

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

(YÜKSEK LİSANS)

**İZOLE SIÇAN KALBİNDE KARDİYOPLEJİK SOLÜSYONA
ATORVASTATİN İLAVESİNİN MİYOKARD KORUMASI
ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

MUHARREM AĞIRGÖL

**DANIŞMAN
PROF.DR.B.SÖNMEZ UYDEŞ-DOĞAN**


**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
FARMAKOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



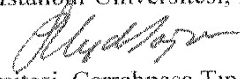


08/08 / 2009


Prof. Dr. Emine Kökoğlu y.
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Farmakoloji
Programın seviyesi : Yüksek Lisans Doktora
Anabilim Dalı : Farmakoloji
Tez Sahibi : Muharrem AĞIRGÖL
Tez Başlığı : İzole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi
Sınav Yeri : Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 31 / 08 / 2009

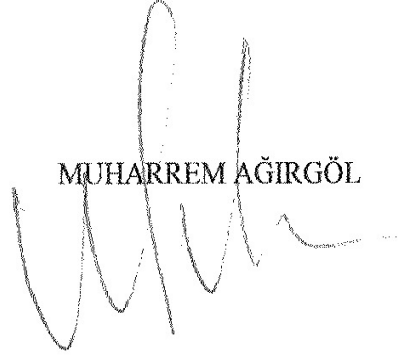
Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. Gül AYANOĞLU DÜLGER (Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Abd) 
2. Prof. Dr. Buket ALPERTUNGA (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Toksikoloji Abd) 
3. Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ DOĞAN (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Abd) 
4. Prof. Dr. Öner SÜZER (İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Farmakoloji Abd) 
5. Yard. Doç. Dr. Alper OKYAR (İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Abd) 

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.



MUHARREM AĞIRGÖL

İTHAF

Eşim ve oğlum'a ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarımın her basamağında desteğini esirgemeyen, araştırma ve bilimsel düşünme ruhunu aşıl原因, sabırlı olmayı öğütleyen, bilgilerinden mesleğimin ve hayatımın her alanında yararlanacağım değerli danışman hocam Sayın *Prof. Dr. B. Sönmez UYDEŞ-DOĞAN*' a

Yüksek lisans eğitimim boyunca vermiş olduğu bilimsel ve manevi destek için Anabilim Dalı başkanımız Sayın *Prof. Dr. Gül Bakır*' a

Geçen üç yıl boyunca bilgi ve birikimleri ile desteğini hep yanımda hissettiğim Sayın *Prof. Dr. Osman ÖZDEMİR*' e

Tez çalışmamın her basamağında emeği ve ilgisi olan, karşılaştığım her zorlukta bilgisini ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen Sayın *Dr. Ecz. Deniz KALELİ DURMAN*' a

Lisansüstü eğitimimde bana her zaman destek olan *Yard. Doç. Dr. Alper OKYAR, Yard. Doç. Dr. F. İlkay ALP, Yard. Doç. Gökçe TOPAL-TANYILMAZ, Yard. Doç. Dr. Selçuk TAKIR, Uzm. Ecz. Zeliha PALA, Uzm. Ecz. Nihan ÇARÇAK* ve *Dr. Biyolog Uğur AKSU*' ya

Çalışmalarım boyunca verdikleri destek ve dostluklarından dolayı çalışma arkadaşlarım *Ecz. Fulya GEZERLER, Uzm. Ecz. Melike HASAR, Uzm. Ecz. Maksat NURİYEV, Ecz. Deniz EKER, Ecz. Narin ÖZTÜRK* ve *Ecz. Deniz YAVUZ*' a

Tezime katkılarında dolayı Anabilim Dalımızdan Sayın *Erdal DOĞAN* ve *Sevgi ÖZAŞÇI-SÖNMEZ*' e

Yüksek lisans eğitimim boyunca beni her açıdan destekleyen ve her kararımda arkamda olan *eşim* ve *oğlum*' a

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-1892

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
BEYAN	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	XI
ÖZET.....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Miyokard ve Fizyolojik yapısı	4
2.2. Miyokard metabolizması.....	6
2.3. İskemi ve Reperfüzyonun Miyokardiyal Hasardaki Patofizyolojik Önemi.....	7
2.4. Miyokardiyal İskemi ve Reperfüzyon Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri.....	11
2.5. Miyokardiyal İskemi ve Reperfüzyon Hasarından Korunma Yöntemleri.....	13
2.5.1. Önkoşullama	14
2.5.2. Hipotermi.....	16
2.5.3. Kardiyopleji	17
2.5.3.1. Kristaloid (Kansız) Kardiyopleji.....	19
2.5.3.2. Kan Kardiyoplejisi	21
2.5.3.3. Kardiyoplejinin uygulanışı	23
2.5.3.4. Kardiyoplejinin Klinikte Uygulama Stratejileri ve Önemi.....	24
2.5.3.5. Deneysel Kardiyopleji Uygulamaları ve Önemi	25
2.6. Statinler	27
2.6.1. Genel Farmakolojik Etkileri	27
2.6.2. Statinlerin Pleiotropik Etkileri	31
2.6.3. Statinlerin Kardiyoprotektif Etkileri	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38

3.1. Deneş Hayvanlarının Bakım Koşulları.....	38
3.2. Araçlar ve Gereçler.....	38
3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları.....	39
3.4. İzole Sıçan Kalp Preparatının Hazırlanması	41
3.5. Deneş Protokolü	43
3.6. Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler	45
3.6.1. Fonksiyonel ve Hemodinamik Ölçümler	45
3.6.2. Biyokimyasal Ölçümler.....	46
3.6.3. Nekrotik Alan Ölçümü	46
3.7. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR.....	49
4.1. Kardiyoplejinin izole sıçan kalbindeki etkisi	49
4.2. Kardiyopleji solüsyonuna Atorvastatin ilavesinin izole sıçan kalbindeki etkileri 57	
4.3. Kardiyopleji solüsyonuna Atorvastatin ve Wortmannin ilavesinin izole sıçan kalbinde etkileri.....	66
5. TARTIŞMA	75
KAYNAKLAR	85
HAM VERİLER.....	100
ETİK KURUL KARARI.....	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.
ÖZGEÇMİŞ	105

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: Kristaloid kardiyoplejide kullanılan ekstraselüler solüsyon tipleri.....	20
Tablo 2-2: Kristaloid kardiyoplejide kullanılan intraselüler solüsyon tipleri.....	21

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Kalp kasını oluşturan sarkomerin yapısı (Özpolat 2002)'den alınmıştır.....	6
Şekil 2-2: Asetil KoA'dan kolesterole dönüşüm şeması.....	29
Şekil 3-1:Sabit basınçlı / akımlı Langendorff izole perfüze kalp sistemi – Sutherland ve ark. (2003)'den değiştirilerek.....	42
Şekil 3-2: Dengelenme süresi sonunda deneye alınan kalplerde perfüzyonun son 3 dakikasında kardiyopleji veya kardiyopleji + ilaç uygulamasını gösteren deney protokolü.....	43
Şekil 3-3:Deney sonunda izole edilen kalp kesitlerinde TTC boyama yöntemiyle nekrotik alan değerlendirmesi.....	47
Şekil 4-1: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının sol ventrikül basıncı üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri.....	51
Şekil 4-2:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{maks}$ ve $-dp/dt_{min}$ parametreleri üzerine etkisi	52
Şekil 4-3:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının kalp atım hızı ve basınç hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi	53
Şekil 4-4:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi	54
Şekil 4-5:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerine üzerine etkisi.....	55
Şekil 4-6:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının infarkt alanı üzerine etkisi.....	56
Şekil 4-7:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin sol ventrikül basıncı üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri	60
Şekil 4-8:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{maks}$ ve $-dp/dt_{min}$ parametreleri üzerine etkisi	61

Şekil 4-9: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin kalp atım hızı ve basınç hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi	62
Şekil 4-10: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi.....	63
Şekil 4-11:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin kreatin kinaz ve Troponin-T düzeylerine üzerine etkisi	64
Şekil 4-12:İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$) ilavesinin infarkt alanı (%) üzerine etkisi	65
Şekil 4-13: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$) ve Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin sol ventrikül basıncı, üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri	69
Şekil 4-14: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$) ve Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{maks}$ ve $-dp/dt_{min}$ parametreleri üzerine etkisi.....	70
Şekil 4-15: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$)+Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin kalp atım hızı ve basınç hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi.....	71
Şekil 4-16: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$)+Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi	72
Şekil 4-17: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$)+Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerine üzerine etkisi.....	73
Şekil 4-18: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin ($10^{-7}M$)+Atorvastatin ($10^{-5}M$) ilavesinin infarkt alanı üzerine etkisi	74

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

İ/R: İskemi-Reperfüzyon

NO: Nitrik oksit

COX2: Siklooksijenaz 2

Ca⁺²: Kalsiyum

Na⁺: Sodyum

K⁺: Potasyum

ATP: Adenozin trifosfat

AMP: Adenozin monofosfat

ADP: Adenozin difosfat

CO₂: Karbon dioksit

NADH₂: Nikotinamid adenin dinükleotid

FADH₂: Flavin adenin dinükleotid

PDH: Piruvat dehidrojenaz

Asetil KoA: Asetil koenzimA

ROR: Reaktif oksijen radikalleri

RNR: Reaktif nitrojen radikalleri

O₂⁻: Süperoksit anyonu

H₂O₂: Hidrojen peroksit

OH⁻: Hidroksil radikali

ONOO⁻: Peroksinitrit anyonu

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

HMG-KoA Redüktaz: 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktaz

HMG-KoA: 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A

DDL: Düşük dansiteli lipoproteinler

ODL: Orta dansiteli lipoproteinler

YDL: Yüksek dansiteli lipoproteinler

ÇDDL: Çok düşük dansiteli lipoproteinler

PI3K/Akt: Fosfotidilinozitol-3-kinaz/Akt

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
SGOT: Serum glutamik oksaloasetik transaminaz
CK: Kreatin kinaz
CK-MB: Kalp'e spesifik kreatin kinaz
c-TnI: Troponin-I
c-TnT: Troponin-T
TTC: Trifenil-tetrazolium klorür
PI3K: Fosfotidilinozitol-3-kinaz
PKC: Protein kinaz C
sGMP: Siklik guanozin monofosfat
K_{ATP}: ATP duyarlı potasyum kanalları
mPTP: Mitokondriyal permeabilite geçiş kanalları
KAH: Koroner arter hastalığı
KPB: Kardiyopulmoner bypass
ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim
GPPP: Geranil-geraniol pirofosfat
FPP: Farnesil pirofosfat
CRP: C reaktif protein
AKS: Akut koroner sendrom
TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa
+dp/dt_{maks}: Kasılma gücünün zamana bağlı değişimi
-dp/dt_{min}: Gevşeme gücünün zamana bağlı değişimi
LDH: Laktat dehidrogenaz
PDE: Fosfodiesteraz
SOD: Süperoksit dismutaz
ALT: Alanin aminotransferaz
AST: Aspartat aminotransferaz
TF: Doku faktörü
PKB: Protein Kinaz B

ÖZET

Ağırğöl Muharrem. (2009). İzole Sıçan Kalbinde Kardiyopleji Solüsyonuna Atorvastatin İlavesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji AbD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Kardiyopleji, kardiyak operasyonlarda miyokard hasarlanmasının engellenmesi ve operasyon sonrasında kalpte yeterli hemodinaminin sağlanmasını hedefleyen, seçici ve kimyasal kardiyak arrest sağlama tekniğidir. Miyokardiyal hasarı en aza indirme çabası kardiyoprotektif etkili olduğu düşünülen çeşitli kimyasal ajanların kardiyoplejik solüsyona eklenmesini gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, izole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Sabit basınçlı (80mmHg) Langendorff perfüzyon sistemine asılan kalpler 30 dak.'lık perfüzyonun ardından 40 dak. global iskemi ve 60 dak. reperfüzyona maruz bırakılmıştır. Kardiyopleji, iskemi öncesinde 3 dak. süre ile sabit akımda (10ml/dak) St.Thomas 2 kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanması ile sağlanmıştır. Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$), kardiyopleji solüsyonuna artan konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Kardiyak fonksiyon (sol ventrikül basıncı, $\pm dp/dt$, kalp atım hızı, basınç-hız çarpanı), koroner hemodinami (koroner akım, koroner vasküler rezistans) ve miyokardiyal nekroz (kreatin kinaz, troponin-T, nekrotik alan) parametreleri değerlendirilerek elde edilen veriler kardiyopleji grubuyla karşılaştırılmıştır. Etki mekanizmasına yönelik olarak, PI3 kinaz inhibitörü, wortmannin ($10^{-7}M$) varlığında atorvastatin'in ($10^{-5}M$) etkisi incelenmiştir. Kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ilavesinin, koroner hemodinami parametreleri üzerinde kardiyoplejiye göre anlamlı bir etkisinin olmadığını buna karşın, kardiyak fonksiyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, kardiyak enzim ve infarkt alanı değerleri atorvastatin varlığında anlamlı düzeyde azalmıştır. Wortmannin, atorvastatin'in kardiyopleji üzerindeki yararlı etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, atorvastatin'in kardiyoplejinin miyokardiyal koruyucu etkinliğini, PI3 kinaz aracılıklı bir mekanizma ile güçlendirdiğini göstermektedir. Sonuçlarımız, kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ilavesinin, kardiyak operasyonlarda oluşabilecek miyokardiyal hasarı azaltmada ileri bir klinik yarar sağlayacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: kardiyopleji, iskemi reperfüzyon hasarı, atorvastatin, wortmannin, miyokardiyal koruma

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: T-1892

ABSTRACT

Ağırçöl Muharrem. (2009). Effect of Atorvastatin Addition to Cardioplegic Solution on Myocardial Protection In Isolated Rat Heart. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Pharmacology, Master Thesis, Istanbul.

Cardioplegia is a selective cardiac arrest technique, which aims to prevent myocardial damage and provide adequate heart hemodynamics in cardiac surgery. For minimising myocardial damage, various agents accepted to be cardioprotective are added to cardioplegic solution. Statins are reported to have protective effects in myocardial ischemia-reperfusion (I/R) injury independently from their lipid-lowering effects. Herein, we aimed to investigate the effect of atorvastatin addition to cardioplegic solution on myocardial protection. Isolated rat hearts perfused in Langendorff system at constant pressure (80mmHg) were subjected to 40min. ischemia and 60min. reperfusion. Cardioplegia was administered 3min. before ischemia by St.Thomas2 cardioplegic solution (+4°C) at a constant flow (10ml/min). Atorvastatin was added to cardioplegic solution at increasing concentrations ($5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M , $5 \times 10^{-5} \text{M}$). Cardiac function (left ventricular pressure, $\pm dp/dt$, heart rate, double product), coronary hemodynamics (coronary flow, coronary vascular resistance) and myocardial necrosis (creatin kinase, troponin-T, necrotic area) parameters were evaluated and compared with cardioplegia. For investigating the mechanism of action, atorvastatin (10^{-5}M) was studied in the presence of PI3 kinase inhibitor, wortmannin (10^{-7}M). When compared to cardioplegia, addition of atorvastatin to cardioplegic solution significantly enhanced postischemic cardiac recovery, whereas no change was observed in coronary hemodynamics. Furthermore, cardiac enzyme levels and infarct area were also significantly reduced. Wortmannin inhibited beneficial effect of atorvastatin on cardioplegia. These findings showed that, atorvastatin strengthens myocardial protective effect of cardioplegia via PI3 kinase related mechanism. Consequently, addition of atorvastatin to cardioplegic solution is suggested to provide an additive clinical benefit in minimising myocardial damage which may occur during cardiac surgery.

Key Words: Cardioplegia, ischemia-reperfusion injury, atorvastatin, wortmannin, myocardial protection.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 1892.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperkolesterolemi tedavisinde yaygın olarak kullanılan statinler etkilerini, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A redüktazı (HMG-KoA redüktaz) spesifik ve kompetitif olarak inhibe ederek göstermektedirler. Bu etkileri ile karaciğerdeki düşük dansiteli lipoproteinlerin (DDL) reseptör sayısında artış oluşturan statinlerin DDL-kolesterol düzeyini düşürücü etkileri diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha güçlüdür.

Son yıllarda yapılan klinik veya deneysel çalışmalarda, statinlerin antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar, antitrombotik, vasküler hücre koruyucu ve plak stabilizan etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız bu etkileri "pleiotropik etkiler" olarak tanımlanmaktadır. Statinlerin kardiyak operasyon öncesi veya sonrasında kullanımının kalp üzerindeki etkilerini inceleyen klinik çalışmalarda, statinlerin miyokardiyal hasarı azaltarak morbilite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, yapılan in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar, statinlerin miyokardiyal iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Statinlerin akut ya da kronik olarak uygulandığı bu deneysel çalışmalarda, koruyucu etkinin; endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS)'ın mRNA ekspresyonundaki artış, nitrik oksit (NO) salınımindaki artış, serbest radikal oluşumunda azalma, siklooksijenaz 2 (COX2) enziminin upregülasyonu ve prostaglandin sentezindeki artma, vazokonstriktör olarak etki gösteren endotelin-1'in salınımindan azalma, apoptozis oluşumunun engellenmesi ve kardiyak nekrozun gelişiminin azaltılması gibi çeşitli mekanizmalar aracılığı ile gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Statinlerin kardiyoprotektif etkilerine aracılık eden bu mekanizmaların, mevolanat yolağının inhibisyonuna bağlı olarak Rho ve Ras gibi izoprenoidlerin oluşumunun engellenmesi ya da fosfotidilinozitol-3-kinaz/Akt (PI3K/Akt) yolağının aktive edilmesi ile tetiklendiği ve statinlerin kalpte önkoşullama benzeri bir etki yaratarak koruyucu etki gösterdiği bildirilmektedir.

Kardiyopleji, kardiyak operasyonlarda miyokard hasarlanmasının engellenmesini ve operasyon sonrasında kalpte yeterli hemodinaminin sağlanmasını hedefleyen, seçici ve kimyasal kardiyak arrest sağlama tekniğidir. Kardiyopleji, yüksek potasyum düzeyi (hiperkalemi) ile kalbin diyastol esnasında hızla durdurulmasını (arrest) sağlamakta ve böylece anaerobik enerji kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca, sağladığı hipotermi ile hücre içi metabolizmayı yavaşlatmaktadır. Bu nedenle, kardiyak operasyonlarda uygulanan kardiyoplejik solüsyonlar kalbin birkaç saate varan bir sürede arrest halde tutulmasını sağlarken miyokardiyal hasarın da en az seviyede olmasını hedeflemektedir.

İskemi ve reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasarı en az düzeye indirme çabası kardiyoprotektif etkili olduğu düşünülen çeşitli kimyasal ajanların kardiyopleji solüsyonuna eklenmesini gündeme getirmiştir. Bu nedenle, deneysel ve klinik çalışmalarda NO sentezini ve salınımını arttıran, oksidatif stresi azaltan, inflamasyonu baskılayan, anjiyotensin II oluşumunu azaltan, kalsiyum kanallarını bloke eden ya da potasyum kanallarını açan çeşitli ajanların kardiyopleji solüsyonlarına ilave edilmesinin miyokardiyal I/R hasarı üzerindeki etkileri araştırılmış ve böylece miyokardın daha iyi korunmasına yönelik veriler elde edilmiştir. Statinlerin kardiyopleji üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma ise bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, izole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Sabit basınçlı (80 mmHg) Langendorff perfüzyon sistemine asılan kalpler 30 dak.'lık perfüzyonun ardından 40 dak. global iskemi ve 60 dak. reperfüzyona maruz bırakılmıştır. Kardiyopleji, iskemi öncesinde 3 dak. süre ile sabit akımda (10ml/dak) uygulanan St.Thomas 2 kardiyopleji solüsyonu (+4°C) ile sağlanmıştır. Atorvastatin ($5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$), kardiyopleji solüsyonuna artan konsantrasyonlarda ilave edilmiştir. Kardiyak fonksiyon (sol ventrikül basıncı, $\pm dp/dt$, kalp atım hızı, basınç-hız çarpanı), koroner hemodinami (koroner akım, koroner vasküler rezistans) ve miyokardiyal nekroz (kreatin kinaz, troponin-T, nekrotik alan) parametreleri değerlendirilerek elde edilen veriler kardiyopleji grubuyla karşılaştırılmıştır. Ayrıca,

etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak, atorvastatin'in kardiyopleji üzerindeki etkisi PI3 kinaz inhibitörü wortmannin (10^{-7} M) varlığında incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Miyokard ve Fizyolojik yapısı

Kalp (miyokard), kardiyosit veya miyosit olarak tanımlanan kas hücrelerinden oluşmaktadır. Her miyosit, sarkolemma denilen bir zarla çevrili olup içinde kontraktıl yapılar olan miyofibrilleri içerir. Miyofibriller ise aktin (ince miyoflament) ve miyozin (kalın miyoflament) adı verilen miyofilamentlerden oluşmaktadır. Miyofibril miyofilamentleri tüm kas lifini boydan boya kaplamak yerine, sarkomer denilen bölümlerden meydana gelmiştir (sinsisyal yapı). Böylece kalp kasını oluşturan liflerin aynı anda kasılması ve kalbin pompa görevini yapması mümkün olmaktadır. Sarkomerler ise Z çizgileri ile birbirinden ayrılmaktadır. Hücrenin merkezinde genetik bilgisinin bulunduğu nükleus yer almaktadır. Miyokard hücrelerinin sarkoplazması (hücre içi) içerisinde çok sayıda mitokondri bulunmaktadır. Mitokondrilerin sayıca çok fazla olması, kardiyak kasılma için aerobik solunumun önemini artırmaktadır (Guyton 1996 pp.87-158).

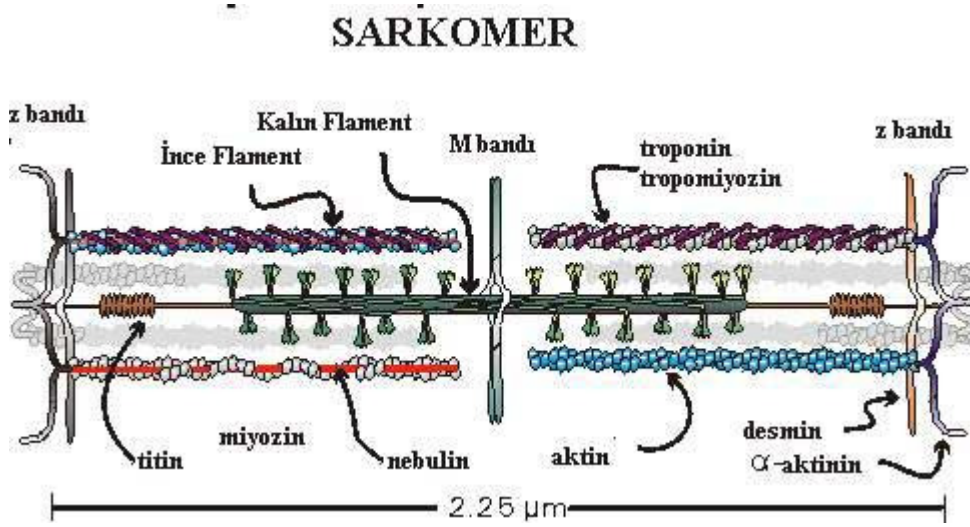
Miyofilamentler esas olarak aktin denilen proteinlerden oluşmakta ve her bir aktin molekülü bir miyozini bağlamaktadır. İnce miyofilamentler aktin dışında tropomiyozin ve troponin denilen iki protein daha içerirler. Tropomiyozin ve troponin proteinleri aktin miyoflamentini çepeçevre sarar. Bu iki proteine “tropomiyozin-troponin kompleksi” denilir. Kalp kasının kasılmasında, aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin (Troponin-I, Troponin-T, Troponin-C) proteinleri önemli rol oynamaktadırlar. Miyofibrillere paralel uzanan sarkoplazmik retikulum kasılmada aktif rol alan organellerden birisidir. Sarkoplazmik retikulum T tubülleri sayesinde miyofibrillerle çeşitli noktalarda temas etmektedir (Şekil 2-1).

Aksiyon potansiyalinin kalp kası hücresine ulaşması sonucunda ekstrasellüler ortamdan “voltaja duyarlı kalsiyum kanalları” aracılığıyla hücre içine kalsiyum (Ca^{+2})

iyon girişi ve sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya doğru Ca^{+2} iyonlarının salınımı meydana gelmektedir. Serbestlenen Ca^{+2} iyonları troponin proteinine bağlanmaktadır. Bağlanma sonucunda tropomiyozin-troponin kompleksi yapısal bir değişikliğe uğrayarak harekete geçmekte ve miyozin bağlama noktasını serbest hale getirmektedir. Miyozin çapraz köprüsü içindeki miyozin ATPaz enziminin Adenozin trifosfat (ATP)'ı parçalaması sonucu açığa çıkan enerji ile aktin miyofilamenti, miyozin filamenti üzerinden kaymakta ve kasılma gerçekleşmektedir. Kasılma sonrasında ise Ca^{+2} iyonları ince filamentlerdeki troponinden aktif olarak sitoplazmik retikuluma geri taşınarak depolanmakta ve kas gevşemeye başlamaktadır (Guyton 1996 pp:87-158).

Kalp kasının çalışmasında sinirsel uyarıların yanı sıra intrasellüler ve ekstra sellüler iyon konsantrasyonu da etkilidir. Sodyum (Na^{+}), potasyum (K^{+}) ve Ca^{+2} iyonları başlıca sorumlu katyonlardır. Bu iyonların birinin fazlalığı veya eksikliği miyokardın çalışmasını etkilemektedir. Kalp kasının çalışmasında etkili olan iyonlardan Na^{+} , ekstrasellüler ortamda optimum konsantrasyonda bulunarak intrasellüler ve ekstrasellüler ortam arasındaki ozmolaliteyi düzenlemektedir. Na^{+} iyonunun ekstrasellüler ortamda fazla olması Ca^{+2} iyonunun kasılmadaki etkisini azaltmaktadır. Buna karşın, Na^{+} iyonunun düşük konsantrasyonda olması ise kalpte impuls oluşumunu seyrekletmektedir. Ca^{+2} iyonu miyokard kasılması esnasında sarkoplazmik retikulumdan serbestlendiği gibi, iskelet kasından farklı olarak, Ca^{+2} kanalları aracılığı ile ekstrasellüler ortamdan da alınmaktadır. Ca^{+2} iyonunun ekstrasellüler ortamda düşük konsantrasyonda bulunması halinde miyokardiyal kasılma zayıflar. Bu iyonun yokluğunda ise kalbin durması söz konusu olabilir. Ca^{+2} iyonu yüksek konsantrasyonda bulunduğu zaman ise eksitabiliteyi azaltır ve kalp sistolde durabilir. Miyokarda bulunan diğer bir iyon olan K^{+} 'un temel görevi ise kalp kasında gevşemeyi sağlamak ve diyastolü kolaylaştırmaktır. K^{+} iyonu, Ca^{+2} iyonu ile zıt bir etkiye sahiptir. Bu iyonun perfüzatta az olması kalbin sistolde durmasına neden olmaktadır. Perfüzatta K^{+} iyonunun fazlalığı ise kalbi yavaşlatmakta, kasılabilirliğini zayıflatmaktadır. Yüksek konsantrasyondaki K^{+} iyonu impuls iletimini de yavaşlatmaktadır. K^{+} iyonunun normalin 2-3 katı (10-15 mEq/l) veya daha da üstünde olması ise membranı depolarize ederek kalbi diyastolde durdurmaktadır. Kalbin kasılmasının optimum bir şekilde

devam etmesi sözkonusu bu iyonların perfüzyon içinde normal sınırlarda bulunması ile ilişkilidir (Akgün N. 1994 pp:115-171)



Şekil 2-1: Kalp kasını oluşturan sarkomerin yapısı (Özpolat 2002)'den alınmıştır.

2.2. Miyokard metabolizması

Kalp kası, beyin hariç diğer organlardan daha fazla oksijen ve substrata ihtiyaç duymaktadır. Miyokard, bu ihtiyacı için kalp içindeki kandan direkt olarak yararlanamaz, ancak koroner damarlar aracılığıyla bu gereksinimini karşılar. Aortanın başlangıcından çıkan koroner arterler (sağ ve sol koroner arter) miyokardın kanlanmasını sağlarken, atardamarlarla kalp duvarına gelen kan ise kalbin toplardamarları ile sağ kalbe boşalır.

Miyokardın kasılması için gerekli olan enerji ATP'den sağlanmaktadır. ATP üretimi için normal koşullarda en çok yağ asitleri kullanılmakla birlikte glukoz ve laktat da kullanılmaktadır. Yağ asitleri hücre membranını difüzyon veya enzim aracılığıyla geçmekte ve hızla mitokondriye geçerek beta oksidasyonla Asetil koenzimA

(Asetil KoA)'ya çevrilmektedir. Aerobik koşullarda glikoliz reaksiyonlarında oluşan piruvat ise mitokondri içine alınmakta ve piruvat dehidrojenaz (PDH) enzimi ile Asetil KoA'ya dönüştürülmektedir. Laktat da mitokondriye kolay bir şekilde taşınmakta ve laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi aracılığıyla piruvat'a dönüşmektedir. Yağ asidleri, laktat ve glikozdan elde edilen Asetil KoA, krebs siklusuna girerek nikotinamid adenin dinükleotid (NADH₂), flavin adenin dinükleotid (FADH₂) ve karbon dioksit (CO₂)'i oluşturmaktadır. NADH₂ ve FADH₂ ise elektron taşıma sistemine girerek ATP ve H₂O oluşumunu sağlamakta ve böylece 36 ATP'lik bir enerji açığa çıkmaktadır. Miyokardın oksijensiz kalması durumunda ise krebs siklusu gerçekleşemediği için ortamda biriken piruvatlar laktik aside dönüşmekte ve sadece 2 ATP'lik bir enerji oluşmaktadır (Jason ve Dyck 2008).

Miyokardın oksijensiz kalması ve anaerobik solunumun devreye girmesi durumunda hücre pH'sı asidik yöne kayar (Ichihara ve ark. 1984). Miyokardın tekrar perfüze edilmesiyle (reperfüzyon) kalp asidozu yenmek için Na⁺-H⁺ değişimini gerçekleştirir. Bu değişimin sonucu olarak, intrasellüler ortamda biriken Na⁺ iyonu, Na⁺-Ca⁺² değişim pompasını aktive etmekte ve böylece hücre içinde aşırı Ca⁺² birikimine neden olmaktadır. Miyositler içinde Ca⁺² iyonunu fazlalığı ise hücrel metabolizmayı etkileyerek hücrenin kaybına yol açabilmektedir (Eng ve ark. 1998).

2.3. İskemi ve Reperfüzyonun Miyokardiyal Hasardaki Patofizyolojik Önemi

İskemi dokuyu besleyen damarların perfüzyonunun bir pıhtı, aterosklerotik plak, vazokonstriksiyon veya mekanik bir etkenle azalması sonucu meydana gelen ve dokunun oksijensiz ve substratsız kalması ile karakterize bir durumdur. Kalbin metabolizmasını sürdürebilmesi için kalbe oksijen temininin kesintisiz olarak devam etmesi gerekmektedir. Kardiyak operasyon sürecinde ise miyokardın oksijene ihtiyacı koşullara göre değişiklik göstermektedir. Fibrilasyon gibi ciddi aritmilerde kardiyak oksijen tüketiminin arttığı, iskemi esnasında uygulanan kardiyoprotektif uygulamalarda (hipotermi ve kardiyoplejik arrest) kalbin oksijen tüketiminin azaldığı bildirilmektedir (Buckberg ve ark. 1977).

Kısa süreli iskekiye maruz kalan miyokardda saniyeler içinde çeşitli metabolik değişiklikler yaşanmaktadır. Koroner arterlere gelen kan akımının kesilmesi ile saniyeler içinde, kardiyak metabolizma aerobik solunumdan anaerobik solunuma geçmekte, ATP depolarında hızla bir tükenme olmaktadır. Aneerobik metabolizma sonucunda intrasellüler ortamda hızla adenin difosfat (ADP), adenin monofosfat (AMP), fosfat, laktat, kreatinin, adenin ve inozin birikmeye başlamaktadır. Oksijen yokluğuna bağlı olarak NADH₂ tarafından PDH enzimi inhibe edilmektedir. PDH enzim inhibisyonu, sitrik asit çemberinin gerçekleşmesini de engellemektedir. Öte yandan, laktik asit'in intrasellüler ortamda birikmesi hücre içi asidoza neden olduğu gibi glikolitik enzim inhibisyonu da yapmaktadır (Jennings ve ark. 1986). Enzim inhibisyonu, Na⁺-K⁺/ATPaz pompası gibi enzim transport sistemlerinin aktivitelerinin durmasına neden olmakta ve membran hasarına yol açmaktadır. Hücre membranındaki hasar ise hücre içi K⁺ iyonu kaybına ve Na⁺, Ca⁺², Cl⁻ gibi iyonlar ile suyun hücre içinde birikmesine neden olmaktadır. Bu patolojik değişim geriye dönüşümsüz (irreversible) bir hasara da yol açmaktadır (Katz ve Reuter 1979).

Kalpde iskemi sonucunda meydana gelen hasarın şiddeti miyokardın maruz kaldığı iskemi süresi ile ilişkilidir. 20 dakikaya kadar kısa süreli iskemilerde geri dönüşümlü (reversible) hasar oluşurken, miyokardiyal iskemi 20 dakikalık sürenin üzerinde ise geri dönüşümsüz (irreversible) bir hasar meydana gelmektedir. Çok kısa süreli iskemilerde ATP depolarında bir miktar düşüş görülmesine karşın, 10-15 dakikalık iskemilerde ATP depolarında hızlı bir düşüş olmakta, ve kalbin reperfüze edilmesi ile miyokardiyal stunning (sersemleme) görülebilmektedir. 30-40 dakika süren bir iskemide geri dönüşümsüz miyokardiyal hasar oluşmaya başlarken 60 dakikalık bir iskemide ise hücre membranının hasarlandığı ve nekrozun yaygınlaşmaya başladığı görülmektedir. Nekrozun öncelikle kollateral kan dolaşımının daha az olduğu, oksijen yokluğuna en hassas olan subendokardiyal bölgeden başlayarak subepikardiyal bölgeye doğru genişlediği görülmüştür (Akgün S. 2004 pp:1091-1106).

İskemik dokunun kan akımının ilaç veya mekanik yöntemlerle tekrar sağlanması reperfüzyon olarak tanımlanmaktadır. Kalbin tekrar perfüze edilmesiyle miyokardiyal hasar önlenmeye çalışılsa da, reperfüzyona bağlı olarak da çeşitli hücresel

hasarların meydana geldiği görülmektedir. Esasen iskemik miyokardı kurtarma çabası olan reperfüzyonun hasara neden olmasında, iskemide bazı hücrelerin hasara karşı duyarlılığının artması, reperfüzyon esnasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu, nötrofillerin göçü ve aktif hale gelmesi ve kalsiyum birikmesi gibi faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir (Hoffman ve ark. 2004).

