar okside olurlar. Malondialdehit, apo B proteininin lizin halkasını değiştirerek temizleyici reseptörlerin (ScR) LDL partiküllerini tanımasını sağlar (23,24).

Bu süreç oluşmakta olan lezyonda, lokal makrofaj koloni stimulan faktör uyarıcı faktör sekresyonu ile başlatılır (25). Makrofajlar okside LDL yi içeri alan ve köpük hücrelerine dönüşen temizleyici reseptörleri çalıştırır. Okside LDL nin makrofajlar tarafından fagosit edilmesi ile köpük hücreler oluşur. Düz kas hücrelerinde de ScR resaptörleri bulunur ve bunlarda LDL partiküllerini fagosit ederek köpük hücrelerine dönüşebilirler (**Şekil 1**). İntimada yerleşen bu makrofaj köpük hücreleri ve T lenfositlerden oluşan lezyon aterosklerozun ilk lezyonu olarak bilinen yağlı çizgilenmelerdir (21). Bu dönemde lipidler çoğunlukla hücre içindedir.



Şekil 1. Aterosklerotik plak formasyonunda hücrel etkileşimin şematik diagramı
.PDGF; Platelet-Derived Growth Factor.

2.1.5.4. Lipid Çekirdek Oluşumu

Yağlı çizgilerden sonra lipid çekirdek oluşmaya başlar. Ekstrasellüler alanda biriken lipidin olası iki kaynağı vardır. Bunlardan birincisi dolaşımdaki LDL' nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanmasıdır. İkincisi ise köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Makrofajların ölümünde, LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksidlerinde etkisi olmakla beraber asıl mekanizma apoptozdur. Apoptozda, Makrofaj-Koloni Stimüle Edici Faktör-1 (M-CSF-1) gibi büyüme faktörlerindeki azalmanın yanı sıra Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)' nın da rolü vardır (26). İnflamatuvar ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu, kollajen ve lipid içeriğinin artışı plağın büyümesi ile sonuçlanır (27). Düz kas hücre proliferasyonunda, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi aterogenezde yer alan hemen hemen tüm hücrelerden salınan büyüme faktörleri etkilidir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

2.1.5.5. Fibröz Başlık Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeği örten bir fibröz başlık mevcuttur. Fibröz başlık, çoğunlukla düz kas hücreleri ve bu hücrelerin ürettiği bağ dokusundan oluşur. Aktive olan T hücreleri kendi hücreleri ile birlikte çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Bu sitokinler interferon gama (γ -interferon), Tümör Nekrozis Faktör Beta (TNF- β), İnterlökin-1 (IL-1), PDGF ve bFGF' dir. Bunlar düz kas hücre göçü ve proliferasyonunun gerçekleşmesine aracılık ederler ve etraflarında yoğun bir ekstrasellüler matriks oluşmasını sağlarlar. Media tabakasındaki düz kas hücreleri inflamatuvar uyarıya yanıt olarak, özelleşmiş enzimleri vasıtasıyla elastin ve kollajeni yıkar. Böylece düz kas hücreleri internal elastik laminayı aşarak intima altına göç ederler, bölünürler ve ekstrasellüler matrixi sentezlerler Aynı zamanda bu düz kas hücreleri, daha fazla monosit toplanmasını sağlayan faktörler salgılarlar (21,28). Bu durum karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde oluşur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelyal yüzeyden ayıran, fibröz bir şapka oluşur (29). Fibröz başlıkta ise mediadan intimaya göç eden düz kas hücreleri, kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (30). Aterosklerotik plaklarda, fibröz plağın rüptürü olmasıyla komplike lezyonlar oluşur. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır

2.1.5.6. Plak Vaskülarizasyonu

Medya tabakası damarsız bir yapıdır. Plak kalınlaştıkça, damar duvarının beslenmesi bozulacağından, adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni vasküler yapılar gelişir. Bunun plağın gelişmesine bir yanıt mı olduğu yoksa katkıda mı bulunduğu henüz bilinmemektedir. Ancak bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir (31). Yeni bulgular plak vaskularizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Komplike olmuş plakların vaskülarizasyon yoğunluğunun komplike olmayan plaklara göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır (11).

2.1.5.7. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)

Vasküler yeniden biçimlenme damar duvarının hücresel ve ekstrasellüler elemanlarının kronik bir uyarıya karşı yeniden organize edebilmesidir (32). İlk kez 1987’de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır (33). Yakın dönemde yapılan çalışmalarla yeniden biçimlenmenin iki yönlü olduğu gösterilmiştir (32). Aterosklerotik plak gelişirken, damarın kendisi bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Yeniden biçimlenmenin neden bazı lezyonlarda olup, bazılarında olmadığı henüz anlaşılamamıştır. Bu konuda en çok MMPs’lerin üzerinde durulmaktadır. MMPs’lerin medya tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığı öne sürülmektedir (34). Son bulgular bu sürecin lezyona özgül olduğunu, mekanik ve hemodinamik etkilerin yanı sıra matriks metabolizmasındaki bozuklukların etkili olduğunu düşündürmektedir (35).

2.1.6. Plak Yapısı ve Klinik Tablo ile İlişkisi

2.1.6.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak

Komplike olma riski düşük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Kararlı plağın kalın bir fibröz başlığı vardır. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde kesitsel olarak eşit düzeydedir. Bu özellik plağın çevresel gerilme stresini azaltır. Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40’ını oluşturan lipit çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücrelerinin sayısı azdır. Bu özellikler taşıyan bir aterom plağı lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir.

2.1.6.1. Karasız (Unstabil) Aterosklerotik Plak

Kolay hasar görebilecek, bir başka deyiş ile komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Lipidden zengin ve yumuşak plaklar, kollajenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve yırtılmaya daha yatkındırlar. Üstelikte doku faktör içeriğinin yüksek olması nedeniyle plaklar yırtıldıktan sonra daha trombojenik olurlar (27). Kararlı plağın aksine kararsız plakların kollojen içeriği azalmış, ince bir fibröz başlığı mevcut olup, plak hacminin %40'ından fazlasını lipid çekirdek oluşturmaktadır. Çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda düz kas hücresi içerirler. Plağın hassasiyetini arttıran diğer bir faktörde inflamasyonun varlığı ve düz kas hücre eksikliği nedeniyle bozulan onarımdır. Tip IV ve Va lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, AKS'lerin %80-90'ından sorumludurlar. Kararsız plakların hasarlanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktiveştirir. Bir yandan matriks metalloproteinazları (MMPs) fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler (interferon- γ ve TNF- α) düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizması da bozulmuş olur (36,37). Neticede zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotelyal dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da AKS'nin gelişmesine yol açar (38).

Bir aterom plağının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Ayrıca plak büyüklüğü ve darlığın şiddeti de plak hassasiyeti konusunda hiçbirşey ifade etmez (39). Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenerek AKS'ye yol açabilirler (40,41).

2.1.7. ATEROGENEZİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşması) etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek plazma total kolesterol ve LDL, düşük plazma HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (42). Tedavi edilmediği takdirde bu majör risk faktörlerinden herhangi biri klinik hastalığa yol açabilir.

2.1.7.1. Lipoproteinler

Yüksek serum total ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız majör risk faktörleridir (42). Hiperlipidemi değiştirilebilir bir risk faktörü olup, serum kolesterolünün yükselmesi ile KAH riskinin belirgin olarak arttığı bilinmektedir. Hiperkolesteroleminin genetik formlarında yüksek serum LDL kolesterol düzeyinin KAH gelişimine neden olduğu açıkça gösterilmiştir (43). Bu hastalarda diğer majör kardiyovasküler risk faktörleri bulunmamasına rağmen sıkça ilerlemiş koroner ateroskleroz ve prematür KAH ortaya çıkmaktadır. Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir.

Ateroskleroz LDL, Intermediate Dansiteli Lipoprotein (IDL), Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein (VLDL) gibi düşük yoğunluklu lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesi ile oluşur. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) damar duvarından kolesterolün uzaklaşmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir. Yüksek plazma lipoprotein (a) konsantrasyonları İskemik Kalp Hastalığı (İKH) için yüksek riskli bireyleri tanımlar. Kolesterol düzeyinin yüksekliği ile KAH gelişimi arasında orantısal ilişki olduğu gibi kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile KAH gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir. Yakın dönemde statinler ile yapılmış çalışmalarda plazma LDL kolesterol düzeyinde %1 azalma ile KAH gelişim riskinin % 1 azalma sağlandığı ortaya çıkmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda düşük plazma kolesterol düzeyi ne kadar uzun süre devam ettirilebilirse KAH gelişim riskinde klinik çalışmalara göre daha fazla azalma sağlanacağı gösterilmiştir.(44,45).

2.1.7.2. Sigara

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (30,46). Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini artırır (47,48). Sigaranın stabil anjina için değil de miyokard infarktüsü için güçlü bir prediktör olduğu düşünülmektedir (49). Bu durum sigaranın ateroskleroza yol açmadığını ancak belli bir koroner ateroskleroz düzeyine ulaşmış plaklarda trombotik olay sıklığını ve riskini arttırdığı anlamına gelebilir. Bu konudaki kanıtlar otopsi serilerinden elde edilmiştir. Yine Anjiyografik olarak sigara yavaş plak progresyonundan çok koroner arterlerde hızlı trombozla ilişkilidir Sigara içenlerde koroner ateroskleroz sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir. Sigara sistemik hipertrombotik bir durumla (sistemik trombin üretimi, aktive plateletler ve yüksek fibrinojen) ilişkilidir (50,51). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır. Elimizdeki

bilgiler sigaranın doku faktör ekspresyonunu arttırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (52). Sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ciddi ölçüde azalması sorumlu sürecin hızla gerilediğini gösterir (53,54).

2.1.7.3. Hipertansiyon

Sistemik arteryel hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür (55). Hipertansif hastalarda KAH sıklığı 5 kat daha fazladır. HT aterosklerozu doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandırdığı genel kabul edilen görüştür. Ancak bölgesel renin anjiyotensin sistemleri ile üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Kan basıncı ne kadar yüksekse postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o denli şiddetlidir. Framingham çalışmasına göre KAH' ı öngörmede nabız basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncından daha değerlidir. Daha yüksek basınçlara maruz kalmadıkları sürece venlerde ateroskleroz gelişmez, pulmoner HT söz konusu değilse pulmoner arterlerde hiç bir zaman ateroskleroz oluşmaz, düşük basınçlı pulmoner trunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir (56,57). Günümüze dek 50.000'e yakın hasta üzerinde yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarına göre, tedavi ile Tansiyon Arteryel sistolik ve Tansiyon Arteryel Diyastolik' te sırasıyla 13 ve 6 mmHg'lık azalmanın, koroner olay insidansını % 16 oranında azaltığı gösterilmiştir (58).

2.1.7.4.Diyabetes Mellitus (DM)

Patogenetik olarak kolesterole bağımlı olmakla beraber istatistiksel olarak bağımsız olan bir diğer major kardiyovasküler risk faktörü insüline bağımlı olmayan Tip-2 DM' dir. Tip-2 DM ve hiperkolesterolemi KAH oluşumunda güçlü bir şekilde etkileşir (59). Total kolesterol düzeyi 150 mg/dl (4 mmol) olduğu toplumlarda DM olanlarda bile aterosklerotik olaylar seyrek (55). DM koroner arter hastalığı riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2-3 kat arttırır (60).

Ayrıca Tip-2 DM öncüsü olan insülin rezistansı ile glukoz tolerans bozukluğu kardiyovasküler riski oldukça arttırmaktadır. Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleride aterosklerozla ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir (61,62). Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hemde anjiyografik deliller bulunmaktadır (63).

DM trombotik olayları hızlandırarak ateroskleroza bağılı olay riskini arttırabilir. DM' de trombosit aktivitesi artar, fibrinojen düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) düzeyleri yükselir (64). Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen daha ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir (65). Tip-2 DM hastalarında yapılan UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)'de mikrovasküler komplikasyonlarda oldukça anlamlı azalma sağlanmasına karşın aterosklerotik olaylarda az ve anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır (66). Diğer yandan statin ile lipid düşürmenin diyabetikler ve bozulmuş açlık glukozu olanlarda dahil risk altındaki her bireyde faydalı olduğu görülmüştür (67). Yine akut miyokard infarktüsünden sonra tip-2 DM' lilerde yoğun insülin tedavisinin sağkalım üzerine olumlu etkide bulunduğu gösterilmiş olmasına rağmen son dönemlerde yapılan çalışmalarda sıkı glisemik kontrole bağılı gelişen hipoglisemi ataklarının kardiovasküler morbidite ve mortalite artışı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.(68)

2.1.7.5. Aile Öyküsü

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve randomize çalışmada KAH ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH olması arasında ilişki saptanmıştır (69). Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner kalp hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakınında yada 65 yaş öncesi bir kadın yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH' ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (70,71).

2.1.7.6. Cinsiyet

Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yaş erken başlar. 60 yaş sonrası erkek ve kadında ölümün önde gelen nedeni KAH olmaktadır ve kadınlarda erkekler kadar etkilenmektedir (72). Premenapozal dönemde KAH' tan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Menapozla birlikte kadında LDL düzeyi yükselmeye başlar, HDL de artma durur veya biraz düşer (73).

2.1.7.7. Yaş

Yaş KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, ateroskleroz oluşumu yaşla giderek artar (74). Ateroskleroz ve stabil anjinalının 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşın yeni gelişen kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür (75). KAH mortalitesi yaşla birlikte artar. Yine yaşla birlikte arter sertleşmesiyle artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir (76).

Her ne kadar yaş güçlü ve bağımsız bir KAH risk faktörü olsa da yaşın KAH riskine olan bağımsız katkısı kolesterole bağımlıdır. Ortalama plazma total kolesterol değerlerinin 150 mg/dL ve altında olduğu toplumlarda aterosklerotik kalp hastalığı ileri yaşlarda bile nadirdir (55)

2.1.7.8. İnflamasyon ve Enfeksiyon

İnflamasyon aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu anlaşıldıktan sonra fibrinojen dışında bir çok inflamasyon belirteci, koroner olay riskinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (27). Bunlar arasında C reaktif protein (CRP), plazma amiloid A (SAA) gibi sistemik inflamasyon belirteçleri, solubl intersellüler adezyon molekülü tip1 (s-ICAM-1) ve interlökin 6 (IL-6) bulunmaktadır (77,78).

CRP, SAA, fibrinojen gibi inflamasyonun sistemik belirteçleri asemptomatik erkeklerde ve kadınlarda kararlı ve kararsız anginası olan hastalarda ve AMI sonrası koroner olayları öngörmeye güçlü parametreler olarak ortaya çıkmaktadırlar (79,80). Yüksek sensitif ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesiyle normal aralıktaki CRP düzeylerinin dahi AKS' da prediktif değere sahip olduğu anlaşılmıştır (81). Ayrıca rüptüre koroner arterler plaklar varlığındaki yüksek High Sensitif CRP (hs-CRP) düzeyi, aterosklerotik plak instabilitesinde rol oynayabilir (82).

SAA bir akut faz reaktanı olup primer olarak karaciğerden IL-1, IL-6 ve TNF'e yanıt olarak sentezlenir. Akut faz yanıtı boyunca SAA, plazma HDL kolesterol partikülleri üzerinde predominant apolipoprotein olarak sentezlenir. SAA 'nın apo A-1 ile yer değiştirdiği ve hücreye HDL aracılı kolesterol girişini etkilediği düşünülmektedir (83)

Düşük derece inflamasyonun bu duyarlı ama özgül olmayan belirteçleri sitokinlerin uyarmasıyla karaciğerde üretilirler. Ancak proinflamatuvar sitokinlerin damar duvarının

kendisinden mi kaynaklandığı, ateroskleroz yaygınlığı veya aktivitesini yansıtır yansıtmadığı veya kronik infeksiyon gibi inflamatuvar süreci yansıtan damar dışı durumlardan mı kaynaklandığı belli değildir. Kaynakları ve aracılık ettikleri işlev ne olursa olsun proinflamatuvar sitokinler aterogenezi ve/veya sonuçlarını hızlandırabilirler. Ancak inflamasyonun değiştirilebilir risk faktörü olup olmadığı halen bilinmemektedir (84). İnfeksiyonun ateroskleroza yol açması olası olmakla beraber kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda özellikle seroepidemiyolojik olmak üzere ortaya konan delillerin çoğu Klamidya Pnömonia, Helikobakter Piloni ve bazı Herpes virüslerine (özellikle sitomegalovirüs) yöneliktir (85,86).

2.1.7.9. Hemostatik Faktörler

Fibrinojen, faktör VII, plazminejen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve trombositler gibi bazı sistemik hemostatik faktörlerin gelecek KAH olaylarını öngörebileceği bildirilmektedir (87,88). Aterosklerozun aracılık ettiği lümen trombozu ve büyük ihtimalle aterosklerotik lezyonların yavaş ilerlemelerinde trombin üretimi ve trombosit aktivasyonu nedensel bir rol almaktadır. Hemostatik faktörler arasında KAH ile ilişkisi en güçlü ve tutarlı olan fibrinojen bir akut faz reaktanıdır; sigara, diyabet ve CRP ile yakından ilişkilidir (88). İlk olarak 1980 yılında yüksek fibrinojen düzeyleri ile artmış kardiyovasküler ölüm arasında ilişki gösterilmiştir (89). Fibrinojen düzeyi, HT, diyabet, total kolesterol düzeyi ve sigara ile pozitif, HDL düzeyi ile negatif korelasyon gösterir (90). Framingham Kalp çalışmasında 12 yıllık takip sonucunda fibrinojen ile iskemik kalp hastalığı arasında ilişki gösterilmiştir (91). Ciddi ateroskleroza olmayan özellikle genç kişilerde AMI' yı tetiklemede protrombotik genetik risk faktörleri önemli görünmektedir ve sigara ile aralarında güçlü ters bir etkileşim vardır.

2.1.8. KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK PREZENTASYONLARI

2.1.8.1.Kronik Kararlı Angina Pektoris (SAP)

Kronik stabil anjina pektoris, son iki ay içerisinde ortaya çıkmış fiziksel veya emosyonel stres ile birlikte göğüste özellikle retrosternal bölgede hissedilen basınç veya boğulma hissi varlığı ile tetikleyici unsurun ortadan kaldırılması ve/veya kısa etki süreli nitratların kullanılmasıyla ağrının kısa bir süre içerisinde düzelmesi karakterizedir (92,93). Patolojik olay, koroner akımı kısıtlayan bir lezyon nedeniyle, koroner kan akımında, artan miyokard oksijen istemine paralel bir artışın sağlanamamasıdır. Miyokardial oksijen gereksinimi ve desteği arasındaki bir dengesizlik miyokardial iskemi ve anjinal ağrıdan

sorumludur. Çeşitli nedenlerle homojen bir miyokardiyal kanlanmanın olmadığı subendokardiyal bölge, koroner kan akımındaki bu kısıtlamadan en olumsuz etkilenen yerdir ve böyle bir durumda iskemi, en önce subendokardiyal bölgeden başlar. İskemik epizod esnasında EKG’de bir veya daha fazla derivasyonda subendokardiyal iskeminin göstergesi olarak ST segment depresyonları gözlenebilir.

Kronik stabil anjinası olan hastaların çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, myokardiyal kan akımının azalmasından sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde varolan ciddi aterosklerotik daralmadır (92,94). Ancak bazı hastalarda bu şekilde sabit bir darlık olmasına karşın anjinal semptomlar farklı efor düzeylerinde, hatta istirahatte bile ortaya çıkabilir. Bunun nedeni, koroner lezyonun oluşturduğu darlığın o bölgedeki vazospazm ile artması veya genel olarak koroner arterlerdeki ve/veya kollateral dolaşımdaki dinamik vazomotor değişiklikleridir (95). Stabil anjinası olan hastalarda ateroskleroza bağlı daralma dışında aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonuda myokardiyal iskemide rol oynamaktadır.(96) Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında epikardiyal stenotik aterosklerotik plağın paradoksal vazokonstriksiyonundan ve iskemik myokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır.

