

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. B. SÖNMEZ UYDEŞ-DOĞAN

118076

3-HİDROKSİ-3-METİLGLUTARİL KOENZİM A
(HMG Ko A) REDÜKTAZ İNHİBİTÖRÜ
ATORVASTATİNİN VARLIĞINDA ÇEŞİTLİ
SPAZMOJEN AJANLARA KARŞI DAMAR DÜZ
KAS REAKTİVİTESİNİN İNCELENMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

118016

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. F. İLKAY ALP

118016

İSTANBUL-2002

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım boyunca beni her konuda ilgi ve dikkatle dinleyen, manevi desteğini hep yanımda hissettiğim, bana bilimsel disiplini ve farmakoloji sevgisini aŐılayan Anabilim Dalı BaŐkanımız Sayın Prof. Dr. Osman ÖZDEMİR'e sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalıŐmalarıma yön veren, her zaman yakın ilgi ve yardımlarıyla yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Sönmez UYDEŞ-DOğAN'a teŐekkürlerimi sunarım

Yüksek Lisans eğitimim boyunca bana vermiŐ olduğu bilimsel ve manevi destek için Sayın Prof. Dr. Gül BAKTİR'a. teŐekkürlerimi sunarım.

Yüksek Lisans eğitimimde dostluklarıyla bana her konuda destek olan çalışma arkadaşlarım Deniz Kaleli'ye Alper Okyar'a, Selçuk Takır'a, Gökçe Topal'a, Özlem Din'e, Özge Erdem'e ve Zeliha Pala'ya teŐekkür eder, çalıŐmalarında başarılar dilerim.

Sıcacık yürekleriyle içimi ısıtan, her konuda maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II.1. Kolesterol Sentezi ve Fizyopatolojik Önemi	3
II.1.1. Kolesterol ve Lipoproteinler	3
II.1.2. Lipid Metabolizması Bozuklukları	5
II.1.3. Hiperkolesterolemi	9
II.1.3.1. Koroner kalp hastalıklarında hiperkolesteroleminin önemi	9
II.1.3.2. Hiperkolesteroleminin ateroskleroz ile ilişkisi	11
II.1.3.3. Hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonu üzerine etkisi	13
II.2. Hiperlipidemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	15
II.2.1. HMG KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	16
II.2.1.1. Etki mekanizmaları ve tedavide kullanım alanları	16
II.2.1.2. Kolesterol düşürücü etkiden bağımsız etkileri	18
II.2.1.2.1. Ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu üzerine etkileri	18
II.2.1.2.2. Antitrombotik ve antikoagülan etkileri	22
II.2.1.2.3. Antiinflamatuvar etkileri	23
II.2.1.2.4. Diğer etkileri	23
II.2.1.3. Statinlerin pleiotropik etkilerinde küçük G-proteinlerinin rolü	25
II.2.1.4. Farmakokinetik özellikleri	26
II.2.1.5. Yan etki ve kontrendikasyonları	29
II.2.1.6. İlaç etkileşimleri	30
II.2.2. Fibratlar	32
II.2.3. Niasin (Nikotinic asit)	33
II.2.4. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler	34

II.2.5.	Probukol	35
II.2.6.	Diğer Hipolipidemikler	36
II.3.	Kombine İlaç Tedavisi	37
III.	MATERYAL VE METOD	40
III.1.	Deney Hayvanlarının Bakım Koşulları ve Özellikleri	40
III.2.	Araçlar ve Gereçler	40
III.3.	Kullanılan Kimyasal Malzemeler ve Hazırlanışları	41
III.4.	Dokuların Hazırlanışı	42
III.5.	Deney Protokolü	42
III.6.	İstatistiksel Analiz	43
IV.	BULGULAR	45
IV.1.	Kastırıcı Ajanların Etkisi	45
IV.2.	Asetilkolinin Etkisi	45
IV.3.	Atorvastatin İnkübasyonunun NA Konsantrasyon-Cevap Eğrisi Üzerine Etkisi	45
IV.4.	Atorvastatin İnkübasyonunun ET-1 Konsantrasyon-Cevap Eğrisi Üzerine Etkisi	46
IV.5.	Atorvastatin İnkübasyonunun K ⁺ Konsantrasyon-Cevap Eğrisi Üzerine Etkisi	47
IV.6.	Mevalonat İnkübasyonunun Etkisi	47
IV.7.	Tablolar ve Şekiller	48
V.	TARTIŞMA	69
VI.	ÖZET	75
VII.	SUMMARY	77
VIII.	KAYNAKLAR	79
XI.	ÖZGEÇMİŞ	90

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Etkilerini karaciğerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösteren statinler; kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Kolesterol ve DDL düzeylerini düşürücü etkileri diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha güçlü olan statinler hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilmektedirler. Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin ve atorvastatin bu grubun halen klinikte kullanılan üyeleri arasında yer almaktadır. Günde 10-80 mg dozlarda uygulanan atorvastatin, statinler içerisinde plazma DDL düzeylerini (% 35- 60) ve serum trigliserit düzeylerini (% 17-45) düşürücü etkisi en fazla olan ve eliminasyon yarılanma ömrü en uzun olan (14 saat) türevidir.

Hiperkolesterolemi ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki bir çok klinik ve deneysel çalışmalarla ortaya konulmaktadır. Büyük sayıda hasta grupları üzerinde yapılan uzun süreli klinik çalışmalar, statin tedavisinin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra KKH'nın oluşma riskini ve buna bağlı mortaliteyi azalttığını göstermiştir. İlerleyen araştırmalarla birlikte, statinlerin bu özellikleri ile ilişkili olarak vasküler sistem üzerine etkileri olabileceği gündeme gelmiş ve gerek deneysel gerekse de klinik çalışmalar, statinlerin antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu geri döndürücü, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Başlangıçta statinlerin bu özellikleri plazma kolesterol düşürücü etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik hasta grupları, deneysel hayvan modelleri, izole organlar ve hücre kültürlerinde sürdürülen çalışmalarla birlikte bu etkilerin statinlerin hipolipidemik etkilerinden bağımsız olduğu gözlenmiştir. Statinlerin söz konusu direkt etkilerinin kolesterolün öncül maddesi mevalonatın ve mevalonat yoluyla ürünlerinin sentezini engellenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Statin tedavisinin hiperkolesterolemide spazmojen ajanlara karşı artan vasküler reaktiviteyi azalttığı görülmektedir. Öte yandan izole damar preparatlarında ve endotel hücre kültürlerinde yapılan yeni çalışmalar statinlerin damar endotelinden , mevalonat yolağı inhibisyonu ile ilişkili bir mekanizma ile nitrik oksit salınımına neden olarak vasküler tonusu direkt olarak etkileyebileceğini de göstermiştir. İlginç olarak, mevalonat yolağının bazı ürünlerinin aktivasyonunun çeşitli spazmojen ajanların damar düz kasını kastırıcı etkilerine katkısının olduğu belirlenmiştir. Bu durumda statinlerin, mevalonat yolağını inhibe etmesi ile ilişkili olarak, çeşitli vazokonstriktör maddelere karşı vasküler reaktiviteyi direkt olarak etkilemeleri mümkün olabilir.

Bu çalışmada, statin grubunun etkin bir türevi olan atorvastatinin kısa süreli inkübasyonunun izole sıçan aortası halkalarında noradrenalin, endotelin-1 ve potasyum klorür gibi spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini direkt olarak modüle edip etmediğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada ayrıca, atorvastatinin vasküler reaktivite üzerindeki etkisinin mevalonat yolağı inhibisyonu ile ilişkisi de incelenmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. KOLESTEROL SENTEZİ VE FİZYOPATALOJİK ÖNEMİ

II.1.1. KOLESTEROL ve LİPOPROTEİNLER

Kolesterol, başlıca karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda birçok kimyasal reaksiyon dizisi sonucunda sentezlenen, hücre zarının yapısına girerek membran bütünlüğünü sağlayan ve steroid hormonların sentezi gibi organizmada önemli fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan temel bir lipittir. Kolesterol sentezinde 3-hidroksi-3-metil glutaril KoA'dan, hidroksi metil glutaril KoA (HMG-KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla kolesterolün öncül maddesi olan mevalonatın meydana gelmesi hız kısıtlayıcı basamağı, reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-KoA redüktaz da hız kısıtlayıcı enzimi oluşturmaktadır (Tablo 1) (21, 55, 56). Kolesterol organizmada serbest (esterleşmemiş) veya esterleşmiş olarak bulunmaktadır. Esterleşmiş kolesterol genellikle serumda veya aterom plaklarının yapısında bulunur.

Organizmanın temel lipidleri olan kolesterol, trigliserid ve fosfolipidler, plazmada serbest molekülleri halinde değil, özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş formları (lipid-protein kompleksi) halinde bulunmaktadır. Elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranları gibi fizikokimyasal özellikleri açısından farklılık gösteren 5 tip lipoprotein molekülü bulunmaktadır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), orta dansiteli lipoproteinler (ODL), düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (YDL) (21, 55, 56).

Şilomikronlar: Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan, en büyük hacme sahip lipoprotein çeşitidir. Kitlesinin %84'ünü trigliseridler, %5'e yakın kısmını kolesterol geri kalanını ise fosfolipid ve apolipoproteinler oluşturur. Yemekten sonra ince barsak mukozasından emilen trigliseridler apoB-48 ile birleşerek şilomikronları oluşturarak vena kava'ya taşınırlar. Şilomikronların periferik lipoprotein lipaz ile trigliserid kısmı kopararak gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrılır, geriye kalan şilomikron kalıntısı da karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir.

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL): Şilomikronlara göre daha küçük hacimli lipoproteinlerdir. Açlıkta periferik dokulara serbest yağ asidi hidrolizi ile trigliserid sağlarlar. Yaklaşık olarak %50 oranında endojen trigliserid ve %24 oranında kolesterol içerirler. Asetil Ko A'dan *de novo sentez*, kandan serbest yağ asitlerinin alınımı ve şilomikron kalıntılarındaki trigliseridlerin hidrolizi ile sentez edilen serbest yağ asitleri ve gliserol esterleşip apo B-100 ile birleşerek ÇDDL'yi oluştururlar.

Orta dansiteli lipoproteinler (ODL): ÇDDL' nin dokularda kapillerlerden geçerken lipoliz sonucu DDL' ye dönüşümü sırasında oluşan kısa ömürlü ara metabolitlerdir. DDL prekürsörleridirler.

Düşük dansiteli lipoproteinler (DDL): Plazmadaki total kolesterolünün yaklaşık %60-75'ini taşıyan DDL'ler en önemli kolesterol taşıyıcısıdır. Kitlesinin yaklaşık %46'sını kolesterol , %11'ini trigliseridler oluşturmaktadır. DDL' ler karaciğer hücrelerinin sitoplazma membranlarında yer alan DDL reseptörleri tarafından katabolize edilmek suretiyle kandan elimine edilirler. Bu reseptörler DDL'lerin hücre içine girişini ve böylece kandaki kolesterol düzeyinin düzenlenmesini sağlarlar. DDL'ye yüksek ve düşük afiniteyle bağlanışlarına göre 2 tip DDL reseptörü vardır. Endojen kolesterol oluşumundaki artış DDL reseptörlerinin sayısında artışa neden olur. Normal şartlar altında DDL karaciğer, böbrek üstü bezi ve yumurtalıklar gibi organlardaki yüksek afiniteyle bağlandıkları reseptörleri tarafından kandan uzaklaştırılırlar. Ancak DDL'deki

proteinlerin ve lipidlerin okside olup değişime uğramaları durumunda ise makrofajlardaki daha düşük afinite ile bağlandıkları reseptörler aracılığı ile alımları özellikle makrofajlarca arttırılır. Bu olayın aterosklerozun oluşumunda önemli rolü olduğu düşünölmektedir.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL): En küçük moleküllu lipoproteinlerdir ve yüksek oranda protein içerirler. Vücuttaki total kolesterolün %20-25'ni taşırlar. Ayrıca %20 oranında fosfolipid ve %10'dan az trigliserid içerirler. Kandan kolesterolün ve trigliseridin temizlenmesinde, dokulardan karaciğere kolesterolün geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar.

YDL'nin farklı dansitelere sahip üç alt tipi vardır; YDL₁, YDL₂ ve YDL₃. YDL₁ düzeyleri özellikle kolesterolden zengin diyetle beslenen bireylerde yüksek olup , ateroskleroz gelişimini hızlandırıcı bir rol oynamaktadır. Plazmadaki YDL'nin büyük bir kısmını teşkil eden diğer iki alt tip ise antiaterojenik etkinlik göstermektedir. Plazma YDL konsantrasyonları ile kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında ters orantı bulunmaktadır. Bu nedenle hiperkolesterolemi ve buna bağlı olarak gelişen koroner kalp hastalıklarının tedavisinde total kolesterol ve DDL düzeylerinin düşürölmesinin yanı sıra, YDL düzeylerinin arttırılması hedeflenir. DDL/ YDL oranı ile koroner kalp hastalıkları arasında doğrusal bir ilişki olduğu ve bu oranın artması durumunda koroner kalp hastalıkları riskinin arttığı, özellikle YDL düzeyleri arttırmak suretiyle bu oranın düşürölmesi durumunda ise riskin azaldığı belirtilmektedir .

II.1.2. LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Organizmada lipoproteinlerin değişen düzeyleri ile ilişkili olarak 5 tip lipid metabolizması bozukluğu tanımlanmıştır (55, 56).

Tip I Hiperlipoproteinemi (Hipersilomikronemi): Lipoprotein lipazın veya normal apolipoprotein C II'nin eksikliğine bağlı olarak gelişen, nadir görülen bir lipid metabolizması bozukluğudur. Şilomikronemi, eritrositler çöktüğünde belli olan “*sütlü plazma*” görünümüne neden olur. Hastada trigliserid düzeyi 100 mmol/L gibi çok yüksek düzeylere çıkabilir, ancak koroner arter hastalığı insidansında artış görülmez. Başlıca klinik semptomları arasında tekrarlayan akut pankreatit, eruptif ksantomalar (deride noktasal lezyonlar), lipemia retinalis (soluk retina), şilomikronların retiküloendotelial sistemde birikmesinden dolayı oluşan hepatosplenomegali, çocuklar ve genç erişkinlerde görülen rekürrent karın ağrısı yer almaktadır.

Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hiperkolesterolemi): DDL düzeylerinin artışına bağlı olarak plazma kolesterol düzeylerinin yükselmesiyle karakterize, sık görülen bir lipid metabolizması bozukluğudur. Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmak üzere 2 alt tipi vardır. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemide DDL reseptör sayısı yetersizken, homozigot tipte ise DDL reseptörü bulunmamaktadır. Heterozigot tip daha sık görülür (1/5000 oranında).

Homozigot tip ailesel hiperkolesterolemi nadir görülen ve koroner kalp hastalıkları insidansında ciddi artışların gözlemlendiği en tehlikeli lipoproteinemi türüdür. Rasyonel bir tedavi şekli uygulanmadığı takdirde, hastalarda 20'li yaşlara ulaşmadan ağır ateroskleroza bağlı koroner arter hastalıkları sonucu ölüm görülür. Yoğun ilaç tedavisi ile birlikte ilerleyen dönemlerde ileal bypass da gerekebilmektedir.

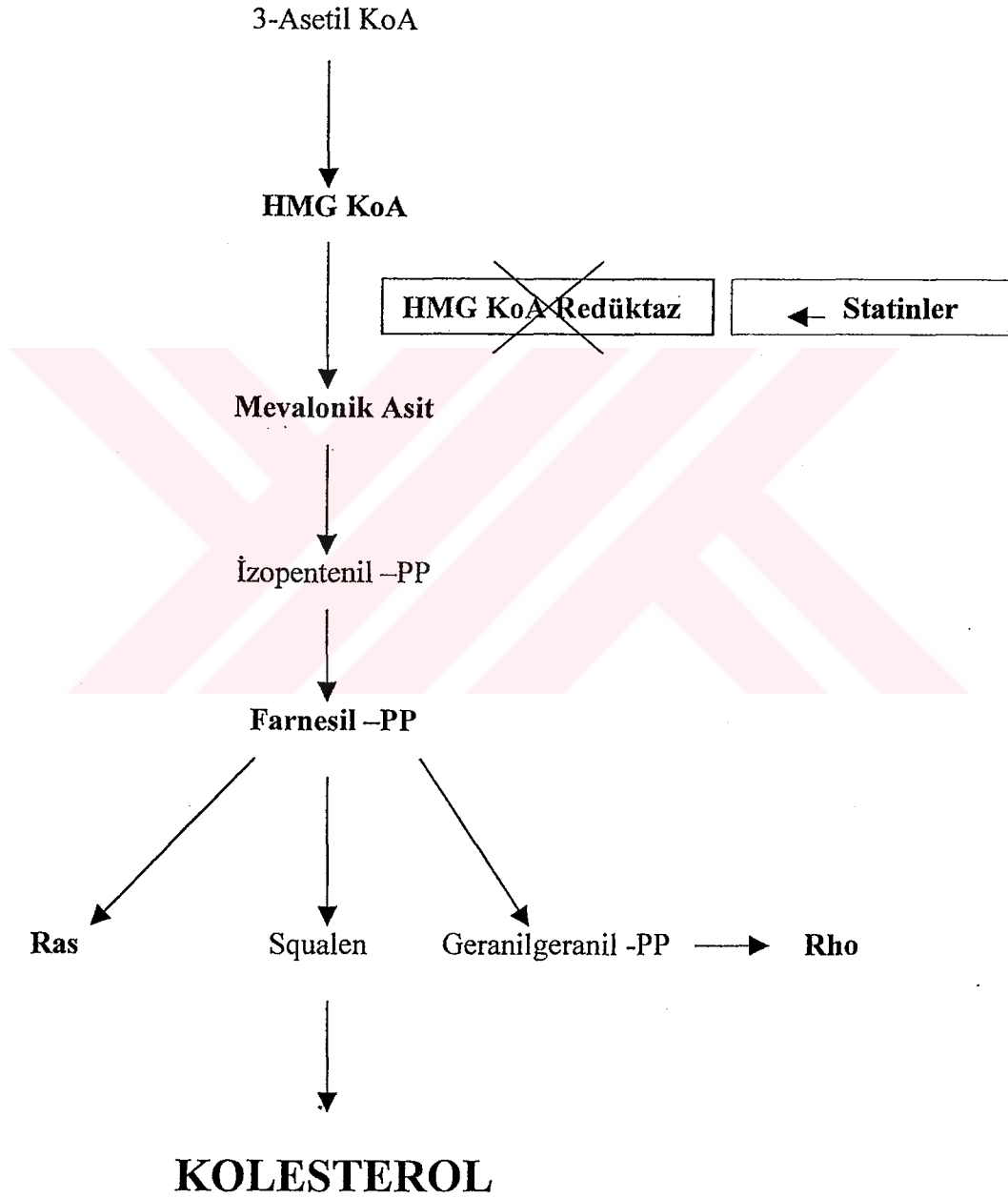
Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi): Plazmadaki ODL düzeylerindeki artışa bağlı olarak, triaçilgliserol ve kolesterol düzeylerinin artmasıyla karakterize olan bir lipid metabolizması bozukluğudur. Apolipoprotein-E'nin mutasyonu sonucu ODL aşırı üretilir ve az yıkılır. Hiperlipoproteinemi olgularının yaklaşık %5' ini oluşturmaktadır. En spesifik klinik belirtisi avuç içinde oluşan sarı çizilenmelerdir (palmar ksantomalar).

Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi): Plazmada ÇDDL veya ÇDDL ile birlikte şilomikronların artışı sonucu plazma trigliserid düzeylerinin yükselmesi ile karakterize bir lipid metabolizması bozukluğudur. ÇDDL sentezi artmış ve/veya serumdan temizlenmesi azalmıştır. DDL kolesterol düzeyi normal veya düşüktür. Diğer lipid metabolizması bozukluklarına göre daha sık görülür. Ciddi hipertrigliseridemili hastalarda pankreatit riski vardır.

Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipidemi): Plazmada kolesterolle birlikte özellikle triaçilgliserol düzeylerinde aşırı bir artış söz konusudur. Erken yaşlarda gelişen koroner arter hastalığı ve korneal arkus (kornea çevresinde halka) oluşumu bu hastalığın klinik bulguları arasında yer almaktadır.



Tablo 1: Kolesterol sentezinin şematik gösterimi



II.1.3. HİPERKOLESTEROLEMİ

Hiperkolesterolemi kandaki kolesterol düzeylerinin çeşitli nedenlerle normal sınırların üstüne çıkması olarak tanımlanır. Hiperkolesteroleminin başlıca nedenleri arasında; obezite, diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, aşırı alkol alımı, oral estrogen tedavisi, HIV-proteaz inhibitörleri, beta-adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler, siklosporin, ve tiazid diüretikleri gibi ilaçların kullanımı yer almaktadır. Genel olarak hiperkolesterolemiye neden olan bu ikincil faktörler tedavi edildiğinde hiperkolesterolemide tedavi edilmiş olur. Dolayısıyla hiperkolesterolemi tedavisi bu hastalıkların tedavisine paralel olarak sürdürülmelidir.

II.1.3.1 Koroner Kalp Hastalıklarında Hiperkolesteroleminin Önemi

Gelişmiş ülkelerde yapılan istatistikler toplam ölümlerin % 30-35 arasındaki bölümünün koroner kalp hastalığına (KKH) bağlı olduğunu göstermektedir. Bu hastalığın genellikle orta yaşlarda belirdiği ve yaşlanma ile doğru orantılı olarak arttığı gözlenmiştir (34, 84).

Hiperkolesterolemi ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki bir çok epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile KKH'a bağlı ölümler önemli ölçüde azaltılabilmektedir (34, 44). Örneğin, bir çalışmada kolesterol düzeylerindeki %1'lik bir azalmanın, KKH riskinde %2 oranında bir azalma sağladığı gösterilmiştir (68). Bir başka klinik çalışmada ise, KKH bağlı ölümlerin kolesterol düzeyleri 180 mg/dl'den düşük olan hastalarda, kolesterol düzeyleri 180-220 mg/dl arasında olan hastalara göre ortalama % 30-70 arasında bir azalma gösterdiği belirtilmiştir (71).

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular, hiperkolesterolemi tedavisinin KKH açısından onemini aıkca ortaya koymaktadır. Bu nedenle hiperkolesterolemi tedavisinde KKH bakımından risk düzeylerinin hesaplanmasına yönelik olarak tüm dünyada geçerliliğini sürdüren genel prensipleri belirlenmiştir. Bu prensipler kısaca şu şekildedir (1, 53).

1. Düşük Risk Altında Olan Grup: Bu grupta KKH teşhisi konulmamış , KKH risk faktörü 2'nin altında olan kişiler vardır. 6-12 ay arası diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 190 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 160 mg/dl'dir.
2. Yüksek Risk Altında Olan Grup: Bu grupta KKH teşhisi konulmamış, yüksek plazma DDL düzeyi ile birlikte 2 veya daha fazla KKH riski taşıyan kişiler vardır. 3-6 ay arası diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 160 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 130 mg/dl'dir.
3. En Yüksek Risk Altında Olan Grup: KKH teşhisi konulmuş hastalardır, ateroskleroz başlamıştır. Bu grup hastalara 6-12 hafta diyet tedavisi önerilir. DDL seviyeleri ≥ 130 mg/dl ise ilaç tedavisine başlamak gerekir. Tedavi sonunda hedeflenen DDL seviyeleri ≤ 100 mg/dl'dir.

