

Coenzyme Q₁₀'un Hipoksi ve Reoksyenasyonda İzole Tavşan Sağ Alriunu Spotun Kontraktıl Aktivitesi ve Doku Harabiyeti Üzerine Etkisi

Doç. Dr. Kıymet SALBAŞ, Uz. Dr. Remzi KARAOĞUZ, Prof. Dr. Ahmet SONEL.

A.O.Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi, ANKARA.

ÖZET

Çalışmada ekzojen Coenzyme Q₁₀'un (3.3% *it*)^{g/l} hipoksi ve reoksijenasyonda, izole tavşan sağ atriumu spontan kontraktıl aktivitesi ve doku harabiyeti üzerine etkileri incelenmiştir. CoQ₁₀ 20 dakikalık hipoksi esnasında dinlenim gerilimindeki yükselmeyi, kasılma kuvveti, kasılma ve gevşeme hızlarında ki düşmeleri önemli ölçüde azaltmış, sinüs düğümü spontan çalışma ritmindeki düşmeyi etkilememiştir. 20 dakikalık reoksijenasyon esnasında, kontraktıl aktivite paramet-elerindeki düzelmeyi artırmış, creatine kinase salınanını azaltmıştır. Sonuçlarımız, ekzojen CoQ₁₀'un, hipoksi ve reoksijenasyon esnasında mitokondrinin fizyolojik fonksiyonunu sürdürmesine katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: CoQ₁₀ (Ubiquinone), hipoksi, reoksijenasyon

Coenzyme Q₁₀ (CoQ₁₀) hayvanlarda çeşitli organ (kalb ve karaciğer gibi) hücrelerinin mitokondrilerinde, özellikle de mitokondrinin iç membranlarında bolca bulunan bir bileşik olup, NADH veya Succinate dehidrogenase'lerden cytochrome b'ye elektron transferini yapan çok önemli bir redoks elemanıdır (1). Yani CoQ₁₀ kalbin normal fonksiyonunu devam ettirmesinde hayati önemli bir madde olup, eksikliğinde çeşitli kardiyak fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Köpekte iskemide elektron transfer fonksiyonundaki bozulmanın, mito-

Geliş Tarihi: 1.2.1989 Kabul Tarihi: 15.2.1989

Yanşma Adresi: Doç. Dr. K. SALBAŞ,
A.O.Tıp Fakültesi, Kardiyoloji
Araştırma ve Uygulama Merkezi
Cebeci - ANKARA.

SUMMARY

EFFECTS OF COENZYME Q₁₀ ON SPONTANEOUS CONTRACTILE ACTIVITY AND TISSUE INJURY DURING HYPOXIA AND REOXYGENATION IN ISOLATED RABBIT RIGHT ATRIUM

The effects of exogenous Coenzyme Q₁₀ (3.3% *it*)^{g/l} on the spontaneous contractile activity and tissue injury during hypoxia and reoxygenation in isolated right atrium of rabbit were investigated. The 20 min hypoxia - induced changes in resting tension, developed tension, rates of tension development and decay were reduced by CoQ₁₀. During 20 min reoxygenation the creatine kinase release was reduced and the recoveries in above contractile parameters were enhanced. Our results are in agreement with the hypothesis that, exogenous CoQ₁₀ facilitates the maintenance of the functions of mitochondria during hypoxia and reoxygenation.

Key Words: CoQ₁₀ (Ubiquinone), hypoxia, reoxygenation.

kondride Co<3,₁₀ azalmasıyla beraber ortaya çıktığı gösterilmiştir (2).

Ekzojen Co<2,₁₀'un ventrikül kası mekanik ve elektriksel aktivitesi üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda, köpekte (3), farede (4), tavşanda (5) ve kobayda (1) iskemik koşullarda, kontraksiyon kuvvetindeki azalmanın, aksiyon potansiyeli süresindeki kısalmanın ve ATP kaybının CoQ₁₀ tarafından önlediği gösterilmiştir. CoQ₁₀'un yine iskemik dokuda, CPK salınımını inhibe ettiği, reperfüzyon esnasında, miyokardiyal kontraktılitenin düzelmesini kolaylaştırdığı ve ventriküler aritmileri önlediği gösterilmiştir (3, 4, 6).

Yoshikavva ve arkadaşları (7) tavşanda sinoatrial nodal hücrelerde CoQ₁₀'un hipoksinin yol açtığı değişiklikler, ATP ve CP muhtevası üzerinde koruyucu etki yaptığını göstermişlerdir.