Miyokardın reperfüzyonu ile gelişen bu hasarda enzim inhibisyonu ve ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmiler oluşabileceği gibi daha ileri safhasında nekroz ve apoptozis (programlı hücre ölümü)'de gelişebilmektedir (Dhalla ve ark. 2000). Bununla birlikte miyokardda gelişen bir hasarın esas olarak iskemik dönemde mi yoksa reperfüzyon döneminde mi geliştiğinin ayrımı tam olarak yapılamamaktadır.

Deneysel ve klinik çalışmalarda 4 tip reperfüzyon hasarının olduğu gösterilmiştir (Kloner 1993).

a-Ölümcül (letal) reperfüzyon hasarı; Miyokardın uzun süreli iskemiyeye maruz kalması sonrasında reperfüze edilmesiyle oluşan hasarı belirtmektedir. Miyokardiyal nekroz oluşmaktadır. Gelişen en ağır ve geri dönüşümsüz reperfüzyon hasarıdır.

b-Vasküler reperfüzyon hasarı; Miyokardın reperfüze edilmesine rağmen dokunun yeteri kadar perfüze olmaması yani akımsızlık (no reflow) gelişmektedir. Bu durumun gelişmesinde temel neden dokuyu besleyen mikrovasküler yapılara nötrofil göçü ve trombosit adezyonu sonucu mikrovasküler yapının haraplanmasıdır.

c-Miyokardiyal sersemleme (stunning); İntraselüler ortamda biriken iyonların neden olduğu uzamış ancak geri dönüşümlü bir kontraktilite bozukluğu durumudur. Dokuda enerji metabolizmasının azalması sonucu görülebilir. Bir tür adaptasyon sürecini yansıtır. Reperfüzyonun en hafif ve geriye dönüşümlü olan hasar şeklidir.

d-Reperfüzyon aritmileri; Sağlanan koroner akıma adaptasyon sonucu görülür. Reperfüzyonun hemen sonrasında gözlenen ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon ile karakterizedir.

Reperfüzyon hasarının oluşumunda çeşitli mekanizmalar ileri sürülmektedir. Miyokardiyal reperfüzyonun sağlanması sonucunda dokuya oksijenin aniden

sunulmasıyla ‘‘oksijen paradoksu’’ adı verilen durum gerekleŒmektedir. Oksijenin dokuya sunumu elektron taŒıma sisteminin tekrar devreye girmesine ve mitokondriyal Ca^{+2} artıŒına neden olmaktadır. Bunu takip eden surete ise sitoplazmadaki Ca^{+2} eksikliğini tamamlamak için ekstraselüler ortamdan Ca^{+2} iyonunun hücre giriŒine neden olmakta ve hücre içi iyon dengesini bozmaktadır.

Oksijenin sunumu aynı zamanda oksijenden türeyen reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve reaktif nitrojen radikalleri (RNR)’nin miyokardda hızlı bir Œekilde oluŒmasına neden olmaktadır. Bu radikaller İ/R hasarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir (Dhalla ve ark. 2000; Lefter ve Granger 2000). En önemli reaktif oksijen radikalleri arasında süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH) ve peroksinitrit ($ONOO^-$) anyonu yer almaktadır. Bu radikaller doymamıŒ yağ asitleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu, membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, protein peroksidasyonu, nükleik asit oksidasyonu ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümüne neden olmaktadır (Verma ve ark. 2002; Reiter ve Tan 2003).

ROR ve RNR oluŒumu ile oksidatif strese maruz kalan miyokardın hücre membranının K^+ , Ca^{+2} ve Na^+ iyonlarına karŒı geçirgenliğini de deęiŒtirir. Oksidatif stresin etkisiyle Na^+/K^+ -ATPaz, Ca^{+2} -ATPaz gibi iyon pompalarının aktiviteleri azaldığı için hücre içine Ca^{+2} giriŒi artarken ıkıŒı azalır ve böylece hücre içi Ca^{+2} dengesi bozulur. Yüksek Ca^{+2} düzeyi miyositlerde hiperkontraksiyona neden olduğu gibi protein aktivasyonu ve membran yırtılması gibi hücrenin ölümüne neden olabilecek olayları da indükler (Piper ve ark. 1998; Dirksen ve ark. 2007).

Reperfüzyon hasarında inflamatuvar olaylar da önemli bir rol almaktadır. İ/R hasarı sonucunda nötrofillerin, makrofajların, polimorfonükleer lökositlerin aktive olması ve endotelial hasarın geliŒmesi inflamatuvar süreci tetiklemektedir. İNFLAMATUVAR sürecin aktive olması ile ROR ve RNR oluŒumu giderek artmakta, mikrovasküler hasar görülmekte, lizozomal enzim salınımı, damar ve lökosit hücrelerinde adezyon moleküllerinin sentezi ve sitokinlerin oluŒumunda artıŒ meydana gelmektedir. Bu hasarı azaltmak için, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktaz gibi serbest radikal

süpürücü endojen mekanizmalar devreye girmekte ancak genellikle yeterli savunma gösterememektedir (Wilhelm ve ark. 2003; Demircan ve ark. 2005).

Bugüne kadar elde edilen bulgular, NO'nun miyokardiyal İ/R hasarında rolü olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, NO'nun etkisi değişik hayvan türlerinde, farklı deney protokolleri ile yürütülen çalışmalarda yararlı ve zararlı olmak üzere iki farklı yönde bulunmuştur. İskemi ve reperfüzyonun endotelde NO sentezini belirgin derecede azalttığı belirlenmiştir. Bu durum nötrofil aktivasyonunun kolaylaşmasına ve doku hasarının artmasına yol açmaktadır. Endotelial NOS (eNOS) aracılığıyla sentezlenen NO'nun İ/R sürecinde kalp için koruyucu olduğu gösterilmiştir (Sumeray ve ark. 2000; Jugdutt 2002). Bunu destekleyici olarak iskemi veya reperfüzyondan önce NO ve NO donörlerinin uygulanması ile İ/R'nin neden olduğu miyokardiyal hasarın azaltıldığı gözlenmiştir (Johnson ve ark. 1991). Bununla birlikte, reperfüzyonun geç fazında üretilen NO'nun erken fazına göre çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Yüksek miktarlarda oluşan NO'nun ise kalp için koruyucu olmadığı buna karşın, sitotoksik etki gösterdiği, O₂⁻ ile etkileşerek ONOO⁻ oluşumuna neden olduğu ve inflamatuvar olayları tetiklediği bildirilmektedir. NO düzeyindeki artışın ise indüklenbilir NOS (iNOS) upregulasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Ferdinandy ve Schulz 2003; Schulz ve ark. 2004). Destekleyici olarak, iNOS inhibitörlerinin İ/R hasarında yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Parlakpınar ve ark. 2005).

2.4. Miyokardiyal İskemi ve Reperfüzyon Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Miyokardiyal hasarın varlığının ve derecesinin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca klinik bulgular, hemodinamik monitorizasyon verileri ve biyokimyasal belirteçlerdir. Ancak, cerrahi bir girişim sonrasında miyokardiyal hasarın varlığını ve şiddetinin tespitinde, klinik bulgular ve elektrokardiyografi gibi monitorizasyon verileri yeterli olmayabilir. İskemi ve reperfüzyon hasarına maruz kalan miyokardda membran yapısının bozulması sonucu hücre yapısında bulunan çeşitli proteinler ve enzimler kana geçmektedir. Protein ve enzimlerin kana geçiş hızının molekül ağırlıkları ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Buna göre, molekül ağırlıkları küçük olanlar daha hızlı bir

salınım göstermektedir. Monitorizasyon verilerinin yanı sıra, kanda ölçülen bu protein ve enzim değerleri İ/R hasarının şiddetinin belirlenmesinde daha detaylı veri sunmaktadır. Bu nedenle miyokardiyal hasarın düzeyini değerlendirmede biyokimyasal belirteçlerin kullanımı önem kazanmıştır.

Biyokimyasal belirteçlerden ilk olarak serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT) enziminin düzeyi 1954 yılında ölçülmüş, bunu 1957 yılında Laktat dehidrogenaz (LDH), 1966 yılında kreatin kinaz (CK) takip etmiştir. Daha sonraki yıllarda ise CK-MB (kalbe spesifik kreatin kinaz), Troponin-I (c-TnI) ve Troponin-T (c-TnT) miyokardiyal hasarın biyokimyasal tanısında önemli bir yer almıştır. Miyokardiyal hasarın tespitinin doğru olması için kardiyak belirteçlerin duyarlılığının yüksek olması, miyokardiyal hasar sonrası hızlı salınması, miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunması, yüksek spesifiteye sahip olması ve dokuya özgü olması istenmektedir. Buna karşın, bu belirteçlerin miyokardiyal dokuların dışında ve sağlıklı insanların serumunda bulunmaması istenmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, kardiyak troponin proteini salınımının, miyokardiyal hasar tespitinde CK-MB ve LDH enzimlerine göre daha duyarlı ve kararlı olduğu belirtilmektedir (Fitzgerald ve ark.1996). Troponinlerin kalbe özgün olmaları ve diğer belirteçlerin tespit edemeyeceği boyuttaki nekrozları bile tayin edebilmesi tercih edilen bir parametre olmasını sağlamıştır. Aktin filamentleri üzerinde bulunan troponin kompleksi c-TnI, c-TnT ve c-TnC olmak üzere üç alt birimi bulunmakta ve kalbin kasılmasını düzenlemektedir. Bu alt birimlerden c-TnI ve c-TnT kalbe spesifiktir (Panteghini 2002; Panteghini 2004).

Klinik uygulamaların yanısıra, iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kardiyoprotektif yeni uygulamaları araştırmak amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda da, miyokardiyal nekrozun tespiti için LDH, CK, Troponin-I ve Troponin-T gibi biyokimyasal belirteçler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Deneysel koşullarda biyokimyasal belirteçlere ek olarak trifenil-tetrazolium klorür (TTC) boyama yöntemiyle doku nekrozunun direkt olarak ölçülmesi ile de kardiyak hasar değerlendirilebilmektedir. Tetrazolium tuzları dokuda dehidrojenazların ve NADH gibi kofaktörlerin bulunması durumunda indirgenerek formazan bir pigment oluşumuna neden olmaktadır. Dokuda canlılığını koruyan alanlar, bu enzimleri ve kofaktörlerini

içermelerinden dolayı, TTC ile koyu kırmızı renkte boyanırken, canlılıklarını yitiren, dolayısıyla ölü ya da ölmek üzere olan dokular ise boyanmamaktadır (Klein ve ark. 1981).

2.5. Miyokardiyal İskemi ve Reperfüzyon Hasarından Korunma Yöntemleri

Başarılı geçen kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbitenin en başta gelen sebebinin operasyon sürecindeki miyokardiyal hasar olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, cerrahi teknikler ve miyokard korunmasındaki gelişmelere paralel olarak mortalite ve morbitide giderek azalmaktadır (Gökçen ve ark. 1998)

Miyokardın korunması, kardiyak iskemi gelişimi ve sonrasındaki reperfüzyon hasarını azaltacak çeşitli yöntemleri kapsamaktadır. Bu yöntemlerin hepsi miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda sunulan oksijen miktarını dengelemeyi amaçlamaktadır. Miyokardın oksijen ihtiyacı, kalbin elektromekanik aktivitesi, bazal metabolik hızı ve duvar gerilimi ile ilişkilidir. Bu nedenle, iskemik dokunun hızla yeniden kanlandırılmasının sağlanması, iskemik hasarı azaltmaya yönelik uygulamalar ve miyokardın maruz kaldığı reperfüzyon hasarının azaltılması, iskemi esnasında miyokardiyal korumanın sağlanmasında esas alınmaktadır. Bu doğrultuda yapılan uygulamalar arasında anti-iskemik ajanların uygulanması, genelde potasyumla oluşturulan elektromekanik arrest (kardiyopleji), önkoşullama ile iskemiye sağlanan miyokardiyal adaptasyon ve hipotermiyle bazal metabolik hızın azaltılması yer almaktadır (Mauney ve ark. 1995; Demircan ve ark. 2002).

2.5.1. Önkoşullama

Önkoşullama; bir veya birden fazla kısa süreli periyodlarla iskemiye maruz kalan kalbin sonraki daha uzun süreli bir iskemiye karşı hücrel hasarını azaltan kardiyoprotektif bir mekanizmadır. Bu koruyucu durum ilk kez 1986 yılında Murry tarafından köpekler üzerinde yapılan deneysel bir çalışma sonucunda tanımlanmıştır (Murry ve ark. 1986). Önkoşullama, iskemik hasara karşı bilinen en güçlü kardiyoprotektif mekanizmadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel önkoşullama çalışmalarında, iskemik önkoşullamanın çeşitli endojen kardiyoprotektif mekanizmaları uyararak kalbin enerji depolarını daha tasarruflu kullanılmasını sağladığı, iskemi sonrası kardiyak fonksiyonları koruduğu, enzim salınımını ve nekrotik alan oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Edwards ve ark. 2000). İskemik önkoşullama bir çok hayvan türünde denenmiş ve bu etki hemen hemen tüm modellerde gözlenmiştir. İnsanlarda önkoşullama fenomeni ilk olarak 1990 yılında Deutsch ve ark. tarafından koroner anjiyoplasti yapılması sırasında gözlenmiştir. Arka arkaya 90 saniye aralıkla 2 kez gerçekleştirilen balon anjiyografisinde, ilk girişime göre ikincisinde daha az ağrının olduğu, laktat üretiminin, EKG’de ST değişikliğinin, inflamasyonun ve pulmoner arter basıncının daha az olduğu görülmüştür (Deutsch ve ark.1990).

Önkoşullama ile elde edilen bu kardiyoprotektif etkinin hangi mekanizmalar üzerinden gerçekleştiğini aydınlatmak için çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar yürütülmektedir. İskemi ve reperfüzyona maruziyet adenosin, kalsiyum, asetilkolin, bradikinin, nitrik oksit (NO) ve opioidler gibi çeşitli uyanların oluşumuna aracılık etmektedir (Kloner ve ark. 1998; Post ve ark. 2002). Bu maddeler ise, hücre membranında çeşitli reseptörleri (adenosin reseptörleri, G proteinler v.b.) aktive ederek fosfolipaz, guanilat siklaz, PI3K gibi efektörlerin uyarılmasına ve ardından sırasıyla protein kinaz C (PKC), siklik guanozin monofosfat (sGMP) ve Akt gibi hücre içi sinyal transdüksiyon yollarının aktive olmasına neden olmaktadır. Söz konusu sinyal yollarının ise hücre membranındaki ATP duyarlı K⁺ kanalları (K_{ATP}) ve mitokondriyal permeabilite geçiş kanalları (mPTP) üstündeki etkilerinin önkoşullamada

sağlanan korumaya aracılık ettiği düşünülmektedir. K_{ATP} kanallarının açılması K^+ iyonlarının hücre dışına çıkmasına, aksiyon potansiyalinin kısılmasına ve hücrenin Ca^{+2} yükünün azalmasına neden olur. Böylece hücrenin oksijeni etkin kullanımı ve oksijene olan ihtiyacı azaltılarak canlılığının devamı sağlanır (Kloner ve ark.1998). mPTP kanallarının inhibisyonunun da hücrenin canlı kalmasında önemli bir etken olduğu belirlenmiştir (Halestrap ve ark. 2004).

Yapılan çalışmalarda, önkoşullamanın erken ve geç olmak üzere 2 farklı faz ile koruma sağladığı ortaya konmuştur. Erken faz; iskemiye takiben dakikalar içinde oluşmakta, 1-3 saat sürmekte ve kısa süreli, ancak etkin bir koruma sağlamaktadır. Erken faz protein sentezine gereksinim göstermemektedir. Önkoşullamanın geç fazı ise 24 saat sonra açığa çıkan bir koruma olup, 2-3 gün sürebilmektedir. Geç faz protein sentezine gereksinim göstermektedir. Erken ve geç fazın koruyucu etkilerini kısmen aynı yolları kullanarak gösterdikleri bildirilmektedir (Bolli 1996; Bolli 2000). Yapılan çalışmalarda, önkoşullamanın erken fazının geç faza oranla nekroz oluşumunu azaltmada daha etkili olduğu (Yang ve ark. 1996), önkoşullamanın geç fazının ise, miyokardiyal kasılma bozukluklarını daha iyi engellediği bildirilmiştir (Bolli 1996).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, önkoşullamanın bilinen bu koruyucu etkinliği artırılmak istenmekte ve perfüzyona çeşitli maddeler ilave edilerek önkoşullama benzeri etki oluşturulmaya çalışılmaktadır. Bu amaçla iskemi öncesinde genellikle K^+ kanallarını, adenosin reseptörlerini veya NO yolağını aktive eden ilaçlar uygulanarak farmakolojik önkoşullama oluşturulmaya çalışılmaktadır. Deneysel çalışmaları destekleyici olarak, klinikte uygulanan sülfonilüre grubu antidiyabetiklerin ve genel anestezik olan ketamin'in, K^+ kanal inhibisyonu yaparak önkoşullamayı bozduğu, buna karşın adenosin, uçucu anesteziklerden isofluran ve halotan'ın, K^+ kanallarını aktive ederek önkoşullamayı artırıcı etkileri olduğu belirlenmiştir (Weber and Schlack 2008).

2.5.2. Hipotermi

Hipotermi, kalbi cerrahi operasyon esnasında korumak amacıyla geliştirilen ilk uygulamadır. 1950 yılında Bigelow ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptığı ilk deneysel çalışmada vücut ısısını 20°C'ye soğutarak kalp durdurulduğunda ve daha sonra tekrar perfüze edildiğinde daha iyi bir kardiyak koruma elde edildiği gözlenmiştir (Akgün S. 2004 pp:1091-1106). Hipoterminin organ koruma ilkesinin temelinde Arrhenius denklemi yatmaktadır. Denkleme göre kimyasal reaksiyonun hızı ısıyla ilişkilidir. Soğuk ortam yaratılarak, reaksiyonlar yavaşlatılmakta, hücre metabolizması ve oksijen kısıtlanmaktadır. Arteriyal basınç ve perfüzyon basıncında düşüş yaşanmakta ve organların hasar görme olasılığı azalmaktadır.

Kardiyak hipotermi, genel vücut hipotermisi, topikal hipotermi ve koroner perfüzyon hipotermisi olmak üzere üç biçimde oluşturulabilir (Saçar ve Güler 2008).

Genel vücut hipotermisi; eksternal veya internal olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır. Vücudun tamamıyla soğutulmasını hedefleyen eksternal hipotermide, soğutmanın uzun zaman alması ve ısının kontrolünün zor olması dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca, soğuk uygulanan yerlerde deri ve sinir nekrozları görülebilmektedir. Hipoterminin ikinci şekli olan internal hipotermi ise vücudu perfüze eden kanın vücut dışındaki dolaşım hatlarına alınarak soğutulması ve tekrar vücuda verilmesidir. Bu uygulama ile sıcaklığın kontrol edilmesi daha kolaydır. İnternal hipotermi oluşan vücut ısısına göre; hafif hipotermi (28-32°C), orta dereceli hipotermi (20-28°C), derin hipotermi (20-25°C) ve çok derin hipotermi (14-19°C) şeklinde kategorize edilmektedir (Taylor 1988). Kardiyak operasyonlarda en çok tercih edilen genellikle 26-28°C'de olan orta dereceli hipotermidir. Bununla beraber "modest hipotermi" adı verilen ve vücut ısısının 32-34°C kalmasını sağlayan hipotermi uygulaması da kardiyak girişimlerde giderek tercih edilmektedir. Koroner perfüzyon hipotermisi ise, kardiyak cerrahide aorta klempinin yerleştirilmesinden sonra aort kökünden verilen soğuk (+4°C) kardiyopleji solüsyonu ile sağlanmaktadır (White 1981).

Topikal hipotermide direkt olarak perikardiyal kavite ve kalp üzerine erimiş buz veya soğuk serum fizyolojik uygulaması yapılmaktadır. Soğuk kardiyopleji solüsyonunun miyokarda tam dağılamadığı koroner dolaşım bozukluklarında bu yöntemin kullanılması ilave bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, topikal hipoterminin en önemli dezavantajları ise, frenik sinir hasarı, plevral boşlukta sıvı birikmesi, koroner arter spazmı, ve Na^+/K^+ -ATPaz gibi pompaların işlevini bozmasıdır.

Hipotermi miyokardiyal oksijen kullanımını azaltarak iskemiye karşı büyük bir koruma sağlamakla birlikte çeşitli olumsuzluklarda yaratmaktadır. Hipotermi başta kalp olmak üzere tüm vücudun metabolizmasını yavaşlatır. Bu yararlı etkisinin yanında, Na^+/K^+ -ATPaz ve Ca^{+2} -ATPaz gibi pompaları inhibe ederek sarkoplazma ve sarkoplazmik retikuluma zarar vermekte, membran lipidlerinin yapısını bozarak vasküler geçirgenliği artırmakta ve membrandaki enzimlerin işlevselliğini azaltmaktadır. Ayrıca, hücrenin transport mekanizmalarını bozarak, metabolik ihtiyaçların içeri alınmasını ve hücre için zararlı atıkların dışarı atılmasını da inhibe etmektedir (Ralley ve ark. 1988; Baraka ve ark.1990). Hipoterminin kardiyoprotektif etkisi, kardiyak bazal metabolizmayı yavaşlatması ve oksijen talebini azaltması ile ilişkilidir. Bu durum iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı miyokardın toleransını artırarak koruma sağlar. Ancak, hipotermi ne kadar etkin bir şekilde uygulansa da hücre metabolizmasını hiçbir zaman tam olarak inhibe etmez. Hipotermi kardiyopleji ile birlikte kullanıldığında ise kalbin oksijen tüketimini daha da azaltmakta ve daha etkin bir miyokardiyal koruma sağlamaktadır (Hearse ve ark. 1980; Mauney ve ark.1995).

2.5.3. Kardiyopleji

Miyokardiyal İ/R hasarına karşı hipoterminin sınırlı düzeyde koruma sağlaması, daha etkin olabilecek yeni koruma yöntemlerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. İlk olarak 1955 yılında, elektif ve kimyasal olarak kardiyak arrest sağlama tekniği olan kardiyopleji, kalp cerrahisinde uygulanmaya başlanmıştır (Melrose ve ark.1955).

Kardiyopleji solüsyonlarının direkt olarak koroner arterler aracılığıyla uygulandığı bu yöntemde kalp güvenli bir şekilde durdurulmaktadır. Böylelikle cerrahi işlem için hareketsiz ve kansız bir ortam sağlanmaktadır.

Kardiyopleji solüsyonlarının klinik uygulamaya girmesi ile uzun süreli kardiyak operasyonlar rahatlıkla yapılmakta ve iskemiye karşı miyokardiyal koruma sağlanmaktadır. Kardiyopleji solüsyonlarının etkin bir koruma sağlayabilmesi için bazı optimum özellikleri taşımaları gerekmektedir (Donnelly ve Duric 1991).

*i-*Öncelikle, kalbi iskeminin başlangıcından itibaren mümkün olduğunca hızlı olarak diyastolde durdurmalıdır. Bu amaçla kardiyopleji solüsyonuna potasyum, magnezyum, prokain, düşük yoğunlukta kalsiyum gibi kimyasal maddeler ilave edilmektedir. Potasyum içerenler en yaygın kullanılan kardiyopleji solüsyonlarıdır. Kardiyopleji solüsyonları hücre membranını depolarize ederek kalbi durdururlar. Arrestin oluşumu Na^+ kanallarının inaktive edilmesine dayanmaktadır. Kimyasal yollarla yapılan diyastolik arrest, kalbin iş yükünü ve enerji ihtiyacını azaltmakta, hücre içi ATP ve substratların sadece iskemi süresince hücre bütünlüğünün devamı için kullanılmasını sağlamaktadır.

ii- Kardiyopleji solüsyonunun bir diğer özelliği sıcaklığının belli derecede olmasıdır. Kardiyopleji solüsyonu optimum sıcaklık değerlerini (0-4°C) taşımalı ve böylece sağladığı hipotermi ile enerji gereksinimini minimuma düşürmelidir.

iii- Kardiyopleji solüsyonu, iskemiye giren kalpte düşük seviyede de olsa devam eden enerji tüketimini karşılamak için substrat (oksijen, glukoz, glutamat ve aspartat v.b.) sağlamalıdır.

iv- Kardiyopleji solüsyonları, kalbin iskemide kaldığı süre içerisinde anaerobik solunumun meydana getirdiği asidozu inhibe etmek ve metabolizmanın devamını sağlamak amacıyla belli bir pH değerinde olmalıdır. Kardiyopleji solüsyonlarında pH, tamponlayıcı (bikarbonat veya fosfat) ilavesi ile yüksek düzeyde tutularak anaerobik solunumdan kaynaklanan asidite azaltılmaya çalışılmaktadır (Nomura ve ark. 1994).

v- Kardiyopleji solüsyonları, sarkolemmal membran hasarının engellenmesi ve membran stabilizasyonu için yeterli miktarda Ca^{+2} iyonu içermelidir.

vi- Kardiyopleji solüsyonunun ozmolaritesinin yüksek olması (350-370 mosm), iskemik hasara sıklıkla eşlik eden kardiyak ödemin artışına engel olmak için dikkat edilmesi gereken bir husustur. Bu amaçla mannitol, glukoz veya albumin gibi maddeler kardiyopleji solüsyonuna ilave edilir (Dunphy ve ark1999).

Normal şartlarda sol ventrikülde 100 gr doku için 8 ml/dak. olan oksijen tüketiminin kardiyopleji solüsyonu kullanımı ve sağlanan kardiyak arrest ile 1,5 ml/dak.'ya ya kadar indiği bildirilmektedir (Akgün S. 2004 pp:1091-1106). Klinikte kardiyak operasyonlarda arrestin devamını sağlamak ve biriken H⁺, laktat gibi anaerobik metabolizmaya zararlı metabolik ürünleri ortamdaki uzaklaştırmak için kardiyopleji solüsyonları 20-30 dakikada bir yeniden uygulanmaktadır. Tekrarlanan kardiyopleji uygulamaları aynı zamanda ortama substrat da sağlamaktadır (Geissler ve Mehlhorn 2006). Kardiyoplejinin etki mekanizmasına yönelik olarak yapılan deneysel çalışmalarda kardiyoplejik arrest'in hücresel etkisinin PKC ve trozin kinaz yolları üzerinden gerçekleştiği ileri sürülmektedir (Hedayati ve ark. 2003)

Klinikte kardiyak operasyonlarda ve deneysel çalışmalarda kristaloid ve kan kardiyoplejisi olmak üzere iki temel kardiyopleji yöntemi kullanılmaktadır.

2.5.3.1. Kristaloid (Kansız) Kardiyopleji

Kristaloid kardiyopleji solüsyonları belli oranlarda elektrolit içeren, organik madde (protein, kan v.b.) içermeyen solüsyonlardır. Oksijensiz kristaloid kardiyopleji solüsyonları ile kalbe az oranda substrat sağlanmakta ancak oksijen sunulmamaktadır. Soğuk olarak uygulanan bu kristaloid solüsyonların temel hedefi kalbi hızlı bir şekilde diyastol esnasında durdurmaaktır. Soğuk kristaloid kardiyoplejisi 1960'lı yılların ortalarından beri kullanılmaktadır. Kristaloid kardiyopleji solüsyonları iyon konsantrasyonuna göre ekstraselüler ve intraselüler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Mentzer ve ark. 2003).

I-Ekstraselüler solüsyon; Vücuttaki ekstraselüler iyon konsantrasyonları ile uyumludur. Solüyon içerisindeki Ca^{+2} ve Na^{+} düzeyi normal ya da normal değerlerin üstündedir. Kardiyoplejik arrest normal düzeyin üstünde bulunan potasyumla sağlanmaktadır. İçerik yönünden farklı olan kardiyopleji solüsyonları bulunmaktadır (Tablo 2-1). Klinikte ve deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılan kardiyopleji solüsyonu St. Thomas 2 (Plegisol)'dir. Ekstraselüler Na^{+} 'u değiştirmeden hiperkalemi ile hücre membranında depolarizasyon oluşturarak diyastolik arrest yapar.

Tablo 2-1: Kristaloit kardiyoplejide kullanılan ekstraselüler solüsyon tipleri

İçerik	St. Thomas #1	St. Thomas #2	Tyers	Cleveland Clinic
Na^{+} (mEq/L)	144	110	138	147
K^{+} (mEq/L)	20	16	25	20
Ca^{+2} (mEq/L)		2.4	1	4.5
Mg^{+2} (mEq/L)	32	32	3	32
pH (tampon)	5.5 (yok)	7.8(bikarbonat)	7.8 (bikarbonat)	7.8 (bikarbonat)
Ozmolalite (mOsm)	285	324	275	285
Substrat	Yok	+ oksijen	Yok	Oksijen
Diğer	Prokain (1 mEq)	Yok	Asetat (27 mM) Glukonat(23mM)	Prokain (1 mEq)

(İstanbul Tıp Fakültesi Anestezioloji A.B.D. ders notları 2007)'den alınmıştır.

II-İntraselüler solüsyonlar; Sitoplazmaya benzer şekilde düşük Na^{+} ve orta düzeyde K^{+} içerir, Ca^{+2} düzeyi düşüktür ya da hiç bulunmaz (Tablo 2-2). Ekstraselüler Na^{+} 'un hızlı azalması ile transmembran Na^{+} gradiyetinin ve membran potansiyelinin kaybı ile diyastolik arrest gelişir. Bu solüsyonlarda Ca^{+2} 'un bulunmaması reperfüzyon hasarını azaltmayı hedeflemektedir.

Tablo 2-2: Kristalooid kardiyoplejide kullanılan intraselüler solüsyon tipleri

İçerik	Bretschneider #3	Roe Solüsyonu
Na ⁺ (mEq/L)	12	27
K ⁺ (mEq/L)	10	20
Ca ⁺² (mEq/L)	0	0
Mg ⁺² (mEq/L)	4	3
pH (tampon)	7.4 (Histidin)	7.6 (THAM= Tromethamine 0.3 M)
Ozmolalite (mOsm)	320	347
Substratlar	Yok	Glukoz 278 mM
Diğer	Prokain %0.2 Mannitol 239 mM/L	Yok

(İstanbul Tıp Fakültesi Anestezioloji A.B.D. ders notları 2007)'den alınmıştır.

Her iki tip kristalooid kardiyopleji solüsyonu da 10-30 mEq/L arasında K⁺ içermektedir. Postoperatif dönemde K⁺ iyon konsantrasyonunun daha fazla olması halinde hiperozmolaliteye bağlı olarak miyokardiyal depresyon görülebilmektedir. Orta düzeydeki hipotermi şartlarında 10-15 mEq/L K⁺ iyon konsantrasyonunun diyastolik arrestin oluşumu ve devamı için yeterli olduğu bildirilmektedir. Kardiyopleji solüsyonlarına ayrıca kardiyak arrest döneminde miyokardiyal enerjinin devamlılığını sağlamak amacıyla glukoz gibi substrat ilavesi de yapılmaktadır. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonlarında kullanılmaktadır. Kristalooid solüsyonların oksijendirilmesinin iskemi sonrasındaki ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağladığı bildirilmektedir (Bodenhammer ve ark.1983; Ledingham ve ark.1988)

2.5.3.2. Kan Kardiyoplejisi

Soğuk kristalooid kardiyoplejinin kardiyoprotektif bir etki göstermesine rağmen yapılan bazı çalışmalarda miyositlerde mitokondriyal hasar meydana getirebileceği, sarkolemma fonksiyonlarını deprese edebileceği, membran lipid hasarlanmalara yol

açabileceği, ve koroner arterlerin endotelyal tabakasında hasara yol açabileceği tespit edilmiştir (Christakis ve ark. 1992; See Y ve ark. 1992). Buckberg tarafında 1970’de reperfüzyon hasarına yönelik olarak yapılan çalışmalar sonucunda kardiyoplejide hipotermik kristaloid çözelti yerine kan kullanılmaya başlanmıştır.

Kan kardiyoplejisi, hastanın kendi kanının ekstrakorporeal dolaşımdan alınan kristaloid kardiyopleji solüsyonuyla karıştırılması ve kalbe verilmesi esasına dayanır. Kardiyak arrest esnasında da kalbin ihtiyacı olan, oksijen ve glikozun dokuya sunulup metabolizmanın devamı hedeflenmektedir. Kan kardiyoplejisi oksijen, doğal tamponlayıcı ajanlar, antioksidanlar ve serbest radikal süpürücüleri içerir. Kan kardiyoplejisinin temel avantajları arasında; daha fazla oksijen taşıma kapasitesi nedeniyle miyokarda sunulan oksijen miktarının artması, arrest esnasında ATP kaybı olmaması ve kardiyak metabolizmanın devamının sağlanması, proteinlerin yarattığı basınç ile intertisyel ödem oluşumunun sınırlandırılması, kristaloid solüsyonlara göre daha iyi tampon özelliğinin olması, antioksidan özelliğinin bulunması ve daha yüksek vizkositesi ile kristaloid kardiyoplejiye göre daha iyi mikrovasküler dolaşım sağlaması gibi özellikler yer almaktadır (Jacob ve ark. 2008). Ayrıca, normotermik ve ılık kan kardiyoplejisi membran disfonksiyonuna ve oksidatif metabolizmada bozulmaya neden olmamaktadır.

Kan kardiyoplejisinin optimum sıcaklığının belirlenmesine yönelik araştırmalar doğrultusunda üç tipi tanımlanmıştır.

i-Soğuk kan kardiyoplejisi (20°C); kristaloid kardiyoplejiye göre tam bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Deneysel ve klinik çalışmalarda pek kullanılmamaktadır (Ovrum ve ark. 2004).

ii-Sıcak Kan Kardiyoplejisi (37°C); ilk kez 1990 yılında normotermik kan kardiyopleji solüsyonları kullanılmaya başlanmış, bu yöntemin sol ventrikül fonksiyonunu soğuk kardiyoplejiye göre daha iyi koruduğu bildirilmiştir. Ancak bu yöntem ile böbrek, beyin gibi organlarda hasar oluşabilmektedir (Craver ve ark. 1995).

iii-Iluk (Tepid) Kan Kardiyoplejisi (29°C); Kan kardiyoplejisinin ılık olarak uygulanması ile yapılan klinik çalışmalarda sıcak ve soğuk uygulamalara göre kalbi daha iyi koruduğu belirtilmiştir (Hayashida ve ark. 1995).

