

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç.Dr. B. SÖNMEZ UYDEŞ-DOĞAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON BİRİMİ

3-HİDROKSİ-3-METİLGLUTARİL KoA
(HMG KoA) REDÜKTAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ
SERİVASTATİN'İN İZOLE SIÇAN AORTASI
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN İNCELENMESİ

102782

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ecz. GÖKÇE TOPAL

İSTANBUL-2001

102782

İÇİNDEKİLER	Sayfa
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
II. GENEL BİLGİLER	3-28
II.1. Kolesterol Sentezi ve Fizyopatolojik Önemi	3-10
II.1.1. Kolesterol ve Lipoproteinler	3
II.1.2. Kolesterol Sentezi	5
II.1.3. Hiperkolesteroleminin Koroner Kalp Hastalıkları İle İlişkisi	7
II.1.4. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz İlişkisi	8
II.1.5. Hiperkolesterolemi ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi	9
II.2. HMG-KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	11-22
II.2.1. Etki Mekanizmaları ve Tedavide Kullanılışları	11
II.2.2. Vasküler Etkileri	14
II.2.3. Diğer Etkileri	17
II.2.4. Farmakokinetik Özellikleri	19
II.2.5. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları	20
II.2.6. İlaç Etkileşimleri	21
II.3. Diğer Hipolipidemik İlaçlar	23
II.3.1. Fibratlar	23
II.3.2. Niasin (Nikotinik Asit)	24
II.3.3. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler	24
II.3.4. Probukol	25
II.3.5. Kombine İlaç Tedavisi	26
III. MATERYAL VE METOD	29-33
III.1. Deney Hayvanlarının Bakım Koşulları ve Özellikleri	29
III.2. Araç ve Gereçler	29
III.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları	29

III.4. Dokuların Hazırlanışı	31
III.5. Deney Protokolü	31
III.6. İstatistiksel Analiz	33
IV. BULGULAR	34-52
IV.1. Kastırıcı Ajanların Etkisi	34
IV.2. Asetilkolinin Etkisi	34
IV.3. Sodyum Nitroprussiyatın Etkisi	34
IV.4. İzole Sıçan Aortasında Serivastatinin Etkisi	34-37
IV.4.1. Deendotelize Dokularda Serivastatinin Etkisi	35
IV.4.2. Çeşitli İnhibitörler Varlığında Serivastatinin Gevşetici Etkisinin İncelenmesi	35
IV.4.2.1. N^G-Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)' in Etkisi	35
IV.4.2.2. İndometazin' in Etkisi	35
IV.4.2.3. L- NOARG ve İndometazin Kombinasyonunun Etkisi	35
IV.4.2.4. Glibenklamid' in Etkisi	36
IV.4.2.5. L- NOARG, İndometazin ve Glibenklamid Kombinasyonunun Etkisi	36
IV.4.2.6. Tetraetilamonyum' un Etkisi	36
IV.4.2.7. Oubain' in Etkisi	37
IV.4.3. Mevalonat İnkübasyonunun Etkisi	37
IV.5. Tablolar ve Şekiller	38
V. TARTIŞMA	53-59
VI. ÖZET	60-61
VII. SUMMARY	62-63
VIII. KAYNAKLAR	64-73
IX. ÖZGEÇMİŞ	74

TEŞEKKÜR

Geçen 2 yıl boyunca çalışmalarım için gerekli her koşulu hazırlayan, en zor günlerimde desteğini hep yanımda hissettiğim ve bana sevgiyle bilimsel disiplini birleştirmeyi öğreten Anabilim Dalımız Başkanı Sayın Prof. Dr. Osman Özdemir' e minnetlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin oluşumunda eşsiz katkılarda bulunan ve her zaman, her koşulda benden manevi desteğini hiç eksik etmeyen; akademik eğitimimde bilimsel desteğiyle bana bir yol gösterici olan danışman hocam Sayın Doç. Dr. Sönmez Uydeş Doğan' a sonsuz teşekkürlerimi belirtmeyi bir borç bilirim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana vermiş olduğu bilimsel ve manevi destekler için Sayın hocam Prof. Dr. Gül Baktır' a da teşekkürlerimi sunarım.

Şu an aramızda olmayan ancak her zaman aramızda yaşayacak olan, Sayın hocam Prof. Dr. Ahmet C. Ekinci' ye bana farmakoloji sevgisini aşıladığı için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Lisansüstü eğitimimde, dostluklarıyla bana her konuda destek olan çalışma arkadaşlarım Alper Okyar' a, Selçuk Takır' a, Özlem Dinç' e, F. İlkay Alp' e, Deniz Kaleli' ye teşekkür eder ve gelecek çalışmalarında başarılar dilerim.

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Statinler olarak da bilinen 3-hidroksi- 3 metil glutaril- koenzim A (HMG- KoA) redüktaz inhibitörleri, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinde diğer hipolipidemik ilaçlara oranla daha etkin azalma sağlamaları nedeniyle hiperkolesteroleminin tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Bu grup ilaçlar arasında lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin yer almaktadır. Statinlerin en yeni ve sentetik türevi olan serivastatin, kolesterol düşürücü etkisini mikrogram dozlarda göstermesinden dolayı bu grubun en potent üyesidir.

Hiperkolesterolemi koroner kalp hastalıklarının (KKH) primer nedenleri arasında yer almaktadır. Büyük sayıda hasta grupları üzerinde yapılan uzun süreli klinik çalışmalar, statin tedavisinin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra KKH' nin oluşma riskini ve buna bağlı oluşan mortaliteyi azalttığını göstermiştir.

İlerleyen araştırmalarda, statinlerin bu özellikleri ile ilişkili olarak vasküler sistem üzerine etkileri olabileceği gündeme gelmiş ve gerek deneysel gerekse de klinik çalışmalar, statinlerin antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antioksidan ve antitrombotik etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Başlangıçta statinlerin bu özellikleri plazma kolesterol düşürücü etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak sürdürülen çalışmalar ilginç olarak, statinlerin hipolipidemik etkinliklerinden bağımsız, direkt vasküler etkilerinin olduğunu göstermektedir. Statinlerin bu direkt etkinlikleri gerek hiperkolesterolemik hastalarla ve/veya hiperkolesterolemik hayvan modelleriyle yapılan in vivo çalışmalarda gerekse de düz kas hücre kültürleri üzerinde ve izole damar preparatlarında yapılan in vitro çalışmalarda incelenmiştir.

Son yıllarda statinlerle yapılan çalışmaların etkin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra diğer etkileri üzerine de odaklanması sonucunda statinlerin tedavideki yeri ve önemi daha da artmaktadır. Bu bağlamda, bazı yeni araştırmalar statinlerin inme, osteoporoz, inflamasyon, diyabet ve alzheimer hastalıkları üzerine etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada statin grubunun en yeni üyesi olan serivastatinin vasküler sistem üzerinde direkt etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla izole sıçan aortasında, serivastatinin konsantrasyon-bağımlı etkisi incelenmiş ve bu etkinin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.



II. GENEL BİLGİLER

II.1. KOLESTEROL SENTEZİ VE FİZYOPATALOJİK ÖNEMİ

II.1.1. Kolesterol ve lipoproteinler

Kolesterol, hücre zarının yapısına girerek membran bütünlüğünü sağlayan ve steroid hormonlarının sentezi gibi organizmada önemli fizyolojik fonksiyonlar için gerekli olan temel bir lipiddir.

Kolesterol ve diğer temel lipidler olan trigliserid ve fosfolipidler, plazmada serbest moleküller olarak değil, özel apoproteinlerle birleşmek suretiyle oluşturdukları çözünmüş lipoproteinler (lipid-protein kompleksi) halinde bulunmaktadır. Plazmada elektriksel yükleri, dansiteleri, molekül büyüklükleri, kolesterol, trigliserid ve fosfolipid oranları farklı 5 tip lipoprotein partikülleri bulunmaktadır. Bunlar; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), orta dansiteli lipoproteinler (ODL), düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerdir (YDL) (17, 42, 54, 55, 74).

Şilomikronlar: Besin kaynaklı trigliseridleri taşıyan, en büyük hacime sahip lipoprotein çeşitidir. Kütlesinin %84'ünü trigliserid ve %5'e yakın kısmını da kolesterol oluşturur.

Çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL): Şilomikronlara göre daha küçük hacimli lipoproteinlerdir. Açlıkta periferik dokulara trigliserid hidrolizi ile serbest yağ asidi sağlarlar. Yaklaşık olarak %50 oranında endojen trigliserid ve %24 oranında kolesterol içerirler.

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

böylece kandaki kolesterol düzeyinin düzenlenmesini sağlarlar. DDL'ye yüksek ve düşük afiniteyle bağlanışlarına göre 2 çeşit DDL reseptörü vardır. Endojen kolesterol oluşumundaki artış kandan DDL kolesterolünün temizlenmesine ve karaciğere alınıp katabolize edilmesine aracılık eden DDL reseptörlerinin sayısında artışa neden olur.

Yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL): En küçük moleküllü lipoproteinlerdir.

Vücuttaki total kolesterolün %20-25'ni taşırlar. Ayrıca %20 fosfolipid ve %10'dan az trigliserid içerirler. Kandan kolesterolün ve trigliseridin temizlenmesinde, dokulardan karaciğere kolesterolün geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. Plazma YDL konsantrasyonları ile kardiyovasküler rahatsızlıklar arasında ters orantı bulunmaktadır. Bundan dolayı gerek hiperkolesterolemi gerekse de hiperkolesterolemiye bağlı KKH'nın tedavisinde YDL düzeylerinin artırılması hedeflenmektedir.

Bu lipoproteinlerin değişen düzeyleri ile ilişkili olarak 5 tip lipid metabolizması bozukluğu tanımlanmıştır (54, 55, 74).

Tip I Hiperlipoproteinemi (Hiperşilomikronemi): Plazmada hiperşilomikronemi ile karakterize seyrek görülen, lipoprotein lipaz eksikliğine bağlı olarak gelişen bir lipid metabolizması bozukluğudur .

Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hiperkolesterolemi): DDL düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak plazma kolesterol düzeylerinin yükselmesiyle karakterize sık görülen bir lipid metabolizması bozukluğudur. Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmak üzere ikiye ayrılır. Homozigot ailesel hiperkolesterolemide DDL reseptörleri bulunmaz. Heterozigotda ise DDL reseptör sayısı azdır .

Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi): Triaçilgliserol ve kolesterol düzeylerinin, plazmadaki ODL düzeylerindeki artışa bağlı olarak artmasıyla karakterize olan bir lipid metabolizması bozukluğudur. Hiperlipoproteinemi olgularının yaklaşık %5' ni oluşturmaktadır.

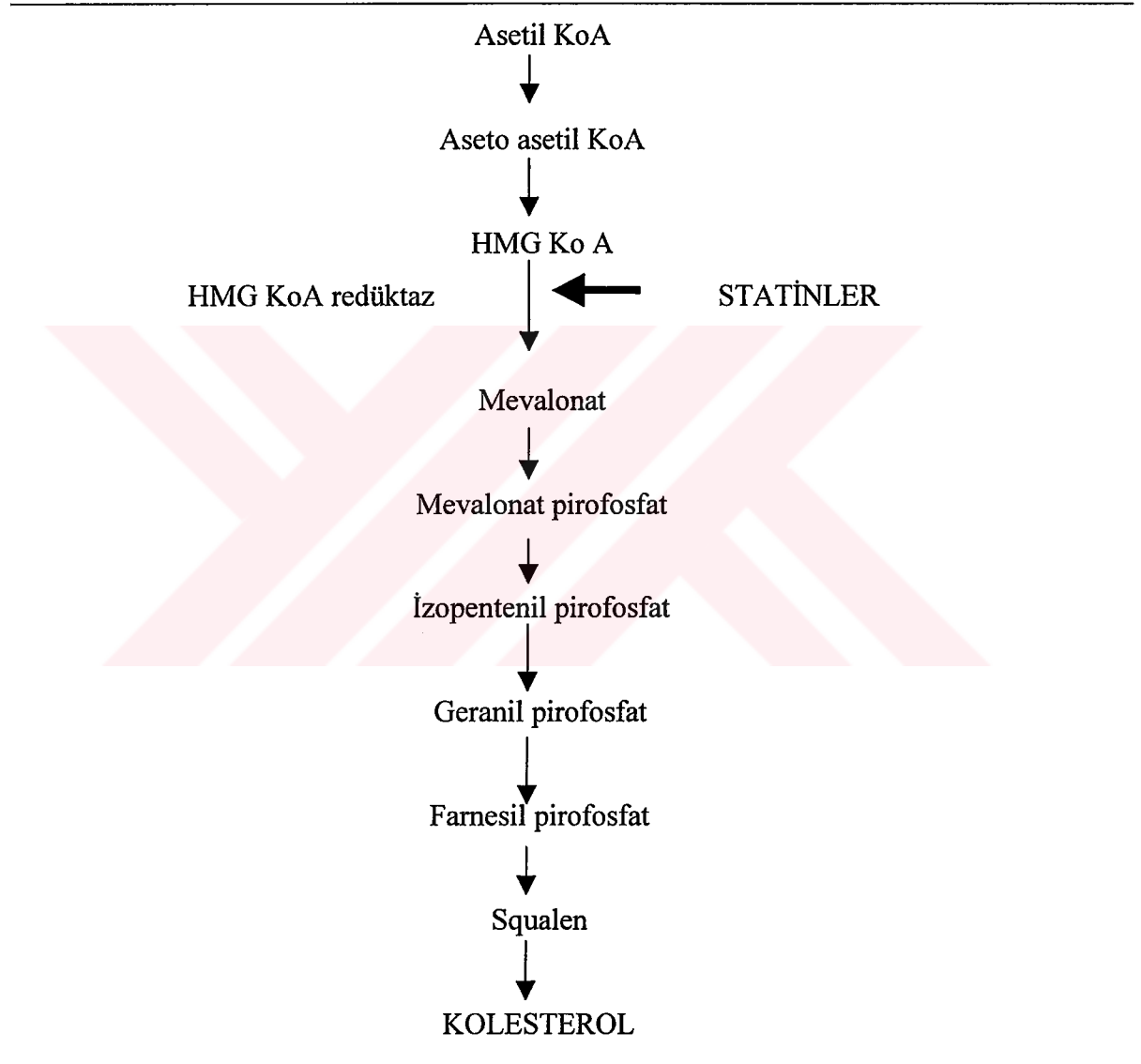
Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi): ÇDDL düzeylerindeki artış sonucunda plazma trigliserid düzeylerinin yükselmesi ile karakterize bir lipid metabolizması bozukluğudur. DDL düzeyleri normal veya daha düşüktür. Diğer lipid metabolizması bozukluklarına göre daha sık görülür. Ciddi hipertrigliseridemili hastalarda pankreatit riski vardır.

Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipidemi): Kolesterol düzeylerindeki artışla beraber triaçilgliserol düzeylerinde de artış görülür .

II.1.2. Kolesterol Sentezi

Kolesterol başlıca karaciğerde olmak üzere çeşitli dokularda birçok kimyasal reaksiyon dizisi sonucunda sentezlenmektedir. Kolesterol sentezinde 3-hidroksi-3-metil glutaril KoA'dan, hidroksi metil glutaril KoA (HMG-KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla kolesterolün öncül maddesi olan mevalonatin meydana gelmesi hız kısıtlayıcı basamağı oluşturmaktadır. Reaksiyonu katalizleyen enzim HMG-KoA redüktaz, hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır (Tablo 1) (35, 54, 55, 74).

Tablo 1: Kolesterol sentezinin şematik gösterimi



II.1.3. Hiperkolesteroleminin Koroner Kalp Hastalıkları İle İlişkisi

Koroner Kalp Hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde en başta gelen ölüm nedenidir. İstatistikler bu ülkelerdeki toplam ölümlerin % 30-35 arasındaki bölümünün KKH'ye bağlı olduğunu göstermektedir. Bu hastalık genellikle orta yaşlarda belirir ve yaşlanma ile doğru orantılı olarak artar (34, 80).

Hiperkolesterolemi ve KKH arasındaki ilişki birçok klinik ve deneysel çalışmalarda ortaya konmaktadır. Yüksek kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ile KKH'a bağlı ölümler önemli ölçüde azaltılabilmektedir (34, 41). Örneğin, bir çalışmada kolesterol düzeylerindeki %1 azalmanın, KKH riskinde %2 azalma oluşturduğu gösterilmiştir (65). 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 (68).

Klinik çalışmalardan edinilen bulgular, hiperkolesterolemi tedavisinin KKH açısından önemini açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenle, Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) çerçevesinde hiperkolesterolemi tedavisinde KKH bakımından risk düzeylerinin hesaplanmasının genel prensipleri belirlenmiştir. Tüm dünyada geçerliliğini sürdüren bu prensipler kısaca şu şekildedir (2, 52).

1. Düşük Risk Altında Olan Grup: Bu grupta KKH kanıtı olmayan, 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 kanıtı olmayan, 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 kanıtı mevcut 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.

II.1.4. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz İlişkisi

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 (32, 55).

Ateroskleroz, KKH insidensini ve ona bağlı mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Epidemiyolojik, deneysel ve klinik çalışmaların sonuçları, hiperkolesteroleminin ateroskleroz ve buna bağlı KKH gelişimindeki rolünü açıkça ortaya koymaktadır (1, 51, 81, 101).

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 alınır. Böylece köpük hücreleri oluşturulur. Köpük hücrelerinin damar endoteline yapışması ise ateroskleroz oluşumunu başlatan bir prosestir (22, 32, 43, 44, 45, 71).