Kanada kardiyovasküler derneği (CCS)’nin sınıflaması, anjinanın şiddetinin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan sınıflamadır (**Tablo 1**)

Tablo 1: Kanada Kalp Cemiyeti Stabil Anjina Pectoris Sınıflaması

<i>Klass I</i>	Günlük fiziksel aktiviteler ile anjinal ağrı
<i>Klass II</i>	Günlük fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma
<i>Klass III</i>	Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin
<i>Klass IV</i>	En küçük fiziksel aktivitede bile anjina varlığı

2.1.8.2. Akut Koroner Sendromlar (AKS)

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumları içerir. Bu nedenle akut koroner sendrom Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI), ST Elevasyonsuz Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI), Unstabil Anjina Pektoris (UAP) ve hatta miyokard infarktüsüne bağlı bir aritmeye bağlı ani ölümü içerir. Çoğunlukla Q dalgası miyokard enfarktüsüne dönüşen ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, çoğunlukla bir koroner arterde kolleteral ile kompanze olamayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural miyokard infarktüsüne yol açan persistan total oklüzyon ile açıklanır. Çoğunlukla non Q dalgası miyokard enfarktüsüne dönüşen non ST elevasyon miyokard enfarktüsü ve minör miyokard hasarı ile birlikte veya tek başına unstabil anjina, ensık olarak, koroner kan akımında ciddi bozulmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

Kararsız Angina Pektoris (UAP) – ST Elevasyonsuz MI (NSTEMI)

Çoğunlukla son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina veya daha önceden var olan stabil anjinal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatte devam eden ya da miyokard infarktüsü sonrası ortaya çıkan göğüs ağrısı olarak tanımlanır. Ağrı oluşması için gereken efor miktarı azalmıştır ve dil altı nitrata cevap vermez.

Genellikle hassas aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (97). Kararsız anginanın en önemli nedeni plak ülserasyonu, plak içine kanama veya tromboz ile karakterize kompleks koroner arter darlığıdır. Plakta koroner trombozu iki türlü uyarılır. Bunlar fibröz şapkanın mekanik olarak rüptürü veya plağı kaplayan endotelyumun yüzeyel erozyonu ile olur. Aterosklerotik plağın rüptürü sonrası kan elemanları ile temas eden lipid içeriği ile birlikte koagülasyon kaskadı aktive olur. Oluşan trombüse bağlı olarak hızlı bir şekilde koroner kan akımı azalır. Hastalığın akut fazında suçlu lezyonu, yeni oluşmuş plak fissürünü ve taze koroner trombüsü göstermek mümkündür. Trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanır. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arter tıkanması, semptomlara yol açar. Kararsız anginanın MI' den farkı, plak distaline kan akımın kısmen devam etmesidir (98).

Bu hasta grubu genellikle yaşlıdır ve çoğunlukla daha eski stenotik lezyonlar ve oklüzyonların sonucu olarak daha önceden oluşmuş kollateral damarları vardır. Bu nedenle %75 in de ciddi koroner stenoz gözlenen hastalarda otopside non transmural ve sub

endokardiyal myokard hasarı gözlenir. ST elevasyonlu Q dalgalı MI de genelde kolleteral dolaşım yetersiz olduğundan transmural myokard hasarı görülür (99).

ST segment yükselmesi olmayan MI, EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin yükselmesi ve 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (97). Hastaların %75' inde infarktüsle ilişkili arterde daralmaya sebep olan karmaşık bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkanmayan trombüs vardır. Hastaların %25' inde ise tam tıkanma görülmektedir. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterdeki trombüsün kendiliğinden erimesi, koroner spazmin çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir.

Non ST elevasyonlu MI 'ın UAP' tan ayırt edilmesi myokard hasarının biyomarkırlarının ölçülmesi ile myokard nekrozunu gösterme kabiliyetine bağlıdır. Semptom başlangıcında 4–6 saat sonra yükselen CK-MB, Tn I, TnT değerleri anjina ve EKG ile birlikte ise tanıda altın standart olarak değerlendirilir. Böylece Non ST elevasyonlu MI UAP tan ayırt edilmesi de sağlanabilir.

ST Elevasyonlu MI (STEMI):

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsünün tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, EKG' de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda MI sıklıkla sessizdir.

STEMI' nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Histo patolojik çalışmalar lipid yüklü koroner plağın rüptürünün akut koroner trombozu başlatabileceği gösterilmiştir (100). Şiddetli arteriyel daralmaya neden olmayan bir aterosklerotik plak rüptürünün akut trombotik oklüzyona yol açabileceği teorisi akut myokard enfarktüsü geçiren birçok hastada önceden iskemi lehine semptomun olmamasını açıklar, yine litik tedavi sonrası bir çok hastada semptom veya indüklenebilir myokard iskemisi gözlenmez. Ayrıca endotel fonksiyonları bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokardda nekroz başlar. Nekroza uğrayan

dokunun miktarına bağılı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir (101)

2.1.9. KORONER ARTER HASTALIğI TANI YÖNTEMLERİ

Koroner arter hastalığı tanısında girişimsel olan ve olmayan birçok tanı yöntemi olmasına karşın, tanıda halen altın standart yöntem, koroner anjiyografidir

2.1.9.1. Girişimsel Olmayan Tanı Yöntemleri

Elektrokardiyografi (EKG) ve Eforlu EKG

İstirahat EKG'si kolay erişebilirliği, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle KAH tanısında en sık kullanılan tanı aracıdır. EKG iskemi ve lokalizasyonu ile birlikte aritmiler, geçirilmiş MI, sol ventrikül hipertrofisi gibi iske miyle ilişkili durumlar hakkında faydalı bilgiler verebilmektedir. Ancak yalnız EKG'de T dalgasında düzleşmesi, inversiyon veya bifazik patterni, ST segmentinde minimal çökme veya elevasyon, intraventriküler ileti gecikmesi, PR segment uzaması, dal blokları ve hatta Q dalga patterni gibi bulguların hiçbir i KAH hastalığına spesifik değildir, başka nedenlerle de ortaya çıkabilir. Yine KAH hastalarının %50'sinde EKG normal olması nedeniyle KAH şüphesi olanlarda ileri stres testleri ve koroner anjiyografik tetkikler yapmak gereklidir.

Egzersiz EKG testi iske miye neden olan obstruktif KAH tanısında yaygın kullanıma sahip, ucuz ve kolay uygulanabilir olması nedeniyle en çok tercih edilen non-invaziv tanı yöntemlerinin başında gelmektedir, Egzersiz EKG testi ile KAH tanısının yanında, revaskülarizasyon sonrası tedavi değerlendirilebilmekte, fonksiyonel kapasite ve prognoz hakkında bilgiler elde edilebilmektedir. Egzersiz testi protokollerinde kalp hızı ve kan basıncının artışı ile kardiyak oksijen tüketiminin artırılması sonucu gelişen miyokardal iske mi araştırılır. Sık olarak kullanılan treadmill egzersiz testi, ulaşılması kolay ve maliyeti düşük olan bir testtir.

Egzersiz stres testinin duyarlılığı %45-67 arasında, özgüllüğü ise %72-90 arasındadır (102). 147 çalışma ve 24.074 hastayı kapsayan bir meta-analizde sensitivite %68, spesifite %77 bulunmuştur (103). Tek başına egzersiz stres testi miyokard iskemisinin dağılımının lokalize edilmesi ve boyutunun saptanmasında yeterli değildir. Egzersiz EKG testinin hassasiyeti tamamıyla gerçekleştirilmiş egzersizin düzeyine bağılı olup yaşı göre ayarlanmış tahmini maksimum kalp hızının 85 %'i ya da daha fazlasını gerçekleştiremeyen hastalarda hassasiyet azalmıştır. Tanı doğruluğu özellikle tek damar hastalığında düşüktür. Yine egzersiz stres testi

başlangıç EKG' sinde 1mm den fazla ST depresyonu, komplet sol dal bloğu (LBBB), preekstasyon sendromu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda diagnostik başarısı azalır. Ortopedik problemleri olan veya komorbid hastalıkları nedeniyle efor yapamayan hastalarda uygun bir tanı yöntemi değildir (104). Egzersiz EKG testinin etkinliğini artırmak amacıyla testin hastanın klinik özelliklerine göre belirlenen Test öncesi KAH olasılığı ile beraber değerlendirilmesi önerilmiştir. Yüksek test öncesi olasılık, pozitif bir sonucu doğrularken, negatif bir sonuç da hastalık olasılığını klinik olarak anlamlı düzeyde azaltamamaktadır, KAH varlığını dışlayamamaktadır (103).

İstirahat ve Stres Ekokardiyografi

Ekokardiyografi sol ventrikül duvar hareketlerinin, sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, geçirilmiş MI varlığında anevrizma yada trombus mevcudiyeti ile MI sonrası mekanik komplikasyonların saptanmasında yardımcıdır. İstirahat ekokardiyografisi miyokardiyal disfonksiyonu tespit etmesine rağmen, disfonksiyone miyokard alanında canlılığı tespit etmede yetersizdir. Stres ekokardiyografi ise KAH' ın tanısı yanında prognoza ilişkin önemli bilgiler vermektedir. Stres ekokardiyografi de sol ventrikülün boyut, global fonksiyon, bölgesel duvar hareket kusurları ile hastaların iskemik eşik düzeyi de değerlendirilebilmektedir. Fiziksel egzersiz yapamayan hastalarda farmakolojik stres ekokardiyografi için dobutamin ve vazodilatörler (dipirimidol veya adenozin) ilaçlar kullanılmaktadır. Stres ekokardiyografide istirahatte elden edilen görüntülerle, stres sırasında elde edilen görüntüler karşılaştırılır. Strese karşı verilen normal yanıt; hiperdinamik duvar hareketlerinin gelişmesi, sistol sonu hacimde azalma ve ejeksiyon fraksiyonunda artış olmasıdır. Bifazik yanıt, yani düşük düzeyli egzersiz ve farmakolojik stres ile istirahattaki hipokinetik veya akinetik olan bölgenin kontraktilesinde bir iyileşme olması, ancak stresin devam etmesi ile bu kontraktilesinin tekrar azalması hücrel canlılığa işaret eden bir yanıttır. Ancak stres ekokardiyografi de stres ile değişmeyen istirahatteki duvar hareket anormallikleri ise infarktüsü göstermektedir. Yine stres sırasında ejeksiyon fraksiyonunda (EF) bir azalma ve sistol sonu hacim artışı yoğun iskeminin bir göstergesidir. Stres ekokardiyografi aynı zamanda prognozla ilgilide bilgi de vermekte olup, iskeminin yaygın ve düşük kalp hızlarında meydana gelmesi kötü prognozu göstermektedir (102).

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)

Nükleer kardiyolojik testler başlıca miyokard perfüzyonunun, sol ventrikül hacim, segmenter ve global fonksiyonlarının değerlendirilmesi ile miyokardiyal canlılığın tespitinde

kullanılmaktadırlar. Bu testlerin diğerk bir özelliğı de tanısal kullanımlarının yanı sıra prognozla ilişkili de önemli bilgiler vermesidir. Yine kardiyak BT ve MR tetkikleri daha çok anatomiye dayalı bilgiler verirken, nükleer testler fonksiyonel bilgiler vermekte olup, miyokardiyal perfüzyonun yanı sıra ventriküler volüm, ejeksiyon fraksiyonu gibi ventriküler fonksiyon parametreleri de değerdendirilebilmektedir. Talyum- 201 ve Teknesyum-99m ile işaretlenmiş sestamibi ve Tetrafosmin MPS’ de en sık kullanılan ajanlardır. MPS, KAH’ ın tanısında stres ekokardiyografi ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (103).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET günümüzde kardiyolojide araştırmalarda kullanılan non invaziv bir radyonüklid görüntüleme yöntemi ve tanı aracıdır. Bu non invaziv yöntemi ile miyokard kan akımının belirlenebilir, metabolik parametreler ve hücresel fonksiyonlar değerdendirilebilir. Başlıca kullanım alanı olan miyokard canlılığının değerdendirilmesinde geçerli yöntemlerden biridir (103).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

Noninvaziv Manyetik Rezonans Anjiografi (MRA) ilk kez 1993 te kullanılmaya başlanmıştır. KAH varlığını saptamada sensitivite % 65–86 spesifite ise % 88–97 arasında değışmektedir (105). Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle LM lezyonlarında ve çoklu damar hastalıklarında sensitivitesinin ve negatif prediktif değerdinin yüksek olduğı tespit edilmiştir (106). Aterosklerotik plak karakterizasyonu MRA ile farklı sekanslardaki değışik sinyal özellikleri ile yapılabilmektedir. Kompleks aterosklerotik lezyonların (fibröz başlık, lipid çekirdek, kalsiyum ve hemoraji) komponentlerinin belirlenmesi konusunda son zamanlarda yapılan başarılı çalışmalar vardır (107). MRA’da iyonizan radyasyon ve kontrast madde kullanılmaması bir avantajdır. Manyetik rezonans görüntülemenin girişimsel bir yöntem olmamasının dışında, vücudun büyük bir bölümünü aynı anda değerdendirilebilmesi önemli bir avantajıdır Kardiyak MR yöntemi ile iskemik kalp hastalıkları, miyokard hastalıkları, sağ ventriküler anormallikler, perikardiyal hastalıklar, kardiyak tümörler, kapak hastalıkları, torasik aorta hastalıklar, pulmoner arter hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları gibi kardiyak hastalıklar hakkında önemli bilgiler elde edilebilmektedir.

Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT)

Kardiyak çok kesitli BT anjiyografi son yıllarda kullanılmaya başlayan, miyokard, koroner arterler, pulmoner damarlar, torasik aorta, perikard, kardiyak kitleler ve kalp içi trombüs değerlendirilmesini sağlayan non invaziv bir tanı yöntemidir.

ÇKBT ile koroner arterlerin değerlendirilmesini sağlayan yenilik aynı anda çok sayıda görüntü alınabilmesi dışında zamansal çözünürlükteki hızlanma (bir görüntünün alınma süresi), uzaysal çözünürlükteki artış (görüntüdeki birbirinden ayrılabilen en yakın iki nokta), EKG eşliğinde görüntü alınabilmesi ve alınan görüntüler üzerinden istenen her düzlemde değerlendirme yapmayı sağlayan reformat tekniklerinin gelişmesidir. ÇKBT özellikle yüksek risk gruplarında KAH erken tanısında sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Koroner BT' nin konvansiyonel anjiyografiden en önemli farkı damar lümenine ek olarak damar duvarında göstermesidir. Yine koroner plak obstrüktif (>%50darlık),non obstrüktif, kalsifik, soft ve intermedier plak, remodeling gelişmiş damar duvarı ve total koroner plak yükü bakılarak plak morfolojisi ile ilgili bilgiler elde edilebilmektedir (108,109). Bu da damar duvarındaki aterosklerotik değişikliklerin lümen içi stenoz olmadan değerlendirilmesi sağlamaktadır. Yine kardiyak BT görüntüleri ile koroner arterlerdeki kalsiyum depozitleri gösterilerek ve kalsiyum skorlaması da yapılabilmektedir.

2.1.9.2. Girişimsel Tanı Yöntemleri

Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi; periferik arterlerden (genellikle femoral arter) yerleştirilen ve aort köküne kadar ilerletilen kateterlerin koroner arterin orjinine yerleştirilmesi ve kateterin içerisinden verilen kontrast maddelerle x-ray altında koroner arter lümen anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi yöntemidir. Koroner anjiyografi bir takım kısıtlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir (104). Koroner anjiyografi ile koroner darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve kollateral damarların da değerlendirilmesini sağlamaktadır

İşlem tekniği:

1948 de Sones tarafından selektif koroner arteriyografinin güvenilir bir metodunu geliştirmesi ile koroner arteriyografinin altın çağı açılmış oldu (110). 1953 te Seldinger ve daha sonra 1967 yılında Amplatz ve Judkins tarafından geliştirilen modifiye edilmiş kateterler

ile işlemin kolaylığı, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artmıştır (111,112). Judkins tekniğinde femoral artere inguinal ligament altından ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf sonrası klavuz tel üzerinden sağ ve sol koronerler için geliştirilmiş özel kateterlerle bu koroner arterlere opak madde enjeksiyonunu ile koroner damar traseleri değerlendirilir. Opak madde enjeksiyonu manuel olarak 2–4 ml /sn hızla sağ koronere 2–6 ml ve sol koroner artere 7–10 ml opak enjekte edilerek değerlendirilir. Ayrıca sol ventrikülografi için geliştirilmiş pigtail ile sol ventrikülografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensipte uymak gerekir (113).

Film kayıtları tüm koroner arterler uzunlukları boyunca görülebilecek ve lezyonlar saptanabilecek şekilde birkaç farklı açıdan yapılmaktadır. Ön-arka, sağ ön oblik, sol ön oblik, kranial, kaudal ve bu açıların kombinasyonu ile istenen koroner arter ve segmenti dikkatlice değerlendirilir.

Klinik kullanımı:

Koroner arteriografi koroner arterlerdeki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kolleteral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir (114). Koroner anjiyografi ile sadece koroner arter hastalığının tanısı ile beraber tedavi stratejiside belirlenir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Stenotik lezyonların distali ve kolleteral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon açısından önemli bilgiler vermektedir. Ek olarak koroner anjiyografi ile koroner spazm provakasyon testleri ile kesinleştirilebilir (115,116).

Koroner darlıkların değerlendirilmesi:

Koroner anjiyografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (117,118). Ölçü için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare kullanılır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşıırken çap darlığı AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur (119). Koroner arter lümeni sirküler ve egzantrik olduğundan lezyon alanın stenoza çaptan daha fazladır. Çapta %50 daralma kesitsel alanda %75 lik azalma ve çapta %75 lik azalma kesitsel alanda %90 lık azalmaya eşittir. Görsel değerlendirme ile normal koroner arterler ve ciddi darlıklar kolayca değerlendirilirken, orta düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler ve farklılıklar yaşanmaktadır. Görsel

değerlendirmenin bir diğer dezavantajı lezyonun bulunduğu bölgedeki daralma normal damar çapı ile kıyaslanarak belirtilmesidir. Darlığın karşılaştırıldığı segmentte tübüler daralma varlığında darlığın derecesi daha az değerlendirilebilir (120,121). Yine proksimal koroner arter segmentlerin daha geniş çaplı olmasında darlığın düzeyini belirlemede güçlükler neden olur. Kantitatif koroner anjiyografi olarak bilinen koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanmasıyla darlık derecesi belirlenir (122). Kantitatif koroner anjiyografi fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir.

Komplikasyonlar

Her invaziv işlemde olduğu gibi koroner anjiyografi uygulanan hastalar içinde sınırlı da olsa riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların varlığı ve stabilitesi, KAH'ın yaygınlığı ile ilişkilidir. Majör komplikasyonlar inme, miyokard enfarktüsü ve ölümdür. Koroner anjiyografide majör komplikasyonların oranı %0,2 ile %0,3 arasında değişmektedir (106). Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır(123,124). Diğer önemli komplikasyonlar; kateterin yerleştirildiği periferik arterlerde gelişen komplikasyonlar (vasküler tromboz, emboli, kanama, anevrizma, pseudoanevrizma ve arterio-venöz fistül), enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı gelişen alerjik reaksiyonlardır.

2.2. DİYASTOLÜN FİZYOLOJİSİ

2.2.1.Tanım

Kalbin diyastolik fonksiyonu birbiriyle ilişkili iç içe girmiş kompleks olaylar dizisidir. Normal sol ventrikül (LV) diyastolik fonksiyonu; ventrikülün istirahat ve egzersiz esnasında, 12 mmHg' yi geçmeyen ortalama bir sol atriyum (LA) basıncı varlığında normal diyastol sonu hacime kadar dolabilme yeteneği olarak tanımlanabilir (102).

2.2.2. LV Diyastolik Özellikleri

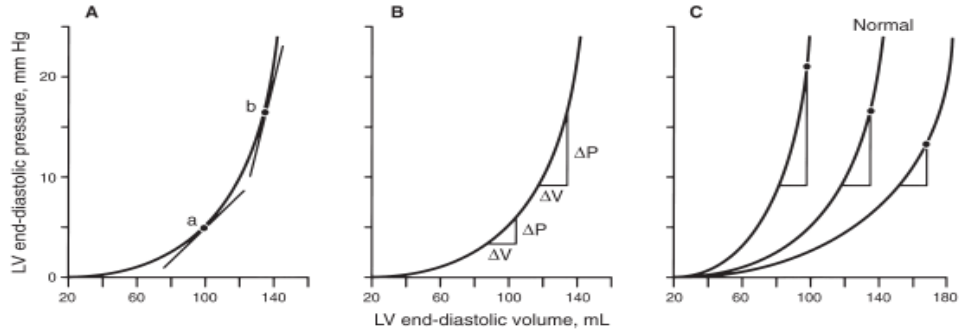
Diyastolde LV doluşunun iki ana belirleyicisi vardır. Bunlardan birincisi Ventriküler relaksasyon diğeri ise LV Pasif diyastolik özellikleridir.

