

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. OSMAN ÖZDEMİR**

**YARDIMCI DANIŞMAN  
Doç.Dr. SÖNMEZ UYDEŞ-DOĞAN**

**703542**

**3-HİDROKSİ-3-METİLGLUTARİL KoA  
(HMG KoA) REDÜKTAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ  
ATORVASTATİN'İN KORONER BYPASS GRAFT  
MATERYALLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ecz. SELÇUK TAKIR**

**İSTANBUL-2000**



**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN  
Prof.Dr. OSMAN ÖZDEMİR**

**YARDIMCI DANIŞMAN  
Doç.Dr. SÖNMEZ UYDEŞ-DOĞAN**

**3-HİDROKSİ-3-METİLGLUTARİL KoA  
(HMG KoA) REDÜKTAZ ENZİM İNHİBİTÖRÜ  
ATORVASTATİN'İN KORONER BYPASS GRAFT  
MATERYALLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ecz. SELÇUK TAKIR**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**İSTANBUL-2000**

103542

## **TEŐEKKÜR**

**Tez projesi çalışmam boyunca bana maddi manevi her konuda destek olan sayın hocam Prof.Dr. Osman Özdemir'e, deneylerden istatistiksel analizlerin yapılmasına kadar tüm bildiklerini benimle paylaşan ve şu anki bilgi donanıma sahip olmamda bana her türlü yadımı yapmaktan kaçınmayan sayın hocam Doç.Dr. Sönmez Uydeş Doğan'a, deneyler için gerekli preparatların temin edilmesinde ilişki içinde bulunduğumuz sayın Doç.Dr. Belhan Apınar'a ve şahsında tüm ekibine, bana her konuda yardımcı olan ve tezimi yapabileceğim bir ortamı sağlayan İ.Ü. Eczacılık Fakóltesi Farmakoloji Anabilim Dalı'na, hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teőekkürü bir borç bilirim.**



**“Bilgi Güçtür.”**

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>I. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1-2</b>
<b>II. GENEL BİLGİLER</b>	
<b>II.1. LİPİD METABOLİZMASI HASTALIKLARI</b>	<b>3-8</b>
II.1.1. Kolesterol	3
II.1.2. Lipoprotein Çeşitleri	5
II.1.2.1. Şilomikronlar	5
II.1.2.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (ÇDDL)	5
II.1.2.3. Orta Dansiteli Lipoproteinler (ODL)	5
II.1.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (DDL)	6
II.1.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (YDL)	6
II.1.3. Lipid Metabolizması Bozuklukları	7
II.1.3.1. Tip I Hiperlipoproteinemi (Hiperşilomikronemi)	7
II.1.3.2. Tip II Hiperlipoproteinemi (Hiperkolesterolemi)	7
II.1.3.3. Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi)	7
II.1.3.4. Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi)	8
II.1.3.5. Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipdemi)	8
II.1.4. Hiperkolesterolemi ve Koroner Kalp Hastalıkları ilişkisi	8-10
II.1.5. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz	10-11
II.1.5.1. Ateroskleroz ve Endotel Fonksiyonu	11-13
II.2. HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR	13-24
II.2.1. Niasin (Nikotinik Asit)	14
II.2.2. Fibratlar	15
II.2.3. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler	16
II.2.4. Probukol	17
II.2.5. HMG KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler)	17
II.2.6. Diğerleri	23

<b>II.3.</b>	<b>KORONER BYPASS GRAFT MATERYALLERİ</b>	<b>24-25</b>
<b>II.3.1</b>	<b>Genel Özellikler</b>	<b>24</b>
<b>II.3.2.</b>	<b>Hipolipidemik Tedavinin Önemi</b>	<b>25</b>
<b>III.</b>	<b>MATERYAL VE METOD</b>	<b>26-30</b>
<b>III.1.</b>	<b>Araç ve Gereçler</b>	<b>26</b>
<b>III.2.</b>	<b>Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları</b>	<b>26</b>
<b>III.3.</b>	<b>Dokuların Hazırlanışı</b>	<b>27</b>
<b>III.4.</b>	<b>Deney Protokolü</b>	<b>28</b>
<b>III.5.</b>	<b>İstatiksel Analiz</b>	<b>29</b>
<b>IV.</b>	<b>BULGULAR</b>	<b>30-47</b>
<b>IV.1.</b>	<b>Hastaların Klinik Özellikleri</b>	<b>30</b>
<b>IV.2.</b>	<b>IMA ve SV'de Kastırıcı Ajanların Etkisi</b>	<b>30</b>
<b>IV.3.</b>	<b>IMA ve SV'de Asetilkolinin Etkisi</b>	<b>30</b>
<b>IV.4.</b>	<b>IMA ve SV'de SNP'nin Etkisi</b>	<b>31</b>
<b>IV.5.</b>	<b>Graft Materyallerinde Atorvastatinin Etkisi</b>	<b>31-33</b>
<b>IV.5.1.</b>	<b>IMA ve SV'de Gevşetici Etki</b>	<b>31</b>
<b>IV.5.2.</b>	<b>KCl'ye Karşı Atorvastatin Cevapları</b>	<b>31</b>
<b>IV.5.3.</b>	<b>Çeşitli İnhibitörler Varlığında Atorvastatinin Etkileri</b>	<b>32</b>
<b>IV.5.3.1.</b>	<b>N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)</b>	<b>32</b>
<b>IV.5.3.2.</b>	<b>İndometazin</b>	<b>32</b>
<b>IV.5.3.3.</b>	<b>Glibenklamid</b>	<b>32</b>
<b>IV.5.3.4.</b>	<b>İnhibitör Kombinasyonları</b>	<b>32</b>
<b>V.</b>	<b>TARTIŞMA</b>	<b>47-52</b>
<b>VI.</b>	<b>ÖZET</b>	<b>53-54</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY</b>	<b>55-56</b>
<b>VIII.</b>	<b>KAYNAKLAR</b>	<b>57-63</b>
<b>IX.</b>	<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>64-65</b>

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

3-hidroksi-3-metilglutaril Ko enzim A redüktaz inhibitörleri (HMG KoA RI) olan statinler son yıllarda tedaviye girmiş etkin hipolipidemik ilaçlardır. Statinlerin plazma total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (DDL) düzeylerinde % 25-30 oranında azalma oluşturduğu ve bu etkilerin halen kullanılan diğer kolesterol düşürücü ilaçların çoğunun benzer etkilerinden daha güçlü olduğu bildirilmektedir. Bu grup ilaçlar arasında lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin yer almaktadır. Bu ilaçlardan lovastatin ve pravastatin fungal kaynaklı, simvastatin semisentetik, fluvastatin ilk sentetik, atorvastatin ve serivastatin ise iyi saflaştırılmış yeni sentetik türevlerdir.

Yüksek kolesterol düzeyleri koroner kalp hastalığı ve diğer aterosklerotik damar hastalıkları için önemli bir risk faktörüdür. Klinik bulgular statinler ile tedavinin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumunu ve sıklığını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Yapılan son çalışmalar, statinlerin plazma kolesterol düzeylerini düşürücü etkilerinin yanısıra damar düz kas ve endotel fonksiyonu üzerine de etkilerinin olduğunu göstermektedir. Örneğin hiperkolesterolemik deney hayvanlarında veya insanlarda uygulanan statin tedavisinin bu klinik durumda gözlenen endotel disfonksiyonunu geriye döndürdüğü ve noradrenalin, anjiyotensin II gibi pressör ajanların vazokonstriktör etkilerini azalttığı gösterilmiştir. Spontan hipertansif sıçanlarda yürütülen bir başka çalışmada statinlerin sistolik ve diastolik kan basıncını doza-bağımlı olarak düşürdüğü ve bu antihipertansif etkinin mekanizmasının hücre içi  $Ca^{++}$  girişinin engellenmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Endotel hücre kültüründe yapılan yeni bir çalışmada ise statinlerin nitrik oksit sentetaz aktivitesini arttırdığı ortaya konmuştur.

Plazma kolesterol düzeyi koroner kalp hastalığı olan ve koroner bypass operasyonuna girecek olan çoğu hastada yüksektir. Bu hastalar operasyon öncesinde genellikle statinler gibi kolesterol düşürücü ilaçları kullanmaktadırlar. Hipolipidemik tedavi yüksek kolesterol düzeylerinin bypass olmamış koroner damarlarda ve graflarda, özellikle de safen vende ateroskleroz gelişimini engellemek amacıyla operasyon sonrasında da sürdürülmektedir.



Koroner revaskularizasyonda graft materyalleri olarak internal meme arteri (IMA), safen ven (SV), radyal arter (RA) ve gastroepiploik arter (GEA) kullanılmaktadır. Arteriyal graftların venöz grafta göre daha yüksek açık kalma oranına (patency rate) sahip oldukları bilinmektedir. Bu farklılığın temel nedeni arteriyal graftların endotel fonksiyonunun SV'e oranla daha güçlü olmasıdır. Ancak arteriyal graftların gerek operasyon esnasında gerekse de postoperatif dönemde kolaylıkla spazma girdikleri bildirilmektedir. Spazma yatkınlık, intralüminal kan akışının ve dolayısıyla graftın fonksiyonunun engellenmesi açısından önemli bir risk faktörüdür.