Hiperkolesteroleminin birçok hastada, vasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri olan diyabet ve/veya hipertansiyon gibi hastalıklarla birlikte görülmesi bu hastalarda koroner arter hastalıkları riskini daha da arttırmakta ve ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotel bağımlı vazodilatatör cevaplılığın azaldığı bildirilmektedir (92). Bu hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin major ürünü

olan anjiyotensin II konsantrasyonları da yüksek bulunmuştur (33). Hipertansiyon düz kas hücrelerinin büyümelerini de stimüle edebilmektedir (33). Bu stimülasyonun yükselen AII düzeyleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyici çalışmalarda anjiyotensin II'nin düz kas hücreleri üzerindeki kendine ait spesifik reseptörlere bağlanarak, intraselüler Ca^{++} konsantrasyonlarında, protein sentezinde ve düz kas hipertrofisine neden olan fosfolipaz C aktivasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.

Endotelial hücre fonksiyonu diyabette de belirgin bir şekilde bozulmaktadır (13). Yüksek glukoz düzeylerinin damarların endotel bağımlı gevşeme cevaplarında belirgin azalmaya, buna karşılık vazokonstriktör etkili endotelin-1 ve anjiyotensin II'nin etkilerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (13).

II.1.3.2. Hiperkolesteroleminin Ateroskleroz ile İlişkisi

Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, hiperkolesteroleminin ateroskleroz ve buna bağlı KKH gelişimindeki rolünü açıkça ortaya koymaktadır (52, 85, 117).

Ateroskleroz, intima altında lipid birikmesi ve buna bağlı ikincil olaylarla karakterize bir arter hastalığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun inflamatuvar özellikte bir hastalık olduğunu da göstermektedir (33). Ateroskleroz gelişimindeki en önemli lipoprotein, lipid peroksidasyonuna yatkınlığı nedeniyle DDL'dir. DDL'nin serbest oksijen radikalleri tarafından oksitlenmesi sonucu oluşan okside-DDL, karaciğer hücrelerinin DDL reseptörleri aracılığıyla kandan temizlenemez ve makrofajlar tarafından özgün olmayan bir biçimde alınarak köpük hücreleri oluşturulur. Köpük hücrelerinin damar endoteline yapışması ise ateroskleroz oluşumunda ilk basamağı oluşturmaktadır (26, 33, 45, 46, 48, 74).

Aterosklerozda orta ve büyük çaptaki damarların iç çeperleri daralarak kan akışı engellenir. Bu duruma ilaveten kalınlaşan damar iç çeperine Ca^{++} v.b. iyonların birikmesi ve fibröz bir yapının oluşması damar elastikiyetini bozmakta ve bu nedenle çeşitli vazokonstriktör ajanlar damarın yırtılmasına neden olabilmektedir. Büyük bir lipid havuzu ve ince fibröz kapsül bulunan plaklar yırtılmaya en fazla eğilimi olan plaklardır. Kolesterol içeriği fazla olan bu plaklarda monosit/ makrofaj aktivitesi yüksek olduğundan bunlar salgıladıkları metalloproteinaz gibi enzimlerle ince fibröz kapsülü zayıflatıp damarın yırtılmasına neden olmaktadır. Plazma kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile plakta lipid birikimi ve bununla doğru orantılı olan monosit/makrofaj aktivitesi azaltılmakta ve damar yırtılması önlenmektedir (1, 21, 58).

Aterosklerozun engellenmesinde YDL büyük bir öneme sahiptir. YDL, kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasını sağlayarak ve DDL'nin oksitlenmesini engelleyerek antiaterojenik etki göstermektedir (59).

Hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıklar vasküler sistem üzerinde olumsuz etkileri nedeniyle ateroskleroz gelişimde önemli rol oynarlar. Hipertansiyonda, plazmada hidrojen peroksit ve serbest radikallerin düzeyleri yükselmektedir (33). Bu maddelerin damar endotelinde NO sentezini engelledikleri, ve DDL'yi okside ederek ateroskleroz gelişiminde rol oynadıkları öne sürülmektedir. Bu nedenle, arteryal hipertansiyon ateroskleroz gelişimindeki major risk faktörlerinden biridir (92). Hipergliseminin, endotel hücre replikasyonunu bozarak ve bu hücrelerin ölümlerini hızlandırarak ya da ekstraselüler matriksi arttırarak damar çeperinde kalınlaşmaya ve ateroskleroz gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (13).

II.1.3.3. Hiperkolesteroleminin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkisi

Klinik ve deneysel çalışmalar hiperkolesterolemi ve hiperkolesterolemiye bağılı olarak gelişen ateroskleroz ve KKH'da endotel fonksiyon bozukluğunun geliştiğini ortaya koymaktadır (15, 62, 92).

Damar endotelinden, nitrik oksit (NO), prostasiklin, endotel bağımlı hiperpolarize edici faktör (EDHF) gibi vazodilatör maddelerin yanı sıra, endotelin ve tromboksan A₂ gibi vazokonstriktör maddeler de salıverilmektedir (29, 62, 70). Endotel tabakası, birçok vazoaktif maddenin sentezlenip salıverildiği bir yer olması nedeniyle, vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir.

NO ve prostasiklin, damar düz kas tonüsünün düzenlenmesinde, trombositlerin adhezyonunun ve agregasyonunun engellenmesinde ve damar düz kas hücrelerinin migrasyonunun ve proliferasyonunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar (7, 29, 43, 70, 89). Asetilkolin, bradikinin ve P maddesi gibi birçok endojen maddenin vazodilatör etkilerine damar endotelinden salıverilen NO' nun ve/veya prostasiklinin aracılık ettiği gösterilmiştir. Labil bir molekül olan NO, semi-esansiyel bir aminoasid olan L-arjininden NO Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla endotelde sentezlenmekte ve düz kasta gevşemeye neden olmaktadır. Etkisine guanilat siklazın aktivasyonu sonucu hücre içi siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeylerinin yükselmesi ve buna bağılı miyozin hafif zincir kinazın defosfarilasyonu aracılık etmektedir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle oluşan prostasiklinin etkilerine ise adenilat siklazın aktivasyonu sonucu yükselen siklik adenozin monofosfat (sAMP) düzeyleri aracılık etmektedir (7, 15, 29, 43, 70).

Endotel tabakası ayrıca; çeşitli maddelerin arter duvarından geçişinin sağlanması için geçirgenliğin sağlanmasında, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve sekresyonunda, arter duvarındaki lipoproteinlerin farklılaşmasında (oksidasyon gibi), lökositler için nontrombojenik ve nonadhezif yüzeyin sağlanmasında ve membran kollajenlerinin ve proteoglikanlarının yapımında önemli bir rol oynamaktadır (5). Endotel aktivitesinde gelişen herhangi bir değişiklik plazma lipoproteinlerine karşı permeabilitenin artışına, lokal trombus oluşumuna, artan sitokin aktivitesine ve vazoaaktif maddelerin serbestlenmesine neden olmaktadır.

Ateroskleroz, hiperlipidemi, konjestif kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, diyabet, hipertansiyon, menapozal durum, yaşlılık ve sigara kullanımı damar endotel aktivitesinin bozulmasında rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır (5, 15, 20, 27, 32, 118). Endotel disfonksiyonu endotel-bağımlı vazodilatör cevaplılıkta azalma ile karakterizedir. Örneğin ateroskleroz nedeniyle intimal proliferasyonun gelişmesi endotel bağımlı vazodilatasyon oluşturan maddelere cevaplılıkta belirgin derecede azalmaya, vazokonstriktör ajanlara karşı cevapta ise artışa neden olmaktadır (15). Benzer şekilde yüksek glukoz düzeylerinin damarların endotel bağımlı gevşeme cevaplarında belirgin azalmaya, buna karşılık vazokonstriktör etkili endotelin-1 ve anjiyotensin II'nin etkilerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (13). Başka bir çalışmada ise hiperkolesterolemik hastaların ön kol damarlarında asetilkoline alınan vazodilatör yanıtta normokolesterolemik hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüş ve hiperkolesteroleminin endotel-bağımlı vazodilatör maddelerin salıverilmesini engellediği öne sürülmüştür (65). Kolesterolde zengin diyetle beslenen tavşanların aortalarında yapılan bir çalışmada da NO bağımlı cevaplarda belirgin bir azalma gözlenmiş ve bu azalmadan yüksek oranda oluştuğu saptanan süperoksit anyonlarının NO'yu inaktive etmesinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (74).

Bu bulgular doğrultusunda, çeşitli kardiyovasküler sistem hastalıklarında gözlenen endotel fonksiyonundaki azalmanın, NO sentaz (NOS) ekspresyonunun azalması, NO'nun serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif degradasyonu ve

endotel-bağımlı vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar arası dengenin bozulması gibi durumlardan kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (5, 15, 52, 118). Ayrıca NO'nun süperoksit anyonları ile birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrit anyonunun lipoproteinleri okside edebildiği ve okside lipoproteinlerin de NO'nun etkisine aracılık eden endotelial G_i-proteininin ekspresyonunu ve fonksiyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (70).

II.2 . HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

Hiperlipideminin tedavisinde ilk basamak diyet uygulamasıdır. Ancak ileri derecede hiperlipidemisi olan hastalarda diyet tedavisi yeterli olmamakta ve tedaviye hipolipidemik ilaçların girmesi zorunlu olmaktadır. Ancak diyet uygulaması hipolipidemik ilaçlarla tedaviye paralel olarak sürdürülmelidir.

Halen tedavide kullanılan hipolipidemik ilaçlar genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

1. Hidroksimetilglutaril KoA (HMG KoA) redüktaz inhibitörleri (Statinler)
2. Niasin (Nikotinik Asit)
3. Fibratlar
4. Safra asitlerini bağlayan reçineler
5. Probukol
6. Diğerleri

II.2.1 HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİNLER)

II.2.1.1. Etki Mekanizmaları ve Tedavide Kullanım Alanları

Etkilerini karaciğerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösteren statinler; kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Kolesterol ve DDL düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olan statinler hiperkolesterolemi tedavisinde genellikle tercih edilmektedirler (36,69). Statinler DDL düzeylerinde önemli düzeyde bir azalma sağlamalarının yanı sıra, YDL seviyelerini artırmakta ve trigliserid seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır (Tablo 2) (9, 21, 36).

Günümüzde klinikte hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanılan 5 adet statin grubu ilaç bulunmaktadır. Statin grubunun tedavide kullanıma giren ilk üyesi *Aspergillus terreus*'dan elde edilmiş olan lovastatindir. Daha sonra sırasıyla semi sentetik türev olan simvastatin ve pravastatin ve tam sentetik türev olan fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin kullanılmaya başlanmıştır (9, 50, 69). Ancak 2001 yılında serivastatin kullanan hastalarda statinlerin yan etkilerinden olan rabdomiyoliz (kas erimesi) sonucu ölüm vakalarının görülmesi nedeniyle bu statin üretici firması tarafından piyasadan çekilmiştir. Ölüm vakalarının büyük bir çoğunluğunun serivastatinin yüksek dozda ve diğer bir hipolipidemik ilaç olan gemfibrozil ile kombine kullanılması sonucunda görüldüğü bildirilmiştir.

Öte yandan rosuvastatin ve itavastatin klinik çalışmaları halen devam eden iki yeni statin olup henüz tedavide kullanılmamaktadırlar (98). Rosuvastatinin klinikte kullanılan diğer 5 statine göre daha etkin bir türev olduğu bulunmuştur. (72).

Bu grup içerisinde lovastatin ve simvastatin ön ilaç olup karaciğerde hidrolitik enzimlerle etkin asid türevlerine dönüşmektedirler. Pravastatin haricindeki tüm statinler lipofilik özellik göstermektedir (9, 36, 75).

Büyük sayıda hasta gruplarında yapılan uzun süreli klinik çalışmaların sonuçları, statinlerin klinik önemini ortaya koymuştur. 1994 yılından itibaren statinlerle yapılmış kapsamlı 5 klinik çalışmanın sonuçları statinlerin kullanılan statin türevi ve dozu ile ilişkili olarak DDL seviyelerinde ortalama % 25-35'lik azalma oluşturduğunu ve 5 yılın sonunda akut KKH ve total mortalitede anlamlı bir azalma meydana getirdiğini göstermektedir. Çalışmaların özetlenmiş sonuçları Tablo 3'de verilmiştir (19, 42, 44, 53, 85, 86, 106, 117).

Hiperkolesteroleminin tedavisinde lovastatin, 20-80 mg, simvastatin 10-80 mg, pravastatin 10-40 mg, fluvastatin 10-40 mg, atorvastatin 10-80 mg günlük dozlarında kullanılmaktadır. Tedaviye yeterli yanıt alınamadığı takdirde günlük doz kademeli olarak artırılabilir (36, 63, 69). Statinlerin, günlük dozları ve bu dozlarda plazma total kolesterol, DDL, YDL ve trigliserid düzeyleri üzerine oluşturdukları etkileri Tablo 2'de verilmiştir.

Statinlerin plazma kolesterol düzeyleri üzerindeki maksimum etkileri, ilk kullanımlarını takriben 4 ile 6 hafta arasında ortaya çıkmaktadır. Karaciğerde kolesterol üretiminin gece artması sebebiyle statinlerin genellikle akşamları kullanımları önerilmektedir (9, 63, 69).

II.2.1.2. Kolesterol Düşürücü Etkiden Bağımsız Etkileri

Hiperkolesterolemi ile ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkinin varlığı statinlerin vasküler sistem üzerine etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu görüşü destekleyen, deneysel ve klinik çalışmalar statinlerin antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu geri döndürücü ve antitrombotik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Statinlerin vasküler sistem üzerine olan bu etkileri, önceleri plazma kolesterol düşürücü etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllardaki çalışmalar statinlerin hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak, direkt bir etki ile de vasküler sistemi etkileyebileceklerini göstermektedir.

Son yıllarda statinlerle yapılan çalışmalar bu grup ilaçların hipolipidemik ve vasküler etkilerinin dışında gözlenen diğer etkileri üzerine de odaklanmaktadır. Bunlar arasında inme, osteoporoz, inflamasyon, diyabet ve alzheimer gibi hastalıklar üzerine olan etkiler yer almaktadır.

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız etkileri “Pleiotropik Etkiler” olarak adlandırılmakta , pleiotropik kelime olarak birden fazla etki anlamına gelmektedir.

II.2.1.2.1. Ateroskleroz ve Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkileri

Statinlerin antiaterosklerotik etkinliklerini ortaya koyan ilk bulgu sıçan düz kas hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada elde edilmiş; lovastatinin, simvastatinin ve fluvastatinin konsantrasyon bağımlı olarak antiaterosklerotik etki gösterdikleri gözlenmiştir. Bu etkinin mekanizması, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonunun azaltılması üzerinden değerlendirilmiştir. Aynı çalışmada ilginç olarak, pravastatinin oldukça yüksek konsantrasyonlarda bile bu direkt antiaterosklerotik

etkinliği göstermediği belirlenmiştir. Statinler arasındaki bu farklılığın nedeninin pravastatinin hidrofilik yapısı nedeniyle hücrelerden geçişinin zayıf olmasından kaynaklandığı öne sürölmüştür (24). Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan in vivo çalışmalar sonucunda elde edilen histolojik bulgular da statinlerin direkt antiaterosklerotik etkinliklerini desteklemektedir (6, 24, 93). Bu bulgular, statinlerin muhtemelen düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve endotele doğru göçünü (migrasyonunu) ve intima tabakasının kalınlaşmasını engellemek suretiyle direkt olarak antiaterosklerotik etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır (6, 10, 24, 25, 48, 49).

Hiperkolesterolemik hastalarda ya da deneysel hiperkolesterolemik tavşan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenen endotel fonksiyonundaki azalmanın uzun süreli statin tedavisi sonrasında kolesterol düzeylerindeki azalmaya paralel olarak geriye döndüğü gözlenmiştir (52, 93). Örneğin, 24 haftalık fluvastatin tedavisinin hiperkolesterolemik hastaların ön kol damarlarında endotel bağımlı gevşetici etki oluşturan çeşitli agonistlere olan vazodilatör cevapta önemli bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Endotel fonksiyonunda gözlenen bu iyileşmenin endotelde sentezlenip salıverilen NO' nun biyoyararlanımının statin tedavisi ile artırılmasına bağlı olduğu düşünölmektedir (52).

Statinlerin antioksidan özelliğinin de bulunduğu öne sürölmektedir. Bu etkilerinin gerek DDL oksidasyonunu engellemek suretiyle antiaterosklerotik etkilerine, gerekse de NO' nun serbest oksijen radikalleri tarafından yıkımını engellemek suretiyle NO' nun biyoyararlanımını artırarak endotel disfonksiyonu üzerine olan iyileştirici etkilerine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (54). Statinlerin bu etkinlikleri öncelikli olarak hipolipidemik etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak ilerleyen çalışmaların statinlerin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu direkt bir etkiyle azaltabileceklerini göstermesiyle birlikte, bu etkinin söz konusu ilaçların hiperkolesterolemide görölen endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkinliğine katkıda bulunabileceği de bildirilmektedir (64, 120, 115, 131).

Hiperkolesterolemik hastalarda simvastatin ile yapılan bir çalışmada 1 ay süreyle uygulanan statin tedavisinin plazma kolesterol düzeylerini etkilemediği halde ön kol damarlarında asetilkoline karşı olan vazodilatör cevapta önemli bir artışa neden olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada endotelden bağımsız olarak direkt etkiyle vazodilatasyon oluşturan sodyum nitroprussiyata (SNP) olan cevaplılıkta ise herhangi bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (82). Deneysel olarak hiperkolesterolemik hale getirilen domuzlarla yapılan bir çalışmada ise 5 hafta süreyle simvastatin uygulanan hayvanlardan izole edilen koroner arter ve arteriollerinde, NO aracılıklı gevşeme oluşturan agonistlere alınan cevaplılıkta kontrol grubuna oranla bir artış gözlenmiştir. Buna karşın 5 haftalık tedavinin plazma kolesterol düzeylerini değiştirmediği belirtilmiştir (120). Bu bulgular, statinlerin endotel disfonksiyonunu geri döndürücü etkilerinin direkt bir mekanizma ile de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Sıçan aortası endotel hücre kültürü üzerinde yürütülen bir çalışma bu görüşü desteklemiş ve simvastatin ile lovastatinin endotelial NO sentetaz (eNOS) enzim ekspresyonunu konsantrasyon-bağımlı olarak direkt bir etkiyle artırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada simvastatinin ve lovastatinin yüksek konsantrasyonlarının eNOS ekspresyonunu, düşük konsantrasyonlarına oranla daha kısa sürede artırabileceği de belirlenmiştir (60). İnsan safen veni endotel hücre kültürü üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bu kez simvastatinin NO sentezi üzerinde benzer direkt etkisi ortaya konmuştur (122). Endotel hücre kültürleri üzerinde yapılan bu çalışmalarda statinlerin eNOS ekspresyonunu artırıcı etkilerinin kolesterolün prekürsör maddesi olan mevalonat varlığında ortadan kalkması, statinlerin bu direkt etkilerinin endotel hücrelerinde kolesterol sentezinin inhibe etmeleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (60, 122).

İzole damar preparatlarında yapılan bazı yeni çalışmalar da endotel hücre kültüründe elde edilen bulguları desteklemektedir. Örneğin, sıçan aortasında lovastatin ve simvastatin ve ayrıca sıçan mezenterik arterinde simvastatin ile yapılan incelemeler bu statinlerin incelenen damarlarda konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (14, 95).

Statinlerin indüklenebilen NO sentetaz (iNOS) enzim ekspresyonu üzerine etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Örneğin, sıçan düz kas hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada fluvastatinin iNOS ekspresyonunu artırdığı gösterilmiş ve bu mekanizmanın antiaterosklerotik etkisine katkısı olabileceği öne sürülmüştür (22). Ancak bir çok çalışma iNOS'un ekspresyonunun artmasının ateroskleroz oluşumunu hızlandırabileceğini öne sürülmektedir. Bu nedenle konudaki çelişkili noktaların aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun inflamatuvar özellikte bir hastalık olduğunu da göstermektedir (33, 56). Vasküler düz kas ve mononükleer hücre kültürlerinde 10^{-7} M konsantrasyonda atorvastatin uygulamasının ateroskleroz plaklardaki inflamasyondan sorumlu kimyasal maddelerin indükleyicisi olan, nükleer kappa-B' nin (NF- κ B) aktivasyonunu engellediği, ayrıca anjiotensin II ve tümör nekroz faktör- α 'nın indüklediği monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve interferonla indüklenebilir protein-10'un aşırı ekspresyonunu azalttığı gözlenmiştir (17,37, 38, 83). İki ay süreyle günlük 20 mg uygulanan atorvastatinin, koroner kalp hastalığı ve hiperkolesterolemide ateroskleroz plaklarının neovaskülarizasyonundan sorumlu olan, vasküler endotelial büyüme faktörünün düzeylerinde 38 %'lik azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. (2,71). Bu bulgular, atorvastatinin neointimal inflamasyonu azalttığını ve aterosklerotik plağın stabilizasyonuna katkısı olacağını göstermektedir.

Statin tedavisinin çeşitli spazmojen ajanlara karşı damar düz kas reaktivitesini etkileyebileceği de görülmektedir. Örneğin hiperkolesterolemik ve hipertansif hastalarda pravastatin tedavisinin, Anjiotensin II (AII) ve noradrenalinin kan basıncını artırıcı etkilerini azalttığı ortaya konmuştur (101). Spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yürütülen bir çalışmada ise lovastatin spontan hipertansif sıçanların sistolik ve diyastolik kan basıncını 1-2 saat içerisinde doz-bağımlı olarak düşürebildiği gösterilmiştir (14).

Normokolesterolemik sıçanlardan izole edilen aorta halkalarında simvastatin, pravastatin ve atorvastatin ile 24 saat süreyle inkübasyon yapılan bir çalışmada ise,

pravastatin haricindeki diğer iki statinin fenilefrinin kastırıcı etkisini konsantrasyon-bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir (105).

II.2.1.2.2. Antitrombotik ve Antikoagulan Etkileri

Statinlerin vasküler sistem üzerinde bir başka önemli etkinliği ise antitrombotik özellik göstermeleridir. Bu görüşü ortaya koyan ilk çalışmada, insan düz kas ve endotel hücrelerinde simvastatinin plazminojen aktivatör inhibitörünün (tPAİ I) seviyelerini düşürdüğü ve doku plazminojen aktivatörünün ekspresyonunu artırarak fibrinolitik etki gösterdiği belirtilmiştir (64). İnsan umbilikal veni düz kas hücrelerinde yapılan bir in vitro çalışmada ise serivastatin, lovastatin ve simvastatinin de fibrinolitik potansiyeli arttırdığı gözlemlenmiştir (119). Atorvastatinin de benzer etki potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. 12 hafta süreyle 10-20 mg/gün atorvastatin uygulanan koroner kalp hastalığı ve hiperkolesterolemisi olan 41 hastada fibrinolitik sistemin efikasitesinin bir ölçütü olan global fibrinolitik kapasitenin anlamlı bir şekilde (% 60) arttığı gözlenmiştir (3). Ayrıca, atorvastatinin ve fluvastatinin 3-6 aylık klinik kullanımları sonucunda, plazma fibrinojen seviyelerinde %17-22' lik düzeyde artış oluşturduğu bildirilmektedir (66).

Dört hafta süreyle günde 10 mg atorvastatin uygulanan hiperlipidemili hastalarda trombositlerdeki NO sentaz aktivitesinin yaklaşık 1.7 kat arttığı ve bunun sonucunda artmış NO üretimine bağlı olarak trombositlerde deagregasyon ve damarlarda dilatasyon meydana geldiği gözlenmiştir. (103). Koroner kalp hastalığı ve hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin tedavisinin spontan ve ADP ve epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonunu azalttığı bildirilmektedir (116).

4-6 hafta süreyle 20 mg/gün atorvastatin uygulanan 36 hiperlimidemili hastada, fibrinin parçalanmasında ve tromboz oluşumunda önemli bir rolü olan Faktör VII koagulan aktivitesinde % 16 oranında ve antijen düzeylerinde % 11 oranında bir azalma gözlenmiştir (66).