Aterosklerozda damar iç çeperinde fibröz bir yapının oluşması damar elastikiyetini bozmakta ve bu nedenle çeşitli vazokonstriktör ajanlar damarın yırtılmasına neden olabilmektedir. Yırtılmaya en fazla eğilimi olan plaklarda büyük bir lipid havuzu ve ince fibröz kapsül bulunmaktadır. Kolesterol içeriği fazla olan bu plaklarda monosit/ makrofaj aktivitesi yüksek olduğundan bunlar salgıladıkları metelaproteinaz 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 (2, 17, 57).

Aterosklerozun engellenmesinde YDL büyük bir öneme sahiptir. YDL, kolesterolün dokulardan karaciğere taşınmasını sağlayarak ve DDL'nin oksitlenmesini engelleyerek antiaterojenik etki göstermektedir (58).

Hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların damarlar üzerinde olumsuz etki oluşturmaları sebebiyle, ateroskleroz gelişimde önemli rolleri vardır. Ayrıca bu hastalıkların hiperkolesterolemiyle birlikte görülmesi KKH'nın oluşma sıklığını da artırmaktadır (3, 12, 28, 36).

II.1.5. Hiperkolesterolemi ve Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

Hiperkolesterolemi ve hiperkolesterolemiye bağlı olarak gelişen ateroskleroz ve KKH' da endotel fonksiyonun bozulduğu yapılan klinik ve deneysel çalışmalarla ortaya konmaktadır (12, 60, 87).

Endotel tabakası, birçok vazoaaktif maddenin sentezlenip salıverildiği bir yer olması nedeniyle, vasküler tonüsün düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (25, 60). 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 (25, 60, 67).

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 (5, 25, 40, 67, 86).

Asetilkolin, bradikinin, P maddesi gibi birçok endojen maddenin vazodilatör etkilerine 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 bağlı miyozin hafif zincir kinazın defosfarilasyonu aracılık etmektedir. Arakidonik asitten siklooksijenaz enzimi etkisiyle oluşan prostasik-

linin etkilerine ise adenilat siklazın aktivasyonu sonucu yükselen siklik adenzin monofosfat (sAMP) düzeyleri aracılık etmektedir (5, 13, 25, 40, 67).

Endotel fonksiyon bozuklukları hiperkolesterolemi, ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği, akut koroner sendromlar, diyabet, hipertansiyon ve yaşlılık gibi durumlarda görülmektedir (3, 12, 23, 31, 102). Endotel disfonksiyonu endotel-bağımlı vazodilatör cevaplılıkta azalma ile karakterize edilmektedir. Örneğin, aterosklerozlu hastalarla yapılan bir çalışmada, asetilkolin, bradikinin gibi endotel-bağımlı vazodilatasyon oluşturan maddelere olan cevaplılıkta sağlıklı kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu bulunmuştur (12). Başka bir çalışmada ise hiperkolesterolemik hastaların ön kol damarlarında asetilkoline olan vazodilatör yanıtta, normokolesterolemik hastalara göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüş ve hiperkolesteroleminin endotel-bağımlı vazodilatör maddelerin salıverilmesini engellediği öne sürülmüştür (63). Kolesterolde zengin diyetle beslenen tavşanların aortalarında yapılan bir çalışmada da NO bağımlı cevaplarda belirgin bir azalma gözlenmiş ve bu azalmada yüksek oranda olduğu saptanan süperoksit anyonlarının NO'yu inaktive etmesinin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (71).

Tüm bu benzeri 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 (3, 12, 51, 102).

II.2. HMG-KoA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ (STATİNLER)

II.2.1. Etki Mekanizmaları ve Tedavide Kullanışları

3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörleri veya bir başka deyişle “statinler” hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan bir ilaç grubudur. Statinler, HMG-KoA redüktaz enzimine geri dönüşümlü (reversibl) bağlanarak karaciğerde kolesterol sentezini inhibe etmektedirler (35, 66).

Statinler DDL düzeylerinde önemli düzeyde bir azalma sağlamalarının yanı sıra, YDL seviyelerini artırmakta ve trigliserid seviyelerinde de azalmaya neden olmaktadır (Tablo 2) (8, 17, 35, 85).

Halen klinik tedavide kullanılan 6 statin bulunmaktadır. Lovastatin, statin grubunun tedavide kullanıma giren ilk üyesidir ve *Aspergillus terreus*'dan elde edilmiştir. Daha sonra sırasıyla semi sentetik olan simvastatin ve pravastatin ve tam sentetik olan fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin kullanılmaya başlanmıştır (8, 48, 66). Rosuvastatin ve Itavastatin isimli iki yeni statinin klinik çalışmaları halen devam etmektedir ve henüz tedavide kullanılmaya başlanmamışlardır (92).

Bu grup içerisindeki lovastatin ve simvastatin ön ilaçtır ve karaciğerde hidrolitik enzimlerle etkin asid türevlerine dönüşmektedirler. Pravastatin haricindeki tüm statinler lipofilik özellik göstermektedir (8, 35, 72).

Hiperkolesteroleminin tedavisinde lovastatin, 20-80 mg, simvastatin 10-80 mg, pravastatin 10-40 mg, fluvastatin 10-40 mg, atorvastatin 10-80 mg ve serivastatin ≤ 0.3 veya 0.4-0.8 mg günlük dozlarında kullanılmaktadır. Tedaviye yeterli yanıt alınamadığı takdirde günlük doz kademeli olarak artırılabilir (35, 61, 66, 85).

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 (8, 61, 66, 85).

Statin tedavisinde statinler arasında doz çevrimi de yapılabilmektedir (8, 61, 66, 85). Örneğin:

10 mg Pravastatin yerine 0.2 mg Serivastatin

10 mg Atorvastatin yerine 0.4 mg Serivastatin.

20 mg Fluvastatin yerine 0.2 mg Serivastatin ve

80 mg Lovastatin yerine 0.4 mg Serivastatin kullanılabilir.

Statinlerin, günlük dozları ve bu dozlarda plazma total kolesterol, DDL, YDL ve trigliserid düzeyleri üzerine oluşturdukları etkileri Tablo 2’de verilmiştir.

Statinlerin en yeni üyesi olan serivastatin, kolesterol düşürücü etkisini mikrogram dozlarda göstermektedir. Bundan dolayı HMG KoA redüktaz inhibitörleri arasında en potent olanıdır (6, 56).

Serivastatin ile yapılan ilk çalışmalarda etkin doz aralığı ≤ 0.3 mg olarak belirlenmiştir. Ancak daha sonra elde edilen bulgular doğrultusunda Amerikan Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından başlangıç dozunun günde bir kere 0.4 mg olarak ve eğer tedaviye cevap yetersiz bulunuyorsa dozun 0.8 mg’e kadar yükseltilerek kullanımı onaylanmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ise günlük dozun olarak 0.4mg’ dan daha düşük olarak belirlenmesi önerilmektedir (6, 7, 85).

Serivastatinin hipolipidemik etkisini inceleyen klinik çalışmalar, günlük ≤ 0.3 mg dozda serivastatinin DDL, total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde plaseboya göre anlamlı azalma, YDL seviyelerinde ise anlamlı bir artma meydana getirdiğini göstermektedir. Diğer hipolipidemik ilaçlarla kıyaslandığında serivastatinin 0.3 mg/gün dozunda DDL ve total kolesterol seviyelerinde oluşturduğu azalmanın, fluvastatinin (40mg) ve pravastatinin (20 mg) oluşturduğu azalmaya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmektedir (Tablo 2). Serivastatin günde 0.4 ve 0.8 mg dozlarda alındığında ise total kolesterol seviyelerinde % 23-30.8, DDL seviyelerinde % 35.4-44 ve trigliserid seviyelerinde % 10.4-18.4 azalma oluştururken, YDL seviyelerinde % 3.2-8.7 artış meydana getirmektedir (6, 7, 26, 85).

Son zamanlarda statinler ile büyük sayıda hasta gruplarında yapılan uzun süreli çalışmaların sonuçları, bu ilaçların klinik önemini belirleyici olmuştur. 1994 yılından itibaren statinlerle yapılmış kapsamlı 5 klinik çalışmanın sonuçları statinlerin 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 (15, 39, 41, 52, 81, 82, 96, 101).

Serivastatin ile de geniş kapsamlı benzer klinik çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, RESPECT (Risk Evaluation and Stroke Prevention in the Elderly Cerivastatin Trial) isimli klinik çalışmada inme riski taşıyan hastalarda serivastatin kullanımı ile inme riskinin engellenmesi arasındaki ilişki incelenirken, PRINCESS (Prevention of Re-Infarction with early treatment by Cerivastatin Study) isimli klinik çalışma ise akut miyokard enfarktüs geçiren hastalarda serivastatin kullanımının tekrar enfarktüs gelişimi üzerine olan sonuçları incelenmektedir. Ancak bu çalışmaların sonuçları henüz tamamlanmamıştır (85).

II.2.2. Vasküler 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 ve endotel disfonksiyonunu geri döndürücü etkilerinin olduğunu göstermiştir. Statinlerin vasküler sistem üzerine olan bu etkileri, önceleri hep plazma kolesterol düşürücü etkileri ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmalarda plazma kolesterol düzeylerindeki azalmaya paralel olarak ateroskleroz gelişiminin önlenildiği ve endotel disfonksiyonunun iyileştiği bildirilmektedir. Ancak son yıllardaki çalışmalar statinlerin hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak, direkt bir etki ile de vasküler sistemi etkileyebileceklerini göstermektedir.

Bu görüşü destekleyen 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 sürülmüştür (20). Normokolesterolemik ve hiperkolesterolemik tavşanlarda yapılan in vivo çalışmalar sonucunda elde edilen histolojik bulgular da statinlerin direkt antiaterosklerotik etkinliklerini desteklemektedir (4, 20, 88). Bu bulgular, statinlerin muhtemelen düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve endotele doğru göcünü (migrasyonunu) ve intima kalınlaşmasını engelleyerek direkt olarak antiaterosklerotik etki gösterdiklerini ortaya koymaktadır (4, 9, 20, 21, 46, 47).

Öte yandan, statinlerin antioksidan özelliğinin de bulunduğu öne sürülmektedir. 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 (53). Başlangıçta, statinlerin

bu etkinliklerinin hipolipidemik etkileriyle ilişkili olduğu belirtilmekteyken, bazı çalışmalar statinlerin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu direkt bir etkiyle azaltabileceklerini göstermekte ve bu etkinin hiperkolesterolemide görülen endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkinliğine katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (62, 104).

Hiperkolesterolemik hastalarda ya da deneysel olarak hiperkolesterolemik hale getirilen tavşanlarda gözlenen endotel fonksiyonundaki azalma, uzun süreli statin tedavisi sonrasında kolesterol düzeylerindeki azalmaya paralel olarak geriye dönmektedir (51, 88). 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 düşünülmektedir (51). Başka bir çalışmada ise serivastatin tedavisinin 2 hafta gibi kısa bir sürede muhtemelen NO' nun biyoyararlanımını artırmak suretiyle, aynı etkiyi oluşturabildiği bildirilmiştir (50).

İlginç olarak, 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 (79). Deneysel olarak hiperkolesterolemik hale getirilen domuzlarla yapılan bir çalışmada ise 5 hafta süreyle simvastatin uygulanan hayvanlarda, izole edilen koroner arter ve arteriollerinde, NO aracılıklı gevşeme oluşturan agonistlere alınan cevaplılıkta simvastatin uygulanmayan gruba oranla bir artış gözlenmiştir. Buna karşın 5 haftalık tedavinin plazma kolesterol düzeylerini değiştirmediği belirtilmiştir (104). Bu bulgular, statinlerin endotel disfonksiyonunu geri döndürücü etkilerinin direkt bir mekanizma ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Bunu destekleyen ilk çalışma sıçan aortası endotel hücre kültürü üzerinde yürütülmüş ve simvastatin ile lovastatinin endoteliyal 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 (59). İnsan safeni endotel hücre kültürü üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise bu kez simvastatinin NO sentezi üzerinde benzer direkt etkisi ortaya konmuştur (106). 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 (59, 106).

Öte yandan yakın zamanlarda izole damar preparatlarında yapılan 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 (10, 89).

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 (18). Ancak birçok çalışma iNOS'un ekspresyonunun artmasının ateroskleroz oluşumunu hızlandırabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle konudaki çelişkili noktaların aydınlatılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Statin tedavisinin çeşitli spazmojen ajanlara karşı damar düz kas reaktivitesini etkileyebileceği de görülmektedir. Örneğin normokolesterolemik sıçanlardan izole edilen aorta halkalarında simvastatin, pravastatin ve atorvastatin ile yapılan bir çalışmada, pravastatin haricindeki diğer iki statinin noradrenalinin kasırtıcı etkisini konsantrasyon-bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir (95). Diğer bir çalışmada ise hiperkolesterolemik ve hipertansif hastalarda pravastatin tedavisinin, Anjiotensin II (AII) ve noradrenalinin kan basıncını artırıcı etkilerini azalttığı ortaya konmuştur (94). Spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yürütülen bir çalışmada ise lovastatin spontan hipertansif sı-

çanların sistolik ve diyastolik kan basıncını 1-2 saat içerisinde doz-bağımlı olarak düşürebildiği gösterilmiştir (10).

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 (62). İnsan umbilikal veni düz kas hücrelerinde yapılan bir in vitro çalışmada ise serivastatin, lovastatin ve simvastatinin fibrinolitik potansiyeli arttırdığı gözlemlenmiştir (103). Ayrıca, atorvastatinin ve fluvastatinin 3-6 aylık klinik kullanımları sonucunda, plazma fibrinojen seviyelerinde %17-22' lik düzeyde artış oluşturduğu bildirilmektedir (27).

II.2.3. Diğer Etkileri

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 hastalıkları üzerine olan etkileri yer almaktadır.

Inme gelişmiş ülkelerde en sık görülen üçüncü ölüm nedenidir. Hemarojik ve iskemik olmak üzere inmenin 2 çeşidi olduğu görülmektedir. Bunların oluşumunda farklı fizyopatolojik mekanizmaların rolü olmasına rağmen, ateroskleroz gelişiminin inmenin her iki çeşidinin oluşumunda da önemli bir rolünün olduğu görülmektedir. Hiperkolesteroleminin aterosklerozun gelişiminde en önemli risk faktörü olmasına rağmen kolesterol düzeyleri ve inme arasında oldukça zayıf bir ilişkinin var olduğu belirtilmektedir. Buna karşın statin tedavisi alan hastalarda inme riskinin azaldığı gözlenmektedir (84). Örneğin pravastatinle yapılan uzun süreli klinik çalışmalarda, total inme riskinde %22, ölümcül olmayan inme riskinde ise %25 azalma olduğu gösterilmiştir (14, 83). Elde edilen bulgularda statinlerin inme üzerine olan etkilerinin, hipolipidemik etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştiği ve antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinliklerinden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir (14, 31, 38, 83, 100).

Statinlerin antiinflamatuvar etkinliğinin olduğunu destekleyen çalışmalar gide- rek artmaktadır. Örneğin koroner kalp hastalarında yapılan bir çalışmada, simvastatinin ve atorvastatinin 20mg/gün dozda 8 hafta süresiyle kullanılması, inflamasyonun göstergelerinden olan plazma C-reaktif proteinlerinin düzeylerini düşürdüğü gzlen- miştir (93). 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 (91).

Hiperkolesterolemi ve diyabetin birlikte görülme olasılığı oldukça yüksektir. Diyabetli hastalarda KKH' nın oluşma olasılığı, sağlıklı insanlara oranla 2 ila 4 kat daha fazladır. Büyük sayıda hasta gruplarında yapılan klinik çalışmaların sonuçları pra- vastatin tedavisinin diyabet oluşma riskini azalttığını ortaya koymaktadır (36, 37). Sta- tinlerin diyabet oluşumu üzerindeki etkisine, trigliserit düzeylerini düşürmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkilerinin aracılık ettiği ne sürülmektedir (36, 37).

Son alışmalar statinlerin kemik bileşimi, hacmi ve yoğunluğu üzerine de farmakolojik etkilerinin olduğu göstermektedir (24). Dişi sıçanlarda yapılan bir çalışma- da 5 haftalık oral simvastatin tedavisinin, kemik bileşimini ve hacmini artırdığı gzlen- miştir (70). Postmenapozal kadınlarda yapılan bir araştırmada ise statin kullanan kadınl- ların kemik mineral yoğunluğunda statin kullanmayanlara oranla anlamlı bir artış mey- dana geldiği gösterilmiştir (29). Bu bulgular doğrultusunda osteoporoz gelişim riski yüksek olan yaşlı hiperkolesterolemik hastalarda ve özellikle postmenapozal kadınlarda, statin tedavisinin artı bir yarar sağlayacağı ne sürülmektedir (16, 29). Ancak statinlerin kemik üzerine olan etkilerinin tam olarak aydınlatılması için uzun süreli klinik çalışma- lara gereksinim duyulmaktadır.

İlginç olarak, klinik bir çalışmada 50 ve 50 yaş üstündeki hastalarda statin teda- visinin demans oluşum riskini azaltarak Alzheimer hastalığı üzerinde olumlu etki- lerinin olabileceği ortaya konmuştur. Ancak statinlerin hangi mekanizmalarla bu etkiyi gösterdiği tam olarak aydınlatılmamıştır (49).

miktarda olmak üzere serivastatin kan beyin engelini geçtiği belirlenmiştir (19, 61, 72, 73).