Bu çalışmada, statinlerin vasküler reaktivite üzerine direkt etkilerinin olabileceği ve tedavide kullanımı sırasında bypass graft materyallerinin düz kas tönüsünü modüle edebileceği düşünülmüş ve sentetik bir türev olan atorvastatinin insan izole internal meme arteri (IMA) ve safen ven (SV) üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## **II. GENEL BİLGİLER**

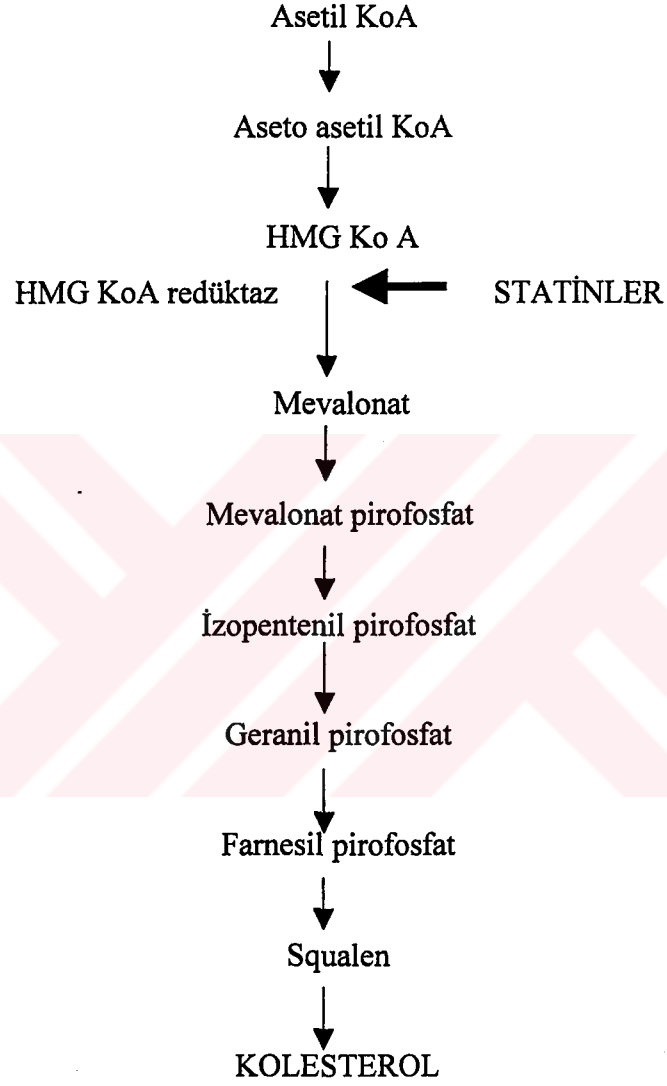
### **II.1. LİPİD METABOLİZMASI VE HASTALIKLARI**

Plazmada bulunan temel lipidler; kolesterol, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Plazmada kolesterol proteinlere bağlı olarak lipoproteinler şeklinde taşınmaktadır. Ultrasantrifüjde ayrılmalarına göre lipoproteinler; şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL), orta dansiteli lipoproteinler (ODL), düşük dansiteli lipoproteinler (DDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL) diye 5'e ayrılır. Lipid metabolizması bozuklukları bu beş tip lipoprotein yapısında, yıkımında ve sentezlenmesindeki sorunlara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

#### **II.1.1. Kolesterol**

Kolesterol vücutta başta karaciğer olmak üzere çeşitli dokularda sentez edilmektedir. 2 mol asetil KoA birleşerek önce aseto asetil KoA'yı ve ardından da 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA'yı meydana getirir. Oluşan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA'dan da hidroksi metilglutaril KoA (HMG KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla kolesterolün öncül maddesi olan mevalonat meydana gelir. Burada 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA'dan mevalonat oluşumu hız kısıtlayıcı basamak ve bu reaksiyonu katalizleyen enzim olan HMG KoA redüktaz da hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapar (5,14,40,43).

Kolesterol organizmada çok çeşitli işlevlere sahiptir. Kolesterol hücre zarının yapısına girerek membran bütünlüğünü sağlar, steroid hormonların ve safra asitlerinin de öncül maddesidir (40). Kolesterol organizmada serbest (esterleşmemiş) veya esterleşmiş olarak bulunmaktadır. Esterleşmiş kolesterol genellikle plazmada veya aterom plaklarının yapısında bulunur. Aşağıdaki tabloda kolesterol sentezinin şematik gösterimi bulunmaktadır.



**Tablo 1.** Kolesterol sentezinin şematik gösterimi

## II.1.2. Lipoprotein Çeşitleri

Kolesterolu taşıyan lipoproteinlerin her bir sınıfı farklı miktarlarda bulunan benzer bileşenlerden oluşmaktadır. Lipoproteinler iç çekirdeklerinde apolar lipidleri (kolesterol esterleri, trigliseridler gibi) dıştaki kabuğunda ise polar grupları olan lipidleri (fosfolipidler, serbest kolesterol gibi) ve önemli metabolik ve yapısal işlevleri olan proteinleri içerir.

Lipoproteinler genellikle fizikokimyasal niteliklerine göre sınıflandırılırlar. Şilomikronlar ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (ÇDDL) en büyük, yüksek dansiteli lipoproteinler (YDL) ise en küçük hacime sahip lipoproteinlerdir. Lipoproteinlerin genel özellikleri şu şekildedir (36,49,30,7):

**II.1.2.1. Şilomikronlar;** En büyük molekülü lipoproteinler olup kitlelerinin çok büyük bir kısmını besinlerle alınan trigliseridler ve geriye kalanını da kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinler oluşturur. Yemekten sonra ince barsak mukozasından emilen trigliseridler apo B-48 ile birleşerek şilomikronları oluşturur ve vena kava'ya taşınır, periferik lipoprotein lipaz ile trigliserid kısmı koparılır, gliserol ve serbest yağ asitlerine ayrılır, geriye kalan şilomikron kalıntısı da karaciğer hücreleri tarafından kandan temizlenir. Şilomikronların kandan temizlenemediği lipoprotein metabolizması bozukluğuna Tip I hiperlipoproteinemi (hiperşilomikronemi) denir (36).

**II.1.2.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (ÇDDL);** Şilomikronlara göre daha küçük dansiteli lipoproteinlerdir. Yapılarının yaklaşık yarısını trigliseridler ve % 24'ünü kolesterol oluşturur. Asetil Ko A'dan *de novo sentez*, kandan serbest yağ asitlerinin alımı ve şilomikron kalıntılarındaki trigliseridlerin hidrolizi ile sentez edilen serbest yağ asitleri ve gliserol esterleşip apo B-100 ile birleşerek ÇDDL'yi oluştururlar. ÇDDL açlıkta periferik dokulara trigliserid hidrolizi ile serbest yağ asidi sağlar.

**II.1.2.3. Orta Dansiteli Lipoproteinler (ODL);** ÇDDL kalıntıları olarak da adlandırılırlar. Karaciğerden kana salıverilen ÇDDL'lerin dokulara kapillerlerden geçerken lipoliz sonucu düşük dansiteli lipoproteine (DDL) dönüşümü esnasında oluşurlar. Kısa ömürlü lipoproteinler olup DDL'nin prekürsörüdürler. Normal şartlarda

ODL'nin DDL'ye dönüşümü çok hızlı olduğu için plazmada çok düşük miktarlarda bulunurlar.

**II.1.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (DDL, Beta-lipoproteinler);** DDL'nin ana lipidi kolesterol, apolipoproteini ise apo B100'dür. % 46 kolesterol % 11 civarında da trigliserid içerir. Kolesterol temel olarak DDL içinde taşınır. Kandan karaciğer hücrelerinde katabolize edilmek suretiyle uzaklaştırılır. Karaciğerdeki bu hücrelerin stoplazma membranı üzerinde DDL-reseptörleri bulunur ve DDL'lerin hücrelere girmelerini sağlarlar. İki çeşit DDL reseptörü vardır; DDL'ye yüksek afinite ile bağlanan ve düşük afinite ile bağlanan. Normal şartlar altında DDL karaciğer, böbrek üstü bezi ve yumurtalıklar gibi organlarda, yüksek afiniteli reseptörler tarafından kandan uzaklaştırılırlar. Ancak DDL'deki proteinler ve lipidler okside olup değişime uğramışlarsa düşük afinite ile bağlayan reseptörlerle alım özellikle makrofajlarca artırılır. Bu olayın aterosklerozun oluşumunda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. DDL reseptörlerinin karaciğerde eksikliğine bağlı olarak meydana gelen lipoprotein metabolizması bozukluğuna Tip II hiperlipoproteinemi (hiperkolesterolemi) denir. Heterozigot ve homozigot hiperkolesterolemi olmak üzere iki farklı tipi vardır. Bunlardan homozigot formunda karaciğerde hiç DDL reseptörü bulunmamaktadır ve plazma kolesterol düzeyleri çok yüksek değerlere ulaşmıştır (30).

**II.1.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (YDL, alfa-lipoprotein):** En küçük molekülü lipoproteinlerdir ve yüksek oranda protein içerirler. YDL'ler kandan trigliseridlerin ve kolesterolün temizlenmesinde ve kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasında ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. YDL'nin farklı dansitelere sahip üç alt tipi vardır; YDL<sub>1</sub>, YDL<sub>2</sub> ve YDL<sub>3</sub>. YDL<sub>1</sub> kolestrolde zengin diyetle beslenen insanlarda bulunmakta ve ateroskleroz gelişimini hızlandırıcı bir rol oynamaktadır. Plazmadaki YDL'nin büyük bir kısmını teşkil eden diğer iki alt tip ise antiaterojenik etkinlik gösterirler. Hiperkolesterolemi ve buna bağlı olarak görülen koroner kalp hastalıkları tedavisinde total kolesterol ile birlikte DDL düzeylerinin düşürülmesinin yanı sıra YDL düzeylerinin artırılması da amaçlanır. DDL/YDL oranı ile koroner kalp hastalıkları arasında doğrusal bir ilişki vardır. Bu oranın artması riski artırırken özellikle YDL

düzeşinin arttırılarak bu oranın düşürölmesi koroner kalp hastalıkları riskini azalmaktadır (43).

