

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İN VİVO SIÇAN KALBİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINDA ROSUVASTATİN'İN
KORUYUCU ETKİSİNİN İSKEMİK ÖNKOŞULLAMA İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. EMRE UYAR

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. İLKER KELLE**

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR 2012

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİVO SIÇAN KALBİNDE OLUŞTURULAN İSKEMİ
REPERFÜZYON HASARINDA ROSUVASTATİN'İN
KORUYUCU ETKİSİNİN İSKEMİK ÖNKOŞULLAMA İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. EMRE UYAR

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. İLKER KELLE**

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından
11 TF- 18 nolu Yüksek Lisans proje numarası ile desteklenmiştir.**

DİYARBAKIR 2012

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

“İn Vivo Sıçan Kalbinde Oluşturulan İskemi Reperfüzyon Hasarında Rosuvastatin’in Koruyucu Etkisinin İskemik Önkoşullama ile Karşılaştırılması” isimli Yüksek Lisans tezi 07.06.2012 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. İlker Kelle

Tezi Teslim Eden: Ecz. Emre Uyar

Jüri Üyesinin

Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi-Fakültesi
Başkan	: Prof. Dr. Meral ERDİNÇ	D.Ü. Tıp Fakültesi
Üye	: Yrd. Doç Dr. İlker KELLE	D.Ü. Tıp Fakültesi
Üye	: Prof. Dr. Levent ERDİNÇ	D.Ü. Tıp Fakültesi
Üye	: Yrd. Doç. Dr. Hasan AKKOÇ	D.Ü. Tıp Fakültesi
Üye	: Doç. Dr. Osman EVLİYAOĞLU	D.Ü. Tıp Fakültesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

...../...../2012

Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

En zor zamanlarda bile hep yanımda olan Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. İlker KELLE'ye,

Bilgi ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın hocam Prof. Dr. Meral ERDİNÇ' e,

Gerek deneyler esnasında, gerek tez yazımı ve değerlendirilmesi aőamasında hep destek olan, Sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Hasan AKKOÇ' a,

Sayın hocam Prof. Dr. Osman GÖKALP'e ve Yrd. Doç. Dr. Aőkın HEKİMOğLU'na sonsuz teőkükürlerimi sunarım.

Ecz. Emre Uyar

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

1. Ön Sayfalar	Sayfa
1.1. Kapak	
1.2. İç Kapak	
1.3. Onay Sayfası.....	III
1.4. Teşekkür Sayfası.....	IV
1.5. İçindekiler Dizini.....	V
1.6. Şekiller Dizini.....	VII
1.7. Tablolar Dizini.....	VIII
1.8. Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	IX
2. Özet Sayfaları	
Türkçe Özet.....	XI
İngilizce Özet.....	XIII
3. Tez Metni	
3.1. Giriş ve Amaç	1
3.2. Genel Bilgiler.....	3
3.2.1. İskemi	3
3.2.2. Reperfüzyon.....	4
3.2.3. Serbest Oksijen Radikalleri.....	5
3.2.4. İR hasarına sebep olan mekanizmalar.....	7
3.2.4.1. Ksantin Oksidaz Yolu.....	7
3.2.4.2. Polimorf Nüveli Lokositlerin(PMNL) Aktivasyonu	7
3.2.4.3. Endotelial Faktörler.....	9
3.2.4.3.1. Araşidonik Asit Metabolitleri.....	9
3.2.4.3.2. Nitrik Oksit.....	10
3.2.4.3.3. Endotelin	10
3.2.4.4. Trombosit Aktive edici Faktör(PAF).....	11
3.2.4.5. Komplemanlar.....	11
3.2.4.6. Sitokinler.....	12
3.2.4.7. Prostaglandinler.....	12

3.2.5. Antioksidanlar	12
3.2.5.1. Endojen Antioksidanlar	13
3.2.5.1.1. Enzim Olan Antioksidanlar	13
3.2.5.1.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar	14
3.2.5.2. Ekzojen Antioksidanlar.....	15
3.2.5.2.1. Vitamin Ekzojen Antioksidanlar	15
3.2.5.2.2. İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar	16
3.2.6. İskemik Ön Koşulama	17
3.2.7. Farmakolojik Ön Koşulama	18
3.2.8. Statinler	19
3.2.8.1. Statinlerin Etki Mekanizması	19
3.2.8.2. Rosuvastatin	22
3.3. Gereç ve Yöntem.....	24
3.3.1. Gereç.....	24
3.3.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	24
3.3.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları.....	24
3.3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	24
3.3.2. Yöntem.....	25
3.3.2.1. Cerrahi Yöntem.....	25
3.3.2.2. Nekroz Alanı Tayini.....	27
3.3.2.3. Biyokimyasal Değerlendirme	28
3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	28
3.4. Bulgular.....	29
3.5. Tartışma.....	32
3.6. Sonuç ve Öneriler.....	35
3.7. Kaynaklar.....	36
3.8. Özgeçmiş.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil.1. Statinlerin Etki Mekanizması.....	20
Şekil.2. Rosuvastatin.....	22
Şekil.3. Cerrahi deney protokolü.....	26
Şekil.4. Hacim metoduyla nekroz alanı hesaplama yöntemi.....	28

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo .1. Kan basıncı verileri	29
Tablo .2. Kalp Atım Sayıları	30
Tablo.3. Plazma CK-MB düzeyleri	30
Tablo.4. Grupların nekroz alanı yüzdeleri.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

İR	: İskemi reperfüzyon
İÖK	: İskemik önkoşulama
FÖK	: Farmkolojik önkoşullama
ATP	: Adenozin trifosfat
ADP	: Adenozin difosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
KDH	: Ksantin dehidrojenaz
KO	: Ksantin oksidaz
NAD ⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
PMNL	: Polimorf nüveli lökositler
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
KAT	: Katalaz
MDA	: Malondialdehit
PSGL-1	: P-selektin glikoprotein-1
ICAM-1	: İntraselüler adhezyon molekülü 1
VCAM-1	: Vasküler hücre adhezyon molekülü
PECAM-1	: Trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
MPO	: Miyeloperoksidaz
ET	: Endotelin
NO	: Nitrik oksit
NO ₃ ⁻	: Nitrat
TNF- α	: Tümör nekrozu faktörü
PGI ₂	: Prostaglandin
TxA ₂	: Tromboxan A ₂
LB ₄	: Lökotrien B ₄
-SH	: Sülfidril iyonu

PK C	: Protein kinaz C
Ach	: Asetilkolin
AT-2	: Anjiyotensin-2
DAG	: Diaçilgliserol
HMG-Koa redüktaz	: 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA redüktaz
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
HOCl	: Hipoklorik asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	: Ribo Nükleik Asit
i.v	: intravenöz
O_2^-	: Süperoksit anyon radikali
$OH\cdot$: Hidroksil radikali
Fe^{+2}	: demir iyonu
Fe^{+3}	: ferröz
Na^+	: Sodyum iyonu
Ca^{+2}	: Kalsiyum iyonu
cGMP	: siklik guanozin monofosfat
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GST	: Glutatyon S-transferaz
IP_3	: İnozitol trifosfat
TTC	: 2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride
IC50	: İnhibitör konsantrasyon 50
MI	: Miyokart enfarktüsü

ÖZET

İskemi sonrası reperfüzyonun yol açtığı ağır oksidatif stres ciddi işlevsel ve yapısal hasara yol açmaktadır. Bu hasardan başlıca serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır. Son yıllarda farklı organlarda yapılan çalışmalarda reperfüzyon kaynaklı hasara karşı iskemik önkoşullama gibi yöntemlerin yanı sıra birçok antioksidan maddenin koruyucu etkileri gösterilmiştir.

Statin bileşikleri arasında yer alan rosuvastatinin pleiotropik etkileri ile reperfüzyon döneminde izlenen oksidatif strese karşı antioksidan ve antienflamatuar etkinliğiyle kardiyak hasarı azaltmada yararlı bulunmuştur.

Bu çalışmada sol koroner arter ligasyonu ile miyokard iskemisi oluşturulan kalplerde, rosuvastatin ile gerçekleştirilen farmakolojik önkoşullamanın koruyucu etkisi, iskemik önkoşullama ile karşılaştırıldı. Bu amaçla, kullanılan erkek wistar albino sıçanlar; Sham opere grubu, İskemi Reperfüzyon (İR) grubu (30 dk iskemi, 120 dk reperfüzyon), İskemik Önkoşullama (İÖK) grubu (3 siklus halinde 5 dk. iskemiyi takiben 5 dk. Reperfüzyon) ve Farmakolojik Önkoşullama (FÖK) grubu (10 mg/kg rosuvastatin, iv infüzyon şeklinde) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda stabilizasyonun 10. dakikasında, iskeminin sonunda, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında kreatin kinaz-miyokard bandı (CK-MB) düzeyleri ölçümü için kan örneği alındı ve alınan miktar kadar vücut sıcaklığına getirilmiş serum fizyolojik verildi. Tüm protokol boyunca ratlarda stabilizasyonun 10. dakikasında, iskeminin sonunda, Reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında 3 er tekrar şeklinde arteriyel tansiyon ve nabız ölçümü yapıldı. Deney protokolünün sonunda nekroz alanı tayini için kalplere evans mavisi ve 2,3,5-Trifeniltetrazolyum klorür (TTC) boyası ile muamele edildi.

Deneyler sonucunda, iskemi reperfüzyon grubuna göre CK-MB düzeylerinde iskemi sonunda, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında anlamlı şekilde düşüş izlendi ($p<0.05$). Ayrıca, iskemi sonunda farmakolojik önkoşullama grubundaki CK-MB düzeyindeki azalmanın iskemik önkoşullama grubuna göre anlamlı şekilde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Nekroz alanlarındaki değişimler açısından yapılan karşılaştırmada, iskemik önkoşullama grubunda, gerek ağırlık ve gerekse hacim açısından iskemi reperfüzyon grubuna göre düşük değerler izlenirken

($p<0.01$), farmakolojik önkoşullama grubunda nekroz alanı boyutlarının en düşük değerleri aldığı gözlemlendi ($p<0.01$).

Sonuç olarak, rosuvastatin ile yapılan farmakolojik önkoşullamanın, iskemi reperfüzyon hasarına karşı, iskemik önkoşullamadan daha etkili ve koruyucu olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: İskemi Reperfüzyon Hasarı, İskemik Önkoşullama, Farmakolojik Önkoşullama, Rosuvastatin, Oksidatif stres, Antioksidan etkiler

ABSTRACT

Oxidative stress due to reperfusion after ischemia causes severe functional and structural damage. Free oxygen radicals are responsible for this damage. Besides techniques such as ischemic preconditioning the protective effects of many antioxidant substances has been shown in many of the lately carried out studies.

Rosuvastatin -one of the statin compounds- by its pleiotropic effects, found useful in decreasing cardiac damage by antioxidant and anti-inflammatory effects watched in reperfusion stage.

In this study, protective effect of pharmacologic preconditioning with rosuvastatin compared with ischemic preconditioning on hearts exposed myocardial ischemia, by occlusion of left coronary artery. Male wistar albino rats used in this study split into four groups; Sham operated group, Ischemia Reperfusion group (30 min ischemia, 120 min reperfusion), Ischemic Preconditioning group (5 min ischemia followed by 5 min reperfusion; 3 sets) and Pharmacologic Preconditioning (10 mg/kg rosuvastatin, IV infusion). Blood samples gathered from all groups on the 10th min of stabilisation and are tested for creatine kinase-myocardial band (CK-MB) values and blood taken replaced with same amount of serum physiologic in body temperature. During all protocol, tension arterial and heart beat count tested three times on 10th min of stabilization, on 60th, 120th mins of reperfusion protocol. At the end of the experiment all hearts are stained with Evans blue and 2,3,5-Triphenyltetrazolium chloride (TTC) stain to determine the necrosis field.

At the end of the experiments, CK-MB values showed a significant decrease in at the end of the ischemia and 60th 120th mins ($p < 0.05$) of reperfusion. Furthermore, decrease in CK-MB levels in pharmacologic preconditioning group compared to ischemic preconditioning groups was significant ($p < 0.05$). Comparison done for change in necrosis field, ischemic preconditioning group showed lower

values for both mass and volume ($p < 0.01$) compared to ischemia reperfusion group. Necrosis area was smallest in pharmacologic preconditioning group ($p < 0.01$).