2.5.3.3. Kardiyoplejinin uygulanışı

Kardiyopleji, aortik kros klemp süresi boyunca miyokardiyal hücreleri ve kontraktıl kas dokusunu iskemik hasardan korumaktadır. Kardiyoplejinin iskemi esnasında tam kardiyak koruma gösterebilmesi için miyokardın tüm bölgelerine optimum bir şekilde dağılması istenmektedir. Bu amaçla kardiyoplejinin verilış şekli önemlidir. Kardiyopleji solüsyonu kalbe 3 şekilde uygulanmaktadır.

i-Antegrad Yol; Aorta köküne yerleştirilen bir kanül aracılığıyla 70 mmHg'lik bir basınç altında kardiyopleji solüsyonunun verilmesidir. Kardiyopleji solüsyonu koroner ostiyumlar aracılığı ile miyokarda dağılmaktadır. Kardiyak operasyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, koroner arter hastalığı durumunda kardiyopleji solüsyonu homojen dağılamamakta, aort yetmezliği olan kalplerde ise, uygulanan kardiyopleji solüsyonunun sol ventriküle kaçması nedeniyle kardiyopleji uygulaması yeterli kardiyak korumayı gerçekteştirememektedir (Buckberg 1995 pp.1417-1441).

ii-Retrograd Yol; Kardiyopleji solüsyonunun koroner sinüs aracılığıyla kalbe uygulanmasıdır. Retrograd kardiyoplejide uygulanacak basınç 25-40 mmHg olmalıdır. Retrograd yol, aort yetmezliği, aort kapak hastalarında ve ventrikül fonksiyonu iyi olmayan koroner arter hastalarında tercih edilmektedir. Ayrıca, koroner ostiyalarda hasar oluşumunu engellemek için de retrograd kardiyopleji tercih edilmektedir. Ancak, koroner sinüs hasarına neden olabilmesi, sağ ventrikülü ve kapilleri antegrad uygulamaya göre yeteri kadar perfüze edememesi, 50 mmHg basıncın üzerinde verildiğinde miyokardiyal ödeme yol açması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Bothe 2005).

iii.Değişken/Eş zamanlı Kardiyopleji; Kardiyopleji solüsyonu genellikle retrograd olarak bazen de antegrad şekilde uygulanmasına değişken kardiyopleji, sürekli retrograd uygulamaya paralel olarak her ven greftinden sonra yapılan antegrad uygulamaya ise eş zamanlı kardiyopleji denilmektedir. Her iki uygulama şekli de esasen benzer bir kardiyak koruma sağlamaktadır. Kardiyak operasyonlardaki kardiyoplejinin bu şekilde uygulanmasının daha iyi bir kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmektedir (Aziz ve ark. 1998)

2.5.3.4. Kardiyoplejinin Klinikte Uygulama Stratejileri ve Önemi

Kalp akciğer makinasının klinikte kullanılmasından sonra kardiyak operatif ve postoperatif dönemdeki mortalitenin ve morbilitenin azaltılmasında kardiyopleji solüsyonları önemli bir basamak oluşturmuştur. Dünyada ve ülkemizde yaş ortalamasının artması, obezite, diyabetes mellitus, sigara kullanımı ile koroner arter hastalığı (KAH) başta olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıkların insidansı artmıştır. Paralel olarak kardiyak operasyonların sayısı da artmaktadır. Kliniklerde başta kardiyopulmoner bypass (KPB) olmak üzere, mitral kapak replasmanı, aort kapak replasmanı ve triküspid kapak replasmanı gibi kardiyak girişimlerde kardiyopleji solüsyonu kullanılmaktadır. Kardiyopleji solüsyonları atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt gibi konjenital hastalıkların operatif döneminde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyoplejinin klinikte genellikle üç uygulama stratejisi bulunmaktadır.

I- İndüksiyon kısmı; Başlangıç kardiyoplejisi soğuk veya sıcak olarak uygulanabilir. Soğuk indüksiyon hızlı olarak kalbi durdurmak, oksijen ihtiyacını azaltmak için hipotermi oluşturmak ve kardiyopleji uygulamaları arasındaki süre boyunca anaerobik enerji üretimini devam ettirmeyi sağlayacak uygun ortamı oluşturmayı hedefler. 4-8°C ısıda olması ve 20-25 mEq/lit potasyum içermesi hızlı arrest sağlaması için yeterlidir. Yaklaşık 3 dakika süre ile verilerek uygulanır. Verilecek kardiyopleji solüsyonunun miktarı, kalp kasının kitlesine bağlı olarak toplam 750-1500 ml arasında değişebilir. Kardiyopleji infüzyon basıncının miyokardiyal ödemi

arttırmamak için 80 mmHg'den yüksek olmaması gerekir. Kan kardiyoplejisi uygulanacak ise 1 birim kristalloid ve 4 birim kan kardiyoplejisi şeklinde uygulanır. Başlangıç kardiyoplejisinin 1/3'ünün genelde sıcak ve antegrad yoldan başlatılması, 2/3'ünün ise soğuk ya da ılık olarak mümkünse retrograd yoldan tamamlanması önerilmektedir.

II.İdame Kardiyopleji; Zamanla hipotermimin azalması ve verilen kardiyoplejik solüsyonun koroner arteriyel sistem dışındaki kardiyak kollaterallere (bronşiyal, perikardiyal vb) kayması nedeniyle uygulanmaktadır. Bu amaçla, genelde 20 dakikalık sikluslar halinde 1/3 kardiyopleji solüsyonu soğuk ya da ılık olarak, antegrad, retrograd, kombine ya da koroner greft yoluyla verilmektedir. Kardiyoplejinin tekrarları ile potasyum düzeyinde yükselme olabileceği dikkate alınarak idame kardiyoplejide potasyum dozu 10-20 mEq/litre olacak şekilde ayarlanır. İdame kardiyopleji hem kardiyak arrestin devam etmesini sağlamakla hem de hipotermimin korunmasını, metabolitlerin ortamdaki uzaklaşmasını, substratların yerine konmasını ve yaratacağı hiperozmolarite ile miyokardiyal ödem oluşumunun önlenmesini sağlamaktadır (Ferguson ve ark. 1983).

III.Reperfüzyon Kardiyoplejisi; İskemi sonrası reperfüzyon hasarından kaçınmak veya etkisini azaltmak için, aort klempini açılmadan önce 15-20 mEq/lit K⁺ içeren sıcak (37°C) oksijenlenmiş kan kardiyoplejisinin yaklaşık 3-5 dakika süreyle verilmesidir. Bu uygulama "hot-shot" olarak tanımlanmakta ve kardiyoplejinin üçte birinin 50-80 mmHg basıncı aşmayacak şekilde, ılık-sıcak olarak verilmesini içermektedir (Toyoda ve ark. 2003).

2.5.3.5. Deneysel Kardiyopleji Uygulamaları ve Önemi

Deneysel kardiyopleji çalışmaları çoğunlukla Langendorff perfüzyon sistemine yerleştirilen izole kalplerde veya çalışan kalpte yürütülmektedir. Genellikle sıçan, tavşan veya kobay kalbinde çalışılmaktadır (Ebel ve ark.2002; Hazan ve ark. 2002; Koksall ve ark. 2002). Deneysel kardiyopleji uygulamaları kliniğe uyan protokollerde

(2-5 dak.) kan ya da kristaloid solüsyonlarının hipotermik (4-10°C) ya da normotermik (29-32°C) koşullarda retrograd ya da antegrad yoldan verilmesi esasına dayanmaktadır (Yamamoto ve ark. 1983; Hayashida ve ark. 2000; Li ve ark. 2004; Lange ve ark. 2008; Hwang ve ark. 2009). Kardiyopleji uygulaması, genellikle iskemi öncesi veya iskemi sonrası reperfüzyon döneminde uygulanmaktadır. Ayrıca, uzun süreli iskemilerde belirli aralıklarla tekrarlanan kardiyopleji uygulamaları da yapılmaktadır (Bessho ve ark. 2000). Bunun yanısıra, kardiyopleji uygulaması daha uzun süreli (4-24 saat) organ korumasının hedeflendiği durumlarda da kullanılmaktadır (Dunphy ve ark.1999; Dedeoğlu ve ark. 2008).

Kardiyopleji ile operatif dönemde her ne kadar etkin bir koruma sağlansa da postoperatif dönemde kardiyak aritmi, stunning benzeri etkiler hatta enfarktüs görülebilmektedir. Bu nedenle günümüzde yapılan deneysel çalışmalarda kardiyopleji solüsyonuna çeşitli ajanlar ilave edilerek miyokard koruyucu etkinliğinin daha da artırılması hedeflenmektedir.

Kardiyopleji solüsyonuna kalsiyum kanal blokerleri diltiazem, verapamil ve nifedipin'in ilavesi ile kardiyak fonksiyonlarda kardiyoplejiye göre iyileşme gözleendiği, miyokardiyal hasarı gösteren kardiyak enzim düzeylerinde azalma sağlandığı, miyokardiyal lipid peroksidasyonunun azaldığı, buna karşın ATP katabolizması ve glutasyon seviyesinin korunduğu gözlenmiştir (Doğan ve ark.1997). Benzer şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri kaptopril ve lisinopril'in kardiyopleji solüsyonuna ilavesinin miyokardiyal hasarı azalttığı ve tek başına uygulanan kardiyoplejiye göre kardiyoprotektif etkiyi arttırdığı belirlenmiştir (Gülcüler ve ark. 2001). Kardiyopleji solüsyonuna fosfodiesteraz inhibitörü (PDE) enoksimon'un ve potasyum kanal blokeri tetraetilamonyum'un eklenmesi ile de kardiyoplejinin miyokardiyal hasara karşı koruyucu etkisinde artış elde edilmiştir (Bozkurt ve ark. 1997; Köksal ve ark. 2002). Kardiyopleji solüsyonuna deferoksamin, aspartat, glutamat ve albumin'in ilave edildiği çalışmalarda da deferoksamin'in endotel fonksiyonunu koruduğu ve miyokardiyal hasarı azalttığı (Bakalım ve ark. 2000), aspartat ve glutamat'ın miyositlerin anaerobik enerji üretimine katkıda bulunarak iskemik fazda koruma sağladığı (Dişçigil ve ark. 1999), albumin'in ise İ/R hasarına bağlı kardiyak

ödem oluşumunu azaltmak suretiyle kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Süzer ve ark. 1998). Ayrıca, NO salınımını artırmak amacıyla kardiyopleji solüsyonuna NO'un prekürsör aminoasidi L-arjinin'in ilave edilmesinin (Hayashida ve ark. 2000; Kızıltepe ve ark. 2004), ya da İ/R sonrası oluşan oksidatif stresi azaltmak için süperoksid dismutaz (SOD) ve katalaz gibi antioksidanların ilavesinin (Kazımoğlu ve ark. 2004) miyokardiyal hasarı azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, K⁺ kanal açıcısı ve NO donörü olan nikorandil'in kardiyoplejide kullanılması ile sol ventrikül kontraktilesinin ve miyokardın oksijenlenme kapasitesinin korunduğu rapor edilmiştir (Steensrud ve ark. 2004). İ/R'e bağlı kardiyak hasarı önemli ölçüde azaltan kardiyoplejinin koruyucu etkinliğini artırmayı hedefleyen bu uygulamalar genel olarak NO salınımını ve sentezini artırıcı, oksidatif stresi azaltıcı ve inflamasyonu baskılayıcı ajanların kullanılmasını içermektedir (Podesser ve Hallstrom 2007).

2.6. Statinler

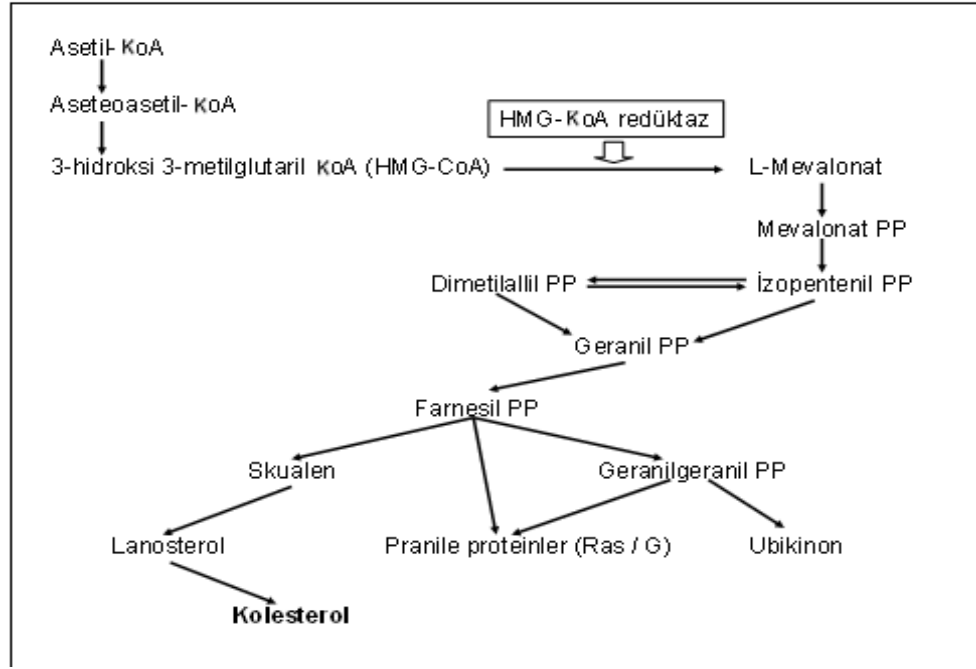
2.6.1. Genel Farmakolojik Etkileri

Kolesterol, başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda sentezlenen, hücre zarının yapısına girerek membran bütünlüğünü sağlayan ve steroid hormonlarının sentezi gibi organizmada önemli fizyolojik fonksiyonların sürdürülmesi için gerekli olan temel bir lipiddir. Kolesterol ve diğer temel lipidler olan trigliserid ve fosfolipidler, plazmada serbest moleküller olarak değil, özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözülmüş lipoproteinler (lipid-protein kompleksi) halinde bulunmaktadır. Plazmada molekül büyüklükleri, elektriksel yükleri, dansiteleri, kolesterol, trigliserid, ve fosfolipid oranları açısından farklı 5 tip lipoprotein partikülü bulunmaktadır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), orta dansiteli lipoproteinler (ODL), düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (YDL). Kandaki DDL çoğunlukla kolesterol taşırken, ÇDDL ve şilomikronlar ise çoğunlukla trigliserid taşımaktadır. Çapı en düşük olan lipoproteinler YDL ve DDL kolesterol iken, çapı en büyük olan ise şilomikronlardır (Kalyoncu ve Gürlek 2003).

Kandaki kolesterol düzeylerinin çeşitli nedenlerle normal sınırların üstüne çıkması hiperkolesterolemi olarak tanımlanır. Hiperkolesteroleminin başlıca nedenleri arasında; obezite, diyabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, aşırı alkol alımı, oral estrogen tedavisi, HIV-proteaz inhibitörleri, beta-adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler, siklosporin, ve tiyazid diüretikleri gibi ilaçların kullanımı yer almaktadır.

Hiperkolesterolemi, özellikle artan DDL-kolesterol düzeyleri ve KAH oluşumu arasında lineer bir ilişki söz konusudur. Kolesterol düzeyindeki her 20 mg/dl artış, KAH'a bağlı ölümlerde %12'lik bir artışa sebep olmaktadır (Stein 2002). Klinik çalışmalarda, DDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı tespit edilmiştir (Cleeman 2001).

Kolesterol sentezinde; HMG-KoA'dan, HMG-KoA redüktaz enzimi aracılığıyla kolesterolün öncül maddesi olan L-mevanolat'ın meydana gelmesi hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-KoA redüktaz, hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır (Moghadasian 1999) (Şekil 2-3). Günümüzde yüksek etkinlik ve düşük yan etki profilinden dolayı tercih edilen antihiperlipidemik ilaçlar olan statinler, HMG-KoA redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir (Delanty ve Vaughan 1997).



Şekil 2-2: Asetil KoA'dan kolesterole dönüşüm şeması.

KoA: koenzim A, PP: pirofosfat (Hamamcıoğlu 2005)' dan alınmıştır.

Statinler karaciğerde bulunan DDL reseptörlerinin upregülasyonuna yol açarak karaciğer tarafından DDL alınımını artırmakta ve böylece DDL katabolizmasını artırarak kandaki DDL düzeylerini düşürmektedir. Statinler ayrıca trigliserid düzeylerinde azalmaya ve YDL kolesterol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Baigent ve ark. 2005). Statinler elde edililerine göre doğal ve sentetik olmak üzere 2'ye ayrılmaktadırlar.

i- Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin

ii- Sentetik statinler: Serivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin

Statinler klinik etkilerinin güçlü ve yan etkilerinin az olması nedeniyle hiperkolesteroleminin tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğramakta ve pravastatin hariç olmak üzere, sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilmektedirler.

Günümüzde kliniklerde en çok reçete edilen bir statin olan atorvastatin 1997 yılında tedaviye girmiştir. Atorvastatin ile yapılan bir çok klinik ve deneysel çalışmada pravastatin, lovastatin ve simvastatin gibi diğer statinler ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Hiperlipidemi tedavisinde kliniğe en son sunulan rosuvastatin gibi atorvastatin'in de eliminasyon yarı ömrü uzun (14 saat) olup günde bir kez kullanımı ile etkin bir tedavi sağlanmaktadır (Shepherd 2001). Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Atorvastatin ve rosuvastatin'in yarı ömrü diğer statinlere göre daha uzun olması nedeniyle sabah veya akşam alındığında aynı etki profilini göstermektedir (Law ve ark. 2003).

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Klinik kullanımlarında en çok rastlanan yan etkileri; gastrointestinal bozukluklar, dispepsi, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati, merkezi sistem bozuklukları ve uyku bozukluklarıdır. Bu yan etkiler ilacın kesilmesiyle birlikte kendiliğinden düzelmektedir. Bununla birlikte kronik kullanımlarda karaciğer fonksiyonlarında bozulma daha seyrek olarak kaslarda miyopati ve rabdomiyolize neden oldukları bildirilmektedir. Statin tedavisi alan hastalarda tedavi öncesinde ve tedavi süresince belli aralıklarla karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir. Bu amaçla hastaların genellikle hepatik transaminaz (ALT, AST) düzeyleri takip edilir. Statin kullanımı ile bu enzim düzeylerinin 3 katına çıkması halinde dozun azaltılması önerilmektedir. Klinik çalışmalarda elde edilen veriler transaminaz yüksekliğinin sıklıkla dozun azaltılması ile normale döndüğü yönündedir. Bununla birlikte statinlerin hepatik transaminaz düzeylerini artırıcı etkisi % 0,5-2 oranında görülmekte olup doza bağımlıdır. Kolestat ve aktif karaciğer hastalığı olanlarda statin kullanımı sakıncalıdır.

Miyopati, kaslarda oluşan hastalığı tanımlamada kullanılan genel bir terimdir. Miyopati, halsizlik, kas ağrısı ve kanda kreatin kinaz düzeylerinin artışı ile tanımlanmaktadır. Rabdomiyoliz ise çizgili kas hücrelerinin zarar görmesi ve kana karışmasıyla karakterize, ciddi kas ağrısı, ateş, halsizlik, kanda normal üst sınırın 10 katından fazla kreatin kinaz yükselmesi ve kas semptomlarının olduğu ciddi miyopati durumudur. Miyoglobininin eşlik ettiği böbrek yetmezliği rabdomiyoliz'e bağlı

ölümlerin temel nedenini oluşturur. Klinikte statinlerin fibratlarla kombine halde kullanılması halinde miyopati ve rabdomiyaliz riski artmaktadır (Üresin ve ark. 2007). Esasen, seyrek olarak görülen bir yan etki olan rabdomiyoliz statinlerin yüksek dozda kullanılmalarını kısıtlamaktadır. Sentetik bir türev olan serivastatin, yüksek dozda veya fibratlarla kombine halde kullanıldığı hastalarda rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerin görülmesi üzerine 2001 yılında üretici firması tarafından piyasadan çekilmiştir.

2.6.2. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Statinlerin koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklarda koruyucu etkiler gösterdiği ortaya konmuştur. Bu etkiler "pleiotropik etkiler" olarak tanımlanmaktadır. Statin ve diğer antihiperlipidemik ilaçlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda statin tedavisi alan hastalarda miyokard enfarktüsü geçirme sıklığının daha az olduğu belirlenmiş ve statinlerin bu yararlı etkiyi kolesterol düşürücü özelliklerinden bağımsız olarak gösterdikleri belirtilmiştir (Liao ve Laufs 2005). Deneysel çalışmalarda da statinlerin endotel disfonksiyonu iyileştirici, NO salınımını artırıcı, antiaterosklerotik, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile özellikle kardiyovasküler hastalıklarda yararlı pleiotropik etkilerinin olduğu belirlenmiştir. (Bonnetti ve ark. 2003).

Statinlerin pleiotropik etkileri; kolesterolün öncül maddesi olan L-mevolanatın oluşumunun inhibisyonu ve mevolanat yolağının aktivasyonunun engellenmesi ile açıklanmaktadır. Dolayısı ile farnesilpirofosfat (FPP) ve geranilgeranilpirofosfat (GGPP) gibi hücre içi sinyal iletiminde görev alan ve hücre zarının yapımında kullanılan izoprenoidlerin oluşumu engellenmektedir. Bu izoprenoidlerin bağlı oldukları spesifik kinazlar aracılığıyla Ras, Rab, Rac, Rap ve Rho gibi küçük G proteinlerinin aktivasyonuna neden olduğu ve bu aktivasyonun, inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonunun arttırılması, tromboz, eNOS ekspresyonunun azaltılması ve vasküler

düz kasın Ca^{+2} 'a duyarlılığının arttırılması gibi çeşitli hücrel etkilere aracılık ettiği belirlenmiştir (Takemoto ve Liao 2001; Miao ve ark.2002).

i- Statinlerin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkisi;

Damar endoteli sentezleyip salıverdiği çeşitli endojen maddeleri ile damar düz kas tonusunun regülasyonunda, tromboz ve ateroskleroz gelişiminin engellenmesinde önemli bir role sahiptir. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet gibi patofizyolojik durumlarda damar endotelinin bu fonksiyonlarının bozulduğu belirlenmiştir (Stehbens 1990). Endotel tabakasının fonksiyonel bozukluğu ateroskleroz oluşumuna bir zemin hazırlamaktadır. Endotel tabakasının fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak endotel hücrelerinde NO'nun sentezinde, salımında ve etkinliğinde bir azalma meydana gelmektedir. Endotelden salgılanan NO'nun vasküler gevşemeyi düzenleyerek, damar tonusunu düzenlediği, trombosit agregasyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe ederek antiaterojenik etkiler gösterdiği bilinmektedir (Howard ve ark. 2008) Statinlerin eNOS sentezini arttırdığı, eNOS ekspresyonunu ve eNOS mRNA yarı ömrünü uzatarak NO biyoyararlanımını artırdığı belirlenmiştir (Takemoto ve liao 2001; Birnbaum ve ark. 2005; Dulak ve ark. 2005).

Statinlerin endotel fonksiyonunu koruyucu etkilerinde antioksidan etkileri de rol oynamaktadır. Statinlerin serbest radikal oluşumunu inhibe etmesinin hem NO'nun inaktivasyonunu engelleyip biyoyararlanımı artırmak hem de DDL kolesterolün oksidasyonunu engelleyip aterosklerotik plak oluşumunu azaltmak suretiyle endotel fonksiyonunu koruyucu bir etki gösterdiği ortaya konmuştur (Stoll ve ark. 2004). Statinlerin endotel fonksiyonu üzerindeki bu yararlı etkileri mevalonat yolağının inhibisyonu ile ilişkili olup Rho ve Ras proteinlerinin aracılık ettikleri hücre sinyal yollarının aktivasyonunun engellenmesine bağlı olduğu belirlenmiştir. Ayrıca statinlerin PI3K/Akt yolağını aktive etmek suretiyle NO sentezinin artırdığı belirlenmiştir (Ludman ve ark. 2009).

ii- Statinlerin Trombosit Fonksiyonu Üzerine Etkisi;

Statinlerin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda kolesterol düzeyini düşürücü etkilerinden bağımsız olarak artan trombosit aktivitesini inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, statinlerin NO sentezini artırıcı etkileri, trombosit adezyonu ve agregasyonunu inhibe edici etkilerine katkıda bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak fibrinolitik aktiviteyi arttırdığı ve doku faktörünün (TF) salınımında azalma sağlayarak antitrombotik etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Tousoulis ve ark. 2005). Statinler bu etkileri ile serebral iskemi ve inme gibi trombolitik olaylarda belirgin azalmaya neden olurlar.

iii- Vasküler hücre koruyucu etkileri;

Statinlerin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe edici etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Statinlerin eNOS ekspresyonunda artış, C reaktif protein (CRP) düzeyinde azalma ve kompleman aracılı hasarda inhibisyon yaratmak suretiyle vasküler korunmaya katkıda buldukları düşünülmektedir. Statinlerin bu pleiotropik etkileri de Rho proteini ve efektörü Rho kinaz'ın aktivasyonunun engellenmesi ile ilişkilidir (Li ve ark. 2004).

iv- Plak stabilizan etkiler;

Aterosklerotik plakların buldukları yerden ayrılmaları akut koroner sendrom (AKS) olmak üzere çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlara neden olmaktadır. Statinlerin plazma DDL kolesterol seviyesini azaltarak plak boyutunu küçültücü etki göstermelerinin yanı sıra mevalonat yolağını inhibe etmeleri ile ilişkili olarak makrofajlarca aktive olan matriks metaloproteinleri gibi proteolitik enzimlerin salgılanmasını azaltmaları ve ayrıca aterosklerotik plakların stabilize olmasını sağlamaları AKS gelişimini azaltıcı etkilerine katkıda bulunmaktadır (Aikawa ve ark. 2001).

v- Ateroskleroz ve Statinlerin Vasküler İnflamasyon Üzerine Etkisi;

Ateroskleroz, makrofajların aktivasyonu ile başlayan, damar endoteline monosit adezyonu ve sonrasında monositlerin subendotelyal yüzeye geçişleri ile devam eden bir inflamatuvar süreçtir. Aterom plaklar içindeki makrofajlar ve T-lenfositleri tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler; endotel fonksiyonunu, düz kas poliferasyonunu, kollojen degradasyonunu ve trombozisi değiştirir. Statinlerin, aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdikleri bildirilmiştir (Vaughan ve ark. 2000). Ayrıca, vasküler adezyon moleküllerinin sentezini ve lökosit adezyonunu azaltmalarının antiaterosklerotik etkilerine aracılık ettiği bildirilmektedir (Scalia 2005).

Statinlerin kolesterol düşürücü özelliklerinden bağımsız olarak ortaya çıkan bu etkilerinin, eNOS eksikliğinde ya da NO sentez inhibitörü L-NAME'in uygulandığı deney hayvanlarında oluşmaması, statinlerin vasküler koruyucu etkilerinin eNOS bağımlı ve NO aracılıklı olduğunu göstermektedir (Ni ve ark. 2001)

Plazmada, inflamasyonun bir göstergesi olan ve karaciğer tarafından proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilen CRP düzeyinin yükselmesi koroner arter hastalıklarının bir göstergesi olarak tanımlanmaktadır. Koroner arter hastalığı olan kişilerde, iskemik kalp hastalarında ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda CRP düzeyleri oldukça yüksek bulunmaktadır. Statin tedavisinin hiperkolesterolemisi olan hastalardaki CRP düzeyini de düşürdüğü saptanmıştır (Asher ve Houston 2007).

2.6.3. Statinlerin Kardiyoprotektif Etkileri

Statinler, plazma kolesterol seviyesindeki düşüşle kardiyovasküler sistemde oluşturdukları yararlı etkilerinin yanı sıra ateroskleroz oluşumunu engelleyici, inflamasyonu ve trombozu baskılayıcı, NO sentezini ve biyoyararlanımını arttırıcı, serbest radikal oluşumunu engelleyici pleiotropik etkileri nedeniyle kardiyoprotektif etkiler göstermektedirler (Bonetti ve ark.2003)

Statinlerin kardiyoprotektif etkileri miyokardiyal İ/R'a bağlı hasarı inceleyen deneysel ve klinik çalışmalarda da değerlendirilmiştir. Deneysel çalışmalarda statinler, hayvanlara oral veya parenteral yollardan, akut, kronik (1-21 gün) ve subkronik (2-3 gün) uygulanmıştır. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada atorvastatin'in 3 gün boyunca oral olarak uygulanması ile miyokardiyal nekroz oluşumunda anlamlı bir azalmanın olduğu belirtilmiştir. Atorvastatin'in bu koruyucu etkisi NO sentezini artırmasıyla ilişkilendirilmiştir (Birnbaum ve ark.2003). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada, rosuvastatin intravenöz olarak 2 gün boyunca uygulanmış ve rosuvastatin'in İ/R hasarına bağlı olarak gelişen miyokardiyal nekroz oluşumunu anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir. Nekrotik alanı azaltıcı etki, rosuvastatin'in mevolanat oluşumunu inhibe etmesi ve böylece GGPP oluşumunun engellenerek Rho proteinlerinin translokasyonunun durdurulması ve efektörü olan Rho kinazın inhibe edilmesi ile ilişkilendirilmiştir (Bulhak ve ark. 2007). Statinlere benzer şekilde, Rho kinaz inhibitörü Y-27632 ile yapılan bir çalışmada bu yolağın inhibisyonunun İ/R hasarında oluşan inflamasyonu engellediği ve apoptozisi inhibe ettiği gösterilmiş ve Rho kinaz yolağının İ/R hasarındaki rolünü desteklemiştir (Bao ve ark.2004). Serivastatin ve pravastatin ile köpeklerde yapılan bir çalışmada ise İ/R hasarına karşı koruyucu etkide Rho/Rho kinaz yolağının inhibe olması ile aktive olan PI3K/Akt kaskatının da rol oynadığı ortaya konulmuştur (Sanada ve ark. 2004). Atorvastatin'in İ/R hasarına karşı koruyucu etkisinde PI3K/Akt yolağının aktivasyonunun etkili olduğu bildirilmektedir (Bell ve Yellon 2003).

Atorvastatin'in izole sıçan kalbinde reperfüzyon öncesinde akut olarak uygulanması sonrasında nekrotik alan oluşumunda belirgin azalmaya PI3K/Akt yolağının aktivasyonu sonucu NO sentez ve salınımindaki artışın aracılık ettiği gösterilmiştir (Efthymiou ve ark. 2005). Bir diğer çalışmada ise atorvastatin'in adenosin reseptörleri aracılığı ile Akt fosforilasyonunu indüklediği ve bu durumun bir önkoşullama etkisi yaratacağı ileri sürülmüştür (Merla ve ark. 2007). Adenosin reseptörlerinin uyarılması PI3K/Akt yolağını aktive etmekte ve bu aktivasyon ile Protein kinaz B (PKB) fosforilasyonu gerçekleştirmektedir. Fosforile olan PKB, NO sentezine yol açmakta ve böylece PKC'yi aktive etmektedir. PKC aktivasyonunun da

mitokondriyal K_{ATP} kanallarını aktive ederek önkoşullama yarattığı bildirilmektedir. Önkoşullama ise İ/R hasarına ve apoptozis'e karşı en güçlü kardiyoprotektif mekanizma olarak değerlendirilmektedir (Tong ve ark. 2000).

Atorvastatin'in sıçanlara kronik olarak uygulandığı ve infarkt alanında oluşturduğu azalma ile kardiyoprotektif etki gösterdiği belirlenen bir çalışmada koruyucu etkinin prostaglandinler aracılığı ile gerçekleştiği öne sürülmektedir (Birnbaum ve ark. 2005). Atorvastatin dışındaki statinler ile İ/R hasarına karşı benzeri yararlı etkiler rapor edilmektedir. Simvastatin ile yapılan bir çalışmada simvastatin'in gerek kronik olarak uygulandığında gerekse reperfüzyonun hemen öncesinde akut olarak uygulandığında Rho kinaz yolağının inhibiyona neden olduğu ve aynı zamanda PI3/Akt yolağının aktivasyonu ile eNOS ekspresyonuna yol açarak kardiyoprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Wolfrum ve ark. 2004)

İ/R hasarında tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve interlökin-10 gibi sitokinlerin seviyelerinde artış olmaktadır. Bu artışlar hem iskemik hasarın derecesinin hem de ateroskleroz oluşumundaki inflamatuvar sürecin bir göstergesidir. Yapılan bir çalışmada nekrotik alana paralel olarak TNF- α ve interlökin 10 düzeylerinin atorvastatin kullanan gruplarda belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (Sun ve ark. 2009). Atorvastatin'le yapılan diğer bir çalışmada ise atorvastatin akut ve kronik olarak sıçanlara uygulanmış, akut uygulamanın iskemik alanı azaltıcı etkisi kronik uygulamadan daha yüksek bulunmuştur (Mensah ve ark. 2005). Kronik statin kullanımının kalpte olumlu etkileri olmakla birlikte, bazı etkilerinin uzun süreli kullanımlarında akut kullanıma göre azalacağı öne sürülmüştür (Schulz 2005).

Statinlerin kardiyoprotektif etkilerinin mekanizmasının akut ve kronik kullanımlarına göre değişiklik gösterdiği düşünülmektedir. Buna göre akut uygulamanın kalbi koruyucu etkisinde adenosin reseptörleri üzerinden PI3K/Akt yolağının aktivasyonu ve sonrasında NO sentezi ve salınımının artışının rol oynadığı öne sürülmektedir. Kronik uygulamada ise Rho kinaz yolağının inhibisyonun ve aynı zamanda PI3K/Akt yolağının aktivasyonunun kardiyak koruma da rol oynadığı

düşünülmektedir. Bununla birlikte kronik kullanımının akut kullanıma göre inflamatuvar süreci daha iyi baskıladığı öne sürülmektedir (Ludman ve ark. 2009).

Deneysel çalışmaların yanı sıra, statinlerin klinikte pre-operatif olarak kullanılmasının miyokard infarktüsü, arteriyal fibrilasyon gibi operasyon sonrasında gelişebilecek kardiyak hasara karşı koruyucu etkisinin olabileceği bildirilmektedir (Sihler ve ark. 2009). Simvastatin'le yapılan bir çalışmada; kardiyopulmoner bypass öncesi 3 hafta süreyle simvastatin 40 mg. dozda hastalara uygulanmış ve operasyon sonrası inflamasyondan sorumlu mediyatör olan interlökin-6 ve interlökin-8 değerlerinde düşme gözlenmiştir (Chello ve ark. 2007). 30,000 hasta üzerinden yapılan bir meta-analizde ise, preoperatif statin tedavisinin postoperatif ölüm oranını atriyal fibrilasyonu, felç ve böbrek yetmezliğiyle sonuçlanabilecek durumları azalttığı bildirilmiştir (Liakopoulos ve ark. 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Bakım Koşulları

Deneylerde 300-350 gram ağırlığında erkek albino Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Denekler standart pellet sıçan yemi ile beslenmiş, içme suyu olarak çeşme suyu verilmiştir. Sıçanlar düzenli olarak 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık periyodunun sağlandığı bir ortamda muhafaza edilmiştir. Deneylerde kullanılan sıçanlar, İ.Ü. Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Üretim Merkezi ve İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Deneyler, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma Enstitüsü Etik Kurulu tarafından 26.09.2007 tarihli, 12 no'lu etik kurul kararına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araçlar ve Gereçler

- İzole perfüze kalp (Langendorff) sistemi (Powerlab, ADInstruments)
- Bilgisayar kontrollü kayıt sistemi (16SP, Powerlab, ADInstruments)
- Perfüzyon pompası (Gilson minipuls 3)
- Termostat (Letica, LE 13206)
- Basınç transdüseri (Powerlab, ADInstruments)
- Peristaltik pompa (Ismatec ISM914A tip)
- Elektronik terazi (Sartorius)
- Derin dondurucu (-20)
- Vorteks (Velp Scientifica)
- Mikropipet 100-1000 µl (GENEX β)
- %5 CO₂ + % 95 O₂ içeren gaz karışım tüpü

- Cerrahi malzemeler (çeşitli büyüklükte makaslar ve pensler)
- Cam eşyalar (çeşitli büyüklükte beher, balon joje, mezür)
- Enjektör (1, 5 ve 20 ml'lik)
- Ependorff (1,5 ve 2 ml'lik)
- Silikonlu petri kutusu
- Toplu iğne, dikiş ipliği
- Streç film
- Alüminyum Folyo
- Kırılmaz camdan plaka
- Filtre (Millipore)
- Filtre kağıdı (Whatmann, 55mm Ø)

3.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları

-Atorvastatin (Sanovel): HMG KoA redüktaz inhibitörü. Stok çözeltileri; 5×10^{-6} M için 5×10^{-3} M konsantrasyonda, 10^{-5} M için 10^{-2} M konsantrasyonda ve 5×10^{-5} M için 5×10^{-2} M konsantrasyonda olacak şekilde DMSO ile çözülerek hazırlandı. Kardiyopleji solüsyonu ile dilüe edilerek kalplere uygulandı.