### **II.1.3. Lipid Metabolizması Bozuklukları**

Lipid metabolizması bozuklukları lipoprotein metabolizmasındaki sorunlara bağlı olarak başlıca beş alt gruba ayrılır (7).

**II.1.3.1. Tip I Hiperlipoproteinemi (Hiperşilomikronemi):** Lipoprotein lipazın veya normal apolipoprotein CII'nin eksikliğine bağlı olarak gelişen ve nadir görölen bir lipid metabolizması bozukluğudur. Bu tip hiperlipoproteinemilerde koroner arter hastalığı insidansında bir artış görölmemektedir. Hastada trigliserid düzeyi 100 mmol/L gibi çok yüksek düzeylere çıkabilir. Şilomikronemi, eritrositler çöktüğünde belli olan “*sütlü plazma*” görünümüne neden olur. Ana klinik özellikleri tekrarlayan akut pankreatit, eruptif ksantomalar (deride noktasal lezyonlar), lipemia retinalis (soluk retina), şilomikronların retiküloendotelial sistemde birikmesinden dolayı oluşan hepatosplenomegali, çocuklar ve genç erişkinlerde görölen rekürrent karın ağrısıdır.

**II.1.3.2. Tip II Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hiperkolesterolemi):** Homozigot ve heterozigot ailesel hiperkolesterolemi olmak üzere iki alt tipi vardır. Homozigot hiperkolesterolemili hastalarda DDL reseptörü bulunmaz. Nadir görölür ve en tehlikeli hiperlipoproteinemi türüdür. Eğer ciddi bir şekilde tedavi edilmezse hastalarda 20'li yaşlara ulaşmadan ağır ateroskleroza bağlı koroner arter hastalıkları sonucu ölüm görölür. Hastalara yoğun ilaç tedavisinin yanı sıra ilerleyen dönemde kolesterol düzeylerinin aşağıya çekilmesi amacıyla ileumun bir kısmının alınması da (ileal bypass) gerekebilmektedir. Heterozigot türü daha sık görölür (1/5000 oranında) (36). DDL reseptörü sayısı az olduğu için DDL yıkımı yetersizdir. Koroner arter hastalığı insidansında ciddi artışlar görölür (36).

**II.1.3.3. Tip III Hiperlipoproteinemi (Disbetalipoproteinemi):** ODL'nin kandaki konsantrasyonlarında artışa bağlı olarak triaçilgliserol ve kolesterol düzeyleri artmıştır. Hiperlipoproteinemi olgularının yaklaşık %5'ini oluşturur. Apolipoprotein-E'nin mutasyonu sonucu ODL aşırı üretilir ve az yıkılır. Erken yaşta ksantomalar görölmesine

ve koroner arter hastalığı gelişimine neden olur. Klinik belirtileri arasında en özgün olanları avuç içindeki sarı çizgilenmelerdir (palmar ksantomalar).

**II.1.3.4. Tip IV Hiperlipoproteinemi (Ailesel Hipertrigliseridemi):** ÇDDL veya ÇDDL ile birlikte şilomikronların artışı sonucu yüksek plazma trigliserid düzeyleri görülür. DDL düzeyi normal veya düşüktür. ÇDDL sentezi artmış ve/veya plazmadan temizlenmesi azalmıştır. Diğerlerine göre daha sık görülür. Ciddi hipertrigliseridemili hastalarda pankreatit riski vardır (36).

**II.1.3.5. Tip V Hiperlipoproteinemi (Ailesel Karışık Hiperlipidemi):** Kolesterolle birlikte özellikle triaçilgliserol düzeylerinde aşırı artış sözkonusudur. Apolipoprotein-B100 oluşumu artmıştır ancak buna rağmen bu hastalığın belirgin bir markırı yoktur. DDL reseptör aktivitesi normaldir. Erken yaş koroner arter hastalığı ve erken yaşta korneal arkus (kornea çevresinde halka) bu hastalığın klinik bulguları arasında yer alır (36).

#### **II.1.4. Hiperkolesterolemi ve Koroner Kalp Hastalıkları İlişkisi**

Organizmada pek çok endojen maddenin (steroid hormonlar, D vitamini ve safra asitleri) öncül maddesi olan ve hücre membranlarının bileşimine girerek membran bütünlüğünü sağlayan kolesterolün çeşitli nedenlerle (ör.; genetik faktörler, yaş, obezite v.b.) normal sınırların üzerine çıkması hiperkolesterolemi olarak tanımlanır (7). Hiperkolesterolemi, ailesel heterozigot hiperkolesterolemi ve homozigot hiperkolesterolemi olmak üzere iki çeşittir. İkinci tip daha seyrek görüldüğü için genel olarak hiperkolesterolemiden bahsedildiğinde heterozigot formu kastedilmektedir.

Hiperkolesteroleminin başlıca nedenleri arasında obezite, diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom gibi bir başka hastalık ya da aşırı alkol alımı, oral estrogen tedavisi, HIV-proteaz inhibitörleri, beta-adrenerjik antagonistler, glukokortikoidler, siklosporin ve tiyazid diüretikleri gibi ilaçların kullanımı yer almaktadır. Genel olarak hiperkolesterolemiye neden olan bu ikincil faktörler tedavi edildiğinde hiperkolesterolemi de tedavi edilmiş olur. Dolayısıyla hiperkolesterolemi tedavisi bu hastalıkların tedavisinin yanı sıra sürdürülmelidir (49).

Elde edilen klinik bulgular göstermektedir ki, hiperkolesterolemi koroner arter hastalığı için bir risk faktörüdür (50,48,38). Plazmada yüksek DDL ve total kolesterol ve düşük YDL düzeyleri ile koroner arter hastalıklarının gelişimi arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır (68). Örneğin bir klinik çalışmada (Multiple Risk Factor Intervention Trial; MRFITIT) koroner arter hastalığına bağlı mortalitenin, kolesterol düzeyi 180-220 mg/dl arasında olan hastalarda, kolesterol düzeyi <180 mg/dl olan hastalara göre  $\approx$  %30 ile %70 arasında artış gösterdiği ortaya konmuştur (34). Plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesi koroner kalp hastalığı (KKH) ve ölümcül veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsüne yakalanma insidansını önemli ölçüde azaltmaktadır (47). Ayrıca plazma DDL düzeylerinin düşürülmesinin ateroskleroz oluşumunu ve mortalite riskini önemli ölçüde azalttığı ve bunun yanı sıra koroner bypass ve anjiyoplasti yapılma sıklığında da yaklaşık olarak % 27 oranında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (59).

KKH ile kolesterol düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kolesterol düşürücü olarak 10-40 mg dozunda simvastatinin kullanıldığı, stabil anjina pektoris veya akut miyokard enfarktüsü olan ve 212-310 mg/dl total kolesterol düzeyine sahip hastaların 5 yıl süreyle izlendiği 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (58) adlı bir klinik çalışmada simvastatinin total mortaliteyi yaklaşık % 33, major koroner hastalıkları %32 ve KKH nedeniyle görülen ölümleri ise % 42 azalttığı ortaya konmuştur (15). Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) (66), Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (32) ve West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (65) olarak tanımlanan ve kolesterol düşürücü olarak pravastatinin kullanıldığı 3 ayrı klinik çalışmada da, kan kolesterol düzeylerinin yaklaşık %25-30 oranında düşürülmesinin KKH riskini %31, KKH'na bağlı mortaliteyi veya ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü %24 oranında azalttığı bildirilmiştir (51).

Hiperkolesteroleminin birçok hastada diyabetle ve/veya hipertansiyonla birlikte görülmesi bu hasta gruplarında kolesterol düzeylerinin koroner arter hastalıkları riski için daha fazla önem taşımaya neden olur. Çünkü bu hastalıklar bilinen tüm etkilerinin yanı sıra damarlar üzerine de olumsuz etkiler yapmakta ve ateroskleroz gelişimine neden olabilmektedirler (16,24,53,54,17).



Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda endotel-bağımlı vazodilatatör cevaplılığın azaldığı bildirilmektedir (53,24). Bu hastalarda renin-anjiyotensin sisteminin major ürünü olan anjiyotensin II (AII) konsantrasyonları yüksek bulunmuştur (20). Hipertansiyon düz kas hücrelerinin büyümelerini de stimüle edebilmektedir (20). Bu stimülasyonun yükselen AII düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bunu destekleyici çalışmalarda AII'nin düz kas hücreleri üzerindeki kendine ait spesifik reseptörlere bağlanarak, intraselüler  $Ca^{++}$  konsantrasyonlarında ve protein sentezinde artışa ve düz kas hipertrofisine neden olan fosfolipaz C aktivasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir (20). Hipertansiyonda ayrıca, plazmada hidrojen peroksid ve serbest radikallerin düzeyleri de yükselmektedir (20). Bu maddelerin damar endotelinde NO sentezini engelledikleri ve DDL'yi okside ederek ateroskleroz gelişiminde rol oynadıkları öne sürülmektedir. Bu nedenle, arteriyal hipertansiyon ateroskleroz gelişimindeki major risk faktörlerinden birisidir (53).

Endoteliyal hücre fonksiyonu diyabette de belirgin bir şekilde bozulmaktadır (17). Yüksek glukoz düzeylerinin damarların endotel bağımlı gevşeme cevaplarında belirgin azalmaya, buna karşılık vazokonstriktör etkili endotelin-1 ve AII'in etkilerinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (17). Ayrıca hipergliseminin, endotel hücre replikasyonunu bozarak ve bu hücrelerin ölümlerini hızlandırarak ya da ekstrasellüler matriksi artırarak damar çeperinde kalınlaşmaya ve ateroskleroz gelişimine neden olduğu öne sürülmektedir (17).