Hiperkolesterolemik olgularda atorvastatin tedavisinin kesilmesinin ardından trombositler üzerindeki antiagregan etkinin, lipid düşürücü etkiden daha uzun sürdüğü de gözlenmiştir (35).

II.2.1.2.3. Antiinflamatuvar Etkileri

Statinlerin antiinflamatuvar etkinliğinin olduğunu destekleyen çalışmalar giderek artmaktadır. Örneğin koroner kalp hastalarında yapılan bir çalışmada, simvastatinin ve atorvastatinin 20mg/gün dozda 8 hafta süresiyle kullanılmasının, inflamasyonun göstergelerinden olan plazma C-reaktif proteinlerinin düzeylerini düşürdüğü gözlenmiştir (100). Farelerde yapılan bir in vivo çalışmada ise simvastatinin 3mg/kg dozda 1 günlük uygulanması ile akut olarak antiinflamatuvar etkinlik gösterebileceği gözlenmiş ve simvastatinin bu kısa süre kullanımının plazma kolesterol düzeylerinde bir değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (97).

Tip II diabetli hastalarda 30 hafta süreyle 80 mg/gün atorvastatin uygulamasının doz bağımlı olarak CRP düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (112).

I.2.1.2.4 Diğer Etkileri

- İnme

İnme gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Hemarojik ve iskemik olmak üzere 2 çeşit inme şekli vardır. Bunların oluşumunda farklı fizyopatolojik mekanizmaların rolü olmasına rağmen, aterosklerozun inmenin

her iki çeşidinin oluşumunda da önemli bir rolü olduğu görülmektedir. Hiperkolesterolemi aterosklerozun gelişiminde en önemli risk faktörü olmasına rağmen kolesterol düzeyleri ve inme arasında oldukça zayıf bir ilişkinin var olduğu belirtilmektedir. Buna karşın statin tedavisi uygulanan hastalarda inme riskinin azaldığı gözlenmektedir (88). Örneğin pravastatinle yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda, total inme riskinde %22, ölümcül olmayan inme riskinde ise %25 azalma olduğu gösterilmiştir (18,87). Elde edilen bulgularda statinlerin inme üzerine olan etkilerinin, hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştiği ve bu etkinin antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinliklerinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (18, 32, 40, 87, 113).

- Diyabet

Hiperkolesterolemi ve diyabetin birlikte görülme olasılığı oldukça yüksektir. Diyabetli hastalarda KKH gelişme riski , sağlıklı insanlara oranla 2 ila 4 kat daha fazladır. Geniş hasta grupları üzerinde yapılan klinik çalışmaların sonuçları pravastatin tedavisinin diyabet oluşma riskini azalttığını ortaya koymaktadır. Statinlerin diyabet oluşumu üzerindeki etkisine, trigliserit düzeylerini düşürmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkilerinin aracılık ettiği öne sürülmektedir (37,38).

- Osteoporoz

Statinlerin kemik bileşimi, hacmi ve yoğunluğu üzerine de farmakolojik etkilerinin olduğu göstermektedir (28). Dişi sıçanlarda yapılan bir çalışmada 5 haftalık oral simvastatin tedavisinin, kemik bileşimini ve hacmini artırdığı gözlenmiştir (73). Postmenapozal kadınlarda yapılan bir araştırmada ise statin kullanan kadınların kemik

mineral yoğunluğunda statin kullanmayanlara oranla anlamlı bir artış meydana geldiği gösterilmiştir (30). Bu bulgular doğrultusunda osteoporoz gelişim riski yüksek olan yaşlı hiperkolesterolemik hastalarda ve özellikle postmenapozal kadınlarda, statin tedavisinin artı bir yarar sağlayacağı öne sürülmektedir (20, 30). Ancak statinlerin kemik üzerine olan etkilerinin tam olarak aydınlatılması için uzun süreli klinik çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

- Alzheimer

Alzheimer ve vasküler demansın fizyopatolojisinde lipidle ilişkili mekanizmaların rolü olduğunun bilinmesi bu hasta gruplarında statinler ve diğer hipolipidemik ilaçlarla çeşitli epidemiyolojik çalışmaların yürütülmesini gündeme getirmiştir. İlginç olarak, klinik bir çalışmada 50 yaş üstündeki hastalarda statin tedavisinin demans oluşum riskini azaltarak Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etkilerinin olabileceği ortaya konmuştur. (51) Bu etki mekanizmasının tam olarak aydınlatılabilmesi için çalışmalar devam etmektedir.

II.2.1.3. Statinlerin Pleiotropik Etkilerinde Küçük G-Proteinlerinin Rolü

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oluşturdukları antiaterosklerotik, antiproliferatif, vazodilatör, antitrombotik ve antioksidan etkilerinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bu pleiotropik etkilerin kolesterolün öncül maddelerinden olan mevalonat ve mevalonat yolağı ürünleri farnesil ve/veya geranilgeraniol ile engellenebilmesi söz konusu etkilerde bu yolağın inhibisyonunun aracılık ettiğini düşündürmektedir. Mevalonat yolağı ürünleri olan farnesil pirofosfat (FPP) ve geranil-geraniol pirofosfat (GGPP) sadece kolesterolün öncül maddesi değil aynı zamanda hücre içi sinyal sisteminde görev alan ara ürünlerdir.

Bu isoprenoidlerden farnesil pirofosfatın Ras, geranilgeraniol pirofosfatın ise Rho olarak tanımlanan küçük G-proteinleri ile bağlantılı oldukları belirlenmiştir. Rho ve Ras proteinleri spesifik kinazlarını aktive etmek suretiyle hücrel etkilere aracılık etmektedir.

Statinlerin damar düz kas hücreleri, endotel hücreleri, lökositler ve kemikler üzerindeki kolesterolden bağımsız etkilerinde özellikle GGPP ile bağlantılı Rho-Rho kinaz yolağının aktivasyonunun engellenmesinin rol oynadığı düşünülmektedir. Rho proteinlerinin aktivasyonunun damar düz kasının Ca^{++} 'a duyarlılığının artırılmasına, eNOS ekspresyonunun azaltılmasına, proinflamatuvar faktörlerin aktivasyonuna ,oksidatif strese, endotelin-1 ekspresyonunun artırılmasına , hücre proliferasyonu ve migrasyonuna aracılık ettiği bildirilmektedir. Ayrıca Gq proteini aracılığı ile düz kaslarda kasılma oluşturan bir çok agonistin (serotonin, fenilefrin, asetilkolin, endotelin-1, histamin, TxA_2 , anjiotensin II) etkilerine Rho-Rho kinaz yolağı aktivasyonunun aracılık ettiği belirlenmiştir. Bu aktivasyon kalsiyumdan bağımsız bir mekanizma ile (miyozin fosfatazın inhibisyonu ile) miyozin hafif zincir kinazın fosforilasyonunu artırmakta ve böylece vazokonstriktör agonistin etkisini güçlendirmektedir (39, 61, 102)

II.2.1.4. Farmakokinetik Özellikleri

Statinler arasında farmakokinetik özellikler açısından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, pravastatinin hidrofilik, diğer statinlerin ise lipofilik özellik gösterdikleri bildirilmektedir. Santral sinir sistemine geçişin lipofilityle ilişkili olduğu belirtilmesine rağmen yalnız ön ilaçlar olan lovastatin ile simvastatinin kan beyin bariyerini geçtiği belirlenmiştir (23, 63, 75, 77).

Oral yoldan uygulanan atorvastatin 1-2 saat gibi kısa bir sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. % 30'u absorbe olan atorvastatinin geri kalan kısmı ise hepatik ilk geçiş etkisine uğramaktadır. Atorvastatinin biyoyararlanımı %14'tür (66).

Besinlerin simvastatinin biyoyararlanımı üzerine etkisi bulunmazken, atorvastatinin % 13, pravastatinin % 30 ve fluvastatinin ise % 20 oranında biyoyararlanımlarını azalttığı, lovastatininkini ise tersine %50 oranında arttırdığı bildirilmektedir (23, 63, 75, 77). Besinler atorvastatinin absorpsiyon hızını (%25) ve miktarını (%9) azaltmalarına rağmen, konsantrasyon-cevap eğrisindeki C_{maks} , AUC değerleri ve atorvastatinin DDL düzeylerini azaltıcı etkisi üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmamaktadır (66).

Farmakokinetik parametrelerden biri olan proteinlere bağlanma özellikleri incelendiğinde, pravastatin (%45) haricindeki tüm statinlerin ortalama % 95'den fazla oranda proteinlere bağlandığı görülmektedir (23, 63, 75, 77). Atorvastatinin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 98'dir. (66)

Yarılanma ömürleri açısından karşılaştırıldığında ise atorvastatin 14 saat gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle diğer statinlerden ayrılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise lovastatin, simvastatin, atorvastatinin aktif metabolitlerinin daha uzun yarılanma ömürlerine sahip olabilecekleri belirtilmektedir. Örneğin atorvastatinin aktif metabolitlerinin yarılanma ömürlerinin 20-30 saat arasında değişebileceği gösterilmiştir (23, 63, 75, 77).

Statinlerin metabolizmaları açısından da farklılık gösterdiğini ortaya konulmuştur. Pravastatin haricindeki tüm statinlerin karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimleriyle metabolize olmaktadır göstermektedir. Simvastatin, lovastatin atorvastatin CYP3A4 enzimiyle fluvastatin ise CYP2C9 enzimiyle metabolize olmaktadır.

Fluvastatinin oluşan metabolitlerinin hipolipidemik etkinliği yoktur ancak diğerlerinin metabolitlerinin bu etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin atorvastatinin metabolizasyonu sonucu orto-, para-hidroksilat metabolitleri ve bir çok  oksidasyon ürünleri oluşmaktadır. Atorvastatinin HMG-CoA redüktaz inhibitörü aktivitesinin %70'i kendisine eşit etkin aktif metabolitleri olan, orto ve para hidroksilatlar sayesinde gerekleşitiği belirlenmiştir. Bir çok özellik bakımından farklılık gösteren pravastatin ise sulfat konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. Bazı yeni çalışmalar da pravastatinin CYP450 enzimleriyle de metabolize olabileceğini öne sürmektedir. Ancak bu konudaki bilgiler yetersizdir.

Klinikte kullanılan tüm statinlerin p-glikoprotein substratı olduğu, belirlenmiştir. Kolon karsinoma hücreleri ve sıçan monosit hücrelerinde yapılan in vitro çalışmalarda atorvastatinin p-glikoprotein substratı olmasının yanı sıra aynı zamanda bir p-glikoprotein inhibitörü olduğu ortaya konmuştur. (11, 12)

Statinler arasında pravastatin en yüksek klirense sahiptir. Böbreklerden ortalama % 47, karaciğerden % 53 oranında elimine edilmektedir. Pravastatinin değişmeden elimine edilirken diğer statinler metabolit-leri şeklinde karaciğerden elimine edilmektedir (23, 63, 75, 77). Statinlerin farmakokinetik özellikleri ile ilgili nicel veriler ayrıntılı olarak Tablo 2' de gösterilmiştir (23, 63, 77).

II.2.1.5 Yan Etki ve Kontrendikasyonları

Statinler, genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların yan etkileri az olup, nadiren ilacın kesilmesini gerektirebilir. Kullanımlarında en sık görülen yan etkileri içerisinde karın ağrısı, mide bulantısı ve dispepsi gibi gastrointestinal şikayetler ve baş ağrısı gelmektedir. Ancak bu etkiler ilacın kesilmesiyle birlikte ortadan kaybolur. En önemli yan etkileri arasında ise miyopati, rabdomiyoliz ve hepatotoksisite bulunmaktadır (1, 9, 58, 67, 78).

Miyopati ileri derecede halsizlik, kas ağrıları, kreatin fosfokinaz düzeylerinde ileri derecede yükselme ile kendini göstermektedir. Ender olarak görülen rabdomiyoliz ise yaşamı tehdit eden bir özellik gösterir. Rabdomiyoliz, kas hücrelerinin zarar görmesi ve kana karışmaları sonucunda gelişen ve ciddi kas ağrıları, halsizlik, ateşle karakterize bir hastalıktır. İlaç kesilmesi ile genellikle her iki etki de düzelmektedir. Statin tedavisiyle miyopati görülme sıklığı yaklaşık olarak % 0.1' dir, rabdomiyolizin ise %0.04-0.2' dir ve bu yan etkiler özellikle statinlerin yüksek dozlarda kullanımı ile ilişkilidir. Statinlerin gemfibrozil, niasin ve klofibrat gibi diğer hipolipidemik ilaçlarla kombine kullanımı ise miyopati ve rabdomiyoliz oluşum riskini artırdığı bildirilmektedir (9, 58, 67, 78). Bugüne kadar klinikte kullanıma giren statinler arasında en etkin türev olan serivastatin muhtemelen yüksek dozda ve/veya gemfibrozille birlikte kullanılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ölüm vakaları nedeniyle üretici firması tarafından piyasadan çekilmiştir.

Statinler transaminaz enzim düzeylerinde artışa neden olabilirler. Bu yan etkinin görülme sıklığı ise %1'dir. Bu etki reversible olup ilacın kesilmesi ile geriye

dönmektedir. Ayrıca tedavi başlangıcında ve esnasında karaciğer fonksiyon testleri yapılarak hastaların karaciğer fonksiyonu izlenmelidir (9, 58, 67, 78).

Atorvastatin kullanımıyla görülen yan etkiler oldukça seyrek ve hafif olup genel olarak diğer statinlerin yan etkileriyle benzerlik göstermektedir. Geniş bir hasta grubu üzerinde yapılan klinik çalışmalarda yan etki görülme sıklığının atorvastatin ve plasebo uygulanan gruplarda aynı (%18) olduğu gözlenmiştir (8). En sık görülen yan etkileri arasında midede şişkinlik, dispepsi ve konstipasyon gibi gastrointestinal şikayetler, karın ağrısı, baş ağrısı ve miyalji vardır. Seyrek olarak miyopati, rabdomiyoliz, kreatin kinaz ve transaminaz düzeylerinde artış görülmektedir.

Statin tedavisi gebelerde ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Doğurganlık yaşında olan kadınlarda ancak kadın oral kontraseptif kullanıyorsa ve gebe kalma olasılığı yoksa kullanılmalı ve planlanan gebelikten önce statin tedavisi kesilmelidir (1, 9, 57, 58).

II.2.1.6. İlaç Etkileşimleri

Statinlerin diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, metabolizmalarına ve p-glikoprotein substratı olmalarına göre değişiklik göstermektedir. Bu grup içerisinde pravastatin haricindeki tüm statinlerin CYP450 enzimleriyle metabolize oldukları bilinmektedir. Bu nedenle CYP450 enzimlerini ve p-glikoprotein substratı ve/veya inhibitörü olan ilaçlar pravastatin dışındaki statinlerin farmakokinetik parametrelerinde değişiklik oluşturmaktadırlar (23, 63, 77). Örneğin CYP3A4 enzimini inhibe eden itra-konazol, ketakonazol, karbamazepin ve siklosporin gibi ilaçlar, bu enzim ile metabolizasyona uğrayan simvastatinin, lovastatinin, atorvastatinin ve serivastatinin plazma konsantrasyonlarında yükselmeye neden olmaktadır (23, 63, 77, 81). Bu yükselme ise

statinlerin özellikle miyopati ve rabdomiyoliz gibi yan etkilerinin oluşumunda anlamlı bir artışa neden olabilmektedirler (23,63, 77, 81).

Fluvastatinin CYP2C9 enzimleriyle metabolize olmasından dolayı CYP3A4 enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla bir etkileşimi gösterilmemiştir. Fluvastatinin ilaç etkileşimleri ile ilgili kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır ve muhtemelen CYP2C9 enziminin substratı ve/veya inhibitörü olan ilaçlarla etkileşiminin var olabileceği düşünülmektedir (23).

Atorvastatinin CYP3A4 substratı olan etinil estradiol ile birlikte kullanımının, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (62). CYP3A4 enzim inhibitörü olan eritromisin ile yapılan bazı klinik çalışmalarda ise eritromisinin atorvastatin ile birlikte kullanımının atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında %38'lik artış oluşturabildiği gösterilmiştir (63, 77).

Statinlerin diğer bir hipolipidemik ilaç grubu olan safra asidi bağlayan ilaçlarla birlikte kullanımında reçineler tarafından adsorbe edilmeleri sebebiyle farmakokinetik parametrelerinde değişiklik olduğu bildirilmektedir. Örneğin atorvastatinin kolestipol ile birlikte uygulanması atorvastatinin plazma konsantrasyon düzeylerini % 25 oranında azaltmaktadır. Ancak bu 2 ilaç birlikte kullanıldığında DDL düzeylerinde meydana gelen azalma tek başına kullanıldıklarına oranla göre daha yüksek olmaktadır. (23,75, 63).

Atorvastatinin alüminyum/magnezyum hidroksit içeren antiasitlerle birlikte kullanılmasının C_{maks} değerini yaklaşık % 35 azalttığı, t_{maks} değerini ise 2 katına çıkardığı gözlenmiştir (121). Ancak atorvastatinle birlikte H_2 reseptör antagonisti olan

simetidin kullanılması atorvastatinin DDL düzeyleri üzerindeki etkisini, absorpsiyon hızı ve miktarını değiştirmediği gözlenmiştir (122).

II.2.2. FİBRATLAR

Fibratlar, karaciğerde trigliserit sentezini azaltarak ve lipoprotein lipaz enziminin etkisini artırıp ÇDDL' nin yıkımını artırıp ve kandan temizlenmesini sağlayarak etki gösterirler. Esas etkileri plazma trigliserit düzeylerinin düşürmektir. Serum trigliserit düzeylerinde %30-40 oranında azalma meydana getirirler.

Bu grup ilaçlara klofibrata benzerlikleri nedeniyle "Fibratlar" denilmektedir. Klofibratın, kardiyak aritmi ve total mortalite insidensini artırdığı yönünde bulgular nedeniyle bu ilacın günümüzde hipolipidemik ilaç olarak kullanımını önerilmemektedir. Klofibrata bağlı ölümlerin kardiyovasküler sebeplerden çok, malignite veya kolesistektomi sonrası ve pankreatite bağlı olarak gelişen komplikasyonlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Fenofibrat, benzafibrat siprofibrat ve gemfibrozil bu grupta kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (1, 55, 58).

Yüksek serum trigliserid düzeylerine sahip hastalarda düşük DDL kolesterol düzeyleri görülmektedir. Bu ilaçlarla trigliserid düzeylerinin düşürülmesi DDL kolesterol düzeylerini arttırabilmektedir. Dolayısıyla tedaviye düşük doz statinlerin eklenmesi uygun bulunmaktadır. Bu duruma ters olarak DDL kolesterol düzeyleri yüksek hastalarda yüksek trigliserid düzeyi görülmektedir. Fibratlar yüksek serum DDL düzeylerini bu hastalarda trigliseridlerle birlikte düşürebilirler. Fibratların DDL düzeyini düşürücü etkileri ilaca göre değişmektedir. Gemfibrozil %10-15, fenofibrat ve benzafibrat %15-25 oranında bir azalma oluşturur. Ortalama olarak YDL düzeylerinde %10-25' lik bir artış meydana getirirler. YDL düzeylerindeki artış başlangıç değerine

bağlıdır. Bundan dolayı tedavi başlangıcında YDL düzeyleri düşük olan hastalarda tedavi sonucunda elde edilen artış en fazladır (1, 55, 58).

Fibratlar, orta ve ağır derecedeki hipertrigliseridemi ve karma tip hiperlipidemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Yan etkileri arasında deride kızarıklık, gastrointestinal şikayetler, erektil disfonksiyon, miyozit, renal bozukluklar, artmış plazma transaminaz düzeyleri, kolelityazis ve malignite bulunmaktadır. Fibratların özellikle statin grubu ilaçlarla kombine kullanımlarında önemli ilaç etkileşimlerinin görüldüğü bildirilmektedir (1,55,58).

II.2.3. NİASİN (NİKOTİNİK ASİT)

Niasinin lipid düşürücü etkisi vitamin olarak gösterdiği etkisinden bağımsız olup sadece yüksek dozlarında görülmektedir.

Niasin yağ dokusundaki lipolizi etkin olarak engeller. Karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) sentezi için gerekli olan triaçilgliserol sentezini azaltarak ÇDDL konsantrasyonunda ve plazma DDL konsantrasyonunda azalmayı sağlar. Plazmada hem triaçilgliserol hem de kolesterol düzeylerini azaltır. Plazma YDL seviyelerini yükseltici etkisi ise diğer hipolipidemik ilaçlara oranla oldukça fazladır. DDL düzeylerinde %20, trigliserit düzeylerinde % 20-50 bir azalma, YDL düzeylerinde ise %30-50 bir artış oluşturur. Tip II ve Tip IV hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanımı tercih edilmektedir (1, 55, 58).

Niasinin ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra niasin doku plazminojen aktivatör sekresyonunu artırmaktadır. Bu sayede hiperkolesterolemi ve ateroskleroz nedeni ile ortaya çıkan ve tromboza zemin hazırlayan endotel hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunda kısmen düzelme sağladığı düşünülmektedir. Niasin-statin kombine tedavisinin kardiyovasküler hastalıkları önleme kapasiteleri üzerine şu ana kadar kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır fakat kombine tedavinin serum DDL-K konsantrasyonlarını, yan etkileri arttırmaksızın her iki ilacın tek başına yapacağı azalmadan daha fazla düşüreceği bildirilmiştir (58).

Niasin geniş spektrumlu hipolipidemik bir ilaç olmasına rağmen yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Niasin kullanan hastaların çoğunda yüzde kızarıklık (flushing) görülmektedir. Bu yan etki, prostaglandinler aracılığıyla oluştuğu için niasin alımından yarım saat önce alınan aspirin veya diğer prostaglandin sentez inhibitörleri ile kontrol altına alınabilir. Konjunktivis, nazal konjesyon, hipertürisemi, gut, glukoz toleransında bozulma, hepatoksisite ve hazımsızlık, bulantı ve diyare diğer yan etkileri arasındadır. Peptik ülseri aktive edebileceğinden dolayı bu hastalarda ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (1,55,58).

II.2.4. SAFRA ASİTLERİNİ BAĞLAYAN REÇİNELER

Kolestiramin ve kolestipol mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen sentetik anyon değiştirici reçinelerdir. Barsaklarda safra asitleri ile kompleks oluşturarak safra asitlerinin enterohepatik dolaşımıyla karaciğere dönüşünü engeller. Safra asidi düzeylerindeki azalma hepatositlerin daha fazla kolesterolü safra asitlerine dönüştürmesine ve sonuç olarak hücre içindeki kolesterol konsantrasyonunda azalmaya neden olurlar. İntrasellüler kolesterol seviyelerinin azalması ise hepatosit hücre membranında DDL reseptör sayısını artırır ve sonuçta plazmada DDL düzeylerinde azalma oluşturur (1,55,58).

Bu ilaçlar Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılmaktadırlar. Esas etkilerini DDL düzeylerini azaltarak gösteren reçineler yaklaşık olarak %10-20' lik bir azalma meydana getirirler. YDL düzeylerinde %2-3' lük küçük bir artışa, ÇDDL ve trigliserid seviyelerinde ise %5-20' lik bir artışa neden olmaktadır. Bu nedenle hipertrigliseridemili hastalarda reçineler kullanılmamalıdır. (1, 55, 58).

Kolestiramin 4-8 g, kolestipol ise 5-10 g toz halinde, su veya meyva suyu ile süspande edilerek kullanılır. Yan etkileri arasında konstipasyon, karın ağrısı ve bulantı yer almaktadır. Konstipasyonu önlemek için lifli besinlerle birlikte kullanımları önerilmektedir. Ayrıca semptomları azaltmak için doz ayarlaması da yapılabilmektedir. Kolestiramin böbrek bozukluğu olan çocuk ve yetişkinlerde hiperkloremik asidoz oluşturabilir (58). Kolestipol için bu yönde bir etki bildirilmemiştir. Her iki ilaçta D vitamini ve yağda çözünen diğer vitaminlerin absorpsiyonunu azaltırlar (58). Gebelikte kullanılacak olan tek DDL düzeylerini düşürücü ilaç grubudur (1, 55, 58).