As a result pharmacologic preconditioning with rosuvastatin is more protective and effective compared to ischemic preconditioning against ischemia reperfusion injury.

Keywords : Ischemia reperfusion injury, Ischemic preconditioning, Pharmacologic Preconditioning, Rosuvastatin, Oxidative stress, Antioxidant effects

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemi, bir dokuyu besleyen damarların; pıhtı, emboli veya diğer bir fiziksel etkene bağlı olarak tıkanması sonucu, bu dokunun kanlanmasının ve oksijenlenmesinin bozulması şeklinde tanımlanır. Reperfüzyon ise, yine aynı nedenlerle tıkanmış olan damarlardaki tıkanıklığın giderilmesi ile açılması ve dokunun kanlanmaya başlaması durumudur. İskeminin derecesi ve süresine bağlı olarak hücre hasarından doku nekrozuna kadar değişebilen bir dizi hasar gelişebilir. Aynı zamanda, reperfüzyonun yaratacağı yoğun oksidatif stres sonucunda iskemide görüldenden çok daha ağır işlevsel ve yapısal hasarlar ortaya çıkabilir. Reperfüzyonda izlenen oksidatif stres kaynaklı hasarda serbest radikaller başlıca rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada serbest radikallerin yol açtığı hücre hasarının azaltılmasında iskemik önkoşullama, farmakolojik önkoşullama gibi hücreyi daha ciddi iskemik ataklara karşı hazırlayıcı deneysel yöntemlerin yanı sıra vücuttaki koruyucu etkili endojen antioksidan sistemler ve tedavide ekzojen antioksidanlar da kullanılmıştır.

Oluşan iskemi reperfüzyon hasarına karşı kullanılan pek çok antioksidan ajan arasında HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan antilipidemik rosuvastatin de yer almaktadır. Rosuvastatin'in, reperfüzyon döneminde izlenen yoğun oksidatif strese karşı pleiotropik etkileri arasında sayılan antioksidan ve antienflamatuar etkinliğiyle koruyucu değerinin bulunduğu gösterilmiştir.

Birçok çalışmada, kalp, karaciğer ve bağırsak gibi organlarda oluşturulan deneysel iskemi reperfüzyon hasarında statin bileşiklerinin ve bilhassa rosuvastatinin koruyucu etkisi biyokimyasal, histolojik incelemeler ve nekroz alanı tayini ile gösterilmiştir.

Çalışmamızda ratlarda sol koroner arter ligasyonu ile oluşturulan in vivo iskemi reperfüzyon hasarının kardiyak parametreler, enzim düzeyleri ve nekroz alanı üzerine olan olumsuz etkilerini önlemeye yönelik iskemik önkoşullama ve farmakolojik önkoşullama protokolleri uygulanmış ve anılan yöntemlerin koruyucu etkinliği tek başlarına ve kendi aralarında mukayese edilmek suretiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla in vivo kardiyak iskemi oluşturulan ratlarda hemodinami kalp atım sayısı ve kan basıncı değerleri ile CK-MB enzim düzeylerindeki değişiklikler araştırılacak ve nekroz alanı ölçümleri yapılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. İSKEMİ

İskemi, bir dokuyu besleyen damarların; pıhtı, emboli veya diğer bir fiziksel etkene bağlı olarak tıkanması sonucu, bu dokunun kanlanması ve oksijenlenmesinin bozulması olarak tanımlanır. Dokuya giden kan akımı bozulduğunda iskeminin süresine bağlı olarak hücre hasardan, hücre nekrozuna kadar varabilen bir dizi hasar meydana gelir. Hücrenin normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için oksijene ihtiyaç vardır. İskemi sonucunda doku hipoksida kalır ve hipoksik doku hasarı ortaya çıkar. Normal hücre fonksiyonu için gerekli olan yüksek enerjili fosfat bileşikler aerobik metabolizma ile sağlanır. İskemi durumunda doku oksijenden yoksun olduğundan anaerobik mekanizma devreye girer, bu da laktik asit ve diğer toksik metabolitlerin oluşumuna yol açar. Oluşan asidoz nedeniyle normal enzim kinetiği değişir ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yapımı azalır ve hücre homeostazı için gerekli olan enerjiden yoksun kalır (1-5).

Kısa iskemik ataklar miyositler tarafından tolere edilirler, belirgin bir hasar oluşmaz. Örneğin, köpeklerde 15 dk'ya kadar olan total proksimal koroner tıkanmalar, reversibl hasara yol açar. 15 dk'dan fazla süren iskemik durumlar irreversibldır. Kısa iskemik periyotlarda kalp kasında, kontraktıl fonksiyonda bozulmalar (stunning) gözlenebildiği gibi uzamış iskemik periyotlarda ise nekroza kadar giden hasar oluşur (6).

İskemi durumunda hücrede bazı metabolik ve yapısal değişiklikler oluşur. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ve dolayısıyla oksijenlenmesinin bozulması ile hücre oksidatif fosforilasyon azalır ve adozin trifosfat (ATP) ve foskokreatin gibi yüksek enerjili fosfat bağlarının yapımı azalır (7).

Hücre içi enerji depolarının boşalması sonucunda hücre zarında bulunan Na-K ATPaz pompası inhibe olur ve hücre içindeki sodyum (Na^+) ve kalsiyum (Ca^{+2}) iyon konsantrasyonlarında artış meydana gelir. Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artışı sitotoksositeye neden olur (8,9).

İskemi durumunda hücre içi iyon konsantrasyonlarının değişimi ile proinflatuar sitokinlerin, lökosit adhesyon moleküllerinin yapımında artış, antioksidan enzimlerin yapımında ise azalma meydana gelir ve bu durum hücreyi reperfüzyon döneminde oluşacak olan hasara karşı daha da hassas ve dayanıksız duruma getirir. İskemi periyodunda adenosin trifosfat (ATP) üretimi durduğu halde, tüketimi devam ettiği için ATP'den adenosin difosfat (ADP), adenosin monofosfat (AMP) ve son olarak ta adenosin oluşur. Adenosin hücre dışına difüze olarak hızlı bir şekilde inozin ve hipoksantine parçalanır. Fosfokreatin ve ATP gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin tükenmesi, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenaz (KDH)'ın ksantin oksidaz (KO)'a dönüşüme neden olur. Normal şartlarda hipoksantin, KDH ın katalizörlüğünde ksantin ve ürik asite metabolize olmaktadır. İskemiye izleyen reperfüzyon döneminde ise bu reaksiyon, iskemi döneminde KDH'tan oluşan KO katalizörlüğünde gerçekleşir. Reaksiyon ürünleri ksantin ve oksijendir; elektron alıcı NAD^+ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) yerine oksijendir. Ksantin de oksijen ve su ile reaksiyona girerek hidrojen peroksit (H_2O_2) adlı serbest oksijen radikalinin oluşumuna neden olur (9).

2. 2. REPERFÜZYON

Reperfüzyon; pıhtı, emboli veya diğer bir fiziksel etken nedeni ile tıkanmış olan damarların bu fiziksel etkenin ortadan kalkması sonucunda, oksijenlenmesi bozulmuş olan dokuların tekrar kanlanmaya başlaması aynı zamanda da yoğun oksidatif strese maruz kalması anlamına gelmektedir. Reperfüzyonun, iskemik dokuda enerji ihtiyacının giderilmesi ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılması gibi olumlu etkileri vardır ve iskemik hasarın düzeltilmesi için gerekli bir süreçtir. Fakat oksijenlenmiş kanın iskemi durumundaki dokuya dönüşü iskemi durumunda oluşan hasara göre çok daha ciddi hasarlara neden olan bir dizi reaksiyona sebep olur ve bu duruma reperfüzyon hasarı denir (1,10,11)

Reperfüzyon hasarı, tromboliz, anjiyoplasti ve koroner bypass ameliyatları gibi kan akımını yeniden sağlamak ve kalp hasarını asgari düzeye indirmek için

kullanılan teknikler sonucu oluşabilen klinik bir tablodur. İskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması durumunda, özellikle dokuya gelip yerleşen polimorf nüveli lökositler (PMNL) tarafından salınan serbest oksijen radikalleri (SOR) dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar (4,5).

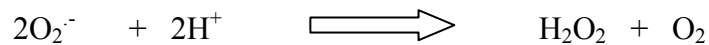
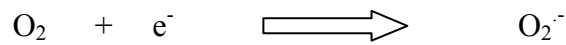
Reperfüzyon hasarı serbest oksijen radikalleri, endotelial faktörler ve nötrofillerin eşlik ettiği karmaşık bir mekanizmayla gerçekleşir. Hasarı asıl tetikleyen olayın endotel hücrelerindeki zedelenme olduğu düşünülmektedir (12,13).

Reperfüzyon hasarı ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili olan çeşitli endojen ve ekzojen maddeler ve biyokimyasal reaksiyonlar tanımlanmıştır. Bunların sonucunda iskemi reperfüzyon (İR) hasarının, reperfüzyon kısmının mediatörleri olan serbest oksijen radikalleri açığa çıkar (14).

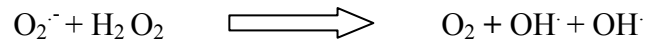
2.3. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikaller, son yörüngelerinde eşlenmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Elektronlar genellikle atom veya molekülde eşlenik bir şekilde bulunurlar, bu yüzden molekül stabildir ve reaktif değildir. Fakat moleküle bir elektron eklenmesi veya molekülün bir elektron kaybetmesi molekülü reaktif hale getirir. Serbest radikaller kararsız bir haldedirler. Başka bir moleküle etkileşime girerek, son yörüngelerindeki eşlenmemiş elektronu eşleme ve kararlı duruma gelme eğilimindedirler. Böylece bu moleküller herhangi bir molekül ile etkileşime girerek, elektron alırlar veya verirler (14-17).

Süperoksit radikali (O_2^-), oksijen molekülüne bir elektron ilavesi sonucunda meydana gelir ve serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan aktiviteye sahip bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) vasıtasıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) 'ye indirgenir. Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermez, bu yüzden de tek başına radikal değildir (18).



Hidrojen peroksit, katalaz (KAT) ya da glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri vasıtasıyla nontoksik ürünlere dönüşürken, ferröz demir (Fe^{+2}) gibi geçiş metallere varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonuyla toksik bir radikal olan hidroksil ($OH\cdot$) radikale dönüşür. Hidroksil radikali oldukça reaktif ve toksik bir radikaldir, karşılaştığı moleküllerle çok kısa bir süre içerisinde reaksiyona girer. hidroksil radikali moleküler yapısı ve elektronegativitesi sebebi ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküller ile reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara sebep olur (19).



Serbest oksijen radikallerinin iskemi reperfüzyon hasarındaki rolleri şunlardır;

Lipit Peroksidasyonu:

Serbest oksijen radikallerinin hücrede neden olduğu en ciddi hasar lipit peroksidasyonudur. Çoklu doymamış yağ asitlerinin, serbest radikaller ile oksidasyonuna lipit peroksidasyonu denir. Lipit peroksidasyonu biyolojik membranlarda akıcılığın kaybedilmesine, membran potansiyelinde azalmaya, hidrojen ve diğer iyonlar için geçirgenliğin artması sonucunda hücrenin hasara uğramasına ve içeriğinin açığa çıkmasına sebep olur. Lipit peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan malondialdehit (MDA) membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağ oluşturmalarına yol açar. Bu da, hücre yüzeyinin durumunu, iyon transportunu ve enzim aktivitesini etkiler (20,21).

Protein Oksidasyonu:

Serbest oksijen radikalleri ile oluşan protein oksidasyonunun kimyasal sonucu olarak; metiyonin, sülfoksite; histidin, oksihistidin veya asparajine; tirozin, ditirozine; sistein, disülfidlere dönüşür. Bu dönüşümler protein

bağlanma özelliklerinde ve enzimatik aktivitelerinde değişikliklere yol açarak hücrel fonksiyonlarda bozulmalara neden olur (20,21).