### **II.1.5. Hiperkolesterolemi ve Ateroskleroz**

Hiperkolesterolemi KKH'larının büyük bir bölümünü oluşturan aterosklerozun da temel nedenleri arasındadır (66). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda plazma total kolesterol ve DDL düzeylerinin düşürülmesinin ateroskleroz gelişimini ve buna bağlı kalp damar hastalıkları riskini azalttığı ortaya konmuştur (2,55,58,65). Ateroskleroz gelişiminde hemen hemen tüm lipoproteinler rol oynamaktadır. Ancak aterosklerozun gelişiminde DDL'nin, aterosklerozun engellenmesinde ise YDL'nin diğerlerine göre daha önemli işlevleri vardır (49). Kanda DDL'nin yüksek düzeylere ulaşması, DDL'nin serbest oksijen radikalleri tarafından oksitlenerek okside-DDL haline gelmesi ve oluşan okside-DDL'nin makrofajlar tarafından özgün olmayan bir biçimde alındıktan sonra,

köpük hücrelerini meydana getirerek damar endoteline yapışması, ateroskleroz oluşumunun ilk basamağını teşkil eder. YDL buna zıt olarak periferik dokulardan kolesterolü karaciğere taşıyarak antiaterojenik etki gösterir (53,20).

Ateroskleroz oluşumu ile ilişkili olan başlıca lipid metabolizması bozukluğu Tip II hiperlipoproteinemidir. Çünkü bu hasta gruplarında DDL reseptör eksikliği nedeniyle kanda DDL düzeyleri çok artmıştır.

Aterosklerozda orta ve büyük çaptaki damarların iç çeperleri daralarak kan akışı engellenmektedir. Bu duruma ilaveten kalınlaşan damar iç çeperine  $Ca^{++}$  v.b. iyonların birikmesi ve fibröz bir yapının oluşması, damarın elastikiyetini bozmakta vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlara maruziyeti karşısında damarın yırtılmasına neden olabilmektedir. Bu durumda damar içeriğinin intertisyel sıvıya karışmasına yani kanamalara yol açmaktadır (20).

#### **II.1.5.1. Ateroskleroz ve Endotel Fonksiyonu**

Aterosklerozlu damarlarda endotel fonksiyonunun bozulduğu bilinen bir gerçektir. Endotel tabakası birçok vazoaktif maddenin sentezlenip salıverildiği bir yerdir (57,52,41). Bu özelliği nedeniyle vasküler tonüsün düzenlenmesinde görev aldığı gibi, çeşitli maddelerin arter duvarından geçişinin sağlanması için permeabilitenin sağlanmasında, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sentez ve sekresyonunda, arter duvarındaki lipoproteinlerin farklılaşmasında (oksidasyon gibi), lökositler için nontrombojenik ve nonadhezif yüzeyin sağlanmasında ve membran kollajenlerinin ve proteoglikanlarının yapımında da önemli rol oynamaktadır (16). Endotel aktivitesinde gelişen herhangi bir değişiklik plazma lipoproteinlerine karşı permeabilitenin artışına, lokal trombus oluşumuna, artan sitokin aktivitesine ve vazoaktif maddelerin serbestlenmesine neden olur. Yaşlanma, ateroskleroz, akut koroner sendromlar, hiperlipidemi, konjestif kalp yetmezliği, menoposal durum, hipertansiyon ve tütün kullanımı damar endotel aktivitesinin bozulmasında rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır (16,2). Örneğin ateroskleroz nedeniyle intimal proliferasyonun gelişmesi endotel-bağımlı gevşemeyi belirgin derecede azaltırken vazokonstriktör ajanlara karşı cevabı da arttırmaktadır (16).

Damar endotelinin fonksiyon bozukluğu endotel-bağımlı vazodilatatör cevabın kaybı ile karakterizedir (2,53). Endotelden salıverilen en önemli dilatatör maddeler nitrik oksit (NO) ve prostasiklidir. Asetilkolin, bradikinin, histamin, P maddesi v.b. birçok endojen maddenin vazodilatör etkilerine NO'nun ya da prostasiklinin aracılık ettiği gösterilmiştir (27,57,62). Son derece labil bir molekül olan NO, damar düz kasında siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeylerini yükselterek etki göstermektedir (27,57,62). Prostrasiklinin etkilerine ise siklik adenozin monofosfat (sAMP) aracılık etmektedir. NO ve prostasiklin damar düz kas tonüsünün düzenlenmesinde, kanda sirküle halde bulunan ve kanın pıhtılaşmasını sağlayan trombositlerin damar iç çeperine (adhezyon) ve birbirine (agregasyon) yapışmasının engellenmesinde ve ayrıca damar düz kas hücrelerinin anormal proliferasyonunun önlenmesinde önemli rol oynamakta ve böylece tromboz ve ateroskleroz gelişimini engelleyici görev yapmaktadırlar (16).

Endotel fonksiyonunun bozulduğu çeşitli koşullarda ise NO ve prostasiklinin çeşitli endojen faktörlere karşı vasküler tonüsü modüle edici ve proliferatif ajanlara karşı koruyucu etkisi ortadan kalkmakta ve bu endojen maddelerin damar düz kası üzerindeki direkt etkisi belirgin hale gelmektedir (27,57,62).

Endotel-bağımlı gevşetici etkinin azalmasının nedenlerinden biri NO'nun oksidatif degradasyonudur. Kolesterolde zengin diyetle beslenen tavşanların aortalarında yapılan bir çalışmada yüksek oranda saptanan süperoksit anyonlarının NO'nun inaktivasyonundan sorumlu olabileceğini ortaya konmuştur (18). Ayrıca NO'nun süperoksit anyonları ile birleşmesi sonucu oluşan peroksinitrit anyonunun (ONOO<sup>-</sup>) lipoproteinleri okside edebildiği ve okside lipoproteinlerin de NO'nun etkisine aracılık eden endotelial G<sub>i</sub>-proteininin ekspresyonunu ve fonksiyonunu inhibe ettiği bildirilmektedir (23).

Endotel disfonksiyonu koroner arter hastalıkları için belirleyici bir faktördür. Anderson ve arkadaşları (16) brakial arterin asetilkoline karşı azalan endotel-bağımlı vazodilatasyonunun koroner arterin endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olduğunu öne sürmüşlerdir. Hipolipidemik ilaçlar ve özellikle statinler endotel disfonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olabilmektedirler (39,52). Statinlerin ayrıca antiaterojenik etkileri

de bulunmaktadır (51). Statinlerin bu etkilerine hem damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu direkt olarak inhibe etmelerinin hem de DDL oksitlenmesini engellemelerinin aracılık ettiği düşünülmektedir (1,2,11,56).

## II.2. HİPOLİPIDEMİK İLAÇLAR

Hiperlipideminin tedavisinde ilk basamak diyet uygulamasıdır. Diyet uygulamasının hipolipidemik ilaçlarla tedavi esnasında da sürdürülmesi sağlanmalıdır. Hiperlipideminin derecesine göre I. Basamak ve II. Basamak diyet tedavileri uygulanmaktadır. I. Basamak diyet tedavisinde günlük total kalorinin %30'undan azını yağlar bunun da %10'undan azını doymuş yağ asitleri ve 300 mg'ını da kolesterol teşkil etmelidir (49). Eğer hastada kardiyovasküler hastalık riski yüksek veya kandaki doymuş yağ asidi oranı total kalori miktarının %10'undan az olmasına rağmen kolesterol düzeylerinin düşürülmesinde yeterli cevap alınmıyor ise II. Basamak diyet tedavisine geçilir. II. Basamak diyet tedavisinde ise yine total kalorinin %30'undan azını yağlar ve bunun da %7'den azını doymuş yağ asitleri ve 200 mg'ını da kolesterol oluşturmalıdır (49).

Uzun süreli çalışmalarda II. Basamak diyet tedavisinin plazma DDL düzeylerini %8-15 oranında azalttığı bildirilmiştir (49). Bütün bunların yanı sıra diyet tedavisi kilo kaybına ve ideal kiloya ulaşılmasına, vitamin alımında artışa ve kan basıncı ve insülin rezistansında azalmaya da yardımcı olmaktadır. Ancak hiperlipidemili hastalar genel olarak diyet tedavisine yeterince cevap vermezler. Özellikle ileri derecede hiperlipidemisi olan hastalarda diyet tedavisi yeterli olmamakta ve tedaviye hipolipidemik ilaçların girmesi zorunlu olmaktadır.

Halen tedavide kullanılan hipolipidemik ilaçlar genel olarak şu şekilde sınıflandırılmaktadır;

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

5. Hidroksimetilglutaril KoA redüktaz (HMG KoA) inhibitörleri
6. Diğerleri

### **II.2.1. Niasin (nikotinik asit):**

Niasinin (nikotinik asit) plazma lipid konsantrasyonlarını azaltıcı etkisi geniş spektrumludur ancak yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır. Niasin gram düzeyindeki dozlarda (2-3 g) yağ dokusundaki lipolizi etkin bir şekilde engeller. Esas etkisi periferik dokulardan serbest yağ asitlerinin mobilizasyonunu engellemek böylece ÇDDL sekresyonunu ve trigliseridlerin sentezini azaltmaktır. Nikotinik asit ayrıca ÇDDL'nin DDL'ye dönüşümünü de engeller. Nikotinik asitin YDL düzeylerini yükseltici etkisi diğer hipolipidemik ilaçlardan daha fazladır (yaklaşık %30 artış sağlar) (36,49).