Prelinik ve klinik çalışmalarda, lovastatinin ve simvastatinin en düşük (% 5'den küçük), serivastatinin ise en yüksek (% 60) biyoyararlanıma sahip olmaları nedeniyle, diğer statinlerden farklı özellik gösterdikleri bildirilmektedir. Öte yandan besinlerin serivastatinin ve simvastatinin biyoyararlanımları üzerine etkileri bulunmazken, atorvastatinin % 13, pravastatinin % 30 ve fluvastatinin ise % 20 oranında biyoyararlanımlarını azalttığı, lovastatininkini ise tersine %50 oranında arttırdığı bildirilmektedir (19, 61, 72, 73).

Yarılanma ömürleri açısından karşılaştırıldığında ise atorvastatin 14 saat gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahip olması nedeniyle diğer statinlerden ayrılmaktadır. Bazı çalışmalarda ise lovastatin, simvastatin, atorvastatin ve serivastatinin aktif metabolitlerinin daha uzun yarılanma ömürlerine sahip olabilecekleri belirtilmektedir. Örneğin atorvastatinin aktif metabolitlerinin yarılanma ömürlerinin 20-30 saat arasında değişebileceği gösterilmiştir (19, 61, 72, 73).

Farmakokinetik parametrelerden biri olan proteinlere bağlanma özellikleri incelendiğinde, pravastatin (%45) haricindeki tüm statinlerin ortalama % 95'den fazla oranda proteinlere bağlandığı görülmektedir (19, 61, 72, 73).

Statinler arasında pravastatin en yüksek klirense sahiptir. Böbreklerden ortalama % 47, karaciğerden % 53 oranında elimine edilmektedir. Önemli bir diğer nokta ise pravastatinin değişmeden elimine edilen tek statin olmasıdır. Diğer statinler metabolitleri şeklinde karaciğerden elimine edilmektedir (19, 61, 72, 73).

Gerek in vitro gerekse de in vivo çalışmalar statinlerin metabolizmaları açısından da farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, pravastatin haricindeki tüm statinlerin karaciğerde sitokrom P450 (CYP) enzimleriyle metabolize olduklarını göstermektedir. Simvastatin, lovastatin, atorvastatin ve serivastatin CYP3A4 enzimleriyle metabolize olmaktadır. Serivastatinin metabolizasyonunda ayrıca CYP2C8 enzimleri de görev almaktadır. Fluvastatin ise diğerlerinden farklı olarak CYP2C9 enzimleriyle metabolize olduğu bildirilmiştir. Fluvastatinin oluşan metabolitlerinin hipolipidemik etkinliği yoktur ancak diğerlerinin metabolitlerinin bu etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bir çok özellik bakımından farklılık gösteren pravastatin ise sulfat konjugasyonu ile metabolize olmaktadır. Bazı yeni çalışmalar pravastatinin CYP450 enzimleriyle de metabolize olabileceğini öne sürmektedir. Ancak bu konuda henüz bir netlik bulunmamaktadır. Ayrıca, atorvastatin haricindeki statinlerin p-glikoprotein substratı olduğu gösterilmiştir. Bu konuda atorvastatinle ilgili henüz bir bilgi bulunmamaktadır. Statinlerin farmakokinetik özellikleri ile ilgili nicel veriler ayrıntılı olarak Tablo 2' de gösterilmiştir (19, 61, 73).

II.2.5. Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

Statinler, genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaç grubudur. Bu ilaçların yan etkileri az olup ender olarak ilacın kesilmesini gerektirir. Kullanımlarında en sık görülen yan etkileri içerisinde karın ağrısı, mide bulantısı ve dispepsi gibi gastrointestinal rahatsızlıklar ve baş ağrısı gelmektedir. Ancak bu etkiler ilaca devam edilmediğinde kaybolur. En önemli yan etkileri arasında ise miyopati, rabdomiyoliz ve hepatotoksisite bulunmaktadır (2, 8, 57, 64, 75).

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. Statin-

lerin gemfibrozil, niasin ve klofibrat gibi diğer hipolipidemik ilaçlarla kombine kullanımı ise miyopati ve rabdomiyoliz oluşum riskini artırdığı bildirilmektedir (8, 57, 64, 75).

Statinler transaminaz enzim düzeylerinde bir artışa neden olabilirler. Bu yan etkinin görülme sıklığı ise %1'dir. Bu etki tersinir (reversible) olup ilacın kesilmesi ile geriye dönmektedir. Ayrıca tedavi başlangıcında ve esnasında karaciğer fonksiyon testleri yapılarak hastaların karaciğer fonksiyonu izlenmelidir (8, 57, 64, 75).

Serivastatin kullanımıyla görülen yan etkiler oldukça seyrek ve hafiftir. Genel olarak diğer statinlerin yan etkileriyle benzerdir. En sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal şikayetler, baş ağrısı, halsizlik, rinit ve faranjit vardır. Seyrek olarak miyopati, rabdomiyoliz, kreatin kinaz ve transaminaz düzeylerinde artış görülmektedir. Ancak özellikle gemfibrozil ile kombine kullanımında, rabdomiyolizin görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (56, 85).

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 (2, 8, 56, 57).

II.2.6. 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 (19, 61, 73). 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 (19, 61, 73, 77). Bu yükselme ise statinlerin özellikle miyopati ve rabdomiyoliz gibi yan etkilerinin oluşumunda anlamlı bir artışa neden olabilmektedirler (19, 61, 73, 77).

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 (19).

Atorvastatinin CYP3A4 substratı olan etinil estradiol ile birlikte kullanımının, atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında anlamlı bir artışa neden olduğu bildirilmektedir (61). CYP3A4 enzim inhibitörü olan eritromisin ile yapılan bazı klinik çalışmalarda ise eritromisinin atorvastatin ile birlikte kullanımının atorvastatinin plazma konsantrasyonlarında %38'lik, serivastatin ile birlikte kullanımının ise serivastatinin plazma konsantrasyonlarında %13'lük artış oluşturabildiği gösterilmiştir (61, 73).

Bazı çalışmalarda ise magnezyum ve alüminyum içeren antiasitlerle ve H₂ reseptör antagonisti simetidin ile, proton pompası inhibitörü omeprazol ve lipaz inhibitörü orlistat ile serivastatinin etkileşimleri incelenmiş ve sonuçta serivastatinin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik oluşmadığı bildirilmiştir. Serivastatinin CYP2C8 enzimleriyle de metabolize olduğunun bilinmesine rağmen henüz CYP2C8 enzim substratları ve/veya inhibitörleriyle bildirilmiş bir etkileşimi yoktur (73).

Öte yandan, statinlerin diğer bir hipolipidemik ilaç grubu olan safra asidi bağlayan ilaçlarla birlikte kullanımında reçineler tarafından adsorbe edilmeleri sebebiyle farmakokinetik parametrelerinde değişiklik olduğu bildirilmektedir (72, 19).

Statinlerin ilaç etkileşimlerini inceleyen çalışmalar günden güne yeni bulgular bildirmektedir ancak bugüne kadar yapılan çalışmalardan genel hatlarıyla bu veriler edinilmiştir.

II.3. DİĞER HİPOLİDEMİK İLAÇLAR

Hiperlipideminin tedavisinde HMG- KoA redüktaz inhibitörleri haricinde kullanılan ilaçlar genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır.

1. Fibratlar
2. Niasin (Nikotinik asit)
3. Safra asitlerini bağlayan reçineler
4. Probukol

II.3.1. Fibratlar

Bu grup ilaçlara klofibrata benzerlikleri nedeniyle “Fibratlar” denilmektedir. Klofibratın, kardiyak aritmi ve total mortalite insidensini artırdığı yönünde bulguların olması nedeniyle bu ilacın günümüzde hipolipidemik ilaç olarak kullanımı önerilmemektedir. Fenofibrat, benzaşfibrat siproşfibrat ve gemşfibrözil bu grupta kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (2, 54, 57, 74).

Fibratlar, karaciğerde trigliserit sentezini azaltarak ve lipoprotein lipaz enziminin etkisini artırıp ÇDDL’ nin yıkımını artırarak ve kandan temizlenmesini sağlayarak etki gösterirler.

Esas etkileri plazma trigliserit düzeylerinin düşürmektir. Serum trigliserit düzeylerinde %30-40 oranında azalma meydana getirirler. DDL düzeyini düşürücü etkileri ilaca göre değişir. Gemşfibrözil %10-15, fenofibrat ve benzaşfibrat %15-25 oranında bir azalma oluştururlar. 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 (2, 54, 57, 74).

Fibratlar, orta ve ağır derecedeki hipertrigliseridemi ve karma tip hiperlipidemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Yan etkileri arasında diyare, bulantı, kas ve karın ağrısı bulunmaktadır. Fibratların özellikle statin grubu ilaçlarla kombine kullanımlarında önemli ilaç etkileşimleri gösterdikleri bildirilmektedir (2, 54, 57, 74).

II.3.2. Niasin (Nikotinik Asit)

Bilinen en eski lipid düşürücü ilaçtır ve bu etkisi vitamin olarak gösterdiği etkisiden bağımsızdır. Sadece yüksek dozlarda hipolipidemik etki gösterir.

Niasin yağ dokusundaki lipolizi etkin olarak engeller. Karaciğerde çok düşük dansiteli lipoprotein (ÇDDL) sentezi için gerekli olan triaçilgliserol sentezini azaltır. Böylece 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 (2, 54, 57, 74).

Niasinin ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü insidensinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu saptanmıştır (2, 54, 57, 74).

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. Hazımsızlık, bulantı ve diyare diğer yan etkileri arasındadır. Peptik ülseri aktive edebileceğinden dolayı bu hastalarda ve gebelerde kullanımı kontrendikedir (2, 54, 57, 74).

II.3.3. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler

Kolestiramin ve kolestipol mide-barsak kanalından absorbe edilmeyen sentetik anyon değiştirici reçinelerdir. Barsaklarda safra asidini bağlayarak safra asidinin enterohepatik dolaşımını önlerler ve hepatositlerde safra asidi düzeylerinde azalma meydana getirirler. Böylece karaciğerde safra asidi sentezini kolesterolün safra asidine dönüştürülmesini sağlayarak artırır. İntrasellüler kolesterol seviyeleri azalması ise hepatosit hücre membranında DDL reseptör sayısını artırır ve sonuçta plazmada DDL düzeyini düşürürler (2, 54, 57, 74).

Reçinelerin esas etkisi DDL düzeylerini azaltmaktır ve 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. Bu ilaçlar Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılmaktadırlar (2, 54, 57, 74).

Kolestramin 4-8 g, kolestipol ise 5-10 g toz halinde, su veya meyva suyu ile süspande edilerek kullanılırlar. Yan etkileri arasında konstipasyon, karında ağrı ve bulantı yer almaktadır. Konsitipasyonu önlemek için lifli besinlerle birlikte kullanımları önerilmektedir. Ayrıca semptomları azaltmak için doz ayarlaması da yapılabilmektedir. Gebelikte kullanılabilen tek DDL düzeylerini düşürücü ilaç grubudur (2, 54, 57, 74).

Varfarin, tiazid diüretikler, tiroksin, digoksin ve statinler gibi polar bileşiklere bağlanarak emilimlerini azaltabilirler. Bu sebeple bu ilaçlar reçinelerden en az bir saat önce veya dört saat sonra verilmelidir (2, 54, 57, 74).

II.3.4. Probukol

Kolesterol düşürücü etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Yaklaşık olarak DDL düzeylerinde %10-15 kadar 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 (2, 54, 57, 74).

Probukol normal DDL reseptörüne sahip olmayan homozigot ailesel hiperkolesterolemik kişilerde kolesterolde orta derecede bir düşme oluşturmaktadır. Plazma triaçilgliserol düzeyleri üzerine etkisi ise oldukça azdır. Bundan dolayı Tip II hiperlipoproteinemi tedavisinde kullanılabilirler (2, 54, 57, 74).

Yan etkiler arasında başlıca diyare olmak üzere gastrointestinal şikayetler gelmektedir. Probukol EKG' de QT intervalini uzatır, antiaritmik ilaçlar gibi QT intervalini uzatan diğer ilaçlarla birlikte ve gebelerde kullanılmamalıdır (2, 54, 57, 74).

II.3.5. Kombine İlaç Tedavisi

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 oluşturdukları 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 düşürmede etkilidir (2, 54, 57, 72, 74).

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 (2, 54, 57, 72, 74).

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

Özellik	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Serivastatin
Maks.Doza (mg/gün)	80	40	80	40	80	0.3
Plazma DDL Düzeyinde Azalma (%)	40	34	47	24	60	35
Maks. Serum TG Düzeyinde Azalma (%)	16	24	18	10	29	20
Maks. Serum YDL Düzeyinde Artış (%)	8.6	12	12	8	6	11
Absorbsiyon (%)	30	35	60-85	>90	BD	>90
Biyoyararlanım (%)	<5	18	<5	10-35	12	60
Plazma yarı ömrü (Saat)	2	1-2	1-2	1-2	14	2-3
Renal eliminasyon (%)	30	60	13	6	<2	30
Metabolizasyon	CYP3A4	Sülfat Konjugatı	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP3A4, CYP2C8

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 Hayvanlarının Bakım Koşulları ve Özellikleri

DeneYlerde 200-250 gram ağırlığında erkek Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar standart pellet sıçan yemi ile beslenmişlerdir. Çeşme suyu, içme suyu olarak kullanılmıştır. Hayvanların bulunduğu ortamda düzenli olarak 12 saat ışık ve 12 saat karanlık periyodunun olması sağlanmıştır. DeneYlerde kullanılan sıçanlar, İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü DeneY Hayvanları Üretim Merkezinden temin edilmiştir.

III.2. Araçlar ve Gereçler

“Gerim İleticisi” izometrik transdüser (Grass FT03)

Poligraf (Grass Model 7M)

Termostatlı sirkülasyonlu su banyosu (Grant Y22)

Vorteks (Velp Scientifica)

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

%5 CO₂ + %95 O₂ içeren gaz karışım tüpü

Cerrahi malzemeler (çeşitli büyüklükte makaslar ve pensler)

Paslanmaz çelikten L-şeklindeki doku tutucuları

Jaketli tip (Çift cidarlı) izole organ banyosu

III.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları

Serivastatin Sodyum: (Bayer ilaç firmasının hediyesi)

Distile suda çözülüp, 10⁻⁹-10⁻⁵ M konsantrasyonlarda kullanıldı.

Noradrenalin (Sigma):

Stok çözeltisi 10⁻⁴ M olarak 0,001N HCl’de hazırlandı. Stok çözeltinin hazırlanması esnasında maddenin stabilizasyonunu sağlamak için 1 mg/ml oranında askorbik asit (Merck) ilave edildi. Stok ve dilüsyonlar ışıktan korundu.

Potasyum Klorür (Merck):

Stok çözeltisi 10⁻² M olarak distile suda çözülerek hazırlandı.

Asetilkolin HCl (Sigma):

Stok çözeltisi 10⁻⁴ M olarak 0,001N HCl’de hazırlandı.

Sodyum Nitroprussiyat (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak distile suda hazırlandı. Stok ve dilüsyonlar ışıktan korundu.

İndometazin (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak %5 NaHCO₃'de hazırlandı.

Glibenklamid (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-5} M olarak dimetil sülfoksit'de (DMSO) hazırlandı.

N^G-Nitro-L-Arjinin (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak distile suda hazırlandı.

Tetraetilamonyum Klorür (Sigma):

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

Oubain (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-4} M olarak distile suda hazırlandı.

DL-Mevalonik Asit Lakton (Sigma):

Stok çözeltisi 10^{-3} M olarak dimetil sülfoksit'de (DMSO) 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 %0.01' den azdır ve damar düz kas tonüsü üzerinde direkt etkisinin olmadığı belirlenmiştir.

III.4. Dokuların Hazırlanışı

Giyotinle öldürülen sıçanların torasik aortaları hızla ve özenle izole edilmiştir. İzole aortanın çevre dokuları dikkatle temizlenip 2-3 mm'lik halkalar haline getirilmiş ve 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 kancaya ve diğer ucu ise transdüserin ucuna takılarak yerleştirilmiştir. Daha sonra dokular optimum olduğu belirlenen 1g' lık ön gerim altında 1.5 saat dengelenmeye bırakılmıştır. Dengelenme süresi içinde banyo çözeltisi 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 fonksiyonu test edilmiştir. Bu amaçla dokular, nonselektif bir α -agonist olan noradrenalin (NA) ile submaksimal olarak kastırılmış ve kasılma cevabı platoya ulaşıldıktan sonra endotel bağımlı gevşetici bir ajan olan asetilkolin (Ach, 10⁻⁸-10⁻⁴M) artan konsantrasyonlarda kümülatif olarak uygulanmıştır. Prekontraksiyonda kullanılan NA konsantrasyonları 10⁻⁶-10⁻⁷M'dir. Bu konsantrasyonlarda NA, submaksimal (\cong %70) olarak 1.52±0.06 gram (n=24) düzeyinde kasılma oluşturmuştur. Dokuların endotel fonksiyonu asetilkolinin oluşturduğu maksimum gevşetici etki üzerinden değerlendirilmiştir.

Dokuların düz kas gevşeme kapasitesi ise endotelden bağımsız gevşetici bir ajan olan sodyum nitroprussiyat (SNP) ile test edilmiştir. SNP'nin (10⁻⁹-10⁻⁴M) gevşetici etkisi yine NA ile prekontrakte dokularda değerlendirilmiştir.