Deoksiribonükleik Asit(DNA):

Serbest oksijen radikalleri adenin ve piridin nükleotid moleküllerinin kararlı durumlarının sürdürülebilmesine engel olabilirler. SOR, DNA ile tepkimeye girerek mutajenik olan 8-Hidroksiguanin'in ortaya çıkmasına neden olurlar (22,23).

Kovalen Bağlanma:

Serbest oksijen radikalleri, aromatik aminler, polisiklik hidrokarbonlar ve nitrozaminler gibi ksenobiyotiklerin çeşitli biyomoleküllerle kovalen bağlanmasına neden olarak hücrel hasara neden olabilirler (23).

Kalsiyum:

Serbest oksijen radikalleri, kalsiyum ATPaz enzimlerinin önemli sülfidril gruplarını inaktive eder ve hücre fonksiyonlarına zarar verirler (24).

2.4. İR HASARINA SEBEP OLAN MEKANİZMALAR

2.4.1. Ksantin Oksidaz Yolu:

Postiskemik dönemde, iskemiye maruz kalan dokudaki serbest radikallerin en önemli kaynağı ksantin oksidaz enzimidir. Bu enzim 'dehidrojenaz' ve 'oksidaz' aktivitesine sahip iki formda bulunur. İskemi periyodunda ksantin dehidrojenaz enziminin kalsiyum aracılı bir proteaz katalizörlüğünde ksantin oksidaz enzimine dönüşmesi çeşitli dokularda farklı sürelerde meydana gelmektedir. Bağırsak dokusunda 10 saniyede, kalp kasında 8 dakikada, karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde 30 dakikada bu dönüşüm gerçekleşmektedir. Hipoksantin ve ksantin oksidasyonu sonucunda serbest radikaller meydana gelir (1,12,21).

2.4.2. Polimorf Nüveli Lökositlerin (PMNL) Aktivasyonu:

İskemi ve özellikle de reperfüzyon sırasında venül endoteline, artmış nötrofil adhezyonu meydana gelir (1).

Polimorf nüveli lökositler yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. PMNL'in iskemi reperfüzyon hasarındaki rolüne ilişkin çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür (25).

Bu mekanizmalar (25);

- Mikrovasküler oklüzyon
- SOR salınması
- Sitotoksik enzim salınması
- Vasküler permeabilite artışı
- Sitokin salınmasında artış

PMNL'in aktivasyonu ve göçleri endotel hücrelerinde ve lökositlerde bulunan adhezyon molekülleri vasıtasıyla olur. Bu adhezyon molekülleri selektinler olarak bilinir ve L, P, E selektin olmak üzere bilinen üç formu bulunmaktadır. İskemi reperfüzyon hasarı endoteldeki P-selektin salınımında bir artışa neden olur. Bu adhezyon molekülü, PMNL'deki, P-selektin glikoprotein-1 (PSGL-1) reseptörü ile etkileşerek lökosit endotel bağlantısını oluşturur. Lökosit beta2 integrinler (CD11a/CD18 ve CD11b/CD18) ile endoteldeki intraselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1) arasındaki etkileşim sonucunda, lökosit adhezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Ardından, trombosit-endotel hücresi adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile endotel hücre bağlantıları arasındaki etkileşim sonucunda lökosit transmigrasyonu gerçekleşir. Aktive olmuş lökositler damar dışına ulaştığında hasarlı bölgeye doğru göç etmeye başlarlar ve bu olaya kemotaksis adı verilir (26).

Aktive olmuş lökositler salıverdikleri maddelerle yol açtıkları hasara ek olarak, damarda oluşturdukları agregatlar ve aktif trombositlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmalara neden olurlar (11).

Dokuda, aktive olmuş lökositlerin başlattığı cevap şu mekanizmalar ile gerçekleşir(27) ;

- Araşidonik asit metabolitleri (prostoglandinler ve lökotrienler) sonucu fosfolipaz A2 aktive olur.
- Degranülasyon sonucu lizozomal enzimler salınır.
- SOR üretimi gerçekleşir.

Bu ürünler endotel hasarı ve doku zedelenmesinin güçlü araçlarıdır ve başlangıçtaki inflamatuvar uyarının etkisini güçlendirirler. Görevlerini tamamlayan lökositler apoptotik mekanizma ile ölürlere ve makrofajlar aracılığı ile lenfatik dolaşım yoluyla ortamdan uzaklaştırılırlar (11,27)

İskemi-reperfüzyon hasarının önemli mediatörlerinden biri olan lökositler azurofilik granüllerinde oksidan etkili Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz enzimlerini içerirler. İskeminin hemen sonrasında reperfüzyonun başlangıcı ile dokuya hücum eden oksijenin büyük bir kısmı süperoksit iyonlarına oksitlenir. Güçlü bir oksidan olan süperoksit, çoğu zaman spontan dismutasyonla reaktif olmayan hidrojen peroksit'e dönüşür. Hidrojen peroksit de klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla güçlü bir oksidan olan ve birçok moleküle rahatlıkla reaksiyona girebilen hipoklorik aside indirgenir (28).

2.4.3. Endotelial Faktörler:

İR hasarında endotel hücrelerinin önemli bir yeri vardır. Oksidatif stres endotel hücrelerinde aktivasyona ve hücresel işlevlerinin bozulmasına sebep olmaktadır. Endotel hücreleri hem serbest oksijen radikallerinin hedefi, hem de serbest oksijen radikali üretim kaynağıdır (29).

2.4.3.1. Araşidonik Asit Metabolitleri:

Prostasiklin (PGI₂)

Endotel hücrelerinden salınan ilk vazodilatör madde olan PGI₂, trombosit agregasyonunu önleyen güçlü bir vazodilatördür (11).

Tromboksan A2(TxA2)

Siklooksijenaz aracılığıyla araşidonik asitten üretilen TxA2, trombositlerin agregasyonuna katkıda bulunur ve vazokonstrüktör etkilidir. TxA2 iskemi reperfüzyon hasarında damar endotelinde nötrofil adhezyonunu önemli ölçüde artırır (11).

Lökotrien B4 (LB4)

Lökotrienler lipooksijenaz yoluyla oluşan, endotel fonksiyonunun bozulmasında önemli rol oynayan araşidonik asit metabolitleridir. Nötrofil yüzeyinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanan LB4, adhezyon moleküllerinin aktivasyonuna, endotel hücrelerine yapışmaya, serbest oksijen radikallerinin ve proteazların üretimine neden olur (11).

2.4.3.2. Nitrik Oksit:

Serbest radikal olarak aktivitesi düşük olan Nitrik Oksit (NO), metal içeren bileşikler ve radikaller ile hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipid radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan özellik kazandırır. Normal miktardaki NO, oksihemoglobin aracılığıyla nitrate (NO_3^-) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, NO'yu ortamdaki temizleyen bir enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişimim artar, oksidasyonu hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu maddeler NO'nun pleiotropik etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna ve nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına sebep olabilirler (30).

2.4.3.3. Endotelin:

Endotelde mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan Endotelin (ET) ve NO üretilir. NO, arterlerde ET'in vazokonstrüktör etkisini dengeleyici, vazodilatör görev görmekte iken venlerde bunun tersi olarak

vazokonstrüktör etkinliktedir. İskemi reperfüzyon hasarında ET/NO dengesi ET lehine bozulur. Sonuç olarak arterlerde vazokonstrüksiyon, venlerde ise vazodilatasyon meydana gelir (29,31).

2.4.4. Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF):

Endotel hücreleri tarafından membran fosfolipitlerinden, fosfolipaz A2 nin etkisiyle üretilen PAF pek çok inflamatuvar reaksiyonda etkinlik gösterir (1,11,32)

PAF trombositlerin şekillerinin değişikliğine, agregasyonuna ve granül içeriğinin salınmasına yol açan kuvvetli bir maddedir. Tümör nekrozu faktörü α (TNF α) üretimininde önemli rolü olan PAF, dokuların reperfüzyonu sonucunda lökositlerin aktive olmasına, adhezyon moleküllerinde ve vasküler permeabilitede artışa sebep olur. Reperfüzyon sonucunda meydana gelen kemotaksisin düzenleyicilerinden biri olduğu düşünülmektedir (1,2,33).

2.4.5. Komplemanlar:

İR hasarı ile kompleman sistemi arasındaki bağlantının açık olarak ortaya konulamamasına rağmen İR hasarı durumunda kompleman sisteminin aktive olduğu bilinmektedir. Kompleman sisteminin aktive olması sonucunda proinflamatuvar maddeler olan C3a, C5a gibi anaflatoksinler oluşur ve bu maddeler lökositleri aktive eder ve kemotaksisi uyarırlar. C5a, bununla birlikte interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), TNF α üretimini artırarak inflamatuvar yanıtı güçlendirir (34).

Kompleman sistemi tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır (34);

- İntraselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)
- Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)
- E-selektin
- P-selektin

2.4.6. Sitokinler:

İR sonrasında dolaşımında, C5a ile üretimi artan IL-1, IL-6, TNF α gibi sitokinler gözlenir. Bu maddeler inflamatuvar yanıtı artırır (1,2,34).

2.4.7. Prostaglandinler:

Prostaglandinler iskemi reperfüzyon hasarını önemli ölçüde azaltıp ve iskemik hasarın irreversible safhaya ilerlemesinin önlenmesine katkıda bulunmaktadır.

2.5. ANTİOKSİDANLAR

Organizma sürekli olarak serbest oksijen radikallerine maruz kalmasına rağmen, antioksidan savunma sistemleri aracılığıyla sağlanan dinamik denge ile zararlı etkilerin oluşumu engellenir. Fakat fizyolojik dengelerin değişmesi ve patolojik olayların gelişmesi ile birlikte bu denge oksidasyon lehinde bozulabilir ve bu durumda oksidatif hasarlar gelişir.

Antioksidan savunma sistemi 4 mekanizma ile etkisini gösterir:

- Süpürücü etki
- İnaktif şekle dönüştürücü etki
- Zincir kırıcı etki
- Onarıcı etki

Oluşan oksidanları inaktive etmek amacı ile kullanılan antioksidanlar, endojen ve ekzojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilirler (31).

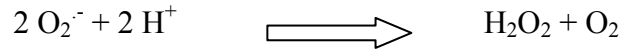
2.5.1. Endojen Antioksidanlar:

Endojen antioksidanlar enzim yapısında olan ve enzim yapısında olmayanlar olarak iki kısma ayrılırlar.

2.5.1.1. Enzim Olan Antioksidanlar:

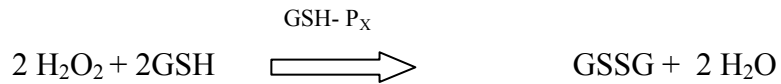
- Süperoksit Dismutaz :

SOD, süperoksit serbest radikalının, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlayan antioksidan enzimdir (37).



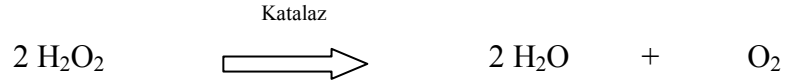
- Glutasyon peroksidaz(GSH-Px), Glutasyon S-Transferaz(GST):

Glutasyon hücre içinde bulunan ve hücreleri oksidasyona karşı koruyan en önemli antioksidan maddedir. Karaciğer başta olmak üzere birçok dokuda sentezlenir. Hemoglobinin oksitlenmesini ve methemoglobine dönüşmesini engeller, proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarını redükte ederek oksidasyona karşı korur, bu sayede fonksiyonel proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonu engeller. GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonunu ve aminoasitlerin membranlardan geçişini sağlar. GSH eritrositlerin, lökositlerin ve göz merceğinin de oksidasyona karşı korunmasına yardımcı olur (38).



- **Katalaz**

Katalaz özellikle peroksizomlarda bulunur ve H₂O₂ yi oksijen ve suya parçalar. Bu sayede H₂O₂ nin oksidasyon yapma potansiyelini engellemiş olur (37).