Niasinin, safra asitleri veya fibratlar ile kombinasyonlarının kalp hastalıklarını önlemede en etkin tedavi şekli olduğu ortaya konmuştur. Yine niasinin ölümcül ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü oluşumunu azalttığı da bildirilmiştir (36,49). Statinlerle kombinasyon tedavisinin kardiyovasküler hastalıkları önleme kapasiteleri üzerine şu ana kadar kapsamlı çalışmalar yapılmamıştır. Fakat statinlerle kombinasyonunun plazma DDL konsantrasyonlarını, yan etkileri arttırmaksızın, her iki ilacın tek başına yapacağı azalmadan daha fazla düşüreceği bildirilmiştir (49). Ayrıca statinlerin ve niasinin YDL düzeyleri üzerine arttırıcı etkileri de göz önünde bulundurulduğunda bu tedavi şeklinin önemi de ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra niasin, doku plazminojen aktivatör sekresyonunu arttırmaktadır. Bu sayede hiperkolesterolemi ve ateroskleroz nedeni ile ortaya çıkan ve tromboza zemin hazırlayan endotel hücrelerindeki fonksiyon bozukluğunun kısmen düzelmesini de sağladığı düşünülmektedir (30,36,49).

Niasinin yan etkileri arasında yüzde kızarıklık (flushing) ilk sırada yer almaktadır. Ayrıca kaşıntı hissi ve deride yanma da oluşmaktadır. Niasin alınmasından 30-60 dakika önce 325 mg aspirin alınması prostaglandin aracılıklı olan bu etkiyi ve beraberinde görülen kaşıntı ve yanmayı da azaltmaktadır (49). Diğer yan etkileri

arasında konjunktivitis, nazal tıkanıklık, diyare, bulantı, karın ağrısı, hiperürisemi, gut, glukoz toleransında bozulma ve hepatotoksisite bildirilmektedir (30,36,49).

### II.2.2. Fibratlar:

Bu grup ilaçlar arasında, klofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, benzafibrat, siprofibrat yer almaktadır. Fibratlar etkilerini lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak gösterirler (30). Şilomikronların ve ÇDDL'in içindeki trigliseridler hidroliz olarak, plazma triaçilgliserol seviyesinde bir azalma olur. Fibratlar karaciğerde ve kaslarda yağ asitlerinin oksidasyonunu artırırlar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunun artışı keton cisimciklerinin artışına ve trigliserid yönünden zengin lipoproteinlerin sekresyonunun azalmasına neden olur. Kaslarda yağ asitlerinin oksidasyonunun artması ise lipoprotein lipaz aktivitesinde ve yağ asitlerinin geri-alım'ında artışa neden olur (49,30).

Fibratlar trigliseridler üzerine en etkili ilaçlardır. Dolayısıyla hipertrigliserideminin tedavisinde tercih edilirler. Bu ilaçlardan özellikle klofibratın kullanımı sırasında saptanan yüksek mortalite insidansı nedeniyle klinikte hipertrigliserideminin tedavisinde gemfibrozil kullanımı tercih edilmektedir. Klofibrata bağlı ölümlerin nedeni kardiyovasküler sebeplerden çok malignite veya kolesistektomi sonrası ve pankreatite bağlı olarak gelişen komplikasyonlar ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (49).

Yüksek plazma trigliserid düzeylerine sahip hastalarda düşük DDL düzeyleri görülmektedir. Bu ilaçlarla trigliserid düzeylerinin düşürülmesi DDL düzeylerini arttırabilmektedir. Dolayısıyla tedaviye düşük dozlarda statinlerin eklenmesi uygun bulunmaktadır. Bu duruma ters olarak DDL düzeyleri yüksek olan hastalarda yüksek trigliserid düzeyi görülmektedir. Fibratlar bu hastalarda, yüksek plazma DDL düzeylerini trigliseridlerle birlikte düşürebilirler.

ABD'de daha çok tercih edilen fenofibrat plazma DDL düzeylerini klofibrat veya gemfibrozilden daha fazla düşürmektedir. Benzofibrat ve siprofibrat ABD'de olmayan ancak Avrupa'da tercih edilen fibrik asit türevleridir (49).

Fibratların yan etkileri arasında deride kızarıklık, gastrointestinal şikayetler, erektil disfonksiyon, kaslarda miyozit, renal bozukluklar, artmış plazma transaminaz düzeyleri, kolelityazis ve malignite yer almaktadır.

### **II.2.3. Safra Asitlerini Bağlayan Reçineler :**

Kolestiramin ve kolestipol ince barsakta safra asitleri ile kompleks oluşturarak safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engeller. Safra asitleri konsantrasyonundaki azalma karaciğer hücrelerinin daha fazla kolesterolü safra asitlerine dönüştürmesine ve sonuçta da hücre içindeki kolesterol konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Kolestiramin'in 4-8 g'ı veya kolestipolün 5-10 g'ı yemeklerle beraber, meyve suyu veya su ile suspanse edilerek verildiğinde plazma DDL düzeylerinde yaklaşık %10-20'lik bir azalma oluşturmaktadır (49).

Bu ilaçlar ile safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını engellenmesi karaciğerde kolesterol sentezinin artmasına, plazma trigliserid konsantrasyonlarının yükselmesine ve enterohepatik dolaşıma ÇDDL sekresyonunun artmasına neden olur. Bu durum ilaçların DDL üzerine etkilerini sınırlar.

Bu ilaçlar statinlerle birlikte kullanıldıklarında plazma DDL düzeylerinde daha ileri bir azalmaya neden olurlar. Çünkü statinler ile kolesterol sentezinin inhibisyonu safra asidi bağlayan reçinelerin etkilerini arttırmaktadır. Kombine kullanımları plazma YDL konsantrasyonunda da 0,04mmol/L civarında bir artışa neden olmaktadır. Bunun yanı sıra kombine tedavinin KKH'na yakalanma riskini %50'den fazla azaltma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (49).

Bu grup ilaçların yan etkileri arasında hastaların yaklaşık %30'unda görülen karında şişlik, gaz, konstipasyon ilk sırayı almaktadır (49). Hastalarda konstipasyonu önlemek için bu ilaçları meyve suyu veya su ile almalarının yanı sıra lifli besinler almaları da önerilmektedir. Ayrıca semptomları azaltmak için doz ayarlaması da yapılabilir. Kolestiramin böbrek bozukluğu olan çocuk ve yetişkinlerde hiperkloremik asidozis oluşturabilir (49). Kolestipol için ise bu yönde bir etki bildirilmemiştir. Her iki ilaçta D vitamini ve yağda çözünen diğer vitaminlerin absorpsiyonunu azaltırlar (49).

Safra asidi bağlayan reçineler varfarin, digoksin, tiroksin, tiyazid diüretikleri, folik asid ve statinler gibi polar bileşiklere bağlanabilirler. Bu nedenle bu ilaçlar reçinelerden ya bir saat önce veya dört saat sonra verilmelidirler.

#### **II.2.4. Probukol:**

Kolesterol düşürücü etki mekanizması bilinmemektedir. Yakın zamanlarda probukolün antioksidan etkisinin olduğu, kolesterolün oksidasyonunu engelleyerek okside-DDL partiküllerinin makrofajlarca alınmasını engellediği bulunmuştur. Bu nedenle ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı düşünülmektedir. Çünkü DDL'nin oksidasyonunun önlenmesi ateroskleroz oluşumuna neden olduğu düşünülen okside-DDL'nin oluşumunu engellemektedir (30).

Probukol, safra asidi bağlayan reçineler kadar olmasa da hiperkolesteroleminin tedavisinde (Tip II) yararlıdır. Plazma triaçilgliserol düzeyleri üzerine etkisi çok sınırlıdır. Yağda erirliği fazladır ve absorpsiyonu çok değişkendir. Safra ve feçesle atılarak vücuttan uzaklaştırılır.

Yan etkileri arasında gastrointestinal şikayetler ilk sırayı alır. EKG'de QT süresini uzatır. Dijitaler, kinidin, sotalol, astemizol ve terfenadin gibi QT süresini uzatan diğer ilaçlarla birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.

#### **II.2.5. HMG KoA Redüktaz İnhibitörleri (Statinler):**

Statinler olarak da bilinen HMG KoA redüktaz inhibitörleri kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG KoA'nın mevalonata dönüşmesini engellerler. Bu ilaçlar HMG KoA redüktaz enzimine geri dönüşümlü (reversible) bağlanarak etkilerini gösterirler (49,31). Organizmada HMG KoA redüktaz enziminin kompetitif olarak inhibisyonu karaciğerde kolesterol sentezini bloke eder. Hücre içi kolesterolün azalması, karaciğer hücrelerinde bulunan DDL reseptörlerinin sayısında artışa neden olur. Sonuçta kolesterol sentezinin azalması ve de DDL'nin yıkımının artması yoluyla plazma kolesterol düzeyinde düşüş ve YDL düzeyinde de yükselme sağlanır (5,38).



Yapılan çalışmalar sonucunda HMG KoA redüktaz inhibitörü ilaçların diğer hipolipidemik ilaçlara kıyasla daha etkili ve yan tesirlerinin daha az olduğu gösterilmiştir (11,40).

Bu grup ilaçlardan ilk olarak tedaviye giren Nicardia autropica'dan elde edilen lovastatin'dir. Ardından semisentetik simvastatin, pravastatin ve tamamen sentetik olan fluvastatin, atorvastatin ve serivastatin geliştirilmiş ve tedaviye girmiştir. Bu ilaçlardan lovastatin ve simvastatin ön-ilaç olup, pravastatin haricindeki tüm ilaçlar lipofilik özelliktedir (31,11). Statinler organizmada total kolesterol ve DDL düzeylerinde yaklaşık olarak %25-55'lere varan azalmaya neden olmaktadır (11).