-Wortmannin (Sigma): PI3K inhibitörü. Stok çözeltilisi 2×10^{-4} M konsantrasyonda olacak şekilde DMSO ile çözülerek hazırlandı. Kardiyopleji solüsyonu ile dilüe edilerek kalplere uygulandı.

-CPK Kiti (Abbott): Perfüzet örneklerinde kreatin kinaz (CK) enzim düzeylerini belirlemek için kullanıldı. CK ölçümleri (U/L) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında enzimatik kinetik yöntemle gerçekleştirildi.

-cTNT Kiti (Roche): Perfüzet örneklerinde kardiyak Troponin-T (cTNT) protein düzeylerini belirlemek için kullanıldı. cTNT ölçümleri (ng/ml) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında heterojen immunoassay yöntemiyle gerçekleştirildi.

-DMSO (Sigma): Atorvastatin ve wortmannin çözücüsü olarak kullanıldı. Ortamdaki konsantrasyonu % 0,1 den düşüktür.

-Ketamin (Richter Pharma AG, Ketazol): Anestezik. % 10'luk enjeksiyonluk solüsyonu kullanıldı. Sıçanlara 50 mg/kg dozda ksilazin ile kombine edilerek intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı.

-Ksilazin (Alfasan International): Anestezik. % 2 lik enjeksiyonluk solüsyonu kullanıldı. Sıçanlara 5mg/kg dozda ketamin ile kombine edilerek i.p. olarak uygulandı.

-Heparin (Mustafa Nevzat, Nevparin): Antikoagülan. 5000 IU/ml enjeksiyonluk solüsyonu kullanıldı. Sıçanların heparinize edilmesi için 1000 IU/kg dozda i.p. olarak uygulandı.

-2,3,5,-Trifenil tetrazolium klorür (TTC, Sigma): Boyar madde. Krebs Ringer bikarbonatta hazırlanan % 1'lik çözeltisi miyokardın nekrotik alanlarının belirlenmesinde boyama amaçlı olarak kullanıldı.

-Formalin (Sigma): Fiksativ. % 10'luk formalin nekrotik alan tayininde fiksativ olarak kullanıldı.

-St. Thomas 2 kardiyopleji solüsyonu (Plegisol, Hospira Inc.): Kardiyopleji solüsyonu olarak kullanıldı. Buzdolabında soğutulan solüsyon (+4°C) iskemi öncesi 3 dak. süreyle 10ml/dak.'lık sabit akımda uygulandı.

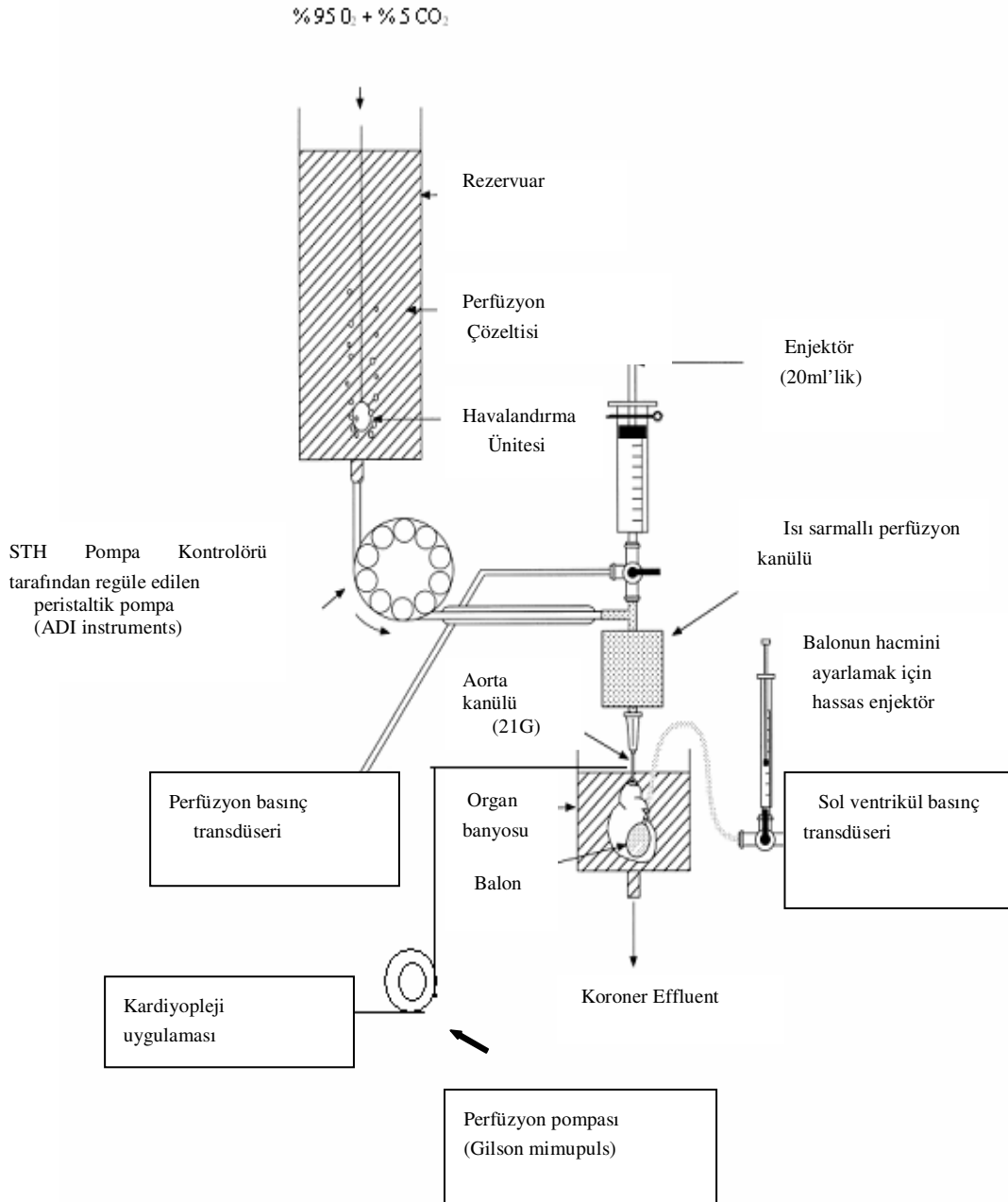
-Sodyum Bikarbonat % 8.4 (Molar) (Galen İlaç San. ve Tic. A.Ş.): pH düzenleyici olarak kullanılan alkali çözelti. Oda sıcaklığındaki 1 litrelik kardiyopleji solüsyonuna % 8.4'lük NaHCO_3 enjeksiyonluk çözeltisinden 10 ml ilave edilerek pH'sı 7.8'e getirildi.

Deneylerde perfüzyon ve reperfüzyon dönemlerinde kullanılan modifiye Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinin mM cinsinden içeriği şu şekildedir; NaCl 118, KCl 4.7, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1.2, Glukoz 11, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 1.2, CaCl_2 1.4. Kalbi perfüze edecek çözeltinin kesinlikle hiçbir partikül içermemesi gerektiğinden Krebs çözeltisi hazırlandıktan sonra filtre edilerek kullanıma hazır hale getirilmiştir. Deney sırasında kullanılan kimyasallar derin dondurucuda saklanan stoklardan direkt olarak St. Thomas 2 kardiyopleji solüsyonu içerisinde dilüe edilerek kullanılmıştır. Deneylerde

kardiyopleji oluşturmak için kullanılan St Thomas 2 kardiyopleji solüsyonunun mM cinsinden içeriği ise şu şekildedir; NaCl:105 , KCl: 4.5 , CaCl₂ 1.2 , NaHCO₃ 10 , MgCl₂ 10. Kardiyopleji solüsyonunun 3 dak.'lık uygulama süresince soğuk (+4°C) olarak kalması için solüsyon içeren beher buz dolu bir kap içerisine yerleştirilmiştir.

3.4. İzole Sıçan Kalp Preparatının Hazırlanması

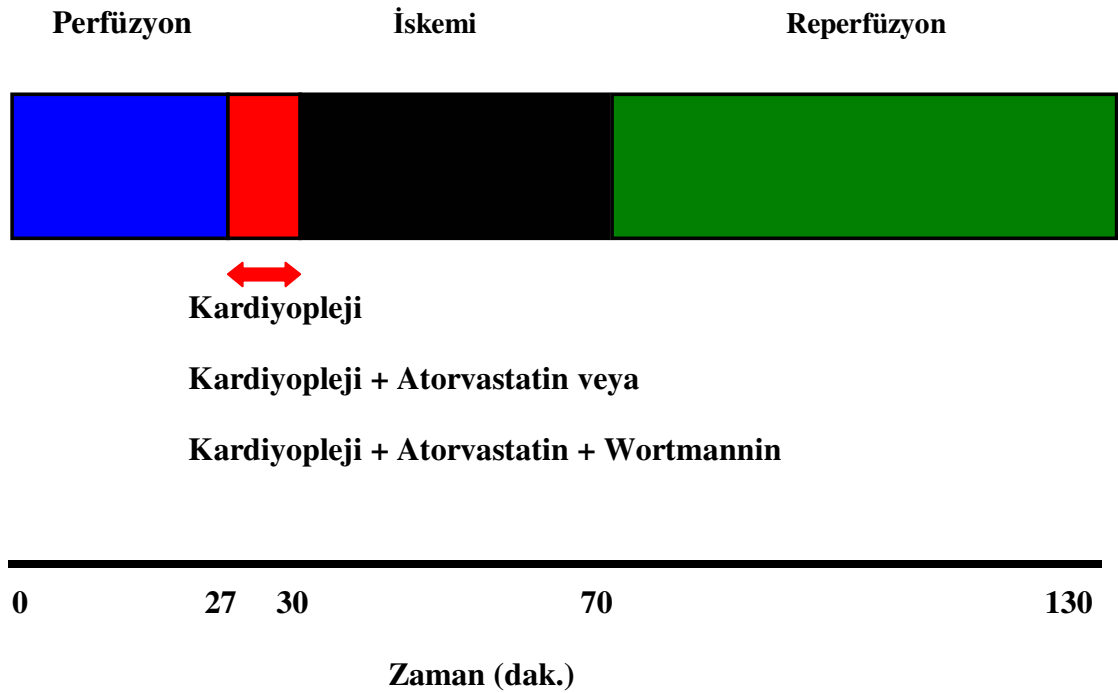
300-350g ağırlığındaki erkek Wistar sıçanlar ketamin (50mg/kg)/ ksilazin (5mg/kg) anestezisi sonrası heparinize (1000 IU/kg) edilmiş, kalpleri hızla ve özenle izole edilerek +4°C' deki modifiye Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisi içine alınmıştır. Kalpler izole perfüze kalp (Langendorff) sistemine assendan aorta aracılığı ile takılmış, aortik klemple tutturulmuş, çevredeki yağ ve bağ doku temizlenmiş ve pulmoner artere küçük bir kesik atıldıktan sonra bir ip vasıtasıyla sabitlenmiştir (Şekil 3-1). Kalpler % 5 CO₂+ % 95 O₂ gaz karışımı ile havalandırılan 37°C 'deki modifiye Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisi ile sabit basınçta (80 mmHg) perfüze edilmiştir. Kardiyak fonksiyonların ölçümleri için sol atriuma küçük bir kesi atılmış ve buradan sol ventrikül içerisine geçilerek, streç filminden yapılmış, bir ucu basınç transdüserine bağlı, serum fizyolojik içeren bir balon yerleştirilmiştir. Ardından kalplere 5-8 mmHg'lık bir öngerim (preload) verilmiştir. Daha sonra kalpler sabit basınçta perfüzyon ile 30 dak. süreyle dengelemeye bırakılmıştır. Bu sürenin sonunda sol ventrikül basıncı: 100 mmHg, kalp atım hızı: 250 atım/dak., ve koroner akım hızı: 8 ml/dak.'nın altında olan kalpler deney dışı bırakılmıştır.



Şekil 3-1:Sabit basınçlı / akımlı Langendorff izole perfüze kalp sistemi – Sutherland ve ark. (2003)'den değiştirilerek

3.5. Deney Protokolü

Langendorff sisteminde modifiye Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisi ile sabit basınçta (80 mmHg) 30 dak. süreyle perfüze edilen izole kalpler, incelenen tüm gruplarda, 40 dakika global iskemiye, ardından 60 dakika reperfüzyona maruz bırakılmıştır. Kardiyopleji iskemi öncesi perfüzyonun son 3 dakikasında uygulanmış ve soğuk (+4°C) kardiyopleji solüsyonu (St Thomas 2) 10 ml/dak. sabit akım ile verilerek kardiyak arrest oluşturulmuştur (Bessho ve ark. 2000). Kimyasal madde uygulamaları, soğuk kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek perfüzyonun son 3 dak.'sında gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubunda etkisi incelenen kimyasal yerine çözücüsü (DMSO) uygulanmıştır (Şekil 3-2).



Şekil 3-4: Dengelenme süresi sonunda deneye alınan kalplerde perfüzyonun son 3 dakikasında kardiyopleji veya kardiyopleji + ilaç uygulamasını gösteren deney protokolü.

1. Grup : İskemi / Reperfüzyon (I/R) grubu (Kontrol-I/R);

İzole edilen kalpler Krebs çözeltisi ile 30 dakika perfüze edildikten sonra, 40 dakika global iskemiye ve sonrasında 60 dakika reperfüzyona maruz bırakılmıştır.

2. Grup : Kardiyopleji + I/R grubu (Kontrol- Kardiyopleji);

HMG KoA redüktaz inhibitörü Atorvastatin'in çözücüsü DMSO (% 0,1) +4°C deki St. Thomas 2 (Plegisol) kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek iskemi öncesinde 3 dak. süreyle uygulanmıştır.

3. Grup: Atorvastatin (5×10^{-6} M) + Kardiyopleji + I/R grubu (Atorvastatin + Kardiyopleji);

HMG KoA redüktaz inhibitörü Atorvastatin 5×10^{-6} M konsantrasyonda +4°C deki St. Thomas 2 (Plegisol) kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek iskemi öncesinde 3 dak. süreyle uygulanmıştır.

4. Grup: Atorvastatin (10^{-5} M) + Kardiyopleji + I/R grubu (Atorvastatin + Kardiyopleji);

HMG KoA redüktaz inhibitörü Atorvastatin 10^{-5} M konsantrasyonda +4°C deki St. Thomas 2 (Plegisol) kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek iskemi öncesinde 3 dak. süreyle uygulanmıştır.

5. Grup: Atorvastatin (5×10^{-5} M) + Kardiyopleji + I/R grubu (Atorvastatin + Kardiyopleji);

HMG KoA redüktaz inhibitörü Atorvastatin 5×10^{-5} M konsantrasyonda +4°C deki St. Thomas 2 (Plegisol) kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek iskemi öncesinde 3 dak. süreyle uygulanmıştır.

6. Grup: Atorvastatin (10^{-5} M) + Wortmannin (10^{-7} M) + Kardiyopleji + I/R grubu (PI3K inhibitörü + Atorvastatin + Kardiyopleji);

HMG KoA redüktaz inhibitörü Atorvastatin 10^{-5} M konsantrasyonda ve selektif PI3K inhibitörü Wortmannin (10^{-7} M) ile birlikte $+4^{\circ}\text{C}$ deki St. Thomas 2 (Plegisol) kardiyopleji solüsyonuna ilave edilerek iskemi öncesinde 3 dak. süreyle uygulanmıştır.

3.6. Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler

İncelenen tüm gruplarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir.

3.6.1. Fonksiyonel ve Hemodinamik Ölçümler

I. Kardiyak fonksiyon

- a. sol ventrikül basıncı (sistolik basınç ile diyastolik basıncın farkı, mmHg)
- b. diyastolik basınç (mmHg)
- c. sistolik basınç (mmHg)
- d. $+dp/dt_{\text{maks}}$ (kasılma gücünün zamana bağlı değişimi, $\text{mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$)
- e. $-dp/dt_{\text{min}}$ (gevşeme gücünün zamana bağlı değişimi, $\text{mmHg}\cdot\text{s}^{-1}$)
- f. kalp atım hızı (atım/dak.)
- g. basınç hız çarpanı (Sol ventrikül basıncı x Kalp atım hızı, $1/1000$, $\text{mmHg} \times \text{atım}\cdot\text{dak.}^{-1}$)

II. Koroner hemodinami

- a. koroner akım (ml/dak.)
- b. koroner vasküler rezistans (Perfüzyon basıncı/koroner akım, $\text{mmHg}/\text{ml}\cdot\text{dak}^{-1}$)

III. Miyokardiyal nekroz

- a. Kreatin kinaz (CK,U/L)
- b. Troponin-T (cTNT, ng/ml)
- c. Nekrotik alan (% risk alanı)

İzole kalplerde ölçülen kardiyak fonksiyon ve koroner hemodinami parametlerinin kayıtları bilgisayar kontrollü izole perfüze kalp (Langendorff) sisteminde kaydedilmiştir. Kardiyoplejinin etkisi kontrol-I/R'a göre değerlendirilmiştir. Deney gruplarından elde edilen veriler ise kontrol (Kontrol-Kardiyopleji) grubuyla kıyaslanmıştır.

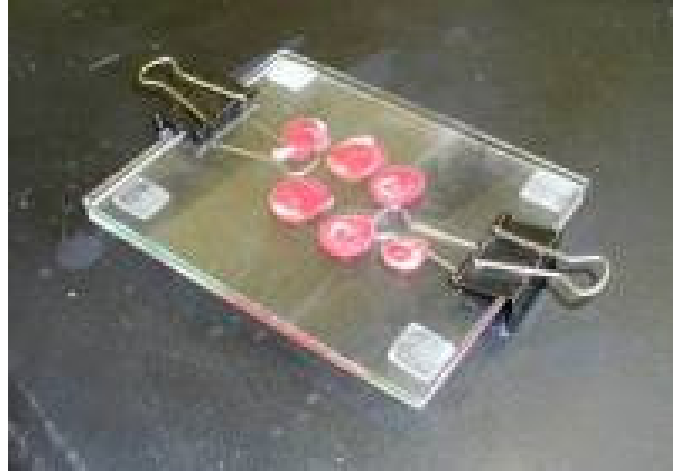
3.6.2. Biyokimyasal Ölçümler

Miyokardiyal nekrozun göstergelerinden olan Kreatin kinaz ve Troponin-T düzeylerinin ölçümleri iskemi öncesi perfüzyonun 10., 20., 27. ve 30. dakikalarında, iskemi sonrası reperfüzyon döneminde ise 1., 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda perfüzattan alınan örneklerde yapılmıştır. Eppendorflarda deney süresince buz içerisinde muhafaza edilen perfüzetler deney sonrası ölçümlerinin yapılması için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarına gönderilmiştir. Perfuzat örneklerinde Kreatin kinaz ölçümü enzimatik kinetik yöntem ile, Troponin-T ölçümü ise heterojen immünoassay yöntemiyle aynı gün içerisinde gerçekleştirilmiştir.

3.6.3. Nekrotik Alan Ölçümü

Deney sonrasında izole kalplerden elde edilen kesitlerde TTC boyama yöntemiyle nekrotik alan ölçümü yapılmıştır. Bu amaçla, kalpler Langendorff düzeneğinden alınıp önce streç filme sonra alüminyum folyoya sarılarak -20°C'de 1-2 saat dondurulmuş ve yarı donmuş durumda iken bistüri yardımıyla 2-3 mm kalınlıktaki kesitlere ayrılmıştır. Kalp kesitleri % 1'lik TTC içeren Krebs-Ringer bikarbonat

çözeltisine alınarak kalbin tüm yüzeyinin solüsyonla temas etmesi sağlanmış, ardından 15-20 dakika süreyle oda ısısında inkübasyona bırakılmıştır. Dokuda canlılığını koruyan alanlar TTC ile koyu kırmızı renkte, nekrotik alanlar ise soluk sarımsı renkte boyanmıştır. Renk ayrımını belirginleştirmek için dilimlenmiş kalpler TTC boyama sonrası %10'luk formalin çözeltisi içinde +4°C'de 1 gece bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda kalp kesitleri kırılmaz cam plakalardan yapılmış iki levha arasına yaklaşık 2,5 mm kalınlıkta olacak şekilde sıkıştırılmış ve nekrotik alanlar asetat kağıdı üzerine işaretlenmiştir (Şekil 3-3). Nekrotik alan ölçümü bilgisayar görüntüleme tekniği (Sigmascan Pro5) yardımıyla gerçekleştirilmiş, her bir kalp için nekrotik alan toplam kalp yüzeyinin %'si olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3-5:Deney sonunda izole edilen kalp kesitlerinde TTC boyama yöntemiyle nekrotik alan değerlendirmesi

3.7. İstatistiksel Analiz

Deneylerdeki “n” sayısı izole sıçan kalp sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar “ortalama \pm st.hata” şeklinde verilmiştir. Hayvansal farklılıkları standardize etmek için grafiklerdeki tüm veriler 27 dakikalık dengelenme periyodunun sonunda elde edilen bazal değerlerin %'si olarak verilmiştir. Deney esnasında elde edilen değerler ise tablolarda gösterilmiştir. Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student's t-testi (gruplar arası farkın anlamlılık testi) ile tek yönlü varyans analizi

(ANOVA) ve sonrasında Tukey-Kramer'in çoklu karşılaştırmalar testi aracılığıyla yapılmıştır. 0.05'den küçük "p" değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel tüm kıyaslamalar % değerler üzerinden gerçekleştirilmiş ve kontrol olarak kardiyopleji grubu kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Kardiyoplejinin izole sıçan kalbindeki etkisi

Sol ventrikül basıncı üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde sol ventrikül basıncında (%), kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-1 Şekil 4-2).

+dp/dt_{maks} üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde +dp/dt_{maks} (%) değerinde, kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-2).

-dp/dt_{min} üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde -dp/dt_{min} (%) değerinde, kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-2).

Kalp atım hızı üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması kalp atım hızında (%), reperfüzyonun ilk 20 dak.'da hafif düzeyde bir yükselme oluşturmakla birlikte, kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmamıştır (Şekil 4-3).

Basınç-hız çarpanı (1/1000) üzerine etkisi :

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde basınç hız çarpanı (%) değerinde, kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-3).

Koroner akım üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde koroner akımda (%), kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 4-4).

Koroner vasküler rezistans üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde koroner vasküler rezistansta (%), kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (Şekil 4-4).

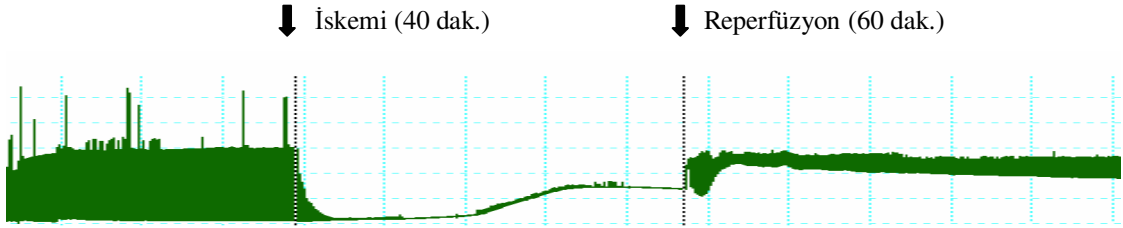
Kardiyak biyokimyasal belirteçler üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Bu azalma, kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 4-5).

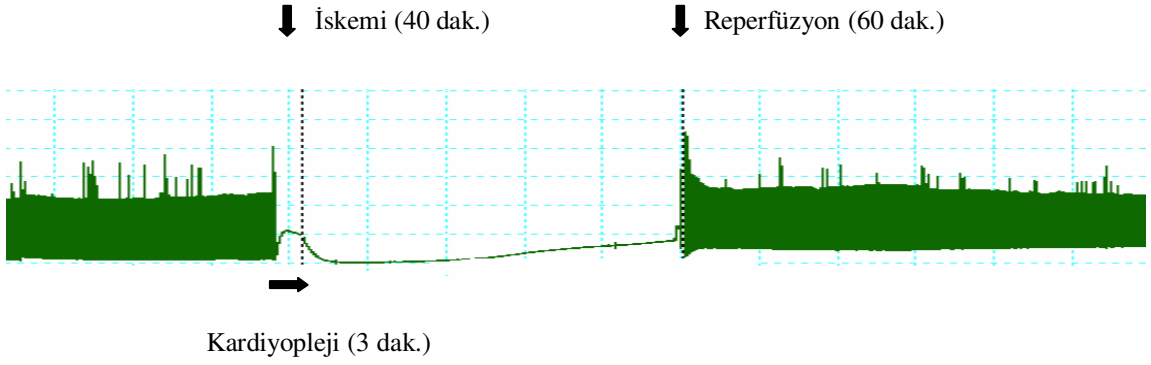
İnfarkt alanı üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonunun (+4°C) izole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanması reperfüzyon döneminde infarkt alanında (% risk alanı) azalmaya neden olmuştur. Bu azalma (%) kontrol-İ/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 4-6).

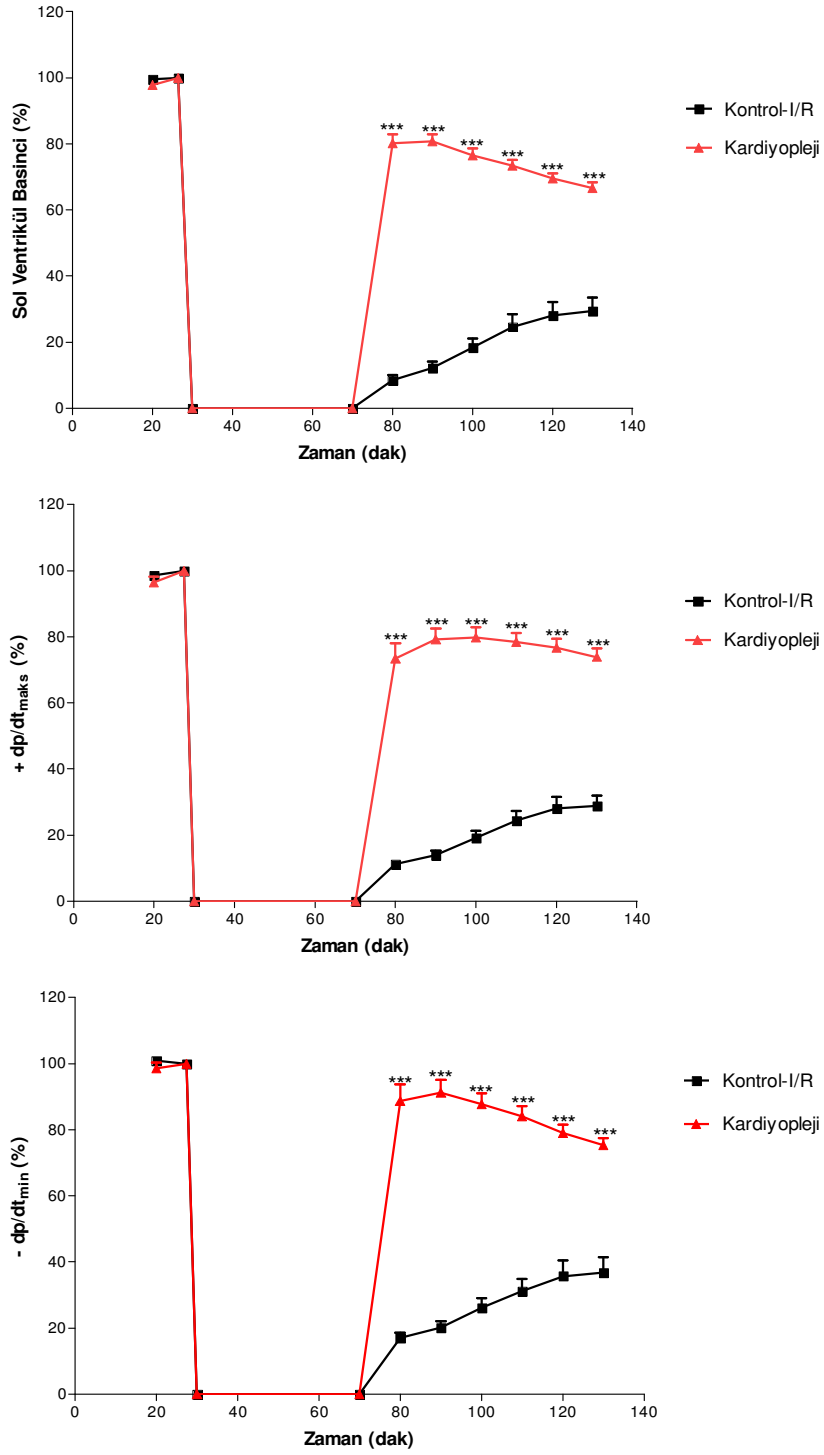
KONTROL



KARDİYOPLEJİ

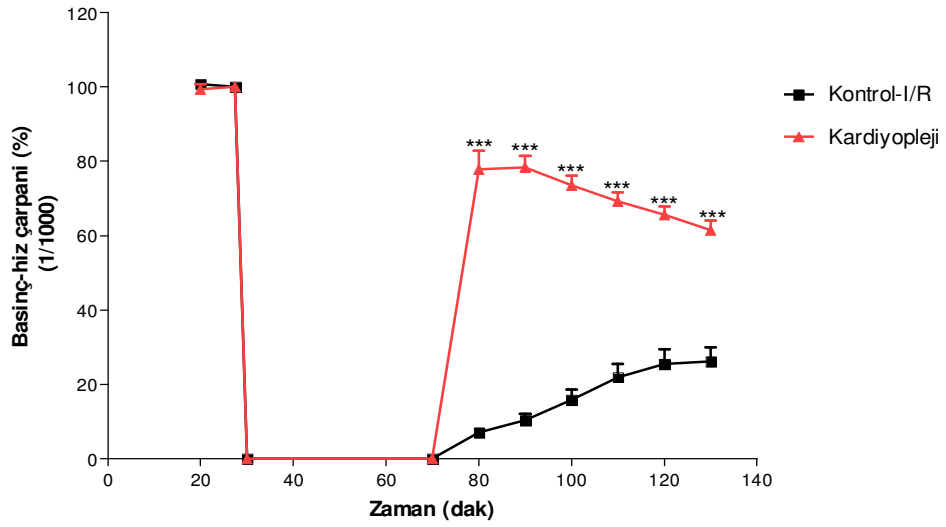
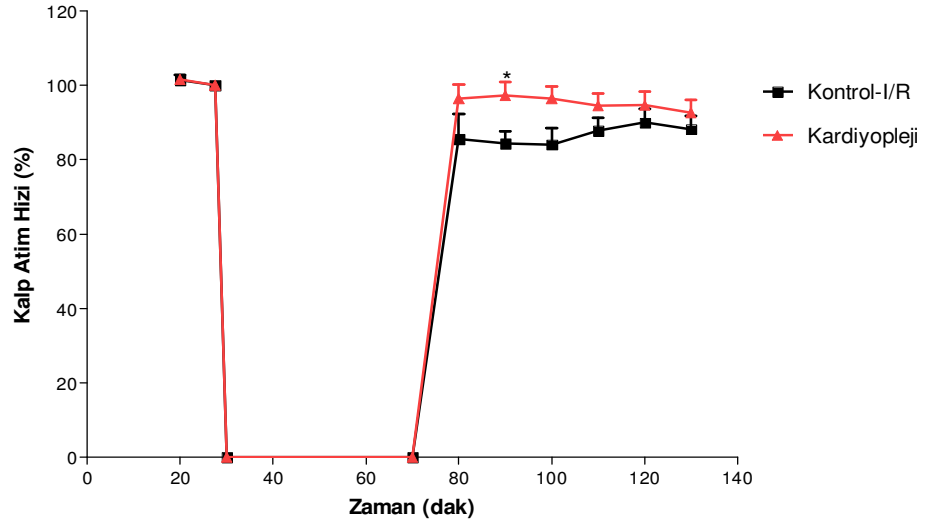


Şekil 4-1: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının sol ventrikül basıncı üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri



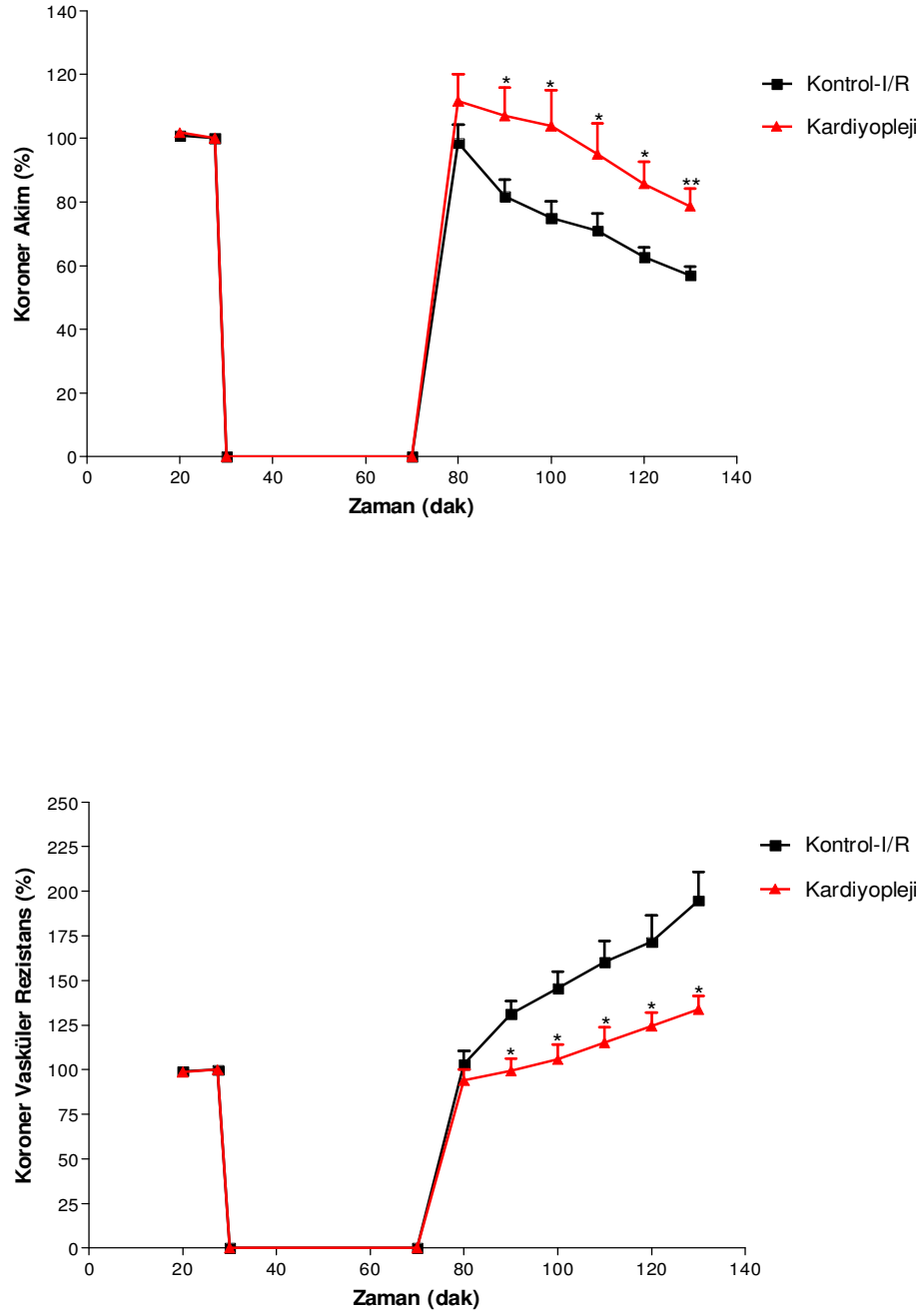
Şekil 4-2: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının sol ventrikül basıncı, +dp/dt_{maks} ve -dp/dt_{min} parametreleri üzerine etkisi

*** p<0,0001 Kontrol-İ/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=12-17).



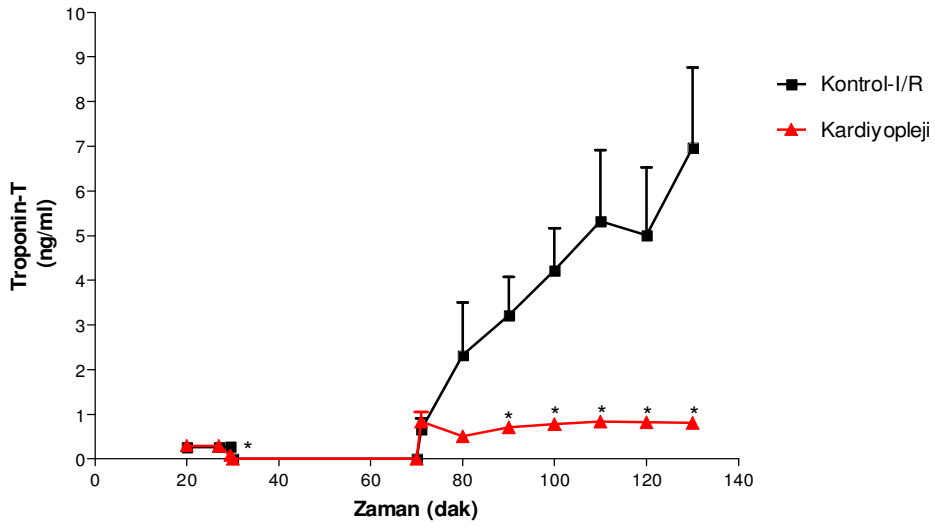
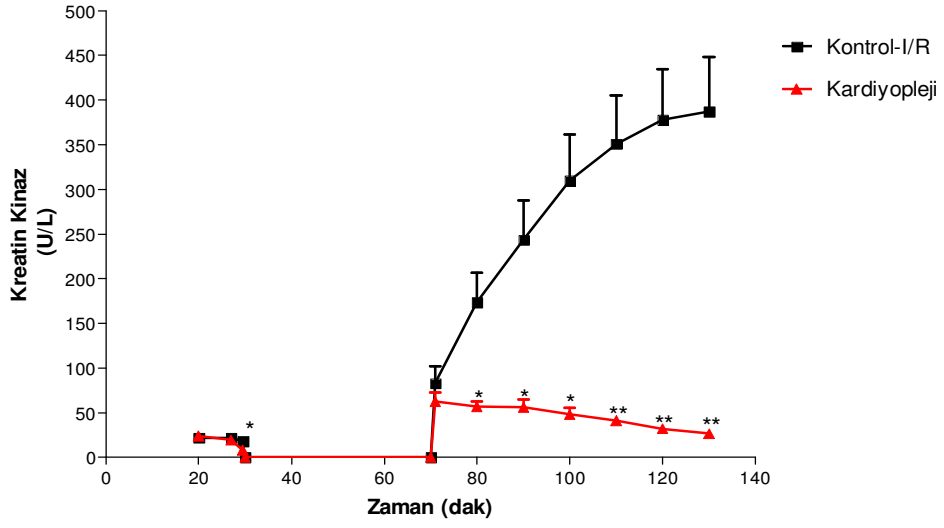
Şekil 4-3: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının kalp atım hızı ve basınç hız çarpımı parametreleri üzerine etkisi

* p<0,05, *** p<0,0001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=12-17).



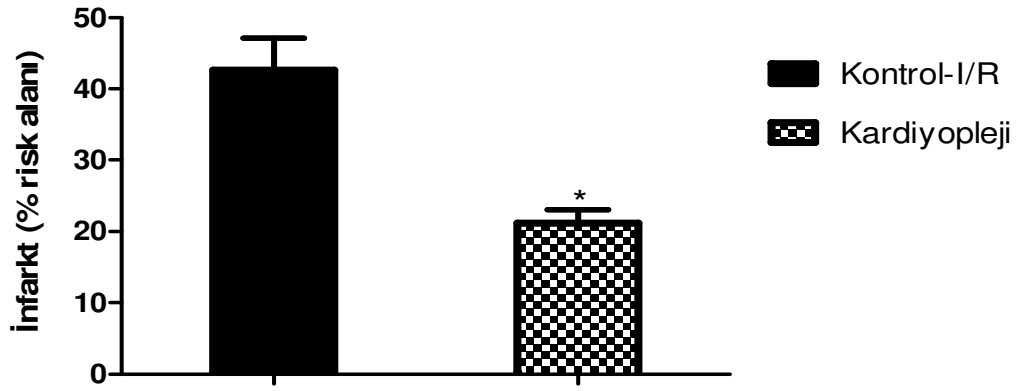
Şekil 4-4: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=12-17).



Şekil 4-5: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerine üzerine etkisi

* p<0,05, ** p<0,001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).



Şekil 4-6: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu (+4°C) uygulanmasının infarkt alanı üzerine etkisi

* $p < 0,05$ Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

4.2. Kardiyopleji solüsyonuna Atorvastatin ilavesinin izole sıçan kalbindeki etkileri

Sol ventrikül basıncı üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M ve $5 \times 10^{-5} \text{M}$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncında (%) kardiyopleji grubuna göre artış oluşturmuştur. Bu artış atorvastatin'in uygulanan her üç konsantrasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sol ventrikül basıncında oluşan artışın en belirgin olarak atorvastatin'in 10^{-5}M konsantrasyonunda olduğu gözlenmiştir (Şekil 4-7, Şekil 4-8).

+dp/dt_{maks} üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M ve $5 \times 10^{-5} \text{M}$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki +dp/dt_{maks} (%) değerlerinde kardiyopleji grubuna göre artış oluşturmuştur. Bu artış atorvastatin'in uygulanan her üç konsantrasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. +dp/dt_{maks} değerleri üzerinde oluşan artışın en belirgin olarak atorvastatin'in 10^{-5}M konsantrasyonunda olduğu gözlenmiş ve bu artışın $5 \times 10^{-5} \text{M}$ atorvastatin'in oluşturduğu artıştan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-8).

-dp/dt_{min} üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M ve $5 \times 10^{-5} \text{M}$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki -dp/dt_{min} (%) değerlerinde kardiyopleji grubuna göre artış oluşturmuştur. Bu artış atorvastatin'in uygulanan her üç konsantrasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. -dp/dt_{min} değerleri üzerinde oluşan artışın en belirgin olarak atorvastatin'in 10^{-5}M konsantrasyonunda olduğu gözlenmiş ve bu artışın $5 \times 10^{-5} \text{M}$ atorvastatin'in oluşturduğu artıştan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-8).

Kalp atım hızı üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki kalp atım hızında (%) kardiyopleji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır. Bununla birlikte, atorvastatin'in $10^{-5}M$ konsantrasyonunda uygulandığında kalp atım hızı üzerine oluşturduğu etki $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonunda oluşan etkiden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Şekil 4-9).

Basınç-hız çarpanı (1/1000) üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki basınç hız çarpanı (%) değerlerinde kardiyopleji grubuna göre artış olmuştur. Bu artış atorvastatin'in uygulanan her üç konsantrasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Basınç-hız çarpanı üzerindeki artışın en belirgin olarak atorvastatin'in $10^{-5}M$ konsantrasyonunda olduğu gözlenmiş ve bu artışın $5 \times 10^{-6}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ atorvastatin uygulamasının oluşturduğu artıştan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-9).

Koroner akım üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki koroner akımda (%) kardiyopleji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Bununla birlikte, atorvastatin $10^{-5}M$ konsantrasyonda uygulandığında koroner akım üzerinde oluşturduğu etki, $5 \times 10^{-6}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonlarında oluşan etkiden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Şekil 4-10).

Koroner vasküler rezistans üzerine etkileri:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6}M$, $10^{-5}M$ ve $5 \times 10^{-5}M$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki koroner vasküler rezistans (%) değerleri üzerinde kardiyopleji grubuna göre belirgin bir farklılık oluşturmamıştır.

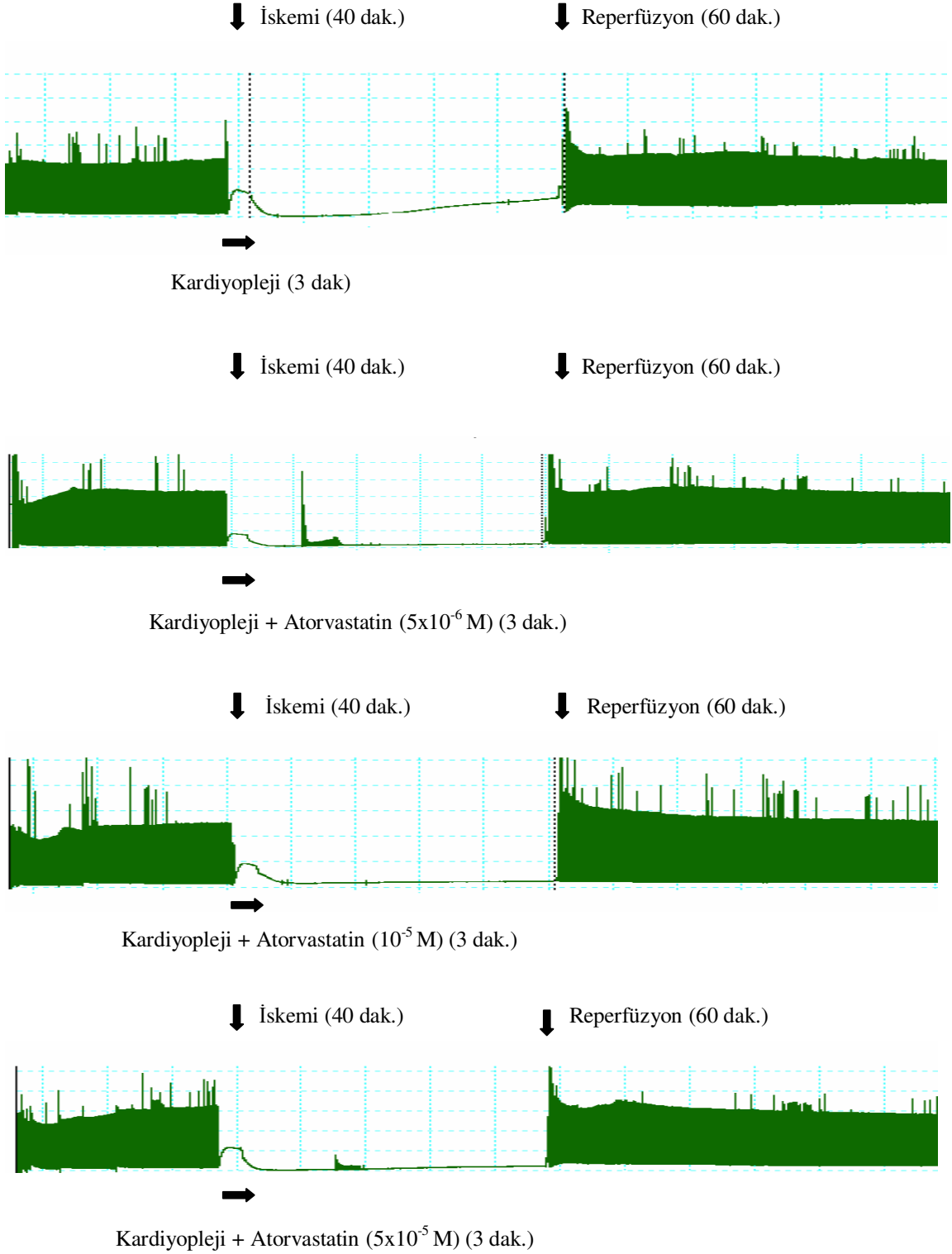
Bununla birlikte, 10^{-5} M atorvastatin ile koroner vasküler rezistans değerinde sadece reperfüzyonun sonunda görülen azalmanın ve 5×10^{-5} M atorvastatin ile sadece reperfüzyonun 20. ve 30. dak. görülen artışın kardiyopleji grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Öte yandan, atorvastatin 10^{-5} M konsantrasyonda koroner vasküler rezistans üzerindeki etkisi 5×10^{-5} M konsantrasyonunda oluşan etkisinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Şekil 4-10).

Kardiyak biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri:

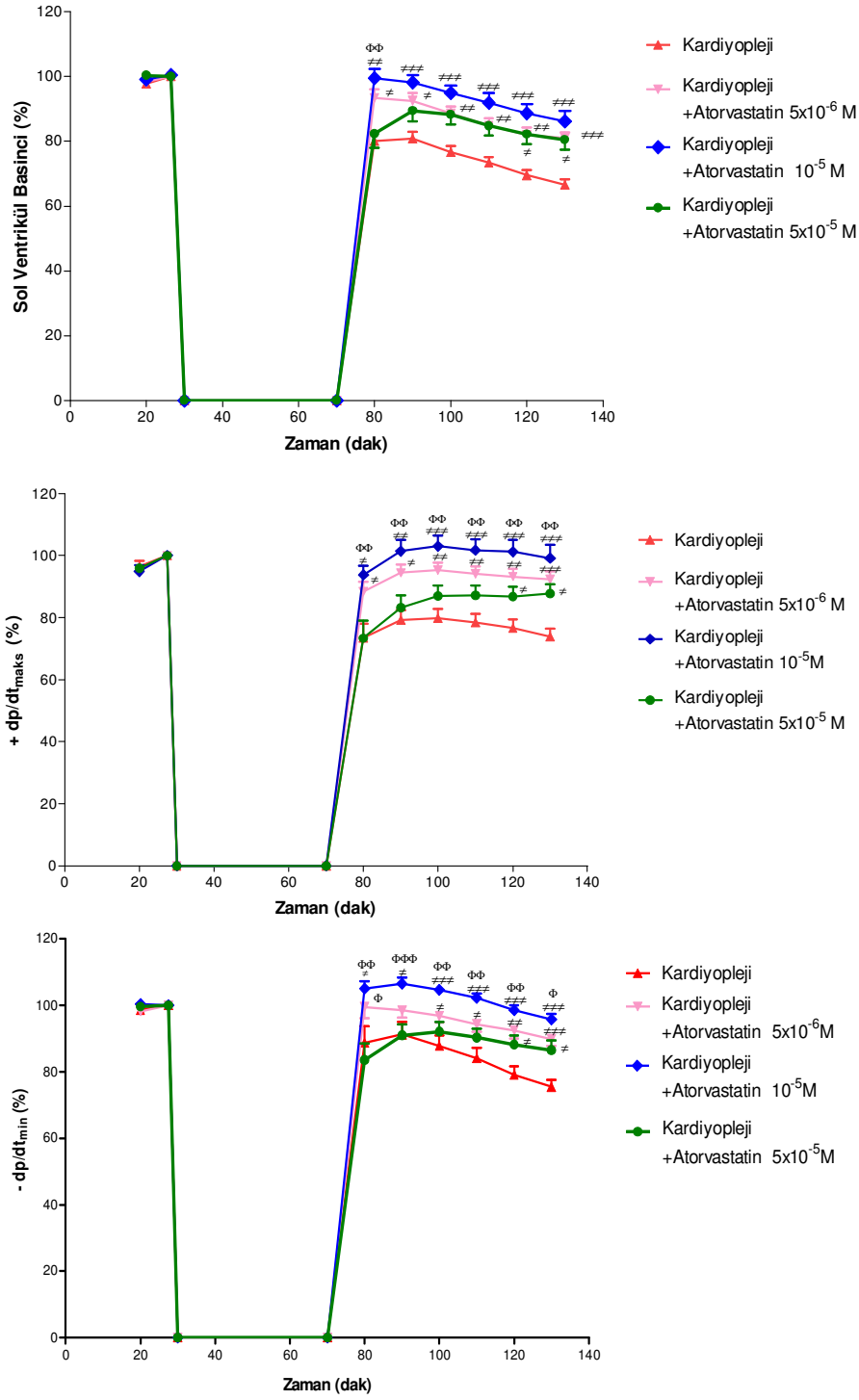
Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen 5×10^{-6} M ve 10^{-5} M konsantrasyonlarında reperfüzyon dönemindeki kardiyak kreatin kinaz ve troponin-T düzeyleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalmaya neden olmuştur. Buna karşın, 5×10^{-5} M atorvastatin ile kardiyak enzim düzeylerinin kardiyoplejiye göre daha yüksek düzeylere ulaştığı ancak bu artışın istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, 5×10^{-6} M ve 10^{-5} M atorvastatin uygulaması sonrasında elde edilen kreatin kinaz değerlerinin tüm reperfüzyon süresi boyunca, troponin-T düzeylerinin ise reperfüzyonun ilk 30 dak. süresince 5×10^{-5} M atorvastatin ile elde edilen değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-11).

İnfarkt alanı üzerine etkisi:

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen 5×10^{-6} M ve 10^{-5} M konsantrasyonlarında infarkt alanını (% risk alanı) kardiyopleji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. Buna karşın, 5×10^{-5} M atorvastatin uygulaması ile elde edilen infarkt alanı kardiyopleji grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (şekil 4-12).



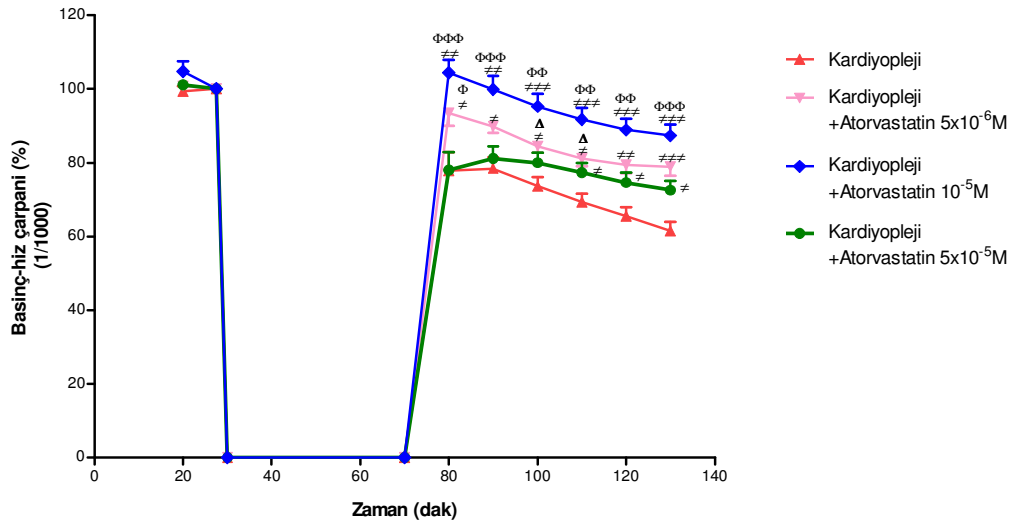
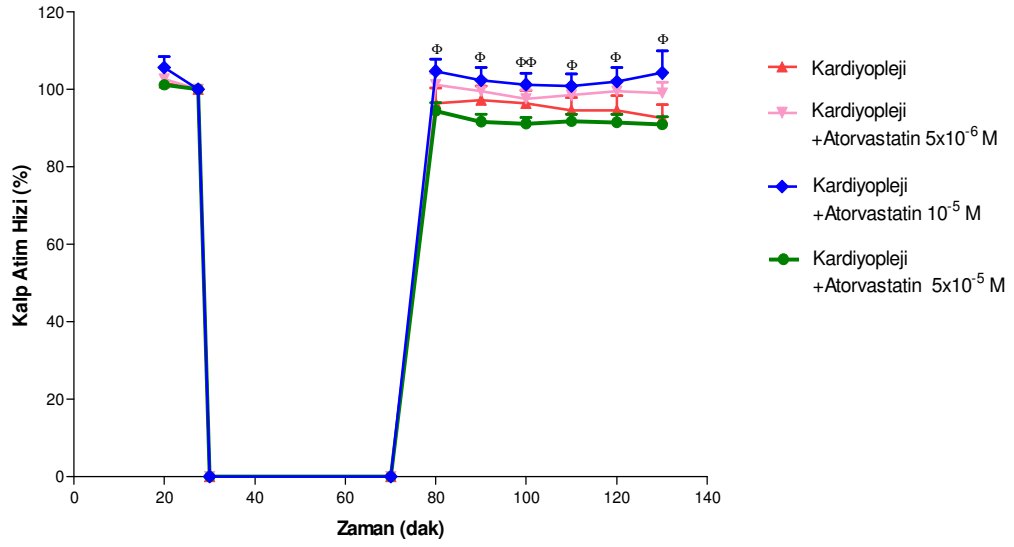
Şekil 4-7: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin (5×10^{-6} M, 10^{-5} M, 5×10^{-5} M) ilavesinin sol ventrikül basıncı üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri



Şekil 4-8: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin (5×10^{-6} M, 10^{-5} M, 5×10^{-5} M) ilavesinin sol ventrikül basıncı, +dp/dt_{maks} ve -dp/dt_{min} parametreleri üzerine etkisi

#p<0,05, ##p<0,001, ###p<0,0001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

Φp<0,05, ΦΦp<0,001, ΦΦΦp<0,0001 Atorvastatin 5×10^{-5} M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

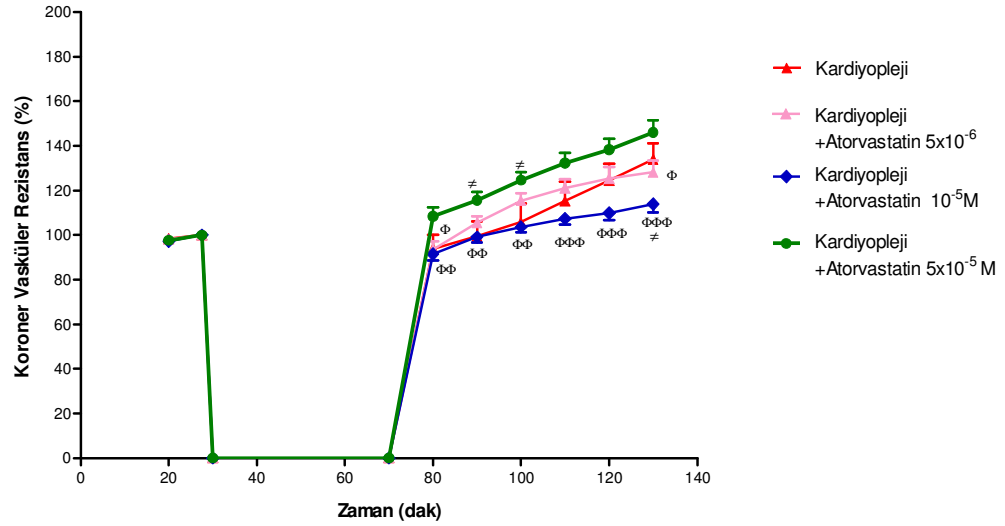
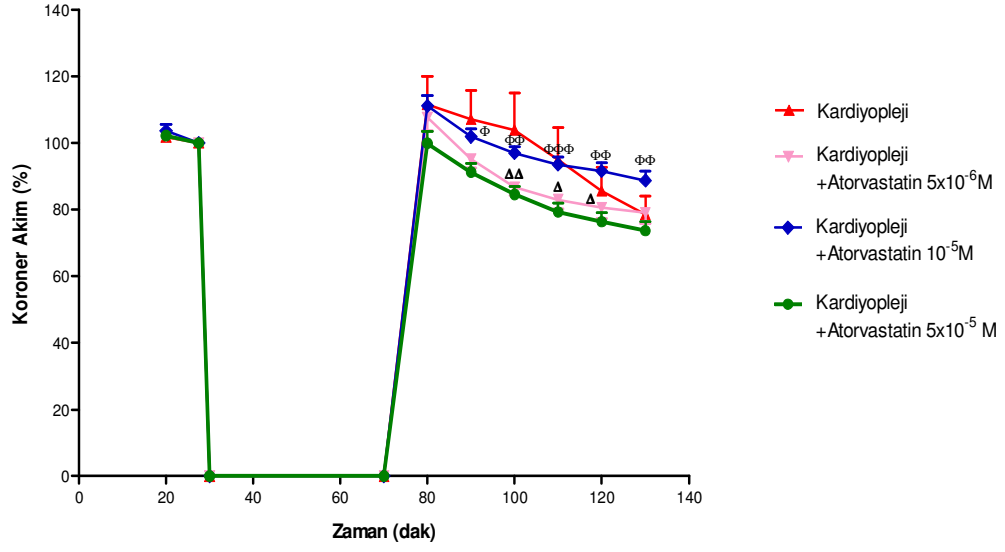


Şekil 4-9: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6} M$, $10^{-5} M$, $5 \times 10^{-5} M$) ilavesinin kalp atım hızı ve basınç hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi

[#]p<0,05, ^{##}p<0,001, ^{###}p<0,0001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

^Φp<0,05, ^{ΦΦ}p<0,001, ^{ΦΦΦ}p<0,0001 Atorvastatin $5 \times 10^{-5} M$ 'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

^Δp<0,05 Atorvastatin $10^{-5} M$ 'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12)

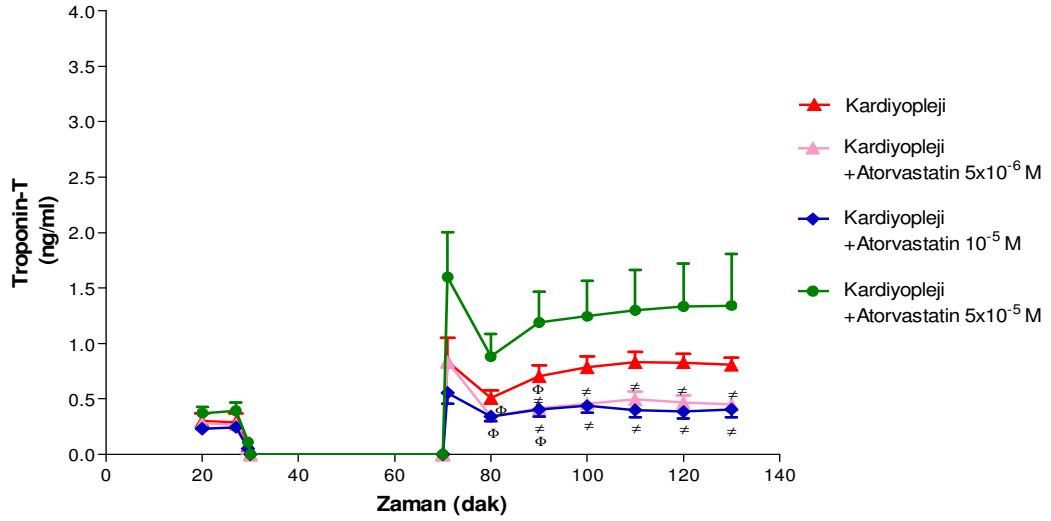
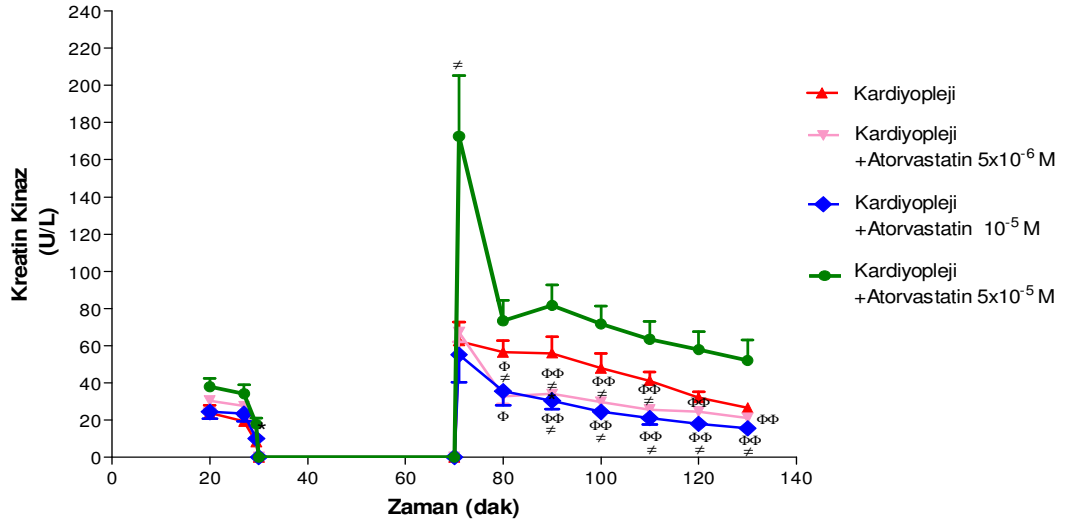


Şekil 4-10: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6} M$, $10^{-5} M$, $5 \times 10^{-5} M$) ilavesinin koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi

[‡]p<0,05 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

^Φp<0,05, ^{ΦΦ}p<0,001, ^{ΦΦΦ}p<0,0001 Atorvastatin $5 \times 10^{-5} M$ 'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

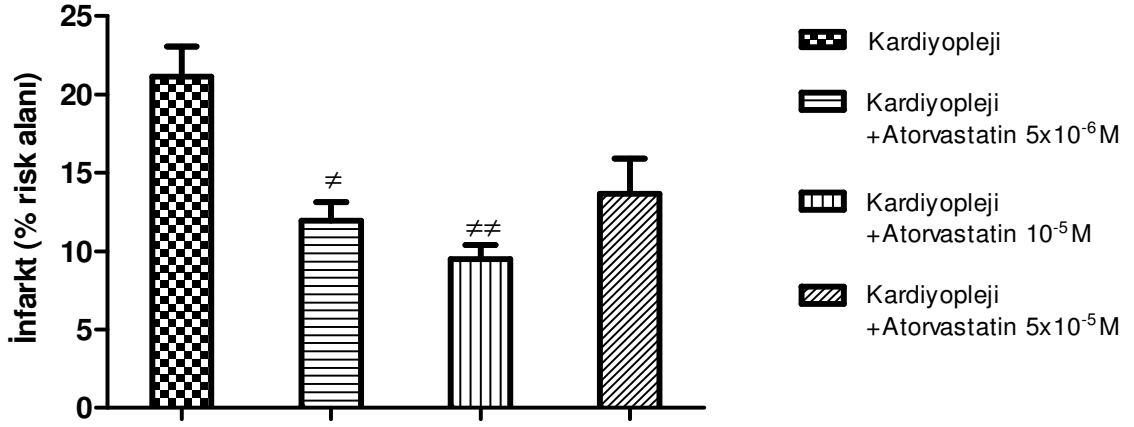
^Δp<0,05, ^{ΔΔ}p<0,001 Atorvastatin $10^{-5} M$ 'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).



Şekil 4-11: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin (5×10^{-6} M, 10^{-5} M, 5×10^{-5} M) ilavesinin kreatin kinaz ve Troponin-T düzeylerine üzerine etkisi

#p<0,05 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

Φp<0,05, ΦΦp<0,001 Atorvastatin 5×10^{-5} M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).



Şekil 4-12: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C) Atorvastatin ($5 \times 10^{-6} M$, $10^{-5} M$, $5 \times 10^{-5} M$) ilavesinin infarkt alanı (%) üzerine etkisi

$p < 0,05$, ## $p < 0,001$ Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

4.3. Kardiyopleji solüsyonuna Atorvastatin ve Wortmannin ilavesinin izole sıçan kalbinde etkileri

Sol ventrikül basıncı üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin'in ($10^{-5}M$) birlikte ilave edilmesi, reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncında (%) atorvastatin ($10^{-5}M$) varlığında kardiyopleji uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Benzer şekilde, wortmannin ($10^{-7}M$) + atorvastatin ($10^{-5}M$) içeren kardiyoplejinin reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncına etkisi, kardiyopleji grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Wortmannin ve atorvastatin içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında sol ventrikül basıncı değerinin kontrol-İ/R grubuna yaklaşmakla birlikte basıncın istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-13, Şekil 4-14).

+dp/dt_{maks} üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi, reperfüzyon dönemindeki +dp/dt_{maks} (%) değerlerinde atorvastatin ($10^{-5}M$) varlığında kardiyopleji uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Benzer şekilde, wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$) içeren kardiyoplejinin reperfüzyon dönemindeki +dp/dt_{maks} değerinde, kardiyopleji grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Wortmannin ve atorvastatin içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında +dp/dt_{maks} değerlerinin kontrol-İ/R grubuna yaklaşmakla birlikte istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-14).

-dp/dt_{min} üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi reperfüzyon dönemindeki -dp/dt_{min} (%) değerlerinde atorvastatin ($10^{-5}M$) varlığında kardiyopleji uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Benzer şekilde, wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin

($10^{-5}M$) içeren kardiyoplejinin reperfüzyon dönemindeki $-dp/dt_{min}$ değerleri, kardiyopleji grubuna göre de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Wortmannin ve atorvastatin içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında $-dp/dt_{min}$ değerleri kontrol-İ/R grubuna yaklaşmakla birlikte istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-14).