2.2.2.1. Ventriküler Relaksasyon

Kontraktil elementlerin çözülmesi, miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğa dönmesi yani miyokardı gevşemsi, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ve Ca^{2+} pompalarının çalışmasını gerektiren enerji bağımlı bir olaydır. Normal kalpte relaksasyon sistolün ortasında başlar ve diyastolik doluşun ilk 1/3'lik bölümü boyunca devam eder. Basit olarak ventriküler relaksasyon, sistolik kontraksiyon sonrası LV basıncındaki azalmanın birim zamandaki hızı olarak düşünülebilir. Kateter laboratuvarında yüksek çözünürlüklü (mikromanometre) basınç kayıtlarından ölçülebilir (125,126). Sol ventrikül basıncında zamana göre zirve negatif değışiklik ($-\text{dp}/\text{dt}$) ve relaksasyon zaman sabiti (τ), relaksasyon hızını tayin etmekte kullanılan indekslerdir (127,128). Hastalık durumlarında, kontraksiyon bozukluğundan önce, sıklıkla relaksasyon anormallikleri görülür. Elektriksel dissenkroni, artmış mekanik yüklenme (Aort darlığı, HT), arteriyal endotel disfonksiyonu, iskemi, negatif inotropik ilaçlar, azalmış preload, uniform olmayan bozuk relaksasyon ve kalbin mekanik etkinliğinin azalması gibi durumlarda; sol ventrikül içine erken diyastolde kan doluşu azalır, bu durum genellikle artmış atriyal kontraksiyon ile kompanse edilir.

2.2.2.2. LV Pasif Diyastolik Özellikleri

LV relaksasyon tamamlandıktan sonra LV dolumunun geri kalanı pasif LV özellikleri tarafından etkilenir. Bunlar, kollajen lifleri, miyositler ve miyokart kompliyansını etkileyen sarkomerik proteinler gibi temel kardiyak elementlerden ve perikardiyum ve LV odacık kompliyansını etkileyen pulmoner hava basıncı gibi eksternal elementlerden oluşur. Bu dönemde ventriküler relaksasyonun süren etkisi, diyastolik emme, pasif doluş, perikardiyal kısıtlama, ventriküler iştirak ve miyokardın viskoelastik özelliğı, kompleks etkileşim içindedir. Etkili odacık kompliyansı, diyastolik doluş esnasında basınçta meydana gelen değışikliğe karşı volümdeki değışiklik olarak da tanımlanabilir. Bu ilişki relakse olmuş veya pasif LV' nin hacim arttırmadan distandü olma yeteneğidir. LV Odacık kompliyansında azalma; miyokard sertliğinde, perikardiyal kısıtlamada artışa bağllysa sol ventrikül basınç-volüm eğrisi sola ve yukarı kayar yani atım hacmi ve kardiyak çıktıyı korumak için dolum basınçlarının artması gerektiğı anlamına gelir. Volüm yükü arttığında ise sol ventrikül basınç-volüm eğrisi sağa kayar ve daha diktir (**Şekil 2**).



Şekil 2. LV basınç-hacim ilişkileri. Farklı basınçlardaki (Panel A, a ve b) teğetin eğimi aynı ventrikülde farklı diyastol sonu hacim ve basınçlarda odacık kompliyansını temsil etmektedir. Eğim ne kadar dik ise aynı mitardaki hacim değişikliğinde basınç değişikliği o kadar fazladır (Panel B). P-V ilişkisinde sola doğru bir kayma daha katı bir odacığı, sağa doğru olan bir kayma, normal ile karşılaştırıldığında daha kompliyant bir odacığı göstermektedir (Panel C). *P*, basınç; *V*, hacim

2.3. DİYASTOLÜN HEMODİNAMİK FAZLARI

Diyastol hemodinamik açıdan dört bölüme ayrılır;

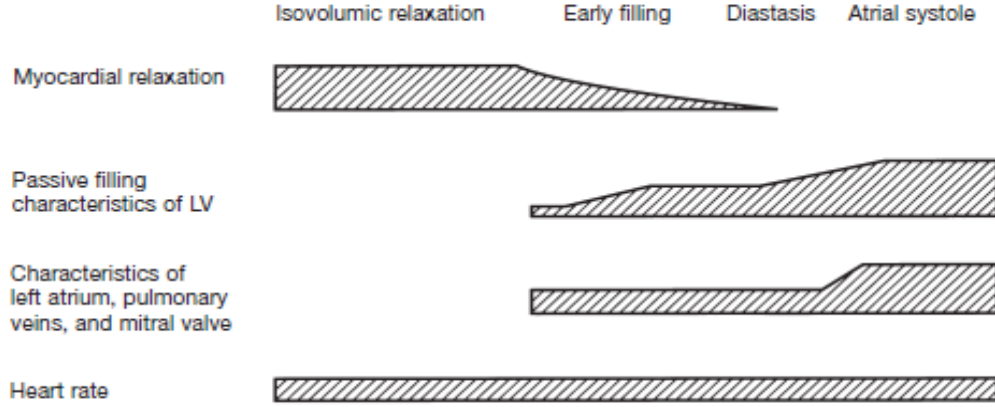
2.2.3.1. İzovolumetrik Relaksasyon Zamanı (IVRT): Aort kapağın kapanması ile başlar ve LV basıncının LA basıncının altına düşmesine kadar devam eder.

2.2.3.2. Erken LV Dolum: Mitral kapağın açılması ile başlar, LV basıncının LA basıncı ile eşitlenmesine veya geçmesine kadar sürer.

2.2.3.3. Diyastazis: Eğer diyastolik doluş periyodu göreceli olarak uzunsa, Bu evrede sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyo-ventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir.

2.2.3.4. Atriyal Kontraksiyon

LV diyastolik özelliklerinin belirleyicilerinin bu farklı evreler sırasındaki etkileşimleri ve önemleri değişmektedir (**Şekil 3**). Diyastölü dört evreye bölmek LV diyastolik özellikleri tanımlanmasına ve kantitasyonuna yardımcı olsa da, gerçekte bu tip bir ayırım, herhangi bir fazı etkileyen bir faktörün tüm diğer fazları etkilemesi yönüyle sunidir ve bu tür bir yaklaşımı klinikte uygulamak zordur.



Şekil 3. LV diyastolik belirleyicileri ve diyastol evreleri ile olan ilişkisi

2.2.4. DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.4.1. Diyastolik Fonksiyonların İnvaziv Değerlendirilmesi

LV' nin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kalp kateterizasyonu altın standarttır. Sol ventrikül relaksasyonunun hızı, diyastolik doluşun hızı ve zamanı ile miyokard ve odacıkların sertliği tayin edilebilir (129).

İzovolümetrik Relaksasyon

İzovolümetrik relaksasyon için en sık kullanılan indeks, relaksasyon zaman sabitidir. (tau indeksi, normal değeri; 36 ± 6 msn) (130). Yaştan bağımsız, hemodinamik ölçümler yoluyla elde edilen bir parametredir. Diğer parametreler (IVRT, zirve-dp/dt gibi) sol ventrikül relaksasyonunu tam olarak gösteremezler, çünkü bunlar kalp hızı, sistolik basınç gibi faktörlere bağımlıdır.

Diyastolik Doluş

Sol ventrikül doluşu anjiyografik olarak, frame-frame değerlendirilebilir. Fakat Doppler EKO'ya göre rölatif olarak düşük çözünürlüğe sahiptir. Anlık doluş hızı, zirve doluş hızına ulaşılan kadar geçen süre, erken diyastolik doluşun akselerasyonu ve deselerasyon zamanları kullanılan birkaç indekstir (131). Doluşun en önemli bölümü diyastolün ilk yarısında gerçekleşir (zirve doluş hızı; 300 ± 70 msn). Bu indeks sol ventrikül diyastolik doluşunu değerlendirmede en sık kullanılan parametredir (129).

2.2.4.2. Diyastolik Fonksiyonların Non-invaziv Değerlendirilmesi

Çoğu hastada diyastolik özelliklerin invaziv olarak ölçülmesi pratik olmadığı için LV diyastolik fonksiyonu dolaylı olarak değerlendirmek amacıyla invaziv olmayan metodlar geliştirilmiştir. En sık kullanılan metodlar, dijital M-mod Ekokardiyografi(M-mod EKO), Pulsed Wave (PW) Doppler mitral akım hızı, Doppler Doku Görüntülemeleri (DTI), Radyonüklid ventrikülografi, Kardiyak sine-BT ve Magnetik Rezonans (MR) görüntülemeleridir (102).

M-Mode EKO, diyastolik doluş esnasında çap değişikliklerini tayin etmekte kullanılabilir. Sol ventrikül uzun aksis fonksiyonları değerlendirildiğinde, apeksin atrioventriküler (AV) Plana doğru yer değiştirmesi longitudinal liflerin kontraksiyonunu direkt olarak yansıtır ve bunun M-Mode ekokardiyografi ile ölçülmesi, global veya bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında ilave bilgiler sağlar. Henein ve Gibson'ın gösterdiği gibi uzamanın başlamasındaki gecikme, erken diyastolik transmitral akımı etkin olarak baskılamasına rağmen, minör aksis artar ve mitral küspisler normal olarak ayrılır (132).

LV dolumu ve dolaylı olarak diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem EKO-Doppler tekniğidir. Kardiyak anatomi, sistolik fonksiyon, vasküler hastalık ve dolum basınçları ile ilgili ek bilgiler sağlaması bu tekniğin avantajları arasında yer almaktadırlar. Diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde üç farklı yaklaşım rutin kullanılmaktadır. Bunlar, transmitral ve pulmoner venöz akımların yanında, intraventriküler doluş paternlerinin ölçülmesidir (133).

Transmitral hız paterni, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirilmesinde başlangıç noktası olmuştur. Çünkü, E/A oranından (erken/geç doluş hızı) normal veya anormal diyastolik fonksiyon kolayca ve hızla kategorize edilebilir (134).

2.2.5. Transmitral Pulse Wave Doppler İnceleme

2.2.5.1. Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri

Diyastolik fonksiyonu birçok faktör etkilemesine rağmen, LV relaksasyon ve LV odacık kompliyansı (LA basınç üzerindeki etkisi aracılığı ile) transmitral basınç gradiyentinin ve LV dolumunun ana belirleyicileridir.

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte, gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşun sağlanması anlamına gelir.

Sol ventrikül doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizininden oluşur. LV relaksasyonu aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir ve kasılmanın sonunda erken diyastolde sol ventrikül basıncının hızla düşmesini sağlar. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (**E akımı**) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Özellikle genç insanlarda LV relaksasyon hızlı, LV restore edici güçler belirgindir ve LV dolumunun büyük bölümü (%70-90) erken diyastolde olur. Sol atriyum basıncı daha az önemlidir. Hızlı doluşun sonucunda sol ventrikül basıncı yükselir ve bir an için sol atriyum ve ventrikül basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılması sol atriyum basıncının yeniden sol ventrikül basıncını geçmesini ve geç diyastolik ikinci akımın oluşmasına (**A akımı**) neden olur. Yaşın ilerlemesi ile birlikte LV relaksasyon, sistolik kan basıncı ve LV kitlesindeki artışla beraber yavaşlar ve atriyal kontraksiyon sırasında meydana gelen dolumun oranı artarak 65 yaşlarında tipik olarak %30-40' a ulaşır.

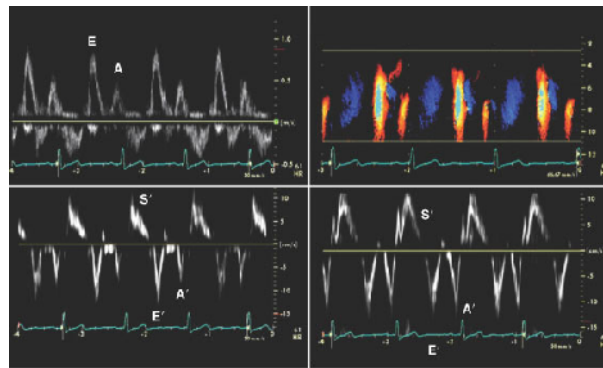
2.2.5.2.Normal Mitral Akımlar

Diyastolik doluş sıklıkla mitral pik akım hızları olan erken diyastolik E akım hızı, geç atriyal kontraksiyonun oluşturduğu pik A akım hızı ile E/A oranlarının ölçülmesi ile sınıflandırılmaktadır. Doppler kayıtlarında E ve A akım hızlarının güvenilir olması için kayıtların doğru bir şekilde yapılması gerekmektedir. Taşikardi ve birinci derece AV blok A ve E akımlarının birbirine çok yaklaşmasına hatta füzyona yol açarak kaydedilmesine neden olur. Bu koşullarda zirve akım hızları ile E/A oranları ayırt edilemez. Erken diyastolik doluşun deselerasyon zamanı (**DT**) sol ventrikül gevşeme hızını yansıtır. E akımının pik yaptığı noktadan akımının bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadargeçen süredir. Normal diyastolik doluşu olan kişilerde (50 yaş altı) DT 220 ms'n'den daha kısadır. Relaksasyon anormalliği olan hastalarda, DT uzamış olarak saptanır çünkü LV basıncı orta ve geç diyastole kadar azalmaya devam eder; LV ve LA basınçlarının eşitlenmesi uzun zaman alır. Sağlıklı genç bireylerde, kuvvetli LV relaksasyonu ve elastik recoil' e bağlı hızlı doluş sonucunda DT kısalmır. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda da kısalmış olarak kaydedilir. **IVRT** aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Genellikle uzunluğu DT' ye paralel göstermektedir, anormal relaksasyonda uzamakta; hızlı relaksasyon veya LV doluş basınçları arttığında ise kısalmaktadır(151). Atriyal Kontraksiyon ile gelişen mitral akımın süresi, LV diyastol sonu basıncını (LVEDP) tahmin etmede

yararlıdır çünkü yüksek LVEDP değerlerinde bu süre kısalmaktadır (136,137). Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 msn, 30-50 yaş arasında >100 msn, 50 yaşın üzerinde >105 msn'dir.

2.2.6. Mitral Annulüs Velositeleri

Mitral annulüs hareketleri M-mod EKO ile değerlendirilebilmekle beraber, DTI ile mitral annulüsün longitudünel velositelerinin kayıt edilmesi bir başka değerlendirme yöntemidir (138,139). Bu velositeler apikal dört boşluk görüntüde mitral annulüsün mediyal ve lateral kısmına 2-5 mm örnek hacmin yerleştirilmesi ile ölçülmektedir. Normalde üç ayrı velosite tanımlanmaktadır: sistolik (S'), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') velositeler. Ek olarak izovolumetrik ve middiyastolik velositelerde kayıt edilebilir. E' velositesi diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılmasında ve doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca Konstriktif Perikardit ve diğer Miyokardiyal Diyastolik Kalp Yetmezliklerinin ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. A' velositesinin üzerinde daha az çalışılmakla beraber LA fonksiyonu ile korele olduğu gösterilmiştir (140). E' velositesi, miyokardiyal relaksasyonu yansıtmaktadır. Normalde egzersiz veya preloadun arttığı durumlarda artış gösterir. Buna karşın bozulmuş relaksasyonu olan hastalarda E' velositesi azalır. Ve preload artışında beklenen kadar artış gözlenmez. Bu nedenle E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken değişen göstergesidir (138,140). E' velositesinde yaşla birlikte bir azalma gözlenir, hatta mitral E' dalgasından bile önce gerçekleşir. E' velositesinin düşük olması, yüksek dolum basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/E' oranı, LV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile korelasyon göstermektedir (135). Lateral annulüsten alınan E' velositesi (≥ 15 cm/sn) mediyal annulüsten alınan E' (≥ 10 cm/sn) velositesinden yüksektir (**Şekil 4**).



Şekil 4. Mitral inflow (üst-sol), renkli M-mod (üst-sağ) ve mitral annulüs DTI (alt-sol; lateral annulüs, alt-sağ; mediyal annulüs)) normal ekokardiyografik patternleri. S'; mitral annulüs sistolik velosite, E'; mitral annulüs erken diyastolik velosite, A'; mitral annulüs geç diyastolik velosite

2.2.7. Hastalık durumlarında LV Dolum Paternleri

LV dolum paternlerinde üç temel anormallik bilinmektedir ve bunlar LV diyastolik özellikler, dolum basınçları ve prognozdeki değişiklikler ile bağlantılıdır.

En yaygın görülen ve en az anormal patern, normal LA basıncı varlığında bozulmuş LV relaksasyona bağlı ortaya çıkan erken diyastolde azalmış dolumdur (*Bozulmuş relaksasyon paterni*). Relaksasyon bozukluğunda erken diyastolik doluş ve belirgin kompensatuar atriyal kontraksiyon izlenir ve E/A oranı birden küçük bulunur. E dalga deselerasyon zamanı (DT) ve IVRT uzamıştır (**Şekil 5**). Bu paterne sahip hastalarda genelde istirahat halinde minimal semptom saptanırken egzersiz sırasında fonksiyonel kısıtlılık saptanabilir. Bir çok durumda bu kısıtlılık, azalmış diyastol sonu hacme ve LA basıncında yükselmeye neden olan, daha hızlı kalp atımlarında erken ve geç diyastolik dolumun prematür füzyonuna bağlıdır (102).

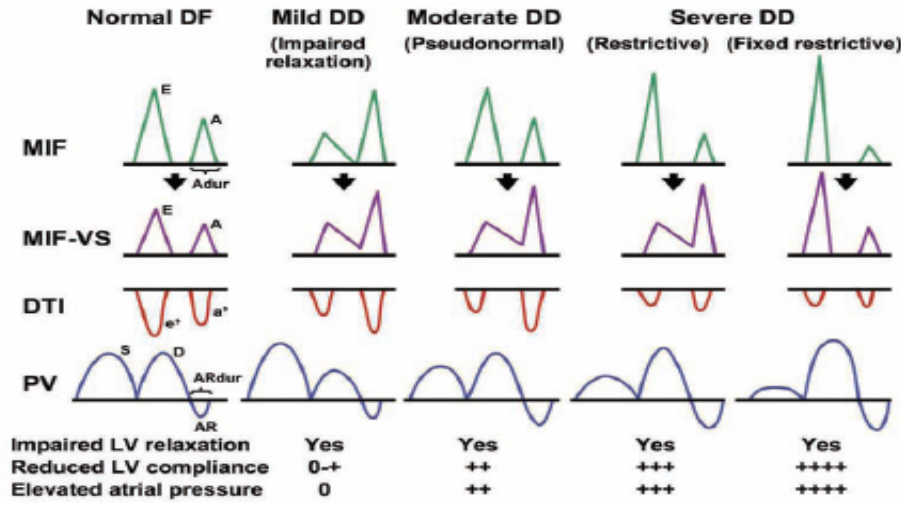
İkinci anormal LV dolum paterni, LV dolum paterni normal gözükmemesine rağmen orta derecede diyastolik anormalliklerin olduğuna işaret etmek için “*Pseudonormalizasyon*” olarak isimlendirilmiştir. Görünürde paradoksal olan bu durum bozulmuş LV relaksasyonun erken diyastolik dolum üzerine etkisi ile birlikte LV kompliyansındaki orta düzeyli azalma ve LA basıncında artış olduğu durumda ortaya çıkar (102). Yüksek LA basıncı nedeniyle, relaksasyon bozuk olmasına rağmen erken doluş artmıştır ve tipik gecikmiş relaksasyon paterni maskelenir. Bu paternde, relaksasyon ve kompliyans anormalliği birliktedir. E/A oranı >1 olmasına rağmen normal doluştan kısa DT olmasıyla ayrılır (**Şekil 5**). Pseudonormal LV dolumu olan hastalar bozulmuş LV relaksasyon ve restriktif tip fizyoloji arasında olan bir orta derecede kısıtlılığa sahiptir. Bu grupta yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon sıktır.

Üçüncü ve en anormal LV dolum paterni “*restriktif*” olarak adlandırılmaktadır. Sol ventrikül kompliyansı ileri derecede azaldığında, LA basıncı belirgin artar ve erken diyastolik doluş bariz hızlanır ($E/A \gg 1$). Bu doluş paterninde sol ventrikül basıncı anormal artmıştır ve akım deselerasyonu hızla kesilir. Bazı restriktif patern gösteren vakalarda, diyastolde sol ventrikül basıncı, LA basıncını aştığında middiyastolik mitral regürjitasyonu görülebilir. Bu paterne sahip hastalar ciddi şekilde semptomatiktir, belirgin fonksiyon bozukluğu gösterir ve prognozları kötüdür (102) (**Şekil 5**).