2.5.1.2. Enzim Olmayan Antioksidanlar:

- **Melatonin :**

Melatonin özellikle pineal bezde sentezlenen, ve salgılanması için karanlığa ihtiyaç duyulan, sıklıkla 'jetlag sendromunun' tedavisinde ekzojen olarak da alınabilen, endojen bir hormondur. Güçlü bir radikal süpürücü etkinliği olan melatonin, glutatyon peroksidaz enzimini aktive etme, süperoksit dismutaz enzim aktivitesini artırarak ve oksidatif stres durumundaki katalaz aktivitesindeki azalmayı engelleme gibi çeşitli dolaylı etkilere de sahiptir (40). Ayrıca kansere karşı koruyucu etkisinin olduğu ve immün sistemi desteklediği de gösterilmiştir (41).

- **Seruloplazmin :**

Ferröz demiri (Fe⁺²), ferrik demire (Fe⁺³) e yükseltgeyerek fenton reaksiyonu oluşmasını ve H₂O₂ den hidroksil radikali oluşumunu engeller (40).

- **Transferin ve Laktoferrin :**

Bu maddeler dolaşımdaki serbest demiri bağlar (40).

- **Ferritin :**

Ferritin dokulardaki serbest demiri bağlar (40).

- **Bilirubin ve sistein:**

Bilirubin ve sistein, süperoksit ve hidroksil radikali toplayıcısı olarak görev yapar (40).

- **Albümin :**
LOOH ve hipoklorik asit (HOCl) toplayıcısı olarak antioksidan etkinlik gösterir (40).
- **Glutasyon**
Oksidasyon redüksiyon olaylarındaki önemli rolü ve yüksek konsantrasyonu nedeniyle glutasyon en önemli antioksidanlardan biridir (40).

2.5.2. Ekzojen Antioksidanlar: Vitamin ekzojen antioksidanlar ve antioksidan etkinliği olan ilaçlar olarak ikiye ayrılırlar.

2.5.2.1. Vitamin Ekzojen Antioksidanlar:

- **Vitamin E (α -tokoferol)**
Vitamin E lipofilik yapıdaki güçlü bir antioksidandır. Hücre zarı fosfolipitlerinde bulunan poliansature yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyarak ilk savuma hattını oluşturur, süperoksit ve hidroksil radikallerini ve diğer radikalleri indirger, lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu zincir kırıcı etkisiyle sonlandırır (42).
- **β - karoten (Vitamin A prekürsörü)**
 β - karoten singlet oksijenini etkisizleştirmek suretiyle, süperoksit radikalini temizler. Hidroksil, alkoksil, peroksil radikalleri ile doğrudan etkileşerek antioksidan görev görür. Lipit peroksidasyon zincir reaksiyonunu önleyebilir (40).
- **Vitamin C (Askorbik asit)**
Hidrofilik özelliğe sahip en kuvvetli antioksidan askorbik asittir. Kolaylıkla dehidroaskorbik asite oksitlenebilir. Süperoksit radikali, hidroksil iyonu, singlet oksijen ile etkileşerek anılan oksidan maddeleri etkisizleştirir. Askorbik asit hem oksidan hem de

antioksidan olarak etki edebilir. Ferik demiri, ferröz demire dönüştürerek, hidrojen peroksitin Fenton reaksiyonuyla kuvvetli bir oksidan olan hidroksil(OH-) radikaline dönüşümüne sebep olabilmektedir (40).



2.5.2.2. İlaç Olarak Kullanılan Antioksidanlar:

- Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürinol, oksipürinol)
- Rekombinant süperoksit dismutaz
- NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, kalsiyum kanal blokörleri, lokal anestezikler)
- Trolox-C (Vitamin E analogu)
- Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (asetilsistein)
- Non enzimatik serbest radikal toplayanlar (albümin, mannitol)
- Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin)
- Nötrofil adhezyon inhibitörleri
- Barbitüratlar
- Demir şelatörleri
- Levosimendan
- Statin bileşikleri (Rosuvastatin)

2.6. İSKEMİK ÖN KOŞULLAMA

İskemik önkoşullama (İÖK, Preconditioning), iskemi sonrasında gelişebilecek doku, organ veya hücre hasarına karşı, bu yapıların iskemi öncesi kısa süreli iskemik periyotlara maruz kalması sonucu, daha uzun ve şiddetli iskemik ataklara karşı hazırlanması şeklinde tanımlanır. Miyokard infarktüsüne karşı kalbin endojen bir savunma mekanizması olan bu fenomen, ilk defa Murry ve arkadaşları tarafından 1986 yılında, köpek kalbinde yapılan deneysel bir çalışma ile ortaya konulmuştur (43,44).

İnfarktüs öncesi kısa süreli iskemik ataklara maruz kalan miyokard dokusunda daha az ATP ve fosfokreatin gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin kullanımı, daha düşük oranda laktik asit üretildiği ve infarkt alanında büyük oranda azalma olduğu görülmüş ve bu etkiler birçok hayvan deneyi (45-47) ve son zamanlarda insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalar ile gösterilmiştir (48).

İskemik önkoşullamanın derecesi, iskemik atağın hem zamanına hem de süresine bağlıdır (49,50). İÖK, iskemi sırasında oluşabilecek olan nekrozu azaltmakla beraber, aritmiler, reperfüzyon hasarı, sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna (stunning) karşı da koruyucu etki göstermektedir (51,52).

İskemik önkoşullamanın mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, ATP bağımlı potasyum kanallarının açılmasının, protein kinaz C (PK C) aktivasyonunun ve adenzin reseptörlerinin uyarılmasının iskemik önkoşullamada rol oynadığı düşünülmektedir (53,54)

İskemik önkoşulamada etkin rolü olan adenzin, Ach, katekolaminler, Ca^{+2} , AT-2, bradikinin, NO, ET, SOR ve opioidler gibi çok sayıda tetikleyiciler 1991 yılında ve daha sonraki yıllarda Downey ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar (55-58) ile tanımlanmıştır. Anılan maddeler, hücre zarındaki G proteini kenetli fosfolipazları uyarır (Fosfolipaz D ve C). Fosfolipazlar membran fosfolipitlerini yıkarak diaçilgliserole dönüştürür ve PKC'yi aktive eder. Aktive olan PKC, K-ATP kanallarını açarak, bölgesel kardioplejik etkili potasyumun hücre dışına çıkarak aksiyon potansiyel süresinin kısaltılmasını (59), böylece hücrenin kalsiyum yükünün azalmasını sağlar. Hücrenin, oksijen ve enerji

ihtiyacı, dolayısıyla da oksijen ve yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin kullanımı azalır, sonuç olarak ta hücrenin canlılığının devamı sağlanmış olur (54).

İÖK, hücre metabolizmasını düzenleyip hücre canlılığını korumakla beraber, K-ATP kanallarının açılmasını sağlayarak, PKC-epsilon izoformunu aktive etmek suretiyle hücre apoptozisini de engellemektedir (60).

2.7. FARMAKOLOJİK ÖN KOŞULLAMA

Farmakolojik önkoşullama (FÖK), iskemi sonrasında gelişebilecek doku, organ veya hücre hasarına karşı, bu yapıların iskemi öncesi farmakolojik bir ajanla müdahale edilmesi sonucunda, gelişebilecek şiddetli iskemik ataklara karşı hazırlanması şeklinde tanımlanır (90,91).

FÖK, önkoşullamanın moleküler mekanizmalarının kısmen ortaya çıkması ile iskemi, hipoksi veya hipertermi önkoşullamaları yöntemlerinin yerini almıştır(92).

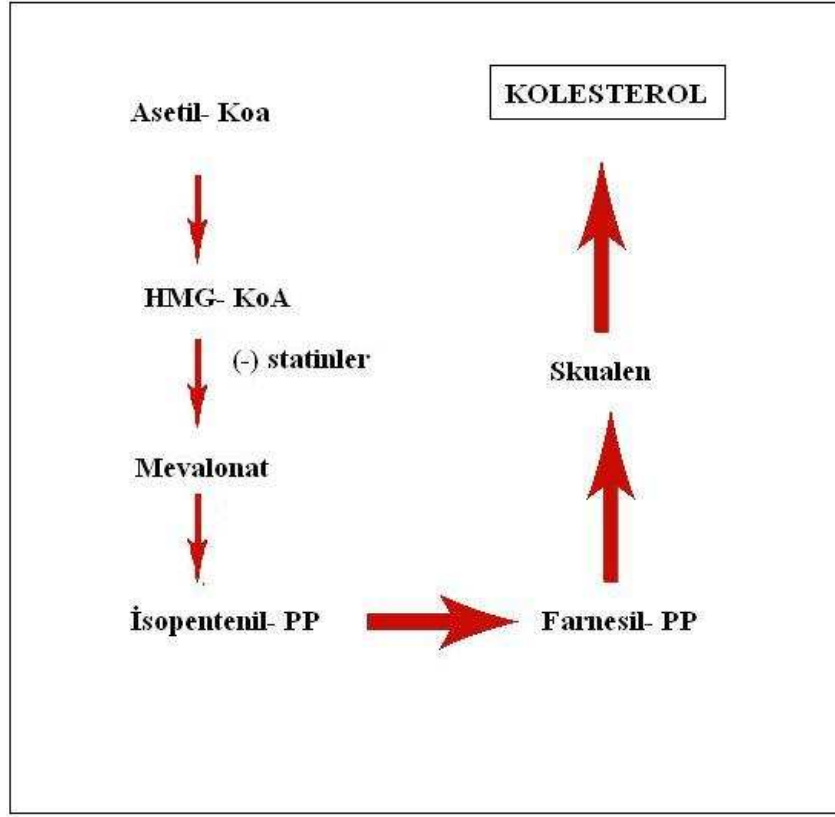
2.8. STATİNLER

1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturduğunun anlaşılmasından sonra Akira Endo isimli Japon bilim insanı, bu enzimin inhibe edilmesiyle kolesterol sentezinin önemli ölçüde bloke edilebileceği hipotezi üzerine çalışmaya başlamıştı. Ancak dönemin şartlarında böyle bir molekülün sentezi mümkün görünmüyordu. Bazı mikroorganizmaların, sterol veya diğer mevalonik asit türevleriyle beslenen diğer mikroorganizmalardan korunabilmek amacıyla HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapan metabolitler üretmesi olasılığından yola çıkarak 6000 kadar mikroorganizma inceledi. Araştırmacı nihayet 1976 yılında *Penicilim citrinum* adlı mantar türünde bulunduğu ve izole edip, mevastatin adını verdiği maddenin HMG-CoA redüktazı başarılı bir şekilde ettiğini keşfetti (78).

1979 yılında *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatin, ilk patenti alınan statin olarak tarihe geçti. Lovastatin ve 1986 yılında kullanıma giren simvastatinle yapılan klinik çalışmalarda beş yıl gibi kısa sayılabilecek bir süre statin kullanımının koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede azalttığının gösterilmesiyle beraber statinler ilaç endüstrisinin gözdesi haline geldi.

2.8.1. Statinlerin Etki Mekanizması:

Tüm statin moleküllerinin ortak noktası moleküllerinde yer alan HMG benzeri yapıdaki dihidroksiheptenoik asit zinciridir. Bu zincir 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMG-CoA redüktaz) enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan, mevalonik asit sentezi gerçekleşmez ve kolesterol sentezi inhibe olur.



Şekil.1. Statinlerin Etki Mekanizması

Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücresine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasını sağlar. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltarak, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir. Tüm statinlerin ortaklaşa sahip oldukları dihidroksiheptenoic acid zinciri dışında kalan bölümleri farklılıklar gösterir (79,80). Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine aracılık eder. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için:

- (i) enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması,
- (ii) karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması,
- (iii) sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve
- (iv) yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (81).

Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin gibi statinlerin hepatik HMG-CoA redüktaz inhibitör etkileri sirkadiyen değişkenlik gösterir. Yani bu statinler sabah alındıklarında akşam alınmış kadar etki göstermezler (82). Buna karşın rosuvastatin ve atorvastatinin sabah ya da akşam alınması inhibisyon derecesini etkilememektedir (82). Bunun nedeninin bağlanma farklılıklarına ek olarak sahip oldukları uzun yarılanma ömürleri olduğu düşünülmektedir.