Kalp atım hızı üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi reperfüzyon dönemindeki kalp atım hızında (%) kardiyopleji ve kardiyopleji + atorvastatin gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Reperfüzyonun 10. ve 20. dak. atorvastatin ($10^{-5}M$) varlığında kardiyopleji uygulanan gruba göre kalp atım hızında gözlenen azalma, reperfüzyonun devam eden dakikalarında ortadan kalkmıştır (Şekil 4-15).

Basınç-hız çarpanı (1/1000) üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi reperfüzyon dönemindeki basınç hız çarpanı (%) değerlerinde kardiyopleji ve kardiyopleji+atorvastatin ($10^{-5}M$) uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Wortmannin ve atorvastatin içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında basınç-hız çarpanı değerleri, kontrol-İ/R grubuna yaklaşmakla birlikte istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-15).

Koroner akım üzerine etkileri:

Kardiyopleji solüsyonuna, PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi reperfüzyon dönemindeki koroner akımda (%) kardiyopleji ve kardiyopleji + atorvastatin ($10^{-5}M$) uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır. Wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$) içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında koroner akım değerlerinin, reperfüzyonun

10. dakikası hariç olmak üzere kontrol-İ/R grubu ile benzer düzeyde olduğu gözlenmiştir (Şekil 4-16).

Koroner vasküler rezistans üzerine etkileri:

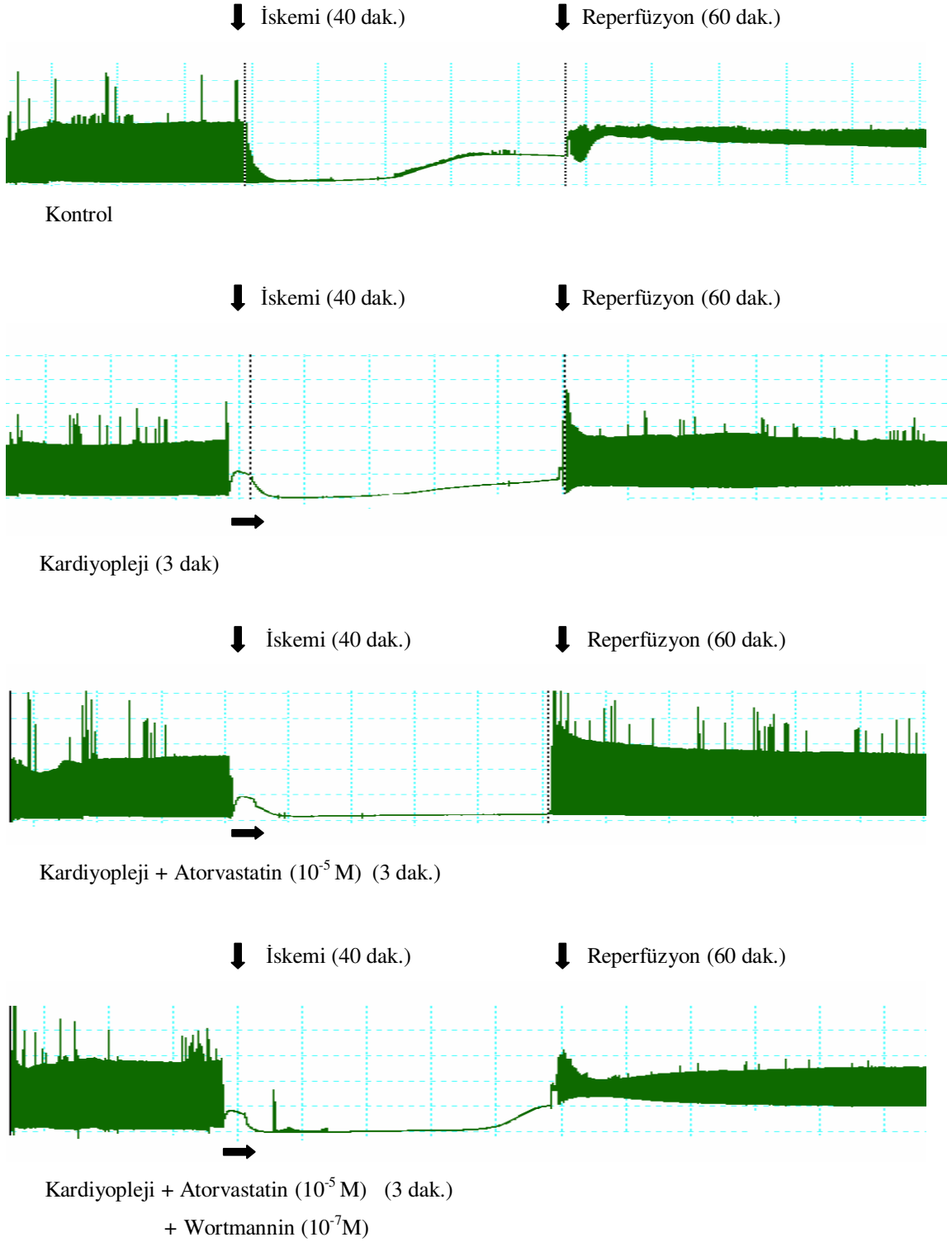
Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi reperfüzyon dönemindeki koroner vasküler rezistans (%) değerlerinde kardiyopleji ve kardiyopleji + atorvastatin ($10^{-5}M$) uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$) içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında elde edilen koroner vasküler rezistans değerlerinin, reperfüzyonun 10. dakikası hariç olmak üzere, kontrol-İ/R grubu ile benzer düzeyde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-16).

Kardiyak biyokimyasal belirteçler üzerine etkileri:

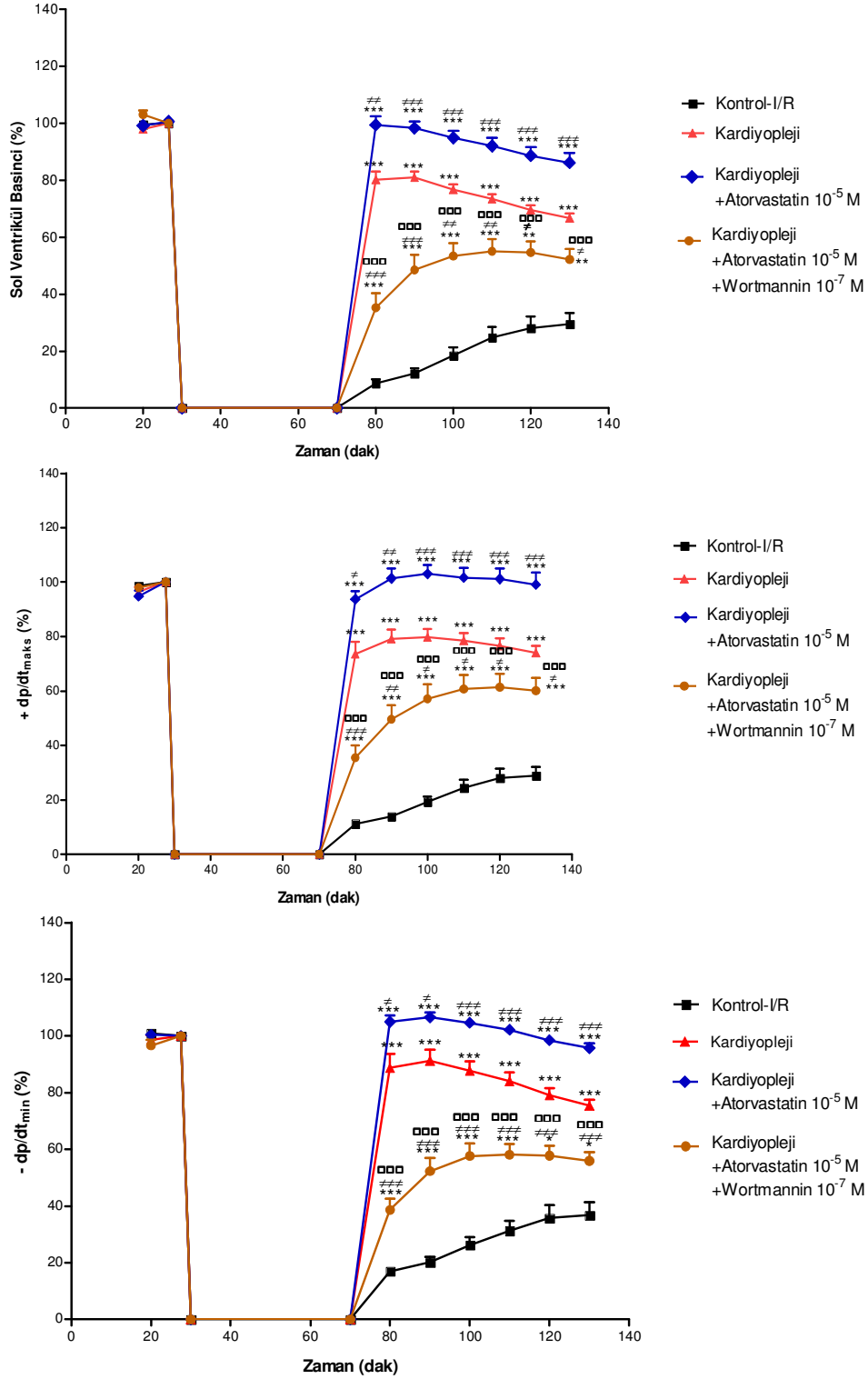
Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in birlikte ilave edilmesi ile reperfüzyon dönemindeki kreatin kinaz, troponin-T düzeylerinin kardiyopleji + atorvastatin ($10^{-5}M$) ve kardiyopleji uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturduğu belirlenmiştir. Wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$) içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında kreatin kinaz düzeylerinin kontrol-İ/R grubuna yaklaştığı troponin-T düzeylerinin ise, reperfüzyonun ilk dakikası hariç olmak üzere, kontrol-İ/R grubu ile benzer olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-17).

İnfarkt alanı üzerine etkisi:

Kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin ($10^{-7}M$) ve atorvastatin ($10^{-5}M$)'in ilave edilmesi sonrasında ölçülen infarkt alanı (% risk alanı) kardiyopleji + atorvastatin ($10^{-5}M$) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, ölçülen infarkt alanının kardiyopleji grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığı, kontrol-İ/R grubundan ise halen anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 4-18).



Şekil 4-13: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10^{-7} M) ve Atorvastatin (10^{-5} M) ilavesinin sol ventrikül basıncı, üzerine etkisini gösteren orijinal trase örnekleri

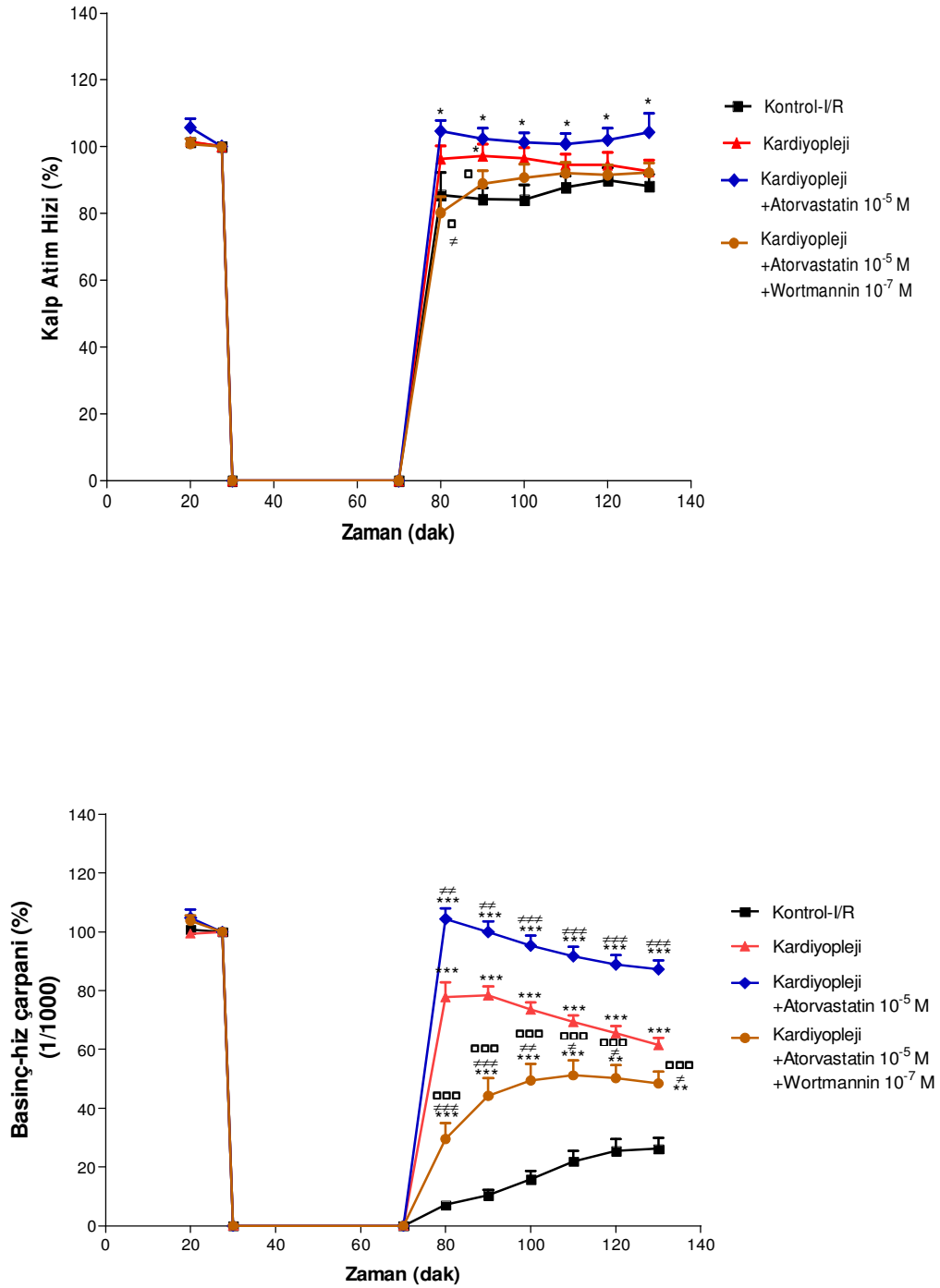


Şekil 4-14: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10⁻⁷M) ve Atorvastatin (10⁻⁵M) ilavesinin sol ventrikül basıncı, +dp/dt_{max} ve -dp/dt_{min} parametreleri üzerine etkisi

* p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

p<0,05, ## p<0,001, ### p<0,0001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

□□□ p<0,0001 Kardiyopleji+Atorvastatin 10⁻⁵M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

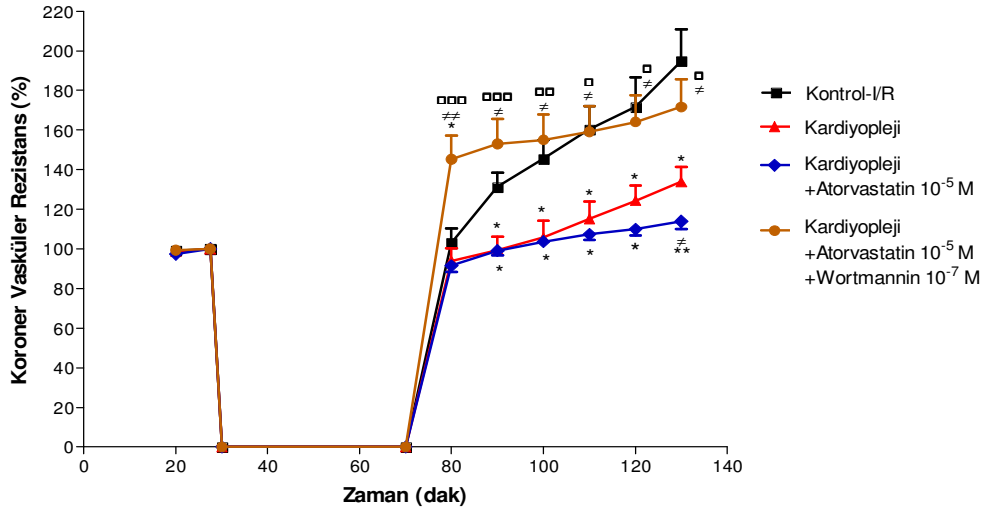
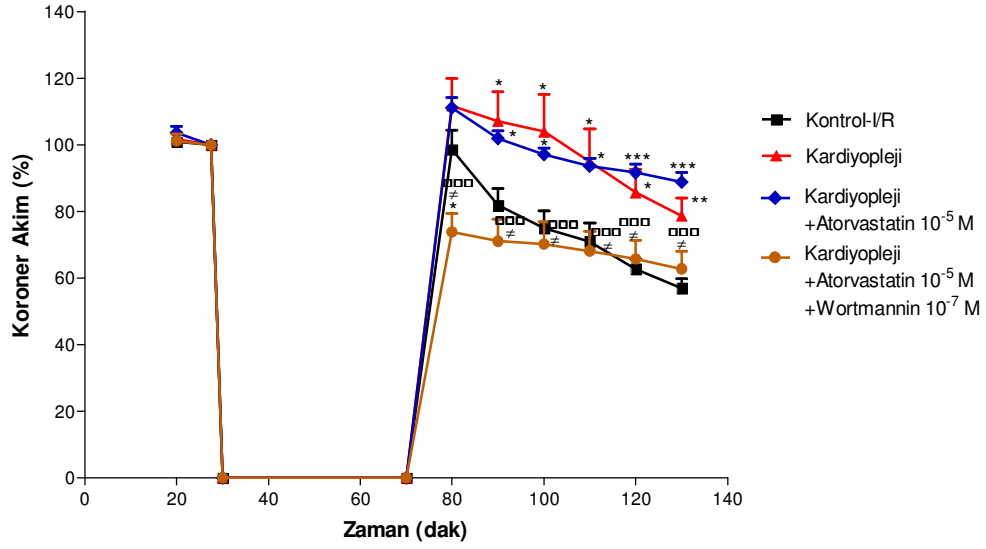


Şekil 4-15: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10^{-7} M)+Atorvastatin (10^{-5} M) ilavesinin kalp atım hızı ve basınç hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi

* p<0,05, ** p<0,001, *** p<0,0001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

#p<0,05, ##p<0,001, ###p<0,0001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

□p<0,05, □□□p<0,0001 Kardiyopleji+Atorvastatin 10^{-5} M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=10-12).

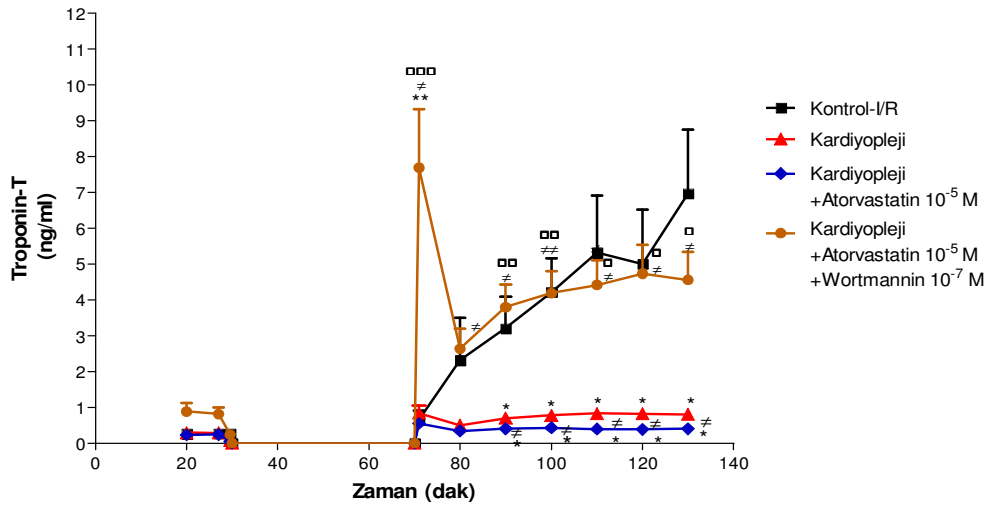
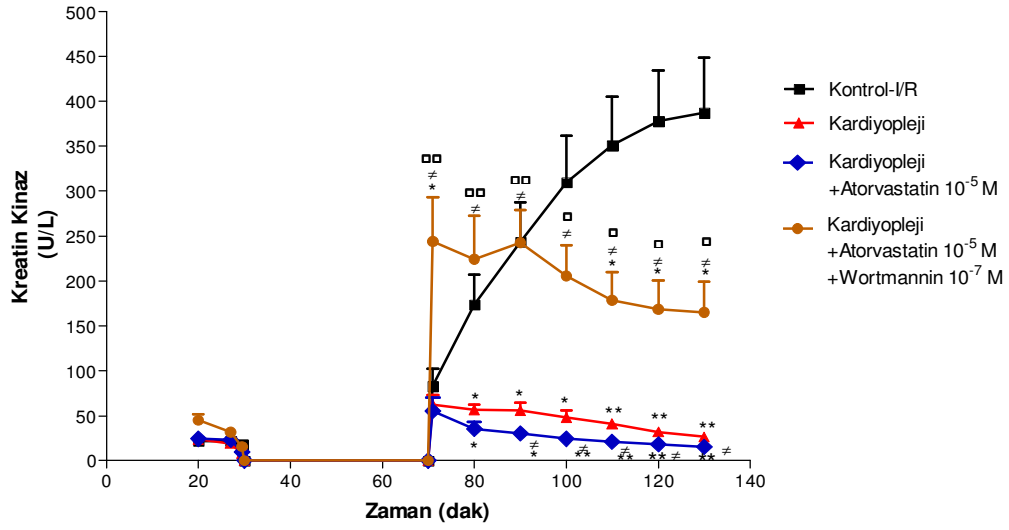


Şekil 4-16: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10⁻⁷M)+Atorvastatin (10⁻⁵M) ilavesinin koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi

* p<0.05, ** p<0.001, *** p<0,0001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. (n=10-12).

#p<0,05, #p<0,001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. (n=10-12).

□p<0,05, □□p<0,001, □□□p<0,0001 Kardiyopleji+Atorvastatin 10⁻⁵M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir. (n=10-12).

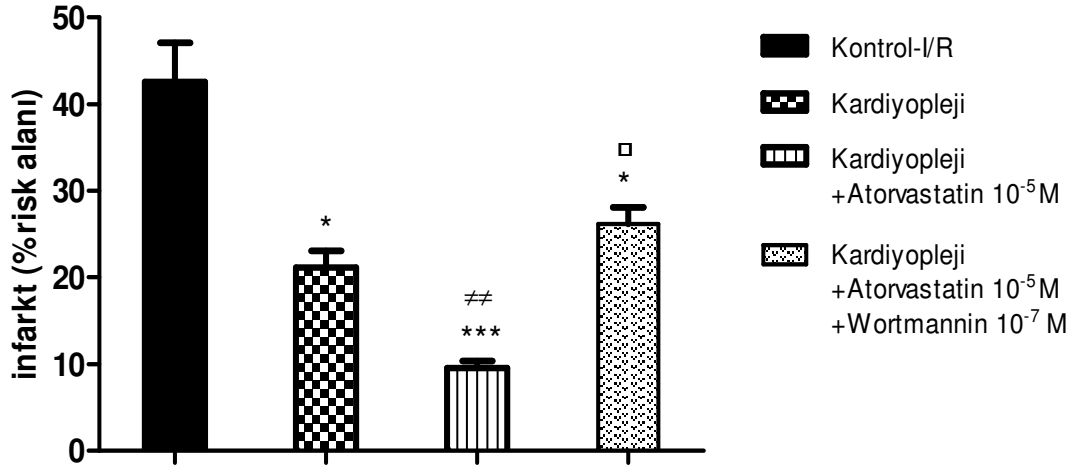


Şekil 4-17: İzole sıçan kalbine iskemisi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10⁻⁷M)+Atorvastatin (10⁻⁵M) ilavesinin kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerine üzerine etkisi

* p<0,05, ** p<0,001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8)

[#]p<0,05, [#]p<0,001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8)

[□]p<0,05, ^{□□}p<0,001, ^{□□□}p<0,0001 Kardiyopleji+Atorvastatin 10⁻⁵M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).



Şekil 4-18: İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak. süreyle uygulanan kardiyopleji solüsyonuna (+4°C), Wortmannin (10⁻⁷M)+Atorvastatin (10⁻⁵M) ilavesinin infarkt alanı üzerine etkisi

* p<0.05, *** p<0.0001 Kontrol-I/R'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

**p<0.001 Kardiyopleji'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

□p<0.05 Kardiyopleji+Atorvastatin 10⁻⁵M'a göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir (n=6-8).

5. TARTIŞMA

Kardiyopleji, kardiyak operasyonlarda miyokard hasarlanmasının engellenmesini ve operasyon sonrasında kalpte yeterli hemodinaminin sağlanmasını hedefleyen, seçici ve kimyasal kardiyak arrest sağlama tekniğidir. Miyokardiyal hasarı en aza indirme hedefi kardiyoprotektif etkili olduğu düşünülen çeşitli ajanların kardiyopleji solüsyonuna eklenmesini gündeme getirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, statinlerin lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak miyokardiyal İ/R hasarına karşı koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada ise, izole sıçan kalbinde kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisi incelenmiştir. Atorvastatin kardiyopleji solüsyonuna $5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M , ve $5 \times 10^{-5} \text{M}$ konsantrasyonlarında ilave edilmiştir. Kardiyak fonksiyon (sol ventrikül basıncı, $\pm dp/dt$, kalp atım hızı, basınç-hız çarpanı), koroner hemodinami (koroner akım, koroner vasküler rezistans) ve miyokardiyal nekroz (kreatin kinaz, troponin-T, nekrotik alan) parametreleri değerlendirilerek elde edilen veriler kardiyopleji grubuyla karşılaştırılmıştır. Etki mekanizmasına yönelik olarak, PI3K inhibitörü wortmannin (10^{-7}M) varlığında atorvastatin'in (10^{-5}M) etkisi incelenmiştir.

Kardiyak cerrahi girişimlerde miyokardiyal hasar gelişebilmektedir. Bununla birlikte, uygun koruma tekniklerinin kullanımı bu hasarın engellenmesini ya da minimuma indirilmesini sağlamaktadır. Miyokardiyal hasar, anestezi ve cerrahi tekniğe bağlı olarak gelişebildiği gibi, genellikle kardiyopulmoner bypass sırasında miyokardın suboptimal korunması ile ilişkilidir. En önemli faktör miyokardın oksijen gereksinimi ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengenin bozulması olup, sonuçta hücrel iskemi, hasarlanma veya ölüm meydana gelmektedir. Miyokardın yetersiz korunması, kardiyak operasyonlarda düşük kardiyak output, miyokard iskemisi veya kardiyak aritmiler ile kendini gösterir (Akgün S. 2004 pp: 1091-1106; Dobson 2004; Murphy ve Angelini 2004; Onorati ve ark. 2005). Kardiyopleji, miyokardın korunmasına yönelik olarak kardiyak cerrahide yaygın olarak uygulanan bir yöntemdir. Kardiyoplejinin koruyucu etki mekanizması, hiperkalemi ile sağlanan hızlı diyastolik arrest sonucunda miyokardiyal enerjinin korunması ve hipotermi ile iskemik hasarın

gelişiminin azaltılması ile ilişkilidir (Dobson 2004; Fallouh ve ark. 2009). Kardiyopleji koroner bypass veya kalp kapak operasyonları sırasında aorta kros klempinin yerleştirilmesinden sonra antegrad (aorta kanülasyonu) ya da retrograd (koroner sinus kanülasyonu) olarak uygulanmaktadır. Soğuk kristaloid kardiyopleji ya da kan kardiyoplejisi sıklıkla kullanılan kardiyopleji yöntemleri arasındadır (Geissler ve Mehlhorn 2006; Guru ve ark. 2006; Martin ve Benk 2006). Kardiyopleji deneysel koşullarda sıçan, tavşan gibi türlerden izole edilerek perfüzyon sistemine yerleştirilen kalplerde de uygulanmakta ve kardiyak parametreler üzerindeki etkisi incelenmektedir (Hazan ve ark. 2002; Hwang ve ark. 2009). Deneysel kardiyopleji uygulamaları, kan ya da kristaloid solüsyonların kliniğe uyan protokollerde hipotermik veya normotermik koşullarda verilmesi esasına dayanmaktadır (Yamamoto ve ark. 1983; Bessho ve Chambers 2000; Hayashida ve ark. 2000; Li ve ark. 2004).

Çalışmamızda , sabit basınçlı (80mmHg) Langendorff-perfüzyon sistemine asılan izole sıçan kalpleri 30 dak.'lık perfüzyonun ardından 40 dak. global iskemi ve sonrasında 60 dak. reperfüzyona maruz bırakılmıştır. Kardiyopleji, iskemi öncesinde 3 dak. süre ile sabit akımda (10ml/dak) St.Thomas 2 kardiyopleji solüsyonunun soğuk (+4°C) olarak uygulanması ile sağlanmıştır. Kardiyoplejinin uygulanması iskemi sonrası reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncında ve paralel olarak, $+dp/dt_{maks}$ ve $-dp/dt_{min}$ (%) değerlerinde, kontrol-İ/R grubuna göre belirgin düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmuştur. Kardiyopleji ile kalp atım hızında iskemi-reperfüzyona göre anlamlı bir artış elde edilmemiş ancak basınç-hız çarpanının belirgin olarak ve istatistiksel anlamlı düzeyde yükseldiği belirlenmiştir. Öte yandan, kardiyopleji uygulaması tüm reperfüzyon boyunca koroner akımı önemli düzeyde arttırmış, bu bulguya paralel olarak koroner vasküler rezistansta da anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Langendorff izole perfüzyon sisteminde yürütülen benzer çalışmalarda, izole sıçan kalbinde 40 dak. global iskemi öncesi 2 veya 3 dak. süreyle uygulanan kardiyoplejinin 60 ya da 120 dakikalık reperfüzyon dönemlerinde sol ventrikül basıncında kontrol grubuna göre artış oluşturduğu belirtilmiştir (Bessho ve Chambers. 2000; Hedeyati ve ark. 2003). Sıçanlarda yapılan bir başka çalışmada da, 40 dak. global iskemi öncesi 5 dak. süreyle kardiyopleji solüsyonu uygulamasının sol ventrikül basıncında artışa neden olduğu ve koroner akımı artırdığı gösterilmiştir (Dernek ve ark.

2000). Benzer olarak, kardiyak operasyonlarda kardiyopleji uygulanmasının miyokardiyal fonksiyonlarda ve koroner hemodinami üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Pepper ve ark. 1982; Allen ve ark. 1986; Ovrum ve ark. 2004). Buna göre, iskemi öncesi kardiyopleji uygulaması ile reperfüzyon dönemindeki kardiyak fonksiyonlarda ve koroner hemodinamide olumlu etkilerin oluştuğunu gösteren bulgularımız, gerek deneysel koşullarda gerekse klinikte kardiyak girişimlerde kardiyoplejinin hemodinamik parametreler üzerinde düzelme sağladığını ortaya koyan çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Çalışmamızda kardiyoplejinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki yararlı etkisi, miyokardiyal hasarın biyokimyasal belirteçleri olan kardiyak kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerinde belirlenen belirgin inhibisyon ve miyokardiyal nekrozun bir göstergesi olan infarkt alanında (%) oluşan anlamlı azalma ile desteklenmiştir. Troponin-T, troponin-I, kreatin kinaz ve LDH enzim düzeyleri, iskemi reperfüzyona bağlı miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde sıklıkla tercih edilen parametrelerdir. Bulgularımız, izole sıçan kalbinde benzer sürelerdeki (30-40 dak.) bir iskemi öncesinde, 2 veya 3 dakikalık kardiyopleji solüsyonu uygulamasıyla kardiyoplejik arrest oluşturulan diğer deneysel çalışmaların troponin-I , kreatin kinaz, LDH düzeylerinde veya nekrotik alanda kontrole göre azalma oluştuğunu gösteren sonuçları ile uyumluluk göstermektedir (Dernek ve ark. 2000; Ebel ve ark. 2002; Hedayati ve ark. 2003). Benzer şekilde, klinikte kardiyopleji uygulamasının ventrikül fonksiyonunu iyileştirdiği ve iskemik hasara bağlı olarak artan kardiyak enzim düzeylerini azalttığı belirlenmiştir (Pepper ve ark.1982; Allen ve ark. 1986; Dobson 2004).