Biz bu çalışmada, izole tavşan sağ atriumu spontan kontraktıl aktivitesi, sinüs düğümü hızı üzerinde hipoksi ve reoksijenasyonun yol açtığı değişikliklerde, CoQ₁₀'un koruyucu etkisi olup olmadığını inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada erişkin tavşanlardan (erkek-dişi, ortalama 1-1,3 kg) izole edilmiş sağ atriumlar kullanılmıştır. Atrial apandajların ucundan birer ipek iplik geçirildikten sonra, bir tanesi ilmek haline getirilmiş ve izole organ banyosunun tabanındaki kancaya geçirilmiştir. Diğer iplik ise FT.03 Grass, kuvvet-zanım transduserine bağlanmıştır. Dinlenme gerilimi (resting tension-RT), kasılma kuvveti (T), kasılma ve gevşeme hızları (dT, -dT), Grass 79 D

polygraph'ta yazdırılmış, sinüs düğümünün spontan çalışma frekansı, kontraktıl aktivite kayıtları yapılırken, kağıt hızı yükseltilerek (örneğin, 10mm/dak.' dan 5mm/sn.'ye yükseltilerek) ölçülmüştür. Standart süperfüzet Krebs-Henseleit solüsyonu olup bileşimi (mM olarak): NaCl 118, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.9, glükoz 11.1 Solüsyon DeSaga peristaltik pompadan (pompalama hızı: 30 ml/dak) geçtikten sonra, etrafında 37°C sıcaklıkta su sirküle eden spiral cam borudan geçerek, 30 ml hacmindeki ve etrafına 37°C sıcaklıkta su jakesi bulunan izole organ banyo kabına dolmaktadır. Süperfüzet stabilizasyon ve reoksijenasyon esnasında %95 O₂ -%5 CO₂ karışımı ile gazlanmıştır (pH: 7.4). Hipoksi, süperfüzetin %95 N₂ -%5 CO₂ karışımı ile gazlanmasıyla sağlanmıştır. 20 dakikalık hipoksi ve 20 dakikalık reoksijenasyon sürelerince süperfüzet iki ayrı kaptan toplanmıştır. Bunlardan birer miktar alınıp Sigma Creatine Kinase en/im kiti kullanılarak, Philips, TU 8660 model spectrophotometer'de 520 nM absorbansta CK tayini yapılmıştır.

Çalışma 2 grup üzerinde yapılmıştır. I. grup (N: 6) kontrol grubu olarak kullanılmış, bu gruptaki preparatlar, 20 dakikalık stabilizasyondan sonra 20 dakikalık hipoksiye maruz bırakılmış, 20 dakikalık hipoksiyi 20 dakikalık reoksijenasyon izlemiştir. II. grup (N: 8) preparatlar da önce 20 dakikalık stabilizasyona tabi tutulmuş, bundan sonra banyo ortamına son konsantrasyonu 3.33x10⁻³ g/l olacak şekilde CoQ₁₀ ilave edilmiştir. Bu doz, hayvan kalbinde saptanan fizyolojik CoQ₁₀ aralığı içindedir (8). CoQ₁₀ suda erimeyen, lipid-çözünür bir bileşiktir. 25 mg CoFT₁₀, 25 ml özel çözücü içinde eritildikten sonra 1 g/l lik, 25 ml stok solüsyon elde edilmiştir. Bu solüsyondan 1 ml alınıp, 30 ml banyo solüsyonuna ilave edildiğinde, son konsantrasyon 3.33x10⁻³ g/l olacaktır. II. grup preparatlar banyo ortamına CoQ₁₀ edildikten 20 dak. sonra 20 dakikalık hipoksiye ma-

ruz bırakılmıştır. Bu grupta da 20 dakikalık hipoksiyi 20 dakikalık reoksijenasyon izlemiştir.

Sonuçlar ortalama ± standart hata (SH) olarak ifade edilmiş, iki grup arasındaki farkların anlamlılığı eşleşmemiş Student t test kullanılarak analiz edilmiş ve p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