Varfarin, tiyazid diüretikler, tiroksin, digoksin ve statinler gibi polar bileşiklere bağlanarak bu ilaçların absorpsiyonunu azaltabilirler. Bu sebeple bu ilaçlar reçinelerden en az bir saat önce veya dört saat sonra verilmelidir (1, 55, 58).

II.2.5. PROBUKOL

Probukol tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile karaciğerde ve/veya barsakta kolesterol sentezini azaltmaktadır. Ayrıca DDL'nin katabolizmasını kısmen reseptör dışı bir mekanizmayla hızlandırarak DDL düzeylerinde yaklaşık %10-15 oranında bir azalma oluşturur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda probukolün antioksidan etkinliği olduğu bulunmuştur. Bu etkisi nedeniyle DDL' nin oksitlenerek okside-DDL' ye dönüşümü engellediği, bu sayede ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı düşünülmektedir (1, 55, 58).

Probukol, homozigot ailesel hiperkolesterolemili bireylerde kolesterol düzeylerinde orta derecede bir azalma sağlamaktadır. Plazma triaçilgliserol düzeyleri üzerine etkisi ise oldukça azdır. Bundan dolayı Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılabilir (1, 55, 58).

Yan etkileri arasında diyare başta olmak üzere gastrointestinal şikayetler gelmektedir. Probukol EKG' de QT intervalini uzatır, antiaritmik ilaçlar gibi QT intervalini uzatan diğer ilaçlarla birlikte ve gebelerde kullanılması kontrendikedir (1, 55, 58).

II.2.6. DİĞER HİPOLİPİDEMİKLER

Dekstrotroksin, estrogenler, bazı projestinler, beta-sitosterol ve onun 5 α -doymuş türevi olan sitostanol, aspir yağı ve psyllum hidrofilik müsiloidi ve neomisin hipolipidemik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir. Neomisin özellikle Tip II hiperlipoproteinemili hastalarda etkilidir. Plazma kolesterol düzeyinde %20-30 gibi oldukça belirgin bir azalma oluşturabilir. Trigliserid düzeyleri üzerine genellikle etkisizdir. Esas olarak etkisini barsakta safra asitleri ile suda çözünmeyen kompleksler oluşturarak gösterir.

Dekstrotroksin ve estrogenler dışındaki diğer ilaçların hipolipidemik etkileri oldukça zayıftır. Bu ilaçlar hiperkolesteroleminin tedavisinde rutin olarak kullanılmayıp gerek görüldüğünde diğer ilaçlarla tedaviye eklenebilirler.

Bitkisel ürünler esas olarak yağ asitlerinin oksidasyonunu engelleyerek etki gösterirler ve hiperlipideminin tedavisinden çok ateroskleroz gelişiminin engellenmesinde etkilidirler.

Psyllium ise hafif veya orta şiddette ve diyetle cevap vermeyen hiperkolesterolemili hastalarda kullanılmaktadır. Kolesterol düşürücü etki

mekanizmasının muhtemelen safra asitlerinin barsaktan reabsorbsiyonunun azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

II.3. KOMBİNE İLAÇ TEDAVİSİ

Plazma lipid düzeylerinde istenilen azalmayı sağlayabilmek için bazen birden fazla hipolipidemik ilacı birlikte kullanmak gerekmektedir. Örneğin, safra asitlerini bağlayan reçinelerle statinler birlikte kullanıldıklarında DDL düzeylerinde oluşturdıkları azalma, her iki grubun tek başına oluşturduğu azalmaya oranla daha fazladır. Karma hiperlipidemilerde fibratların safra asidi bağlayan reçinelerle birlikte kullanımı güvenlidir. Ancak gastrointestinal şikayetler hastanın uyumunu azaltabilir. Fibratların statinler ile birlikte kullanımı miyopati ve rabdomiyoliz riskini artırabileceğinden hastalar bu yönde dikkatli izlenmelidir. Özellikle de gemfibrozil ile kombine kullanımları miyopati riskini oldukça çok artırarak ilacın kullanımının kesilmesine sebep olabilir. Statin, reçine ve niasinin üçlü kullanımında DDL düzeylerini önemli düzeyde düşürmede etkilidir (1, 55, 58).

Kombine ilaç tedavisinin etkisini inceleyen bir klinik çalışmada, heterozigot ailesel hiperkolesterolemi hastalarında 0.2 mg günlük dozda 4 hafta süreyle serivastatinin tek kullanımının, total kolesterol düzeylerinde %18-22, DDL düzeylerinde %25 azalma oluştururken serivastatinin, kolestipol veya probukol ile birlikte kullanımında ise total kolesterol düzeylerinde %32-34, DDL düzeylerinde ise %34-44 bir azalma oluşturduğu gösterilmiştir (1, 55, 58).

Tablo 2: HMG- KoA redüktaz inhibitörü olan statinlerin genel özellikleri.

Özellik	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin
Maks.Doza (mg/gün)	80	40	80	40	80
Plazma DDL Düzeyinde Azalma (%)	40	34	47	24	60
Maks. Serum TG Düzeyinde Azalma (%)	16	24	18	10	29
Maks. Serum YDL Düzeyinde Artış (%)	8.6	12	12	8	6
Absorbsiyon (%)	30	35	60-85	>90	BD
Biyoyararlanım (%)	<5	18	<5	10-35	12
Plazma yarı ömrü (Saat)	2	1-2	1-2	1-2	14
Renal eliminasyon (%)	30	60	13	6	<2
(%) Metabolizasyon	CYP3A4	Sülfat Konjugatı	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4

CYP: Sitokrom P450, T.G: Trigliserid, BD: Belirli Değil.

Tablo 3: Statinlerle yapılan bazı klinik çalışmaların özet sonuçları

Klinik Çalışma	Tedavi Öncesi DDL Düzeyi (mg/ dl)	Statin (mg)	DDL % Azalma	Tedavi Sonrası DDL Düzeyi (mg/dl)	YDL % Artış	KKH Riskinde % Azalma	Total Mortalite Riskinde % Azalma
4S	188	Simvastatin 20-40 mg	35	122	8	34	30
CARE	139	Pravastatin 40 mg	25	98	5	24	23
LIPID	150	Pravastatin 40 mg	25	113	5	24	23
WOSCOPS	192	Pravastatin 40mg	26	144	5	31	22
AFCAPS/ TexCAPS	150	Lovastatin 20-40 mg	25	112	6	36	Fark bulunmadı.

4 S: Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994 ve 1998.
 CARE: The Cholesterol and Recurrent Events, 1998.
 WOSCOPS: The West Scotland Coronary Prevention Study, 1998.
 LIPID: Long Term Intervention with Pravastatin Ischemic Disease, 1998.
 AFCAPS/TexCAPS: The Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study, 1998.

III. MATERYAL VE METOD

III. 1. DENEY HAYVANLARININ BAKIM KOŞULLARI VE ÖZELLİKLERİ

Deneylerde 200-250 gram ağırlığında erkek Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Standart pellet sıçan yemiyle beslenen hayvanlarda içme suyu olarak çeşme suyu kullanılmıştır. Hayvanların bulunduğu ortamda düzenli olarak 12 saat ışık ve 12 saat karanlık siklusu sağlanmıştır. Deneylerde kullanılan sıçanlar, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Üretim Merkezinden ve Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimlerden temin edilmiştir.

III. 2. ARAÇLAR VE GEREÇLER

Poligraf (Powerlab-ADInstruments)

“Gerim ileticisi” izometrik transdüser (WPI Fort 10)

Jaketli tip (Çift cidarlı) izole organ banyoları (10 ml’lik)

Termostatlı sirkülasyonlu su banyosu (Julabo)

Vorteks (Velp Scientifica)

Mikropipet 1-10, 5-50, 50-100, 100-1000 μ l (Genex β)

% 5 CO₂ + % 95 O₂ içeren gaz karışım tüpü

Cerrahi malzemeler (çeşitli büyüklükte makaslar ve pensler)

III. 3. KULLANILAN KİMYASAL MALZEMELER VE HAZIRLANIŞLARI

Atorvastatin Kalsiyum: (Adilna-Sanovel İlaç Firmasının hediyesi)

Dimetil sülfoksid'de (DMSO) çözülüp, 10^{-7} - 10^{-4} M konsantrasyonlarda kullanıldı.

Noradrenalin (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak 0,001N HCl'de hazırlandı. Stok çözeltisinin hazırlanması esnasında maddenin stabilizasyonunu sağlamak amacıyla 1 mg/ml oranında askorbik asit ilave edildi. Stok ve dilüsyonlar ışıktan korundu.

Potasyum Klorür (Merck):

Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Endotelin-1 (Peninsula Lab.):

Stok çözeltisi 10^{-7} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Asetilkolin HCl (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak 0.001N HCl'de hazırlandı.

DL-Mevalonik Asit Lakton (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-2} M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Deney sırasında kullanılan çözeltiler derin dondurucuda saklanan stoklardan her gün taze olarak hazırlanıp Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinde dilüe edilerek hazırlanmıştır. Deneyde kullanılan Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinin mM cinsinden içeriği şu şekildedir; NaCl; 118, KCl; 4.7 NaHCO₃ ; 25, MgSO₄.7H₂O; 1.1, CaCl₂ ; 2.5, KH₂PO₄ ; 1.2, Glukoz; 10, Disodyum EDTA; 0.026. Çözücü olarak kullanılan DMSO'nun banyodaki konsantrasyonu % 0.1'den az olup ve damar düz kas tonüsü üzerinde direkt etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

III.4. DOKULARIN HAZIRLANIŞI

Sıçanlar giyotinle öldürüldükten sonra torasik aortaları hızla ve özenle izole edilerek Krebs solüsyonu içeren petri kutusuna konulmuştur. İzole aortanın çevre dokuları endotel ve düz kas tabakasına zarar vermeden dikkatlice temizlendikten sonra 3-4 mm'lik halkalar halinde L-şeklindeki paslanmaz çelik tutuculara geçirilerek, 37 °C'deki ve %5 CO₂ + %95 O₂ ile havalandırılan izole organ banyosuna takılmıştır. Tutucuların bir ucu organ banyosu içerisinde bulunan platin tutucuya ve diğer ucu ise mikrometrik manipulatöre bağlı bulunan izometrik transdusere takılarak bilgisayar kontrollü poligraf sistemine bağlanmıştır. Daha sonra dokular optimum olduğu belirlenen 1g'lık ön gerim altında 1.5 saat süreyle dengelenmeye bırakılmıştır. Dengelenme süresince banyoların çözeltileri her 15 dakikada bir değiştirilmiştir. Bu sürenin sonunda preparatlar KCl (40 mM) ile 20'şer dakika arayla iki defa kastırılarak standardize edilmiştir. 1 gramın altında kasılan dokular deney dışı bırakılmıştır. Her doku örneğinden 4 preparat hazırlanmıştır.

III.5. DENEY PROTOKOLÜ

Dengelenme süreleri sonunda deneye alınan dokuların öncelikle endotel fonksiyonları test edilmiştir. Bu amaçla dokular, nonselektif bir α -agonist olan noradrenalin (NA) ile submaksimal olarak kastırılmış ve kasılma cevabı platoya ulaştıktan sonra endotel bağımlı gevşetici bir ajan olan asetilkolin (Ach) 10⁻⁶ M konsantrasyonda uygulanmıştır. Prekontraksiyonda kullanılan NA konsantrasyonu 10⁻⁶ M 'dır. Bu konsantrasyonda NA, submaksimal (\cong % 70) olarak 1.68±0.09 gram (n=42) düzeyinde kasılma oluşturmuştur. Dokuların endotel fonksiyonu asetilkolinin oluşturduğu maksimum gevşetici etki üzerinden değerlendirilmiştir.

Dokuların endotel fonksiyonu test edildikten sonra deney protokolüne geçilmiştir. Aorta preparatlarında noradrenalin (NA), endotelin-1 (ET-1) ve potasyum klorür (KCl) gibi spazmojen ajanların konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkileri elde edilmiştir. Dokular 10 dakikalık aralarla yıkanmak suretiyle, 40 dakika boyunca dinlenmeye bırakıldıktan sonra, atorvastatinin çeşitli konsantrasyonları (10^{-7} - 10^{-4} M) ile 30 dakika süreyle inkübe edilmiş ve atorvastatin varlığında bu spazmojen ajanların kastırıcı etkisi tekrar incelenmiştir. Her deney için bir kontrol doku seçilmiş ve atorvastatin inkübe edilmemiş olan bu dokuda çözücü olan DMSO varlığında spazmojen ajanların tekrarlanan uygulamaları arasında bir fark olup olmadığı incelenmiştir. Endotelin-1'in bir dokuda ard arda 2 kez uygulanmasının benzer kasılma cevabını vermemesi nedeniyle aortanın hazırlanan halkalarından biri kontrol olarak seçilmiş, diğerlerine ise atorvastatin inkübe edilerek endotelin-1 cevabı çalışılmıştır. Bu nedenle aortanın KCl (40 mM) ve NA'e (10^{-6} M) benzer kasılma (gram) cevabını veren parçalarının seçilmesine dikkat edilmiştir.

Atorvastatinin çeşitli spazmojen ajanların varlığında izole sıçan aortasının reaktivitesi üzerine olan etkisinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak yürütülen deneylerde, atorvastatinin etkisi kolesterolün prekürsör maddelerinden olan DL-mevalonik asit lakton (Mevalonat, 10^{-2} M) varlığında incelenmiştir. Mevalonat atorvastatin uygulanmasından 45 dakika önce banyo ortamına ilave edilmiştir.

III.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

NA, ET-1 ve K^{+} 'in kastırıcı etkisi " K^{+} " ya göre % kasılma" ve "gram kasılma" üzerinden değerlendirilmiştir. "% kasılma" değerlerinin hesaplanmasında, 40 mM K^{+} 'nin o dokuda oluşturduğu kasılma cevabı "%100" olarak alınmış ve kasılma cevaplarının yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır. "Gram kasılma" değerlerinin belirlenmesi için ise sistem 1 g ağırlığa göre kalibre edilmiş ve kasılma yanıtları gram

cinsinden ölçülmüştür. Maksimum gram kasılma cevabı “%100” olarak alınmış ve kasılma cevaplarının yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır.

Spazmojen ajanların kontrol grubu ve atorvastatinle inkübe edilmiş dokulardaki doz-cevap eğrilerinde her doza karşılık gelen “gram kasılma” ve “K⁺”ya göre % kasılma” değerleri tekrarlanan uygulamalarda birbirleriyle kıyaslanmış ve atorvastatinin izole damar düz kasının bu spazmojen ajanlara karşı reaktivitesi üzerinde inhibitör etkisinin olup olmadığı incelenmiştir.

Kasılma yönünde etki gösteren maddelerin “EC₅₀” (maksimum kasılmanın %50’sini oluşturan agonist konsantrasyonu) değerleri probit regresyon analizi ile her konsantrasyon cevap eğrisi için tek tek hesaplanıp, ortalamaları alınmış ve “- log M” olarak ifade edilmiştir. Uygulanan kastırıcı ajanın oluşturduğu maksimum kasılma cevabı “E_{maks}” olarak ifade edilmiştir.

Deneylerdeki “n” sayısı izole sıçan aortası sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar “ortalama ± st. hata” şeklinde verilmiştir. Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student’s t-testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi ve 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

IV. BULGULAR

IV.1. KASTIRICI AJANLARIN ETKİSİ

Kümülatif olarak uygulanan noradrenalin (NA, 10^{-8} - 10^{-4} M), endotelin-1 (ET-1, 10^{-10} - 10^{-7} M) ve potasyum klorür (K^{+} , 10-100 mM) izole sıçan aorta halkalarında konsantrasyon bağımlı kasılmalara neden olmuştur. NA'nın, ET-1'in ve K^{+} 'nin oluşturduğu maksimum kasılma düzeyleri ve EC_{50} değerleri Tablo 4' te verilmiştir.

IV.2. ASETİLKOLİNİN ETKİSİ

Endotel bağımlı gevşeme oluşturan asetilkolin (Ach, 10^{-8} - 10^{-4} M) izole sıçan aorta halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur .Asetilkolinin oluşturduğu maksimum gevşetici etki % 78.34 ± 2.30 ' dir (n=42).

IV. 3. ATORVASTATİN İNKÜBASYONUNUN NA KONSANTRASYON-CEVAP EĞRİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

NA ile konsantrasyon bağımlı olarak kastırılan sıçan aorta halkaları istirahat gerimine döndükten sonra atorvastatin değişen konsantrasyonları ile (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M) 30 dak. süreyle inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda ve atorvastatin varlığında dokular tekrar NA ile konsantrasyon bağımlı olarak kastırılmışlardır. Öte yandan , bu deneylerle paralel olarak sıçan aorta halkalarının bir parçasında NA konsantrasyon cevap eğrisi tekrarlanmış ve NA'nin kastırıcı etkisinin atorvastatin

çözücüsüne (DMSO) ya da zamana bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (Şekil 1).

Atorvastatinin 10^{-7} M konsantrasyonu ile inkübasyonu NA konsantrasyon cevap eğrisi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Şekil 2). Atorvastatinin 10^{-6} M konsantrasyonu ile inkübasyonu ise NA'nin konsantrasyon bağımlı kasılmalarının maksimumunu değiştirmezken, NA'in düşük konsantrasyonlarındaki kasılma cevaplarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır (Şekil 3). Buna karşın, 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda inkübe edilen atorvastatin NA'nin konsantrasyon-cevap eğrisini hem sağa kaydırmış hem de maksimum kasılma cevaplarını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaltmıştır. (Şekil 4-5, Tablo 5). Öte yandan atorvastatin uygulanan tüm konsantrasyonlarında NA'nin EC_{50} değerini kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırmıştır.

IV.5. ATORVASTATİN İNKÜBASYONUNUN ET-1 KONSANTRASYON-CEVAP EĞRİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Sıçan aorta halkalarının atorvastatinin 10^{-6} M konsantrasyonu ile inkübasyonu, endotelin-1'in konsantrasyon bağımlı kasıtırıcı etkisini kısmen azaltmış, ancak bu azalma anlamlı düzeyde farklı bulunmamıştır (Şekil 7). Buna karşın atorvastatinin 10^{-5} M ve 10^{-4} M konsantrasyonları ile inkübasyonu ET-1'in konsantrasyon bağımlı kasılmalarını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe etmiştir (Şekil 8,9). ET-1'in EC_{50} ise değerleri atorvastatin uygulanan dokularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmıştır (Tablo 6).

IV.6. ATORVASTATİN İNKÜBASYONUNUN K^+ KONSANTRASYON-CEVAP EĞRİSİ ÜZERİNE ETKİSİ

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını açarak kasılmaya neden olan K^+ , izole sıçan aorta halkalarına konsantrasyon bağımlı olarak ilave edilmiştir (10 mM-100 mM). Dokular istirahat gerimine döndükten sonra 30 dak süreyle atorvastatinin 10^{-6} - 10^{-4} M konsantrasyonları ile inkübe edilmiştir . Bu sürenin sonunda dokular tekrar K^+ ile konsantrasyon bağımlı olarak kastırılarak atorvastatinin etkisi incelenmiştir. Bu deneylerle paralel olarak sıçan aorta halkalarının bir parçasında konsantrasyon K^+ cevap eğrisi tekrarlanmış ve K^+ 'nın kastırıcı etkisinin atorvastatin çözücüsüne (DMSO) ya da zamana bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlenmiştir (Şekil 11). Atorvastatin inkübasyonunun K^+ kasılmaları üzerinde konsantrasyon bağımlı inhibisyon yaptığı gözlenmiştir (Şekil 12,13,14, Tablo7).

IV.7. MEVALONAT İNKÜBASYONUNUN ETKİSİ

İzole sıçan aorta halkalarında kolesterol prekürsörü olan mevalonat (10^{-2} M, 45 dak.) ile inkübasyonu, atorvastatin (10^{-4} M, 30 dak.) uygulamasının NA ve ET-1'in konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkilerinde yapmış olduğu inhibisyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geri döndürmüştür. Buna karşın, mevalonat inkübasyonu K^+ 'nın konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkilerinde atorvastatin uygulamasının (10^{-4} M, 30 dak.), yapmış olduğu azalmayı geriye döndürememiştir (Şekil 16,17,18, Tablo 8).

IV.5. TABLOLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 4. Noradrenalin (NA) , Endotelin-1 (ET-1) ve Potasyum klorürün (K^+) izole sıçan aorta halkalarındaki maksimum kasılma (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri.

	E_{maks} (g)	EC_{50}	n
NA	2.10±0.09	7.05±0.08	29
ET-1	2.87±0.18*	8.73±0.11*	21
K^+	2.15±0.31	25.70±0.07	6

E_{maks} : g cinsinden maksimum kasılma değerlerini göstermektedir.

EC_{50} :NA ve ET-1 için $-\log M$ olarak, K^+ için mM olarak ifade edilmiştir.

n: Deney sayısını göstermektedir.

* $p < 0.05$ NA ve K^+ 'nin oluşturduğu maksimum kasılma ve EC_{50} değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 5. İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin çeşitli konsantrasyonları ile inkübasyonunun noradrenalinin (NA) maksimum kastırıcı etkisi (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri üzerine etkisi.

Noradrenalin

	E_{maks} (g)	EC_{50}	n
Kontrol	2.00±0.26	7.51±0.15	6
+Atorvastatin 10^{-7} M	1.93±0.16	7.35±0.19*	
Kontrol	2.15±0.30	6.99±0.21	8
+Atorvastatin 10^{-6} M	1.95±0.23	6.71±0.17**	
Kontrol	1.45±0.18	6.93±0.12	8
+Atorvastatin 10^{-5} M	1.27±0.21*	6.57±0.14**	
Kontrol	1.47±0.10	7.17±0.07	15
+Atorvastatin 10^{-4} M	0.84±0.08***	6.31±0.09***	

E_{maks} : NA' in maksimum kastırıcı etkisini göstermektedir.

EC_{50} : $-\log M$ olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta halka sayısı

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ve *** $p < 0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 6. İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin çeşitli konsantrasyonları ile inkübasyonunun endotelin-1'in (ET-1) maksimum kastırıcı etkisi (Emaks) ve EC₅₀ değerleri üzerine etkisi.

Endotelin-1			
	E_{maks} (g)	EC₅₀	n
Kontrol	2.74±0.30	8.41±0.07	6
+Atorvastatin 10⁻⁶ M	2.44±0.30	8.17±0.11**	
Kontrol	2.51±0.16	8.61±0.07	7
+Atorvastatin 10⁻⁵ M	1.86±0.18*	8.42±0.09*	
Kontrol	2.47±0.15	8.73±0.11	12
+Atorvastatin 10⁻⁴ M	0.89±0.59***	8.54±0.12**	

E_{maks}: ET-1' in maksimum kastırıcı etkisini göstermektedir.

EC₅₀: -log M olarak ifade edilmiştir.

n: Deney sayısını göstermektedir.

*p<0.05, ** p<0.01 ve *** p<0.001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 7. İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin çeşitli konsantrasyonları ile inkübasyonunun potasyumklorürün (K⁺) maksimum kastırıcı etkisi (Emaks) ve EC₅₀ değerleri üzerine etkisi.

Potasyum klorür			
	E_{maks} (g)	EC₅₀	n
Kontrol	1.86±0.40	22.91±0.03	4
+Atorvastatin 10⁻⁶ M	1.63±0.36*	22.91±0.05	
Kontrol	1.40±0.19	22.91±0.04	4
+Atorvastatin 10⁻⁵ M	0.93±0.12*	23.51±0.07	
Kontrol	1.89±0.27	25.70±0.07	4
+Atorvastatin 10⁻⁴ M	1.08±0.17**	25.70±0.05	

E_{maks}: K⁺ in maksimum kastırıcı etkisini göstermektedir.