Kardiyoprotektif etkinin temelinde miyokardın oksijen ihtiyacı ve miyokarda sunulan oksijen miktarının dengelemesi yer alır. Özellikle kalp cerrahisi sırasında miyokardın korunması kalbin fonksiyonlarının operasyon sırasında ve sonrasında idamesi açısından önemlidir. Bu konuda birçok araştırma yapılmakla birlikte ideal myokard korumasına yönelik arayışlar halen devam etmektedir. Kardiyak girişimlerde miyokardiyal fonksiyonların en iyi seviyede korunmasını sağlamak amacıyla kardiyoprotektif olduğu düşünülen çeşitli ajanların kardiyopleji ile birlikte uygulanması yönünde araştırmalar sürdürülmektedir. Yapılmakta olan klinik ve deneysel çalışmalarda kardiyopleji solüsyonuna; NO salınımını veya sentezini arttıran, oksidatif

stresi azaltan, endotel fonksiyonunu koruyan ve inflamasyonu baskılayan ajanların ilave edilerek kalpte iskemik hasardan daha fazla korunma sağlanmasının hedeflendiği görülmektedir (Jiang ve ark. 2001; Kazımoğlu ve ark. 2004; Kızıltepe ve ark. 2004; Pevni ve ark. 2005; Podesser ve Hallstrom 2007). Bununla birlikte, kardiyopleji solüsyonuna kalsiyum kanal blokeri, ADE inhibitörleri, fosfodiesteraz inhibitörü, adenozin, potasyum kanal blokerleri ve açıcılarının eklenmesi ile yapılan deneysel çalışmalarda da ventrikül fonksiyonlarının güçlendiği, miyokardiyal hasarın engellendiği ve kardiyak enzim düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve paralel olarak, kardiyoplejinin hasara karşı koruyucu etkisinde artış gözlenmiştir (Taki ve ark. 1993; Bozkurt ve ark. 1997; Gurevitch ve ark. 1997; Çümen ve ark. 2000; Gülcüler ve ark. 2001; Köksal ve ark. 2002; Mantovani ve ark. 2005; Besirli ve ark. 2006; Hwang ve ark. 2009). Etkin hipolipidemik ilaçlar olan statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, antioksidan, antiinflamatuvar, lipid peroksidasyonunu engelleyici, NO ve prostaglandin salınımını arttırıcı etkileri ile İ/R hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği ortaya konulmuştur (Bonetti ve ark. 2003; Howard-Alpe ve ark. 2008). Bununla birlikte, statinlerin kardiyoprotektif etkileri doğrultusunda kardiyoplejide kullanımları araştırılmamıştır. Bu çalışmada ilk kez, kardiyopleji solüsyona bir statin (atorvastatin) ilavesinin İ/R bağlı olarak miyokardın değişen fonksiyonel ve metabolik parametreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Atorvastatin, kardiyopleji solüsyonuna ilave edilen $5 \times 10^{-6} \text{M}$, 10^{-5}M ve $5 \times 10^{-5} \text{M}$ konsantrasyonlarında, reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{\text{maks}}$ ve $-dp/dt_{\text{min}}$ (%) değerleri üzerinde kardiyopleji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturmuştur. Bu artış, en belirgin olarak atorvastatin'in 10^{-5}M konsantrasyonunda gözlenmektedir. Daha yüksek konsantrasyonda ($5 \times 10^{-5} \text{M}$) ise atorvastatin'in etkisinin azaldığı belirlenmiştir. Bu etki profili, atorvastatin'in izole sıçan kalbinde İ/R hasarına karşı etkisinin incelendiği bir deneysel çalışmanın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir. Söz konusu çalışmada atorvastatin'in düşük konsantrasyonunda ($5 \times 10^{-6} \text{M}$ ve $2,5 \times 10^{-5} \text{M}$) kardiyoprotektif etkiler gözlenirken yüksek konsantrasyonunda (10^{-4}M) ise bu koruyucu etkinin azaldığı belirtilmiştir (Bell ve Yellon 2003). Benzer olarak, simvastatin ile yapılmış bir çalışmada akut olarak sıçan kalbine uygulandığında 10^{-5}M ve $3 \times 10^{-5} \text{M}$ 'lık konsantrasyonlarında sol ventrikül sonu

basıncı, $+dp/dt_{maks}$, $-dp/dt_{min}$, koroner akım ve kalp atım hızı değerlerinde artış oluştururken, $10^{-4}M$ 'lık konsantrasyonunda bu kardiyoprotektif etkilerin gözlenmediği bildirilmiştir (Zheng ve ark. 2006). Çalışmamızda, atorvastatin uygulanan tüm konsantrasyonlarında, kardiyoplejinin kalp atım hızı üzerindeki etkisinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamış ancak, basınç-hız çarpanı (%) değerleri üzerinde anlamlı bir artış oluşturmuştur. Atorvastatin içeren kardiyoplejinin koroner hemodinami üzerindeki etkileri incelendiğinde ise, atorvastatin'in uygulanan konsantrasyonlarının etkileri arasında bazı farklılıklar gözlenmekle birlikte, koroner akım (%) ve koroner vasküler rezistans (%) değerleri üzerinde kardiyoplejiye göre belirgin bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, 60 dak.'lık reperfüzyonun sonunda $10^{-5}M$ atorvastatin içeren kardiyopleji uygulaması ile elde edilen koroner akım değerinin kardiyoplejiye göre daha yüksek, koroner vasküler rezistansın ise kardiyoplejiden daha düşük düzeyde olduğu dikkati çekmektedir.

Atorvastatin içeren kardiyoplejinin miyokardiyal hasarın biyokimyasal belirteçleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, düşük konsantrasyonlarda ($5 \times 10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) atorvastatin uygulanan kalplerde reperfüzyon boyunca perfüzyondan alınan örneklerde kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerinin, kardiyoplejiye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın, yüksek konsantrasyonda atorvastatin ($5 \times 10^{-5}M$) içeren kardiyopleji uygulaması sonrasında ölçülen kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerinin, atorvastatinin düşük konsantrasyonlarında ölçülen enzim değerlerinden daha yüksek olduğu ancak kardiyopleji grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir. Kardiyak enzim düzeylerine paralel olarak, reperfüzyon sonrasında kalplerde ölçülen nekrotik alan değerlendirildiğinde; düşük konsantrasyonlarda ($5 \times 10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) atorvastatin içeren kardiyopleji uygulamasının infarkt alanını kardiyoplejiye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı, yüksek konsantrasyonda ($5 \times 10^{-5}M$) atorvastatin uygulaması sonrası elde edilen infarkt alanının ise kardiyoplejiden farklı olmadığı belirlenmiştir. Bulgularımız, atorvastatin'in kardiyopleji solüsyonuna ilave edilmesinin kardiyoplejiye göre, kardiyak fonksiyonlarda daha iyi bir düzelme, miyokardiyal hasarı tanımlayan kardiyak enzim düzeylerinde daha güçlü bir inhibisyon ve infarkt alanında daha belirgin bir azalma oluşturduğunu göstermektedir. Atorvastatin'in kardiyopleji

solüsyonuna eklenmesi ile miyokard koruması üzerinde elde edilen bu olumlu etkiler benzeri deneysel kardiyopleji protokollerinde uygulanan diğer ajanlarla elde edilen kardiyoprotektif etkileri ile uyumluluk göstermektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar, antitrombotik, vasküler hücre koruyucu ve plak stabilizasyonu gibi pleiotropik etkilerinin olduğu belirlenmiştir (Bonetti ve ark. 2003). Retrospektif (geriye dönük) klinik çalışmalar, statinlerin kardiyopulmoner bypass ve kardiyak kapak değişimi gibi kardiyak operasyonlarda cerrahi dönem öncesinde kullanımının mortalite ve morbititenin sebepleri arasında olan ve miyokardın iskemik hasarına bağlı olarak gelişen miyokard infarktüsü, miyokardiyal sersemleme ve kardiyak aritmileri azalttığını ortaya koymuştur (Ali ve Buth 2005; Merla ve ark. 2007). Benzer başka bir klinik çalışmada da, kardiyak cerrahi girişim öncesi statin kullanımının operasyon esnasında gelişebilecek miyokardiyal hasarı azalttığı ve paralel olarak, kardiyak hasarın belirteci olan troponin-I değerlerinde inhibisyon oluşturduğu rapor edilmiştir (Auguadro ve ark.2006; Subramaniam ve ark. 2008). Bu klinik çalışmalar doğrultusunda, statinlerin operatif dönem öncesi kullanımının kalbi İ/R hasarından koruduğu öne sürülmüştür. Klinik bulgular deneysel çalışmaların sonuçları ile de desteklenmiş ve statinlerin İ/R hasarına karşı koruyucu etkileri olduğu belirlenmiştir (Ludman ve ark. 2009). İzole sıçan kalbinde yapılan bir çalışmada simvastatin'in artan konsantrasyonlarının akut olarak uygulanmasının reperfüzyon hasarını engelleyerek kardiyak koruma sağladığı belirtilmiştir (Di Napoli P ve ark. 2001). Başka bir çalışmada da, simvastatin'in izole sıçan kalbinde akut olarak uygulanması ile sol ventrikül sonu basıncı, $+dp/dt_{maks}$, $-dp/dt_{min}$, ve koroner akım değerlerinde olumlu etkilerin olduğu rapor edilmiştir (Zheng ve ark. 2006). Benzer sonuçlar atorvastatin ve diğer statinler ile de elde edilmiştir (Tiefenbacher ve ark. 2003; Wayman ve ark. 2003; Efthymiou ve ark. 2005; Weinberg ve ark. 2005). Örneğin bir çalışmada atorvastatin'in akut olarak, iskemi sonrası reperfüzyon döneminde ve artan konsantrasyonlarda reperfüzyon solüsyonu ile birlikte uygulanmasının İ/R hasarına karşı koruyucu etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Bell ve Yellon 2003). Atorvastatin'in İ/R hasarındaki etkisini inceleyen bir diğer çalışmada ise, atorvastatin oral yoldan akut ve kronik olarak sıçanlara uygulanmış, akut

uygulamanın kronik uygulamaya göre nekrotik alan oluşumunu belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir (Mensah ve ark. 2005). Çalışmamızda, atorvastatin'in kardiyopleji solüsyonuna ilave edilmesiyle miyokardı koruyucu etkide kardiyoplejiye göre anlamlı bir artış elde edilmesi gerek atorvastatin gerekse diğer statinlerin klinik ve deneysel koşullarda belirlenen kardiyoprotektif etkilerini destekleyici niteliktedir.

Statinlerin miyokardiyal İ/R hasarına karşı sağladığı koruyucu etkinin mekanizmasına yönelik olarak yapılan çalışmalarda mevalonat yolağı inhibisyonunun rolü olduğu öne sürülmektedir. Statinlerin mevalonat yolağı ürünlerinden ve kolesterolün öncül maddelerinden olan izoprenoidlerin (GGPP, FPP) oluşumunu engelleyerek Rho, Ras gibi küçük G proteinlerin aktivasyonunu engellediği belirlenmiştir (Ludman ve ark. 2009). Bu yolağın aktivasyonunun reperfüzyon hasarında rolü olduğu ve kalpte hipertrofi, koroner damarlarda spazm ve apoptozise kadar uzanan kardiyak hasarlara aracılık ettiği belirtilmektedir (Hamid ve ark. 2007; Manintveld ve ark. 2007). Bu olumsuz etkilerin temelinde Rho ve Ras proteinlerinin aktivasyonu sonucunda azalan NO sentezi ve artan serbest oksijen radikalleri oluşumunun rol oynadığı bildirilmektedir (Loirand ve ark. 2006; Noma ve ark. 2006) . Buna göre, statinlerin mevalonat yolağını inhibe etmesi nedeniyle Rho ve Ras proteinlerinin oluşumunun engellenmesinin kalpte NO sentezinin artışını ve oksidatif stresin azalmasını sağlayarak kardiyak koruma oluşturduğu bildirilmektedir (Ludman ve ark. 2009). Statinlerle İ/R hasarının azaltılmasında mevalonat yolağının inhibisyonunun yanı sıra PI3K/Akt yolağının aktivasyonunun da rol oynadığı ileri sürülmektedir (Schulz 2005; Ludman ve ark. 2009). PI3 kinazın stimülasyonunun Akt aktivasyonu üzerinden NO sentezini artırdığı belirlenmiştir (Wolfrum ve ark. 2004; Loirand ve ark. 2006). Destekleyici çalışmalarda, statinlerin PI3K/Akt yolağını aktive ederek eNOS mRNA ekspresyonunu artırdığı, böylece NO sentez ve salınımına neden olduğu belirtilmiştir (Bell ve Yellon 2003; Birnbaum ve ark. 2005). Başka bir çalışmada, statinlerin PI3K/Akt yolağının aktivasyonuna neden olmasının kalpteki mitokondriyal K_{ATP} kanallarını etkileyerek önkoşullama benzeri bir etki ile miyokardiyal koruma sağladığı bildirilmiştir (Calvert ve ark. 2006). Adenozin reseptörlerinin uyarılmasının da miyokardda önkoşullama yaptığı bilinmektedir. PI3K aktivasyonunun adenozin reseptörleri (A1, A2a, A2b) üzerinden Akt aktivasyonuna

neden olduğu ve eNOS fosforilasyonu yaparak İ/R hasarına karşı kardiyoprotektif etki gösterdiği ileri sürülen görüşler arasındadır (Merla ve ark. 2007). Çalışmamızda, atorvastatin'in kardiyopleji solüsyonuna eklenmesi ile miyokard koruması üzerinde elde edilen olumlu etkilerin mekanizmasına yönelik olarak PI3K/Akt yolağının rolü araştırılmıştır. Bu amaçla, atorvastatin'in etkisi PI3K inhibitörü wortmannin varlığında incelenmiştir. Bu deneylerde atorvastatin sol ventrikül basıncında en belirgin artışı oluşturduğu konsantrasyonda (10^{-5} M) kullanılmıştır.

PI3K inhibitörü wortmannin (10^{-7} M)'in atorvastatin (10^{-5} M) ile birlikte kardiyopleji solüsyonuna ilave edilmesi, reperfüzyon dönemindeki sol ventrikül basıncında, $+dp/dt_{maks}$, $-dp/dt_{min}$ ve basınç-hız çarpanı değerlerinde atorvastatin (10^{-5} M) tek başına içeren kardiyopleji grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma oluşturmuştur. Bu azalma ile kardiyoplejiye atorvastatin ilavesinin kardiyak fonksiyonel parametreler üzerindeki olumlu etkileri ortadan kalkmıştır. Benzer şekilde, wortmannin uygulanması, atorvastatin içeren kardiyoplejinin kardiyak kreatin kinaz ve troponin-T düzeyleri ile infarkt alanını azaltıcı etkilerini de ortadan kaldırmıştır. Buna göre, atorvastatin içeren kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin'in ilavesi, atorvastatin'in kalbi İ/R hasarına karşı koruyucu etkisini engellemektedir. Bu veriler, atorvastatin içeren kardiyoplejinin kardiyak fonksiyonlarda daha güçlü bir iyileştirme ve miyokardiyal nekroz belirtilerinde daha belirgin bir inhibisyon oluşturmasının PI3K aracılıklı bir mekanizma üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Bulgularımıza paralel olarak, atorvastatin ile daha önce yapılmış olan İ/R çalışmalarında, atorvastatin'in kardiyoprotektif etkilerinin PI3K inhibitörü wortmannin varlığında geriye döndüğü belirtilmiştir (Bell ve ark. 2003; Efthymiou ve ark. 2005). Statinlerin PI3K üzerinden Akt'ı aktive ettiği ve bu aktivasyonun NO sentezini stimule ettiği bilinmektedir (Schulz 2005; Ludman ve ark. 2009). Buna göre, atorvastatin içeren kardiyoplejinin miyokardiyal koruyucu etkisinde PI3K/Akt yolağı aktivasyonu sonucunda oluşan NO'nun rol oynadığı ileri sürülebilir. Bu görüşü destekleyici olarak ileri çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır. Bu doğrultuda, perfüzyattan alınan örneklerde NO düzeylerinin ölçülmesi planlanmaktadır.

Çalışmamızda ilginç olarak, kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ile birlikte wortmannin'in eklenmesi halinde kardiyak fonksiyonların (sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{maks}$, $-dp/dt_{min}$, ve basınç-hız çarpanı değerleri) kardiyopleji grubuna göre de belirgin düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Wortmannin ve atorvastatin içeren kardiyoplejinin koroner akım, koroner vasküler rezistans ve kardiyak enzimler üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında da, elde edilen değerlerin hem atorvastatin içeren kardiyopleji grubundan hem de kardiyopleji grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu görülmektedir. Bu bulgular, PI3K inhibitörü wortmannin'in kardiyoplejinin İ/R hasarı üzerindeki koruyucu etkisini de azalttığını göstermektedir. Wortmannin varlığında kardiyoplejinin kardiyak parametreler üzerindeki olumlu etkisinin azalmış olması ise kardiyoplejinin miyokardı koruyucu etkisinde kısmen PI3K aracılıklı bir mekanizmanın rolünün olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız, izole sıçan kalbinde kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ilave edilmesinin İ/R hasarına karşı miyokardı koruyucu etkide kardiyoplejiye göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturduğunu göstermiştir. Kardiyoplejinin miyokardiyal koruyucu etkisinde gözlenen artışın atorvastatin'in özellikle incelenen düşük konsantrasyonlarında ($5 \times 10^{-6}M$ ve $10^{-5}M$) belirgin olduğu daha yüksek konsantrasyonunda ($5 \times 10^{-5}M$) ise bu koruyucu etkinin azaldığı belirlenmiştir. Atorvastatin'in kardiyoplejide etkisinin incelendiği ve olumlu etkisinin belirlendiği konsantrasyonları, iskemi reperfüzyon hasarına karşı etkisinin incelendiği ve yararlı etkilerinin gösterildiği diğer çalışmalarda kullanılan konsantrasyonları ile uyumludur. Atorvastatin içeren kardiyoplejinin miyokardı koruyucu etkisi kardiyak fonksiyonlarda artış, miyokardiyal hasarın biyokimyasal belirteçleri olan kardiyak enzimlerde (kreatin kinaz ve troponin-T) belirgin inhibisyon ve infarkt alanında (%) anlamlı azalma ile değerlendirilmiş ve bu kardiyoprotektif etkilerin kardiyopleji grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Atorvastatin içeren kardiyopleji solüsyonuna PI3K inhibitörü wortmannin'in ilavesi atorvastatin'in kalbi İ/R hasarına karşı koruyucu etkisini engellemiştir. Bu veriler, atorvastatin içeren kardiyoplejinin kardiyak fonksiyonlarda daha güçlü bir iyileştirme ve miyokardiyal nekroz düzeylerinde daha belirgin bir inhibisyon oluşturmasının PI3K aracılıklı bir mekanizma üzerinden gerçekleştiğini düşündürmektedir. Buna göre,

atorvastatin içeren kardiyoplejinin miyokardı koruyucu etkisinde PI3K/Akt yolağı aktivasyonunun rol oynadığı ileri sürülebilir. Bu görüşü destekleyici olarak ileri çalışmaların yapılmasına gerek duyulmaktadır. Kardiyopleji, kardiyak cerrahi girişimlerde İ/R hasarına karşı miyokardın korunmasını hedefleyen ve günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan koruyucu bir yöntemdir. Bu çalışmada ilk kez, kardiyopleji solüsyonuna atorvastatin ilavesinin İ/R hasarına bağlı olarak miyokardın değişen fonksiyonel ve metabolik parametreleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, atorvastatin'in kardiyopleji solüsyonuna ilavesinin kardiyak operasyonlarda oluşabilecek myokardiyal hasarı azaltmada ileri bir klinik yarar sağlayacağını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- Aikawa, M., Rabkin, E., Sugiyama, S., Voglic, S.J., Fukumoto, Y., Furukawa, Y., Shiomi, M., Schoen, F.J., Libby, P. (2001). An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*, **103**(2): 276-83.
- Akgun, N. (1994). *Fizyoloji*. 9. Baskı. İzmir, Türkiye, Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- Akgun, S. (2004). *Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Koruması*. Cilt II. İstanbul, Türkiye, Çapa Tıp Kitabevi.
- Allen, B.S., Buckberg, G.D., Schwaiger, M., Yeatman, L., Tillisch, J., Kawata. N., Messenger, J., Lee, C. (1986). Early recovery of regional wall motion in patients following surgical revascularization after eight hours of acute coronary occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **92**(3):636-48.
- Ali, I.S., Buth, K.J. (2005). Preoperative statin use and in-hospital outcomes following heart surgery in patients with unstable angina. *Eur J Cardiothorac Surg*, **27**(6): 1051-6.
- Asher, J., Houston, M. (2007). Statins and C-reactive protein levels. *J Clin Hypertens*, **9**(8): 622-8.
- Auguadro, C., Manfredi, M., Scalise, F., Mortara, A., Specchia, G. (2006). Protective role of chronic statin therapy in reducing myocardial damage during percutaneous coronary intervention. *J Cardiovasc*, **7**(6): 416-21.
- Aziz, T., Khaja, N., Ali, M., Maklad, A., Bassiouny M., Turner M., Roberts, D. (1998). Antegrade-retrograde cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, **6**: 188-94.
- Baigent, C., Keech, A., Kearney, P. M., Blackwell, L., Buck, G., Pollicino, C., Kirby, A., Sourjina, T., Peto, R., Collins, R., Simes, R. (2005). Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, **366** (9493): 1267-78.
- Bakalın, T., Dişçigil, B., Badak, M.İ., Boğa, M., Gürcün, U., İslamoğlu, F., Yağdı, T., Büket, S., Durmaz, İ., Bilkay, Ö. (2000). Miyokardiyal nitrikoksid ve kardiyak performans üzerine deferoksaminli kan kardiyoplejisinin etkileri. *Adnan Menderes Üni. Tıp Fakültesi Dergisi*, **1**(1): 21-6.

- Bao, W., Hu, E., Tao, L., Boyce, R., Mirabile, R., Thudium, D.T., Ma, X.L., Willette, R.N., Yue, T.L. (2004). Inhibition of Rho-kinase protects the heart against ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, **61**(3): 548-58.
- Baraka, A., Baroody, M., Haroun, S., Nawfal, M., Dabbous, A., Sibai, A., Jamal, S., Shamli, S. (1990). Continuous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: influence of temperature changes, perfusion flow, and hematocrit levels. *J Cardiothorac Anesth*, **4**(1): 35-8.
- Bell, R.M., Yellon, D.M. (2003). Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol*, **41**(3): 508-15.
- Besirli, K., Burhani, S.M., Arslan, C., Suzer O., Sayin, A.G. (2006). Effect of combining phosphodiesterase III inhibitors with St Thomas Hospital's solution used as transplantation preservative solution in isolated rat hearts. *Transplant Proc*. **38**(5):1253-8.
- Bessho, R., Chambers, D.J. (2000). Experimental study of intermittent crossclamping with fibrillation and myocardial protection: reduced injury from shorter cumulative ischemia or intrinsic protective effect? *J Thorac Cardiovasc Surg*, **120**(3): 528-37.
- Birnbaum, Y., Ashitkov, T., Uretsky, B. F., Ballinger, S., Motamedi, M. (2003). Reduction of infarct size by short-term pretreatment with atorvastatin. *Cardiovasc Drugs Ther*, **17**(1): 25-30.
- Birnbaum, Y., Ye, Y., Rosanio, S., Tavackoli, S., Hu, Z.Y., Schwarz, E.R., Uretsky, B.F.(2005). Prostaglandins mediate the cardioprotective effects of atorvastatin against ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, **65**(2): 345-55.
- Bodenhamer, R.M., DeBoer, L.W., Geffin, G.A., O'Keefe, D.D., Fallon, J.T., Aretz, T.H., Haas, G.S., Daggett, W.M. (1983). Enhanced myocardial protection during ischemic arrest. Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **85**(5): 769-80.
- Bolli, R. (1996). The early and late phases of preconditioning against myocardial stunning and the essential role of oxyradicals in the late phase: an overview. *Basic Res Cardiol*, **91**(1): 57-63.
- Bolli, R. (2000). The late phase of preconditioning. *Circ Res*, **87**(11): 972-83.
- Bonetti, P.O., Lerman, L.O., Napoli, C., Lerman, A.. (2003). Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J*, **24**(3): 225-48.

- Bothe, W. (2005). Retrograde administration. *MMCTS Online by The European Association for Cardio-thoracic Surgery*.2005(809):711 Erişim tarihi:10.10.2008 <http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/2005/0809/mmcts.2004.000711>.
- Bozkurt, A.K., Süzer, Ö., Kaynar, M.. (1997). Benefits of supplementing St Thomas' Hospital cardioplegic solution with tetraethylammonium on functional and metabolic recovery of isolated rat hearts. *Cardiovasc Surg*, **5**(1): 117-24.
- Buckberg, G.D. (1995). Myocardial protection during adult cardiac operations.*Gleen's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Fiftt edition., Volume II, Appleton&Lange.
- Buckberg, G.D., Brazier, J.R., Nelson, R.L.Goldstein, S.M., McConnell, D.H. Cooper, N. (1977). Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* **73**(1): 87-94.
- Bulhak, A., Roy, J., Hedin, U., Sjoquist, P.O., Pernow, J. (2007). Cardioprotective effect of rosuvastatin in vivo is dependent on inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate and altered RhoA membrane translocation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **292**(6): H3158-63.
- Calvert, J.W., Lefer, D.J. (2006). Statin therapy and myocardial no-reflow. *Br J Pharmacol*, **149**(3): 229-31.
- Chello, M., Anselmi, A., Spadaccio, C., Patti, G., Goffredo, C., Di Sciascio, G., Covino, E. (2007). Simvastatin increases neutrophil apoptosis and reduces inflammatory reaction after coronary surgery. *Ann Thorac Surg*, **83**(4): 1374-80.
- Christakis, G.T., Koch, J.P., Deemar, K.A., Fremes, S.E., Sinclair, L., Chen, E., Salerno, T.A., Goldman, B.S., Lichtenstein, S.V. (1992). A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg*, **54**(3): 449-57
- Cleeman, J.I. (2001). Review of National Cholesterol Education Program. *JAMA*, **285**: 2486-97.
- Craver, J.M., Bufkin, B.L., Weintraub, W.S., Guyton, R.A. (1995). Neurologic events after coronary bypass grafting: further observations with warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, **59**(6): 1429-33
- Çümen, B., Dişçigil, B., Badak, M.İ., Gürcün, U., Boğa, M., Özkısacık, E., Özbaran, M., Buket, M., Bilkay, Ö. (2000). Kan kardiyoplejisine diltiazem eklenmesinin miyokard korunmasındaki yeri. *Adnan Menderes Üni. Tıp fakültesi Dergisi*. **1**(2):23-8

- Dedeoğlu, B.D., Aytaç, E., Ö., Balcı, H., Uzun, H., Seymen, P., Seymen, H.O. (2008). Donor heart preservation with iloprost supplemented St. Thomas Hospital cardioplegic solution in isolated rat hearts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. **78**(6): 415-21.
- Delanty, N., Vaughan, C.J. (1997). Vascular effects of statins in stroke. *Stroke*, **28**(11): 2315-20.
- Demircan, G., Dıraman, D., Demircan, S. (2005). Kalp hastalıklarında oksidatif stresin rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği*, **33**: 488-92.
- Demircan, S., Yeşildağ, O., Soylu, K. (2002). İskemik Ön Koşullanma ve Warm-Up Fenomeni. *Türk Kardiyoloji Derneği*, **30**: 640-46.
- Dernek, S., İkizler, M., Uyguc, O., Alatas, O., Kural, T. (2000). The effectiveness of ischemic preconditioning on myocardial protection and comparison with K(+) cardioplegia. *Cardiovasc Surg*, **8**(6): 466-73.
- Deutsch, E., Berger, M., Kussmaul, W.G., Hirshfeld, J.W., Jr., Herrmann, H.C., Laskey, W.K. (1990). Adaptation to ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty. Clinical, hemodynamic, and metabolic features. *Circulation*, **82**(6): 2044-51.
- Dhalla, N.S., Elmoselhi, A.B., Hata, T., Makino, N. (2000). Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, **47**(3): 446-56.
- Di Napoli, P., Antonio Taccardi, A., Grilli, A., Spina, R., Felaco, M., Barsotti, A., De Caterina, R. (2001). Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res*, **51**(2): 283-93.
- Dirksen, M.T., Laarman, G.J., Simoons, M.L., Duncker, D.J. (2007). Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res*, **74**(3): 343-55.
- Dişçigil, B., Badak, M.İ., Bakalım, T., Boğa, M., İslamoğlu, F., Gürcün, U., Özkısacık, E.A., Büket, S., Telli, A. (1999). Aspartat ve Glutamatlı kan kardiyoplejisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisinin miyokardiyal nitrikoksid değerleri ile değerlendirilmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **7**(4): 291-95.
- Dobson, G.P. (2004). Organ arrest, protection and preservation: natural hibernation to cardiac surgery. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. **139**(3):469-85.

- Doğan, R., Sarıgül, A., Farsak, B., Ispir, S., Tuncer, M., Demirpence, E., Kılınc, K., Demicin, M. (1997). The Additive Protective Effects of Cardioplegia with Slow-channel Blockers During Ischemic Cardiac Arrest in Guinea Pig Heart: A Comparative Study of Nifedipine, Verapamil and Diltiazem. *Med Res*, **15**(2). 49-55.
- Dulak, J., Loboda, A., Jazwa, A., Zagorska, A., Dörler, J., Alber, H., Dichtl, W., Weidinger, F., Frick, M., Jozkowicz, A. (2005). Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells. *Endothelium*. **12**(5-6):233-41.
- Dunphy, G., Richter, H.W., Azodi, M., Weigand, J., Sadri, F., Sellke, F., Ely, D. (1999). The effects of mannitol, albumin, and cardioplegia enhancers on 24-h rat heart preservation. *Am J Physiol*. **276**(5):H1591-8.
- Donnelly, A.J., Djuric, M. (1991). Cardioplegia solutions. *Am J Hosp Pharm*, **48**(11): 2444-60.
- Ebel, D., Preckel, B., You, A., Mullenheim, J., Schlack, W., Thamer, V. (2002). Cardioprotection by sevoflurane against reperfusion injury after cardioplegic arrest in the rat is independent of three types of cardioplegia. *Br J Anaesth*, **88**(6): 828-35.
- Edwards, R.J., Saurin, A.T., Rakhit, R.D., Marber, M.S. (2000). Therapeutic potential of ischaemic preconditioning. *Br J Clin Pharmacol*, **50**(2): 87-97.
- Efthymiou, C.A., Mocanu, M.M., Yellon, D.M. (2005). Atorvastatin and myocardial reperfusion injury: new pleiotropic effect implicating multiple prosurvival signaling. *J Cardiovasc Pharmacol*, **45**(3): 247-52.
- Endo, A., Kuroda, M., Tsujita, Y.(1976). ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)*, **29**(12): 1346-48.
- Eng, S., Maddaford, T.G., Kardami, E., Pierce, G.N. (1998). Protection against myocardial ischemic/reperfusion injury by inhibitors of two separate pathways of Na⁺ entry. *J Mol Cell Cardiol* **30**(4): 829-35.
- Fallouh, H.B., Kentish, J.C., Chambers, D.J. (2005). Targeting for cardioplegia: arresting agents and their safety. *Ann Thorac Surg*. **79**(3):837-45.
- Ferdinandy, P., Schulz, R. (2003). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol*, **138**(4): 532-43.

- Ferguson, T.B., Smith, P.K., Buhrman, W.C. (1983). Studies on the physiology of the conduction system during hypercalemic, hypothermic cardioplegic arrest. *Surg Forum*; **34**:302-04.
- Fitzgerald, R.L., Frankel, W.L., Herold, D.A. (1996). Comparison of troponin-T with other cardiac markers in a VA hospital. *Am J Clin Pathol*, **106**(3): 396-401.
- Geissler, H.J., Mehlhorn, U.F. (2006). Cold crystalloid cardioplegia *MMCTS Online by The European Association for Cardio-thoraci*. 2006(109) Erişim tarihi:10.08.2008. <http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/reprint/2006/0109/mmcts.2004.001040>.
- Gökçen, O., Serap, A., Hakkı, A., Uğur, F.N., Yıldırım, C., Okan, Y.E., Ergin, E. (1998). Kombine koroner arter bypass greft ve kapak ameliyatlarında risk faktörleri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, **6**(5): 427-30.
- Gurevitch, J., Pevni, D., Frolkis, I., Matsa, M., Paz, Y., Mohr, R., Yakirevich, V. (1997). Captopril in cardioplegia and reperfusion: protective effects on the ischemic heart. *Ann Thorac Surg*. **63**(3):627-33.
- Guru, V., Omura, J., Alghamdi, A.A., Weisel, R., Fremes, S.E. (2006) Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. **4**;114(1 Suppl):I331-8.
- Gülcüler, M., Cihan, H., Gülcan, O., Birincioğlu, M., Ölmez, E., Paç, M. (2001). Pefüze Sıçan Kalbinde Başlangıç Solüsyonu ve Kardiyoplejide Kaptopril ve Lisinopril İlavesinin Myokard Üzerine Etkileri. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **8**(4): 175-80.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. (1996). *Medical Physiology. Heart Muscle: The Heart as a Pump*. 9th Edition. Philadelphia, WB Saunders Company.
- Halestrap, A.P., Clarke, S.J., Javadov, S.A. (2004). Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial reperfusion- a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*, **61**(3): 372-85.
- Hamamcioglu, K., Vural, O. (2005). Statins for the treatment of Multiple Sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, **22**(2): 221-30.
- Hamid, S.A., Bower, H.S., Baxter, G.F. (2007). Rho kinase activation plays a major role as a mediator of irreversible injury in reperfused myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **292**(6): H2598-606.

- Hayashida, N., Tomoeda, H., Oda, T., Tayama, E., Chihara, S., Akasu, K., Kosuga, T., Kai, E., Aoyagi, S. (2000). Effects of supplemental L-arginine during warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **6**(1): 27-33.
- Hayashida, N., Weisel, R.D., Shirai, T., Ikonomidis, J.S., Ivanov, J., Carson, S.M., Mohabeer, M.K., Tumiati, L.C., Mickle, D.A. (1995). Trepid antegrade and retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, **59**(3): 723-29.
- Hazan, E., Uğurlu, B., Metin, K., Saydam, N., Silistireli, E., Sariosmanoğlu, N., Ateş, M., Güner, G., Açikel, Ü., Oto, Ö. (2002)Kardiyopleji Sıvısına L Karnitin Eklenmesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkileri *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* **10**(3):131-34.
- Hearse, D.J., Stewart, D.A., Braimbridge, M.V. (1980). The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **79**(1): 39-43.
- Hedayati, N., Schomisch, S.J., Carino, J.L., Timothy Sherwood, J., Lesnefsky, E.J., Cmolik, B.L. (2003). Cardioprotection by St Thomas' solution is mediated by protein kinase C and tyrosine kinase. *J Surg Res*, **113**(1): 121-27.
- Hicks, G.L., Jr. (1986). Verapamil-potassium cardioplegia: a two-year experience with 470 patients. *Tex Heart Inst J*, **13**(1): 69-75.
- Hoffman, J.W., Gilbert, T.B., Poston, R.S., Silldorff, E. P. (2004). Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms, and therapies. *J Extra Corpor Technol*, **36**(4): 391-411.
- Howard-Alpe, G., Foex, P., Biccard B. (2008). Cardiovascular protection by anti-inflammatory statin therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. **22**(1):111-33.
- Hwang, H., Arcidi, J., Hale, S., Simkhovich, B., Belardinelli L., Dhalla A., Shryock J., Kloner, R. (2009) Ranolazine as an adjunct to cardioplegia: a potential new therapeutic application. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. **14**(2):125-33.
- Ichihara, K., N. Haga, Abiko, Y.(1984). Is ischemia-induced pH decrease of dog myocardium respiratory or metabolic acidosis?. *Am J Physiol* **246**(5 Pt 2): H652-57.
- İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji A.B.D. Ekstrakorporeal Dolaşımda Organ Koruma ders notları.(29.11.2007). Erişim tarihi:10.12.2008 <http://www.itfanestezi.org/notlar/ekd.htm>.
- Jacob, S., Kallikourdis, A., Sellke, F., Dunning, J. (2008). Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. **7**:491-8.