CofJ₀, Sigma Chem. Comp. St. Louis USA dan temin edilmiştir,

SONUÇLAR

I. grupta (kontrol) ve II. grupta (CoQ₁₀ uygulanmadan önce) 20 dakikalık stabilizasyon dönemi sonunda ölçülen sinüs düğümü spontan depolarizasyon frekansı (f: dak⁻¹), dinlenme gerilimi (RT: g), kasılma kuvveti (T: g), kasılma ve gevşeme hızları (dT/dt, -df/dt, g/s) ortama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. I. grupta bu değerler sırasıyla 140 ± 14 dak.⁻¹; 27 ± 0,2 g; 14 ± 2,2 g; 77,8 ± 11,2 g/s; -56 ± 8 g/s, II. grupta 136 ± 17 dak.⁻¹; 2,8 ± 0,3 g; 13,6 ± 2,6 g; 75,5 ± 13,2 g/s ve -54,4 ± 10,4 g/s'dir. II. gruba 3,33x10⁻³ g/l CoQ₁₀ uygulandığında bu parametreler için ölçülen ortalama değerler sırasıyla 145 ± 15 dak.⁻¹; -3 ± 0,5g; 22,2 ± 3,4 g; 100 ± 14,5 g/s; -100 ± 12,6 g/s dir. Kontrol grubuna göre CoQ₁₀ sinüs düğümü spontan çalışma frekansını anlamlı ölçüde etkilememiştir. Dinlenme gerilimini % 207 (p<0,001) azaltmış, kasılma kuvvetini %63,2 (p<0,01), kasılma hızını %25 (p<0,01), gevşeme hızını %83,8 (p<0,01) artırmıştır. Yani 3,33x10⁻³ g/l CoQ₁₀ izole tavşan atriumunda pozitif inotropik etki meydana getirmiştir.

Kontrol grubuna, 20 dakikalık stabilizasyon bitiminde uygulanan 20 dakikalık hipoksik dönem içinde f,RT,T,dT ve -dTde gözlenen maksimum ort

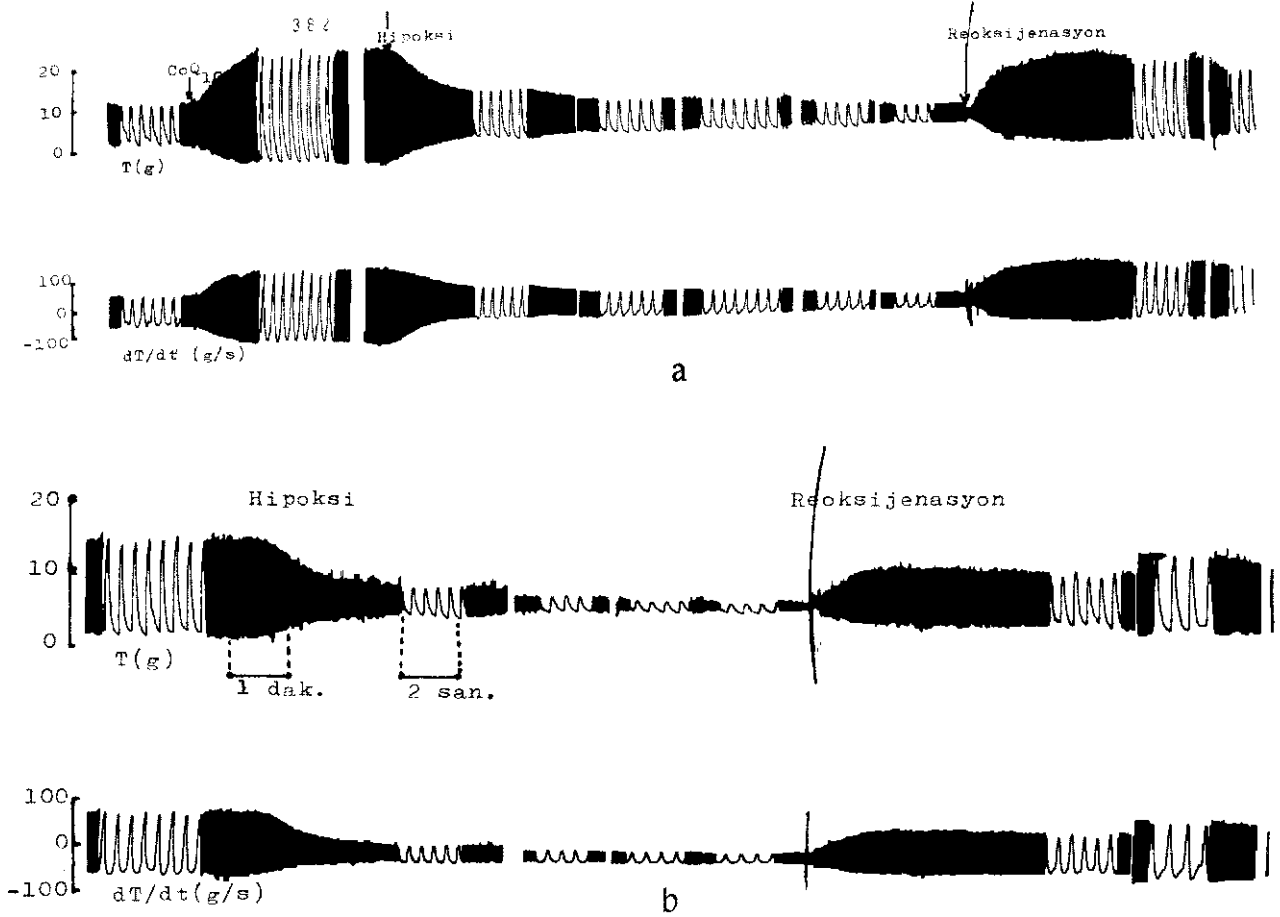
ta la ma değerler sırasıyla :120 ± 10 dak.⁻¹; 7,8 ± 1,4 g; 1,1 ± 0,5 g; 11,1 t 2,4 g/s, -8,9 t 1,8 g/s dir. II. grupta 20 dakikalık hipoksik dönem içinde incelenen parametrelerde gözlenen maksimum ortalama değerler ise sırasıyla: 120 ± 8 dak.⁻¹; 4 ± 1 g; 3,3 ± 0,8 g; 33,3 ± 5,5 g/l; -26,7 ± 4,4 g/s dir. 3,33x10⁻³ g/l CoQ₁₀ sinüs düğümü spontan çalışma hızı dışındaki, bütün parametrelerdeki hipoksiye bağlı değişiklikleri önemli ölçüde korumaktadır. Dinlenme gerilimindeki, hipoksiye bağlı yükselme CoQ₁₀ etkisiyle %95 (p<0,001) oranında azalmıştır. CoQ₁₀ hipoksiye bağlı olarak T, dT, ve -dT de ortaya çıkan düş