Pulmoner venöz doluş paternlerinin analizi, sol ventrikülün diyastolik fonksiyonları için ikinci bir pencere sağlar (141). S dalgası sol ventrikül sistölü esnasında oluşur ve atriyal relaksasyon ile mitral anulusun hareketinden etkilenir. D dalgası, sol ventrikül diyastölü

esnasındaki sol ventrikül doluşunu yansıtır. A dalgası ise, atrial kontraksiyon esnasında meydana gelir. A dalgası sol ventrikül kompliyansını gösterir.

Pulmoner venöz akımları incelemenin önemli bir endikasyonu, normal doluş paterniyle psödonormalizasyonun ayırt edilmesidir “Psödonormalizasyon” da artmış diyastolik basınç ve sol ventriküldeki sertleşme nedeniyle atriumların “afterload”’u artar ve atrial kontraksiyonlar esnasında kan temel olarak pulmoner venlere kaçar. Sonuç olarak, daha büyük ve uzun süreli A dalgası oluşur (Şekil 5).



Şekil 5. PW Doppler mitral (MIF) ve pulmoner venöz (PV) akım hız paternlerini, Valsalva manevrasına (MIF-VS) verilen yanıtı ve mitral annüler doku Doppler görüntüleme bulguları (DTI) ile ilişkilendiren LV doluş paternlerinin özeti.

2.2.8. Koroner Arter Hastalığı ve Diyastolik Disfonksiyon

Koroner arter hastalığı olan bireylerde diyastolik işlev bozukluğu ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanabilir bölgesel hareket kusuru olmayan koroner arter hastalarında zaman sabitinde uzama saptanmış (142,143). Radyonüklid anjiyogram ile yapılmış başka bir çalışmada ise koroner arter hastalarında, MI öyküsü ya da sol ventrikül sistolik işlev bozukluğuna bakılmaksızın erken sol ventrikül doluşunun bozulmuş olduğu belirlenmiştir (144). MI geçirmemiş, tek damar koroner arter hastalarında yapılan bir diğer çalışmada ise hastaların yaklaşık 2/3'ünde sol ventrikül maksimum dolma hızında azalma ve/veya maksimum dolma hızına kadar olan sürede uzama olduğu ve ilgili koroner arterin revaskülarizasyonu sonrası ilgili parametrelerin düzeldiği saptanmıştır (145).

KAH' ta diğer bir araştırma konusu Transmitral Doppler ve PW DTI ile değerlendirilen global ve bölgesel diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişki olmuştur.

Miyokard iskemisinin saptanmasında bölgesel sol ventrikül diyastolik duvar hareket analizi, transmitral Doppler yoluyla belirlenen global sol ventrikül diyastolik fonksiyonun analizinden daha duyarlıdır. İskemik kalp hastalığı olan hastalarda, miyokardın diyastolik işlevi, erken dönemde bozulmaktadır. Miyokard iskemisi, bölgesel dışa doğru olan duvar hareketinin gecikmesi gibi sol ventrikül gevşemesinin bozulmasına sebep olur. Radyonüklid anjiyografi yöntemleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, koroner arter hastalarında özellikle iskemik bölgelerde IVRT döneminde bölgesel dışa doğru duvar hareketinde gecikme gösterilmiştir (146). PW DTI ile her bölgeye ait dışa doğru duvar hareketinin başlangıcını (E' dalgasını) saptayabilir ve bölgesel IVRT'yi belirleyebilir. Ekokardiyografi ile yapılan bir çalışmada iskemik kalp hastalığı öyküsü olan ve pozitif efor testi nedeniyle koroner anjiyografi için yönlendirilmiş olan hastalarda, 16 miyokard duvarı PW doku doppler görüntüsü ile incelenmiş, bölgesel erken diyastolik velositenin, iskemik bölgelerde normal bölgelere oranla daha düşük olduğu saptanmış. Geç diyastolik velosite için anlamlı farklılık saptanmazken, E/A oranı, koroner ilişkili bölgelerde normal bölgelere oranla belirgin biçimde düşük saptanmıştır (147).

2.3. KOENZİM Q10 (UBIQUINON)

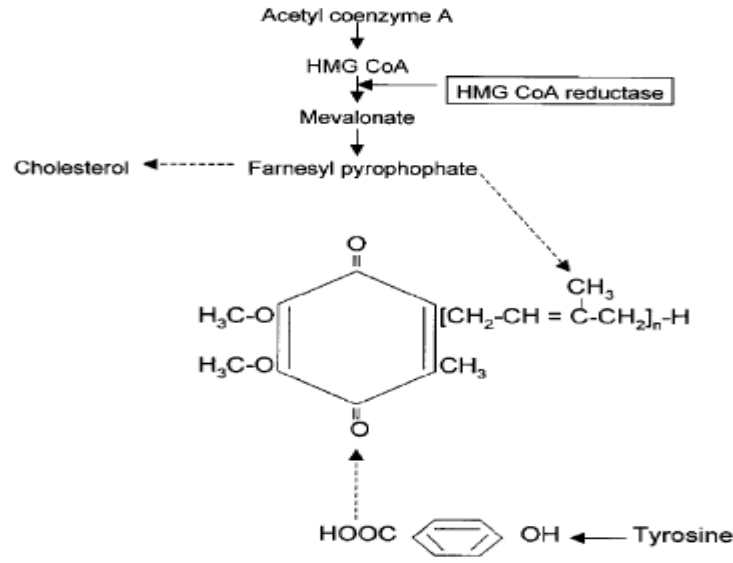
2.3.1. YAPISI

Koenzim Q10 veya diğer adıyla Ubiquinon vitamin benzeri bir maddedir. Koenzim Q10 ilk defa 1957 yılında Dr.Frederick Crane tarafından sıgır kalbinin mitokondrisinden izole edilmiştir. 1958 yılında profesör Karl Folkers ve yardımcısı Merck Koenzim Q10' un kimyasal yapısını bulmuşlardır ve bunu ilk defa fermentasyonla sentezlemişlerdir (148).

Koenzim Q10, diğer adıyla ubikinonun. HMG CoA redüktaz enziminin etkili olduğu tüm hücrelerde endojen olarak üretilen, lipofilik vitamin benzeri bir kinondur. Koenzim Q10 insan dahil birçok organizma tarafından sentezlenir. Yapısı vitamin K ile benzerlik gösterir. Kimyasal formülü 2,3- dimetoksi- 5 –metil- 6 multiprenil -1,4- benzokinon' dur (149). İsminde bulunan Q harfi kinon grubunu, 10 rakamı ise izoprenil alt birimini sembolize etmektedir.

Koenzim Q10' un biyosentezinde üç major adım bulunur. Bunlardan birincisi; esansiyel aminoasitler olan tirozin veya fenilalalinden halka yapısının sentezidir. İkincisi izoprenil yan zincirinin Asetil-CoA rezidülerinden mevalonat pathwayi üzerinden üretilmesi

ve üçüncüsü ise golgi cisimciğinde bulunan poliprenil transferaz enzimi ile halka yapısının ve yan zincirin kondensasyonunu içerir (150) (Şekil 6) .



Şekil 6. Koenzim Q10 ve Kolesterol biyosentez pathwayi

Koenzim Q10 neredeyse tüm dokularda bulunur, lipofiliktir ve dolaşımda lipoproteinleri ile taşınırlar. Bundan dolayı plazma Koenzim Q10 düzeyinin serum T. Kolesterol düzeyi ve LDL kolesterol düzeyi ile korele olması şaşırtıcı değildir (151). Vücutta hem indirgenmiş formu (Ubiquinol) hemde okside formu (Ubiquinon) bulunur(168). Total Koenzim Q10 plazma konsantrasyonu 0.5-1.7 $\mu\text{mol/l}$ (431-1467 $\mu\text{g/l}$)' dir (152). Plazma total Koenzim Q10 havuzunun %85-90' ını ubiquinol oluşturur (153).

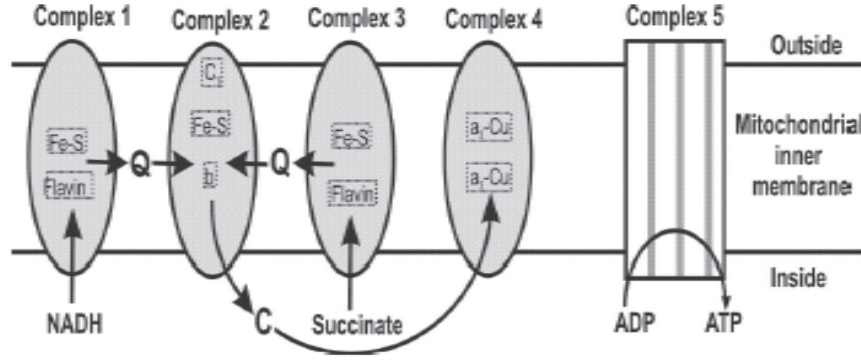
2.3.2. KOENZİM Q10' un GÖREVLERİ

2.3.2.1. Oksidatif Fosforilasyondaki Fonksiyonu

Koenzim Q10'un en iyi bilenen fonksiyonları mitokondriyal oksidatif fosforilasyondaki elektron transferi fonksiyonu ve antioksidan görevidir. Yapısındaki kinon grubu ile elektron taşıyıcısı görevini, yüksek hidrofobik özelliğe sahip isopren yan zinciri ise Koenzim Q10' u hücrelerin lipitten zengin membranlarda yerleşmesini sağlar (154).

Koenzimler fonksiyonlarına göre büyük ve kompleks enzimlerin kofaktörü olarak görev yaparlar. Koenzim Q10 hücrede üç mitokondriyal enzimin kofaktörüdür (Kompleks 1, 2 ve 3). Mitokondriyal enzimler fosforilasyon yolunda yüksek enerjili fosfat, adenosin trifosfat oluşması ve diğer hücresel fonksiyonlar için gereklidir (155).

Koenzim Q10' un ana işlevi adenosin trifosfat (ATP) üretimi olan oksidatif fosforilasyon döngüsünde mitokondriyal elektron taşıma sisteminin elemanı olarak elektron taşınmasında görev almaktadır. Kompleks I' den Kompleks III' e veya Kompleks II' Kompleks III' e mobil olarak elektron transferi yapar (148) (Şekil 7).



Şekil 7. Mitokondriyal elektron transport zinciri. NADH: nicotinamid adenin dinükleotid, Q:Koenzim Q, C: Sitokrom C, Fe-S: Demir-Sülfür kümesi. C₁: Sitokrom C₁, b: Sitokrom b, a₁-Cu: Sitokrom a₁-bakır, ADP: Adenosin Difosfat, ATP: Adenosin Trifosfat

2.3.2.2. Koenzim Q10'un Antioksidan Fonksiyonu :

Koenzim Q10' un hücre ve organellerin membranlarında özellikle indirgenmiş formu(ubiquinol) yerleşmiştir. Ubiquinol antioksidan özelliği ile lipid peroksidasyonunu engeller (156). Koenzim Q10' u hücrenin, tüm intraselüler bölgelerinde NADH sitokrom-b5 redüktaz, NADH/NADPH oksidoredüktaz (DT diaforaz) NADPH CoQ redüktaz enzimleri sayesinde redükte halde tutulmaktadır (154). Endomembrandaki enzimler özellikle, bir radikal ile reaksiyon sonucu oluşan herhangi bir semikinonun bir elektron ile tekrar redüklenmesi için önemlidir. DT Diaforaz herhangi bir kinonu ara madde olmadan iki elektron transferi ile direk redükleyebilir (156). CoQH₂, lipid peroksil radikallerinin oluşumunu engeller. Ubiquinol ubisemikinon ve H₂O₂ oluşumu ile başlangıç perferil radikalini redükler.

Ayrıca ubiquinol alfa-tokoferoksil radikalinden Vitamin E'yi yeniden üretebilir. KoQH₂ tarafından sağlanan alfa-tokoferolun bu yedekleyici etkisi ayrıca LDL kolesterolde de gözlenir. Ubiquinol' ün antioksidan etkisi alfa-tokoferol varlığına bağlı değildir. Alfa-tokoferol eksikliğinde Koenzim Q10 içeren submitokondrial partiküller lipid peroksidasyonundan korunur (154).

Membran proteinlerinin oksidasyonu da ubiquinol tarafından önlenebilir (154). Selenyum ve alfa-tokoferol'un besinsel yetersizliği sonucu oluşan oksidatif stres durumunda, membranlardaki Koenzim Q10 miktarında yüksek bir artış gözlenir. Aynı zamanda membranlarda bulunan DT diaforaz miktarı da belirgin olarak artar. Antioksidan özelliği ile birlikte, kinol tokoferol radikallerini de redükler. Membranlarda Koenzim Q10 yetersizliğinde tokoferolun yenilenmesi çok yavaş olur (156).

Ayrıca miyokard hücrelerinde adenin nükleotid havuzunun tükenmesine engel olarak da ATP miktarının azalmasına engel olur (157). Koenzim Q10 Plazma Membran Redoks Sisteminde ve Mitokondrial Uncoupling Protein aktivasyonunda görev almakta, Mitokondriyal Permeability Transition Pores (PTP)' ye, lenfosit ve monositler üzerine, endotel fonksiyonuna, hücre sinyali ve gen ekspresyonuna etkisi bulunmaktadır.

2.3.3. KOENZİM Q10 ve KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR

Erken dönemlerde yapılan çalışmalarda çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda Koenzim Q10 eksikliği dökümanite edilmiştir. 1970 Yılında Karl Folkers ve ark. yaptığı çalışmada kalp hastalarının %70-75' inde düşük Koenzim Q10 düzeyleri gösterilmiş, yine aynı çalışmacı tarafından yapılan bir çalışmada kalp kapak hastalıklarında, diyabetik KMP, Fallot tetralojisinde, atriyal septal defekte ve ventriküler septal defekte miyokardiyal Koenzim Q10 eksikliği olduğu saptanmıştır (4). Dolaşımdaki Koenzim Q10 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre İKH' da özellikle de Dilate KMP (DKMP)' si olan hastalarda daha düşük olduğu tespit edilmiştir(5). Kardiyak cerrahiye gönderilen hastaların %75' inde kalp hastalığının ciddiyetindeki artışla birlikte Koenzim Q10 konsantrasyonu hem kanda hemde miyokardiyal dokuda progressif olarak azaldığı rapor edilmiştir (158).

1980' in erken dönemlerinde Koenzim Q10' un kardiyovasküler hastalıklarda terapötik potansiyelinin anlaşılması üzerine ilk olarak kalp yetmezliği hastalarında tedavi amaçlı kullanılmış ve başlangıç sonuçlarının cesaretlendirici olması üzerine (159), diğer kardiyovasküler hastalıklarda daha ileri çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Takip eden yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda Koenzim Q10 ile ilgili yapılan çeşitli sayıda küçük çalışmaların bir kısmında yararlı sonuçlar elde edilmesine rağmen bir kısmında etkisi gösterilememiştir. Bu çalışmaların bir kaçında yeterli sayıda hasta alınmış olmasına rağmen major adverse kardiyak olaylarda (MACE) örneğin MI veya ölüm gibi anlamlı bir farklılık ortaya koyulamamıştır (148).

2.3.3.1. Koenzim Q10 ‘un potansiyel klinik kullanımı

Koenzim Q10 ateroskleroz, İKH, Kronik kalp yetmezliği (sistolik ve diyastolik), Hipertrofik KMP (HKMP), Kardiyovasküler cerrahi, HT, aritmiler, kalp kapak hastalıkları, statin KMP’ sini içeren toksin-induced KMP ve Meniere hastalığında kullanılmaktadır.

2.3.3.2. Koenzim Q10 ‘un etki mekanizması

Koenzim Q10’ un kardiyovasküler hastalıklardaki muhtemel terapötik etki mekanizmaları şunlardır:

- Kardiyak biyoenerjetiklerinde artış olması
- Direkt serbest radikal yakalama ve antioksidan etki
- Var olan Koenzim Q10 eksikliğinin düzelmesi
- Endotel fonksiyonunun iyileşmesi ve vazodilatör etki
- Fosfolipid-protein ilişkisi ile direkt membran stabilizatör aktivite
- Miyokardiyal $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase aktivitesinin korunması
- Kalsiyum bağımlı yavaş kanalların stabilizasyonu
- DT diaforaz’ ın indüksiyonu
- Okstidatif solunum esnasında mitokondriyal elektron kaçağının düzeltilmesi
- Prostaglandin metabolizmasına etkisi
- Antiviskozite etkisi
- İmmün cevapta değişme

2.3.3.3. Koenzim Q10 ve İKH

Dolaşımdaki Koenzim Q10 düzeyinin düşük olduğu İKH’ sı olan ratlarda gösterilmiştir (160). Uzun süreli iskemi ve reperfüzyon sonrasında da Koenzim Q10 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Efor anginası olan 7 erkek hastanın vastus lateralis kasından yapılan biyopsiye kas Koenzim Q10 depleksiyonunun moleküler oksijen ve serbest radikal formasyonu ve bunun musküler fiberler ve mitokondri üzerine yaptığı etki ile ilişkili olduğu görülmüş ve aynı durumun miyokard içinde geçerli olabileceği ortaya atılmıştır (161).

İskemi/reperfüzyon hasarında da artmış reaktif oksijen radikal üretimi ve yetersiz antioksidan aktivite nedeniyle oksidatif stresin arttığı ve buna bağlı hücre ölümü gerçekleştiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda Koenzim Q10 antioksidan aktivite ve biyoenerjetik özelliği ile miyokard iskemisi/reperfüzyon hasarına karşı koruduğu gösterilmiştir (162).

Kardiyomiyositlerde bol miktarda mitokondri bulunur. Hücrede kontraktıl miyoflaman aparata komşu lineer bir şekilde lokalizedirler. Hücrenin ATP ihtiyacını karşılayarak kontraktıl fonksiyonları ve kardiyak outputu desteklerler. Buna ek olarak miyositlerdeki özellikle azalmış oksijen sunumunda serbest oksijen radikallerinin ana kaynağını teşkil ederler (163). Reaktif oksijen radikalleri vasküler hemostazis de önemli rol oynarlar. Koenzim Q10' un artmış oksidatif stresin olduğu KAH gibi hastalıklarda süperoksid anyonları tarafından nitrik oksidin inaktif formu olan peroksinitrit miktarını azaltmaktadır. Bu özellik ekstrasellüler süperoksid dismutaz düzeyleri daha düşük olan yani daha fazla oksidatif strese maruz kalan hastalarda Koenzim Q10 uygulanması sonrası endotel bağımlı vazodilatasyondaki belirgin artışla kendini göstermektedir (164). Bu hipotezden yola çıkılarak anginal şikayetleri olan hastalarda Koenzim Q10 ile plasebo kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda Koenzim Q10 uygulanması sonrası egzersiz kapasitesinde artış, ST segment depresyonunda gecikme, daha az anginal atak ve egzersizin daha geç dönemlerinde angina ortaya çıkmıştır (150).

Koenzim Q10 LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe ederek vasküler fonksiyonu etkiler ve ateroskleroza engeller (165). Metabolik stres durumunda miyokardiyal hasarın azaltılması ve oksidatif fosforilasyonun korunmasında kritik bir öneme sahiptir. SAP olan hastalarda egzersiz toleransını miyokard dokusuna yüksek düzeyde enerji sağlaması ile artırır (156).

Koenzim Q10 kanın viskozitesini azaltır ve kanın iskemik alanlara akımını artırır (166). İnflamatuvar sitokinleri azaltır ve hipergliseminin indüklediği endotelial hücre hasarını, monosit adezyonunu ve bunların sonucunda diyabetik hastalarda ateroskleroz gelişimini engeller(167).

AMI' da geçmiş çalışmalarda Koenzim Q10 kullanımının postinfarkt anginayı, LV disfonksiyonunu azalttığı ve QT uzamasına bağlı gelişen aritmileri engellediği gösterilmesine rağmen mortalite patterninde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır. 1998 yılında yayımlanan AMI 144 hastanın alındığı plasebo kontrollü çalışmada total kardiyak olayların yarısı Koenzim Q10 alan grupta ortaya çıkmıştır. 71 hastanın alındığı bir başka çift-kör

plasebo kontrollü çalışmada ise oral Koenzim Q10 uygulanması sonrası 1. yılda kardiyak olaylarda, non-fatal MI ve kardiyak ölümlerde anlamlı azalma tespit edilmiştir (168,169).