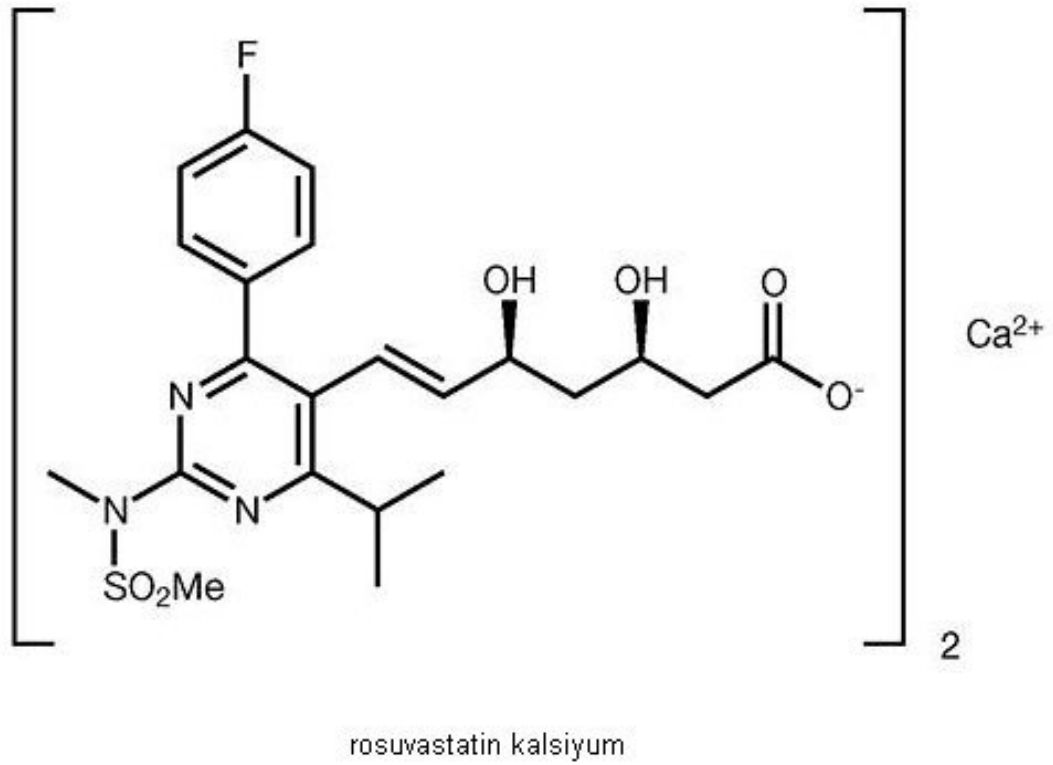
Kolesterol sentezinin büyük bir kısmı karaciğerde gerçekleştiği için statinlerin özellikle karaciğer hücrelerindeki HMG-CoA redüktaz için selektif etkili olmaları istenir. Diğer bölgelerdeki yüksek etkinlik karaciğerdeki inhibisyon gücünü azaltacağı gibi potansiyel olarak yan etkilerin artmasına da neden olabilir. Genelde statinlerin karaciğer hücresi için selektivitesi yüksektir. Ancak daha az lipofilik olan (veya daha hidrofilik olan) pravastatin ve rosuvastatin gibi ajanların hepatik selektivitesinin göreceli olarak daha yüksek olması beklenebilir. Bunun nedeni lipofilik özelliği yüksek olan ajanların birçok hücreye pasif difüzyonla geçebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Oysa hidrofilik özelliktekiler sadece organik anyonlara yüksek afiniteli aktif taşıyıcılar eksprese edebilen karaciğer hücreleri gibi hücreler tarafından yüksek oranda tutulurlar (83). Karaciğer selektivitesini belirlemek amacıyla hepatositlerde kolesterol inhibisyonu için gerekli statin dozunu (IC50) saptamaya yönelik deneysel modellerde en düşük dozla inhibisyon yapan molekülün rosuvastatin olduğu gözlemlenmiştir (84).

Lovastatin, pravastatin, simvastatin ve fluvastatin gibi moleküllerin yarılanma ömrü 1-2 saat civarındayken atorvastatinin yarılanma ömrü 14 saattir (85). Tüm statinler arasında en uzun yarılanma ömrü ise yaklaşık 19-20 saat ile rosuvastatine aittir (86).

Statinlerin lipit düşürücü etkilerinin yanı sıra birçok pleiotropik etkileri bulunmuştur. Statinlerin antiinflamatuvar etkisinin olduğu, nitrik oksit

biyoyararlanımını artırıp, LDL oksidasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, antioksidan etkinlikleri, plak oluşumunu engelleyici etkileri, koagülasyon profilini iyileştirici etkileri, trombosit agregasyonunun önleyici, sempatik kan akımının normalleşmesine yardımcı, antiproliferatif ve immunosupresif etkileri, statin bileşiklerinin çok çeşitli hastalık ve durumlarda yararlı olabileceğini göstermektedir (108).

2.8.2. Rosuvastatin



Şekil.2. Rosuvastatin

Rosuvastatin HMG-KoA redüktaz enzimini güçlü şekilde inhibe eden oral antilipidemik etkili bir ilaçtır. Rosuvastatin total ve LDL kolesterolü düşürür, plazma trigliseritleri ve apolipoprotein B düzeylerini azaltır. Bağlanma yerlerinin kimyasal yapısı ve göreceli yüksek hidrofiliği nedeniyle, diğer statinlerle kıyaslandığında hepatositlere daha iyi penetre olur ve HMG-KoA redüktaz enzimine daha yüksek bir afinite ile bağlanır. HMG-KoA redüktaza yüksek afinite

göstermesi, hepatik olmayan dokular tarafından minimal düzeyde tutulurken hepatik hücelere daha yüksek selektiflik göstermesi nedeniyle, LDL kolesterolü düşürme bakımından halen mevcut diğer HMG-KoA redüktaz enzim inhibitörlerine kıyasla daha potettir (94,95).

Lovastatin ve simvastatin gibi prodrug (ön ilaç) özelliğine sahip ilaçlardan farklı olarak, rosuvastatin esasen ana ilaç olarak antilipemik etkiler gösterir. Rosuvastatin karaciğerde minimal düzeyde metabolize edilir ve atorvastatin, serivastatin, lovastatin veya simvastatin gibi diğer statinlere kıyasla hepatik CYP3A4 ilaç etkileşmelerinin daha az olduğu düşünülmektedir (94,96,97). Diğer statinlere göre, rosuvastatinin önemli bir yüzdesi renal yoldan atılıma uğrar (87-89).

Rosuvastatin HMG-KoA redüktaz enziminin selektif ve kompetitif bir inhibitördür. Bu enzim insanda hepatik ve ekstra hepatik kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturan HMG-KoA'nın mevalonat'a dönüşmesi olayını katalize eder. Mevalonat kolesterol de dahil sterollerin bir prekürsörüdür. HMG-KoA'nın rosuvastatin tarafından selektif bir şekilde inhibe edilmesi mevalonat miktarının azalmasına ve buna bağlı olarak karaciğer hücrelerinde kolesterol düzeylerinin düşmesine neden olur. Bunun sonucunda LDL reseptörleri, "up regüle" olur ve LDL kolesterolün dolaşımdan hepatik uptake'i artar. Rosuvastatin sonunda dolaşımdaki total kolesterol, LDL kolesterol ve serum trigliserit düzeylerini düşürür.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Gereç:

3.1.1 Kullanılan araç ve gereçler:

Hassas terazi (Sartorius BP 1215)

Santrifüj cihazı (Janetzki T5)

Otoanalizör (ARchitect c16000)

Cerrahi alet seti

Bilgisayar

Ugo Basile 7025 Rodent Ventilator

MAY 9610 BPHR Blood pressure and heart rate recorder system

MAY 9601 Infusion Pump

MAY RTC 9404-A Rectal Animal Temperature Controller

Mavi Kelebek 24 numara

5/0 atravmatik ipek suture

4/0 atravmatik ipek suture

Heparinli yeşil deney tüpü

Kırmızı deney tüpü

Derin dondurucu

3.1.2. Kullanılan Deney Hayvanları:

Çalışmada 02.03.2011 tarihli 12 nolu etik kurul onayı ile Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi (DÜSAM) 'nden temin edilen ortalama 250 gram ağırlığında 30 adet erişkin erkek wistar albino rat kullanıldı. Çalışma süresince 'Hayvan Haklarının Korunması' hususundaki esaslara özenle uyuldu.

3.1.3.Kullanılan Kimyasal Maddeler

Heparin sodyum (Heparin sodique 25000 UI/5ml, Pan Pharma)

TTC (Santa Cruz Biotechnology, Inc)

Tiopental sodyum (Pental Sodyum, İE Ulagay)

Rosuvastatin (Crestor 20 mg 28 tablet, Astra Zeneca)

İzotonik NaCl 150 CC (Eczacıbaşı-Baxter)

İzotonik NaCl 1000 CC (Eczacıbaşı-Baxter)

%2 Evans mavisi (Santa Cruz Biotechnology, Inc)

Formalin Solüsyonu (Sigma)

3.2. Yöntem

3.2.1. Cerrahi Yöntem

Deney protokolünde erişkin yaklaşık 250 gr ağırlığındaki wistar albino ratlar kullanıldı. Anestezi için tiopental sodyum 40 mg/kg oranında intraperitoneal olarak enjekte edildi. Rat önceden vücut sıcaklığına göre sıcaklığı ayarlanmış operasyon cihazının üzerine yatırılıp ön ve arka ayakları flasterlenerek sabitlendi. Kuyruk veninden sinyal olarak kan basıncını ve kalp ritmini ölçer cihazın (MAY 9610 BPHR) kuyruk aparatı ratın kuyruğuna yerleştirildi. Sürekli olarak vücut sıcaklığını ölçmek için anüse ısı ölçer cihaz yerleştirildi (MAY RTC 9404-A). Ratın tam anestezide olup olmadığı ayaklarına baskı uygulanarak tepki verip vermemesine dayanarak saptandı.

Tam anestezi altına giren ratın femoral veni mavi kelebek ile kanule edilip sabitlendi. 200 IU/kg heparin sıçanın ağırlığına göre hesaplanarak femoral ven vasıtasıyla verildi.

Torakotomi işlemi sonrası göğüs iç basıncı kaybolacağından dolayı solunumun desteklenmesi amacıyla trakeye girilip ratın solunumu ventilatör (Ugo Basile 7025) vasıtasıyla dakikada 60 rpm olacak şekilde ayarlanarak trakeostomi işlemi yapıldı.

Sol parasternal torakotomi, kalbe ulaşılabilecek minimum kesi yapılarak 4. ile 5. interkostal aralıktan gerçekleştirildi. Toraks açıldıktan sonra kalbin hareketini azaltmak için, diyafram kasılmasının engellenmesi maksadıyla frenik sinir kesildi. Ve kalp etrafındaki faysalar temizlendi. Sol koroner arteri bağlamak için atravmatik ipek 4/0 suture kullanıldı. Klemple tutulan suture ile sol koroner arterin altından bir miktar miyokardiumu da alarak girildi.

Deney protokolü süresince bütün gruplarda düzenli aralıklarla kan basıncı ve kalp ritmi ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Bütün gruplardan, stabilizasyonun 10.

dakikasında, iskemi sonunda, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında 1 ml kan alınıp yerine vücut sıcaklığında serum fizyolojik (SF) verildi. Reperfüzyonun 120. dakikasında kan alındıktan sonra, sol koroner arter tekrar iskemiye uğratılarak, 1,5 ml evans mavisi verildi ve kalp kesilerek alındı.