meleri (kontrol grubunun yüzdesi olarak) sırasıyla %66 (p<0,001), %200 (p<0,001) ve %200 (p<0,001) azaltmıştır.

20 dakikalık reoksijenasyon esnasında incelenen parametrelerde kontrol grubundaki maksimum ortalama değerler sırasıyla: 135 ± 8 dak.⁻¹; 5,8 ± 0,8 g;

8,3 ± 1,2 g; 48,3 ± 5,2 g/s; -22,3 ± 3,1 g/s'dir. Bu değerler CoQ₁₀ grubunda 142 ± 6 dak. ±; 0,18,2 ± 2,7 g; 77,8 ± 4,2 g/s ve -55,6 ± 5,4 g/s dir. CoQ₁₀ grubundaki değerlerin, kontrol grubundakilerden farkları ise: %4 (p>0,5 NS), %100 (p<0,001), %119,3 (p<0,001), %61 (p<0,001), %149,3 (p<0,001) dir. CoQ₁₀'un reoksijenasyon esnasında izole tavşan sağ atriumu kontraktil aktivite parametrelerinin düzelmesinde çok önemli katkıları olmuştur. Şekil 1, kontrol grubundan ve CoQ₁₀ grubundan birer örnek deneyden elde edilmiştir. Şekilde hipoksi ve reoksijenasyonun kontrol preparatında ve CoQ₁₀ tatbik edilmiş preparattaki etkileri görülmektedir. Şekil 1b de ayrıca CoQ₁₀ un pozitif inotropik etkisi de görülmektedir. Deney sonuçları Tablo 1 ve Şekil 2 de özetlenmiştir.

Çalışmada, hipoksinin ve reoksijenasyonun neden olduğu doku harabiyetinin belirleyicisi olarak CK ölçümleri yapılmıştır. 20 dakikalık hipoksi esnasında ve 20 dakikalık reoksijenasyonda biriktirilen süperfütatardan alınan örneklerden yapılan ölçümlerde CoQ₁₀ tatbik edilmiş grupta özellikle reoksijenasyonda CK salınımının önemli ölçüde düştüğü görülmüştür. 20 dakikalık hipoksik periyotta kontrol grubunda CK salınımı 3,6 ± 1,3 IU, CoQ₁₀ grubunda 3 ± 1,2 IU, 20 dakikalık reoksijenasyondan sonra ise, kontrol grubunda 12,8 ± 3,4 IU CoQ₁₀ grubunda 7,6 ± 1,3 IU olarak bulunmuştur (Şekil 3). Reoksijenasyon esnasındaki CK salınımının CoQ₁₀ tarafından azaltılması, bu dönemde kontraktil aktivitenin düzelmesinin kontrol grubuna göre çok daha iyi olması ile koreledir (r=0,92).