EC₅₀: mM olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta halka sayısı

* p<0.05 ve ** p<0.01 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

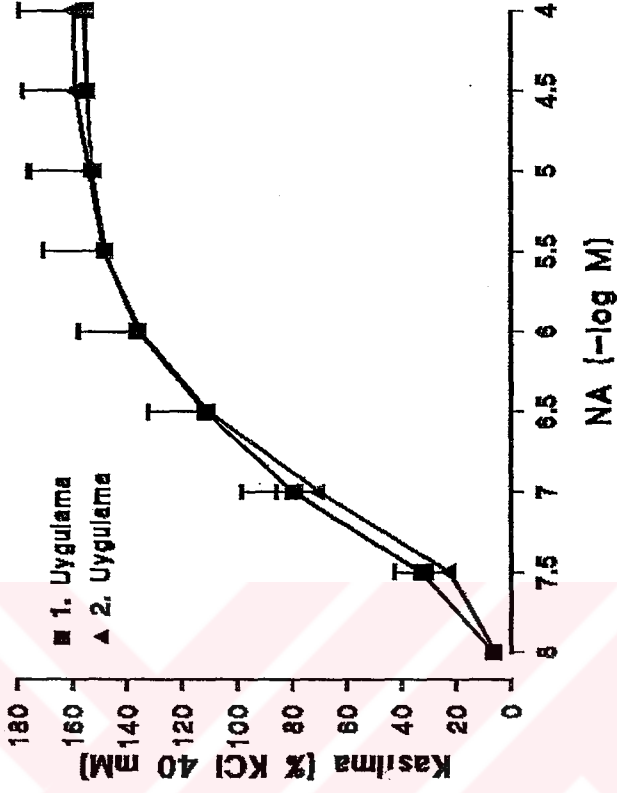
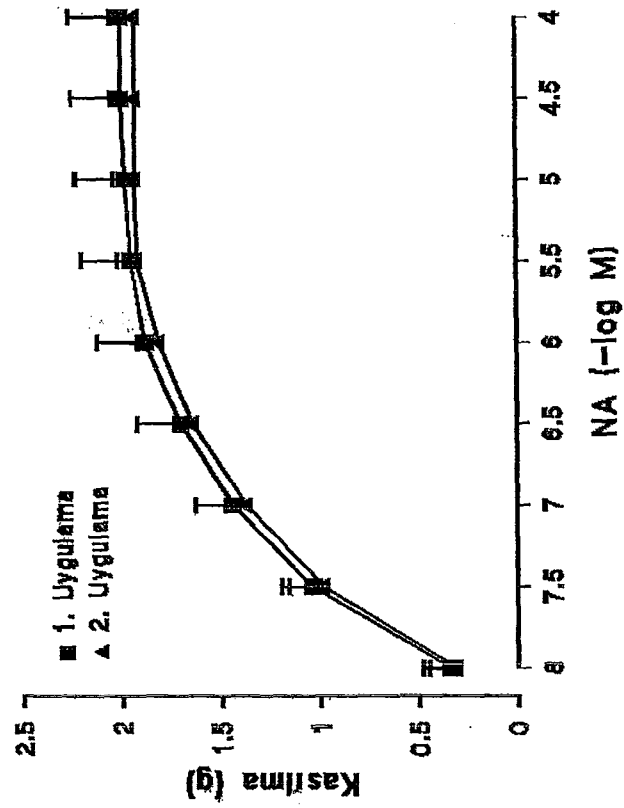
Tablo 8. İzole sıçan aorta halkalarında kolesterol prekürsörü olan mevalonat varlığında atorvastatinin noradrenalin (NA) , endotelin-1 (ET-1) ve potasyum klorürün (K^+) maksimum kasılma (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri üzerine etkisi.

	E_{maks} (g)	EC_{50}	n
NA			
Kontrol	2.00±0.17	7.44±0.08	8
+Atorvastatin 10^{-4} M	0.94±0.12***	6.31±0.09***	8
+ Mevalonat+ Ator. 10^{-4} M	1.99±0.16	6.75±0.16**	8
ET-1			
Kontrol	2.65±0.20	8.51±0.11	7
+Atorvastatin 10^{-4} M	0.75±0.18***	8.36±0.12**	7
+ Mevalonat+ Ator. 10^{-4} M	2.23±0.26	8.60±0.08	7
K^+			
Kontrol	1.89±0.27	26.25±0.05	5
+Atorvastatin 10^{-4} M	1.08±0.17**	25.15±0.07	5
+ Mevalonat+ Ator. 10^{-4} M	1.07±0.23**	25.17±0.06	5

EC_{50} : NA ve ET-1 için $-\log M$, K^+ için E_{maks} : g cinsinden maksimum kasılma değerlerini göstermektedir mM olarak ifade edilmiştir.

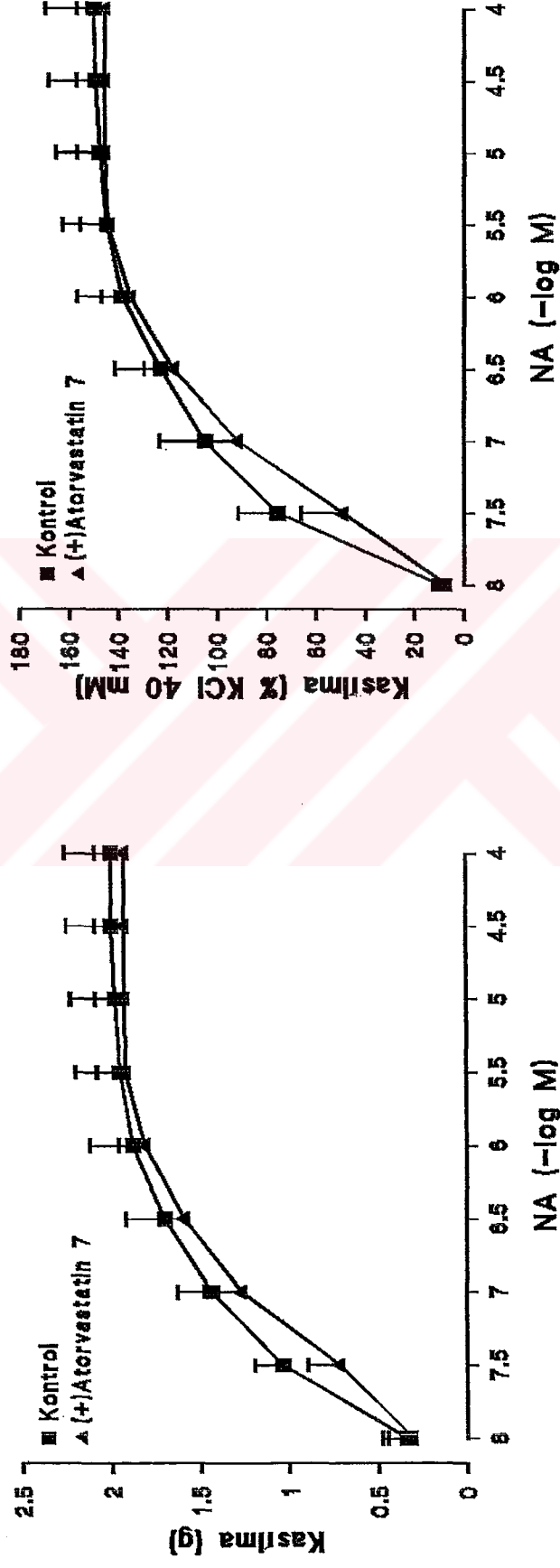
n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir.

* $p<0.05$, ** $p<0.01$ ve *** $p<0.001$ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir



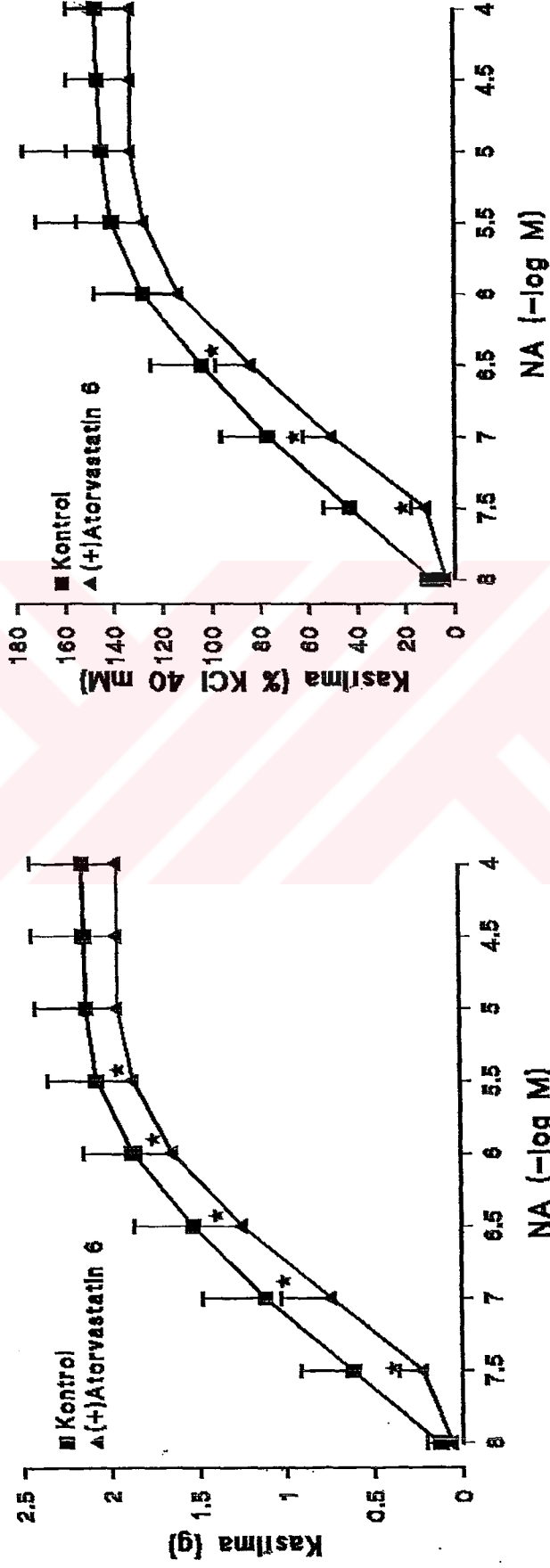
Şekil 1: İzole sıçan aorta halkalarında noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevap eğrisinin tekrarlanarak uygulanması. (n=29)

p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.



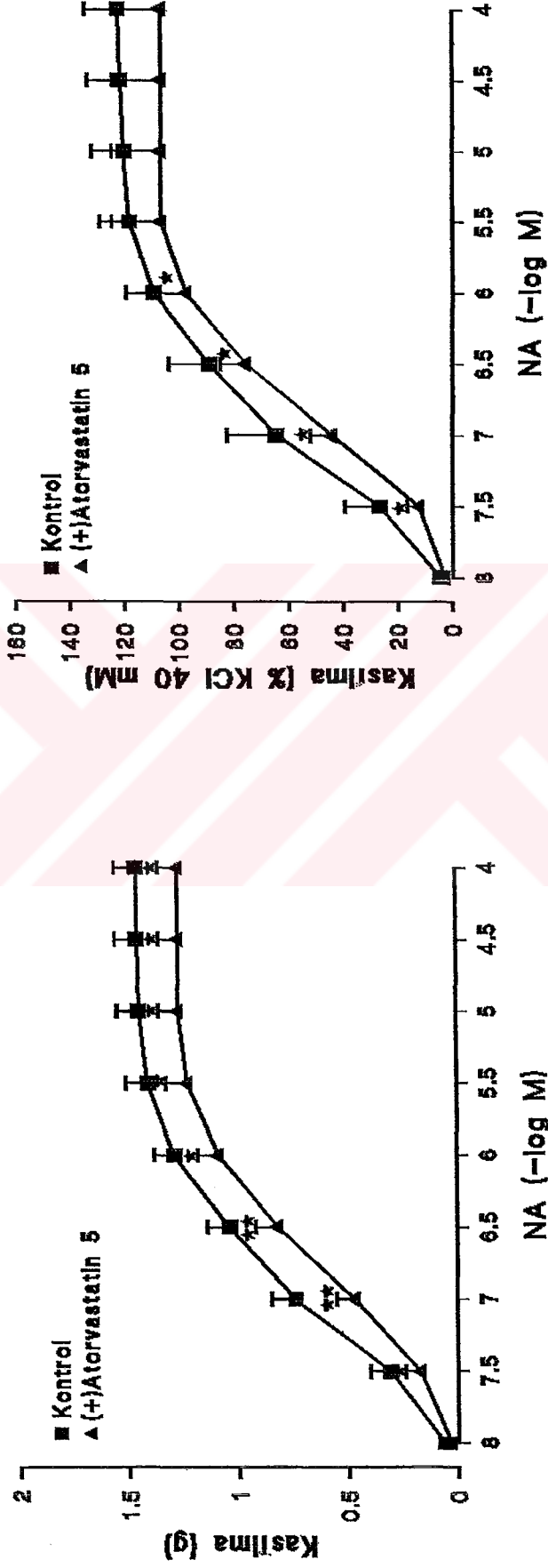
Şekil 2: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-7} M ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.



Şekil 3: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-6} M ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerindeki etkisi. (n= 8)

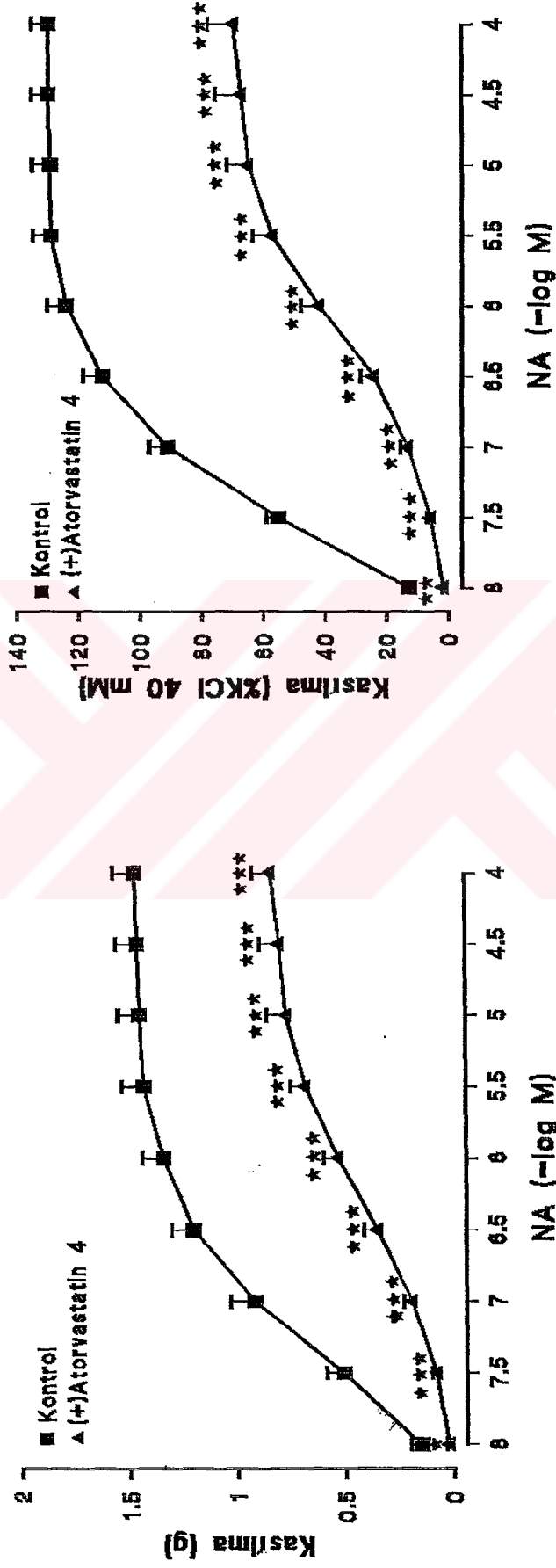
* p<0.05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 4: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-5} M ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 8)

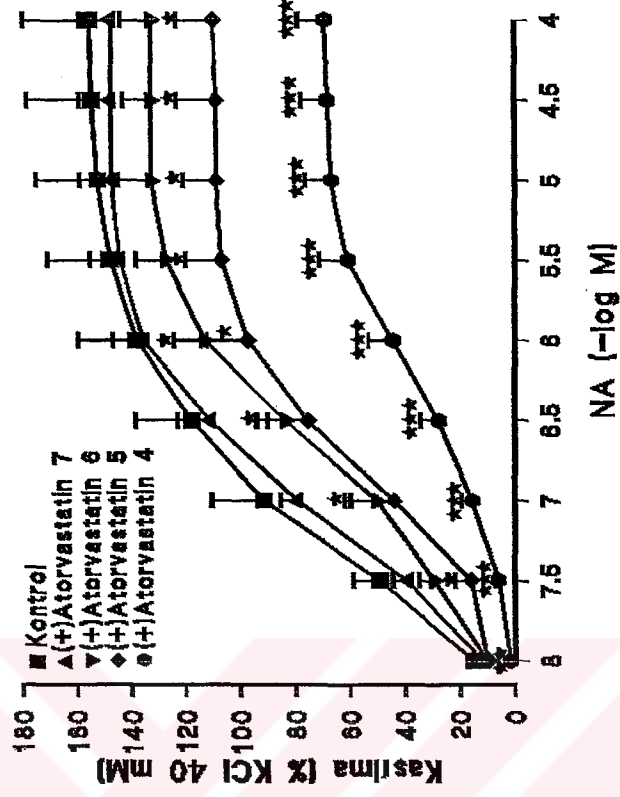
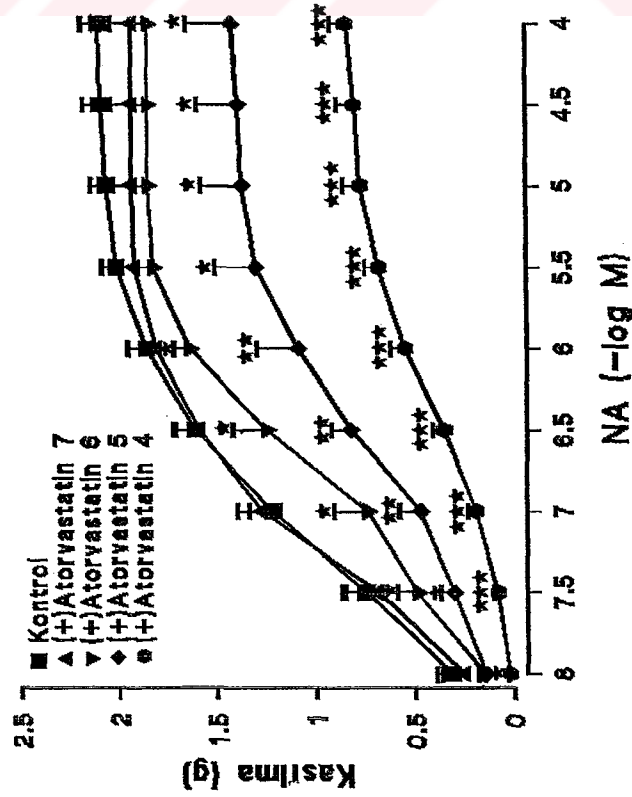
* p<0.05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

** p<0.01 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 5: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevabı eğrisi üzerine etkisi . (n= 8)

- * p<0.05 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- ** p<0.01 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- *** p<0.001 kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir

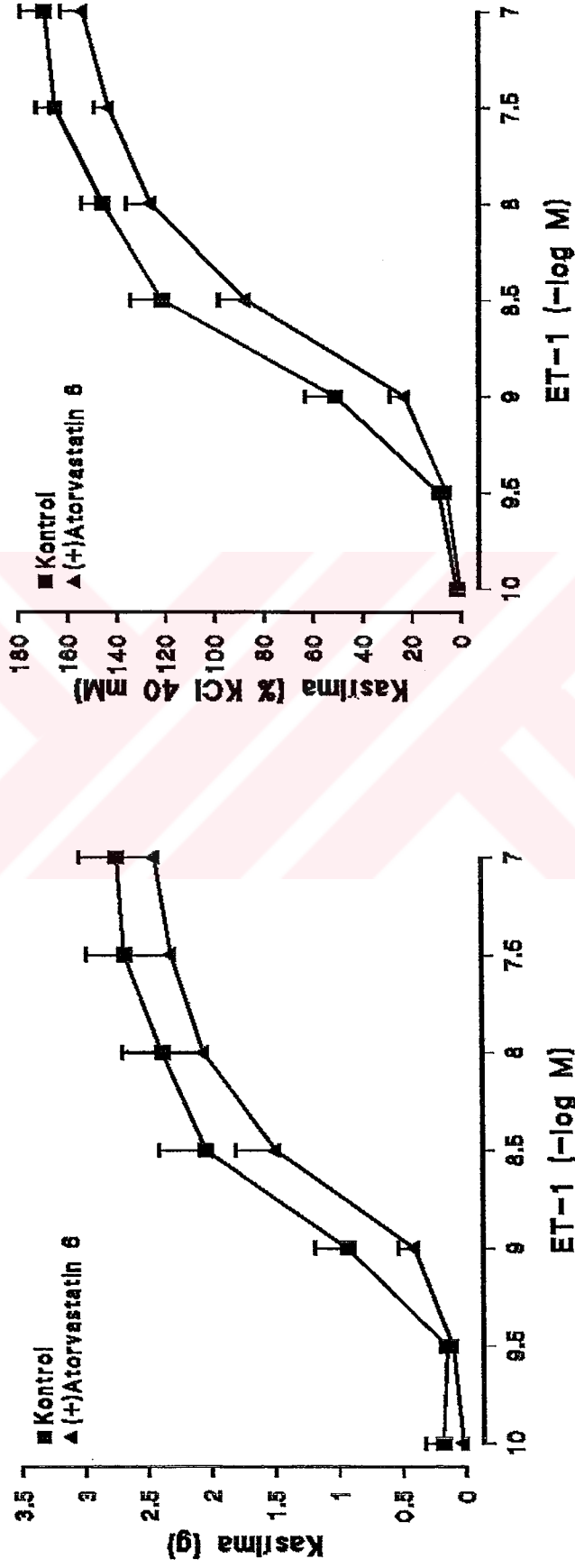


Şekil 6: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin artan konsantrasyonları (10^{-7} - 10^{-4} M) ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n=8)