Koenzim Q10 ‘ un daha az araştırılmış olan bir diğer potansiyel moleküler etkisi de genomik ekspresyonda değişikliğe neden olmasıdır. Linnane ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada kalça cerrahisi için bekleyen hastalara 25-30 gün oral 300 mg/gün Koenzim Q10 alımı sonrası vastus lateralis kasından yapılan biyopside 47 gende up-regülasyon, 68 gende down-regülasyon olmak üzere 115 genin ekspresyonunda anlamlı değişiklik gösterilmiş. Çok sayıda gende ortaya çıkan bu değişim ve ekspresyon artışı ile özellikle hücre sinyalizasyonu ve ara metabolizmalarda değişiklikler şeklinde izlenmiş (170). Bu gen regülasyonunun Koenzim Q10’ un özellikle kardiyovasküler alanda patofizyolojik kaskadın birçok basamağında ki yararlı etkilerini açıklayabileceği belirtilmiş.

2.3.3.4. Koenzim Q10 ve Kalp Yemezliği

Kalp yetmezliği enerji deplesyonu durumu ile karakterizedir. Kardiyomiyosit enerji tüketimi, üretilen mitokondriyal ATP’ nin %75’ nin miyokardiyal kontraksiyonda, geriye kalan % 25’ nin de iyon homeostazında kullanılması şeklinde gerçekleşmektedir (171). Kalp yetmezliğinde kontraktıl fonksiyon kaybının merkezinde, mitokondrinin miyokardiyal dokuya yeterli ATP sunamaması nedeniyle ortaya çıkan hücresel enerji eksikliği ve buna bağlı gelişen nekrotik veya apoptotik hücre ölümü yer almaktadır.

Co Q10 eksikliği bazı tip kalp kası disfonksiyonlarında etyolojik olarak primer faktörken diğer durumlarda ise sekonder bir fenomendir. Her iki durumdada endojen Koenzim Q10 düzeyi hem plazmada hemde miyokardiyal dokuda düşüktür (4,159). Deplesyon düzeyinin artması kardiyosirkülatuvar bozulmada derinleşmeye neden olmaktadır (172). NYHA sınıf 3-4 kalp yetmezliği olan hastalarda endojen Koenzim Q10 düzeyi NHYA I veya sağlıklı bireylere göre daha düşüktür.

Kalp yetmezliğinde de Koenzim Q10 ile düzeltilebilen artmış bir oksidatif stresi mevcuttur. Plazma Koenzim Q10 düzeyleri DM ve Karaciğer hastalıkları gibi yüksek oksidatif stresin olduğu durumlara benzer şekilde ciddi kardiyosirkülatuvar disfonksiyonda da düşmektedir (173). Koenzim Q10’ un antioksidan özelliği direkt antioksidan etkisi ve alfa tokoferol radikalini Vitamin E’ ye dönüştürebilmesi ile de ilişkilidir. NO’ nun süperoksit anyonu ile peroksinitrite dönüşümünü azaltarak nitrostatif hasarı azaltır. Yine LDL kolesterol oksidasyonunu azaltarak indirekt olarak vasküler fonksiyonları etkiler.

Koenzim Q10' un ATP üretimini arttırması ve antioksidan özelliği gibi yararlı etkileri nedeniyle kalp yetmezliğinde ilk kez 1967 yılında tedavi amaçlı kullanılmıştır. 1980 yılların ortalarına kadar güvenli ve etkili olduğu düşünülen Koenzim Q10 kalp yetmezliği tedavisine eklenmiştir. 1993 yılında Langsjoen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada farklı tip miyokardiyal hastalıklarda (İKMP, DKMP, DD, HT, Valvüler kalp hastalığı) kullanılmış. NYHA sınıfında düzelme sağladığı ve ilacın bırakılması sonrası bu yararlı etkilerin gerilediği tespit edilmiş (174). Bu çalışmadan sonra bir çok küçük çalışmada Koenzim Q10 ' un stroke volüm, EF, kardiyak output, kardiyak indeks ve end diyastolik volüm indeks üzerine yararlı etkileri gösterilmiş, Çok az çalışmada bu yararlı etki gösterilememiştir (175,176).

Kalp yetmezliğinde Koenzim Q 10 kullanımı ile iki tane geniş, çok merkezli çalışmada özellikle NHYA sınıfında düzelme ve semptomlarda azalma tespit edilmiş (177,178). Kalp yetmezliği etyolojileri farklı olan İKMP ve DKMP'li hastalarda benzer klinik yararlar elde edilmiş (5,179). En son 2008 yılında yayımlanan bir çalışmada plazma Koenzim Q10' un kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu gösterildi (180).

2.3.3.5. Koenzim Q10 ve HT

Koenzim Q10' un antihipertansif etki mekanizması ile ilgili kesin bir bilgi yoktur. Fakat hipertansif hayvan modellerinde oral Koenzim Q10 uygulanması sonrası anlamlı kan basıncı düşüşü sağlanmış. Bir başka hipertansif hayvan modelinde lökositlerde süksinat dehidrogenaz Koenzim Q10 redüktaz eksikliğinin Koenzim Q10 düzeyinde azalmaya neden olduğu belirlenmiş. Kronik hipertansif insanlarda da aynı enzim eksikliği bulunması üzerine araştırmacılar tarafından bir pilot çalışma planlanmış ve bu çalışmada enzim aktivitesinin arttırılması ile sistolik ve diyastolik kan basıncı azalması sağlanmış(181). Rosenfeldt ve ark. tarafından 2007 yılında 1975 yılından itibaren bu konuda yapılan 12 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde(çalışmaların 4' ü prospektif) sistolik kan basıncında 17 mmHg ve diyastolik kan basıncında 10 mmHg düşüş sağlandığı gösterilmiş (182).

Koenzim Q10' un antihipertansif etkinliği vasküler endotelde vazodilatasyon yapması ile periferel rezistansın azalması, antioksidan etkinliği ile endotel kaynaklı relaksing faktör (EDRF) inhibisyonunu engellemesi, diyastolik fonksiyonu düzeltmesi, kanın vizkozitesini azaltması, anjiotensinin tuz tutucu etkisini azaltması ve aldosteron salınımı azaltması ile açıklanmaya çalışılmıştır (183). Koenzim Q10 tipik bir anihipertansif ilaç olmamakla beraber HT patogenezinde bazı metabolik anormallikleri düzeltmektedir.

2.3.3.6. Koenzim Q10 ve Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik relaksasyon sistolik kontraksiyon gibi enerji gerektirir. Doluş fazında transmembran Ca^{2+} gradiyentini sürdürölmesi Ca^{2+} ’nin sarkoplazmik retikuluma geri alınması ve aktin-miyozin eşleşmesinin ayrılması ile gerçekleşir. Bu işlem yüksek oranda ATP gerektirir. Hücrenin enerji metabolizmasında ki değışiklikler diyastolik disfonksiyona ve uygunsuz kardiyak remodellinge neden olur. Koenzim Q10; miyokardiyal enerji üretimini arttırması, oksidatif stresi azaltması, Ca^{2+} kanallarını stabilize etmesi ve Ca^{2+} overloadunu engellemesi ile kontraksiyon ve relaksasyon fonksiyonlarının sürdürölmesine anahtar rol oynar.

Koenzim Q10 ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişki Hipertrofik KMP (HKMP) bağılı gelişen Diyastolik Kalp Yetmezliğinde ve statin tedavisinde araştırılmıştır. 2007 yılında yayımlanan Kumar ve ark. gerçekleştirilen çalışmada 46 HKMP’li hastaya ortalama 14,5 ay oral 200 mg/gün Koenzim Q10 uygulanmış, çalışma sonunda hastaların en az bir diyastolik disfonksiyon parametrisinde düzelme saptanmış (184). Langsojen ve Folkers ‘ın 1993 yılında yaptığı çalışmada ve Langsojen ve ark. 1997 yılında yaptığı çalışmalarda benzer sonuçlar alınmıştır.

Statinlerin HMG-CoA redüktazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltırlar. Kolesterol ile ortak mevolanat pathwayini paylaşan Koenzim Q10’ un sentezide azalır. Plazma Koenzim Q10 düzeyinde %40’ lık bir azalma olur. İlk olarak enerji depleasyonu olan kalp yetmezliğinde statinlerin bu kötü etkisi Koenzim Q10 desteğı ile tersine çevrilmeye çalışılmış (185). 2003 yılında yayımlanan bir çalışmada uzun dönem statin tedavisinin başlangıçta normal kardiyak fonksiyonları olan kişilerde diyastolik disfonksiyonu indüklediğı beirtilmiş (186). 2004 yılında yayımlanan bir başka çalışmada atorvastatin tedavisi sonrası diyastolik parametrelerde bozulma saptanan hastalara oral Koenzim Q10 uygulanması sonrası bu parametrelerde düzelme izlenmiş (187). 2008 yılında yayımlanmış bir başka çalışmada ise tip 2 DM ve DD olan hastalara fenofibrat ve Koenzim Q10 ayrı ayrı ve kombinasyon olarak verilmiş. Çalışma sonunda her 3 grupta diyastolik parametrelerde anlamlı farklılık gösterilememiş (188). Yine 1993 yılında yayımlanan HT, MVP ve Kronik Yorgunluk Sendromu olan üç ayrı hasta grubuna Koenzim Q10 uygulanmış ve hastaların diyastolik fonksiyonları araştırılmış. Çalışma sonunda diyastolik parametrelerde anlamlı düzelme tespit edilememiş (174).

3.GEREÇ-YÖNTEM

3.1.Hasta seçimi

Çalışmaya Temmuz 2009 ile Ekim 2009 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle kardiyoloji polikliniğine veya acil servise başvuran Klass 3-4 Stabil AP ve düşük riskli Kararsız AP nedeniyle koroner anjiyografi uygulanması planlanan, 20-86 yaş arası 22' si kadın 42' si erkek olmak üzere toplam 64 hasta dahil edildi. Kalp kapak hastalığı, Aritmi, Akut MI, Kalp yetmezliği, ciddi böbrek ve karaciğer bozukluğu olanlar ve göğüs ağrısı kalp dışı nedenlere bağlı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formları alındı.

3.2.Koroner anjiyografi

Koroner anjiyografi femoral arter yoluyla Judkins tekniği ile nitrogliserin, adenozin ve kalsiyum kanal blokleri kullanılmadan yapıldı. Anjiyogramlar DICOM dijital medya cihazı kullanılarak 25 kare/saniye hızında kaydedildi ve hastaların klinik bilgilerinden haberi olmayan iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler; düzgün görünüm, luminal duvar düzensizlikleri, epikardiyal lokal ya da diffüz akım azalmaları ve stenoz açısından değerlendirildi. Normal koroner arterler olarak sınıflama basitçe görsel değerlendirme ile hiçbir duvar düzensizliğinin olmamasına dayanıyordu. Anlamlı KAH; geniş diyagonal ve marjinal damarları da içerecek şekilde herhangi bir büyük koroner arterde %50'den fazla çap daralması olarak tanımlandı.

3.3.Ekokardiyografi

Ekokardiyografik ölçümler, koroner anjiyografi öncesi ilk 24 saat içinde Hewlett-Packard imaging system ekokardiyografi cihaz ile 2.5 mHz transdüser kullanılarak yapıldı (Agilent Sonos 4500 Andover, MA). Ölçümler sol yan pozisyonda standart parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört ve beş boşluk pencerelerinden yapıldı. Tüm hastalarda standart 2 boyutlu ekokardiyografi, renkli Doppler inceleme, sürekli ve kesintili Doppler akımları ile mitral anulusun doku Doppler ölçümleri yapıldı. Tüm Doppler parametreleri, akım örneklerinin solunumdan etkilenmemesi ve stabil olması nedeniyle ekspirasyonun sonunda, hastanın nefes alması engellenerek kaydedildi ve ardışık üç ölçümün ortalaması alındı. Ölçümler Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) önerilerine göre yapıldı. Sol ventrikülün septum ve arka duvar kalınlığı, sistol ve diyastol sonu çapları parasternal uzun aks

penceresinden ölçüldü. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerinden modifiye Simpson yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonlarının ortalaması ile hesaplandı.

Standart Doppler akımları: Kesintili Doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına akıma paralel olarak ($<20^\circ$) yerleştirilip, mitral akım trasesi elde edilerek E dalga akım hızı, A dalga akım hızı, E/A oranı ve E dalgasından DT elde edildi. DT' yi ölçmek için E dalga akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. IVRT ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra transdüser sol ventrikül çıkış yoluna doğru yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek IVRT bulundu.

Doku Doppler Ekokardiyografi (DTI) : Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Pulsed dalga doku Doppler hızlarının ölçümü, ekokardiyografi aletinin kazanç ve filtre ayar en düşük, kompres ve rejekt ayar en yüksek konumda iken, hız ayar genellikle 30 ve +30 cm/sn arasında olacak tutuldu. Sırasıyla septal ve lateral duvarların anulus hizasında erken diyastolik tepe (Em), geç diyastolik tepe (Am) ve sistolik akım tepe (Sm) hızları ölçüldü.

Diyastolik Disfonksiyon (DD) kriterleri

Bozulmuş relaksasyon; Mitral E/A oranı <1 , DT >220 msn, IVRT ≥ 100 msn olması

Psödonormal; Mitral E/A oranı >1 , DT = 160 - 200 ms ve IVRT <100 ms ve Valsalva ile E/A <1 olması

Restriktif dolum: Mitral E/A oranı ≥ 2 , DT <160 ms ve IVRT ≤ 60 ms ve Valsalva ile E/A oranının <1 olması

Doku Doppler ile E'/A' <1 ve septal E' <8 cm/s veya lateral E' <10 cm/s olması da DD olarak kabul edildi .

3.4.Biyokimyasal Analiz

Hastalardan Koroner anjiyografi öncesi kan örnekleri alındı. Bu örneklerden Tam Kan ve biyokimyasal ve lipid parametreler çalışıldı. CoQ10 düzeyi ölçümü için çalışmanın son hastası da alındıktan sonra çalışmaya başlamadan önce Agilent marka HPLC cihazına calibrator, level-1 ve level-2 okutuldu ve cihazın verdiği ölçüm sonuçlarının standartlardakine uygun olduğu görüldükten sonra çalışmaya başlandı. Saklanan serumlara önce *precipitation* işlemleri uygulandı. Bu adımlarda;

- Işık korumalı bir vial 500 mikrolitre serum, 250 µl ISTD eklendi ve kısa süreli vortex yapıldı.
- Vial 500 µl precipitation-I eklenir 30 sn kadar vortexlendikten sonra 2-8 °C’de 10 dk İnkübasyonda tutuldu.
- Numuneler inkübasyondan alınıp 13000 rpm’de 5 dk santrifüjlendi.
- Ardından numunelere 100 µl precipitation-II’den eklenir 30 sn vortexlenir ve 13000 rpm’de 10 dk santrifüjlendi

Ardından *solid phase extraction* işlemlerine geçildi. Bu adımlarda ise

- Örnekler santrifüjlerden alınıp clean up kolonlarına uygulandı.
- Örnek uygulanmış clean up kolonlarına sırasıyla wash buffer-I (500 µl ,160 µl) ve II ile birer defa yıkama yapıldı.
- Clean up kolonları temiz cam tüplere alınıp 250 µl elution buffer eklendi. Numuneler her bir wash ve elution işlemi ardından 2dk 2000 rpm de santrifüj ettirildi.
- Elution işlemi sonrası toplanan eluate analiz için cihaza verildi.

Agilent marka HPLC cihazında chro systems in Coenzyme Q10 in plasma/serum kiti kullanıldı. Cihazın UV dedektör dalga uzunluğu 275 nm, kolon sıcaklığı ambient (~25 °C), İnjektion volumü 50 µl ve akış hızı 2,5 ml/dk şeklindeydi. Bu çalışmada analiz süresi 14 dakika ve yaklaşık 10-12 dakikalarda KoQ10 piki elde edildi. Sonuçlar standart eğri değerleri ile karşılaştırılarak µg/ml (veya nmol/ml) olarak verildi.

3.5.İstatiksel Analiz

Datalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının 16.0 versiyonu ile incelendi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değerler ortalama (ort.) ± Standart Sapma (SD) ya da örnek ölçümün oranı şeklinde hesaplandı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Student’s *t*-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi

kullanıldı. Kategorik değişkenler içeren farklı grupların karşılaştırılmasında Chi-Square testi kullanıldı. Bütün analizlerde p değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 22(%34,4)' si kadın, 42(%65,6)' si erkek olmak üzere toplam 64 hasta alındı. Ortalama yaş $57,5 \pm 13,1$ olarak hesaplandı. Hastaların 31 (%48,4)' inde HT, 13 (%20,3)'ünde DM, 14 (%21,9)' ünde MI hikayesi, 7 (%10,9)' sinde KAH hikayesi, mevcuttu. 23 (%35,9) hastada sigara kullanım hikayesi pozitif. Tansiyon Arteriyel sistolik ortalama 128 ± 16 mmHg, Tansiyon Arteriyel Diyastolik 83 ± 12 mmHg olarak tespit edildi.

Koroner Anjiyografiye alınan hastaların 21 (%32,8)' inin major epikardiyal koroner arterlerinde ve iyi gelişmiş diagonalde veya obtusta <50 darlık (non-kritik), 43 (%67,2)' ünün major epikardiyal koroner arterlerinde ve iyi gelişmiş diagonalde veya obtusta ≥ 50 darlık (kritik) tespit edildi. 1 (%1,6) hastada Sol Ana koronerde kritik darlık mevcuttu. Yine 1 (%1,6) hastada koroner yavaş akım izlendi. 16 (%25,0) hastada 1 damar hastalığı, 20 (%31,3) hastada 2 damar hastalığı ve 8 (%12,5) hastada 3 damar hastalığı tespit edildi.

Hastalara Anlamli KAH(+) ve Anlamli KAH(-) hastalar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, HT, DM ve sigara gibi klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak benzer özelliklere sahipti. MI hikayesi ve KAH varlığı Anlamli KAH(+) olan tespit edilen grupta istatistiksel anlamlılık düzeyinde sık izlendi (**Tablo 2**).

Tablo 2. Anlamli KAH varlığına göre belirlenen grupların klinik özellikleri.

	Anlamli KAH(-) (n=21)	Anlamli KAH(+) (n=43)	p değeri
Yaş (yıl)	$54,4 \pm 13,1$	$59,6 \pm 13,6$	AD
Kadın (n, %)	8 (38,1)	14 (32,6)	AD
Erkek (n, %)	13 (61,9)	29 (67,4)	AD
HT (n, %)	13 (61,9)	18 (41,9)	AD
DM (n, %)	3 (14,3)	10 (23,3)	AD
Sigara (n, %)	7 (33,3)	16 (37,2)	AD
MI Hikayesi (n, %)	1 (4,8)	13 (30,2)	$<0,05$
KAH hikayesi (n, %)	0 (0,0)	7 (16,3)	$<0,05$

A.D:Anlamli Değil, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, MI: Miyokard İnfarktüsü, KAH;Koroner Arter Hastalığı, TAs: Tansiyon Arteriyel sistolik, TAd: Tansiyon Arteriyel diyastolik

Gruplar arasında HDL kolesterol ve Ko-Enzim Q10 düzeyi dışında diğer laboratuvar bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Serum HDL kolesterol düzeyi Anlamli KAH(-) olan grupta $42,1 \pm 9,2$ mg/dl, Anlamli KAH(+) olan grupta

36,8±10,1mg/dl şeklinde daha düşük bulundu ($p<0.05$) (**Tablo 3**). Koenzim Q10 düzeyleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında Anlamlı KAH(+) olan grupta Koenzim Q10 düzeyi 1024,74±308,54, Anlamlı KAH(-) olmayan grupta 1393,35±526,22 olarak saptandı. Koenzim Q10 düzeyi istatistiksel anlamlılıkla Anlamlı KAH(+) olan grupta Anlamlı KAH(-) olan gruba göre daha düşük bulundu.

Tablo 3. Anlamlı KAH varlığına göre belirlenen grupların laboratuvar özellikleri.