Endotel ve düz kas fonksiyonun incelenmesinden sonra izole sıçan aortasında HMG KoA redüktaz inhibitörü olan serivastatinin vasküler etkileri çalışılmıştır. Kümülatif olarak artan dozlarda uygulanan serivastatinin (10⁻⁹ -10⁻⁵M) gevşetici etkisi NA veya KCl (K⁺) ile prekontrakte edilen dokularda incelenmiştir. Prekontraksiyon için kullanılan K⁺ konsantrasyonu 40 mM'dir ve NA (10⁻⁶-10⁻⁷M) ile aynı düzeyde pre-

kontraksiyon oluşturmaktadır (NA kasılması, 1.52 ± 0.06 g, $n=24$; K^+ kasılması, 1.51 ± 0.21 g, $n=5$; $p>0.05$). Dokularda serivastatinin etkisi incelendikten sonra ortama SNP (10^{-6} M) ilave edilerek dokunun gevşeme kapasitesi deneyin sonunda tekrar değerlendirilmiştir. Bir grup deneyde NA ile oluşturulan prekontraksiyonun deney süresince stabil kalıp kalmadığı kontrol edilmiş ve değişmediği tespit edilmiştir ($n=6$).

Serivastatinin izole sıçan aortasında oluşturduğu gevşetici etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak yürütülen deneylerde bu statinin etkisi çeşitli inhibitörlerin varlığında incelenmiştir. Bu amaçla siklooksijenaz inhibitörü indometazin (INDO, 10^{-4} M), nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü N^G -nitro-L-metil arjinin (L-N OARG , 10^{-4} M), K_{ATP} kanal blokeri glibenklamid (10^{-5} M), K_{Ca} kanal blokörü tetraetilamonyum (TEA, 10^{-2} M), Na^+ - K^+ ATPaz selektif inhibitörü oubain (10^{-4} M) ve kolesterolün prekürsör maddelerinden olan DL-mevalonik asit lakton (Mevalonat, 10^{-3} M) kullanılmıştır. Bu inhibitörler serivastatin uygulanmasından 20-30 dakika önce banyo ortamına ilave edilmiştir.

Bazı dokuların endotel tabakası, içlerinden polietilen tüpün dikkatlice geçirilmesi suretiyle mekanik olarak tahrip edilmiştir. Deendotelizasyon işleminin yapılması esnasında damarın düz kasına zarar verilmemesine özen gösterilmiştir. Deendotelize edilen dokularda da serivastatinin (10^{-9} - 10^{-5} M) etkisi çalışılmıştır.

III.6. İstatistiksel Analiz

NA ve K^+ 'un 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 sistemde 1 g ağırlığa karşılık gelen değer (mm olarak boyut) belirlenmiş ve kastırıcı ajanın oluşturduğu etki bu değere göre grama çevrilmiştir.

Asetilkolin ve SNP'nin gevşetici etkisi NA prekontraksiyonunda oluşan azalmaya göre belirlenmiş ve "% gevşeme" olarak ifade edilmiştir. "% gevşeme" değerinin belirlenmesi için kontraktıl ajanın (NA) oluşturduğu prekontraksiyon "%100" olarak alınmış ve gevşetici ajanın etkisiyle prekontraksiyonda oluşan azalmaların yüzdesi bu değere göre hesap edilmiştir.

Serivastatinin gevşetici etkisi ise deney sonunda o dokuda SNP'ye ($10^{-6}M$) karşı alınan maksimum gevşetici etkiye göre değerlendirilmiş ve sonuçlar, "% gevşeme" olarak ifade edilmiştir.

Kasılma veya gevşeme yönünde etki gösteren maddelerin " EC_{50} " (maksimum kasılma ve gevşemenin %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 veya gevşetici ajanın oluşturduğu maksimum gevşeme veya kasılma cevabı " E_{maks} " olarak ifade edilmiştir.

Deneylerdeki "n" sayısı izole sıçan aortası sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar "ortalama \pm 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. Kastırıcı Ajanların Etkisi

Kümülatif olarak uygulanan noradrenalin (NA, 10^{-8} - 10^{-4} M) ve potasyum klorür (K^+ , 10-100 mM) izole sıçan aortasında konsantrasyon bağımlı kasılmalara neden olmuştur (Şekil 1). NA' nın ve K^+ nın oluşturduğu maksimum kasılma düzeyleri ve EC_{50} değerleri Tablo 4' de verilmiştir.

IV.2. Asetilkolinin Etkisi

Endotel bağımlı gevşeme oluşturan asetikolin (Ach, 10^{-8} - 10^{-4} M) izole sıçan aortasında konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur (Şekil 2). Asetilkolinin oluşturduğu maksimum gevşetici etki ve EC_{50} değeri Tablo 5' de verilmiştir.

IV.3. Sodyum Nitroprussiyatın Etkisi

Direkt etkili bir düz kas gevşeticisi olan ve endotelden bağımsız olarak etki gösteren sodyum nitroprussiyat (SNP, 10^{-9} - 10^{-4} M) izole sıçan aortasında konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur (Şekil 2, Tablo 5). SNP' nin dokudaki etki profilinin belirlenmesinden sonra ilerleyen çalışmalarda SNP' nin sadece maksimuma çok yakın gevşeme oluşturan konsantrasyonu (10^{-6} M) deneyin sonunda, serivastatinden sonra uygulanmış ve dokuların gevşeme kapasitesi buna göre değerlendirilmiştir. (%107± 4.1, n= 26)

IV.4. İzole Sıçan Aortasında Serivastatinin Etkisi

Serivastatinin konsantrasyon-bağımlı etkisi NA ve K^+ ile prekontrakte edilen dokularda çalışılmıştır. Serivastatin (10^{-9} - 10^{-5} M), NA ile submaksimal olarak prekontrakte edilen izole sıçan aorta halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşemelere neden olmuştur (Şekil 3). Serivastatin 10^{-9} M'den daha düşük konsantrasyonları ise herhangi bir etki oluşturmamıştır.

Serivastatin K^+ (40 mM) ile submaksimal olarak prekontrakte edilen izole sıçan aortası halkalarında da konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkilere neden olmuştur (Şekil 3). 40 mM' lik K^+ ile kastırılan preparatlardaki maksimum gevşetici etkisi NA ile aynı

düzeyde kastırılan preparatlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür (Tablo 6). Daha düşük konsantrasyonunda K^+ (20 mM) ile kastırılan dokularda ise serivastatinin gevşetici etkisi K^+ 40 mM ile kastırılan dokulara oranla istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (Şekil 3). 20 mM K^+ ile kastırılan aorta halkalarında serivastatinin gevşetici etkisi NA ile kastırılan preparatlardaki gevşetici etki ile benzer bir profil göstermektedir (Şekil 3).

IV.4.1. Deendotelize Dokularda Serivastatinin Etkisi

Endoteli tahrip edilen dokularda Ach ile elde edilen gevşeme düzeyi % 5.05 ± 1.2 ; $n=9$ olarak belirlenmiştir. Endoteli tahrip edilen izole sıçan aortası halkalarında serivastatinin maksimum gevşetici etkisi endoteli intakt preparatlara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır (Şekil 4, Tablo 7).

IV.4.2. Çeşitli İnhibitörler Varlığında Serivastatinin Gevşetici Etkisinin İncelenmesi

IV.4.2.1. N^G -Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)' in Etkisi

Bir NO sentetaz inhibitörü olan L-NOARG (10^{-4} M) ile inkübasyon (20 dak) izole sıçan aortası halkalarında serivastatinin oluşturduğu gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. L-NOARG ayrıca serivastatinin EC_{50} değerlerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 5, Tablo 8).

IV.4.2.2. İndometazin' in Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının siklooksijenaz inhibitörü indometazin (İNDO, 10^{-5} M, 30 dak) ile inkübasyonu serivastatinin oluşturduğu gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. İndometazin varlığında, serivastatinin EC_{50} değerlerinde artış gözlenmiş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 5, Tablo 8).

IV.4.2.3. L-NOARG ve İndometazin Kombinasyonunun Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının L-NOARG (10^{-4} M, 20 dak.) ve indometazin (10^{-5} M, 30 dak) kombinasyonu ile inkübasyonu serivastatinin gevşetici etkilerini

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmış ve EC₅₀ değerlerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 6, Tablo 8). Bu kombinasyonun inhibitör etkisi her bir ajanın tek başına inkübasyonu ile karşılaştırıldığında daha da arttığı ve özellikle 10⁻⁸ M -10⁻⁷ M konsantrasyonlarda tekli inkübasyonlara oranla istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 6).

IV.4.2.4. Glibenklamid' in Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının ATP bağımlı bir K⁺ kanal blokörü olan glibenklamid (10⁻⁵M, 30 dak) ile inkübasyonu serivastatin oluşturduğu gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. Glibenklamid varlığında, serivastatinin EC₅₀ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur (Şekil 7, Tablo 8).

IV.4.2.5. L-NOARG, İndometazin ve Glibenklamid Kombinasyonunun Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının L-NOARG (10⁻⁴ M, 20 dak), indometazin (10⁻⁵ M 30 dak) ve glibenklamid (10⁻⁵M, 30 dak) kombinasyonu ile inkübasyonu, serivastatinin gevşetici etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır ve ayrıca serivastatinin EC₅₀ değerlerinde de anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 7, Tablo 8). Bu kombinasyonun serivastatinin gevşetici etkilerini inhibe edici etkisi L-NOARG ve İndometazinin ikili kombinasyonuna göre sadece maksimum konsantrasyonlarda istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur (Şekil 7, Tablo 8).

IV.4.2.6. Tetraetilamonyum' un Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının Ca⁺⁺ bağımlı bir K⁺ kanal blokörü olan tetraetilamonyum ile inkübasyonu (TEA, 10⁻² M, 30 dak.) serivastatinin oluşturduğu gevşeme yanıtlarını, maksimum etki hariç olmak üzere, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilememiştir (Şekil 8). Tetraetilamonyum varlığında serivastatinin EC₅₀ değerlerinde de anlamlı farklılık meydana gelmemiştir (Şekil 8, Tablo 9)

IV.4.2.7. Oubain'in Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarının $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPaz' ın selektif inhibitörü oubain ile inkübasyonu (10^{-4} M) serivastatinin oluşturduğu gevşetici etkiyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. Oubain varlığında serivastatinin EC_{50} değerlerinde anlamlı farklılık meydana gelmemiştir (Şekil 9, Tablo 9).

IV.4.3. Mevalonat İnkübasyonunun Etkisi

İzole sıçan aortası halkalarında kolesterolün prekürsör maddelerinden olan Mevalonat (10^{-3} M) ile inkübasyonu serivastatinin oluşturduğu gevşetici etkileri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltmıştır. Ayrıca mevalonat varlığında serivastatinin EC_{50} değerlerinde anlamlı bir artış meydana gelmiştir (Şekil 10, Tablo 10).

Mevalonatın etkisi endoteli mekanik olarak tahrip edilen izole sıçan aorta halkalarında da incelenmiş ve bu dokularda da mevalonat inkübasyonunun serivastatinin gevşetici etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gözlenmiştir (Şekil 10, Tablo 10).

IV.5. Tablolar ve Şekiller

Tablo 4. Noradrenalin (NA) ve KCl'nin (K⁺) izole sıçan aortası halkalarındaki maksimum kasılma (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

	E _{maks} (g)	EC ₅₀	n
NA	2.30± 0.25	2.30 ± 0.10	6
K ⁺	1.83± 0.05	15.67±1.86	7

E_{maks}: g cinsinden maksimum kasılma değerlerini göstermektedir

EC₅₀: NA için -log M, K⁺ için mM olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir.

Tablo 5. Asetilkolinin (Ach) ve sodyum nitroprussiyatın (SNP) izole sıçan aortası halkalarındaki maksimum gevşeme (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

	E _{maks}	EC ₅₀	n
Ach	72.14 ± 1.2	7.45 ± 0.1	22
SNP	112.55 ± 5.55	7.14 ± 0.2	6

E_{maks}: Prekontraksiyona göre % gevşeme değerlerini göstermektedir.

EC₅₀: - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir.

Tablo 6. NA ve K⁺ ile prekontrakte edilen izole sıçan aortası halkalarında serivastatinin maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

Serivastatin			
	E_{maks}	EC₅₀	n
NA	87.62 ± 1.60	7.17 ± 0.14	22
K⁺ 40mM	53.32 ± 2.65 ^{**#}	6.95 ± 0.14	5
K⁺ 20mM	77.35 ± 2.97 [*]	7.09 ± 0.13	5

E_{maks}: NA(10⁻⁷- 10⁻⁶M) veya K⁺ (20-40 mM) ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye (10⁻⁶M) göre serivastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

EC₅₀: - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir

* p<0.05 ve ** p<0.001 NA ile prekontraksiyonla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

p<0.001 K⁺ 20mM ile prekontraksiyonla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 7. Deendotelize edilen preparatlarda serivastatinin maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC₅₀ değerleri.

Serivastatin			
	E_{maks}	EC₅₀	n
Endoteli intakt	87.50 ± 1.2	7.15 ± 0.20	6
Deendotelize	45.23 ± 1.4 [*]	7.06 ± 0.06	6

E_{maks}: NA(10⁻⁷- 10⁻⁶M) ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye (10⁻⁶M) göre serivastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

EC₅₀: - log M olarak ifade edilmiştir.

n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir.

* p<0.001 endoteli intakt preparatlarla ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 8. İzole sıçan aortası halkalarında serivastatin ile elde edilen maksimum gevşetici etki (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri üzerinde çeşitli inhibitörlerin etkisi.

Serivastatin			
	E_{maks}	EC_{50}	n
Kontrol	87.62 ± 1.6	7.17 ± 0.14	22
+ L-NOARG	$42.30 \pm 2.73^{*\nabla\#}$	$6.58 \pm 0.16^*$	6
+ INDO	$45.27 \pm 3.5^{*\nabla\#}$	6.88 ± 0.3	6
+ Glibenklamid	$66.45 \pm 7.29^*$	$6.31 \pm 0.01^*$	4
+ İkili Kombine	$34.22 \pm 3.02^{*\nabla\#}$	$6.15 \pm 0.11^*$	5
+ Üçlü Kombine	$21.45 \pm 1.65^{*\#}$	$6.20 \pm 0.07^*$	5

E_{maks} : NA ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye ($10^{-6}M$) göre serivastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

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

n: İzole sıçan aorta sayısını göstermektedir

İkili kombine: L-NOARG ($10^{-4}M$) + INDO($10^{-5}M$) kombinasyonunu göstermektedir.

Üçlü kombine: L-NOARG ($10^{-4}M$) + INDO ($10^{-5} M$) +Glibenklamid ($10^{-5}M$) kombinasyonunu göstermektedir.

* $p < 0.001$ kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

∇ $p < 0.001$ üçlü kombine ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

$p < 0.05$ glibenklamid ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Tablo 9. İzole sıçan aortası halkalarında K_{Ca} kanal blokeri TEA ve $Na^+ K^+$ ATPaz inhibitörü oubain varlığında serivastatinin maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri.

Serivastatin			
	E_{maks}	EC_{50}	n
Kontrol	88.72±1.6	7.19±0.3	4
+ TEA	67.36±5.1*	7.20±0.2	4
Kontrol	93.46± 2.67	6.93± 0.1	5
+ Oubain	81.06±1.46**	7.10±0.16	5

E_{maks} : NA ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye ($10^{-6}M$) göre serivastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

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

n: izole sıçan aorta sayısını göstermektedir

* $p<0.05$ ve ** $p<0.01$ kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir

Tablo 10. Endoteli intakt ve deendotelize izole sıçan aortası halkalarında mevalonat varlığında serivastatinin maksimum gevşetici etkisi (E_{maks}) ve EC_{50} değerleri.

	Serivastatin		
	E_{maks}	EC_{50}	n
Endotel (+)	86.60±5.19	6.98±0.21	5
+ Mev	49.09±2.30*	6.32±0.04*	5
Endotel(-)	45.23±1.40*	7.06±0.06*	6
+ Mev	34.76± 2.83*#	6.01±0.10*#	3

E_{maks} : NA ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye ($10^{-6}M$) göre serivastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

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

n: izole sıçan aorta sayısını göstermektedir

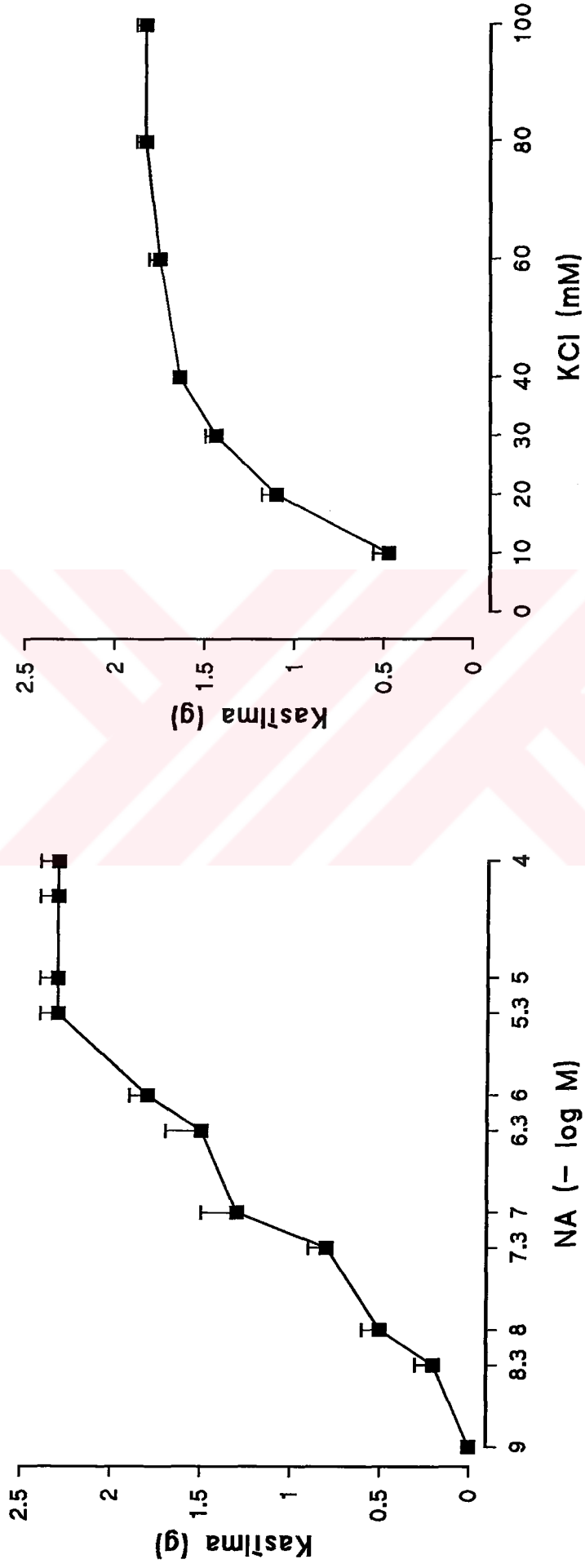
Endotel(+): NA ile prekontrakte edilmiş endoteli intakt dokuları göstermektedir (Kontrol).