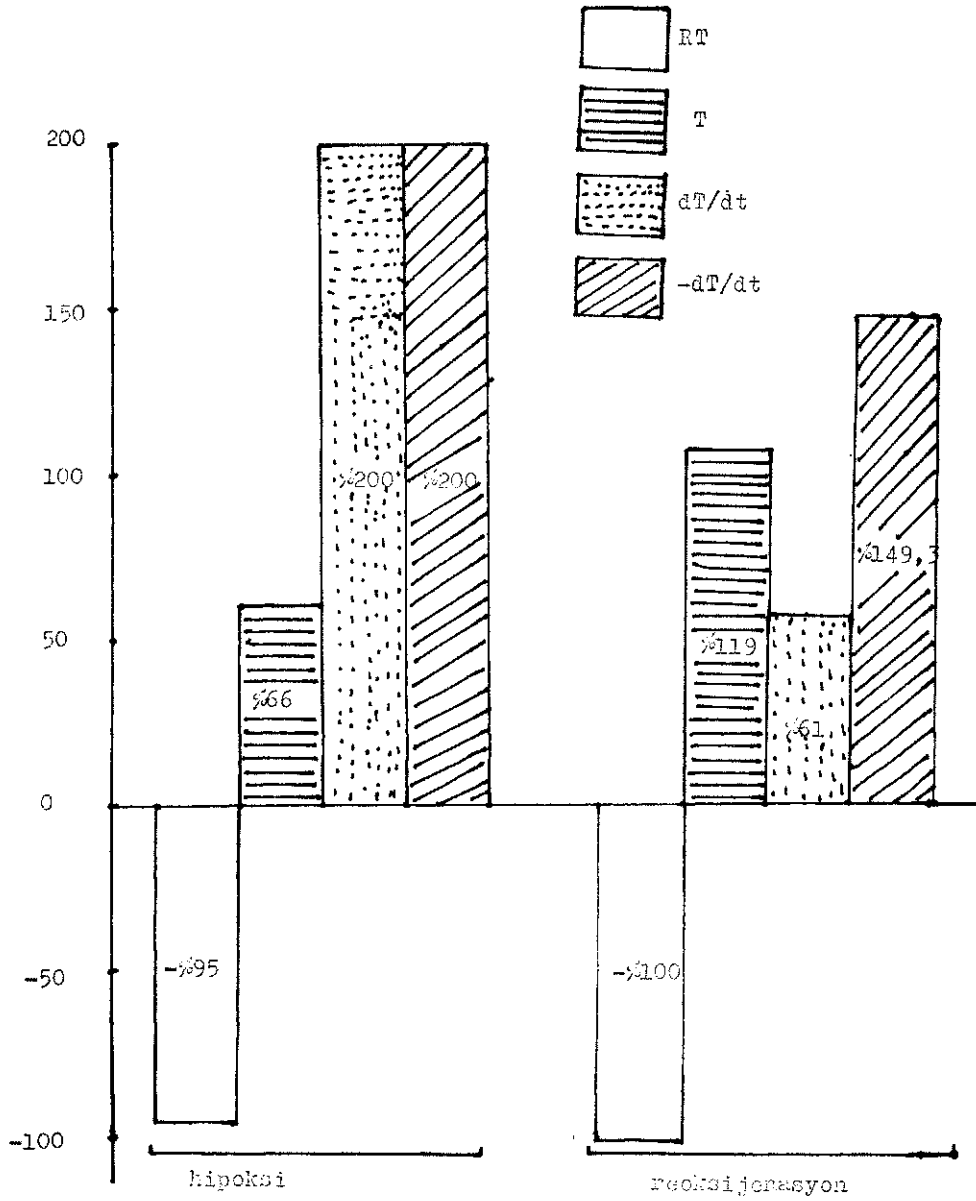


Şekil 1. Hipoksi (20 dak) ve reoksijenasyonun (20 dak) izole tavşan sağ atriumu spontan kontraktil aktivitesi üzerine CoQ¹⁰g yokluğunda (Şekil 1a) ve varlığında (Şekil 1b) etkileri. Şekil 1b'de CoQ₁₀ (3,33x 10⁻³ g/l) un oluşturduğu pozitif inotropik etki de görülmektedir. Kayıtlar 10 mm/dak yavaş kayıt hızında yapılmış olup, hız zaman zaman, sinüs düğümü hızının ölçülmesi için 5 mm/s ye çıkarılmıştır.