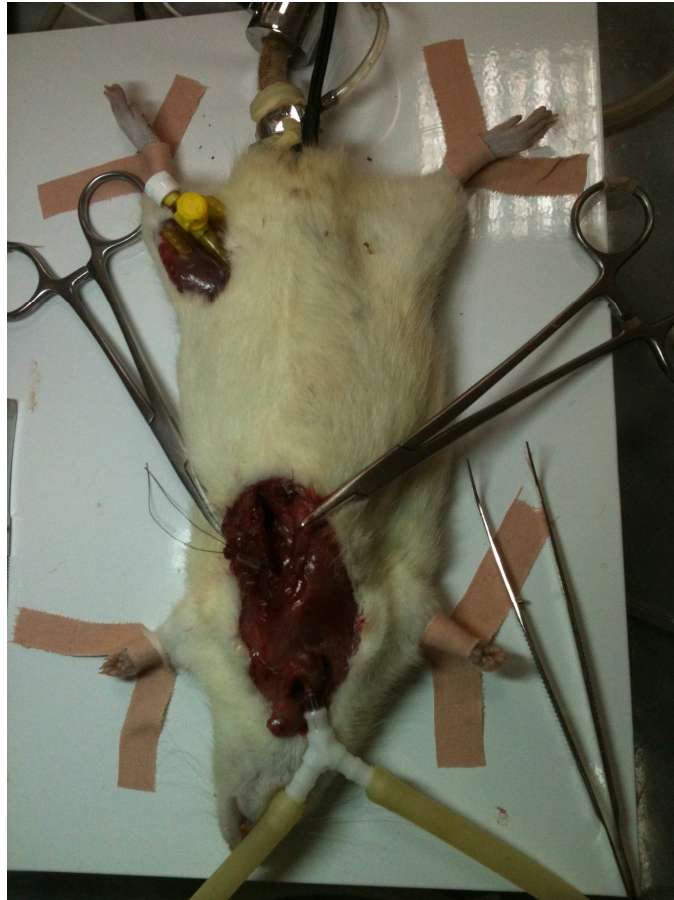
Çalışma her biri 6 hayvandan oluşan 4 grupta gerçekleştirildi..

1. Sham Opere Grubu

2. İskemi Reperfüzyon (İR) Grubu; 30 dk. iskemi uygulandı

3. İskemik Ön Koşulama (İÖK) Grubu; 30 dk. iskemi öncesinde, 5 er dakikalık iskemi ve bunu takip eden 5 er dakikalık reperfüzyon protokolü uygulandı.

4. Farmakolojik Ön koşulama (FÖK) Grubu; Rosuvastatin (5 mg/kg) infüzyon pompası (MAY 9601 Infusion Pump) yardımıyla 30 dk. iskemi öncesi femoral venden uygulandı. Rosuvastatinin tablet formundan ekstraksiyonu suda çözündürülmesi ve ardından mikrofiltre ile süzülmesi ile gerçekleştirildi.

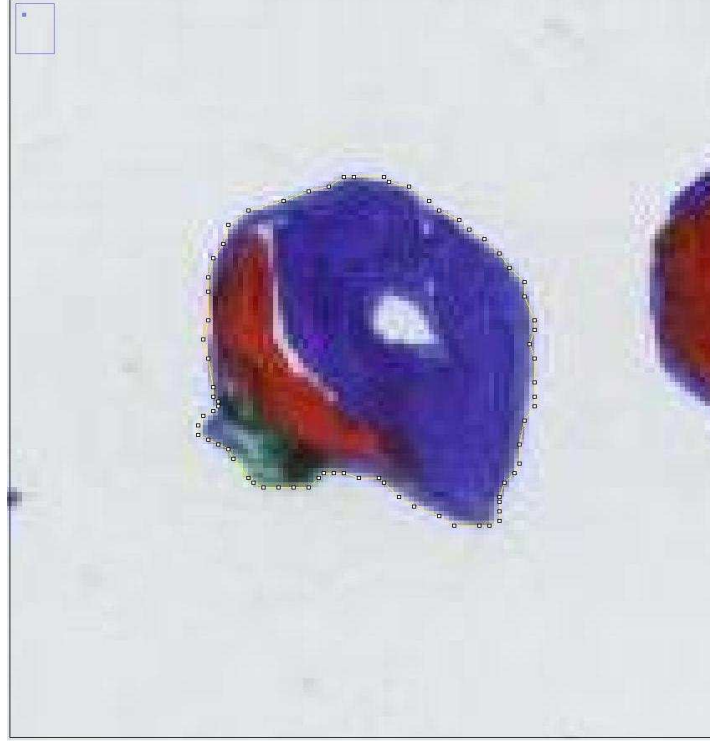


Şekil.3. Cerrahi deney protokolü

3.2.2. Nekroz Alanı Tayini

Deney protokolü sonunda kesilip çıkarılan kalplar. aort, auricula ve çevre dokulardan tamamen temizlenip streç filme sarılarak 0°C'de bir gece bekletildi. Ertesi gün yarı donmuş durumdaki kalp 2 mm'den daha kalın olacak şekilde dilimlendi. Yaklaşık dört ayrı dilime ayrılan kalp dokuları 37 °C ısıya sahip pH değeri 7.4 olan % 1'lik TTS solüsyonuna bırakıldı. Bu solüsyonda 15-20 dakika bekletilen kalp dilimlerinde nekrotik alan soluk sarı, canlı dokular kiremit kırmızısı rengine, risk altında olmayan bölgelerse mavi renkte boyandı. Süre sonunda TTS solüsyonundan çıkarılan kalp dilimleri renk ayrımının belirginleşmesi amacıyla 20 dakika % 10 luk formalin solüsyonunda bekletildi. Formalin solüsyonundan çıkarılan kalp dilimleri birbirinden uzaklığı 2 mm olan 2 cam arasına konuldu ve bu şekilde kleplendi. Kalp dilimlerinin camda oluşan görüntüsü şeffaf bir asetetat üzerine asetat kalemleri ile boyamak suretiyle kopye edildi (93).

Asetat üzerine kopye edilen kalp dilimlerinin görüntüsünden nekroz alanının tayini için mevcut olan ağırlık ve hacim metodlarının her ikisinde kullanıldı. Ağırlık metoduna göre her bir kalpten elde edilen asetatlar boyanma renklerine göre düzgün bir şekilde kesildi. Nekrotik alanı gösteren soluk sarıya boyanan asetat parçaları ile canlı dokuları gösteren kırmızıya boyalı alanlar ayrı ayrı tartıldı. Böylece nekrotik doku ve canlı dokulara ait ağırlık verileri elde edildi. Hacim metodunda ise boyalı asetatların görüntüleri bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu görüntülerde ImageJ (1.46a, National Institutes of Health, USA) programı kullanılarak planimetrik yöntemle alan hesabı yapıldı. Elde edilen alanların 2 mm'lik kesit kalınlığı ile çarpılması ile de hacim cinsinden nekrotik ve canlı doku verileri elde edildi. Her iki metot içinde nekrotik alana ait ağırlık veya hacim cinsinden değerlerin aynı kalpten elde edilen tüm kalbe ait değere oranlanmasıyla yüzde cinsinden nekroz alanı verisi elde edildi (93).



Şekil.4. Hacim metoduyla nekroz alanı hesaplama yöntemi

3.3.3. Biyokimyasal Değerlendirme :

Kan CK-MB düzeylerinin hesaplanması amacıyla, stabilizasyonun 10. dakikasında, iskemi sonunda, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında 1 ml kan alındı ve santrifüj cihazı (Janetzki T5) ile plazması ayrıldı. Ayrılan plazma otoanalizörde (Architect c16000) ölçümler yapılana kadar -20°C 'de muhafaza edildi.

3.3.3. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 (Chicago, ill., USA) programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Test sonucunun anlamlı çıkması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda bütün gruplarda ölçtüğümüz; kan basıncı mmHg, kalp atım hızı (KAH) atım/dk, CK-MB düzeyleri ng/ml cinsinden; nekroz alanı ise ağırlık ve hacim açısından değerlendirilip yüzde (%) olarak ifade edildi.

Deney gruplarımızda Kan basıncı değişimleri açısından Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırma yapıldığında; iskemi sonu (İ30), reperfüzyonun 60.(R60) ve 120.(R120) dakikalarında SHAM grubu ile İR ve İÖK grupları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). FÖK grubunda ise kan basıncının iskemi sonunda SHAM grubuna göre anlamlı şekilde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0,01$). Reperfüzyonun 60. dakikasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Reperfüzyonun 120. dakikasında ise kan basıncının FÖK grubunda diğer tüm gruplara göre azaldığı görüldü ($p<0,01$).

Tablo .1. Kan basıncı verileri : İR: İskemi reperfüzyon, İÖK: İskemik önkoşullama, FÖK: Farmakolojik önkoşullama.

	Kan Basıncı (mmHg)			
	St10	İS30 ^φ	R60	R120 ^φ
Sham	250±8	254±11	237±12	252±7
İR	235±18	243±21	250±20	253±17
İÖK	236 ±20	265±14	251±13	234±15
FÖK	225±17	227±15*	233±9	226±10**

^φ $p<0,05$ Kruskal Wallis testi, * $p<0,01$ vs İÖ, ** $p<0,0$ vs İR

Kalp atım hızları arasındaki karşılaştırmada; İÖK grubunda SHAM grubuna göre iskemi sonu ve reperfüzyonun 120. dakikasında izlenen düşüşler anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). FÖK grubunda kalp atım sayısının iskemi sonu, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında SHAM grubuna yakın değerler aldığı görüldü ($p>0,05$).

Tablo .2. Kalp Atım Sayıları : İR: İskemi reperfüzyon, İÖK: İskemik önkoşullama, FÖK: Farmakolojik önkoşullama.

	Kalp Atım Sayısı			
	St10	İS30	R60	R120
Sham	620±18	632±11	632±20	637±13
İR	628±19	630±22	626±14	633±18
İÖK	627±14	619±7	631±10	619±14
FÖK	635±14	625±10	631±12	646±15

Kardiyak CK-MB düzeylerinin İR grubunda SHAM grubuna göre iskemi sonu, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında anlamlı şekilde arttığı görüldü ($p<0.01$). İÖK grubunda CK-MB düzeylerinin İR grubuna göre iskemi sonu, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında anlamlı şekilde daha düşük değerler aldığı gözlemlendi ($p<0.05$). FÖK grubunda da İR grubuna göre CK-MB düzeylerinde iskemi sonu, reperfüzyonun 60. ve 120. dakikalarında anlamlı şekilde düşüş izlendi ($p<0.05$). Ayrıca, iskemi sonunda FÖK grubundaki CK-MB düzeyindeki azalmanın İÖK grubuna göre anlamlı şekilde farklı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo .3. Plazma CK-MB düzeyleri : İR: İskemi reperfüzyon, İÖK: İskemik önkoşullama, FÖK: Farmakolojik önkoşullama.

	CK-MB (U/ml)			
	St10	İ30 ^φ	R60 ^φ	R120 ^φ
Sham	0,35±0,1	0,41±0,2	0,26±0,1	0,26±0,2
İR	0,63±0,7	7,66±1,5*	8,53±1,6*	7,10±2,3*
İÖK	0,41±0,3	4,53±1,6**	2,61±1,9**	3,53±2,0**
FÖK	0,35±0,1	2,70±1,46***	2,51±1,93**	2,31±0,9**

^φ $p<0.001$ Kruskal Wallis testi, * $p<0.01$ vs sham, ** $p<0.05$ vs İR, *** $p<0.05$ vs İR ve İÖ

Nekroz alanlarındaki değişimler açısından yapılan karşılaştırmada İR grubunda nekroz alanında SHAM grubuna göre anlamlı bir artış saptandı ($p<0.01$). İÖK grubunda nekroz alanında gerek ağırlık ve gerekse hacim açısından İR grubuna göre düşük değerler izlenirken ($p<0.01$), FÖK grubunda ağırlık ve hacim açısından nekroz alanı boyutlarının en düşük değerleri aldığı gözlemlendi ($p<0.01$).

Tablo .4. Grupların nekroz alanı yüzdeleri aritmetik ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. İR: İskemi reperfüzyon, İÖ: İskemik önkoşullama, FÖK: Farmakolojik önkoşullama.

	Nekroz Alanı (%)	
	Ağırlık ^φ	Hacim ^φ
Sham	0,0 \pm 0	0,0 \pm 0
İR	50,8 \pm 6,5*	48,5 \pm 7,5*
İÖK	32,8 \pm 3,8**	31,1 \pm 4,3**
FÖK	17,6 \pm 5,5***	15,0 \pm 7,2***

$p=0$ Kruskal Wallis testi, * $p<0.01$ vs sham, ** $p<0.01$ vs İR, *** $p<0.01$ vs İR and İÖ.