Endotel (-): NA ile prekontrakte edilmiş deendotelize dokuları göstermektedir.

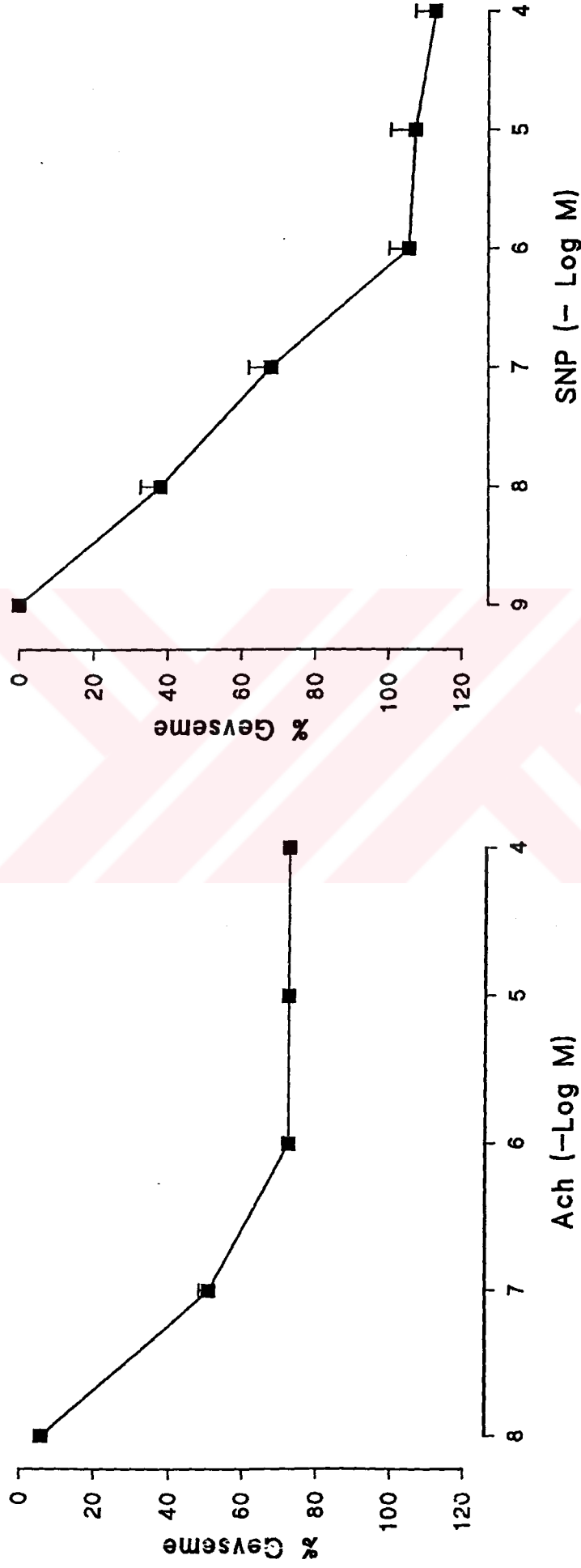
Mev: Mevalonat inkübasyonu

* $p<0.001$ mevalonat ile inkübe edilmeyen dokularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir

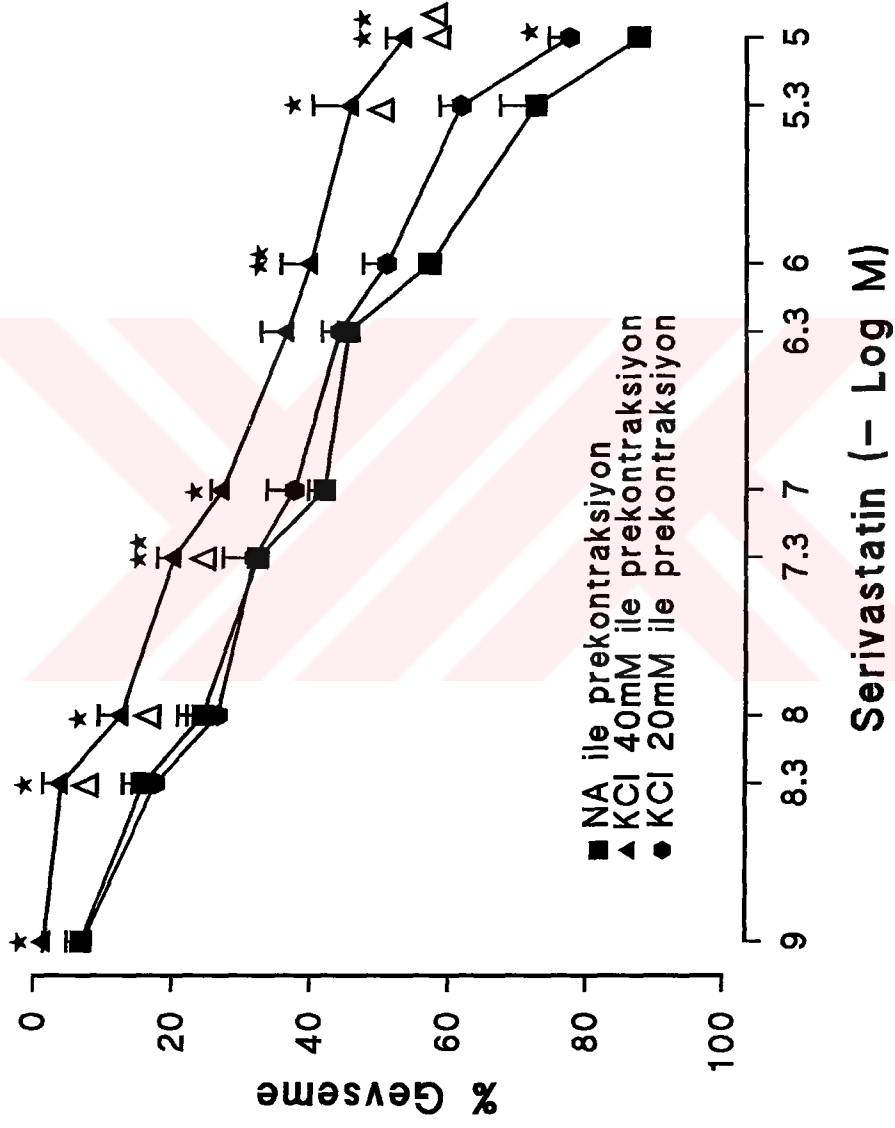
$p<0.001$ deendotelize dokularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir



Şekil 1: İzole sıçan aorta halkalarında noradrenalinin ve KCl' nin konsantrasyon-cevab eğrisi (n=6-7).



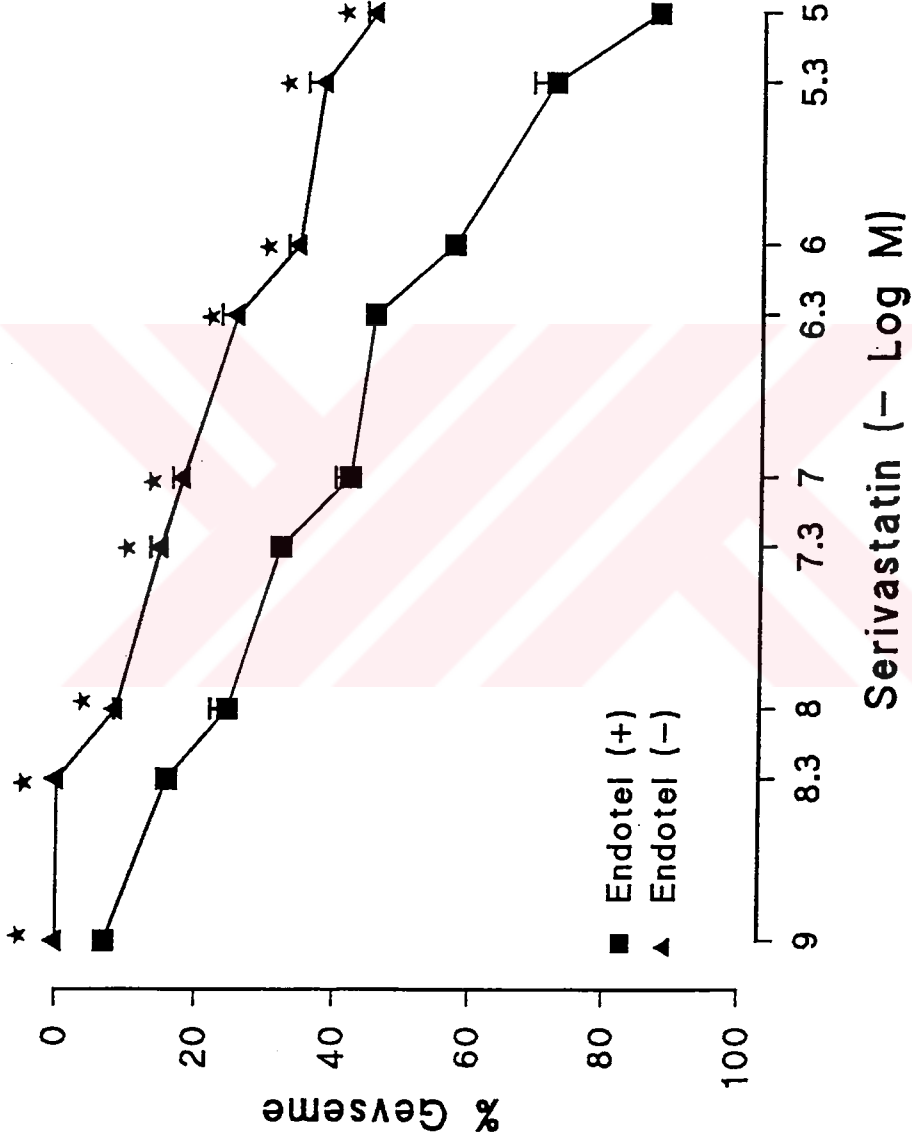
Şekil 2: İzole sıçan aorta halkalarında asetilkolinin (Ach, n=22) ve sodyum nitroprusiyatın (SNP, n=6) konsantrasyon- cevap eğrisi.



Şekil 3: NA (10^{-7} - 10^{-6} M), KCl (20-40 mM) ile prekontrakte edilmiş izole sıçan aorta halkalarında serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi.(NA, n=22 ; KCl , n=5)

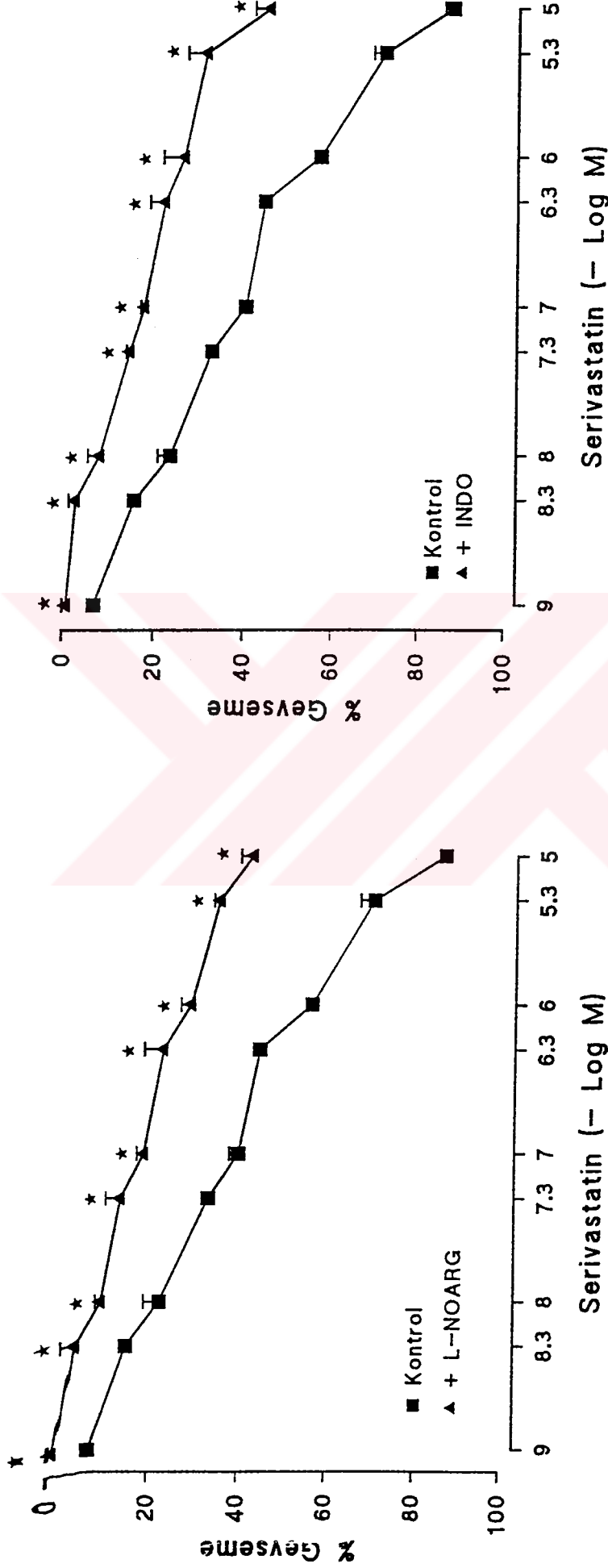
* $p < 0.05$ ve ** $p < 0.001$ NA ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Δ $p < 0.05$ ve $\Delta\Delta$ $p < 0.001$ KCl 20 mM ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



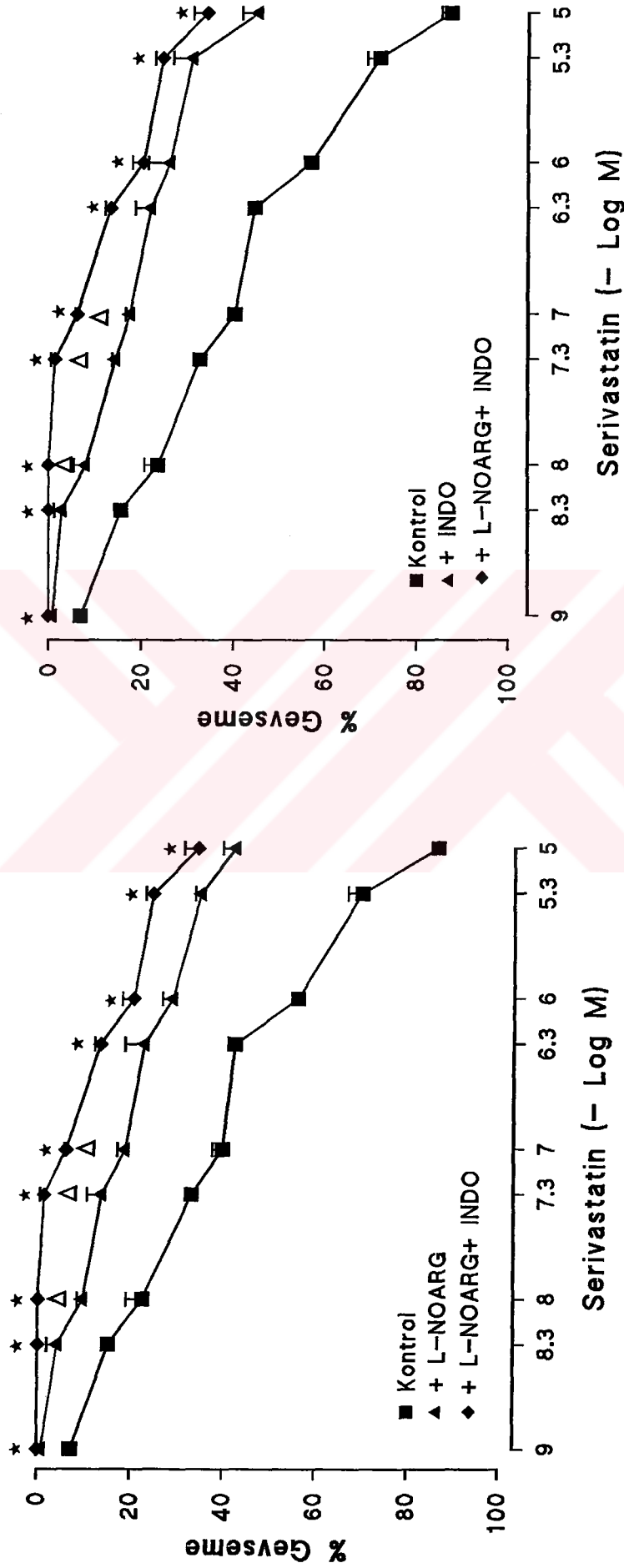
Şekil 4: Deendotelize ve endotelili intakt izole sıçan aorta halkalarında serivastatinin konsantrasyon- bağımlı gevşetici etkisi. (n=6)