	Anlamlı KAH(-) (n=21)	Anlamlı KAH(+) (n=43)	p değeri
Glukoz (mg/dl)	108,6±28,7	138,6±70,8	AD
Sodyum (mmol/L)	138,7±2,6	137,5±2,8	AD
Potasyum (mEq/L)	4,0±0,5	4,0±0,5	AD
ALT (U/L)	27,6±20,5	31,6±19,2	AD
AST (U/L)	29,5±27,6	62,2±111,7	AD
Albumin (g/dl)	3,9±0,3	3,8±0,4	AD
Üre (mg/dl)	36,1±12,7	37,0±15,1	AD
Kreatin (mg/dl)	0,97±0,27	0,94±0,15	AD
Hemoglobin (g/dl)	14,3±1,3	14,3±1,6	AD
Hematokrit (%)	40,9±3,8	41,4±4,3	AD
Beyaz Küre	9180±2172	9127 ±3173	AD
Platelet	271428±88363	275302±67779	AD
Total Kolesterol (mg/dl)	180,9±35,3	211,4±72,7	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	105,3±27,3	128,5±54,3	AD
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,1±9,2	36,7±9,5	<0,05
VLDL Kolesterol (mg/dl)	27,3±10,6	38,2±29,2	AD
Trigliserit (mg/dl)	134,8±55,1	189,5±104,9	AD
Koenzim Q10	1393,35±526,22	1024,74±308,54	<0,05

AD: Anlamlı Değil. AST: Aspartat-amino transferaz, ALT: Alanin-amino transferaz
LDL Kolesterol: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, HDL Kolesterol: Yüksek
Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL Kolesterol: Çok düşük Dansiteli Lipoprotein
Kolesterol

Her iki grup Temel ekokardiografik özellikleri açısından değerlendirildiğinde ;interventriküler septum diyastolik ve sisitolik kalınlıkları, LV diyastol ve sistol sonu çapları, Sağ ventrikül ve Sağ atriyum çapları , LV ejeksiyon fraksiyonu parametreler arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı. LA çapı her iki grupta ekokardiografik

olarak geniş olarak kabul edilen 4,0 cm altında olmasına rağmen Anlamli KAH(-) olan grup ile karşılaştırıldığında, Anlamli KAH(+) olan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte LA çapının artmış olduğu saptandı. Fraksiyonel Kısılmanın istatistiksel anlamlılıkla Anlamli KAH(+) olan grupta azalmış olduğu saptandı. MI ve KAH hikayesi olan hasta sayısının Anlamli KAH(+) olan grupta istatistiksel anlamlılıkla daha fazla olmasına bağlı olabileceği düşünöldü ($p < 0,05$) (**Tablo 4**).

Tablo 4. Anlamli KAH varlığına göre grupların temel Ekokardiyografik parametreleri.

	Anlamli KAH(-) (n=21)	Anlamli KAH(+) (n=43)	p değeri
IVSdç (cm)	1,19±0,29	1,18±0,15	AD
IVSsç (cm)	1,67±0,31	1,57±0,12	AD
LVdç (cm)	4,76±0,57	4,87±0,58	AD
LVsç (cm)	3,23±0,59	3,49±0,60	AD
LA çapı (cm)	3,73±0,49	3,83±0,44	AD
EF (%)	59,9 6,3	56,5±9,5	AD
FS (%)	32,6±4,5	26,8±6,5	<0.05
RA çapı (cm)	3,80±0,38	3,75±0,45	AD
RV çapı (cm)	3,54±0,37	3,41±0,46	AD

AD: Anlamli Değil, IVSd: İnterventriküler Septum diyastolik çap, IVSs: İnterventriküler Septum sistolik çap, LVdç: LV diyastolik çap, LVsç: LV sistolik çap, LA: Sol Atriyum, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısılma, RA: Sağ Atriyum, RV: Sağ Ventriköl

Anlamli KAH(+) olan grupta, istatistiksel olarak anlamli düzeyine ulaşılammakla birlikte transmitral akım ölçümü ile elde edilen E dalga hızında azalma, DT ve IVRT sürelerinde ise uzama tespit edildi. Mitral kapak annulüsünden doku doppler tekniğı ile elde edilen E' dalga hızında Anlamli KAH(+) olan grupta istatistiksel anlamlılık düzeyinde azalma izlendi. S' dalga hızında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan azalma tespit edildi. Transmitral A dalga hızı ve Mitral annulüs A' dalga hızında gruplar arasında

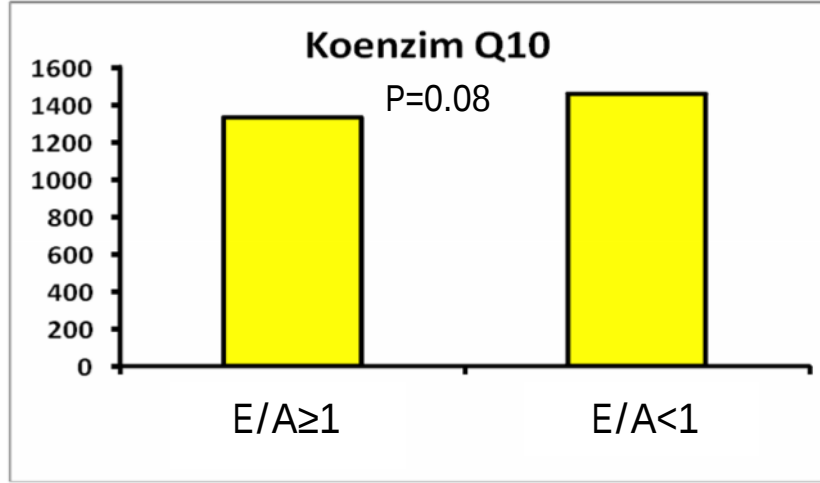
anlamli farklılık saptanmamasına rağmen Anlamli KAH(+) olan grupta A ve A' dalga hızlarında artış tespit edildi. Anlamli KAH (+) olan grupta mitral E/A ve E'/A' oranlarının ortalamasının tersine döndüğü (<1) istatistiksel anlamlılıkla saptandı. Anlamli KAH(+) olan grupta diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu sonucuna varıldı (**Tablo 5**).

Tablo 5. Anlamli KAH varlığına göre belirlenen grupların EKO Doppler parametreleri.

	Anlamli KAH(-) (n=21)	Anlamli KAH(+) (n=43)	p değeri
Mitral E dalgası (cm/sn)	89,4±18,5	67,4±19,3	AD
Mitral A dalgası (cm/sn)	74,0±17,4	80,5±22,6	AD
DT (msn)	203±43	236±53	AD
IVRT(msn)	100±17	122±17	AD
Mitral E' dalgası (cm/sn)	12,1±2,7	8,0±2,0	<0,05
Mitral A' dalgası (cm/sn)	10,7±2,8	12,6±2,8	AD
Mitral S' dalgası (cm/sn)	10,3±3,0	8,4±2,2	AD
Mitral E/A oranı	1,23±0,24	0,89± 0,33	<0,05
Mitral E'/A' oranı	1,14±0,17	0,66± 0,33	<0,05
Mitral E/ E' oranı	7,4±3,1	8,7±4,4	AD

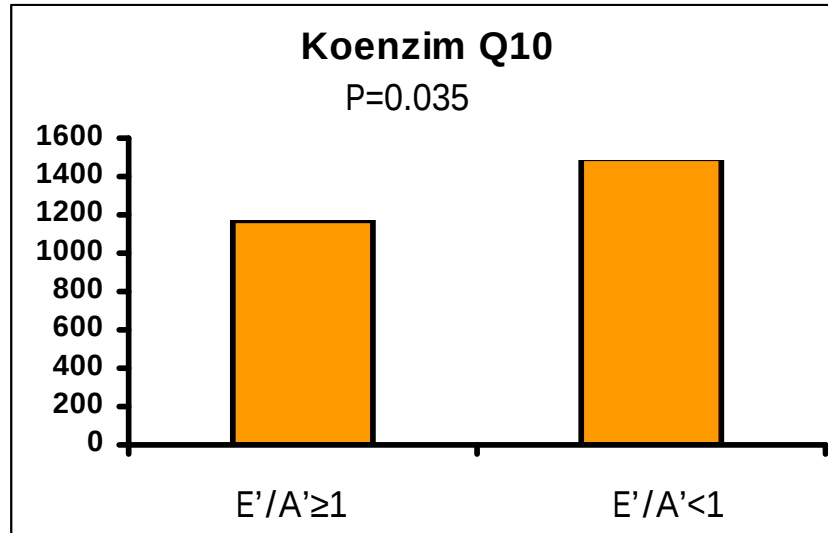
AD: Anlamli Değil, DT: Deselerasyon Zamanı, IVRT: İzovolumik Relaksasyon Zamanı

LV diyastolik disfonksiyonu belirlemede kullanılan E/A oranına göre, hastalar E/A ≥1 olan ve E/A<1 olan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. E/A<1 49 hasta (%76,6) ve E/A ≥1 15 hasta (%23,4) Koenzim Q10 düzeylerine göre karşılaştırıldı. E/A<1 grupta Koenzim Q10 düzeyi 1457,1±644,7, E/A ≥1 grupta ise 1331,7±705,8 şeklinde tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,08). Fakat E/A<1 olan grupta Koenzim Q10 düzeyinin yüksek olduğu tespit edildi (**Şekil 8**).



Şekil 8. LV Diyastolik Fonksiyonu gösteren parametrelerden E/A oranı ile Koenzim Q10 ilişkisi.

Hastalar LV diyastolik disfonksiyonu belirlemede kullanılan bir diğer parametre olan E'/A' oranına göre, E'/A' ≥ 1 olan ve E'/A' < 1 olan hastalar şeklinde iki gruba ayrıldı. E'/A' < 1 48 hasta (%75,0) ve E'/A' ≥ 1 15 hasta (%25,0) Koenzim Q10 düzeylerine göre karşılaştırıldı. E'/A' < 1 olan grupta Koenzim Q10 düzeyi 1502,1 $\pm$ 700,3, E'/A' ≥ 1 grupta ise 1171,2 $\pm$ 451,7 şeklinde tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamlı farklılık saptandı (p=0,03). E'/A' < 1 olan grupta yine Koenzim Q10 düzeyi diğer gruba göre yüksek olarak tespit edildi (**Şekil 9**).



Şekil 9. LV Diyastolik Fonksiyonu gösteren parametrelerden E'/A' oranı ile Koenzim Q10' un ilişkisi

Anlamlı KAH (+) olan hastalar DD varlığına göre iki gruba ayrıldı. Anlamlı KAH(+) ve DD (+) olan 33 (%76,7) hasta ile Anlamlı KAH(+) ve DD (-) bulunmayan 10 (%23,7) hasta klinik özelliklerine göre karşılaştırıldı. Anlamlı KAH (+) DD (+) olan grupta istatistiksel anlamlılıkla ortalama yaş daha yüksek bulundu.Yine aynı grupta istatistiksel düzeyde anlamlı şekilde HT daha sık saptandı($p<0,05$). Diğer özellikler arasında anlamlı farklılık izlenmedi.
(Tablo 6)

Tablo 6. Anlamlı KAH (+) hastalarda DD varlığına göre grupların klinik özelliklerin karşılaştırılması.

	Anlamlı KAH(+) DD(-) (n=10)	Anlamlı KAH(+) DD(+) (n=33)	p değeri
Yaş (yıl)	48,7±15,8	62,9±11,1	<0,05
Kadın (n, %)	3 (30,0)	11 (33,3)	AD
Erkek (n, %)	7 (70,0)	22 (66,6)	AD
HT (n, %)	1 (10,0)	17 (51,5)	<0,05
DM (n, %)	2 (20,0)	8 (24,2)	AD
MI hikayesi (n, %)	3 (30,0)	9 (27,2)	AD
KAH hikayesi (n, %)	1 (10,0)	5 (15,1)	AD
Sigara (n, %)	4 (40,0)	12 (36,3)	AD

A.D:Anlamlı Değil, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, MI: Miyokard İnfarktüsü, KAH; Koroner Arter Hastalığı,

Anlamli KAH(+) DD(-) ve Anlamli KAH(+) DD(+) gruplar laboratuvar bulgularina göre karşılaştırıldı. Laboratuvar paremetreleri açısından gruplar arasında istatikselsel anlamlilikta farklılık saptanmadı. (**Tablo 7**).

Tablo 7. Anlamli KAH(+) hastalarda DD varlığına göre belirlenen grupların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Anlamli KAH(+) DD(-) (n=10)	Anlamli KAH(+) DD(+) (n=33)	p değeri
Glukoz (mg/dl)	129,9±59,3	141,6±74,5	AD
Sodyum (mmol/L)	137,1±3,2	137,9±2,6	AD
Potasyum (mEq/L)	4,1±0,7	4,0±0,5	AD
ALT (U/L)	30,6±27,5	33,4±20,6	AD
AST (U/L)	24,1±10,5	73,2±125,6	AD
Albumin (g/dl)	4,0±0,3	3,7±0,4	AD
Üre (mg/dl)	29,8±7,2	39,7±16,3	AD
Kreatin (mg/dl)	0,87±0,13	0,97±0,16	AD
Hemoglobin (g/dl)	14,9±1,8	14,2±1,6	AD
Hematokrit (%)	42,3±3,7	41,2±4,5	AD
Beyaz Küre	8961±4656	92741 ±2793	AD
Platelet	238500±70922	283151±67901	AD
T.Kolesterol (mg/dl)	219,8±83,6	181,7±57,5	AD
LDL Kolesterol (mg/dl)	138,0±55,5	111,8±51,9	AD
HDL Kolesterol (mg/dl)	36,7±6,6	36,7±10,3	AD
VLDL Kolesterol (mg/dl)	44,1±30,5	36,2±29,2	AD
Trigliserit (mg/dl)	197,4±149,7	174,0±92,3	AD

AD:Anlamli Değil. AST: Aspartat-amino transferaz, ALT: Alanin-amino transferaz, LDL Kolesterol: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, HDL Kolesterol: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, VLDL Kolesterol: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol

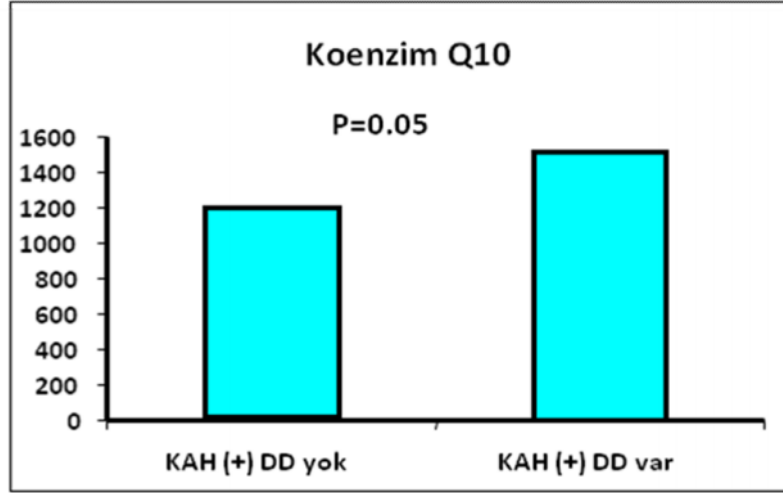
Anlamalı KAH(+) DD(-) olan grup ile Anlamalı KAH(+) DD(+) grup temel EKO parametreleri açısından karşılaştırıldığında Anlamalı KAH(+) DD(+) grubunda IVSd istatistiksel anlamlılıkla daha kalın saptandı ($p<0,05$). Diğer parametreler arasında anlamlı farklılık izlenmedi (**Tablo 8**)

Tablo 8. Anlamalı KAH (+) hastalarda DD varlığına göre belirlenen grupların temel EKO parametrelerinin karşılaştırılması.

	Anlamalı KAH(+) DD(-) (n=10)	Anlamalı KAH(+) DD(+) (n=33)	p değeri
IVSdç (cm)	1,06±0,13	1,23±0,14	<0,05
IVSsç (cm)	1,55±0,17	1,63±0,16	AD
LVdç (cm)	5,33±0,73	4,80±0,51	AD
LVsç (cm)	3,68±0,70	3,48±0,58	AD
LA çapı (cm)	3,81±0,55	3,84±0,41	AD
EF (%)	54,8± 11,7	50,1±9,4	AD
FS (%)	29,1±7,5	26,1±6,1	AD

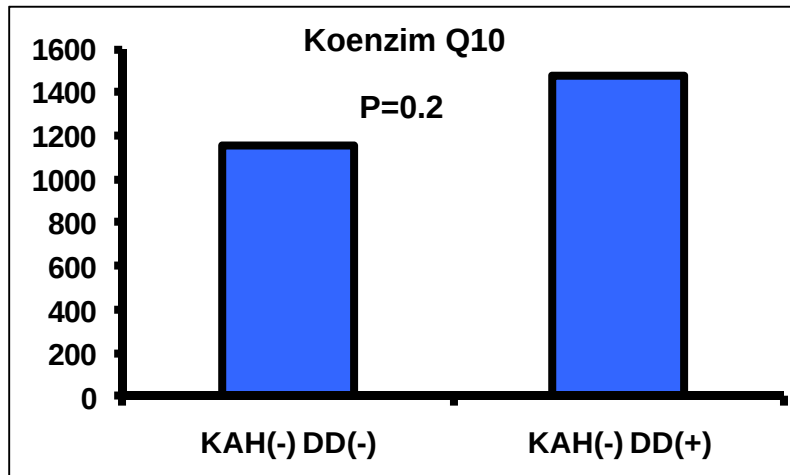
AD:Anlamalı Değil,IVSd: İnterventriküler Septum diyastolik çap,IVSç:İnterventriküler Septum sistolik çap, LVdç: LV diyastolik çap, LVsç: LV sistolik çap, LA: Sol Atriyum, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, FS: Fraksiyonel Kısılma, RA: Sağ Atriyum, RV: Sağ Ventrikül

Gruplar Koenzim Q10 düzeylerine göre karşılaştırıldı. Anlamli KAH(+) ve DD olan grupta Koenzim Q10 düzeyi $1516,0 \pm 781,0$, Anlamli KAH(+) ve DD bulunmayan grupta ise $1178,7 \pm 499,7$ şeklinde tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel düzeyde anlamli farklılık tespit edilmedi ($p=0,05$). Önceki bulgulara ile benzer şekilde DD varlığında Koenzim Q10 düzeyleri artmış olarak bulundu (**Şekil 10**).



Şekil 10. Anlamli KAH (+) hastalarda DD varlığı ile Koenzim Q10' un ilişkisi

Anlamli KAH(-) olan hastalar DD varlığına göre iki gruba ayrıldı. DD bulunmayan (-) 6(%28,6) hasta ile DD olan (+) 15(%71,4) hasta Koenzim Q10 düzeylerine göre karşılaştırıldı. Anlamli KAH(-) DD(-) olan grupta CoQ10 düzeyi $1158,7 \pm 402,9$, Anlamli KAH(-) DD(+) olan grupta Koenzim Q10 düzeyi $1473,8 \pm 402,9$ şeklinde tespit edildi. Gruplara arasında istatistiksel düzeyde anlamli farklılık izlenmedi. Fakat daha önceki bulgular ile benzer şekilde DD varlığında Koenzim Q10 düzeyi daha yüksek tespit edildi (**Şekil 11**)



Şekil 11. Anlamli KAH(-) hastalarda DD varlığı ile Koenzim Q10' un ilişkisi.

5.TARTIŞMA

Koenzim Q10 lipofilik, vücutta sentelenebilen, hemen hemen her dokuda bulunan ve dolaşımda lipoproteinler ile taşınan vitamin benzeri bir maddedir. Koenzim Q10'un en iyi bilenen fonksiyonları mitokondriyal oksidatif fosforilasyondaki elektron transferi fonksiyonu ve antioksidan görevidir.

Koenzim Q10' un yüksek enerji gereksinimi olan miyokard gibi dokuların temel ATP kaynağı olan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda anahtar rol oynaması, lipid peroksidasyonu, NO oksidasyonu ve ateroskleroz gelişiminde önemli bir basamak olan LDL kolesterol oksidasyonunu engelleyici antioksidan özelliği nedeniyle kalp hastalıklarında araştırma konusu olmuştur.

1980' in erken dönemlerinde Koenzim Q10' un kardiyovasküler hastalıklarda terapötik potansiyelinin anlaşılması ile ilk olarak kalp yetmezliği hastalarında tedavi amaçlı kullanılmış ve başlangıç sonuçlarının cesaretlendirici olması üzerine (159), takip eden yıllarda kalp yetmezliğinde daha geniş çapta çalışmalar yapılmış. Bu çalışmalarda Koenzim Q10 kullanımının etyolojiden bağımsız olarak NYHA sınıfını azalttığı, EF' yi arttırdığı ve semptomları azalttığı tespit edilmiş. Fakat bu etki normal plazma Koenzim Q10 düzeyinin üç katına çıkartıldığı durumlarda ortaya çıkmış ve ilacın bırakılması ile faydalı etkilerin gerilediği görülmüş (5,174,177-179).