Bu ilaçlardan lovastatin günde maksimum olarak 80 mg, pravastatin 40mg, simvastatin 80mg, atorvastatin 80 mg, fluvastatin 40 mg ve serivastatin 0,3 mg dozlarda kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçlarla tedaviye genel olarak daha düşük dozlarda başlanmakta ve günlük doz gerektiğinde kademeli olarak artırılmaktadır. Örneğin atorvastatinle tedaviye 10 mg/gün doz ile başlanır kademeli olarak doz 20-40 ve 80 mg/gün'e çıkarılabilir. Bu ilaçların maksimum dozları ve bu dozlarda plazma DDL, trigliserid, YDL düzeyleri üzerine oluşturdukları maksimum etkileri Tablo 2'de verilmiştir.

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

Özellik	Lov.	Pra.	Sim.	Ato.	Flu.	Ser.
Maks. Doz (mg/gün)	80	40	80	80	40	0,3
Plazma DDL Düzeyinde Azalma (%)	40	34	47	60	24	28
Plazma TG Düzeyinde Azalma (%)	16	24	18	29	10	13
Plazma YDL Düzeyinde Artma (%)	8,6	12	12	6	8	10
Plazma yarı ömrü (saat)	2	1-2	1-2	14	1,2	2-3
Absorbsiyonları üzerine Yiyeceklerin Etkisi	Artış	Azalış	Etkisiz	Etkisiz	İhmal edilebilir	Etkisiz
S. S.'ne Geçiş	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Hayır	Evet
Böbreklerden Atılım (%)	10	20	13	2	<6	33
K.c.'de Metabolizasyonları	CYP3A4	Sülfat Konjugatı	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4, CYP2C8

Lov: Lovastatin; Pra: Pravastatin; Sim: simvastatin; Ato: atorvastatin; Flu: fluvastatin; Ser: serivastatin

K.c. Karaciğer

CYP: Sitokrom P450

S.S: Santral sinir sistemi

T.G: Trigliserid

Tamamen sentetik, yeni bir türev olan atorvastatin, bu grubun diğer üyelerine göre plazmadaki kolesterol miktarını düşürmede çok daha etkili bulunmuştur (5,43). Yapılan bir çalışmada bu grubun etkin bir diğer üyesi simvastatin ile atorvastatin karşılaştırılmış ve atorvastatinin total kolesterol, DDL ve trigliserid düzeyleri üzerine azaltıcı etkisinin daha fazla olduğu, ancak YDL düzeyleri üzerine arttırıcı etkisinin daha düşük olduğu olduğu bildirilmiştir (5,43).

Statinler genel olarak düşük yan etkili iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Statinlerin ortak yan etkileri arasında bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal şikayetler ve baş ağrısı gösterilebilir. Seyrek görülen ancak ciddi yan etkileri arasında miyopati, rabdomiyoliz ve hepatotoksisite bulunmaktadır (6,23,28). Miyopati hastaların yaklaşık %0.1-0.5'inde rabdomiyoliz ise %0.04-0.2'sinde görülmektedir (28). Statinlerin özellikle yüksek dozlarda, fibratlar veya niacin gibi diğer hipolipidemik ilaçlarla birlikte kullanılması çizgili kaslar üzerindeki toksik etkilerini şiddetlendirmekte miyopati ve rabdomiyozis gelişmesine yol açabilmektedir. Plazma kreatin kinaz düzeyinin aşırı artması (yaklaşık 10 kezden fazla) çizgili kaslardaki, plazma transaminaz düzeyinin aşırı artması ise hepatotoksik etkilerin habercisi olarak değerlendirilmektedir (30,43).

Bu ilaçlar teratojenik etkileri nedeniyle gebelikte kontrendikedirler (30,43). Doğurganlık çağındaki kadınların bu ilaçları alırken ve bıraktıktan sonra 1 ay kadar oral kontraseptif ilaç kullanmaları gerekmektedir. Bunun yanı sıra kıkırdak ve kemik gelişmesi üzerine potansiyel bozucu etkilerinden dolayı emziren annelerde de kontrendikedirler (30,43).

Bu ilaçlardan pravastatin hariç hepsi karaciğerde sitokrom P-450 enzimleri ile metabolize olmaktadır. Sitokrom P-450 enzimini inhibe eden veya indükleyen bazı ilaçlar pravastatin dışındaki statinlerin metabolizasyonlarının değişmesine neden olmaktadır. Örneğin statinlerin sitokrom P-450 enzimlerini inhibe eden siklosporin, karbamazepin ve itrakanazol gibi ilaçlarla birlikte kullanımları statinlerin plazma konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmaktadır (49,46). Bu yükselme statinlerin özellikle miyopati ve rabdomiyoliz gibi önemli yan etkilerinin görülme sıklıklarını arttırmaktadır. Sitokrom P-450 enzimleri ile metabolize olmayan ve büyük ölçüde

değişmeden idrarla itrah edilen pravastatinin bu ilaçlarla kombine kullanılması ise ilaç etkileşimleri yönünden her hangi bir sorun oluşturmamaktadır. Bu nedenle pravastatin kullanımı çoklu ilaç tedavisi gören hastalarda tercih edilmektedir (6).

Klinik çalışmalar statinlerin KKH sıklığını azalttığını, myokard enfarktüsü dahil birçok kalp damar hastalıklarında sekonder profilaksi sağladığını ortaya koymuştur. Pravastatinle yapılan bir çalışmada ilacın miyokard enfarktüsü sonrası kalp krizi riskini azalttığı ve aynı sonucun atorvastatin, simvastatin gibi diğer statinlerle tedavide de elde edildiği bildirilmiştir (12,32). Statinlerin myokardiyal perfüzyon üzerine olan etkileri de incelenmiş ve fluvastatinle yapılan lipid düşürücü tedavi sonucunda ilacın myokardiyal kan akışını düzelttiği ortaya konmuştur (26,35). Statin tedavisinin muhtemelen serebral damarlardaki ateroskerozu engelleyerek inme ve geçici iskemik atak insidansını da azalttığı da bildirilmektedir (37).

Öte yandan bazı statinlerin (fluvastatin, simvastatin ve lovastatin) mevalonat ve izoprenoidler gibi kolesterol sentezinde yer alan, hücre büyümesi ve yenilenmesi için gerekli, ara ürünlerinin oluşmasını engelleyerek, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve endotele doğru göçünü önlediği ve bu mekanizma ile antiaterojenik etki gösterdiği bildirilmektedir (2,56,70). Sıçan aortası hücre kültürlerinde yapılan bir invitro çalışmada da pravastatin hariç diğer statinlerin düz kas proliferasyonunu ve migrasyonunu engellediği fakat pravastatinin çok yüksek dozlarında bile (500µM) bu etkiyi göstermediği saptanmıştır (2,56). Bir başka çalışmada ise pravastatinin de antiaterosklerotik etkili olduğu ancak pravastatinin bu etkisinin muhtemelen antioksidan etki de göstererek DDL kolesterolünün oksitlenmesini engellemesinden kaynaklanabileceğini ortaya konmuştur (45).

Son yıllarda aterosklerozun, esasında damarların enflamatuvar bir hastalığı olduğu düşünülmektedir (20,8). Aterosklerozda damarlardaki lipid mediyatörler, lökotrienler ve plazma reaktif proteinleri gibi enflamasyona aracılık eden endojen maddelerin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Oluşan enflamasyon sonucunda birçok vazoaktif madde damar endoteline yapışmakta, damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve endotele göçü olmaktadır (20). Bilindiği üzere statinler DDL miktarını

düşürmeleri ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve endotele göçünü engellemeleri nedeniyle, aterosklerozun tedavisinde önemli bir değere sahiptir. Ancak statinlerin bilinen bu etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellik gösterebileceği de düşünülmektedir. Atorvastatin ve simvastatinin 20 mg/gün dozda 8 hafta boyunca düzenli olarak alınması sonucunda; enflamasyonun göstergelerinden biri olan serum C-reaktif proteinlerinin miktarını düşürmesi bu düşüncüyü desteklemektedir (61).

Statinlerin kolesterol düşürücü ve antiaterosklerotik etkilerinin yanı sıra damar endoteli ve düz kas reaktivitesi üzerine de etkilerinin olabileceği ortaya konmuştur. Hiperkolesterolemik hale getirilen deney hayvanlarının damarlarında gelişen endotel fonksiyon bozukluğunun pravastatin ve simvastatin tedavisi ile plazma kolesterol düzeylerinin düşürülmesine paralel olarak engellendiği ve geriye çevirebildiği gösterilmiştir. Koroner arterlerde veya periferik damarlarda endotel bağımlı vazodilatör cevabın artmasının nedeninin okside-DDL'nin NO üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkması ve böylece NO sentezinin artması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Öte yandan endotel hücre kültürü üzerinde yapılan bir çalışmada statin grubu hipolipdemik ilaçlardan simvastatinin NO sentetaz enzim ekspresyonunu direkt bir etki ile artırarak endotelial NO oluşumunu indükleyebileceği ortaya konmuştur (64). Çalışmada bu etkinin endotel hücrelerinde kolesterol sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve statinlerin endotel fonksiyonunu geriye dönüştürücü etkilerine hem hepatik hem de endotelial HMG KoA redüktazın inhibisyonunun rolü olduğu öne sürülmüştür (64).