* p<0.001 endotelili intakt (+) dokularla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 5: İzole sıçan aorta halkalarında NO sentetaz inhibitörü L-NOARG(10^{-4} M) ve siklooksijenaz inhibitörü İndometazin (INDO, 10^{-5} M) varlığında serivastatinin konsantrasyon- bağımlı gevşetici etkisi. (n=6)

* $p < 0.001$ kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

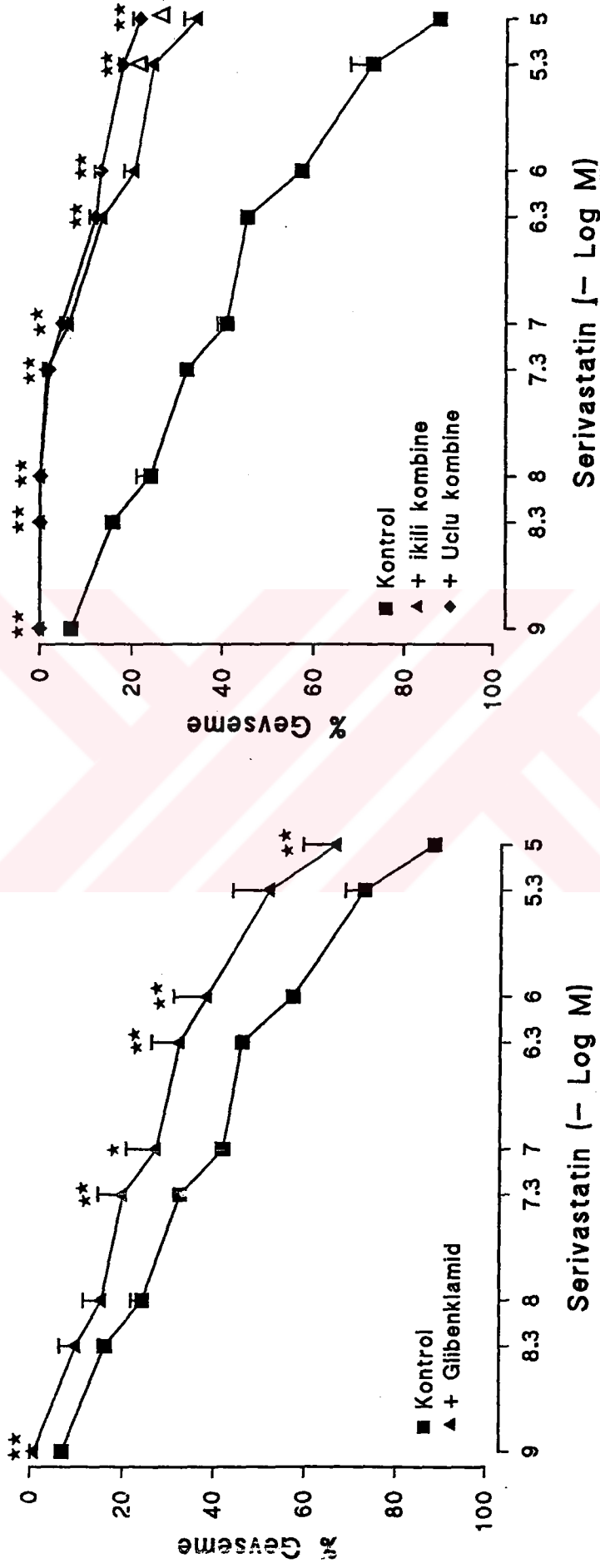


Şekil 6: İzole sıçan aorta halkalarında L-NOARG ve INDO inkübasyonlarının serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşeme yanıtlarına etkisi. (L-NOARG veya INDO n=6, ikili kombine n=5)

* p<0.001 kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir

Δ p<0.05 L-NOARG veya INDO ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

İkili Kombine: L-NOARG (10⁻⁴M) + INDO(10⁻⁵M) kombinasyonunu göstermektedir.



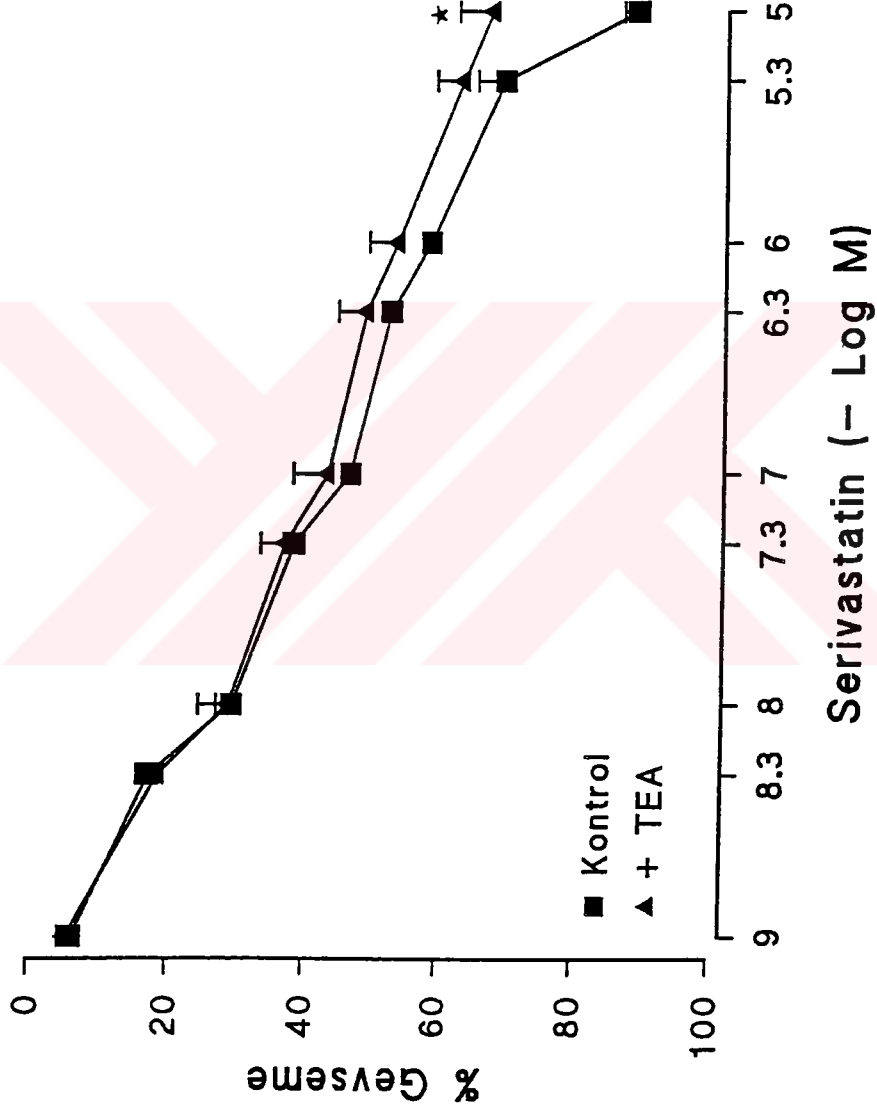
Şekil 7: İzole sıçan aorta halkalarında K_{ATP} kanal blokleri glibenklamidin (Soldaki şekil) ve ikili, üçlü kombinasyonların (Sağdaki şekil) serivastatinin konsantrasyon- bağımlı gevşetici yanıtlarına etkisi. (Glibenklamid $n=4$, İkili ve üçlü kombine $n=5$)

* $p < 0.05$ ve ** $p < 0.001$ kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

Δ $p < 0.05$ ikili kombine ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

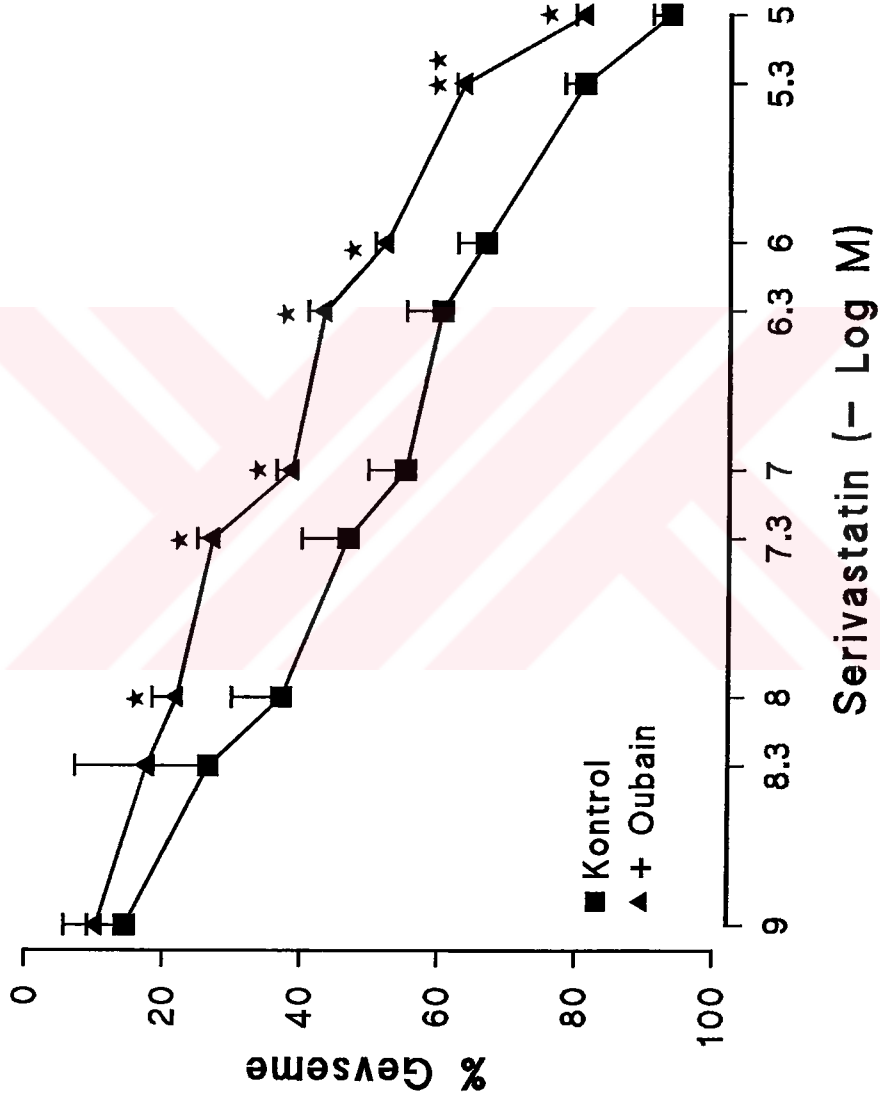
İkili kombine: L-NOARG ($10^{-4}M$) + INDO($10^{-5}M$) kombinasyonunu göstermektedir.

Üçlü kombine: L-NOARG ($10^{-4}M$) + INDO($10^{-5}M$) + Glibenklamid ($10^{-5}M$) kombinasyonunu göstermektedir.



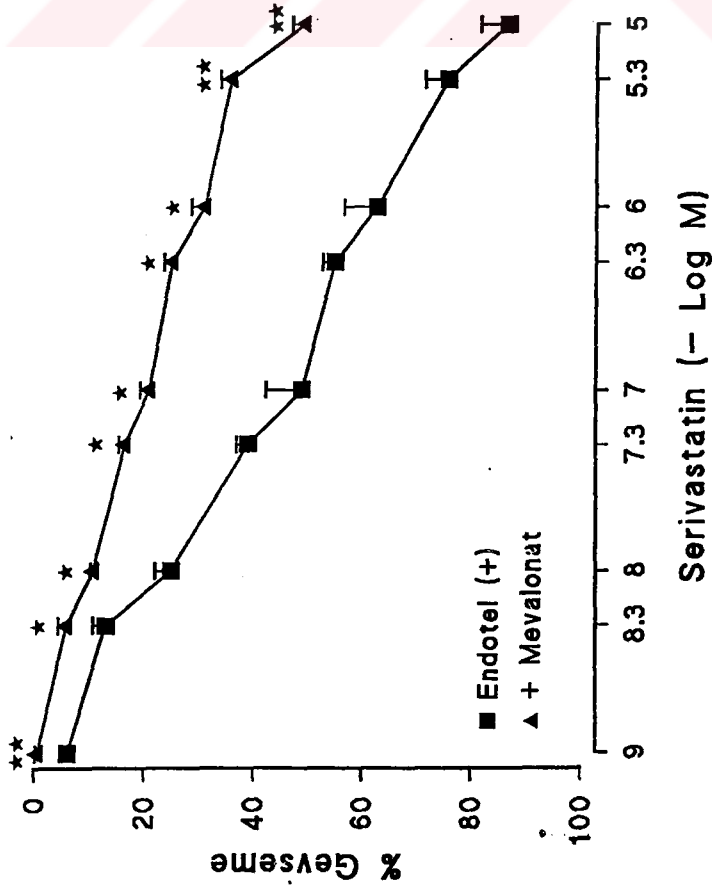
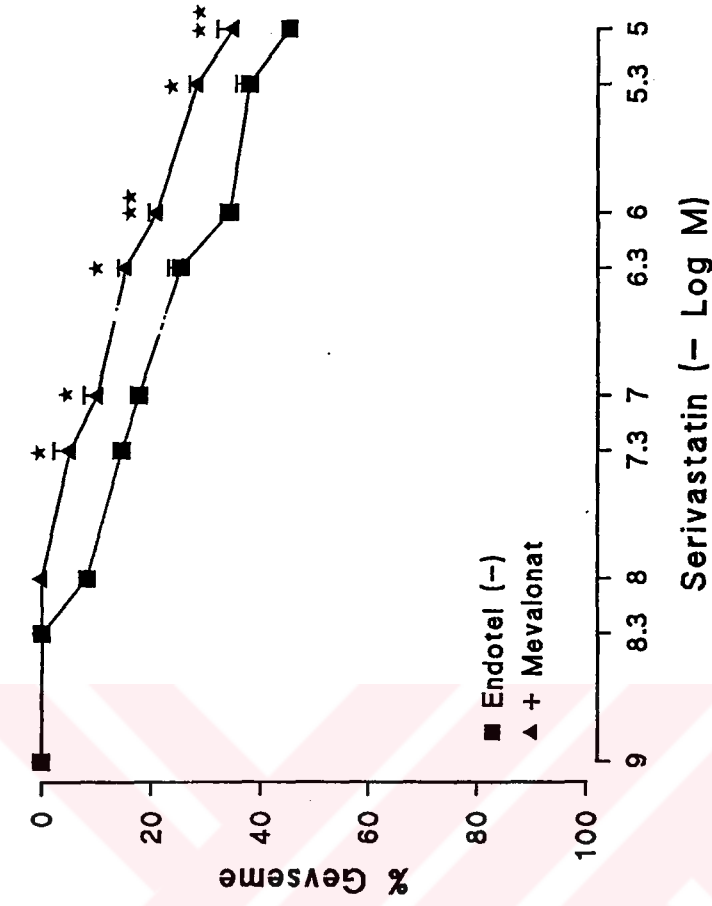
Şekil 8: izole sıçan aorta halkalarında K_{Ca} kanal blokeri tetraetilamonyum (TEA) varlığında serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi. (n=4)

* $p < 0.05$ kontrol ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Şekil 9: İzole sıçan aorta halkalarında $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPaz}$ ' in selektif inhibitörü oubain varlığında serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi. (n= 5)

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



Şekil 10: Deendotelize ve endotelili intakt izole sıçan aorta halkalarında mevalonat varlığında serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisi. (n= 3-5)

* p<0.05 ve ** p<0.001 mevalonat ile inkübe edilmeyen dokular ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

V. TARTIŞMA

Statinler olarak da bilinen HMG KoA redüktaz inhibitörleri, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı inhibe ederek etki gösteren hipolipidemik ilaçlardır. Statinlerin diğer hipolipidemik ilaçlara oranla plazma total kolesterol ve DDL-kolesterol düzeylerinde daha fazla azalma sağlamaları nedeniyle hiperkolesteroleminin tedavisinde kullanımları tercih edilmektedir (35, 66).

Büyük hasta gruplarında yürütülen uzun süreli klinik çalışmalar statinlerin koroner kalp hastalığının oluşma riskini ve bu hastalığa bağlı mortalite oranını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (39, 41, 52, 81, 82, 101). Uzun yıllar statinlerin kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen yararlı etkileri, plazma kolesterol düzeylerini düşürmeleriyle ilişkilendirilmiştir. Ancak son yıllarda in vivo ve in vitro koşullarda yürütülen çalışmalar statinlerin plazma kolesterolü üzerindeki etkilerinden bağımsız olan direkt kardiyovasküler etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur (10, 59, 79, 89, 104). Örneğin, statinlerin koroner arter hastalıkları, miyokardial iskemi/ repüfüzyon, serebral iskemi ve diyabet gibi kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttikleri görülmektedir. Endotel hücrelerinden NO sentez ve salınımını artırmaları statinlerin endotel disfonksiyonunu iyileştirici etkilerinin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Ayrıca, süregelen çalışmalar statinlerin yine kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-trombotik etkilerinin olduğunu göstermektedir (27, 62).