* p<0.05 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

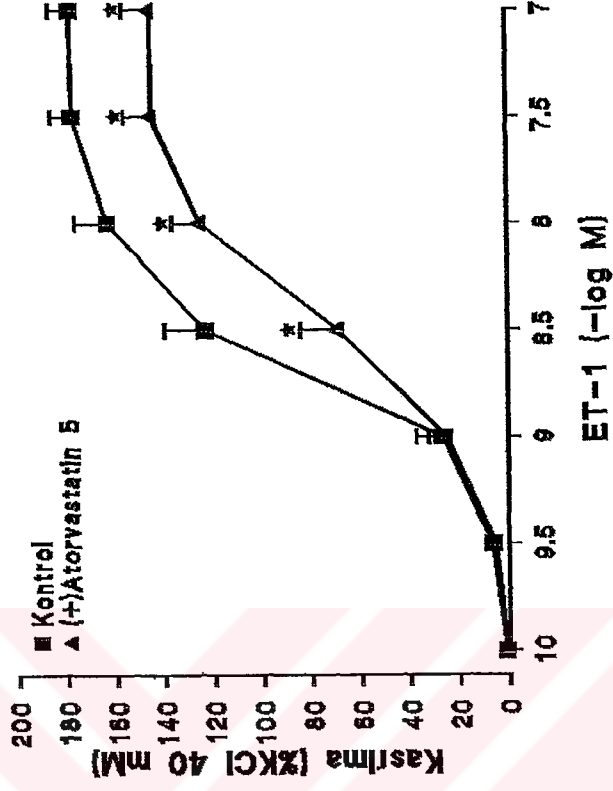
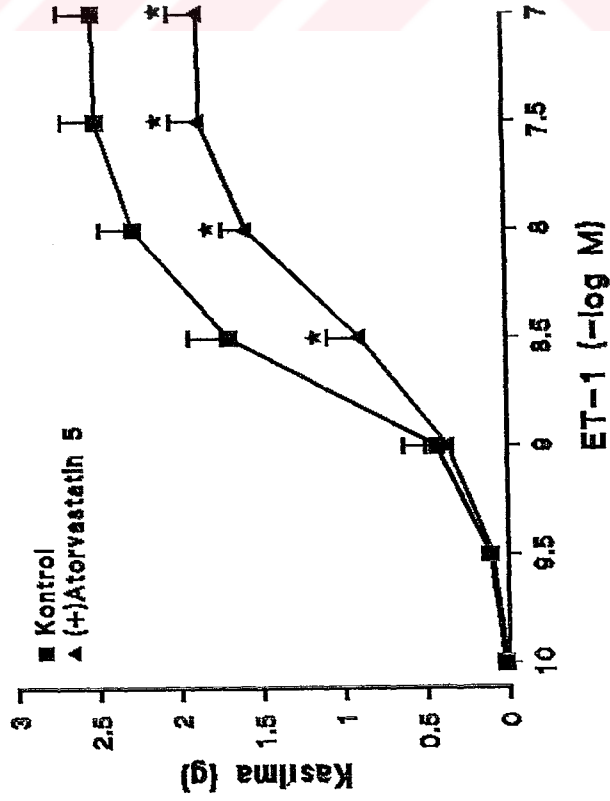
** p<0.01 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

*** p<0.001 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



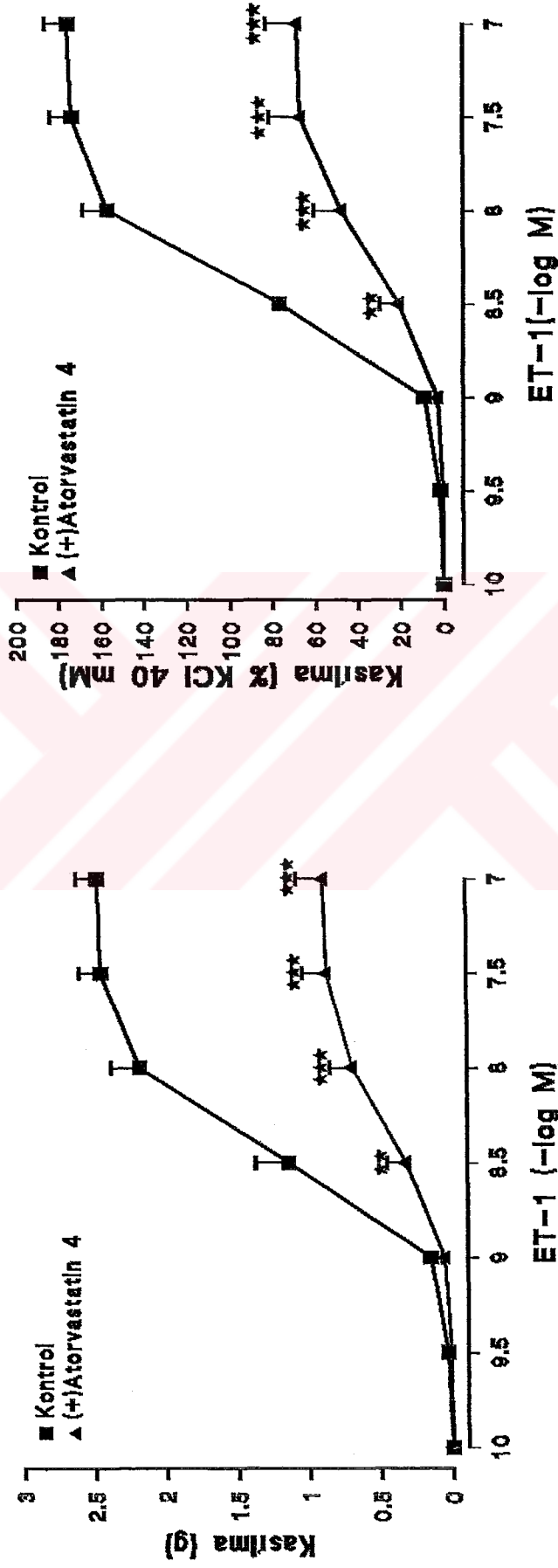
Şekil 7: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-6} M ile inkübasyonunun endotelin-1 (ET-1) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.



Şekil 8: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-5} M ile inkübasyonunun endotelin-1 (ET-1) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 7)

* $p < 0.05$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklığı göstermektedir.

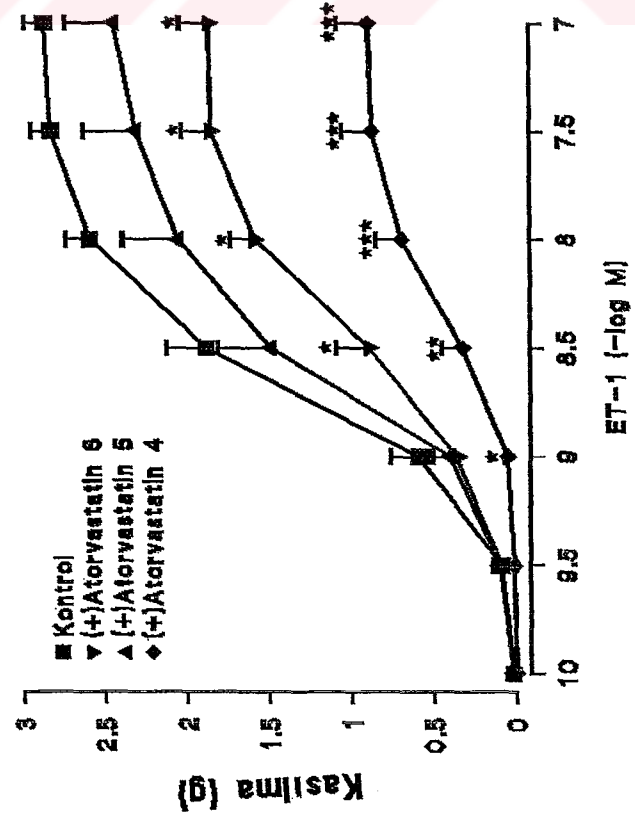
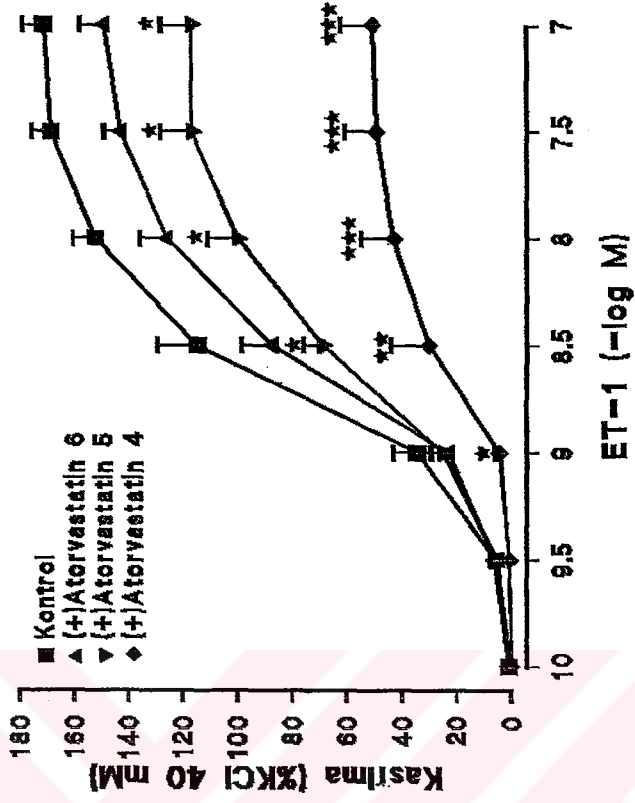


Şekil 9: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonunun endotelin-1 (ET-1) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 12)

* $p < 0.05$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

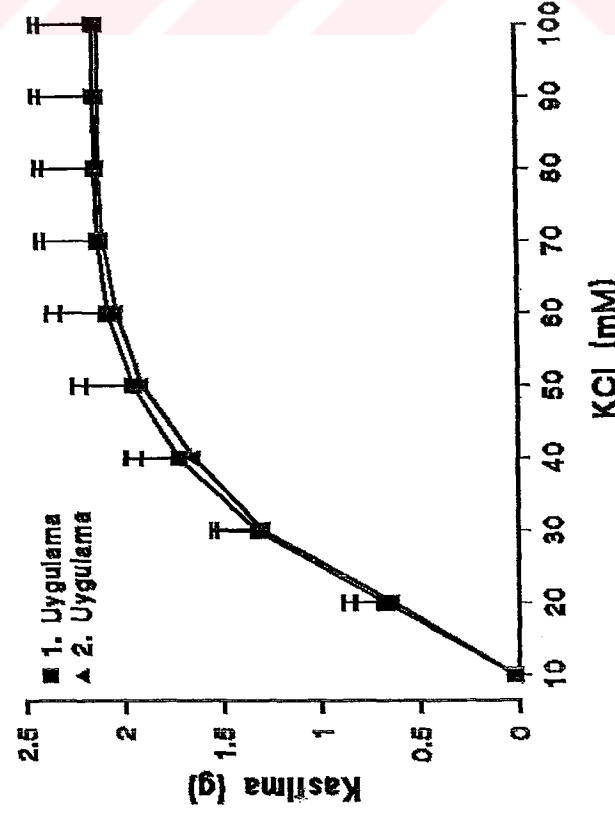
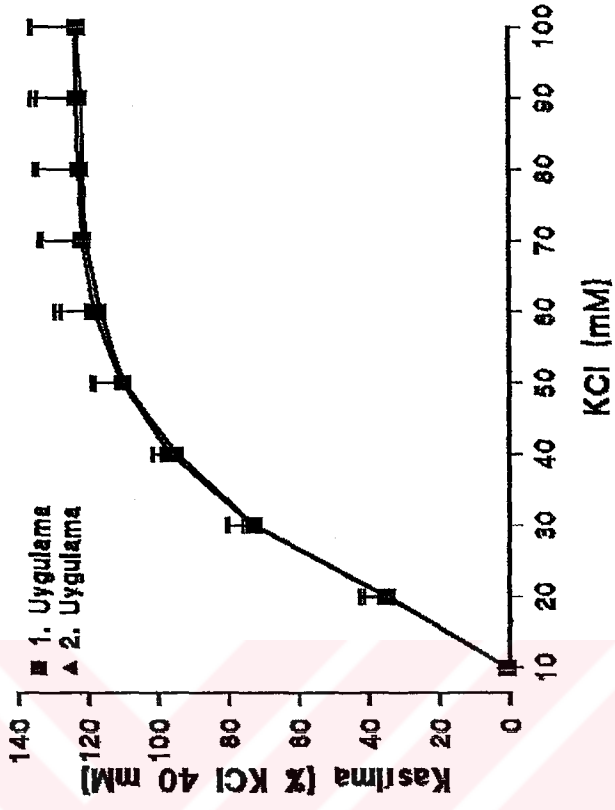
** $p < 0.01$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

*** $p < 0.001$ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



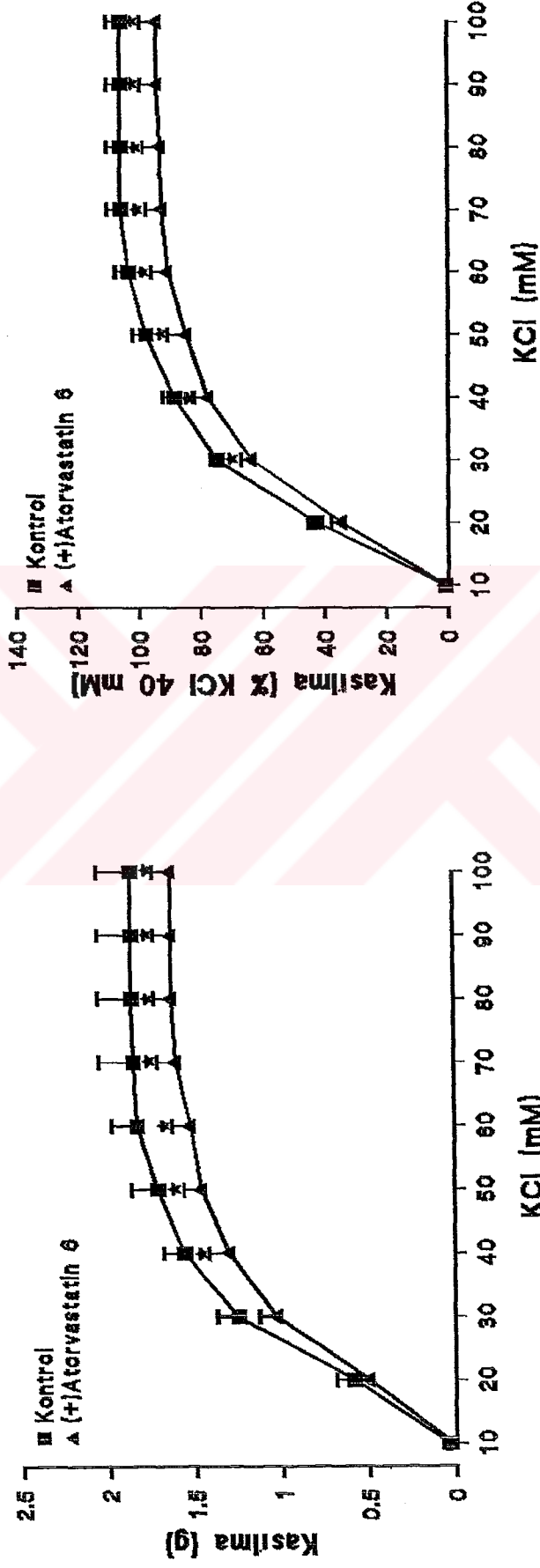
Şekil 10: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin artan konsantrasyonları (10^{-6} - 10^{-4} M) ile inkübasyonunun endotelin-1 (ET-1) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi.

- * $p < 0.05$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- ** $p < 0.01$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- *** $p < 0.001$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



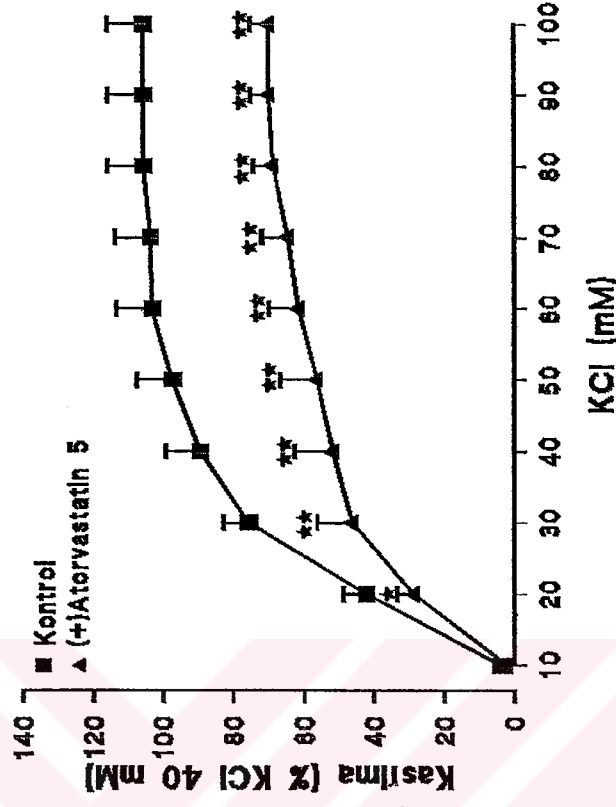
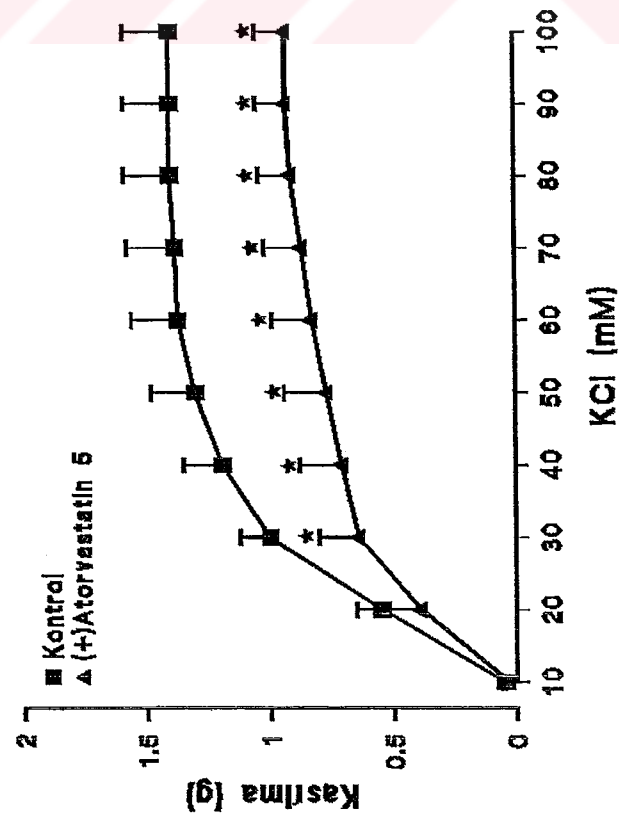
Şekil 11: İzole sıçan aorta halkalarında potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisinin tekrarlanarak uygulanması. (n=8)

p>0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi.



Şekil 12: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-6} M ile inkübasyonunun potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

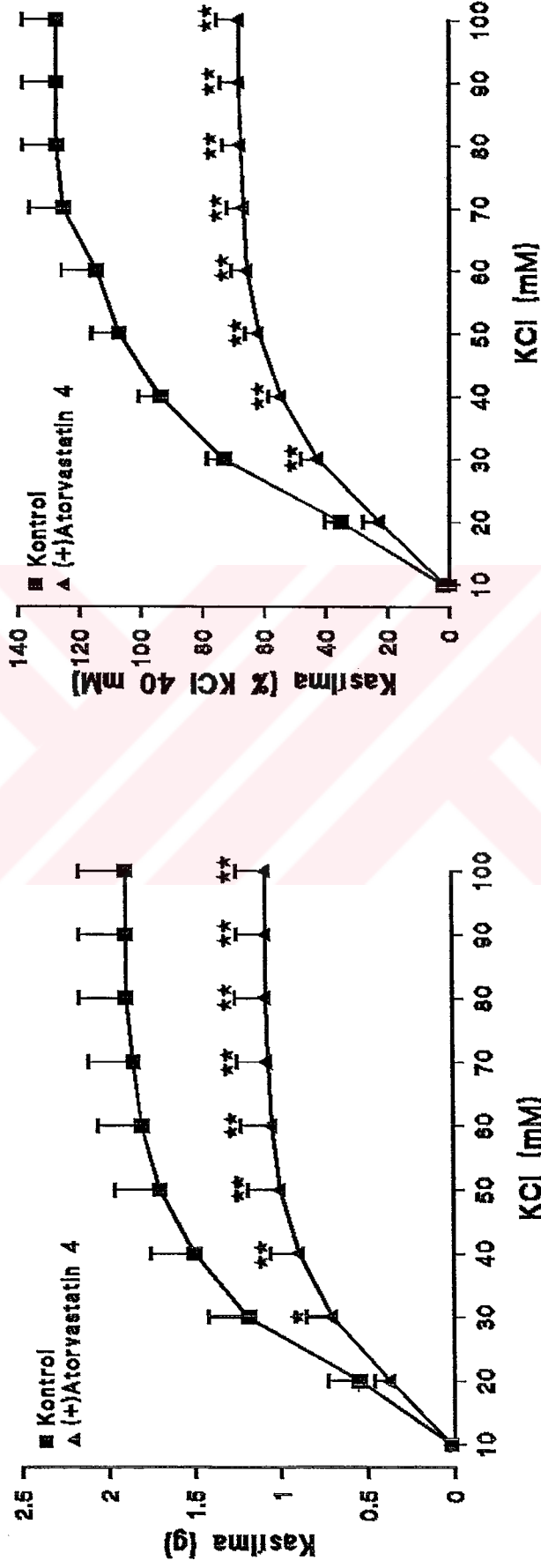
* $p < 0.05$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 13: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-5} M ile inkübasyonunun potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

* $p < 0,05$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

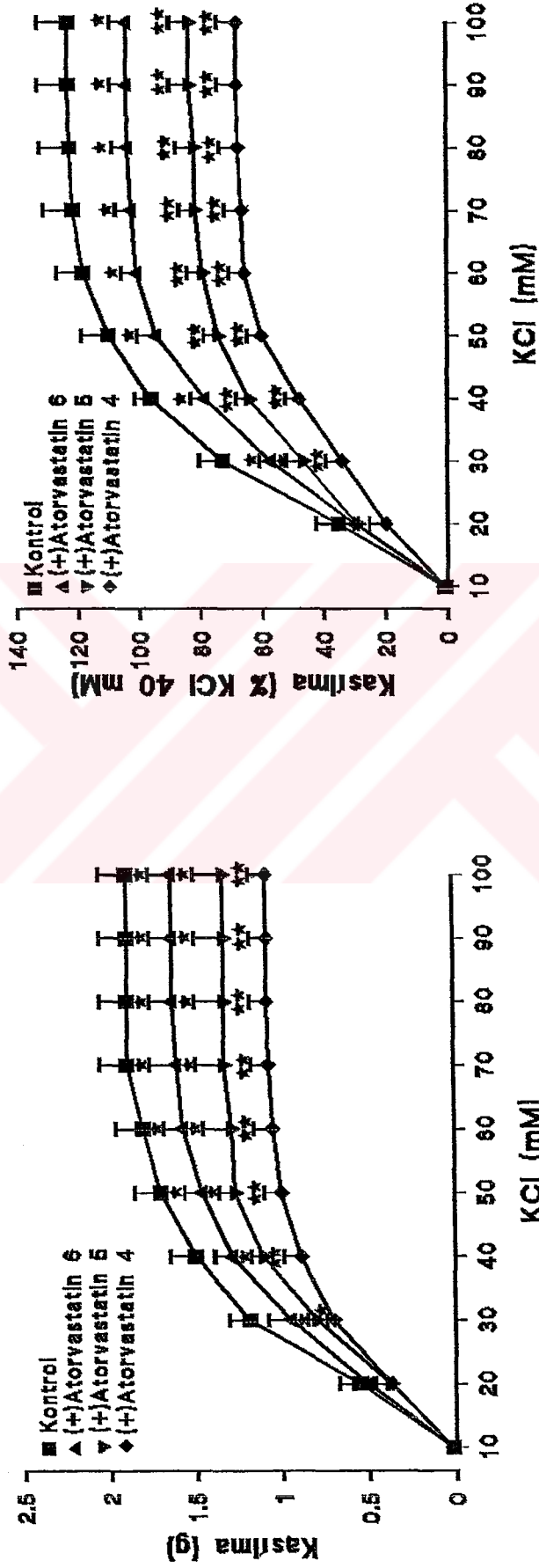
** $p < 0,01$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 14: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonun potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

* p<0.05 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

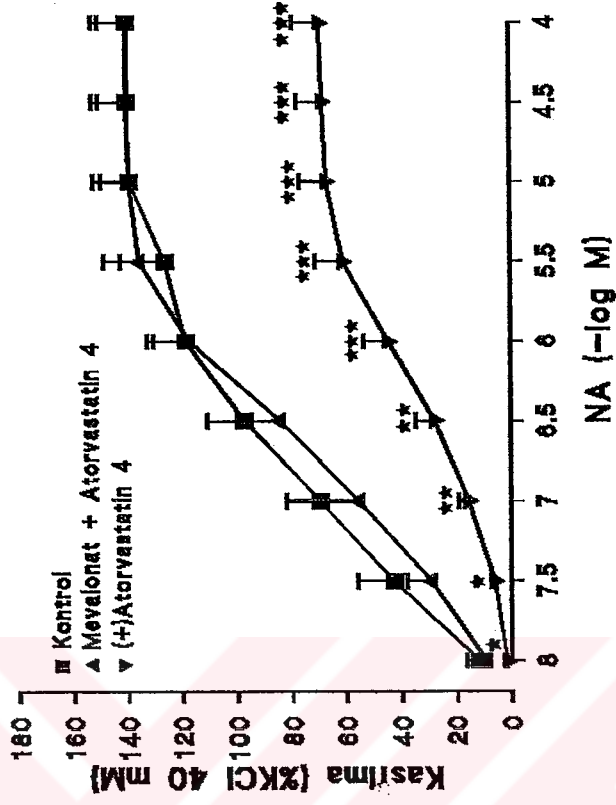
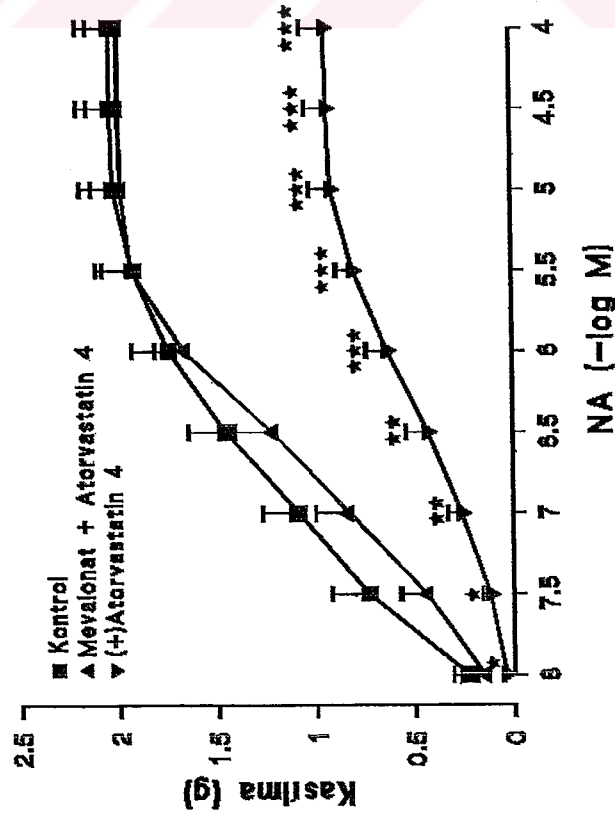
** p<0.01 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 15: İzole sıçan aorta halkalarının atorvastatinin artan konsantrasyonları ile (10^{-6} - 10^{-4} M) inkübasyonunun potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi.