TARTIŞMA

Bu çalışmada koroner arter oklüzyonu ile kardiyak İR hasarı oluşturulmuştur. Koroner arter hastalığında, koroner arter tıkanmasını müteakip gerçekleştirilen reperfüzyonun yol açtığı morbidite ve mortalite artışının önlenmesinde farklı pek çok yöntem ve ajan denenmektedir. Oksidatif hasarın başlıca rol oynadığı bilinen bu sürece müdahalede kullanılan ajanlar arasında antioksidan etkinliğe sahip olduğu ifade edilen statin bileşikleri de yer almaktadır (98).

Biz de bu çalışmamızda, sıçanlarda in vivo İR hasarı modelinde koruyucu etki elde etmek amacıyla rosuvastatinin kullanıldığı Farmakolojik Önkoşullama protokolü uyguladık ve rosuvastatin önkoşullamasının etkinliğini daha önceden iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu değeri gösterilmiş olan iskemik önkoşullama yöntemi ile mukayese ettik (44).

İskemi sonrası reperfüzyonda gelişen kardiyak hasarda etkin rolü olan adozin, asetilkolin, katekolaminler, kalsiyum, anjiyotensin-2, bradikinin, nitrik oksit, endotelin, serbest oksijen radikalleri ve opioidler gibi çok sayıda tetikleyiciler ve anılan endojen maddelerin süreçte oynadıkları roller ve bu hasarı sınırlamaya yönelik koruyucu etkili yöntemler ve/veya kombinasyonlar içinde çok sayıda farklı ajan son 20 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda ayrıntılı şekilde incelenmiştir (55-58, 109, 110). Koruyucu etkili yöntemlere örnek olarak iskemik ve farmakolojik önkoşullama verilebilir (44, 109). Yapılan çalışmalarda, farmakolojik önkoşullamada, antiinflamatuvar, antioksidan ve endotel koruyucu etkinliğe sahip ilaçlar, NO, SOR bağlayıcılar ve son olarak da statin bileşikleri denenmiştir (99, 103, 104, 109-112).

Statinlerin lipit düşürücü etkilerinin yanı sıra birçok pleitropik etkileri bulunmuştur. Statinlerin antiinflamatuvar etkisinin olduğu, nitrik oksit biyoyararlanımını artırıp, LDL oksidasyonunu azaltarak endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca, antioksidan etkinlikleri, plak oluşumunu engelleyici etkileri, koagülasyon profilinini iyileştirici etkileri, trombosit agregasyonunu önleyici, sempatik kan akımının normalleşmesine

yardımcı, antiproliferatif ve immunosupresif etkileri, statin bileşiklerinin çok çeşitli hastalık ve durumlarda yararlı olabileceğini göstermektedir (108).

Statin bileşikleri arasında rosuvastatinin nonlipid özellikleri dışındaki bilhassa antioksidan savunma sistemlerini güçlendirici (111) ve genel olarak statinlerin endotel fonksiyonunu koruyucu (112) etkileriyle reperfüzyon hasarına karşı etkili bir seçenek olabileceği ifade edilmektedir. Nitekim, Tinkel J ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı bir çalışmada yine statinlerin SOR üretimini azaltarak antioksidan etkinlik gösterdiğini ortaya konulmuştur (98).

Bu çalışmada iskemi öncesinde FÖK protokolünde kullanılan Rosuvastatin, son yıllarda antioksidan etkinliğinden dolayı birçok deneysel çalışmada oksidatif stresi ve ilişkin hücre hasarını azaltmada kullanılmış ve etkili olduğu gösterilmiş bir ajandır (98,99)

İskemi Reperfüzyon hasarı, tromboliz, anjiyoplasti ve koroner bypass ameliyatları gibi kan akımını yeniden sağlamak ve kalp hasarını asgari düzeye indirmek için kullanılan teknikler sonucu oluşabilen klinik bir tablodur. İskemik bir dokuda kan akımının yeniden başlaması durumunda, özellikle dokuya gelip yerleşen polimorf nüveli lökositler tarafından salınan serbest oksijen radikalleri dokudaki yıkımı artırıcı etki yapar (4,5). SOR dışında endotelial faktörler ve nötrofillerin eşlik ettiği karmaşık bir mekanizmayla gerçekleşen İR hasarının asıl tetikleyicisinin endotel hücrelerindeki zedelenme olduğu düşünülmektedir (12,13).

Yapılan çalışmalarda biyokimyasal veriler, kan MDA ve CK-MB düzeylerinin İR ile belirgin ölçüde arttığını göstermiştir (99,107). Biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği çalışmalarda rosuvastatinin direkt etkisi ile CK-MB (107), MDA (99) düzeylerini düşürdüğü belirtilmektedir. Antioksidan özelliğinden dolayı rosuvastatinin değişik doku ve organlarda oluşan İR hasarı ve birçok oksidatif stres kaynaklı hasarı önlemede antioksidan enzim düzeylerini arttırmak suretiyle etkili olabileceği bildirilmiştir (103-105, 110).

İskemi reperfüzyon araştırmalarında yapılan histopatolojik incelemelerde risk bölgesinde oluşan nekroz alanının, iskemik önkoşullama ile iskemi reperfüzyon grubunda oluşan hasara oranla belirgin ölçüde azaldığı, farmakolojik

önkoşullama ile de İR hasarına karşı koruyucu etki sağlanabileceği gösterilmiştir (100-104).

Bu yöntemi kullanarak gerçekleştirdiğimiz çalışmada, literatür ile uyumlu olarak İR hasarı oluşturulan grupta nekroz alanında belirgin artışın yanı sıra CK-MB düzeylerinde anlamlı bir yükselme izlendi. Kalbin hemodinamik açıdan risk altına girdiğini gösteren bu veriler literatür verileri ile de uyumludur (109-111).

Rosuvastatin ile FÖK yapılan grupta reperfüzyon sonrasında CK-MB düzeylerindeki yükselme en düşük seviyede gerçekleşti. Ayrıca, rosuvastatin önkoşullaması ile nekroz alanının iskemik önkoşullamaya göre daha belirgin şekilde sınırlandığı görüldü. kan basıncı ve kalp atım sayısı ile de değerlendirilebilecek kardiyak hemodinamide rosuvastatin önkoşullaması altında belirgin değişiklikler izlenmedi. Bu sonuçlar rosuvastatinin reperfüzyon sonrası kardiyak hasarı önlemede başarılı olduğunu göstermektedir.

Elde edilen bu bulgular, histopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin incelendiği çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir (100-102,109). Ayrıca, bir diğer çalışmada, rosuvastatinin DNA koruyucu ve yaşlanmayı geciktirici (anti aging) etkisinin olduğu ve ve bu etkinin oluşumunda antioksidan etkinliğinin de rolünün olabileceği ifade edilmektedir (106).

Çalışmamızda kullandığımız in vivo İR hasarı modeli klinik açıdan koroner arter oklüzyonunu simüle etmeye uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca rosuvastatin ile gerçekleştirilen FÖK, klinikte miyokard infarktüsünü müteakip trombolitik tedaviye ek olarak akut dönemde denenebilecek olası bir yöntemdir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, koroner arter oklüzyonu ile klinik açıdan miyokart enfarktüsü (MI) simülasyonu oluşturulmuş ve kardiyak hemodinamiği korumaya yönelik iskemik önkoşullama (İÖK) ve farmakolojik önkoşullama (FÖK) yaklaşımlarından istifade edilmiştir. Yapılan FÖK'nın koruyucu etkinlik bakımından İÖK'dan daha etkili bir yaklaşım olduğu görülmüştür. Kardiyak CK-MB düzeyleri, antioksidan etkili rosuvastatin ile düşük seyretmiş, nekroz alanında da belirgin bir şekilde sınırlayıcı etki göstermiştir. Literatür verileriyle de uyumlu olan bu sonuçlar, klinikte MI olgularına yaklaşımda rosuvastatin'in trombolitik tedaviye yardımcı bir ek tedavi kapsamında reperfüzyon hasarını sınırlama açısından değerli olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *British J of Surgery* 1994;81:637-647.
2. Lin E, Lowry SF, Calvano SE. The systemic response to injury. *Schwartz SI, Principles of Surgery. Mc Graw-Hill 7th Edition* 1999;13-32.
3. Semenza GL. Cellular and molecular dissection of reperfusion injury ROS within and without. *Circ Res.* 2000;86:117-118.
4. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Temel patoloji.* Çevikbaş U, 5. Baskı. İstanbul: Nobel ve Yüce 1995.
5. Ozan E, Koyutürk L, Sapmaz T. Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarında Antioksidan Olarak Prostaglandin E1 (PGE1) Kullanımının İncelenmesi: Deneysel Çalışma. *Fırat Tıp Dergisi* 2004;9(3):67-71
6. Birincioğlu M. 'İskemi-reperfüzyon tekniklerine genel giriş'. www.ctf.edu.tr/farma/tfd/gaziantepbirincioglu.pdf 01.02.2012
7. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. *Annu Rev Med* 1991;42:225-246.
8. Green CJ, Gower JD, Healing G, et al. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 1989;7:255-64.
9. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 1988 May;254(5 Pt 1):768-774.
10. Kuzu MA, Koksoy C, Kale İT, Tanık A, Terzi C, Elhan AH, Reperfusion injury delays healing of intestinal anastomosis in a rat. *Am J of Surgery* 1998; 176:348-351.
11. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. *Surgical Clinics of North America* 1992;72:65-83.
12. Terzi C, Kuzu A, Tanık A, ve ark. Sıçanlarda intestinal iskemi modelinde profilaktik kısa ve uzun süreli yüksek doz Allopurinol kullanımının mortaliteye etkisi. *Klinik ve Deneysel Cerrahi* 2000;8;1:10-16.
13. Bathe OF, Chow AWC, Phang PT. Splachnic origin of cytokines in a porcine model of mesenteric ischemia-reperfusion. *Surgery* 1998,123;1:79-88.
14. Akkoç H. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35:211-215.

15. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33:110-118.
16. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The Am J Off Surgery* 1991;161:488-503.
17. Acworth IN, Bailey B. Reactive oxygen species. In: Acworth IN, Bailey B, The handbook of oxidative metabolism, Chelmsford (MA): ESA Inc,1995,1-4.
18. Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, et al. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995;3:348-354.
19. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, et al. Free radicalmediated molecular damage. Mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001;939:200-215.
20. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 2000;39:1529-1542.
21. Ertan T, Soran A, Kılıc M, ve ark. Kan Malondialdehid ve total antioksidan seviyesinin(TAS) önemi. *Cerrahi Tıp Bulteni* 2001;2;4:154-167.
22. Huang HY, Helzlsouer KJ, Appel LJ. The effecys of vitamin C and vitamin E on oxidative DNA damage: Results from a randomized controlled trial. *Cancer Epidemiology, Biomarkers& Prevention* 2000;9:647-652.
23. Marnett LJ. Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 2000, 21;3:361-370.
24. Unno N, Fink MP. Nutritional, physiologic, and pathophysiologic considerations of the gastrointestinal tract. Intestinal epithelial hyperpermeability. Mechanisms and relevance to disease. *Gastroenterology Clinics* 1998;27;2:289-307
25. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004;70:71-86.
26. Woodfin A, Voisin MB, Nourshargh S. PECAM-1: a multi-functional molecule in inflammation and vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2514-2523.
27. Schoenberg MH, Beger HG. Reperfusion injury after intestinal ischemia. *Crit Care Med* 1993;21:1376-1386.
28. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clin Cardiol.* 1993;16:19-26.