Kalp yetmezliğinde başlangıç sonuçlarının cesaretlendirici olması üzerine İKH ve Koenzim Q10 ilişkisi araştırılmaya başlanmış. Koenzim Q10 LDL kolesterolün oksidasyonunu inhibe ederek ateroskleroza engelleyebileceği görüşünden yola çıkılarak yapılan ilk hayvan modelleri çalışmalarında İKH varlığında dolaşımdaki Koenzim Q10 düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiş (160). Sonraki dönemlerde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda anjinal şikayetleri olan hastalara Koenzim Q10 verilmesi sonrası egzersiz kapasitesinde artış, daha az anginal atak , anginal atak başlama süresinde uzama tespit edilmiş (150). Yine postinfarkt angina sıklığını azalttığı görülmüş. İskemi/reperfüzyon hasarında da koruyucu etkisi olduğunu çalışmalar ile gösterilmiş (162).

Çalışmamızda öncelikle Anlamlı KAH varlığı ile Koenzim Q10 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Literatür ile uyumlu şekilde Anlamlı KAH(+) olan grupta Koenzim Q10 düzeyi Anlamlı KAH(-) olan gruba göre daha düşük saptandı. Fakat her iki grubunda plazma Koenzim Q10 düzeyleri normal sınırlarda bulunmaktaydı.

Plazma Koenzim Q10 düzeylerini etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bunlardan ilki egzojen, diyet ile alımıdır. Plazma Koenzim Q10 düzeyinin %50' si diyet ile alınmakta, %50' si ise endojen sentez edilmektedir (189). Diyetle majör Koenzim Q10 kaynakları kırmızı et, daha az oranda balık ve karnıbahar, brokoli gibi bazı sebzelerdir. Toplumumuzda var olan diyet alışkanlıklarına bağlı Koenzim Q10' un egzojen alımının görece fazla olması Anlamlı KAH(+) olan grupta da Koenzim Q10 düzeyinin normal sınırlar içinde olmasını açıklamaya yardımcı olabilir.

Plazma Koenzim Q10 düzeyini etkileyen bir diğer faktör ırklar arası farklılıktır. Plazma Koenzim Q10 düzeyi için normal sınırlarının toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. 2002 yılında yayımlanan bir çalışmada KAH yatkınlığı ile toplumlar arasında Koenzim Q10 düzeyleri karşılaştırılmış. KAH' a yatkın olan Hindistanlılar' da Çinlilere göre Koenzim Q10 düzeyi özellikle erkek cinsiyette istatistiksel anlamlıkla düşük bulunmuş (190).

Plazma Koenzim Q düzeyine etki eden bir başka faktör ise plazma lipoproteinleridir. Endojen Koenzim Q10 ve kolesterol mevolanat pathwayinden sentezlenirler. Ayrıca Koenzim Q10 dolaşımında lipoproteinler (özellikle LDL) ile taşınırlar. Çeşitli çalışmalarda Koenzim Q10 ile plazma lipidleri arasındaki pozitif korelasyon gösterilmiştir. Plazma lipoprotein düzeyini etkileyen her durum Koenzim Q10 düzeyinide etkilemektedir. Buna en rasyonel örnek statin kullanımıdır. Dolaşımında azalan lipoproteinlere bağlı plazma Koenzim Q10 düzeyinin azalması ve Koenzim Q10 sentezinin inhibisyonu ile yaklaşık olarak plazma Koenzim Q10 düzeyi %54 azalır (152). İlacın dozu ile bu oran değişebilir ve geri dönüşümlüdür. Benzer şekilde hiperkolesterolemi varlığında da plazma düzeyi yüksek ölçülecektir. Çalışmamızda iki grup arasında LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen HDL kolesterol düzeyi Anlamlı KAH(-) olan grupta anlamlı düzeyde yüksekti. Anlamlı KAH(-) olan gruptaki HDL kolesterol yüksekliğinin Koenzim Q10 düzeyindeki yükseklik ile ilişkili olabilceği düşünüldü. Bu sorunu ortadan kaldırmak için çalışmalarda plazma Koenzim Q10/LDL kolesterol oranının kullanılması önerilmektedir.

Son olarak çelişkili sonuçları olduğu Koenzim Q10' un yaş ile ilişkisi gelmektedir. Geçmiş çalışmalarda 28-80 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde plazma Koenzim Q10 düzeyinin yaş ile anlamlı bir değişim göstermediği raporlanmıştır (191). 2004 yılında yayımlanan çocuklarda ve yetişkinlerde plazma Koenzim Q10 düzeylerinin yaş ile ilişkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada 28-50 yaş grubu ile 53-80 yaş grubu arasında Koenzim Q10 düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir (192).

Kalbin diyastolik fonksiyonunun yüksek enerji gerektiren bir süreç olduğu, hücrenin enerji metabolizmasındaki değişikliklerin DD' a ve uygunsuz kardiyak remodellinge yol açtığı bilinmektedir. Koenzim Q10' un enerji metabolizmasında ki rolü nedeniyle eksikliği ve uygulanması durumunda diyastolik fonksiyonlarda ki değişiklikler çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. HKMP' li hastalar ve statin tedavisi sonucu Koenzim Q10 eksikliği geliştiği öne sürülen hastalarda Koenzim Q10 uygulaması ile diyastolik parametrelerde düzelme ve semptomlarda azalma olduğu öne sürülürken (184,186), DM ve HT olan hasta gruplarında ise yararlı etkisi gösterilememiştir (174,188).

İKH' sı olan hastalarda miyokardın diyastolik işlevi erken dönemde bozulmaktadır. Bu bozulma özellikle erken dönemlerde relaksasyon süresinde uzama, ekokardiyografik olarak bozulmuş relaksasyon paterni şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamıza alınan hastalar kalbin diyastolik fonksiyonlarının göstergeleri olan Transmitral E/A ve Mitral annülüs E'/A' oranları ile Koenzim Q10 düzeyleri karşılaştırıldığında Transmitral E/A<1 olan grupta E/A≥1 olan gruba göre plazma Koenzim Q10 düzeyleri istatistiksel anlamlılıkta olmasada daha yüksek bulundu. Her iki grubun Koenzim Q10 düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Benzer şekilde Mitral annülüs E'/A'<1 olan grupta E'/A'≥1 olan gruba göre istatistiksel anlamlılıkla plazma Koenzim Q10 düzeyi daha yüksek olarak saptandı. Yine grupların plazma Koenzim Q10 düzeyleri yaklaşık olarak normal sınırlar içerisindeydi.

Anlamlı KAH(+) olan 43 hasta DD varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grupların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldı. Gruplar plazma Koenzim Q10 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında önceki bulgular ile benzer şekilde DD olan grupta DD olmayan gruba göre plazma Koenzim Q10 düzeyleri daha yüksek tespit edildi. Fakat istatistiksel anlamlılık açısından sınırda tespit edildi (p=0,05). Bulduğumuz sonuçların tutarlılık göstermesi nedeniyle Anlamlı KAH(-) bulunmayan 21 hasta da DD varlığına göre iki gruba ayrılarak Koenzim Q10 düzeyleri karşılaştırıldı. Diğer sonuçlar ile uyumlu olarak DD varlığında plazma Koenzim Q10 düzeyi artmış olarak bulundu. Fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı Bulduğumuz sonuçların literatürde daha önce geçen KAH' ta ve DD varlığında plazma Koenzim Q10 düzeyinin düşüklüğü ile uyumlu olmadığı görüldü.

Plazma Koenzim Q10 düzeyinde tespit edilen yüksekliğin öncelikle total plazma Koenzim Q10 düzeyini oluşturan Ubiquinon (okside form) ve Ubiquinol (redükte form) düzeylerindeki değişimden kaynaklanabileceği düşünüldü. Literatürde ubiquinol/ubiquinon oranı Koenzim Q10 redoks oranı olarak adlandırılmakta ve oksidatif stresin göstergesi olarak nitelendirilmektedir (193,194). Koenzim Q10 redoks oranında özellikle yaş ile birlikte azalma olduğu Ubiquinon düzeyinin arttığı bilinmektedir (192). Çalışmamızda DD olan hastaların

yaş ortalaması ($62,9 \pm 11,1$) DD olmayan hastalara ($48,7 \pm 15,8$) göre yüksekti. Ayrıca oksidatif stresin arttığı kardiyovasküler hastalıklar, DM ve kanser gibi durumlarda Koenzim Q10 redoks oranı azalır (195). DD olan hasta grubunda HT ve DM, DD olmayan gruba göre belirgin olarak fazlaydı. Bu durum DD olan grupta oksidatif stresin belirgin oranda yüksek olmasına dolayısıyla Koenzim Q10 redox oranının düşmesine neden olmaktadır.

Önemli bir diğer nokta ise plazma Koenzim Q10 redoks oranının ve plazma Koenzim Q10 düzeyinin doku Koenzim Q10 redox oranını ve doku Koenzim Q10 düzeyini yansıtmadığıdır. Bu konu ile ilgili erken dönemde yapılan çalışmalarda Koenzim Q10 sentezini inhibe ettiği bilinen statinlerin uygulaması sonrası iskelet kasından alınan biyopsilerde Koenzim Q10 düzeylerinin düşük olduğu raporlanmış (196-198). Fakat son dönemde yapılan benzer dizayna sahip çalışmalarda plazma Koenzim Q10 ve Koenzim Q10 redox oranının düşük olmasına rağmen doku düzeyinin normal sınırlarda olduğu ortaya konulmuştur (199).

Koenzim Q10 eksikliği bazı tip kalp kası disfonksiyonlarında etyolojik olarak primer faktörken diğer durumlarda ise sekonder bir fenomendir. Her iki durumda da endojen Koenzim Q10 düzeyi hem plazmada hemde miyokardiyal dokuda düşük olduğu belirtilmiştir (4,159). DD ile Koenzim Q10 arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Özellikle Diyastolik Kalp Yetmezliği bulunan HKMP' li hastalarda, kalbin sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan diğer KMP' lerde ve Koenzim Q10 sentezinin direkt olarak etkilendiği statin tedavisi alan DD' si bulunan hastalarda plazma Koenzim Q10 düzeyinin düşük bulunmuş olması ve bu gruplara tedavi amacı ile Koenzim Q10 uygulanmasının yararlı etkileri olduğu gösterilmiş olmasına rağmen (184-187), HT, MVP ve DM' li DD bulunan hastalarda benzer etki elde edilememiştir (188,174). Yararlı etkilerin elde edilemediği grupta dikkat çekici nokta bu çalışmalara alınan hasta gruplarında sistolik işlev kaybının olmayışı ve miyokardiyal dokuda uygunsuz remodelling' in bulunmamasıdır. Oysa Koenzim Q10 düzeyinin düşük olduğu veya yararlı etkilerin görüldüğü gruplarda belirgin derecede diyastolik veya sistolik disfonksiyona eşlik eden miyokardiyal uygunsuz remodelling bulunmakta, ya da Koenzim Q10' un endojen sentezinin inhibe edilemesine bağlı eksikliği bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan Anlamlı KAH(+) olan hastaların EF' si korunmuş ve tespit edilen DD' nin büyük çoğunluğunu da bozulmuş relaksasyon oluşturmaktaydı. Bir başka deyişle uygunsuz remodelling' in olmadığı sistolik disfonksiyonu bulunmayan, hafif DD bulunan hastalardı. DD' un özellikle bozulmuş relaksasyon evresinin enerji bağımlı bir süreç olması göz önüne alındığında uygunsuz remodellingin gelişmediği, sistolik fonksiyonların korunduğu miyokardta iskemik olmayan bölgelerde DD' den kaynaklanan

artmış enerji ihtiyacı ve buna cevap olarakta artmış bir enerji metabolizması ortaya çıkıyor olabilir. Enerji metabolizmasında anahtar rol oynayan Koenzim Q10' un bu artmış enerji metabolizmasındaki aktif rolüne bağlı olarak hem dokuda hemde plazmada düzeyinin yükselmesi olasıdır. EF' si korunmuş ve uygunsuz remodellingi olmayan KAH' ta Koenzim Q10' un DD' un gelişiminde primer neden olamayabileceği, DD erken evrelerinde düzeyinin artabileceği ve eksikliğinin ise ilerlemiş DD' ye eşlik eden uygunsuz remodelling varlığında ortaya çıkabileceği görüşüne varıldı.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmalarda daha geniş hasta gruplarının alınması istatistiksel verileri daha anlamlı hale getirdiği bilinmekle beraber çalışmamızdaki Koenzim Q10 kit sayısının sınırlı olması vaka sayımızı kısıtlamıştır. Bu durum istatistiksel verilerimizin güvenilirliğini azaltmıştır.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığında ölçülen plazma Koenzim Q10 düzeyinin total Koenzim Q10 düzeyi olması, okside (Ubiquinon) ve redükte (Ubiquinol) formlarının düzeylerinin bilinmemesidir. Dolayısıyla DD varlığında saptanan plazma Koenzim Q10 düzeyi yüksekliğinin hangi Koenzim Q10 formundaki artışa bağlı geliştiği bilinenememektedir.

Hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle DD evrelerine göre alt grupların oluşturulamaması ve bunların Koenzim Q10 düzeyi ile ilişkisi değerlendirilememesi çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

SONUÇ

Sistolik fonksiyonların korunduğu Anlamlı KAH varlığında DD bulunan hastalarda plazma Koenzim Q10 düzeyinde azalma saptanmadı. Aksine Anlamlı KAH varlığında DD bulunan hastalarda plazma Koenzim Q10 düzeyinde yükseklik tespit edildi. Uygunsuz kardiyak remodellingin bulunmadığı Anlamlı KAH varlığında DD gelişiminde Koenzim Q10 eksikliğinin primer rol oynamayabileceği düşünüldü. Literatürde belirtilen durumlarda eksikliğinin ise ilerlemiş DD' ye eşlik eden uygunsuz kardiyak remodelling' in varlığına sekonder ortaya çıkabileceği görüşüne varıldı.

6. ÖZET

Amaç

Koenzim Q10' un yüksek enerji gereksinimi olan miyokard gibi dokularda temel ATP kaynağı olan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda anahtar rol oynar. Kalbin diyastolik fonksiyonunun yüksek enerji gerektiren bir süreç olduğu, hücrenin enerji metabolizmasındaki değişikliklerin de diyastolik disfonksiyona ve uygunsuz kardiyak remodellinge yol açtığı bilinmektedir. Çalışmamızda sistolik fonksiyonları korunmuş KAH' ta diyastolik fonksiyonlar ile Koenzim Q10 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Metod ve Bulgular

Çalışmaya 22(%34,4)' si kadın, 42(%65,6)' si erkek olmak üzere toplam 64 hasta alındı. Ortalam yaş $57,5 \pm 13,1$ olarak hesaplandı. Hastaların 21 (%32,8)' inde Anlamlı KAH(-), 43 (%67,2)' ünde Anlamlı KAH(+) mevcuttu. Plazma Koenzim Q10 düzeyi yönünden gruplar karşılaştırıldığında Anlamlı KAH(+) olan grupta plazma Koenzim Q10 düzeyi istatistiksel anlamlılıkla daha düşük tespit edildi. Benzer şekilde plazma Koenzim Q10 düzeyi Mitral annülüs $E'/A' < 1$ olan grupta istatistiksel anlamlılıkla daha yüksek olarak saptandı. Anlamlı KAH(+) olan 43 hasta DD varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grupların klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik özellikleri benzerdi. Gruplar plazma Koenzim Q10 düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında önceki bulgular ile benzer şekilde DD olan grupta plazma Koenzim Q10 düzeyleri daha yüksek tespit edildi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşılamadı. Anlamlı KAH(-) hastalarda da DD varlığında benzer sonuçlar elde edildi.

Sonuç

Tüm hastalarda DD varlığında plazma Koenzim Q10 düzeyinde artış tespit edildi. Bu artış sadece Mitral annülüs $E'/A' < 1$ olan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaştı. Sistolik fonksiyonların korunduğu Anlamlı KAH(+) varlığında DD bulunan hastalarda da plazma Koenzim Q10 düzeyinde artış saptandı. Fakat İstatistiksel anlamlılığa ulaşılmadı. Uygunsuz kardiyak remodellingin bulunmadığı sistolik fonksiyonların korunduğu KAH varlığında DD gelişiminde Koenzim Q10 eksikliğinin primer rol oynamayabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler; *Koenzim Q10, Koroner Arter Hastalığı, Diyastolik Disfonksiyon*

7. SUMMARY

Aims

Coenzyme Q10 plays a key role in mitochondrial oxidative phosphorylation which is the main source of ATP for high energy requirement tissues such as myocardial tissue. It is known that diastolic function of the heart is a process which requires high energy, and that the changes in cells energy metabolism lead to diastolic dysfunction and inappropriate cardiac remodelling. In our study, we aimed to investigate the relationship between Diastolic Dysfunction in Coronary Artery Disease with preserved systolic functions and Coenzyme Q10.

Methods and Results

A total of 64 patients were included into the study: 22(34.4%) female and 42(65.6%) male. Mean age was 57.5 ± 13.1 , while 21(32.8%). Patients had Significant CAD(-), 43(67.2%) patients had Significant CAD(+). When plasma Coenzyme Q10 levels were compared in terms of groups, plasma Coenzyme Q10 level was found to be lower in statistical significance in the group of Significant CAD(+). Plasma Coenzyme Q10 level was found to be statistically high in the group of the Mitral annulus $E'A' < 1$. Forty-three patients with Significant CAD(+) were divided into two groups according to the presence of DD. In both groups, clinical and laboratory findings as well as echocardiographic characteristics were similar when plasma Coenzyme Q10 levels were compared in terms of groups, plasma Coenzyme Q10 levels which were similar in previous findings were determined to be higher in the group of DD, but it did not reach statistical significance. In patients with Significant CAD(-), similar results were obtained in the presence of the DD.

Conclusions

In the presence of DD, an increase was determined in plasma Coenzyme Q10 levels in all patients. This increase reached statistical significance only in the group of the Mitral annulus $E'A' < 1$. Also, coenzyme Q10 plasma level was found to be high in patients with DD in the presence of CAD. It did not reach statistical significance. In the presence of the CAD with preserved systolic functions which are not accompanied by inappropriate cardiac remodelling, Coenzyme Q10 deficiency was thought not to play a primary role in the development of DD.

Key Words; Coenzyme Q10, Coronary Artery Disease, Diastolic Dysfunction

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436–1442.

2. Fuster V. Epidemic of cardiovascular disease and stroke: The three main challenges. *Circulation* 1999;99:1132-1137.
3. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A Review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198
4. Folkers, K, Littarru G. P, Ho L, Runge T. M, Havanonda S, & Cooley D. (1970). Evidence for a deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease. *Int J Vitam Nutr Res* 40, 380–390.
5. Langsjoen, P. H. (1990). A six-year clinical study of therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10. *Int J Tissue React* 12(3), 169–171.
6. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Apr;19(4):847–53.
7. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol.* 1998 Oct;9(5):471–4.
8. Strong JP. Atherosclerotic lesions: natural history, risk factors and topography. *Arch Pathol Med* 1992;116:1268-1275.
9. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988;223:405-418.
10. Onat A. Ve ark. Prevalance of coronary heart disease in Turkish adults. *Int J Cardiol*, 1993;39(1):23-31.
11. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9.
12. TEKHARF. Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editor). İstanbul: Ohan Matb Ltd Şti, 2000.
13. Sary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone regions. *Circulation*, 1992; 85:391-405.
14. Sary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Pulishing Group, New York, USA, 2003; 13-15.

15. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14.
16. Li H, Forsterman U. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease. J Pathol 2000;190: 244-254.
17. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of early Lesions in children(FELIC) study. Lancet 1999; 354:1234-1241.
18. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of the atherosclerosis(editorial). Clin Immunopathol 1999; 90:153-156.
19. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1355–74.
20. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji 1. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17.
21. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31: 386-393.
22. Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions Circulation. 1999 May 4;99(17):2310–6
23. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation 1997;95:1062-1071.
24. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF (editor). Atlas of atherosclerosis. 2. Baskı. Philadelphia: Current Medicine, 2000;91-109.
25. Witztum JL, Palinski W Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? Clin Immunol. 1999 Feb;90(2):153–6
26. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core atheroma. Atherosclerosis. 1995;91.619-622.

27. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease (review article). *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
28. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105: 1135-1143.
29. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology *J Clin Invest*. 1997 Dec 1;100(11 Suppl):S61–5.
30. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA*. 1999 Dec 8;282(22):2149–55
31. O’Brein KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996;93:672-682.
32. Davies MJ. Aterogenez ve belirleyicileri. Fuster V, Alexander RW, O’ Rourke RA, Roberts R, King III SB, Wellens HJJ (editors). *Hurst’s The Heart*. 10. baskı. USA: McGraw-Hill Companies, 2002:1095-1108.
33. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-1375.
34. Losordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994;89:2570-2577.
35. Galis Z, Khatri J. Matrix metalloproteinases in vascular remodelling and the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251-2.
36. Krinstensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;80:5E-9E.
37. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density increased. *Atherosclerosis* 1991;87:87-90
38. Davies MJ. Acute coronary thrombosis- the rol of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;16(suppl.):3-7.
39. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque:Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries.*Circulation* 1996;94:928-931.

40. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-478.
41. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease ? *Circulation* 1988;1157-1166.
42. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*. 1999 Sep 28;100(13):1481–92.
43. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47.
44. Keys A, Arvanis C, Blackburn H. Seven countries:a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1980; 381.
45. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Mohacek I, Nedeljkovic S, Puddu V, Punsar S, Taylor HL, Conti S, Kromhout D, Toshima H. The Seven Countries Study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54
46. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3243–7.
47. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11: 462-471.
48. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction *Circulation* 1997;96:3243-3247.
49. Bottcher M, Falk E Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. *J Cardiovasc Risk*. 1999 Oct;6(5):299–302.
50. Roald HE, Orvim U, Bakken IJ, et al. Modulation of thrombolytic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler*

Thromb 1994; 14: 617-621.

51. Hung J, Lom JY, Lacoste L, Letchacovski G. Cigarette smoking acutely increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking aspirin. *Circulation* 1995; 92:2432-2436.

52. Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA, et al. Coronary plaque composition and tissue in cigarette smokers. *Circulation* 1998;98: I-145.

53. Bottcher M, Falk E. Pathology of the Coronary arteries in smokers and non smokers. *J Cardiovascular Risk* 1999;6: 299-302.

54. Nyboe V, Jensen G, Appleyard M, Schnohc P. Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991; 122: 438-447.

55. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis 1. *Am Heart J.* 1995 Sep;130(3 Pt 1):580–600

56. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases *Am J Cardiol.* 1987 Sep 18;60(9):1E-8E.

57. Falk E Cardiac causes of death in hypertension. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1989;196: 33–41

58. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein K, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressureoverview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.

59. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J.* 1990 May;11(5):462–71.

60. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999 May;33(6):1751–5.

61. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease *Lancet.* 1996 Apr 6;347(9006):949–50.

62. Laakso M Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes.* 1999 May;48(5):937–42.

63. American Diabetes association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart diseases in people with diabetes:10–11 february 1998,Diabetes Care 1998;1551–1559.
64. Marso SP, Mak KH, Topol EJ Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. Semin Interv Cardiol. 1999 Sep;4(3):129–43.
65. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. N Engl J Med. 1997 May 1;336(18):1312–4.
66. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with Sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 Diabetes. Lancet 1999; 354:602.
67. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, et al. Reduced coronary events in Simvastatin treated patients coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. Arch Intern Med 1999; 159:2661-2667.
68. MacMahon S, Chalmers J, Neal B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370:829-401
69. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public health perspective. Annu rev Nutr 1989; 9:303.
70. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979;42:294.
71. 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.
72. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham- A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction, AHA Circulation 1998; 97: 1876-1887.

73. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnkar V, Sacks FMEffects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1196–204.
74. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
75. Denke MA, Grundy SM Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. *Ann Intern Med*. 1990 May 15;112(10):780–92.
76. Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables *Am J Cardiol*. 1994 Apr 15;73(11):753–8.
77. Koenig W. Ve ark. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
78. Ridker P.M. ve ark. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767- 72.
79. Donesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C. Reaktive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease. Meta analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-1482.
80. Langrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon ? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
81. Morrow DA ve ark. C-reactive protein is a potent predictor of mortality indepently of and in combination with Troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(7):1460-5.
82. Rohde LE, Hennekens CH ve Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84(9):1018-22
83. Gillmore JD ve ark. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein . *Lancet* 2001;358(9275):24-9

84. Libby R, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk: Theory versus practice. *Circulation* 1999; 100: 1148-1150.
85. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease : Is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436.
86. Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: An assesment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997;96: 4095-4103.
87. Fuster V, Gotto AM, Libby P, et al. Task Force 1: Pathogenesis of coronary heart disease. The biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 26:964-976.
88. Maresca G, Blasio AD, Marchioli R, Minno GD. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
89. Meade T.W. ve ark. Haemostatic and risk of cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*, 1980;1(8177):1050- 4.
90. Dotevall A, Johansson S and Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the Goteborg MONICA(Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994;4(5):369-74.
91. Kannel WB ve ark. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama*, 1987;258(9):1183-6.
92. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Medical therapy of stable angina pectoris*.
93. Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. *Postgrad Med*. 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83
94. Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. *Safety considerations Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):23–44
95. Kaski JC, Tousoulis D, Haider AW, et al. Reactivity of eccentric and concentric coronary stenoses in patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:627-33.

96. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989 Feb;79(2):287–91
97. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (eds), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2nd ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–132.
98. Ambrosse JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472–478.
99. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction N Engl J Med. 1986 Aug 14;315(7):417–23
100. Davies MJ, Thomas AC, thrombozsis and acute coronary arter lesions in sudden cardiac ischemic death N.England J Med 1984;310:1137–40
101. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 35:1.
102. Murphy JG, Lloyd AM. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. Editör: Erol Ç, 3. Baskı, Ankara: Günes Tıp Kitapevi, 2008.
103. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am.Heart J* 1995;130:741-747
104. Donald SB. Grossman’ s Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. Editör: Sahin M, 7. Baskı, İstanbul: Nobel & Günes Tıp Kitapevi, 2007
105. Gerber TC, Kuzo RS, Karstaedt N, hane GE, Morin RL, Sheedy PF 2nd, Safford RE, Blackshear JL, Pietan JH. Current results and new developments of coronary angiography with use of contrast-enhanced computed tomography of the heart. *Mayo Clin Proc*. 2002; 77: 55–71
106. Noninvasive Coronary Artery Imaging. AHA scientific statement. 2008 .

107. ChengHong, MD, Christoph R. Becker, MD, Armin Huber, ECG-gated Reconstructed Muhi-Detector Row CT Coronary Angiography: Effect of Varying Trigger Delay on Image Quality. *Radiology* 2001; 220: 712- 717
108. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ, van Ooijen P, Munne A, van Geuns RJ, de Feyter PJ Coronary angiography with multi-slice computed tomography *Lancet*. 2001 Feb 24;357(9256):599–603.
109. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Baum U Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography *Circulation*. 2001 May 29;103(21):2535–8
110. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735–8
111. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967 Dec;89(6):1040–7
112. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967 Nov;89(5):815–24
113. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1756–1824.
114. Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation *N Engl J Med*. 1971 Aug 5;285(6):352–3.
115. Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms *Am J Cardiol*. 1980 Apr;45(4):873–81.
116. Waters DD, Szychcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease *Circulation*. 1983 Feb;67(2):310–5

117. Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967 Oct;36(4):526–33
118. Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*. 1975 Dec;52(6):979–86.
119. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association *Circulation*. 1975 ;51(4 Suppl):5–40.
120. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings *Ann Intern Med*. 1979 Sep;91(3):350–6
121. Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation*. 1980 Nov;62(5):953–9.
122. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation *Circulation*. 1977 Feb;55(2):329–37.
123. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation*. 1979 Jun;59(6):1105–12.
124. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, Noto TJ. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1989 May;17(1):5–10.
125. Labovitz AJ, Lewen MK., Kem M, Vandarmael M, Deligönül U, Kennedy HL. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *JAm Coll Cardiol* 10; 748. 1987.
126. Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance *Prog Cardiovasc Dis*. 32; 273, 1990.

127. Mirshy I, Pasipoularides A. Clinical Assessment of diastolic function. *Prog Cardiovas Dis* 32; 291, 1990.
128. Mirshy I. Assessment of diastolic function: suggested methods and future considerations, *Circulation* 69; 836, 1984.
129. Little WC, Downes T R, Applegate RJ. Invasive evaluation of left ventricular diastolic performance. *Herz* 15; 362, 1990.
130. Paulus WJ, Vantrimpont P J, Rousseau M F. Diastolic function of the nonfilling human left ventricle. *J Am Coll Cardiol* 20; 1524, 1992.
131. Garcia-Fernandez MA, Zamorano J, Azevedo J. Doppler Tissue Imaging Echocardiography. Madrid: McGraw-Hill, 1997, 23-43.
132. Henein MY, Gibson DG. Suppression of left ventricular early diastolic filling by long axis asynchrony. *Br Heart J* 1995;73: 151-7.
133. Rakowski H, Appleton C, Chan KL. et al.: Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography: From the investigators of consensus on Diastolic Dysfunction by Echocardiography *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-760.
134. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1998;12: 426-40.
135. The Echo Manual. OH JK, Seward JB, Tajik AJ. 3th. Edition 2006.
136. Rossvoll O, Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: Relation to left ventricular diastolic pressures. *JAAC*, 1993;21:1687-1696.
137. Yamamoto K, Nishimura R, Burnett J Jr, et al. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography. Contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *Journal of the*, 1997;10:52-59.
138. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler Tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *JAAC*, 1997;30:474-480.

139. Garcia M, Thomas J, Klein A. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *JAAC*, 1998;32:865-875.
140. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, et al. Peak atrial systolic mitral velocity by doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2004;17:353-360.
141. Jensen JL, Williams FE, Berlby J, et al. Feasibility of obtaining pulmonary venous flow velocity in cardiac patients using transthoracic pulsed wave Doppler technique: *J Am Soc Echocardiogr* 10; 60, 1997.
142. Hirota Y. A Clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* 1980;62:756-63. (Abstract)
143. Bourdillon PD, Lorell BH, Mirsky I. Increased regional myocardial stress of the left ventricle during pacing-induced angina in man. *Circulation* 1983; 67: 316-23.
144. Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Kent KM. Impaired left ventricular diastolic filling in patient with coronary artery disease: assessment with radionuclide angiography. *Circulation* 1981; 64:315-323.
145. Masuyama T, Lee JM, Tamai M. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic "pulsed" Doppler echocardiography in subjects without cardiac diseases. *Am J Cardiol* 1991; 67:1396-1904.
146. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary angioplasty. *Circulation* 1982; 66: 1159-67.
147. Azevedo J, Garcia-Fernandez MA, Puerta P, Moreno M. Comparison of quantitative pulsed Doppler tissue analysis and coronary angiography: Correlation between left ventricular myocardial wall motion velocities and the degree of coronary artery stenosis in a clinical setting. *EurHeart J* 1996;17 (Suppl) 150 : P 874
148. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. *Mitochondrion*. 2007 Jun;7 Suppl:S154-67. Epub 2007 Mar 16. Review.

149. Crane, F.L. The Coenzyme Q Group (Ubiquinones), *Progress in the Chemistry of Fats and other Lipids* 1964; 7(2):267-289.
150. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q10 in health and disease. *Eur J Clin Nutr.* 1999 Oct;53(10):764-70. Review.
151. Molyneux SL, Florkowski CM, Lever M, George PM. Biological variation of coenzyme Q10. *Clin Chem* 2005;51:455-7.
152. Molyneux SL, Young JM, Florkowski CM, Lever M, George PM. Coenzyme q10: is there a clinical role and a case for measurement? *Clin Biochem Rev.* 2008 May;29(2):71-82.
153. Kontush A, Reich A, Baum K, Spranger T, Finckh B, Kohlschutter A, Beisiegel U. Plasma ubiquinol-10 is decreased in patients with hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 129:119–126; 1997.
154. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1660, Issue 1-2, January 2004, Pages 171-199.
155. Kawamukai M. Biosynthesis, Bioproduction and Novel Roles of Ubiquinone *J Biosci & Bioeng* 2002; 94(6): 511-517.
156. Crane FL ve ark. Biochemical Functions of Coenzyme Q10, *Journal of the American College of Nutrition* 2001; 20(6): 591–598.
157. Ito H, Nakajima T, Takikawa R, Hamada E, Iguchi M, Sugimoto T, Kurachi Y. Coenzyme Q10 attenuates cyanide activation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in single cardiac myocytes of the guinea-pig. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1991;344:133-136.
158. Littarru GP, Ho L, & Folkers K. (1972). Deficiency of coenzyme Q10 in human heart disease. Part I. *Int J Vitam Nutr Res* 42, 291–305.
159. Langsjoen P.H, Vadhanavikit S, Folkers K, 1985. Response of patients in classes III and IV of cardiomyopathy to therapy in a blind and crossover trial with coenzyme Q10. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82, 4240–4244.
160. Van Jaarsveld H, Potgeiter GM, Loschner A. Changes in NADH-coenzyme Q10 reductase (complex I) with autolysis in the rat heart as experimental model. *Enzyme.* 1986;35:206–214

161. Karlsson J, Gunnes S, Semb B. Muscle fibers, coenzyme Q10 and exercise capacity. *Mol Cell Biochem.* 1996; 179:179–184.
162. Mitchell P. Protonmotive redox mechanism of the cytochrome b-c₁ complex in the respiratory chain: protonmotive ubiquinonecycle. *FEBS Lett.* 56:1-6 (1975).
163. Hool L.C, Di Maria C.A, Viola H.M, Arthur P.G, 2005. Role of NAD(P)H oxidase in the regulation of cardiac L-type Ca²⁺ channel function during acute hypoxia. *Cardiovasc. Res.* 67, 624–635.
164. Belardinelli R, Tiano L, & Littarru G P (2008). Oxidative stres, endothelial function and coenzyme Q10. *BioFactors* 32(1–4), 129–133.
165. Stoker R, Bowry V. W, & Frei, B. (1991). Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does a-tocopherol. *Proc Natl Acad Sci* 88, 1646–1650.
166. Kato T & Yoneda S. (1990). Reduction in blood viscosity by treatmentwith coenzymeQ10 in patients with ischemic heart disease. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 28(3), 123–126.
167. Tsuneki H, Sekizaki N, Suzuki T, Kobayashi S, Wada T, Okamoto T, et al. (2007). Coenzyme Q10 prevents high glucose-induced oxidative stres in human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 566(1–3), 1–10.
168. Singh R. B, Niaz M. A, & Rastogi S. S. (1999). Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 13, 203–208.
169. Singh R. B, Neki N. S, Kartikey Pella D, Kumar A, Niaz M. A, et al. (2003). Effect of coenzyme Q10 on risk of atherosclerosis in patients with recent myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 246(1–2), 75–82.
170. Groneberg D.A, Kindermann B, Althammer M, Klapper M, Vormann J, Littarru G.P, Doring F, 2005. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 37 (6), 1208–1218.
171. Giordano FJ, 2005. Oxygen, oxidative stres, hypoxia and heart failure. *J. Clin. Invest.* 115, 500–508.

172. Mosca F, Fattorini D, Bompadre S, Littarru GP. Assay of coenzyme Q10 in plasma by a single dilution step. *Anal Biochem* 2002;305:49–54.
173. Mortensen SA, Vadhanavikit S, Baandrup U, Folkers K. Long-term coenzyme Q10 therapy: a major advance in the management of resistant myocardial failure. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11:581–593.
174. Langsjoen, P. H., & Folkers, K. (1993). Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ10 treatment. *Clin Investig* 71(8 Suppl), S140–S144.
175. Watson, P. S., Scalia, G. M., Galbraith, A., Burstow, D. J., Bett, N., & Aroney, C. N. (1999). Lack of effect of coenzyme Q on left ventricular function in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 33, 1549–1552
176. Khatta M, Alexander B S, Krichten C M, Fisher M L, Freudemberger R, Robinson S W, et al. (2000). The effect of coenzyme Q10 in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 132, 636–640.
177. Baggio, E., Gandini, R., Plancher, A. C., Passeri, M., & Carmosino, G. (1994). Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. *Mol Aspects Med* 15(suppl), S287–S294.
178. Lampertico, M., & Comis, S. (1993). Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure. *Clin Invest* 71(8), 129–133.
179. Belardinelli R, Mućaj A, Lacalaprice F, Solenghi M, Seddaiu G, Principi F, Tiano L, Littarru GP. Coenzyme Q10 and exercise training in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Nov;27(22):2675-81. Epub 2006 Aug.
180. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, Pilbrow AP, Frampton CM, Lever M, et al. (2008). Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *Am Coll Cardiol* 52, 1435–1441.
181. Yamagami T, Iwamoto Y, & Folkers K. (1974). Deficiency of activity of succinate dehydrogenase-coenzyme Q10 reductase in leukocytes from patients with essential hypertension. *Int J Vitam Nutr Res* 44, 404–414.
182. Rosenfeldt FL, Haas SJ, Krum H, Hadj A, Ng K, Leong JY, et al. (2007). Coenzyme Q10 in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials. *J Human Hypertens* 21, 297–306.

183. Kumar A, Kaur H, Devi P, Mohan V. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome. *Pharmacol Ther*. 2009 Dec;124(3):259-68. Epub 2009 Jul 25. Review
184. Kumar A, Kaur H & Mohan V (2007). Coenzyme Q10 in isolated diastolic heart failure in hypertrophic cardiomyopathy (HCM). The 5th Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Kobe Japan
185. Ghirlanda, G., Oradei, A., Manto, A., Lippa, S., Uccioli, L., Caputo, S., et al. (1993). Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double blind, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol J* 33(3), 226–229.
186. Silver MA & Langsjoen PH (2003). Statin cardiomyopathy: a potential role for coenzyme Q10 therapy for statin induced changes in diastolic LV performance: description of a clinical protocol. *Bio factors* 18(1–4), 125–127.
187. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H, Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of coenzyme Q10 to reverse that dysfunction. *Am J Cardiol*. 2004 Nov 15;94(10):1306-10.
188. Chew GT, Watts GF, Davis TM, Stuckey BG, Beilin LJ, Thompson PL, Burke V, Currie PJ. Hemodynamic effects of fenofibrate and coenzyme Q10 in type 2 diabetic subjects with left ventricular diastolic dysfunction. *Diabetes Care*. 2008 Aug;31(8):1502-9. Epub 2008 May 16.
189. Mabuchi H, Nohara A, Kobayashi J, Kawashiri MA, Katsuda S, Inazu A, Koizumi J; Hokuriku Lipid Research Group. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis*. 2007 Dec;195(2):e182-9. Epub 2007 Aug 6.
190. Hughes K, Lee BL, Feng X, Lee J, Ong CN. Coenzyme Q10 and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese. *Free Radic Biol Med*. 2002 Jan 15;32(2):132-8.
191. Miles MV, Horn PS, Morrison JA, Tang PH, DeGrauw T, Pesce AJ. Plasma CoQ10 reference intervals, but not redox status, are affected by Gender and race in self-reported healthy adults. *Clin Chim Acta* 2003;332:123-32

192. Miles MV, Horn PS, Tang PH, Morrison JA, Miles L, DeGrauw T, Pesce AJ. Age-related changes in plasma coenzyme Q10 concentrations and redox state in apparently healthy children and adults. *Clin Chim Acta* 2004;347:139-44
193. Lagendijk J, Ubbink JB, Vermaak WJ. Measurement of the ratio between the reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human plasma as a possible marker of oxidative stress. *J Lipid Res* 1996;37:67-75.
194. Yamashita S, Yamamoto Y. Simultaneous detection of ubiquinol and ubiquinone in human plasma as a marker of oxidative stress. *Anal Biochem* 1997;250:66-73.
195. Ruiz-Jiménez J, Priego-Capote F, Mata-Granados JM, Quesada JM, Luque de Castro MD. Determination of the ubiquinol-10 and ubiquinone-10 (coenzyme Q10) in human serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry to evaluate the oxidative stress. *J Chromatogr A*. 2007 Dec 21;1175(2):242-8.
196. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low-density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996;77:851-4.
197. Laaksonen R, Jokelainen K, Sahi T, Tikkanen MJ, Himberg JJ. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:62-6.
198. Paiva H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, et al. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:60-8.
199. Lamperti C, Naini AB, Lucchini V, Prella A, Bresolin N, Moggio M, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin related myopathy. *Arch Neurol* 2005;62:1709-12.