* $p < 0.05$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

** $p < 0.01$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

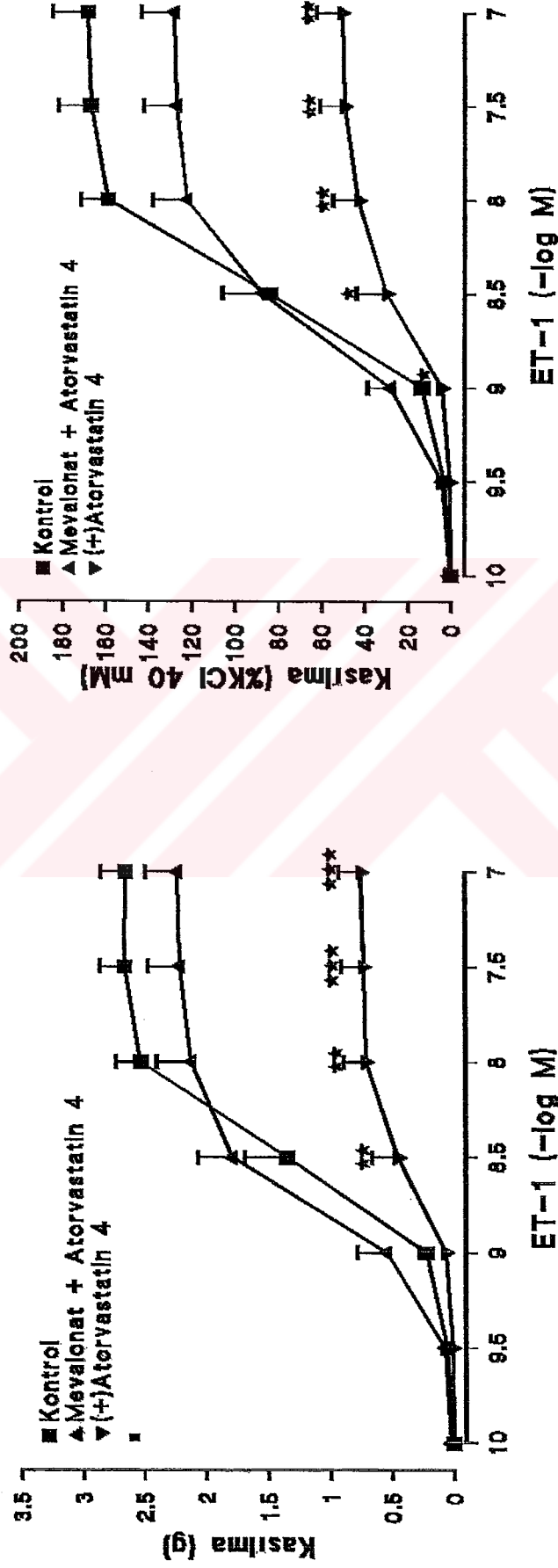


Şekil 16 : İzole sıçan aorta halkalarının mevalonat (10^{-2} M) varlığında atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonunun noradrenalin (NA) konsantrasyon cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 8)

* p<0.05 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

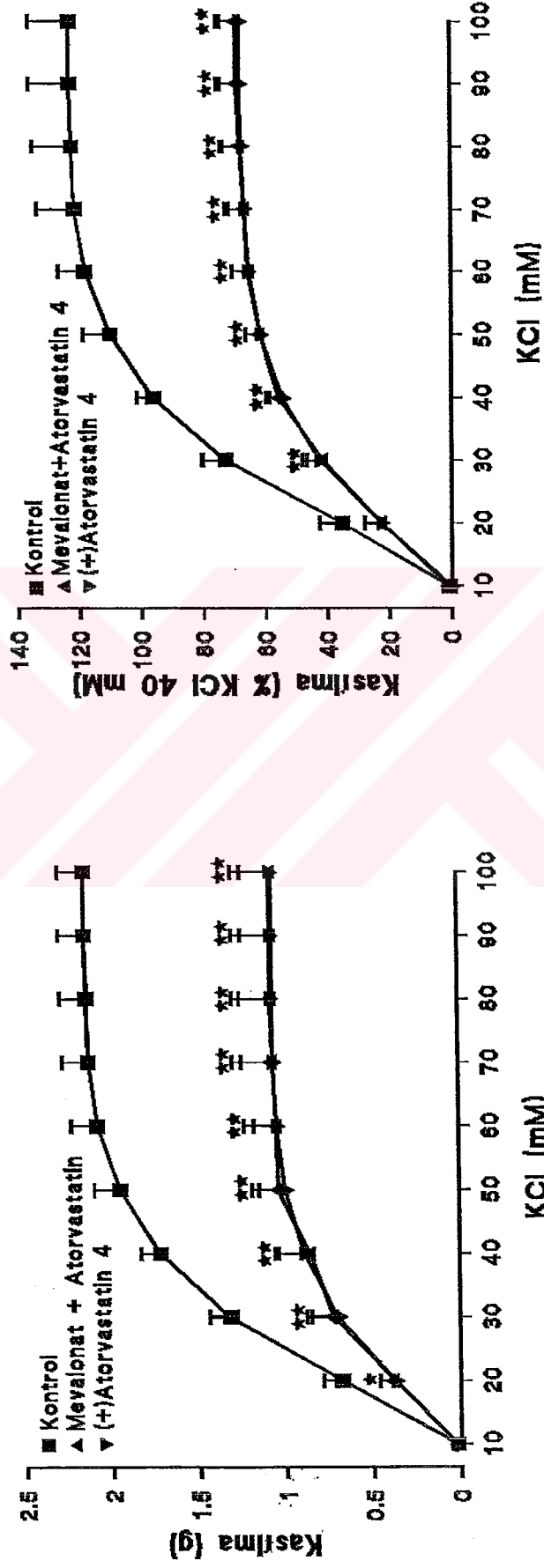
** p<0.01 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

*** p<0.001 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir



Şekil 17: İzole sıçan aorta halkalarının mevalonat (10^{-2} M) varlığında atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonun endotelin-1 (ET-1) konsantrasyon- cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 7)

- * p<0.05 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- ** p<0.01 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.
- *** p<0.001 kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 18: İzole sıçan aorta halkalarının mevalonat (10^{-2} M) varlığında atorvastatin 10^{-4} M ile inkübasyonunun potasyumklorür (K^+) konsantrasyon-cevap eğrisi üzerine etkisi. (n= 6)

* $p < 0.05$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

* $p < 0.01$ kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

V. TARTIŞMA

Etkilerini karaciğerde kolesterolce zengin lipoproteinlerin biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösteren statinler; kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. DDL düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olmaları nedeniyle statinler hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilirler. Atorvastatin statin grubu ilaçlar arasında yarı ömrü en uzun ve DDL düzeyini en etkin düşüren (% 60) sentetik bir türevidir (36, 69).

Hiperkolesterolemi KKH'nın primer nedenleri arasında yer almaktadır. Büyük sayıda hasta grupları üzerinde yapılan uzun süreli klinik çalışmalar, statin tedavisinin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra KKH'nın oluşma riskini ve buna bağlı mortalityi azalttığını göstermiştir (44, 72, 85, 86, 117). İlerleyen araştırmalarla birlikte, statinlerin bu özellikleri ile ilişkili olarak vasküler sistem üzerine etkileri olabileceği gündeme gelmiş ve gerek deneysel gerekse de klinik çalışmalar, statinlerin antiaterosklerotik, endotel fonksiyonunu iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (64). Başlangıçta statinlerin bu özellikleri plazma kolesterol düzeylerini düşürücü etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak gerek hiperkolesterolemik ve normokolesterolemik hastalarla, deneysel hayvan modelleriyle yapılan in vivo çalışmalar gerekse de hücre kültürleri üzerinde yapılan in vitro çalışmalar bu etkilerin statinlerin hipolipidemik etkilerinden bağımsız olduğunu ortaya koymuştur (97, 102, 114, 115).

Hiperkolesterolemi vasküler düz kasın vazoaaktif maddelere karşı reaktivitesini değiştirmektedir (41,90, 104)). Hiperkolesteroleminin statinlerle uzun süreli tedavisinin azalmış olan endotel fonksiyonunu geriye döndürürken vazokonstriktör maddelere karşı artmış olan düz kas reaktivitesini de düzelttiği ortaya konmuştur (31, 41). İzole damar preparatlarında yapılan yeni çalışmalar, statinlerin vasküler

sistemi akut olarak oluşan etkileyebileceğini göstermektedir. Örneğin sıçan aortasında lovastatin ve simvastatinin , sıçan mezenterik arterinde ise simvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca laboratuvarımızda yapılan benzer çalışmalarda, insan kaynaklı izole damarlarda (internal meme içi arteri ve safen ven) atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin ve ayrıca sıçan aortasında atorvastatin, pravastatin ve serivastatinin gevşetici etkilere neden olduğu ortaya konmuştur (107, 108, 110, 111). Statinlerin bu etkileri plazma kolesterolünü düşürücü etkilerinden bağımsız olarak oluşmakta ve büyük ölçüde endotel kaynaklı vazodilatör maddelerin (NO ve PGI₂) salınımı ile ilişkili görünmektedir. Statinlerin vasküler düz kası gevşetici etkilerinin kolesterolün öncül maddesi mevalonatin ortama ilavesiyle önemli ölçüde azaltılması mevalonat yolağı ürünlerinin bu etkiye aracılık ettiğini göstermektedir (14, 95).

Statinlerin damar endoteli üzerinde direkt etkilerinin olabileceğinin gösterilmesi çeşitli spazmojen ajanlara karşı damar düz kas reaktivitesini doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir. Hiperkolesterolemik ve esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda 3 hafta süreyle yapılan pravastatin tedavisinin anjiotensin II (AII) ve noradrenalinin kan basıncını artırıcı etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Vasküler reaktivitede gözlenen bu azalmanın pravastatinin plazma kolesterol düzeylerini düşürmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (101). Öte yandan, daha sonra yapılan çalışmalar, statinlerin vasküler reaktiviteyi direkt olarak etkileyebileceği düşüncesini güçlendirmektedir. Örneğin spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yapılan bir çalışmada oral olarak lovastatin uygulamasının 1-2 saat içerisinde spontan hipertansif sıçanların sistolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak lovastatin normotansif sıçanların kan basıncında benzer bir azalmaya neden olmamıştır (14). Bir başka çalışma izole sıçan aorta halkalarında yürütülmüş ve aortanın 24 saat süreyle simvastatin ve atorvastatinin ile inkübasyonunun α -agonist fenilefrinin kastırıcı etkisini önemli ölçüde azalttığı ortaya konmuştur. Simvastatinin ve atorvastatinin yüksek konsantrasyonlarının inkübasyonu ile daha belirgin olan bu inhibitör etkinin bir başka statin türevi olan pravastatin ile görülmediği bildirilmektedir (105). Buna karşın, insan ve sıçan izole

rezistans damarlarında yapılan bir çalışmada ise, 24 saat ve 48 saat süreyle yapılan lovastatin inkübasyonunun mezenterik arterin noradrenalin ve serotonine karşı reaktivitesini arttırdığı bildirilmektedir (91).

Statinlerin izole damar preparatlarında endotel aracılıklı gevşetici etkilerini akut olarak gösterebilmesi vasküler reaktiviteyi de kısa sürede etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, atorvastatinin vasküler reaktivite üzerinde akut bir etkisinin olup olmadığının incelenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, izole sıçan aorta halkaları atorvastatinin artan konsantrasyonları (10^{-7} - 10^{-4} M) ile kısa süreli (30 dak.) inkübe edilmiş ve inkübasyon sonrasında aortanın NA,ET-1 ve K^{+} 'a karşı reaktivitesi incelenmiştir.

NA,ET-1 ve K^{+} konsantrasyon bağımlı kasılmalar oluşturmuş ve ET-1'in en güçlü kasılmayı oluşturduğu gözlenmiştir. Bulgularımız, atorvastatinin kısa süreli inkübasyonunun incelenen spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini konsantrasyon-bağımlı olarak inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Atorvastatinin düşük konsantrasyonları (10^{-7} - 10^{-6} M) kastırıcı ajanların özellikle düşük konsantrasyonlarına karşılık gelen kasılmaları azaltırken, atorvastatinin daha yüksek konsantrasyonlarının (10^{-5} - 10^{-4} M) kastırıcı ajanların maksimum etkilerinde belirgin inhibisyona neden olduğu gözlenmiştir. Bu veriler atorvastatinin çok kısa bir sürede vasküler reaktiviteyi etkileyebileceğini göstermektedir. Benzer bir çalışma, çok kısa süre önce insan izole radyal ve internal meme arterinde yapılmış ancak gerek kısa süreli (2 saat) gerekse de uzun süreli (24 saat) serivastatin inkübasyonunun arterlerin ET-1 ve K^{+} 'a olan reaktivitesini etkilemediği bildirilmiştir (79). Bizim bulgularımızla kıyaslandığında görülen bu farklılığın nedeninin incelenen damar yatağı ya da kullanılan statinin farklı olmasından kaynaklanması mümkündür.

Atorvastatin, HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe etmekte ve mevalonat oluşumunu engellemektedir. Mevalonat, sadece kolesterolün değil hücrede kolesterol sentezinden önce oluşan ve hücre büyümesi ile hücre içi sinyal transdüksiyonunda önemli rol oynadıkları belirlenen isoprenoidlerin de öncül maddesidir (60, 95, 122). Mevalonat yolağı inhibisyonunun statinlerin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra antiaterosklerotik, antioksidan, antitrombotik, eNOS ekspresyonunu artırıcı ve vasküler düz kası gevşetici etkilerine de aracılık ettiği görülmektedir (60, 64, 95). Atorvastatinin vasküler reaktivite üzerinde gözlemlendiğimiz inhibitör etkisinde bu mekanizmanın aracılık edebileceği düşünülmüş ve bu amaçla mevalonat varlığında atorvastatinin etkileri çalışılmıştır. Dokuların mevalonat ile inkübasyonunun atorvastatinin NA ve ET-1'in kasılma cevapları üzerindeki inhibitör etkisi üzerinde etkili olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular atorvastatinin NA ve ET-1'in kasılma cevapları üzerindeki inhibitör etkinliğinin mevalonat yolağı inhibisyonu üzerinden olduğu, K^+ kasılma cevapları üzerindeki inhibitör etkinliğin ise farklı bir mekanizma aracılığı ile gerçekleştiğini göstermektedir.

Mevalonat yolağı ürünlerinden ve kolesterolün öncül maddelerinden olan isoprenoidlerin, özellikle farnesil pirofosfat (FPP) ve geranylgeraniol pirofosfatın (GGPP), hücre içi sinyal iletiminde önemli rolleri olduğu bildirilmektedir (39). GGPP'nin Rho olarak tanımlanan küçük G proteinlerini aktive ettikleri ve bu aktivasyonun spesifik bir kinaz olan Rho kinaz aracılığıyla hücre içi etkilere aracılık ettiği belirlenmiştir (39). Rho-Rho kinaz yolağının aktivasyonunun özellikle vasküler düz kasın Ca^{++} 'a duyarlılaştırılmasında etkin bir rol oynadığı ortaya konmuştur. Agonist stimülasyonu ile oluşan kasılma düzeyinin ya da miyozin hafif zincir kinazın (MHZK) fosforilasyonunun, hücre içi Ca^{++} düzeyinde sağlanan artışla kıyaslandığında daha fazla oranda olması kalsiyum duyarlılaştırılması olarak tanımlanmaktadır. Rho-Rho kinaz yolağının muhtemelen MHZK'nın defosforilasyonundan sorumlu olan miyozin fosfatazı inhibe ederek vasküler düz kasın Ca^{++} 'a duyarlılığını arttırdığı öne sürülmektedir. Serotonin, fenilefrin, asetilkolin, U46619, TxA_2 , endotelin-1, AII gibi bir çok vazokonstriktör maddenin vasküler düz kası kastırıcı etkisinde, hem ilgili reseptörlerinin aktivasyonu sonrasında yükselen hücre içi Ca^{++} düzeylerine bağımlı

hem de Rho-Rho kinaz aracılığı ile Ca^{++} 'dan bağımsız bir mekanizma ile aktive olan MHZK fosforilasyonunun aracılık ettiği ortaya konmuştur (94, 109). Bu veriler Rho-Rho kinaz yolağının çeşitli vazokonstriktör maddelere karşı artan cevaplılığına katkısı olduğunu göstermektedir. Statinler mevalonat oluşumunu engelleyerek etki göstermekte ve böylece GGPP aracılığı ile Rho-Rho kinaz yolağının aktivasyonunu da önlemektedirler. Çalışmamızda atorvastatin uygulanması ile NA ve ET-1'in kastırıcı etkilerinde gözlediğimiz inhibisyonda bu mekanizmanın engellenmesinin rolü olması mümkündür. Adrenerjik ve endotelin reseptörlerinin aktivasyonunun Rho-Rho kinaz yolağı ile etkileşimi bilinmektedir (94, 109). Ayrıca mevalonat inkübasyonu ile gözlediğimiz inhibisyonunu geriye dönmesi de bu olasılığı güçlendirmektedir. Çalışmanın bundan sonraki aşamasında atorvastatinin vasküler reaktivite üzerindeki etkisinde Rho-Rho kinaz yolağının rolünün düşünülmemektedir.

Sıçan pankreatik β -hücrelerinde yapılan bir çalışmada simvastatinin L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini engellediği insülin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir . Ayrıca izole sıçan aortasında yapılan iki ayrı çalışmada simvastatinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından Ca^{++} girişini ve hücre içi depolardan Ca^{++} salınımını engellediği gösterilmiştir (95, 96). Atorvastatinin de benzer mekanizmalar aracılığı ile hücre içi Ca^{++} düzeyini düşürdüğü bildirilmektedir (105). Bu çalışmada atorvastatin uygulaması ile spazmojen ajanların kastırıcı etkisinde gözlenen inhibisyona bu mekanizmanın da katkısının olması mümkündür. Özellikle K^+ ile oluşturulan kastırıcı etkide atorvastatinin oluşturduğu etkin inhibisyonun mevalonat varlığında geri döndürülememesi bu mekanizmanın katkısını güçlendirmektedir. K^+ , voltaj bağımlı kanallardan Ca^{++} girişini stimüle ederek, reseptör aracısız bir mekanizma ile kasılma oluşturmaktadır. Buna göre, atorvastatin muhtemelen hücre içine Ca^{++} girişini engellemek suretiyle K^+ 'un oluşturduğu kasılmaları inhibe etmektedir.

Atorvastatin tedavide kullanıldığı 10-80 mg dozlarında ulaştığı plazma konsantrasyonlarının 1.95 – 252 $\mu\text{g/L}$ olduğu bildirilmektedir (63). Çalışmamızda kullandığımız ve atorvastatinin vasküler reaktivite üzerinde inhibitör etkisini

gözlemlediğimiz ilk konsantrasyonlar (10^{-7} - 10^{-6} M) bu ilacın tedavide ulaşılan plazma konsantrasyonlarına uyumluluk göstermektedir. Belirgin inhibitör etkinin görüldüğü konsantrasyonlar (10^{-5} - 10^{-4} M) ise atorvastatinin plazma konsantrasyonlarından yüksektir. Ancak statinlerin endotel ve düz kas hücre kültürlerinde NO sentezi veya antiaterosklerotik etkileri gibi diğer pleiotropik etkilerinin incelendiği in vitro çalışmalarda bu grup ilaçların benzer konsantrasyonlarda kullanıldığı görülmektedir (6, 24, 25, 60, 91). Genel olarak statinlerle yapılan in vitro çalışmalarda kullanılan konsantrasyonların bu ilaçların terapötik dozlarından yüksek olabildiği başka araştırmacılar tarafından da belirtilmiştir. Öte yandan statinlerin doku düzeyindeki konsantrasyonlarının plazma düzeylerinden yüksek olabileceği de bildirilmektedir (32). Bu durumda hücre düzeyindeki konsantrasyonların plazma konsantrasyonlarından yüksek olması mümkündür.



VI. ÖZET

Etkilerini karaciğerde kolesterol biyosentezini azaltarak ve DDL reseptör aktivasyonunu stimüle ederek gösteren statinler; kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktazın spesifik ve kompetitif inhibitörleridir. Kolesterol düzeylerini düşürücü etkileri açısından diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha etkin olan statinler hiperkolesteroleminin tedavisinde tercih edilmektedirler (35,66). Son yıllardaki çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombotik etkilerinin de olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda statinler içerisinde kolesterol düşürücü etkisi en fazla ve yarı ömrü en uzun olan olan atorvastatinin izole sıçan aortasının reaktivitesi üzerine etkisi incelenmiştir. İzole sıçan aortasının halka şeklinde hazırlanan preparatları 37⁰C'deki ve %5 CO₂+%95 O₂ ile havalandırılan izole organ banyo sistemine 1 g ön gerim verilerek takılmıştır. Endotel kapasitesinin test edilmesinin ardından, dokular atorvastatinin çeşitli konsantrasyonları (10⁻⁷- 10⁻⁴ M) ile 30 dakika süreyle inkübe edilmiş ve atorvastatin varlığında NA (10⁻⁸- 10⁻⁴ M), ET-1 (10⁻¹⁰- 10⁻⁷ M) ve K⁺ (10-100 mM) gibi kastırıcı ajanların konsantrasyon-bağımlı etkileri çalışılmıştır.