Statinlerin damar endoteli üzerinde direkt etkilerinin olduğunu belirlenmesi, bu grup ilaçların vasküler reaktiviteyi doğrudan etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bunu destekleyici bir çalışmada izole sıçan aorta halkalarının 24 saat boyunca simvastatin veya atorvastatin ile inkübasyonu α -agonist fenilefrinin kastırıcı etkisini önemli ölçüde azalttığını ortaya konmuştur (95). Simvastatinin ve atorvastatinin artan konsantrasyonlarında daha belirgin olan bu inhibitör etkinin bir diğer statin olan pravastatin ile görülmediği bildirilmektedir (95). Bir başka çalışmada ise spontan hipertansif sıçanlara oral olarak lovastatin uygulamasının 1-2 saat içerisinde kan basıncını önemli ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir (10). Aynı çalışmada lovastatinin

spontansif ve normotansif sıçanların izole aorta halkalarında potasyum klorür ile oluşturulan kasılmaları etkin olarak geriye döndürdüğü belirlenmiştir. Çok yakın bir zamanda ise simvastatinin izole sıçan aorta ve mezenterik arterinde direkt vasküler gevşetici etkilerinin olduğu gösterilmiştir (89).

Bu çalışmada ise tedavide kullanılan en yeni ve en potent HMG- KoA redüktaz inhibitörü serivastatinin izole sıçan aortasında direkt vasküler etkileri incelenmiştir. Serivastatinin NA ile submaksimal olarak kastırılan endoteli intakt sıçan aorta halkalarına artan konsantrasyonlarda (10^{-9} - 10^{-5} M) kümülatif olarak uygulanmış ve konsantrasyon bağımlı gevşemelere neden olmuştur. Bu gevşetici etki, reseptör- aracısız olarak etki gösteren kontraktıl ajan, K^{+} ile submaksimal olarak kastırılan dokularda da meydana gelmiştir.

Serivastatinin izole sıçan aortasında oluşturduğu gevşetici etki endoteli mekanik olarak tahrip edilen preparatlarda belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Bu bulgu serivastatinin sıçan aortasındaki gevşetici etkisinde, damar endoteli aracılıklı bir mekanizmanın rolünün olabileceğini ortaya koymaktadır.

Serivastatin ile izole sıçan aortasında elde ettiğimiz gevşetici etki ve bu etkinin endotel ile ilişkisi aynı dokuda yapılan lovastatin ve simvastatin ile yapılan çalışmaların sonuçlarından bazı farklılıklar göstermektedir. İlk farklılık serivastatinin gevşetici etkisini başlatan konsantrasyonların lovastatinin ve simvastatinin kullanıldığı konsantrasyonlara oranla daha düşük olmasıdır (10, 89). Bu farklılık serivastatinin statinler arasında en potent olma özelliğinin sadece hipolipidemik etkinliği ile sınırlı kalmadığını ve bu özelliği vasküler etkilerinde de koruyabildiğini göstermektedir. Bir diğer farklılık ise lovastatinin direkt gevşetici etkisinin endotel aracılıklı bulunmamış olmasıdır (10). Buna karşın bulgularımız simvastatin ile yapılan çalışmaya uyumluluk göstermektedir (89).

Söz konusu endotel aracılıklı mekanizmanın aydınlatılmasına yönelik olarak çeşitli inhibitörlerin varlığında serivastatinin etkisi çalışılmıştır. Öncelikle damar endotelinden salıverilen ve damar düz kas tonüsünün regülasyonunda önemli rolleri olduğu

ortaya konulan iki endojen vazodilatör madde, NO ve PGI₂' nin bu gevşetici etkiye olası katkıları incelenmiştir.

Sıçan aorta halkalarının NO sentaz inhibitörü L-NOARG ya da siklooksijenaz yolağı inhibitörü indometazin ile inkübasyonu serivastatinin gevşetici etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaya neden olmuştur. Her iki inhibitörün gevşetici etkide oluşturduğu inhibisyonun benzer düzeyde olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar hem NO' nun hem de PGI₂' nin serivastatinin sıçan aortasındaki endotel bağımlı gevşetici etkisine aracılık ettiğini göstermektedir. Bu bulgu simvastatin çalışması ile de benzerlik göstermektedir (89).

Bazı dokularda her iki vazodilatör yolağın aynı anda inhibe edilmesinin etkileri incelenmiş ve bu amaçla aorta halkaları L-NOARG ve indometazin kombinasyonu ile inkübe edilmiştir. NO ve PGI₂ yolağının aynı anda inhibisyonu bu yolların tek başına inhibisyonuna göre serivastatinin maksimum gevşetici etkisinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bir azalmaya neden olmazken serivastatinin düşük konsantrasyonlarına karşılık gelen gevşeme yanıtlarında daha güçlü bir inhibisyona neden olmuştur. Bu bulgular serivastatinin özellikle düşük konsantrasyonlarda NO ve PGI₂ yolağını birlikte aktive ettiğini düşündürmektedir.

Vasküler tonusun regülasyonunda K⁺ kanallarının da rolü olduğu bilinmektedir (76). K⁺ kanallarının aktivasyonu, K⁺ nın hücre dışına doğru çıkışına (efluks) yol açarak damar düz kasında hiperpolarizasyona neden olmaktadır. Bu hiperpolarizasyon voltaj bağımlı kanallardan Ca⁺⁺ nun içeri girişini ve/veya hücre içi depolardan Ca⁺⁺ salıverilmesini inhibe ederek hücre içi Ca⁺⁺ düzeyini düşürmekte ve böylece damar düz kasının gevşemesine aracılık etmektedir (76). Çalışmamızda serivastatinin oluşturduğu gevşetici etkide ATP bağımlı (K_{ATP}) ve Ca⁺⁺ bağımlı (K_{Ca}) potasyum kanallarının aktivasyonun rolü incelenmiştir. K_{ATP} kanal blokörü glibenklamid varlığında serivastatinin gevşetici etkisi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmıştır. Gevşetici etkide, glibenklamid ile oluşan inhibisyonun L-NOARG ya da indometazinin tek başına uygulandıklarında oluşturdukları inhibisyondan daha düşük düzeyde olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buna karşın glibenklamidin NO ve

PGI₂ sentez inhibitörleri ile birlikte kullanılması durumunda (üçlü kombinasyon) gevşetici etkide oluşan inhibisyon, sadece NO ve PGI₂ yolağının (ikili kombinasyon) inhibe edildiği duruma göre, daha etkin bulunmuştur. Bu ileri inhibisyon özellikle serivastatinin maksimum ve maksimuma yakın konsantrasyonlarında belirgindir. Bu bulgular NO ve PGI₂ salıverilmesinin yanı sıra K_{ATP} kanal aktivasyonunun da serivastatinin gevşetici etkisine aracılık ettiğini göstermektedir.

K_{ATP} kanallarını aktive ederek etki gösteren ilaçların genel özellikleri arasında oluşturdukları gevşetici etkinin, K_{ATP} kanal blokeri glibenklamid varlığında inhibe edilmesi ve ekstrasellüler K⁺ düzeyinin yükseltilmesi (>35 mM) durumunda azalması yer almaktadır (11, 76). Çalışmamızda farklı K⁺ konsantrasyonları ile prekontrakte edilen dokularda serivastatinin gevşetici etkileri karşılaştırılmıştır. Buna göre, yüksek konsantrasyonunda K⁺ (40 mM) ile prekontrakte edilen dokularda serivastatin ile alınan gevşeme yanıtlarının düşük konsantrasyonda K⁺ (20 mM) ile kastırılan dokulardan alınan yanıtlarla karşılaştırıldığında daha az olduğu gözlenmiştir. Buna göre, glibenklamid varlığında serivastatinin gevşetici etkisinin azalması ve ayrıca K⁺ konsantrasyonunun yükseltilmesi ile bu yanıtın azalması, serivastatinin izole sıçan aortasındaki gevşetici etkisine K_{ATP} kanal aktivasyonunun katkısı olduğu hipotezini desteklemektedir.

Öte yandan, K_{Ca} kanallarının aktivasyonunun serivastatinin etkilerine aracılık edip etmediği de incelenmiş ve bir grup deneyde K_{Ca} kanal blokeri tetraetilamonyum (TEA) varlığında serivastatinin etkisi çalışılmıştır. Ancak TEA'nın, maksimum etki hariç olmak üzere, serivastatinin konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkisini önemli düzeyde etkilemediği belirlenmiştir.

Serivastatinin gevşetici etkilerine Na⁺-K⁺-ATPaz enziminin diğer bir adıyla elektrojenik sodyum-potasyum pompasının aktivasyonunun aracılık edebileceği de düşünülmüş ve bu pompanın rolü, selektif inhibitörü olan oubain kullanılarak incelenmiştir. Hem düz kas hem de endotel hücrelerinde lokalize olduğu belirlenen Na⁺-K⁺-ATPaz'ın aktivasyonunun damar düz kas hücrelerini hiperpolarize ederek vazodilatasyona neden olduğu bildirilmektedir (78). Çalışmamızda oubainin serivastatinin gevşetici etki profilinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir azalma oluşturduğu

gözlenmiştir. Bu doğrultuda serivastatinin gevşetici etkilerinde $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ enziminin aktivasyonunun bir rolünün olduğu görülmektedir. Eksternal K^+ düzeylerinin artışının $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pompasını aktive ettiği bildirilmektedir (78). Bazı yeni çalışmalar vasküler sistemdeki $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pompasının aktivasyonunun potasyum kanallarının açılması ile ilişkili olduğunu göstermektedir (30). Endotel hücreindeki K_{Ca} kanalının açılması ile oluşan K^+ efluksunun $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz'ı aktive ettiği ve bu aktivasyonun asetilkolinin endotel bağımlı gevşetici etkisine aracılık ettiği bildirilmektedir (30). Çalışmamızda serivastatinin K_{ATP} kanallarını aktive ettiği bulunmuştur. Benzer bir mekanizma ile K_{ATP} kanallarının açılması ile oluşan K^+ efluksunun $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz'ı aktive ettiği düşünülebilir. Çalışmanın ilerleyen bölümünde bu ilişkinin incelenmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Serivastatin HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek HMG-KoA' dan mevalonik asit (mevalonat) oluşumunu engellemektedir (85). Mevalonat, sadece kolesterolün değil hücrede kolesterol sentezinden önce oluşan ve hücre büyümesi ile hücre içi sinyal iletiminde önemli rol oynadıkları belirlenen isoprenoidlerin de öncül maddesidir (59, 89, 106). Mevalonat yolağı inhibisyonunun statinlerin hipolipidemik etkilerinin yanı sıra antiaterosklerotik, antioksidan, antitrombotik ve eNOS ekspresyonunu artırıcı etkilerine de aracılık ettiği görülmektedir (27, 59, 62). Serivastatinin sıçan aortasındaki gevşetici etkisinde de bu mekanizmanın rolünün incelenmesi düşünülmüş ve bu amaçla hem endoteli intakt hem de deendotelize aorta halkalarında mevalonat varlığında serivastatinin etkileri çalışılmıştır. Dokuların mevalonat ile inkübasyonu serivastatinin gevşetici etkilerini belirgin olarak azaltmış ve mevalonat yolağı inhibisyonun gevşetici etkiye önemli ölçüde aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Bu bulgularımız aynı dokuda simvastatin ile yapılan çalışmanın sonuçlarıyla da benzerlik göstermektedir (89).

Çalışmamızda serivastatinin sıçan aortasında endotelden- bağımsız gevşetici etkisinin olduğu da görülmektedir. Serivastatinin düz kas üzerindeki bu etkisinin hücre içi Ca^{++} düzeyini düşürmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Sıçan pankreatik β - hücrelerinde yapılan bir çalışmada simvastatinin L-tipi Ca^{++} kanallarını bloke ederek insülin salınımı engellediği gösterilmiştir (105). Ayrıca izole sıçan aortasında yapılan

iki ayrı çalışmada simvastatinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından Ca^{++} girişini ve hücre içi depolardan Ca^{++} salınımını engellediği gösterilmiştir (89, 90). Bu veriler serivastatinin endotelden bağımsız gevşetici etkisinde benzer mekanizmalar aracılığı ile hücre içi Ca^{++} düzeyinin düşürülmesinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan, voltaj bağımlı Ca^{++} kanallarını aktive ederek etki gösteren K^{+} nın kastırıcı etkisini serivastatin ile geriye döndürülmeside görüşü desteklemektedir. İleri çalışmalarda bu mekanizmanın rolünün incelenmesi düşünülmektedir.

Günde 0.1-0.3 mg dozlarda serivastatin kullanan hastalarda yapılan farmakokinetik incelemelerde bu ilacın maksimum plazma konsantrasyonlarının, ilgili dozlarda, 1.3-3.8 $\mu\text{g/L}$ düzeyinde olduğu belirlenmiştir (73, 85). Çalışmamızda kullandığımız ve serivastatinin izole sıçan aortasında gevşetici etkilerini gözlediğimiz ilk konsantrasyonlar (10^{-9} - 10^{-8} M) bu ilacın tedavide kullanılan dozlarda ulaşılan plazma konsantrasyonları ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca geçtiğimiz yıl serivastatinin daha yüksek konsantrasyonlarının (0.4-0.8 mg/gün) da tedavide kullanımının onaylanması bu dozlarda ulaşılabilecek plazma konsantrasyonlarının çalışmamızda kullandığımız ve daha belirgin gevşetici etki elde ettiğimiz serivastatin konsantrasyonları ile uyumlu olacağını düşündürmektedir. Öte yandan statinlerin doku düzeylerindeki konsantrasyonlarının plazma konsantrasyonlarında daha yüksek olabileceği bildirilmekte (69) ve ayrıca bu grup ilaçların hipolipidemik etkilerinden bağımsız özelliklerinin ortaya konulduğu bir çok in vitro çalışmada plazma konsantrasyonlarını aşan konsantrasyonların kullanıldığı görülmektedir (20, 21, 59, 106). Örneğin, insan safen veni endotel hücre kültürlerinde serivastatinin eNOS ekspresyonu üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada serivastatin bizim uyguladığımız konsantrasyonlara uyan konsantrasyonlarda kullanılmış (10^{-9} - 10^{-6} M) ve ancak yüksek konsantrasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde eNOS ekspresyonunu artırdığı belirlenmiştir (106).

Sonuç olarak bulgularımız serivastatinin izole sıçan aortası üzerinde konsantrasyon bağımlı gevşetici etki oluşturduğunu göstermektedir. Bu gevşetici etki kısmen endotel aracılığı olup NO ve PGI_2 salınımı ile ilişkilidir. Öte yandan K_{ATP} kanallarının ve Na^{+} - K^{+} ATPaz'ın aktivasyonunun da bu gevşetici etkide rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca, HMG-KoA redüktaz enziminin inhibisyonu sonucu mevalonat yoluyla ürün-

lerinin sentezinin engellenmesinin serivastatinin gevşetici etkisine aracılık ettiği belirlenmiştir. Bu bulgular serivastatinin hipolipidemik etkinliğinden bağımsız direkt vasküler gevşetici etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır.

Laboratuvarımızda serivastatin dışında, pravastatin ve atorvastatin ile sıçan aortasında ve koroner bypass materyali olarak kullanılan insan safen veni ve internal meme içi arteri preparatlarında benzer çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları da statinlerin vasküler sistemde direkt gevşetici etkilerinin olduğunu göstermektedir (33, 97, 98, 99).

Statinlerin vasküler sistemde kolesterol düşürücü özelliklerinden bağımsız olan gevşetici etkisinin ve diğer araştırmacılar tarafından öne sürülen başka yararlı etkilerinin, bu grup ilaçların tedavideki önemini artıracak ve kullanımına ilişkin yeni yaklaşımları gündeme getireceği düşünülmektedir.

* 8. Ağustos. 2001 tarihinde hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan serivastatin ticari ismiyle Lipobay® üretici firma olan Bayer tarafından tedaviden geçici bir süre ile çekilmiştir. Sebep olarak, serivastatin kullanan hastalarda yan etkilerinden olan rabdomiyoliz (kas erimesi) sonucu ölüm vakalarının görülmesi gösterilmiştir. Tüm dünyada şu an itibarıyla serivastatinin neden olduğu öne sürülen 52 ölüm vakası tespit edilmiştir. Önemli bir nokta, bu vakaların büyük bir çoğunluğunun serivastatinin yüksek dozda ve diğer bir hipolipidemik ilaç olan gemfibrozil ile kombine kullanılması sonucunda görülmesidir. Üretici firma, ölüm vakalarının nedenini kesin olarak serivastatin kullanımıyla ilişkilendirmemesine rağmen, insan sağlığının yadsınamaz önemi nedeniyle, serivastatinin tedaviden geri çekildiğini bildirmiştir. Serivastatinin bu etkisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Serivastatin ile yürütmüş olduğumuz bu deneysel çalışma söz konusu ilacın piyasadan çekilmesinden önce tamamlanmış ve sonuçları sunulan bu tezde değerlendirilmiştir. Bu nedenle tezin içeriğinde herhangi bir değişiklik yapılmamıştır.

* Bayer Stockholder's Newsletter Special Issue: Withdrawl of Lipobay®/ Baycol® Bayer 2001.