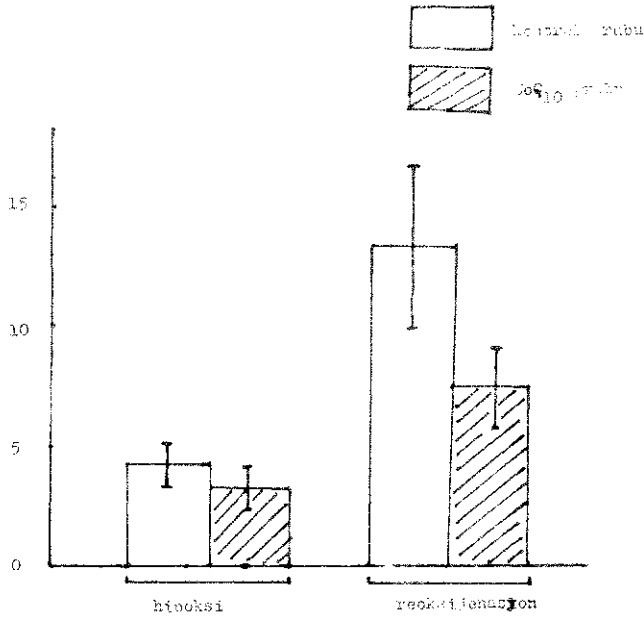
Tablo 1. CoQ₁₀ (3,33x10⁻² g/l) un İzole Tavşan Sağ Atriumunda Hipoksi ve Reoksijenasyonda f,RT,T,dT ve -dT deki Değişmeler Üzerine Etkileri. (Etkiler Kontrol Grubunun Yüzdesi Olarak Gösterilmiştir.)

	Hipoksi (20 dakika)					Reoksijenasyon (20 dakika)				
	f	RT	T	dT/dt	-dT/dt	f	RT	T	dT/dt	-dT/dt
CoQ ₁₀ grubunun kontrol grubuna göre % farkı ve		-95	66	200	200	4	-100	119,3	61	149,3
p değeri		>0,001	>0,001	>0,001	>0,001	NS	>0,001	>0,001	>0,001	>0,001

(Not: NS= Önemli değil)



Şekil 2. CoQ₁₀ (3,33x10⁻² g/l) un hipoksi (20 dak) ve reoksijenasyonda (20 dak), izole tavşan sağ atriumu spontan knotraktil parametrelerinde meydana gelen değişiklikler üzerine etkileri. Etkiler kontrol grubunun yüzdesi olarak ifade edilmiştir.



Şekil 3. Grafikte kontrol grubunda ve CoQ₁₀ grubunda 20 dak. hipoksi esnasındaki total CK salınımları ve 20 dak. reoksijenasyon esnasındaki total CK salınımları görülmektedir. (Kontrol grubu: 6 deney ortalaması + SH, CoQ₁₀ grubu 8 deney ortalaması + SH).

TARTIŞMA

Çalışmada Q₁₀'un, izole tavşan atriyumu spontan kontraktıl aktivitesini hipoksi ve reoksijenasyonda koruduğu gösterilmiştir.

Co²⁺ endojen bir bileşik olup, mitokondrinin iç membranlarında bolca bulunmaktadır. Mitokondride Co²⁺'un bir miktarının biyosentetik yolla sağlandığı bilinmektedir (1). Co²⁺ mitokondriyal respiratuvar zincirde çok önemli bir redoks elementi olup, NADH veya succinate'den cytochrome'a elektron transferleri yapmaktadır (1, 7, 9). Yani mitokondrinin, dolayısıyla kalbin fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmelerinde, CoQ₁₀ un rolü çok önemlidir. Hipoksiye ve iskemiye maruz bırakılmış mitokondride CoQ₁₀ seviyesinin düştüğü, böylece kardiyak fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (10).

Kalb kası hücrelerinde hipoksi veya iskemi ile beraber kontraktıl aktivitede depresyon ortaya çıkmakta, dinlenme potansiyeli yükselmekte, kasılma kuvveti, kasılma ve gevşeme hızları düşmekte, hipoksi veya iskemi süresi uzadığında, kontraktıl aktivite ortadan kalkmaktadır. Hipoksi veya iskemi, pace-maker hücrelerinin spontan deşarj frekansını da düşürmektedir. Hipoksi veya iskemiyi başlatmasıyla miyokart-