İzole sıçan aorta halkalarının düşük konsantrasyonlarda (10⁻⁷, 10⁻⁶ M) atorvastatin ile inkübasyonu NA'nın maksimum kasılma cevaplılığında anlamlı bir değişiklik oluşturmamış ancak EC₅₀ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmiştir. Benzer şekilde dokuların 10⁻⁶ M atorvastatin ile inkübasyonu ET-1'in maksimum kastırıcı etkisini değiştirmemiş ancak EC₅₀ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmiştir. İzole sıçan aorta halkalarının daha yüksek konsantrasyonlarda atorvastatin (10⁻⁵, 10⁻⁴ M) ile

inkübasyonu ise hem NA hem de ET-1'in konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe etmiş ve EC₅₀ değerlerini arttırmıştır. Öte yandan reseptör aracısız olarak etki eden K⁺'nin izole sıçan aortasında oluşturduğu konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkileri atorvastatinin düşük ve yüksek konsantrasyonlarının (10⁻⁶- 10⁻⁴ M) inkübasyonu ile anlamlı düzeyde azaldığı ancak EC₅₀ değerlerini anlamlı düzeyde değiştirmediği gözlenmiştir.

Dokuların kolesterolün öncül maddelerinden mevalonat (10⁻² M) ile inkübasyonu, atorvastatinin (10⁻⁴ M) NA ve ET-1'in kastırıcı etkileri üzerindeki inhibitör etkisini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde geriye döndürmüş, ancak K⁺'nin konsantrasyon bağımlı kastırıcı etkisi üzerinde herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır.

Bulgularımız izole sıçan aorta halkalarında atorvastatinin kısa süreli inkübasyonunun (30 dakika) ,konsantrasyon bağımlı olarak, NA, ET-1 ve K⁺ gibi spazmojen ajanların kastırıcı etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde inhibe ettiğini göstermektedir. Bu inhibitör etkinin NA ve ET-1 kasılmalarında mevalonat yolağı inhibisyonu üzerinden olduğu ; K⁺ kasılmasında ise voltaj bağımlı kanallardan hücre içine kalsiyum girişinin engellenmesi ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Sonuç olarak bulgularımız atorvastatinin kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bir mekanizma ile, vasköler reaktivite üzerinde akut bir etkisi olduğunu göstermekte ve bunun atorvastatinin tedavideki önemine yeni bir yaklaşım getireceğini düşöndürmektedir.

VII. SUMMARY

The investigation of vascular smooth muscle reactivity to various spasmogenic agents in the presence of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase (HMG CoA) inhibitor, atorvastatin .

Statins acting by lowering cholesterol biosynthesis and stimulating LDL receptor activation in the liver, are specific and competitive inhibitors of HMG reductase, which is the rate limiting enzyme in cholesterol biosynthesis. Due to their high effectiveness in lowering cholesterol levels in comparison to the other hypolipidemic agents, statins are the choice of drugs in the treatment of hypercholesterolemia . Recent studies showed that statins have antiatherosclerotic , endothelial dysfunction recovering, antioxidant, antiinflammatory and antithrombotic activities independent from their cholesterol lowering effects.

In the present study, we aimed to investigate the effects of atorvastatin, the most hypolipidemic statin with the longest half-time, on reactivity of isolated rat aorta was prepared as ring preparations and mounted in a 10 ml organ bath system at 37°C, aerated with %5 CO₂ + %95 O₂. After determination of the endothelium capacity, the tissues were incubated with the various concentrations (10⁻⁷–10⁻⁴ M) of atorvastatin for 30 minutes. Following the incubation with atorvastatin, the concentration-response curves to spasmogenic agents such as NA (10⁻⁸ - 10⁻⁴ M), ET-1 (10⁻¹⁰-10⁻⁷ M) and K⁺ (10–100 mM) were maintained.

The incubation of isolated rat aorta rings with low concentrations (10⁻⁷ – 10⁻⁶ M) of atorvastatin didn't make a statistically significant change in the maximum contraction responses of NA but change EC₅₀ values significantly . Similar to NA, there was no significant change in the maximum contraction response of ET-1 when incubated with

10^{-6} M atorvastatin whereas the EC_{50} values altered significantly. The incubation of isolated rat aorta rings with high concentrations ($10^{-5}, 10^{-4}$ M) of atorvastatin inhibited statistically both ET-1 and NA-induced concentration-dependent contractions and increased EC_{50} values. On the other hand, the nonreceptor acting agent, K^{+} -induced concentration-dependent contractions were significantly attenuated with the incubation of atorvastatin by both low and high concentrations ($10^{-6} - 10^{-4}$ M) but there was no significant change in EC_{50} values.

Besides, incubation with cholesterol precursor, mevalonate (10^{-2} M) reversed statistically significantly the inhibitory effects of atorvastatin (10^{-4} M) on NA and ET-1-induced contractions, however there was no change in K^{+} -induced concentration-dependent contractions.

Our results reveal that the incubation of isolated rat aorta rings with atorvastatin for a short time (30 min.) decreased statistically significantly the contraction responses of spasmogenic agents such as NA, ET-1 and K^{+} in a concentration-dependent manner. This inhibitory effect is thought to be through inhibition of mevalonate pathway for NA and ET-1 contractions and to blockade of Ca^{++} entry through the voltage-dependent channels for K^{+} contraction.

In summary, our findings show that atorvastatin has an acute effect on vascular reactivity independent of its cholesterol lowering activity which may offer to a new approach in the therapeutic potential of atorvastatin .

VIII. KAYNAKLAR

1. Akgün G. Hiperlipoproteinemilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Editörler: Bökesoy T.A, Çakıcı İ, Belli M. Farmakoloji Ders Kitabı. 1. Baskı. Gazi Kitabevi 2000; 437-442.
2. Alber H.F.W, Dulak J.J, Hugal H ve arkadaşları. Atorvastatin reduces the blood levels of vascular endothelial growth factor in patients with coronary artery disease [abstract]. J Am Coll Cardiol 2001 Feb;37 (2) Suppl. A:237 A.
3. Atalar E, Acil T, Aytemir K ve arkadaşları. Effects of atorvastatin treatment on global fibrinolytic capacity, apoptosis, and leukocyte activation in patients with coronary artery disease [abstract]. J Am Coll Cardiol 2001 Feb;37 Suppl. A: 267A
4. Barter P.J, O'Brien R.C. Achievement of target plasma cholesterol levels in hypercholesterolaemic patients being treated in general practice. Atherosclerosis 2000; 149: 1199-205.
5. Bell D.M, Johns T.E, Lopez L.M. Endothelial dysfunction: Implication for therapy of cardiovascular diseases. Ann Pharmacother 1998; 32: 459-70.
6. Bellosto S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, Fumagalli R, Paoletti R, Corsini A. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Atherosclerosis 1998; 137 (Suppl): S101-S109.
7. Billiar T.R. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. Ann Surg 1995; 221(4):339-349.
8. Black D.M, Bakker-Arkema R.G, Nawrocki J.W. An overview of the clinical safety profile of atorvastatin (Lipitor), a new HMG-CoA reductase inhibitor. Arch Intern Med 1998 Mar 23; 158: 577-84.
9. Blum C.B. Comparison of properties of four inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase. Am J Cardiol 1994; 73: 3D-11D.
10. Blumenthal R.S. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart J 2000; 139: 577-83.
11. Bogman K. et al. HMG-CoA reductase inhibitors and p-glycoprotein modulation. Br J pharmacol 2001; 132: 1183-1192.
12. Boyd, R.A ve arkadaşları . Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of intestinal p-glycoprotein-mediated secretion. J Clin Pharmacol 2000; 40: 91-8.

13. Boyle E.M, Lille S.T, Allaire E, Clowes A.W, Verrier E.D. Atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 47-56.
14. Bravo L, Herrera M.D, Marhuenda E, Perez-Guerrero C. Cardiovascular effects of lovastatin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 331-336.
15. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33:181-194.
16. Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M. Mechanism of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 1993; 87 (5): V-18-V-25.
17. Bustos C, Hernandez-Presa M.A, Ortego M, ve arkadaşları. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1998 Dec; 32:2057-64.
18. Byington R.B, Davies B.R, Plehn J.F, White H.D, Baker J, Cobbe S.M, Shepherd J. for the PPP Investigators. Reduction of stroke events with pravastatin The prospective pravastatin pooling (PPP) project. *Circulation* 2001; 103: 387-392.
19. Byington R.P, Jukema J.W, Salomen J.T, Pitt B, Bruschke A.V, Hoen H, Furberg C.D, Mancini G.B.J. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995; 92: 2419-2425.
20. Chan K.A, Andrade S.E, Boles M, Buist D.S.M, Chase G.A, Donahue J.G, Goodman M.J, Gurwitz J.H, La Croix A.Z, Platt R. Inhibitors of hydroxy-methyl-glutaryl coenzyme A reductase and risk of fractures among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-2219.
21. Chang P.H, Bacenheimer B.S. Current, new and future treatments in dyslipideamia and atherosclerosis. *Drugs* 2000; 60: 55-93.
22. Chen H, Ikeda U, Shimpo M, Ikeda M, Minota S, Shimada K. Fluvastatin up-regulates inducible nitric oxide synthase expression in cytokine stimulated vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 2000; 35 (12): 923-928
23. Christians U, Jacobsen W, Floren L.C. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: Are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998; 80 (1): 1-34.

24. Corsini A, Bernini F, Quarato P, Donetti E, Bellosta S, Fumagalli R, Paoletti R, Soma V.M.R. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl co-enzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996; 87: 458-468.
25. Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, Soma M.R, Gabbiani G, Fumagalli R, Paoletti R. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: In vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993; 101: 117-125.
26. Cox D.A, Cohen M.L. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: Clinical and pharmacological implications in atherosclerosis. *Pharmacological Reviews* 1996; 48 (1): 3-15.
27. Creager M.A, Selwyn A. When "normal" cholesterol levels injure the endothelium. *Circulation* 1997; 96: 3255-3257.
28. Cummings S.R, Bauer D.C. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000; 283 (24): 3255-3257.
29. Davies M.G, Hagen P.O. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218 (5): 593-609
30. Edwards C.J, Hart D.J, Spector T.D. Oral statins and increased bone mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000; 355 (24): 2218-2219.
31. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improve endothelium-dependent coronary vasomation in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89: 2519-2524
32. Enders M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz M.A, Liao J.K. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG-CoA) reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8880-8885.
33. Epstein F.H. Atherosclerosis-an inflamatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115-126.
34. Esper R.J. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56 (suppl 1): 1-7.

35. Fan B, Tomlinson B, Critchely JAJH. Effects of atorvastatin on platelet aggregation in whole blood [abstract]. *Atherosclerosis* 1999 May; 35 (144) Suppl. 1:35
36. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: The role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82 :3J-10J.
37. Farnier M, Picard S. Diabetes: statins, fibrates, or both? *Atherosclerosis* 2001; 3:19-28
38. Freeman D.J, Norrie J, Sattar N, Neely R.D.G, Cobbe S.M, Ford I, Isles C, Lorimer R, Macfarlane P.W, McKillop J.M, Packard C.J, Shepherd J, Gaw A. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a protective treatment effect in the west of scotland coronary prevention study. *Circulation* 2001; 103: 357-362
39. Fukato Y, Mutsuki A, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *TRENDS in Pharmacological Sciences* 2001; 22: 32-39.
40. Furberg C.D. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-188.
41. Galle J, Busse R, Bassenge E. Hypercholesterolemia and atherosclerosis change vascular reactivity in rabbits by different mechanisms. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11: 1712-1718.
42. Goldberg R.B, Mellies M.J, Sacks F.M, Moye L.A, Howard B.V, Howard W.J, Davis B.R, Cole T.G, Pfeffer M.A, Braunwald E. for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels, subgroup analyses in cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
43. Gross S.S, Wolin M.S. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 737-769.
44. Grundy S.M. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439.
45. Heinecke J.W. Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999; 104: 135-136.

46. Heller F.R, Descamps O, Hondekjin J.C. LDL oxidation: Therapeutic perspectives. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S25-S31.
47. Holvet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S33-S38.
48. Howes L.G, Abbott D, Straznicky N.E. Lipoproteins and cardiovascular reactivity. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (4): 319-324.
49. Hughes A.D. The role of isoprenoids in vascular smooth muscle: Potential benefits of statins unrelated to cholesterol lowering. *J Human Hypertension* 1996; 10: 387-390.
50. Illingworth D.R, Tobert J.A. A review of clinical trials comparing HMG CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994; Vol.16 (3):366-385.
51. Jick H, Zornberg G.L, Jick S.S, Seshadri S, Drachman D.A. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356 (11): 1627-1631.
52. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G, Schmieder R.E. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98:211-216.
53. Jones P.H. Lipid lowering treatment in coronary artery disease. How low should cholesterol go? *Drugs* 2000; 59 (5): 1127- 1135.
54. Jorge P.A.R, Osaki M.R, Almeida E. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits treated with simvastatin and pravastatin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 948-953.
55. Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 7. ed. Appleton & Lange. 1998; 563-578.
56. Kayaalp S.O. *Rasyonel Tedavi Yöntüden Tibbi Farmakoloji*. 1. Cilt. 9. Baskı. Hacettepe- Taş Yayıncılık 2000; 562-580.
57. Keutz E.V, Schlüter G. Preclinical safety evaluation of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 1998; 82: 11J-17J.
58. Knoff R.H. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 498-511.
59. Kwiterovich P.O. The Antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.

60. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.
61. Laufs U, Liao J.K. Targeting Rho in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2000 ; 87: 526-528.
62. Laurent S, Vanhoutte P, Caverio I, Chabrier P.E, Dupuis B, Elghozi J.L, Hamon G, Janiak P, Juillet Y, Kher A, Koen R, Madonna O, Maffrand J.P, Pruneau D, Thuillez C. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target. *Fundam Clin Pharmacol* 1996; 100: 243-257.
63. Lea A.P, Tavish D.M. Atorvastatin: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997; 53 (5): 828-847.
64. Lefer A.M, Scalia R, Lefer D.J. Vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Research* 2001; 49: 281-287.
65. Leung W.H, Lau C.P, Wong C.K. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on coronary endothelium dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341 (June 12):1496-1500.
66. Malhotra H.S, Goa K.L. Atorvastatin, an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001; 61 (12): 1835-1881.
67. Maltz H.C, Balog D.L, Cheigh J.S. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *The Ann of Pharmacother* 1999; 33 (Nov): 1176-1179.
68. Manninen V, Elo M.O, Frick M.H. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in Helsinki Heart Study. *JAMA* 1998; 260: 641-51.
69. Maron D.J, Fazio S, Linton M.F. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
70. Marshall J.J, Kontos H.A. Endothelium-derived relaxing factors: A perspective from in vivo data. *Hypertension* 1990; 16: 371-386.
71. Martin M.J, Hulley S.B, Browner W.S. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from cohort of 361662 men. *Lancet* 1986; II: 933-936.

72. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D, Smith G, Warwick M. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87(suppl): 28B-32B.
73. Meier C.R, Schlienger R.G, Kraenzlin M.E, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and risk of fractures. *JAMA* 2000; 283 (24): 3205-3210.
74. Miller F.J, Gutterman D.D, Rios D, Heistad D.D, Davidson B.L. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ Res* 1998; 82: 1298-1305.
75. Moghadasian M.H. Clinical pharmacology of 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sciences* 1999; Vol 65.(13): 1329-1337.
76. Morrow D.A, Ridker P.M. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84: 149-61.
77. Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000 Aug; 39 (2): 99-116
78. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999; 253 (May 22): 1763-1764.
79. Nakamura K, Al-Ruzzeh S, Chester H.A, Schmidt I, Barbir M, Yacoub M.H, Amrani. Effects of Cerivastatin on vascular function of human radial and left internal thoracic arteries. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1860-5.
80. Naoumova R.P, Dunn S, Rallidis L, et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997 Jul; 38: 1496-500.
81. Neuvonen P.J, Kantola T, Kivistö K.T. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 332-341.
82. O'Driscoll G, Green D, Taylor R.R. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95: 1126-1131.

83. Ortego M, Bustos C, Hernandez-Presa M.A ve arkadaşları. Atorvastatin reduces NF-kappa B activation and chemokine expression in vascular smooth muscle cells and mononuclear cells. *Atherosclerosis* 1999; 147: (2): 253-61.
84. Pearson T.A. Population benefits of cholesterol reduction: Epidemiology, economics and ethics. *Am J Cardiol* 2000; 85: 20E-23E.
85. Pedersen T.R, Kjekshus J, Pyörala K, Olsson A.G, Cook T.J, Musliner T.A, Tobert J.A, Haghfelt T. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81(Feb 1): 333-335.
86. Pederson T.R, Olsson A.G, Faergeman O, Kjekshus J, Wedel H, Berg K, Wilhelmsen L, Haghfelt T, Thorgeirsson G, Pyörälä K, Miettinen T, Christophersen B, Tobert J.A, Misliner T.A, Cook T.J. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460
87. Plehn J.F, Davis B.R, Sacks F.M, Rouleau J.L, Pfeffer M.A, Benstein V, Cuddy T.E, Moye L.A, Piller L.B, Rutherford J, Simpson L.M, Braunwald E. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216- 223.
88. Plutzky J, Ridker P.M. Statins for stroke, the Second Story? *Circulation* 2001; 103: 348-350.
89. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M. *Pharmacology*. 4. ed. Churchill Livingstone. 1999; 188-194.
90. Rosendorff R, Hoffman J.I.E, Verrier E.D, Rouleau J, Boerboom L.E. Cholesterol potentiates the coronary artery response to norepinephrine in anesthetized an conscious dogs. *Circ Res* 1981; 48: 320-329.
91. Rouillet J.B, Xue H, Rouillet C.M, Fletcher W.S, Cipolla M.J, Harker C, McCarron D.A. Mevalonate availability affects human and rat resistance vessel function. *J Clin Invest*. 1995; 96: 239-244.
92. Schmieder R.E, Schobel H.P. Is endothelial dysfunction reversible? *Am J Cardiol* 1995; 76: 117A-121A.
93. Shiomi M, Ito T. Effects of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG- CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the

- lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 961-968.
94. Somylo A.P, Somylo A.V. From pharmacomechanical coupling to G-proteins and myosin phosphatase. *Acta Physiol. Scand.* 1998; 164: 437-448.
95. Sotomayor M.A, Herrera M.D, Marhuenda E, Andriansitohaina R. Characterization of endothelial factors involved in the vasodilatory effect of simvastatin in aorta and small mesenteric artery of the rat. *Br J Pharmacol* 2000; 131: 1179-1187
96. Sotomayor M.A, Perez-Guerrero C, Herrera M.D, Marhuendo E. Effect of simvastatin on vascular smooth muscle responsiveness: involvement of Ca^{+2} homeostasis. *Eur J Pharmacol* 2001; 415: 217-224.
97. Sparrow C.P, Burton C.A, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S, Rossa R, Hermanowski- Vosatka A, Wang P.R, Zhang D, Peterson L, Detmers P.A, Chao Y.S, Wright S.D. Simvastatin has anti-inflammatory and anti-atherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 115-121.
98. Stein E.A. New statins and new doses of older statins. *Current Atherosclerosis Reports* 2001; 3: 14-18.
99. Stern R.H, Gibson D.M, Whitfield L.R. Cimetidine does not alter atorvastatin pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction. *Eur J Clin Pharmacol* 1998 Feb; 53: 475-8.
100. Strandberg T.E, Vanhanen H, Tikkanen M.J. Effect of statins on c-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118-119.
101. Straznicki N.E, Howes L.G, Lam W, Louis W.J. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinephrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 582-586.
102. Takemoto Masao , Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 1712-1719.
103. Tannous M, Cheung R, Vignini A ve arkadaşları. Atorvastatin increases eNOS levels in human platelets of hyperlipidemic subjects. *Thromb Haemost* 1999; 82 (5): 1390-4.

104. Tesfamariam B, Weisbrod R.M, Cohen R.A. Augmented adrenergic contractions of carotid arteries from cholesterol-fed rabbits due to endothelial cell dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 820-825.
105. Tesfamariam B, Frochlich B.H, Gregg R.E. Differential effects of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on Ca^{2+} release and vascular reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 34: 95-101.
106. The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349-1357.
107. Topal G, Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Özdemir O. Relaxing effects of HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on isolated rat aorta [abstract]. NATO-ASI Conference on Vascular Endothelium: Source and target of inflammatory mediators, 24 June-3 July 2000 Crete, Greece.
108. Topal G, Uydeş-Doğan B.S, Özdemir O. Relaxing effects of cerivastatin on isolated rat aorta [abstract]. *Fund&Clin Pharmacol* 2001 July; 15(1): 95. 6-9 July 2001 Lyon, France.
109. Uehata M, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. *Nature* 1997; 389: 990-994.
110. Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Akpınar B, Özdemir O. Vascular effects of pravastatin and simvastatin on human isolated internal mammary artery. *Fund & Clin Pharm* 1999; 13(1). 3-7 July 1999 Budapest, Hungary.
111. Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Güden M, Akpınar B, Sağbaş E, Özdemir O. Effects of a HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin on human isolated bypass graft material. NATO-ASI Course on Nitric Oxide: Basic and Clinical Applications. *Life Sciences* 2000; 317: 201-202. 7-17 Sep 2000 Scily, Italy.
112. Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HMG ve arkadaşları. Dose dependent effects of atorvastatin on C-reactive protein in type 2 diabetes mellitus [abstract no. 684-P]. *Diabetes* 2001 Jun; 50 Suppl. 2 .
113. Van Mil A.H.M, Westendorp R.G.J, Bollen E.L.E.M, Lagaay A.M, Blauw G.J. HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of stroke. *Drugs* 2000; 59: 1-6.

114. Wagner A.H, Köhler T, Rückschloss U ve arkadaşları. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Art Thrombosis Vasc Biol* 2000; 20 (1): 61-9.
115. Wassmann S, Laufs U, Baeumer A.T, Müller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rösen R, Böhm M, Nickenig G. HMG_Coa reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001; 37: 1450-1457.
116. Viigimaa M, Valkman R. Lipid-lowering and anti-aggregatory efficacy of atorvastatin in coronary heart disease patients with combined hyperlipidemia [abstract]. *Atherosclerosis* 1999 May 24; 144 Suppl. 1:24.
117. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the west of scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440-1445
118. Wever R, Stroes E, Rabelink T.J. Nitric oxide and hypercholesterolemia: A matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis* 1998; 137: S51-S60.
119. Wiesbauer F, Kaun C, Bodlaj G. HMG- CoA reductase inhibitors affect the fibrinolytic system of human vascular smooth muscle cells in vitro (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (suppl). A:311 A.
120. Wilson S.H, Simari R.D, Best P.J.M, Peterson T.E, Lerman L.O, Aviram M, Nanth K.A, Holmes D.R, Lerman A. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:122-128.
121. Yang B-B, Smthers J.A, Abel R.B, et al. Effects of Maalox TC on pharmacokinetics and pharmacodynamics of atorvastatin [abstract]. *Pharm Res* 1996; 13 (9) Suppl.: S437.
122. Yang Z, Kozai T, Van de Loo B, Viswambharan H, Lachat M, Turina M.I, Malinski T, Lüscher T.F. HMG-CoA reductase inhibition improves endothelial cell function and inhibits smooth muscle cell proliferation in human saphenous veins. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1691-7.

IX. ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi	Siirt/ 01.01.1979
Orta Öğrenim	Bahçelievler Anadolu Lisesi, İstanbul (1989-1996)
Yüksek Öğrenim	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (1996-2000)
Mezuniyet Sonrası Eğitim ve Akademik Durumu	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans (2000-...