Statin tedavisi çeşitli vazokonstriktör ajanlara karşı düz kas reaktivitesini de etkilemektedir. Hiperkolesterolemik insanlarda noradrenalin ve anjiyotensin II'nin kardiyovasküler etkilerinin incelendiği bir çalışmada pravastatinin plazma DDL düzeylerini düşürmesine paralel olarak noradrenalin ve anjiyotensin II'nin kan basıncında oluşturduğu yükselmeyi azalttığı gösterilmiştir (42). Bir anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü kullanan ve aynı zamanda da statin tedavisi gören ve görmeyen hastalarla yapılan bir çalışmada da statin kullanan hastalarda kan basıncında gözlenen azalmanın tek başına ADE inhibitörü kullanan gruba oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (4). Spontan hipertansif ve normotansif sıçanlarda yapılan bir

başka çalışmada, lovastatinin sistolik ve diastolik kan basınçları ile kalp atım hızı üzerine etkileri  $Ca^{++}$  kanal blokeri nifedipin ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Lovastatinin spontan hipertansif sıçanlarda 2 mg/kg doz da sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı bir azalmaya neden olduğu kalp atış hızını da düşürdüğü ve lovastatinin bu antihipertansif etkisinin kalsiyum kanal blokeri nifedipinden farklı bir profil gösterdiği bildirilmiştir (33). Aynı çalışmada lovastatinin spontan hipertansif ve normotansif sıçanların izole torasik aortaları üzerine etkileri de incelenmiştir. Lovastatinin NA'in kastırıcı etkisini zayıf, KCl'nin kastırıcı etkisini ise etkin olarak inhibe ettiği gösterilmiş ve lovastatinin bu gevşetici etkisinin voltaj-bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarını kapatması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (33).

#### **II.2.6. Diğerleri:**

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

Bunun aynı sıra ince barsağın kısmi alınması da (ileal bypass) hipolipidemik tedaviler arasında bulunmaktadır. Bu tedavi şekli karaciğerde hiç DDL reseptörünün olmadığı ve oldukça yüksek DDL düzeylerinin görüldüğü homozigot ailesel hiperkolesterolemili hastalarda uygulanmaktadır.

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

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

Psyllium ise hafif veya orta şiddetteki hiperkolesterolemili ve diyetle cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadır. Kolesterol düşürücü etki mekanizmasının muhtemelen safra asitlerinin barsaktan tekrar geri emilimini azaltması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

## **II.3. KORONER BYPASS GRAFT MATERYALLERİ**

### **II.3.1. Genel Özellikler**

Koroner bypass operasyonu, ilaçla tedaviden sonuç alınamayan olgularda, koroner damarların atroskleroza bağlı olarak tıkanmış olan bölgesine graft materyalleri aracılığı ile bir köprü oluşturularak myokardın normal oksijenlenmesini sağlamak amacıyla yapılan bir cerrahi tedavi şeklidir. Koroner revaskülarizasyonda graft materyalleri olarak intenal meme arteri (IMA), radyal arter (RA), gastroepiploik arter (GEA) ve safen ven (SV) kullanılmaktadır (9,25).

Koroner bypass operasyonunda arteriyal greftler daha uzun süreli açık kalma oranına (patency rate) sahip olmalarından dolayı SV'e göre tercih edilmektedirler. Uzun süreli açık kalma oranı graft materyallerinin endotel fonksiyonu ile ilişkilidir. Yapılan anjiyografik ve in vitro farmakolojik çalışmalar arteriyal greftlerin endotel fonksiyonunun SV'e oranla daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur (9,22). Endotel fonksiyonunu belirleyen kriterler ise endotel hücrelerinden NO ve prostasiklinin sentez ve salınım kapasiteleridir. Farmakolojik ve biyokimyasal çalışmalar arteriyal greftlerde NO ve prostasiklin sentez kapasitesinin SV'e oranla daha fazla olduğunu göstermiştir (9,22). Endotelden salgılanan NO ve prostasiklin güçlü vazodilatatör etkileri ile hem damar tonüsünü regüle etmekte hem de antiadhezif ve antiagregan etkileri ile trombus oluşumunu ve ateroskleroz gelişimini engellemektedir.

Arteriyal greftlerden IMA'nın operasyondan yaklaşık olarak 10 yıl sonraki açık kalma oranı %90-95 iken SV'de bu oranın yaklaşık %50-60 olduğu bildirilmektedir (22,10). Bazı klinikler de SV için kapanma oranının ilk 1 yıl için %10-20 olduğunu ve bu oranının her takip eden yıl için %2-5 arttığı bildirilmektedir (10).

Arteriyal graflar koroner revaskularizasyonda ilk tercih edilen materyal olmalarına karşın önemli dezavantajları, spazma girmeye yatkın olmalarıdır. IMA, RA ve GEA'in operasyon sırasında ya da erken postoperatif dönemde spazma girdiği bildirilmektedir (9,22,60). Mekanizması tam olarak anlaşılamayan ancak lokal ya da sistemik kaynaklı hipoksinin etkisiyle gelişebileceği söylenen graft spazmı intralüminal kan akışını azaltarak doku perfüzyonunun azalmasına ve myokard enfarktüsü riskinin artmasına neden olmaktadır. Myokardiyal iskemiye ve erken postoperatif dönemde ölümlere neden olabilen graft spazmı genel olarak nitrovazodilatörler, Ca<sup>++</sup> kanal blokerleri ve papaverin gibi gevşetici ajanlar ile engellenmekte veya tedavi edilmektedir (9,22).

### **II.3.2. Hipolipidemik Tedavinin Önemi**

Hipolipidemik tedavi koroner bypass operasyonuna giren hastalarda kan kolesterol düzeylerini düşürmek ve böylece koroner damarlarda veya graft materyallerinde, özellikle SV'de, ateroskleroz gelişimine engel olmak amacıyla sürdürülmektedir. Etkin kolesterol düşürücü ve antiaterojenik özelliklerinden dolayı statin grubu ilaçlar bu tedavide özellikle tercih edilmektedir (60).

Koroner bypass operasyonuna giren hiperlipidemik hastalarda yapılan araştırmalarda lovastatin tedavisi ile kan kolesterol düzeylerinin önemli ölçüde (<100 mg/dl) düşürülmesinin SV graftında ateroskleroz gelişimini ve ilerleyişini engellediği ve SV'nin kapanmasına bağlı reoperasyon insidansını azalttığı gösterilmiştir (60).



### III. MATERYAL VE METOD

#### III.1. Araç ve Gereçler

“Gerim ileticisi” izometrik transdüser (Grass FT03)

Poligraf (Grass Model 7M)

Termostatlı sirkülasyonlu su banyosu (Grant Y22)

Vorteks (Velp Scientifica)

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

%5 CO<sub>2</sub> + %95 O<sub>2</sub> içeren gaz karışım tüpü

Cerrahi malzeme ( ince makas, pens)

Paslanmaz çelikten L- şeklindeki doku tutucuları

Jaketli tip (Çift Duvarlı) izole organ banyosu

#### III.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Hazırlanışları

**Atorvastatin Ca<sup>++</sup>:**(Adilna-Sanovel ilaç firmasının hediyesi)

Dimetilsülfoksitte (DMSO) çözülüp  $10^{-6}$ - $5 \times 10^{-4}$  M konsantrasyonlarda kullanıldı.

**Noradrenalin HCl (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.

**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.

**İndometazin (Sigma):**

Stok çözeltisi  $10^{-4}$  M olarak %5 NaHCO<sub>3</sub>'de hazırlandı.

**Glibenklamid (Sigma):**

Stok çözeltisi  $10^{-4}$  M olarak DMSO'da hazırlandı.

**N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arjinin (Sigma):**

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

Deney sırasında kullanılan çözeltiler derin dondurucuda saklanan stoklardan her gün taze olarak Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinde dilüe edilerek hazırlanmıştır. Çözücü olarak kullanılan DMSO'nun damar düz kas tönüsü üzerinde direkt etkisinin olmadığı test edilmiştir. Deneyde kullanılan Krebs-Ringer bikarbonat çözeltisinin mM cinsinden içeriği şu şekildedir; NaCl; 118, KCl; 75, NaHCO<sub>3</sub>; 25, MgSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O; 1.2, CaCl<sub>2</sub>; 1.8, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1.2, Glukoz;11, Disodyum EDTA; 0.026.

**III.3. Dokuların Hazırlanışı**

IMA ve SV örnekleri Florance Nightingale Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümünde yapılan koroner bypass operasyonlarından temin edilmiştir. Operasyonlarda kullanılmayan ve atılan doku örnekleri +4 °C'deki Krebs solüsyonu içine dikkatle konularak hızla laboratuvara getirilmiştir. Damarlar çevre dokularından dikkatle temizlenip 2-3 mm'lik halkalar haline getirildikten sonra L- şeklindeki paslanmaz çelik tutuculara geçirilerek, 37°C'deki ve %5 CO<sub>2</sub> + %95 O<sub>2</sub> ile havalandırılan izole organ banyosuna takılmıştır. Tutucuların bir ucu organ banyosu içerisinde bulunan kancaya ve diğer ucuda transdüserin ucuna takılarak yerleştirilmiştir. Daha sonra dokular 2 g'lık ön gerim altında 1,5 saat dengelenmeye bırakılmıştır. Bu ön gerimlerin dokular için optimum olduğu noradrenalinin ( $5 \times 10^{-6}$ M) farklı istirahat gerimlerinde cevaplılığının elde edildiği ön çalışmalarda tespit edilmiştir. 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. 2 gramın altında kasılan dokular deney dışı bırakılmıştır. Her doku örneğinden 2-4 preparat hazırlanmış ve aynı hastanın dokuları paralel olarak çalışılmıştır.