taki yüksek enerjili fosfat rezervleri (adenosine triphosphate ve creatine phosphate) azalmaya başlamaktadır (11). İskeminin 15 dakikası içinde doku ATP seviyesi pre-iskemik değerinin %65'i kadar azalmakta (12), 40 dakikalık iskemide ise yüksek enerjili fosfat rezervleri hemen tamamen tükenmekte (13) ve doku irreversibl olarak harap olmaktadır, reperfüzyon ile düzelmemektedir. Hipoksi veya iskemi süresi belli limitleri aşmadıkça, (reoksijenasyon) veya reperfüzyon ile ATP seviyesi eski haline dönebilmektedir (4, 11, 12). Hipoksi ve iskemide ATP azalması, dolayısıyla kardiyak fonksiyonların bozulması, mitokondride ATP sentez mekanizmasının çalışmıyor olmasından dolayıdır ve bu mekanizmanın bu dönemde çalışmamasını belirleyen en önemli faktörlerden biri de hipoksiye bağlı CoQ₁₀ azalmasıdır. Hipoteze göre, ekzojen CoQ₁₀ doğrudan mitokondrinin iç membranlarına transfer olmakta (14), mitokondrideki respiratuvar zincirdeki çeşitli enzimatik süreçleri düzenleyerek, ATP sentezini kolaylaştırmaktadır (7).

Çalışmamızda bu hipotez, hipoksi ve reoksijenasyon esnasında, izole tavşan sağ atriyumuna CoQ₁₀ uygulanarak sulanmıştır. Kontrol grubunda hipoksi esnasında (pre-hipoksik değerlerin yüzdesi olarak) dinlenme geriliminin %178 arttığı, kasılma kuvvetinin %92, kasılma hızının %85, gevşeme hızının %84 azaldığı görülmüştür. Ekzojen 3,33x10⁻³ g/1 CoQ₁₀ uygulanmış grupta ise dinlenme gerilimindeki artma, kontrol grubundaki artmaya göre %95 daha azdır. T, dT ve -dT'deki azalmaları ise kontrol

grubuna göre sırasıyla %66, %200 ve %200 daha azdır.

Reoksijenasyonda ise CoQ₁₀ grubunda, dinlenme gerilimi, kasılma kuvveti, kasılma ve gevşeme hızlarındaki düzeltilmeler kontrol grubuna göre sırasıyla %100; %119,3; %61 ve %149,3 artmıştır. Bu grubun kontrol grubundan tek farkı, bu gruba ekzojen CoQ₁₀ uygulanmış olmasıdır. Çalışmamızda, CoQ₁₀'un özellikle reoksijenasyon esnasında CK salınımını %40,6 (p < 0,01) azalttığı görülmüştür.

Hipoksi (veya iskemi) ve reoksijenasyonda (veya reperfüzyonda) hücre harabiyetinin özellikle reoksijenasyon esnasında olduğu ileri sürülmekte ve bundan büyük ölçüde, reoksijenasyon esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır (15, 16). Serbest oksijen radikalleri son derece reaktif türler olup, hücre ve organellerin membranlarında lipid peroksidasyonuna ve hücre harabiyetine yol açmaktadır (17,18). MeSiors ve Tappel (19), CoQ₁₀'un antioksidan özelliğe sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu araştırmacılar CoQ₁₀'un mitokondriyi, alpha-tocopherol gibi, hipoksi veya iskemiden sonraki reoksijenasyon veya reperfüzyonda hücreye moleküler oksijenin girmesiyle ortaya çıkan serbest

radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonuna karşı koruduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamız her ne kadar CoQ₁₀'un i/ole tavşan sağ atriumuna etki mekanizmasını incelemeye yönelik değilse de, bulgularımız, ekzojen CoQ₁₀'un mitokondriye doğrudan girerek, mitokondride hipoksinin yol açtığı CoQ₁₀ eksikliğini önemli ölçüde gidererek, mitokondrinin fizyolojik fonksiyonlarını yerine getirmesine katkıda bulunduğu hipotezini desteklemektedir.

Ekzojen CoQ₁₀ büyük olasılıkla hipoksi esnasında intramitokondrial CoQ₁₀ açığını kapatarak ve ATP resentez mekanizmasının işlemesine önemli katkıda bulunarak, i/ole tavşan atriumu kontraktil aktivitesini korumuş olabilir. Reokijenasyon esnasında ise etkisini büyük ölçüde, serbest oksijen radikallerinin hücre ve organel membranlarında başlatacağı lipid peroksidasyonunu, mitokondri membranında, antioksidan özelliğinden dolayı inhi beederek, dolayısıyla mitokondrinin fonksiyonel ve morfolojik bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunarak gösteriyor olabilir. Böylece kontraktil aktivite korunmakta, harabiyet (dolayısıyla CK salınımı) azalmakta oluyor olabilir.