VI. ÖZET

Statinler olarak da bilinen HMG-KoA redüktaz inhibitörleri gerek diğer hipolipidemik ilaçlara oranla plazma total kolesterol ve DDL düzeylerinde daha etkin bir azalma sağlayabilmeleri gerekse de kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkilerinin olması nedeniyle, hiperkolesterolemi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Son yıllardaki çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiaterosklerotik, endotel disfonksiyonunu iyileştirici, antioksidan, antiinflamatuar ve antitrombotik etkilerinin olduğunu da göstermektedir.

Çalışmamızda statinlerin en yeni ve en potent üyesi olan serivastatinin izole sıçan aortası üzerine olan direkt vasküler etkileri incelenmiştir. İzole sıçan aortasının halka şeklinde hazırlanan preparatları 37⁰C'deki ve %5 CO₂+%95 O₂ ile havalandırılan izole organ banyo sistemine uygun ön gerim verilerek takılmıştır. Dokuların endotel ve düz kas gevşeme kapasitelerinin test edilmesinin ardından serivastatinin (10⁻⁹ - 10⁻⁵ M) konsantrasyon-bağımlı etkisi NA ile prekontrakte edilen dokularda çalışılmıştır.

Bulgularımız serivastatinin izole sıçan aortası halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Serivastatinin bu etkisi endoteli mekanik olarak tahrip edilen dokularda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalmaktadır. Bu bulgu serivastatinin gevşetici etkisinin büyük ölçüde endotel aracılıklı olduğunu göstermiş ve mekanizmasının aydınlatılabilmesi için siklooksijenaz inhibitörü indometazin (INDO, 10⁻⁵ M) ve NO sentetaz inhibitörü L-NOARG (10⁻⁴ M) kullanılmıştır. Bu inhibitörlerin tekli veya kombine inkübasyonları sonucunda da serivastatinin etkilerinin anlamlı düzeyde azalması damar endotelinden salıverilen NO' nun ve PGI₂-nin serivastatinin gevşetici etkisine aracılık ettiğini göstermiştir. Serivastatinin etkisine K⁺ kanallarının aktivasyonunun rolü de olabileceği düşünülerek K_{ATP} kanal blokeri glibenklamid (10⁻⁵ M) ve K_{Ca} kanal blokeri tetraetilamonyum (TEA, 10⁻² M) varlığında serivastatinin etkileri incelenmiştir. Glibenklamid inkübasyonu serivastatinin gevşetici etkilerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaltırken, TEA etkisiz bulunmuştur. Bu bulgular K_{ATP} kanallarının aktivasyonunun serivastatinin gevşetici etkisinde rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca, Na⁺-K⁺ ATPaz' ın selektif inhibitörü oubainin

(10^{-4} M) de etkileri incelenmiş ve oubainin serivastatinin gevşetici-etki profilini istatistiksel anlamlı düzeyde azalttığı belirlenmiştir.

Çalışmamızda ayrıca non-reseptör aracılıklı kasılma oluşturan K^{+} nın farklı konsantrasyonlarının (20 ve 40 mM) oluşturduğu kasılmalarda serivastatinin etkileri de incelenmiştir. Yüksek konsantrasyonda K^{+} ile kastırılan preparatlarda serivastatinin gevşetici etkilerinin daha az olması K_{ATP} kanalları ile ilişkisini destekleyici bulunmuştur. Öte yandan, endoteli mevcut ve deendotelize dokularda kolesterolün prekürsör maddelerinden olan mevalonatın etkileri incelenmiş ve her iki dokuda da serivastatinin etkilerinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

Sonuç olarak, bulgularımız serivastatinin izole sıçan aortası üzerinde konsantrasyon- bağımlı direkt gevşetici etkilerinin olduğunu göstermektedir. Bu gevşetici etkiye kısmen endotelden NO ' nun ve prostasiklinin salınımının kısmen de K_{ATP} kanallarının açılmasının ve $Na^{+}-K^{+}ATP$ azın aktivasyonunun aracılık ettiği belirlenmiştir. Ayrıca, sonuçlarımız serivastatinin gevşetici etkilerinin hücre içi HMG-KoA redüktaz inhibisyonu sonucu mevalonat yolağı sentezinin engellenmesi ile ilişkili olduğunu da ortaya koymaktadır. Bulgularımız, serivastatinin hipolipidemik etkilerinden bağımsız direkt vasküler etkilerinin de olduğunu göstermekte ve tedavideki önemine yeni bir yaklaşımı getireceği düşünülmektedir.

VII. SUMMARY

Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase (HMG CoA) Inhibitor, Cerivastatin on Isolated Rat Aorta.

Statins, the HMG Co-A reductase inhibitors are the most potent hypolipidemic agents. Statins are the most commonly prescribed agents for the treatment of hypercholesterolemia because of their efficacy in reducing LDL and their beneficial effects on cardiovascular system. Despite their well known effects on plasma cholesterol levels recent studies demonstrate that statins can exert direct vascular effects such as antiatherosclerotic activity, reversal of endothelial dysfunction, antioxidant, anti-inflammatory and antithrombotic activities.

In accordance to these findings in the present study, we aimed to investigate the vascular effects of newly developed and most potent, synthetic statin, cerivastatin on isolated rat aorta. Isolated rat aortic specimens were prepared as a ring preparations and mounted in an organ bath system, aerated with %5 CO₂ + %95 O₂ at 37° C under optimal resting tension. After endothelial and vascular relaxation capacities were tested, the effects of cerivastatin (10⁻⁹- 10⁻⁵ M) in concentration-dependent manner were studied on NA precontracted aortic rings.

Our results demonstrate that cerivastatin is able to relax isolated rat aortic rings contracted by NA in concentration-dependent manner. This effect of cerivastatin was also studied on some specimens which their endothelium were removed. Interestingly, the endothelium removal significantly diminished the relaxant responses to cerivastatin. This result suggests that responses are considerably endothelium-dependent and for to analyse mechanism, the effects of cerivastatin were studied in the presence of NO synthase inhibitor L-NOARG (10⁻⁴M) and the cyclooxygenase inhibitor indomethacin (INDO, 10⁻⁵ M). L-NOARG and INDO pretreatment either alone or in the combination, significantly diminished the relaxant effects of cerivastatin. This clearly identifies that NO and PGI₂, which are released from endothelium, mediate the relaxing effect of cerivastatin. Moreover, In order to examine K⁺ channel activation influence, the effects

of cerivastatin were studied in the presence of K_{ATP} channel blocker glibenclamide (10^{-5} M) or K_{Ca} channel blocker tetraethylammonium (TEA 10^{-2} M). Glibenclamide significantly diminished the relaxant responses to cerivastatin in contrast, TEA had no significant effects. These results show that activation of K_{ATP} channels has role in the relaxing effect of cerivastatin. In addition, the effects of cerivastatin were studied in the presence of ouabain, selective inhibitor of Na^{+} - K^{+} ATPase. Also ouabain significantly diminished the relaxing effects of cerivastatin.

Furthermore, in the present study, the effects of cerivastatin were also studied on aortic rings precontracted by different concentrations (20-40 mM) of K^{+} , which induce contraction by non-receptor mechanism. Interestingly, on specimens precontracted with high K^{+} , the relaxing effect of cerivastatin was found less and this decrease supports the its relationship with K_{ATP} channels. In some experiments the effects of cerivastatin on endothelium denuded and intact arteries were studied in the presence of the product of HMG-CoA reductase, mevalonate (10^{-3} M) and incubation with mevalonate significantly inhibited the relaxation to cerivastatin in both endothelium intact and denuded arteries.

Hence, our findings show that cerivastatin may influence vascular tone directly by partly stimulating the release of NO and prostacylin also the activation of K_{ATP} channels and Na^{+} - K^{+} ATPase. In addition, the relaxation to cerivastatin is related with intercellular HMG-CoA reductase inhibition in other words, the relaxation fairly involves mevalonate pathway. Our results demonstrate that cerivastatin has direct vascular effects independent of its hypolipidemic activity and it is thought that this will bring a new approach to its significance in therapy.

VIII. KAYNAKLAR

1. Aengevaeren W.R.M, Uijen G.J.H, Jukema J.W, Brusckhe A.V.G, Van der Werf T. Functional evaluation of lipid-lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1997; 96: 429-435.
2. Akgün G. Hiperlipoproteinemilerin Tedavisinde Kullanılan İlaçlar. Editörler: Bökesoy T.A, Çakıcı İ, Belli M. *Farmakoloji Ders Kitabı*. 1. Baskı. Gazi Kitabevi 2000; 437-442.
3. Bell D.M, Johns T.E, Lopez L.M. Endothelial dysfunction: Implication for therapy of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 459-70.
4. Bellosa 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.
5. Billiar T.R. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. *Ann Surg* 1995; 221(4):339-349.
6. Bischoff H, Angerbauer R, Bender J, Bischoff E, Faggiotto A, Petzinna D, Pfitzner J, Porter M.C, Schmidt D. Cerivastatin: pharmacology of novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 1997; 135: 119-130.
7. Bischoff H, Heller A.H. Preclinical and clinical pharmacology of cerivastatin. *Am J Cardiol* 1998; 82: 18J-25J.
8. Blum C.B. Comparison of properties of four inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: 3D-11D.
9. Blumenthal R.S. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000; 139: 577-83.
10. 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.
11. Bray K. M, Weston A.H, Duty S, Newgreen D.T, Longmore J, Edwards G, Brown T.J. Differences between the effects of cromakalim and nifedipine on agonist-induced response in rabbit aorta. *Br J Pharmacol*. 1991; 102: 337-344.

12. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996; 33:181-194.
13. 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.
14. 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.
15. Byington R.P, Jukema J.W, Salonen 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.
16. 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 hydroxymethyl-glutaryl coenzyme A reductase and risk of fractures among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-2219.
17. Chang P.H, Bacenheimer B.S. Current, new and future treatments in dyslipidemia and atherosclerosis. *Drugs* 2000; 60: 55-93.
18. 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
19. 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.
20. Corsini A, Bernini F, Quarato P, Donetti E, Bellocchia S, Fumagalli R, Paoletti R, Soma V.M.R. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996; 87: 458-468.
21. 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.

22. 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.
23. Creager M.A, Selwyn A. When “normal” cholesterol levels injure the endothelium. *Circulation* 1997; 96: 3255-3257.
24. Cummings S.R, Bauer D.C. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000; 283 (24): 3255-3257.
25. Davies M.G, Hagen P.O. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218 (5): 593-609
26. Davignon J, Hanefeld M, Nakaya N, Hunninghake D.B, Insull W, Ose L. Clinical efficacy and safety of cerivastatin: Summary of pivotal phase IIb/ III studies. *Am J Cardiol* 1998; 82: 32J- 39J.
27. Davignon J, Laaksonen R. Low-density lipoprotein independent effects of statins. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10: 543-559.
28. Drexler H. Hypertension, hearth failure and endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82 (10A): 20S-22S.
29. 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.
30. Edwards G, Dora K.A, Gardener M.J, Garland C.J, Weston A.H. K^+ is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* 1998; 396: 269-72.
31. 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.
32. Epstein F.H. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 115-126.
33. Eraslan A, Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Özdemir O. HMG-KoA redüktaz inhibitörü pravastatinin izole sıçan aortası üzerinde etkilerinin incelenmesi. *Türk Farmakoloji Derneği XV: Ulusal Farmakoloji Kongresi, 1-5 Kasım 1999 Antalya. Özet kitabı P08-33.*

34. Esper R.J. The role of lipid-lowering therapy in multiple risk factor management. *Drugs* 1998; 56 (suppl 1): 1-7.
35. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: The role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82 :3J-10J.
36. Farnier M, Picard S. Diabetes: statins, fibrates, or both? *Atherosclerosis* 2001; 3:19-28
37. 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
38. Furberg C.D. Natural statins and stroke risk. *Circulation* 1999; 99: 185-188.
39. 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.
40. Gross S.S, Wolin M.S. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 737-769.
41. Grundy S.M. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439.
42. Guyton A.C, Hall J.E. *Tıbbi Fizyoloji*. 9. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi. 1996; 865-873.
43. Heinecke J.W. Is lipid peroxidation relevant to atherogenesis? *J Clin Invest* 1999; 104: 135-136.
44. Heller F.R, Descamps O, Hondekjın J.C. LDL oxidation: Therapeutic perspectives. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S25-S31.
45. Holvet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl): S33-S38.
46. Howes L.G, Abbott D, Straznicky N.E. Lipoproteins and cardiovascular reactivity. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (4): 319-324.

47. 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.
48. Illingworth D.R, Tobert J.A. A review of clinical trials comparing HMG CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994; Vol.16 (3):366-385.
49. 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.
50. John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich M.P, Schneider M, Schmitz G, Schemieder R.E. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid lowering therapy with cerivastatin within two weeks. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1351-8.
51. 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.
52. Jones P.H. Lipid lowering treatment in coronary artery disease. How low should cholesterol go? *Drugs* 2000; 59 (5): 1127- 1135.
53. 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.
54. Katzung B.G. *Basic & Clinical Pharmacology*. 7. ed. Appleton & Lange. 1998; 563-578.
55. Kayaalp S.O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Cilt. 9. Baskı. Hacettepe- Taş Yayıncılık 2000; 562-580.
56. Keutz E.V, Schlüter G. Preclinical safety evaluation of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 1998; 82: 11J-17J.
57. Knoff R.H. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341(7): 498-511.
58. Kwiterovich P.O. The Antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
59. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97: 1129-1135.

60. Laurent S, Vanhoutte P, Cavero 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Maron D.J, Fazio S, Linton M.F. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
67. Marshall J.J, Kontos H.A. Endothelium-derived relaxing factors: A perspective from in vivo data. *Hypertension* 1990; 16: 371-386.
68. 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.
69. Massi Z.A, Keane W.F, Kassiske B.L. Inhibition of mevalonate pathway benefits beyond cholesterol reduction? *Lancet* 1990; 347: 102-103.
70. 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.
71. 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.

72. Moghadasian M.H. Clinical pharmacology of 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sciences* 1999; Vol 65.(13): 1329-1337.
73. Mück W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000 Aug; 39 (2): 99-116
74. Mycek M.J, Harvey R.A, Champe P.C. Lippicotts Illustrated Review Serisinden Farmakoloji. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi. 1998; 207-215.
75. 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.
76. Nelson M.T, Quayle J.M. Physiological roles and properties of potassium channels in the arterial stomach muscle. *Am J Physiol* 1995; 268: C799-C822.
77. 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.
78. Nillius B, Viana F, Droogmans G. Ion channels in vascular endothelium. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 145-170.
79. 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.
80. Pearson T.A. Population benefits of cholesterol reduction: Epidemiology, economics and ethics. *Am J Cardiol* 2000; 85: 20E-23E.
81. 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.
82. 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
83. 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.
84. Plutzky J, Ridker P.M. Statins for stroke, the Second Story? *Circulation* 2001; 103: 348-350.
85. Poster G.L, Dunn C.J, Figgitt D.P. Cerivastatin, a review of its pharmacological properties and therapeutics efficacy in the management of hypercholesterolemia. *Drugs* 2000; 60 (5): 1179-1206.
86. Rang H.P, Dale M.M, Ritter J.M. *Pharmacology*. 4. ed. Churchill Livingstone. 1999; 188-194.
87. Schmieder R.E, Schobel H.P. Is endothelial dysfunction reversible? *Am J Cardiol* 1995; 76: 117A-121A.
88. 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.
89. 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
90. Sotomayor M.A, Perez-Guerrero C, Herrera M.D, Marhuenda E. Effect of simvastatin on vascular smooth muscle responsiveness involvement of Ca^{2+} homeostasis. *Eur J Pharmacol*. 2001; 415: 217-224.
91. 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.
92. Stein E.A. New statins and new doses of older statins. *Current Atherosclerosis Reports* 2001; 3: 14-18.
93. 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.

92. Stein E.A. New statins and new doses of older statins. *Current Atherosclerosis Reports* 2001; 3: 14-18.
93. 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.
94. Straznicky N.E, Howes L.G, Lam W, Louis W.J. Effects of pravastatin on cardiovascular reactivity to norepinefrine and angiotensin II in patients with hypercholesterolemia and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 582-586.
95. 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.
96. The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary hearth disease and a broad range of inital cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339 (19): 1349-1357.
97. Topal G, Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Özdemir O. Relaxing effects of HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on isolated rat aorta. NATO-ASI Conference on Vascular Endothelium: Source and target of inflammatory mediators, 24 June- 3 July 2000 Crete, Greece. (Abstract)
98. Uydeş-Doğan B.S, Takır S, Akpınar B, Özdemir O. Vascular effects of pravastatin and simvastatin on human isolated internal mammary artery. 3-7 July 1999 Budapest, Hungary ; *Fundamental & Clin. Pharm.* Vol.13/ Suppl. 1 1999.
99. 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, 7-17 September 2000, Erice, Scily, Italy. *NATO Science Series;Life Sciences* Vol 317, 201-202 2001

100. 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.
101. 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.
102. Wever R, Stroes E, Rabelink T.J. Nitric oxide and hypercholesterolemia: A matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis* 1998; 137: S51-S60.
103. 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.
104. 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.
105. Yada T, Nakata M, Shiraishi T, Kakei M. Inhibition by simvastatin, but not pravastatin, of glucose-induced cytosolic Ca^{2+} signalling and insulin secretion due to blockade of L-type Ca^{2+} Channels in rat islet β -cells. *Br J Pharmacol* 1999; 126: 1205-1213.
106. 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

Çorum 13.11.1975

Orta Öğrenim

F.M.V. Ayazağa Işık Lisesi
(1985-1993)

Yüksek Öğrenim

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
(1994-1998)

Mezuniyet Sonrası Eğitim
ve Akademik Durumu

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalında
Yüksek Lisans (1999-)