- Jason, R., Dyck, M.T. (2008). Cardiovascular Research Group. Potential of gene therapy for the treatment of metabolic abnormalities in the heart. Department of Pediatrics and Cardiac Surgery, Faculty of Medicine, University of Alberta. Alberta, Erişim tarihi:20.01.2009: Canada. <http://www.heartandmetabolism.org>.
- Jennings, R.B., Reimer, K. A., Steenbergen, C.(1986). Myocardial ischemia revisited. The osmolar load, membrane damage, and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* **18**(8): 769-80.
- Jiang, Z., Kejian, H., Lei, C.Y., Gu, K. (2001). Effects of L-arginine cardioplegia on myocardium. *J Extra Corpor Technol.* **33**(1):10-4.
- Johnson, G., 3rd, Tsao, P. S., Lefer, A. M. (1991). Cardioprotective effects of authentic nitric oxide in myocardial ischemia with reperfusion. *Crit Care Med*, **19**(2): 244-52.
- Jones, P.H., Davidson, M.H., Stein, E.A., Bays, H.E., McKenney, J.M., Miller, E., Cain, V.A., Blasetto, J.W. (2003). Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*, **92**(2): 152-60.
- Jugdutt, B.I. (2002). Nitric oxide and cardioprotection during ischemia-reperfusion. *Heart Fail Rev*, **7**(4): 391-405.
- Kalyoncu, U., Gürlek, A. (2003). Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*, **3**(5):506-511.
- Katz, A.M., Reuter, H. (1979). Cellular calcium and cardiac cell death. *Am J Cardiol* **44**(1): 188-90.
- Kazimoglu, K., Bozkurt, A.K., Suzer, O., Konukoglu, D., Koksall, C., Kurdal, T., Turhan, M.S. (2004). The role of antioxidant supplementation in cardiac transplantation: an experimental study in rats. *Transplant Proc*, **36**(10): 2939-43.
- Kızıltepe, U., Taşöz, R., Aral, A., Tunçtan, B., Eyileten, Z.B., Şırlak, M., Emiroğlu, O., Arıkbuka, M., Eryılmaz, S., Yazıcıoğlu, L., Çorapçıoğlu, T., Uysalel, A., Akalın, H. (2003). L-Arjinin Kardiyoplejisi ve Non-Kardiyoplejik L-Arjinin Eklenmiş Kan ile Kontrollü Reperfüzyonun Miyokardiyal Korumada Etkinliği. *Medikal Network Kardiyoloji Dergisi*, **10**(1): 33-40.
- Kızıltepe, U., Tunçtan, B., Eyileten, Z.B., Şırlak, M., Arıkbuka, M., Tasoz, R., Uysalel, A., Ozyurda, U. (2004). Efficiency of L-arginine enriched cardioplegia and non-cardioplegic reperfusion in ischemic hearts. *Int J Cardiol*, **97**(1): 93-100.

- Klein, H. H., Puschmann, S., Schaper, W. (1981). The mechanism of the tetrazolium reaction in identifying experimental myocardial infarction. *Virchows Arch*, **393**: 287-97.
- Kloner, R.A. (1993). Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol*, **21**(2): 537-45.
- Kloner, R.A., Bolli, R., Marban, E., Reinlib, L., Braunwald, E (1998). Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation*, **97**(18): 1848-67.
- Köksal, C., Süzer, Ö., Bozkurt, A.K., Köseoğlu, S. (2002). Comparison of enoximone, amrinone, or levosimendan enriched St. Thomas' hospital cardioplegic solutions used for myocardial preservation in isolated guinea pig hearts. *Acta Med* **45**(3): 93-97.
- Lange, F., Yoshitani, K., Podgoreanu, M.V., Grocott, H.P., Mackensen, G.B. (2008). A novel survival model of cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass in rats: a methodology paper. *J Cardiothorac Surg*. **19**(3):51-8.
- Law, M.R., Wald, N.J., Rudnicka, A.R. (2003). Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, **326**(7404): 1407-8.
- Ledingham, S.J., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J. (1988). Improved myocardial protection by oxygenation of St. Thomas' Hospital cardioplegic solutions. Studies in the rat. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **95**(1): 103-11.
- Lefler, D.J., Granger, D.N. (2000). Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med*, **109**(4): 315-23.
- Leva, C., Mariscalco, G., Ferrarese, S., Bruno, V.D., Orru, A., Cattaneo, P., Sala, A. (2006). The role of zofenopril in myocardial protection during cardioplegia arrest: an isolated rat heart model. *J Card Surg*, **21**(1): 44-9.
- Liakopoulos, O.J., Choi, Y.H., Haldenwang, P.L., Strauch, J., Wittwer, T., Dorge, H., Stamm, C., Wassmer, G., Wahlers, T. (2008). Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J*, **29**(12): 1548-59.
- Liao, J.K., Laufs, U. (2005). Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, **45**: 89-118.
- Liu, X., Zhang, J., Zhang, Y., Gu, E., Lu, Y., Hu, X. (2004). Effects of myocardial troponin I during deflurane preconditioning against ischemia-reperfusion injury in

- patients undergoing cardiopulmonary by-pass operation. *Acta Univ Med Anhui*, **39**: 391-93.
- Li, S., Lin, J., Lenehan, E., Liu, J., Long, C., Liu, J., Geng, Y.J. (2004). Myocardial protection of warm cardioplegic induction on the isolated perfused rat heart model. *J Extra Corpor Technol*. **36**(1):58-65.
- Lu, M., Li, H., Zhang, X., Fu, S. (2005). Research of adenosine disodium triphosphate for injection on myocardium protection during cardiopulmonary bypass. *Chin J Immunol*, **21**: 557-9.
- Ludman, A., Venugopal, V., Yellon, D.M., Hausenloy, D.J. (2009). Statins and cardioprotection--more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther*, **122**(1): 30-43.
- Loirand, G., Guilluy, C., Pacaud, P. (2006). Regulation of Rho proteins by phosphorylation in the cardiovascular system. *Trends Cardiovasc Med*. **16**(6):199-204.
- Martin, J., Benk, C. (2006). Blood cardioplegia *MMCTS Online by The European Association for Cardio-thoraci*.2006(109)745: Erişim tarihi:10.12.2008 <http://mmcts.ctsnetjournals.org/cgi/content/full/mmcts.2004.000745>.
- Manintveld, O.C., Verdouw, P.D., Duncker, D.J. (2007). The RISK of ROCK. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **292**(6): H2563-65.
- Mantovani, V., Mariscalco, G., Borsani, P., Tenconi, S., Bruno, V.D., Leva, C., Ferrarese, S., Sala, A. (2005). Effects of adenosine and defibrotide adjunct to a standard crystalloid cardioplegic solution. *J Cardiovasc Sur*. **46**(3):291-6.
- Mauney, M.C., Kron, I.L. (1995). The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, **60**(3): 819-23.
- Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H., Baker, J.B. (1955). Elective cardiac arrest. *Lancet*, **269**(6879): 21-2.
- Menasche, P., Mouas, C., Grousset, C. (1996). Is potassium channel opening an effective form of preconditioning before cardioplegia? *Ann Thorac Surg*, **61**(6): 1764-8.
- Mensah, K., Mocanu, M.M., Yellon, D.M. (2005). Failure to protect the myocardium against ischemia/reperfusion injury after chronic atorvastatin treatment is recaptured by acute atorvastatin treatment: a potential role for phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten? *J Am Coll Cardiol*, **45**(8): 1287-91.

- Mentzer, R. M., Jahania, S., Lasley, R. (2003). Myocardial Protection *Card. Surg. Adult* **2**: 413-38
- Merla, R., Ye, Y., Lin, Y., Manickavasagam, S., Huang, M.H., Perez-Polo, R.J., Uretsky, B.F., Birnbaum, Y. (2007). The central role of adenosine in statin-induced ERK1/2, Akt, and eNOS phosphorylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **293**(3): H1918-28.
- Miao, L., Dai, Y., Zhang, J. (2002). Mechanism of RhoA/Rho kinase activation in endothelin-1- induced contraction in rabbit basilar artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, **283**(3): H983-89.
- Moghadasian, M.H. (1999). Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci*, **65**(13): 1329-37.
- Murphy, G.J., Angelini, G.D. (2004) Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* 19(6):481-8.
- Murry, C.E., Jennings, R.B., Reimer, K.A. (1986). Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, **74**(5): 1124-36.
- Ni, W., Egashira, K., Kataoka, C., Kitamoto, S., Koyanagi, M., Inoue, S., Takeshita, A. (2001). Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis. *Circ Res*, **89**(5): 415-21.
- Noma, K., Oyama, N., Liao, J.K. (2006). Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. **290**(3):C661-8.
- Nomura, F., Aoki, M., Forbess, J.M., Mayer, J.E., Jr. (1994). Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. *Circulation*, **90**(5 Pt 2): II321-27.
- Onorati, F., De Feo, M., Mastroberto, P., Cristodoro, L., Pezzo, F., Renzulli, A., Cotrufo, M. (2005). Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. **79** (3):837-45.
- Ovrum, E., Tangen, G., Tollofsrud, S., Oystese, R., Ringdal, M.A., Istad, R. (2004). Cold blood cardioplegia versus cold crystalloid cardioplegia: a prospective randomized study of 1440 patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **128**(6): 860-5.

- Özpolat, D. (2002). Kas hücresindeki proteinler hakkında bilgi. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*. Erişim tarihi: 12.03.2009: <http://www.bilgel.tubitak.gov.tr/merakettiklerini/sarkomer.jpg>.
- Panteghini, M. (2002). Acute coronary syndrome: biochemical strategies in the troponin era. *Chest*, **122**(4): 1428-35.
- Panteghini, M. (2004). Role and importance of biochemical markers in clinical cardiology. *Eur Heart J*, **25**(14): 1187-96.
- Parlakpınar, H., Özer, M.K., Sahna, E., Acet, A. (2005). Effect of aminoguanidine on ischemia-reperfusion induced myocardial injury in rats. *Mol Cell Biochem*. **277**(1-2):137-42
- Pepper, J.R., Lockey, E., Cankovic-Darracott, S., Braimbridge, M.V., (1982) Cardioplegia versus intermittent ischaemic arrest in coronary bypass surgery. *Thorax*. **37**(12):887-92.
- Pevni, D., Frolkis, I., Shapira, I., Schwartz, D., Yuhas, Y., Schwartz, IF., Chernichovski, T., Uretzky, G. (2005). Heparin added to cardioplegic solution inhibits tumor necrosis factor-alpha production and attenuates myocardial ischemic-reperfusion injury. *Chest*. **128**(3):1805-11.
- Piper, H.M., Garcia-Dorado, D., Ovize, M. (1998). A fresh look at reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, **38**(2): 291-300.
- Podesser, B.K., Hallstrom, S. (2007). Nitric oxide homeostasis as a target for drug additives to cardioplegia. *Br J Pharmacol*. **151**(7):930-40.
- Post, H., Heusch, G. (2002). Ischemic preconditioning. Experimental facts and clinical perspective. *Minerva Cardioangiol*, **50**(6): 569-605.
- Ralley, F.E., Wynands, J. E., Ramsay, J. G., Carli, F., MacSullivan, R. (1988). The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth*, **35**(4): 332-7.
- Reiter, R.J., Tan, D.X., (2003). Melatonin: A novel protective agent against oxidative injury of the ischemic-reperfused heart. *Cardiovascular Research*. **58**(1): 10-9.
- Saçar, M., Güler, A. (2008). Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. *Anatol J Clin Investing*, **2**(1):47-57.
- Sanada, S., Asanuma, H., Minamino, T., Node, K., Takashima, S., Okuda, H., Shinozaki, Y., Ogai, A., Fujita, M., Hirata, A., Kim, J., Asano, Y., Mori, H.,

- Tomoike, H., Kitamura, S., Hori, M., Kitakaze, M. (2004). Optimal windows of statin use for immediate infarct limitation: 5'-nucleotidase as another downstream molecule of phosphatidylinositol 3-kinase. *Circulation*, **110**(15): 2143-49.
- Scalia, R. (2005). Statins and the response to myocardial injury. *Am J Cardiovasc Drugs*, **5**(3): 163-70.
- Schulz, R. (2005). Pleiotropic effects of statins: acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol*, **45**(8): 1292-4.
- Schulz, R., Kelm, M., Heusch, G. (2004). Nitric oxide in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, **61**(3): 402-13.
- See, Y.P., Weisel, R.D., Mickle, D.A., Teoh, K.H., Wilson, G.J., Tumiati, L.C., Mohabeer, M.K., Madonik, M.M., Axford-Gatley, R.A., Salter, D.R. (1992). Prolonged hypothermic cardiac storage for transplantation. The effects on myocardial metabolism and mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **104**(3): 817-24.
- Shepherd, J. (2001) The statin era: in search of the ideal lipid regulating agent. *Heart* **85**:259-64.
- Sihler, K., Baser, O., Birkmeyer, N., Birkmeyer, J. (2009). Statin use reduces the risk of post-operative infections and respiratory complications from non-cardiac general surgery. *J Surg Res* **151**(2): 176-176.
- Steensrud, T., Nordhaug, D., Husnes, K.V., Aghajani, E., Sorlie, D.G. (2004). Replacing potassium with nicorandil in cold St. Thomas' Hospital cardioplegia improves preservation of energetics and function in pig hearts. *Ann Thorac Surg*, **77**(4): 1391-97.
- Stein, E. (2002). The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. *Atheroscler Suppl*, **2**(4): 19-23.
- Stehbens, W.E. (1990). The epidemiological relationship of hypercholesterolemia, hypertension, diabetes mellitus and obesity to coronary heart disease and atherogenesis. *J Clin Epidemiol*. **43**(8):733-41.
- Stoll, L.L., McCormick, M.L., Denning, G.M., Weintraub, N.L. (2004). Antioxidant effects of statins. *Drugs Today*, **40**(12): 975-990.
- Subramaniam, K., Koch, C.G., Bashour, A., O'Connor, M., Xu, M., Gillinov, A.M., Starr, N.J. (2008). Preoperative statin intake and morbid events after isolated coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. **20**(1):4-11.

- Sutherland, F.J., Shattock, M.J., Baker, K.E., Hearse, D.J. (2003). Mouse isolated perfused heart: characteristics and cautions. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, **30**, 867-78.
- Sumeray, M.S., Rees, D.D., Yellon, D.M. (2000). Infarct size and nitric oxide synthase in murine myocardium. *J Mol Cell Cardiol*, **32**(1): 35-42.
- Sun, Y.M., Tian, Y., Li, X., Liu, Y.Y., Wang, L.F., Li, J., Li, Z.Q., Pan, W. (2009). Effect of atorvastatin on expression of IL-10 and TNF-alpha mRNA in myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, **382**(2): 336-40.
- Süzer, Ö., Köseoğlu, S., Özüner, Z. (1998). Human albumin enriched St. Thomas Hospital cardioplegic solution increases reperfusion injury in isolated perfused rat hearts. *Pharmacol Res*, **37**(2): 97-101.
- Takemoto, M., Liao, J.K. (2001). Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **21**(11): 1712-19.
- Taki, H., Masuda, Y., Yoshizumi, M., Kitagawa, T., Katoh, I. (1993). Cardioprotective effect of cromakalim, a K⁺ channel opener, on isolated globally ischemic and reperfused rat hearts. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*. **41**(3):438-44.
- Taylor, C.A. (1988). Surgical hypothermia. *Pharmacol Ther*, **38**(2): 169-200.
- Tiefenbacher, C.P., Kapitza, J., Dietz, V., Lee, C.H., Niroomand, F. (2003). Reduction of myocardial infarct size by fluvastatin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **285**(1):H59-64.
- Tong, H., Chen, W., Steenbergen, C., Murphy, E. (2000). Ischemic preconditioning activates phosphatidylinositol-3-kinase upstream of protein kinase C. *Circ Res*, **87**(4): 309-15.
- Tousoulis, D., Antoniadis, C., Bosinakou, E., Kotsopoulou, M., Tsioufis, C., Tentolouris, C., Trikas, A., Pitsavos, C., Stefanadis, C. (2005). Effects of atorvastatin on reactive hyperaemia and the thrombosis-fibrinolysis system in patients with heart failure. *Heart*, **91**(1): 27-31.
- Toyoda, Y., Yamaguchi, M., Yoshimura, N., Oka, S., Okita, Y. (2003). Cardioprotective effects and the mechanisms of terminal warm blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **125**(6): 1242-51.
- Üresin, Y., Sabırlı, S. (2007). Statinlerin güvenliliği. *Türk Kardiyol Der Arş*, **35**: 15-23.
- Vaughan, C.J., Gotto, A. M., Jr., Basson, C.T. (2000). The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, **35**(1): 1-10.

- Verma, S., Fedak, P.W., Weisel, R.D., Butany, J., Rao, V., Maitland, A.(2002). Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*. **105**(20):2332-6.
- Wayman, N.S., Ellis, B.L., Thiernemann, C. (2003). Simvastatin reduces infarct size in a model of acute myocardial ischemia and reperfusion in the rat. *Med Sci Monit*. **9**(5):BR155-9.
- Weber, N.C., Schlack, W. (2008). Inhalational anaesthetics and cardioprotection. *Handb Exp Pharmacol*, (182): 187-207.
- Weinberg, E.O., Scherrer-Crosbie, M., Picard, M.H., Nasser, B.A., MacGillivray, C., Gannon, J., Lian, Q., Bloch, K.D., Lee, R.T. (2005). Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronary occlusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **288**(4):H1802-9.
- White, F.N. (1981). A comparative physiological approach to hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **82**(6): 821-31.
- Wilhelm, M.J., Pratschke, J., Laskowski, I., Tilney, N.L. (2003). Ischemia and Reperfusion. *Transplantation Reviews*, **17**(3): 140-57.
- Wolfrum, S., Dendorfer, A., Schutt, M., Weidtmann, B., Heep, A., Tempel, K., Klein, H. H., Dominiak, P., Richardt, G. (2004). Simvastatin acutely reduces myocardial reperfusion injury in vivo by activating the phosphatidylinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, **44**(3): 348-55.
- Yamamoto, F., Manning, A.S., Braimbridge, M.V., Hearse, D.J. (1983). Nifedipine and cardioplegia: rat heart studies with the St Thomas' cardioplegic solution. *Cardiovasc Res*. **17**(12):719-27.
- Yang, X.M., Baxter, G.F., Heads, R.J., Yellon, D.M. Downey, J.M. Cohen, M.V. (1996). Infarct limitation of the second window of protection in a conscious rabbit model. *Cardiovasc Res*, **31**(5): 777-83.
- Zheng, X., Hu, S.J. (2006). Effects of simvastatin on cardiohemodynamic responses to ischemia-reperfusion in isolated rat hearts. *Heart Vessels*, **21**(2): 116-23.

HAM VERİLER

İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak.süreyle Kardiyopleji solüsyonu, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-6} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-5} M ve Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M+ Wortmannin 10^{-7} M uygulanmasının sol ventrikül basıncı, $+dp/dt_{maks}$, $-dp/dt_{min}$ parametreleri üzerine etkisi.

SOL VENTRİKÜL BASINCI (mmHg)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	142,08 ± 4,41	139,40 ± 4,46	132,56 ± 4,04	129,11 ± 4,03	127,66 ± 4,00	131,08 ± 5,04	10-12
27'	142,70 ± 4,31	142,27 ± 3,55	134,85 ± 3,82	130,89 ± 4,01	127,90 ± 3,96	127,50 ± 5,08	10-12
Reperfüzyon							
10'	12,68 ± 2,36	114,01 ± 4,92	126,16 ± 5,57	129,01 ± 4,27	105,77 ± 7,10	43,36 ± 5,03	10-12
20'	17,97 ± 3,10	114,69 ± 3,03	125,06 ± 5,47	127,53 ± 3,89	114,45 ± 5,61	60,26 ± 5,29	10-12
30'	27,17 ± 4,51	108,67 ± 3,00	119,59 ± 4,98	123,13 ± 3,62	113,14 ± 5,38	66,41 ± 4,41	10-12
40'	35,87 ± 5,73	104,21 ± 2,75	114,59 ± 5,21	119,10 ± 3,64	108,57 ± 5,28	68,68 ± 3,94	10-12
50'	40,50 ± 6,14	98,73 ± 2,75	110,77 ± 4,93	114,78 ± 3,70	105,21 ± 5,14	68,12 ± 3,52	10-12
60'	42,31 ± 5,88	94,69 ± 3,24	109,52 ± 4,34	111,56 ± 4,18	103,21 ± 5,29	65,25 ± 3,27	10-12

$+dp/dt_{maks}$ (mmHg.s⁻¹)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	4041,65 ± 113,00	3687,27 ± 140,15	3383,79 ± 68,44	3618,96 ± 93,62	3498,47 ± 108,32	3596,94 ± 123,94	10-12
27'	4101,85 ± 105,71	3814,51 ± 93,48	3551,50 ± 91,06	3835,54 ± 122,78	3644,86 ± 101,37	3665,78 ± 108,90	10-12
Reperfüzyon							
10'	461,62 ± 48,74	2785,73 ± 166,26	3150,37 ± 160,10	3604,51 ± 182,75	2661,55 ± 206,87	1269,07 ± 142,72	10-12
20'	578,34 ± 65,08	3003,00 ± 111,92	3372,40 ± 177,86	3902,36 ± 213,92	3019,28 ± 149,89	1789,46 ± 158,67	10-12
30'	797,88 ± 99,98	3032,93 ± 104,60	3401,22 ± 167,51	3959,51 ± 206,76	3150,91 ± 122,73	2059,71 ± 159,62	10-12
40'	1023,43 ± 138,65	2982,60 ± 111,85	3358,91 ± 161,24	3910,21 ± 208,32	3159,36 ± 114,70	2193,69 ± 153,61	10-12
50'	1178,21 ± 165,22	2916,64 ± 111,46	3324,67 ± 161,50	3890,96 ± 214,92	3144,48 ± 114,02	2221,61 ± 144,61	10-12
60'	1206,92 ± 152,98	2814,74 ± 110,83	3293,39 ± 166,23	3814,25 ± 234,63	3179,35 ± 115,49	2177,98 ± 137,19	10-12

$-dp/dt_{min}$ (mmHg.s⁻¹)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	2477,17 ± 52,44	2404,44 ± 94,67	2255,17 ± 61,81	2305,34 ± 42,25	2269,82 ± 46,98	2426,43 ± 83,88	10-12
27'	2456,99 ± 55,79	2442,49 ± 97,14	2301,34 ± 66,54	2298,58 ± 46,71	2283,90 ± 56,47	2516,09 ± 94,63	10-12
Reperfüzyo							
10'	423,22 ± 44,93	2148,21 ± 129,86	2292,17 ± 105,18	2420,43 ± 88,68	1933,98 ± 145,23	980,44 ± 110,33	10-12
20'	503,42 ± 55,41	2206,94 ± 96,39	2266,90 ± 86,38	2458,86 ± 82,22	2091,98 ± 109,00	1328,72 ± 149,31	10-12
30'	657,70 ± 81,59	2129,60 ± 95,64	2266,21 ± 80,75	2408,25 ± 68,97	2114,07 ± 97,17	1459,04 ± 140,53	10-12
40'	781,91 ± 96,48	2043,35 ± 100,65	2169,13 ± 84,27	2350,26 ± 64,21	2071,20 ± 92,22	1459,36 ± 106,04	10-12
50'	892,25 ± 123,55	1924,51 ± 88,20	2125,82 ± 82,07	2263,94 ± 59,21	2023,05 ± 90,68	1449,51 ± 96,08	10-12
60'	916,09 ± 122,38	1832,66 ± 70,74	2066,61 ± 76,46	2198,58 ± 54,76	1983,47 ± 90,28	1403,56 ± 87,20	10-12

İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak.süreyle Kardiyopleji solüsyonu, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-6} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-5} M ve Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M+ Wortmannin 10^{-7} M uygulanmasının kalp atım hızı ve basınç-hız çarpanı parametreleri üzerine etkisi.

KALP ATIM HIZI (atım/dak)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin 10^{-7} (M)	n
Perfüzyon							
20'	262,58 ± 9,13	259,15 ± 5,81	258,97 ± 8,08	266,86 ± 6,20	279,20 ± 6,58	279,67 ± 7,68	10-12
27'	259,22 ± 8,49	255,53 ± 6,67	252,64 ± 8,13	253,24 ± 5,44	275,93 ± 5,46	277,36 ± 5,85	10-12
Reperfüzyon							
10'	219,43 ± 17,16	244,79 ± 7,74	254,18 ± 6,01	260,41 ± 6,73	260,27 ± 7,38	221,97 ± 12,78	10-12
20'	216,14 ± 7,17	246,96 ± 7,44	250,28 ± 7,70	253,26 ± 6,76	252,56 ± 6,72	246,00 ± 11,35	10-12
30'	216,69 ± 11,35	244,94 ± 6,64	245,53 ± 6,63	251,30 ± 6,17	251,37 ± 6,78	250,90 ± 10,54	10-12
40'	226,56 ± 9,85	240,33 ± 6,42	247,85 ± 7,74	250,95 ± 6,78	252,89 ± 7,33	254,66 ± 9,23	10-12
50'	232,01 ± 10,56	239,98 ± 6,47	250,32 ± 8,38	253,19 ± 8,42	251,96 ± 6,69	253,37 ± 8,22	10-12
60'	227,63 ± 10,08	234,94 ± 5,97	249,18 ± 8,13	257,51 ± 13,56	250,60 ± 7,23	255,05 ± 7,47	10-12

BASINÇ-HIZ ÇARPANI (1/1000, mmHg x atım. dak⁻¹)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	368,82 ± 9,82	360,23 ± 10,99	320,99 ± 6,84	344,38 ± 7,56	360,81 ± 9,89	365,13 ± 14,02	10-12
27'	366,13 ± 9,42	362,40 ± 9,31	328,46 ± 6,38	330,56 ± 10,45	356,56 ± 9,11	353,13 ± 14,65	10-12
Reperfüzyon							
10'	26,45 ± 5,20	281,15 ± 18,34	305,86 ± 9,15	342,20 ± 6,72	277,31 ± 17,86	98,84 ± 14,41	10-12
20'	38,94 ± 7,02	283,49 ± 12,35	294,51 ± 6,33	327,35 ± 5,62	288,72 ± 12,92	150,58 ± 16,76	10-12
30'	59,50 ± 11,02	266,04 ± 10,45	277,12 ± 6,44	312,13 ± 5,28	284,57 ± 10,67	168,84 ± 15,43	10-12
40'	81,67 ± 13,93	250,59 ± 10,29	266,21 ± 7,61	300,51 ± 4,77	275,08 ± 11,01	175,73 ± 13,02	10-12
50'	94,85 ± 15,37	236,73 ± 8,87	260,56 ± 8,17	291,30 ± 4,75	265,25 ± 10,47	172,94 ± 11,01	10-12
60'	97,48 ± 14,55	221,98 ± 8,40	258,67 ± 7,90	286,20 ± 5,23	258,50 ± 10,24	166,86 ± 10,36	10-12

İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak.süreyle Kardiyopleji solüsyonu, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-6} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-5} M ve Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M+ Wortmannin 10^{-7} M uygulanmasının koroner akım ve koroner vasküler rezistans parametreleri üzerine etkisi.

KORONER AKIM (ml/dak)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	11,81 ± 0,57	10,91 ± 0,47	9,55 ± 0,42	9,91 ± 0,66	9,93 ± 0,44	11,38 ± 0,51	10-12
27'	11,70 ± 0,51	10,71 ± 0,43	9,37 ± 0,42	9,60 ± 0,68	9,71 ± 0,41	11,30 ± 0,58	10-12
Reperfüzyon							
10'	11,45 ± 0,70	11,86 ± 0,90	10,00 ± 0,38	10,63 ± 0,76	9,61 ± 0,30	8,31 ± 0,80	10-12
20'	9,49 ± 0,61	11,27 ± 0,72	8,87 ± 0,34	9,79 ± 0,75	8,81 ± 0,32	7,94 ± 0,80	10-12
30'	8,72 ± 0,61	10,88 ± 0,94	8,08 ± 0,32	9,31 ± 0,71	8,16 ± 0,29	7,84 ± 0,82	10-12
40'	8,29 ± 0,68	9,99 ± 0,83	7,73 ± 0,33	8,98 ± 0,71	7,65 ± 0,29	7,68 ± 0,85	10-12
50'	7,33 ± 0,44	9,02 ± 0,57	7,50 ± 0,35	8,80 ± 0,71	7,36 ± 0,27	7,43 ± 0,85	10-12
60'	6,68 ± 0,43	8,31 ± 0,45	7,36 ± 0,33	8,49 ± 0,63	7,09 ± 0,26	7,10 ± 0,80	10-12

KORONER VASKÜLER REZİSTANS (mmHg/ml dak⁻¹)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	6,93 ± 0,32	7,09 ± 0,27	7,95 ± 0,42	7,21 ± 0,42	6,49 ± 0,20	6,21 ± 0,35	10-12
27'	6,98 ± 0,31	7,18 ± 0,24	8,13 ± 0,44	7,43 ± 0,41	6,64 ± 0,18	6,28 ± 0,41	10-12
Reperfüzyon							
10'	7,16 ± 0,70	6,71 ± 0,44	7,51 ± 0,36	6,78 ± 0,42	7,13 ± 0,22	9,00 ± 0,68	10-12
20'	9,16 ± 0,70	7,06 ± 0,42	8,56 ± 0,53	7,35 ± 0,42	7,64 ± 0,25	9,45 ± 0,73	10-12
30'	10,16 ± 0,84	7,50 ± 0,57	9,34 ± 0,54	7,69 ± 0,44	8,23 ± 0,25	9,59 ± 0,76	10-12
40'	11,22 ± 1,02	8,16 ± 0,54	9,81 ± 0,59	7,98 ± 0,48	8,75 ± 0,31	9,90 ± 0,82	10-12
50'	12,03 ± 1,23	8,83 ± 0,49	10,14 ± 0,63	8,18 ± 0,51	9,13 ± 0,31	10,24 ± 0,88	10-12
60'	13,68 ± 1,35	9,51 ± 0,48	10,36 ± 0,64	8,45 ± 0,53	9,62 ± 0,33	10,73 ± 0,95	10-12

İzole sıçan kalbine iskemi öncesi 3 dak.süreyle Kardiyopleji solüsyonu, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-6} M , Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M, Kardiyopleji + Atorvastatin 5×10^{-5} M ve Kardiyopleji + Atorvastatin 10^{-5} M+ Wortmannin 10^{-7} M uygulanmasının kreatin kinaz ve troponin-T düzeylerin etkisi.

KREATİN KİNAZ (U/L)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	22,00 ± 2,00	23,80 ± 4,10	30,33 ± 4,16	24,40 ± 3,47	38,00 ± 4,49	45,00 ± 6,66	6-8
27'	22,00 ± 5,57	19,40 ± 3,22	27,50 ± 3,27	23,40 ± 3,83	34,29 ± 4,71	32,00 ± 4,51	6-8
30'	18,33 ± 2,63	8,40 ± 0,81	8,67 ± 0,99	10,00 ± 2,35	17,86 ± 3,28	15,67 ± 2,74	6-8
Reperfüzyon							
1'	83,17 ± 19,11	62,60 ± 10,14	67,25 ± 5,12	55,25 ± 14,67	172,57 ± 32,74	244,00 ± 49,30	6-8
10'	173,83 ± 32,94	56,60 ± 6,01	32,83 ± 4,24	35,60 ± 7,63	73,29 ± 11,19	224,33 ± 48,34	6-8
20'	243,67 ± 43,96	56,00 ± 8,96	34,00 ± 3,13	30,60 ± 4,69	81,71 ± 11,02	242,50 ± 36,61	6-8
30'	309,83 ± 51,43	48,00 ± 7,79	29,83 ± 1,54	24,40 ± 3,22	71,71 ± 9,80	205,50 ± 33,86	6-8
40'	351,00 ± 54,04	41,20 ± 4,68	25,67 ± 1,26	21,20 ± 3,63	63,57 ± 9,51	178,50 ± 31,42	6-8
50'	378,00 ± 56,40	32,20 ± 3,15	24,50 ± 2,17	18,00 ± 2,63	58,00 ± 9,57	168,50 ± 32,17	6-8
60'	387,33 ± 60,78	26,60 ± 1,72	21,00 ± 1,81	15,60 ± 2,25	52,14 ± 10,96	165,17 ± 33,95	6-8

TROPONİN T (ng/ml)

	Kontrol	Kardiyopleji	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-6} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (5×10^{-5} M)	Kardiyopleji +Atorvastatin (10^{-5} M) +Wortmannin (10^{-7} M)	n
Perfüzyon							
20'	0,27 ± 0,04	0,30 ± 0,07	0,28 ± 0,04	0,23 ± 0,02	0,37 ± 0,05	0,89 ± 0,24	6-8
27'	0,27 ± 0,03	0,29 ± 0,08	0,27 ± 0,03	0,25 ± 0,03	0,39 ± 0,07	0,82 ± 0,18	6-8
30'	0,28 ± 0,03	0,08 ± 0,03	0,06 ± 0,01	0,05 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,25 ± 0,05	6-8
Reperfüzyon							
1'	0,65 ± 0,25	0,84 ± 0,21	0,84 ± 0,03	0,55 ± 0,10	1,60 ± 0,41	7,69 ± 1,64	6-8
10'	2,32 ± 1,19	0,51 ± 0,07	0,34 ± 0,05	0,34 ± 0,04	0,88 ± 0,20	2,64 ± 0,56	6-8
20'	3,21 ± 0,87	0,71 ± 0,10	0,42 ± 0,05	0,41 ± 0,06	1,19 ± 0,27	3,79 ± 0,63	6-8
30'	4,22 ± 0,95	0,79 ± 0,10	0,46 ± 0,04	0,44 ± 0,06	1,24 ± 0,32	4,19 ± 0,62	6-8
40'	5,32 ± 1,60	0,83 ± 0,09	0,50 ± 0,07	0,40 ± 0,07	1,30 ± 0,37	4,42 ± 0,69	6-8
50'	5,01 ± 1,52	0,83 ± 0,08	0,47 ± 0,06	0,39 ± 0,06	1,33 ± 0,39	4,73 ± 0,81	6-8
60'	6,97 ± 1,79	0,81 ± 0,07	0,45 ± 0,05	0,41 ± 0,07	1,34 ± 0,47	4,56 ± 0,78	6-8



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 63


03.10.2007

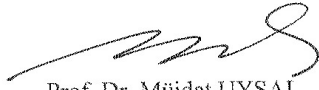
Sn. Doç. Dr. Sönmez Uydeş-Doğan, İ. Ü. Eczacılık Fak. Farmakoloji AB, Dah


Karar No: 12

Başvuru Tarihi: 26.09.2007

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Ecz. Muharrem Ağırşöl'e ait "İzole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin myokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Mehmet KAYA
İ. Ü. HADYEK Başkanı



Prof. Dr. Müjdat UYSAL
Üye


Prof. Dr. Nuriye AKEV
Üye


Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN
Üye


Prof. Dr. Cüneyt K. ORAL
Üye


Doç. Dr. Alper YILMAZ
Üye


Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
Üye


Avukat Safiye ALTUN
Üye


Mak. Müh. Seyfettin AVCI
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Muharrem	Soyadı	Ağırğöl
Doğ. Yeri	Erzincan	Doğ. Tar.	20/10/1980
Uyruğu	T.C	TC Kim No	11111182028
Email	m_agirgol@hotmail.com	Tel	0-212 6512471

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü.Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2009
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2003
Lise	Erzincan Atatürk Lisesi	1997

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Eczacı	Metin Eczanesi/İstanbul	2004-
2.	Eczacı	T.C. Deniz Kuvvetleri Komutanlığı İst.Boğaz Komutanlığı	11 ay (2003- 2004)
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		52,50

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı	57.821	53.821	49.821
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	iyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

-Sertifikalar:

“Deney Hayvanları Uygulama ve Etik Kursu” İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu ve Deney Hayvanları Araştırma ve Üretim Laboratuvarı, Ekim 2006.

Çalışmamızın sonuçları 4-7 Kasım 2009 tarihleri arasında Antalya da yapılacak olan 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi poster bildirisi olarak sunulacaktır.

İzole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi.

Ağırşöl M, Kaleli-Durman D, Kucur M, Basinoğlu F, Özdemir O, Uydeş-Doğan BS.