KAYNAKLAR

1. Arita M, Kiyosue T, Imanushi S, Aomine M: Electrophysiological and inotropic effects of coenzyme Q₁₀ on guinea pig ventricular muscle dipolarized by potassium under hypoxia. Jpn Heart J 23: 961-974, 1982.
2. Rouslin W, Millard RW, Canine myocardial ischemia: Defect in mitochondrial electron transfer complex I. J Moll Cell Cardiol 12: 693-699, 1980.
3. Rauslin W, Raganathan S: Impaired function of mitochondrial electron transfer complex I in canine myocardial ischemia. Loss of flavin mononucleotide. J Moll Cell Cardiol 15: 537-543, 1983.
4. Ohhara H, Kanaide H, Yoshimura R, Okada M, Nakamura M: A protective effect of coenzyme Q₁₀ on ischemia and reperfusion of the isolated perfused rat heart. J Moll Cell Cardiol 13: 65-74, 1981.
5. Faruta T, Kodama I, Kondo N, Toyama J, Yamada K: A protective effect of coenzyme Q₁₀ on isolated rabbit ventricular muscle under "hypoxic conditions. J Cardiovas Pharmacol 4: 1062-1069, 1982.
6. Nakamura Y, Takahashi M, Hayashi J, Mori H, Ogawa S, Tahabe Y, Hara K: Protection of ischemic myocardium with coenzyme Q₁₀. Cardiovasc Res 16: 132-140, 1982.
7. Yoshikawa Y, Kano T, Hifuchi M, Nishi K: Effects of coenzyme Q₁₀ on recovery of hypoxia-induced changes in ATP and creatine phosphate contents of sinoatrial nodal cells of the rabbit's heart after reoxygenation. Arch Int Pharmacodyn 287: 96-108, 1987.
8. Linn BO, Page AC Jr, Wong EL, Gale PH, Shunk CH, Kölkers K: Coenzyme Q. VII. Isolation and distribution of coenzyme Q₁₀ in animal tissues. J Am Chem Soc 81: 4007-4013, 1959.
9. Sezirawo T, Oku J, Iizuka M, Ohya T, Ohtani Y, Sugiura S, Murakami T, Sugimoto T: Beneficial effect of CoQ₁₀ on impaired left ventricular performance in streptozotocin diabetic rats. Jpn Heart J 29: 233-242, 1987.
10. Bohler JB, Farley THM, Schollier J, Kölkers K: Deficiency of coenzyme Q₁₀ in the rabbit. Int J Vitam Nutrit Res 39: 281-288, 1969.
11. Nayler WG, Daly MJ: Calcium and the Injured Cardiac Myocyte. In: Sperelakis N ed. Physiology and pathophysiology of the heart. Boston: Martinus Nijhoff Publishing 477-492, 1984.
12. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. J Physiol 92:187-214, 1978.
13. Jennings RB, Reiner KA, Hill ML, Mayer SE: Total ischemia in dog hearts in vivo. Comparison of high energy phosphate production, utilization and depletion, and of adenine nucleotide catabolism in total ischemia in vivo vs. severe ischemia in vivo. Circ Res 49: 892-900, 1981.
14. Nakamura T, Sanma H, Himero M, Kato K: Transfer of exogenous coenzyme Q₁₀ to the inner membrane of heart mitochondria in rats. In Biomedical and Clinical Aspects of Coenzyme Q (II), ed. By Yamamura Y, Folkers K, Ito Y, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, New York, 3-14, 1980.
15. Mc Cord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury N Eng J Med 312: 159-163, 1985.
16. Guarnieri C, Flamingi F, Caldarella CM: Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of hypoxic heart. J Mol Cell Cardiol 12: 797-808, 1980.
17. Rao PS, Cohen MV, Mueller HS: Production of free radicals and lipid peroxidas in early experimental myocardial ischemia. J Mol Cell Cardiol 15: 713-716, 1983.
18. Meerson FZ, Kagan VE, Kozlov YP, Belleina LM, Arkhipenko Y V: The role of lipid peroxidation in pathogenesis of ischemic damage, and antioxidant protection of the heart. Basic Res Cardiol 77:465-485, 1982.
19. Mellors A, Tappel LA: The inhibition of mitochondrial peroxidation by Ubiquinone and Ubiquinol. J Biol Chem 241: 4353-4356, 1966.

Teşekkür: **Çalışmadaki CK tayinlerini, Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarında yapmış olan Sayın Tülay YİĞİTOĞLU ve Mehmet İNANÇ'a teşekkür ederiz.**