29. García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, et al. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol* 2008;48:109-114.
30. Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, et al. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg* 2009;22:46-55
31. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br. Med. Bull* 1993;49:479-480.
32. García-Villalón AL, Amezquita YM, Monge L, et al. Effects of endothelin-1 on the relaxation of rat coronary arteries. *Vascul Pharmacol.* 2009;54:445-450.
32. Stammberger U, Carboni GL, Hillinger S, et al. Combined treatment with endothelin- and PAF antagonists reduces posttransplant lung ischemia/reperfusion injury. *The Journal of Heart and Lung Transp* 1999;18;9:862-868.
33. Souza DG, Cara DC, Casalli GD, et al. Effects of the PAF receptor antagonists UK74505 on local and remotereperfusion injuries following ischaemia of the superior mesenteric artery in the rat. *British Journal of Pharmacology* 2000;131:1800-1808.
34. Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immune redundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses* 2007;68:1363-1370.
35. Ümit Topaloğlu, Mithat Güran, Mehmet Odabaşı, ve ark. İnce barsaklarda mezenter arter iskemisine bağlı iskemi reperfüzyon hasarı üzerine prostaglandin E2'nin etkisi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 1997;3;4,258-264.
36. Masella R, Di Benedetto R, Vari R, et al. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J Nutr Biochem* 2005;16:577-586.
37. Rodriguez C, Mayo JC, Sainz RM, et al. Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin. *J Pineal Res* 2004;36:1-9.
38. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res* 1995;18:1-11.
39. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
40. Akkuş İ.:Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. 1. Baskı, Konya, 1995, Mimoza Yayınları,1-60.
41. Reiter RJ. Oxidative processes and antioxidant defense mechanisms in the aging brain. *FASEB J* 1995;9:526-533.

42. González-Pérez O, Moy-López NA, Guzmán-Muñiz J. Alpha-tocopherol and alpha-lipoic acid. An antioxidant synergy with potential for preventive medicine. *Rev Invest Clin.* 2008;60:58-67.
Clin. 2008; 60: 58-67.
43. Akkoç H, Kelle İ, Kale E, ve ark. Sıçan Modelinde Uzak İskemik Önkoşullamanın Akciğerdeki İskemi Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri. *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35;3:159-166
44. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-1136
45. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, et al. Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium. *Circulation* 1992;85:779-89
46. Liu GS, Thornton J, Van Winkle DM, et al. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit heart. *Circulation* 1991;84:350-356
47. Li Y, Kloner RA. The cardioprotective effects of ischemic "preconditioning" are not mediated by adenosine receptors in rat hearts. *Circulation* 1993;87:1642-1648
48. Yellon DM, Alkhulaifi AM, Pugsley WB. Preconditioning the human myocardium. *Lancet* 1993;342:276-277
49. Schulz R, Post H, Vahlhaus C, et al. Ischemic preconditioning in pigs: a graded phenomenon. Its relation to adenosine and bradykinin. *Circulation* 1998;98:1022-1029
50. Sandhu R, Diaz RJ, Mao GD, et al. Ischemic preconditioning. Difference in protection and susceptibility to blockage with single cycle versus multicycle transient ischemia. *Circulation* 1997;96:984-995
51. Shiki K, Hearse DJ. Preconditioning of ischemic myocardium: reperfusion-induced arrhythmias. *Am J Physiol* 1987;253:1470-1476
52. Asimakis GK, Inners-McBride K, Medellen G, et al. Ischemic preconditioning attenuates acidosis and postischemic dysfunction in isolated rat heart. *Am J Physiol* 1992;263:887-894
53. Mei DA, Elliott GT, Gross GJ. KATP channels mediate late preconditioning against infarction produced by monophosphoryl lipid A. *Am J Physiol* 1996;271:2723-2729.
54. Kloner RA, Bolli R, Marbon E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: on NHLBI workshop. *Circulation* 1998;97:1848-67.

55. Strasser R, Vogt A, Schaper W. Myocardial protection by preconditioning. Experimental and clinical significance. *Z Kardiol* 1996;85:79-89.
56. Ytrehus Y, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994;226:1145-1152
57. Cohen MV, Liu Y, Liu G, et al. Phospholipase plays a role in ischemic preconditioning in the rabbit heart. *Circulation* 1996;94:1713-1718
58. Goto M, Liu Y, Yang X-M, et al. The role of bradykinin in protection of ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Circ Res* 1995;77:611-621
59. Ovize M, Kloner RA, Hale SL, et al. Coronary cyclic flow variations "precondition" ischemic myocardium. *Circulation* 1992;85:779-789.
60. Liu H, Zhang HY, Zhu X, et al. Preconditioning blocks cardiocyte apoptosis: role of K (ATP) channels and PKC-epsilon. *Am J Physiol* 2002;282:1380-1386
61. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 2003;285:579-8
62. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, et al. Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition. *Circulation* 2005;111:194-197.
63. Yao Y, Li L, Li L, et al. Sevoflurane postconditioning protects chronically-infarcted rat hearts against ischemia-reperfusion injury by activation of pro-survival kinases and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening upon reperfusion. *Biol Pharm Bull* 2009;32:1854-61.
64. Şengül İ, Şengül D. İskemik önkoşullanma ve sonradan koşullanma mekanizmalarından ikisi: İntraselüler sinyalizasyon ve adenosin. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010;32:127-131.
65. Tsang A, Hausenloy DJ, Mocanu MM, et al. Postconditioning: a form of "modified reperfusion" protects the myocardium by activating the phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway. *Circ Res* 2004;95:230-232.
66. Bopassa JC, Ferrera R, Gateau-Roesch O, et al. PI3-kinase regulates the mitochondrial transition pore in controlled reperfusion and postconditioning. *Cardiovasc Res* 2006;69:178-85.
67. Yang XM, Philipp S, Downey JM, et al. Postconditioning's protection is not depended on circulating blood factors or cells but involves adenosine receptors and requires PI3-kinase and guanyl cyclase activation. *Basic Res Cardiol* 2005;100:57-63.

68. Yang X-M, Proctor JB, Cui L, et al. Multiple brief coronary occlusions during early reperfusion protects rabbit hearts by targeting cell signal pathways. *J Am Coll* 2004;44:1103-10.
69. Serviddio G, Venosa N.D, Fedrici A, et al. Brief hypoxia before normoxic reperfusion(postconditioning) protects the heart against ischemia-reperfusion injury by preventing mitochondria peroxyde production and glutathione depletion. *FASEB J* 2005;19:354-61.
70. Sun YH, Wang NP, Kerendi F, et al. Hypoxic postconditioning reduce cardiomyocyte loss by inhibiting ROS generation and intracelular Ca⁺² overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;4:1900-8.
71. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, et al. The influence of mitochondrial K-ATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005;101:1252-60.
72. Dosenko NE, Nagibin VS, Tumanovskaya LV, et al. Postconditioning prevents apoptotic necrotic and autophagic cell death in culture. *Fiziol Zh* 2005;51:12-17.
73. Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, et al. The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg* 2005;101:1252-60.
74. Wang J, Gao Q, Shen J, et al. Kappa-opioid receptor mediates the cardioprotective effect of ischemic postconditioning . *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2007;36:41-47.
75. Kim JA, Li L, Zuo Z. Isoflurane induces a postconditioning effect on bovine pulmonary arterial endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Eur J Pharmacol* 2009;615:144-149.
76. Bein B, Meybohm P. Organ protection by conditioning. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:254-61
77. Sumi S, Kobayashi H, Yasuda S, et al. Postconditioning effect of granulocyte colony-stimulating factor is mediated through activation of risk pathway and opening of the mitochondrial KATP channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010;299:1174-82.
78. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler Suppl* 2004;5:125-130.
79. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
80. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* 2003;4:3-8.

81. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Suppl* 2003;4:9-14.
82. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:472-7.
83. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 1999;274:37161-8.
84. Brown CDA, Windass A, Bleasby K, et al. Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. *Atherosclerosis Suppl* 2001;2:90-91
85. Shepherd J. The statin era: in search of the ideal lipid regulating agent. *Heart* 2001;85:259-64.
86. Paul D, Patrick D, Dennis W. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2002;54;5: 472-7
87. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
88. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002;144(6):1044-51.
89. Betteridge JD, Gibson M, on behalf of the ANDROMEDA study investigators. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of the ANDROMEDA study, 74th European Atherosclerosis Society Congress 2004, Sevilla, Spain 2004;5(1):107-8.
90. Lynda M, Hemal H, Garrett J, et al. Morphine Enhances Pharmacological Preconditioning by Isoflurane: Role of Mitochondrial KATP Channels and Opioid Receptors. *Anesthesiology* 2003;98:705-711
91. Rakesh C, Salloum F, Das A, et al. Pharmacological preconditioning preconditioning with sildenafil: Basic mechanisms and clinical implications. *Vascular Pharmacology* 2005;42: 219–232.

92. Turan N. ‘Pulmoner iskemi reperfüzyon hasarının tedavisinde önkoşullamanın yeri’. www.tfd.org.tr/uploads/file/tfdkongre2011/38_NNT.pdf 01.01.2012
93. Ercüment Ö. ‘Miyokardiyal iskemi-reperfüzyonda nekrotik alanın değerlendirilmesi’. <http://www.ctf.edu.tr/farma/tfd/gaziantepolmez.pdf> 01.01.2012.
94. Chong PH, Yim BT. Rosuvastatin for the treatment of patients with hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):93-101.
95. Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl.* 2002;2(4):33-36.
96. White CM. A review of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(9):963-70.
97. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002;42(8):835-45.
98. Tinkel J, Hassanain H, Khouri SJ. Cardiovascular antioxidant therapy: a review of supplements, pharmacotherapies, and mechanisms. *Cardiol Rev.* 2012 Mar-Apr;20(2):77-83.
99. Kim YH, Park SM, Kim M, et al. Cardioprotective effects of rosuvastatin and carvedilol on delayed cardiotoxicity of doxorubicin in rats. *Toxicol Mech Methods* 2012 Apr 19
100. Demiryürek AT. ‘Miyokardiyal önkoşullama teknikleri’. www.ctf.edu.tr/farma/tfd/gaziantepdemiryurek.pdf 01.01.2012
101. Demiryürek S, Ceylan H, Demiryürek AT. İskemik önkoşullama ve etki mekanizması. *Genel Tıp Derg.* 2003;13(4):187-194.
102. Barbosa V, Sievers RE, Zaugg CE, et al. Preconditioning ischemia time determines the degree of glycogen depletion and infarct size reduction in rat hearts. *Am Heart J* 1996;131(2):224-30.
103. Ansari JA, Bhandari U, Haque SE, et al. Enhancement of antioxidant defense mechanism by pitavastatin and rosuvastatin on obesity-induced oxidative stress in Wistar rats. *Toxicol Mech Methods.* 2012;22(1):67-73.
104. Ellen O, Michael H, Boris A, Catherine MacGillivray, et al. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. *AJP - Heart* 2005;288(4):1802-1809.
105. Cai W, Fang J, Chen ZY, et al. Rosuvastatin enhances the protective effects of ischemic postconditioning on myocardial ischaemia-reperfusion injury in type 2 diabetic rat. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010;38(9):814-8.

- 106.** TA Ajith, T Riji, V Anu. In vitro anti-oxidant and dna protective effects of the novel 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor rosuvastatin. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2008;35(5-6):625–629.
- 107.** Cay S, Cagirci G, Sen N ve ark. Prevention of peri-procedural myocardial injury using a single high loading dose of rosuvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):41-7.
- 108.** Tandol V, Bano G, Khahuria V et al. Pleiotropic effects of statins. *Postgraduate Department of Pharmacology and Therapeutics.* 2004 Oct. 77-82
- 109.** Vinten-Johansen J, Zhao Z, Jiang R, et al. Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. *J Appl. Physiol* 2007;103:1441-8.
- 110.** Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, et al. Status of myokardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research* 2000;47:446-456.
- 111.** Schupp N, Schmid U, Heidland A, et al. Rosuvastatin protects against oxidative stres and damage in vitro via upregulation of glutathione synthesis. *Atherosclerosis* 2008;199:278-287.
- 112.** Beckman JA, Creager MA. The nonlipid effects of statins on endothelial function. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2006;16(5):156-163.

ÖZGEÇMİŞ

1986 yılı Antalya doğumluyum. İlkokul ve ortaokulu Diyarbakır'da, liseyi Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi'nde okudum. 2004 yılında Eskişehir Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi bölümünü kazandım ve 2008 yılında mezun oldum. 2009 yılında D.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Halen Dicle Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde hastane eczacısı olarak çalışmaktayım.