### III.4. DeneY Protokolü

Dengelenme süreleri sonunda deneye alınan dokularda öncelikle endotel fonksiyonu test edilmiştir. Bu amaçla dokular nonselektif  $\alpha$ -agonist olan noradrenalin (NA) ile submaksimal olarak kastırılmış ve kasılma cevabı sabit bir platoya ulaştığında endotel-bağımlı gevşetici ajan olan asetilkolin (ACh,  $10^{-8}$ - $10^{-4}$ M) artan konsantrasyonlarda kümülatif olarak uygulanmıştır. Prekontraksiyonda kullanılan NA konsantrasyonu IMA'da  $5 \times 10^{-6}$ M, SV'de ise  $10^{-7}$ M'dır. Bu konsantrasyonlarda NA, IMA ve SV'de benzer düzeyde kasılma (g) oluşturmaktadır (IMA'da.  $4.59 \pm 0.65$  g; n=15, SV'de  $5.53 \pm 0.92$  g; n=8, p>0.05). Dokuların endotel fonksiyonu asetilkolinin uygulanan konsantrasyonlarda oluşturduğu maksimum gevşetici etki üzerinden değerlendirilmiştir. Bir grup deneyde NA ile oluşturulan prekontraksiyonun deney süresince stabil kalıp kalmadığı kontrol edilmiş ve değişmediği tespit edilmiştir.

Dokuların düz kas gevşeme kapasitesi ise bir nitrovazodilatör ajan olan sodyum nitroprussiyat (SNP) ile test edilmiştir. SNP'nin ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M) gevşetici etkisi yine NA ile prekontrakte dokularda değerlendirilmiştir. Daha sonra IMA ve SV'de HMG KoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatinin vasküler etkileri çalışılmıştır. Kümülatif olarak artan dozlarda uygulanan atorvastatinin ( $10^{-6}$ - $5 \times 10^{-4}$ M) etkisi NA veya KCl ( $K^+$ ) ile prekontrakte edilen dokularda incelenmiştir. Prekontraksiyon için kullanılan  $K^+$  konsantrasyonu IMA'da 40mM'dır ve NA ( $5 \times 10^{-6}$ M) ile aynı düzeyde prekontraksiyon oluşturmaktadır (IMA'da, NA kasılması:  $4.59 \pm 0.65$ ; n=15,  $K^+$  kasılması:  $5.05 \pm 0.56$ ; n=15; p>0.05).

Dokularda atorvastatinin etkisi incelendikten sonra ortama maksimum konsantrasyonda SNP ( $10^{-4}$ M) ilave edilerek dokunun gevşeme kapasitesi deneyin sonunda tekrar değerlendirilmiştir.

Atorvastatinin izole graft materyallerinde oluşturduğu etkinin mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak bu statinin etkisi, çeşitli inhibitörlerin bulunduğu ortamda incelenmiştir. Bu amaçla nitrik oksit (NO) sentetaz inhibitörü  $N^G$ -nitro-L-arjinin ( $10^{-4}$ M), siklooksijenaz inhibitörü indometazin ( $10^{-5}$ M) ve  $K_{ATP}$  kanal blokleri glibenklamid ( $10^{-5}$ M) kullanılmıştır. Bu inhibitörler atorvastatin uygulanmasından 20-

30 dakika önce banyo ortamına ilave edilmiştir. Bu deneyler yeterli doku örneğinin alınamamasından dolayı sadece IMA'da yürütülmüştür.

### III.5. İstatiksel Analiz

NA ve K<sup>+</sup>'un kastırıcı etkisi "KCl'ye göre % kasılma" ve "gram kasılma" üzerinden değerlendirilmiştir. "% kasılma" değerlerinin belirlenmesi için 40 mM KCl'nin o dokuda oluşturduğu kasılma cevabı "%100" olarak alınmış ve kasılma cevapların yüzdesi bu değere göre hesaplanmıştır. "Gram kasılma" değerlerinin belirlenmesi için ise sistemde 1g 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 oluşturduğu prekontraksiyon "%100" olarak alınmış ve gevşetici ajanın etkisiyle prekontraksiyonda oluşan azalmaların yüzdesi bu değere göre hesap edilmiştir.

Atorvastatinin gevşetici etkisi deney sonunda o dokuda SNP'ye (10<sup>-4</sup>M) karşı alınan maksimum gevşetici etkiye göre değerlendirilerek, sonuçlar "% gevşeme" olarak ifade edilmiştir.

Kasılma veya gevşeme yönünde etki gösteren maddelerin "EC<sub>50</sub>" (maksimum kasılma veya gevşemenin %50'sini oluşturan agonist konsantrasyonu) değerleri probit regresyon analizi ile her konsantrasyon cevap eğrisi için tek tek hesaplanıp, ortalamaları alınmış ve "-logM" olarak ifade edilmiştir. Uygulanan kastırıcı veya gevşetici ajanın oluşturduğu maksimum gevşeme veya kasılma cevabı "E<sub>maks</sub>" olarak ifade edilmiştir.

Deneylerdeki "n" sayısı dokuların alındığı hasta sayısını göstermektedir. Tüm sonuçlar ortalama ± st. hata şeklinde verilmiştir. Deney sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi Student's t-testi (iki eş arasındaki farkın anlamlılık testi ve gruplar arası farkın anlamlılık testi) aracılığıyla yapılmıştır. 0.05'den küçük "p" değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## IV. BULGULAR

### IV.1. Hastaların Klinik Özellikleri

Deneylerde 8 kadın (yaş ort. 61.17±2.50) ve 31 erkek (yaş ort. 62±1.62) olmak üzere toplam 39 hastadan alınan bypass graflarıyla çalışılmıştır. Hastaların operasyon esnasındaki ortalama sistolik kan basınçları 135±4.74 ve diastolik kan basınçları ise 80.5±3.26' dır (n= 39). 14 hastada hiperkolesterolemi (229.75±12.12, n=14), 16 hastada hipertansiyon, 10 hastada diyabet bulunmaktadır. Hastalara operasyon esnasında genellikle i.v. olarak diltiazem infüzyonu yapılmaktadır. Hastaların klinik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

### IV.2. IMA ve SV'de Kastırıcı Ajanların Etkisi

Kümülatif olarak uygulanan noradrenalin ( $10^{-8}$ - $10^{-4}$ M) IMA ve SV'de konsantrasyon bağımlı kasılmalara neden olmuştur. Noradrenalinin oluşturduğu kastırıcı etki IMA'da maksimum 5.41±0.62 g, SV'de ise 15.84±1.34 g'dır (Şekil 1). EC<sub>50</sub> değerleri ise IMA'da 6.08±0.4 (n=15), SV'de ise 6.67±0.13'tür (n=8). K<sup>+</sup> un oluşturduğu kastırıcı etki ise IMA'da maksimum 6.54±0.61g, SV'de ise 11.77±2.08 g'dır (Şekil 2). EC<sub>50</sub> değerleri ise IMA'da 28.5±1.97 mM (n=10), SV'de ise 29.17±2.35 mM'dır (n=6).

Bulgularımız SV'de NA ve K<sup>+</sup>'un oluşturduğu relatif kasılma cevaplarının IMA'ya benzer ancak mutlak kasılma (g) cevaplarının IMA'ya oranla oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (Şekil 3). EC<sub>50</sub> değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0.05; Tablo 4).

### IV.3. IMA ve SV'de Asetilkolinin Etkisi

Endotel bağımlı gevşeme oluşturan asetilkolin IMA ve SV'de konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur (Şekil 4).

Asetilkolinin oluşturduğu endotel bağımlı maksimum gevşetici etki IMA'da SV'e oranla daha yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

#### **IV.4. IMA ve SV'de SNP'nin Etkisi**

Direkt etkili bir düz kas gevşeticisi olan ve endotelden bağımsız olarak etki gösteren SNP ( $10^{-9}$ - $10^{-4}$ M) ise hem IMA'da hem de SV'de konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur (Şekil 4). SNP ile elde edilen maksimum gevşetici etki IMA ve SV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Tablo 5). IMA ve SV'nin SNP'ye karşı duyarlılıkları da (IMA:  $EC_{50}$   $7.16 \pm 0.17$ ;  $n=13$ , SV:  $EC_{50}$   $6.96 \pm 0.14$ ;  $n=7$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (Tablo 5).

#### **IV.5. Graft Materyallerinde Atorvastatinin Etkisi**

##### **IV.5.1. IMA ve SV'de Gevşetici Etki**

Atorvastatin ( $10^{-6}$ - $5 \times 10^{-6}$ M), noradrenalin ile prekontrakte edilen IMA ve SV halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşemelere neden olmuştur (Şekil 5). Atorvastatinin  $10^{-6}$ M'dan daha düşük konsantrasyonları gevşetici etkiye neden olmamıştır. Atorvastatinin oluşturduğu maksimum gevşetici etki izole IMA ve SV grafları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmamıştır (Tablo 6). Buna karşılık atorvastatinin iki dokudaki  $EC_{50}$  değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bu veriler, SV'nin atorvastatine karşı daha duyarlı olduğunu göstermektedir.

##### **IV.5.2. KCl'ye Karşı Atorvastatin Cevapları**

Atorvastatin ( $10^{-6}$ - $5 \times 10^{-4}$ M),  $K^+$  (40mM) ile prekontrakte edilen IMA halkalarında da konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur (Şekil 6). Atorvastatinin maksimum gevşetici etkisi  $K^+$  veya NA ile prekontrakte edilen IMA halkaları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 7). Buna karşın atorvastatinin  $EC_{50}$  değerlerinin NA ile prekontrakte edilen dokularda daha düşük olduğu ve atorvastatinin NA ile kastırılmış dokularda daha potent olduğu belirlenmiştir (Tablo 7).

### **IV.5.3. Çeşitli İnhibitörler Varlığında Atorvastatinin Etkileri**

Bu deneyler izole IMA halkalarında yürütülmüştür.

#### **IV.5.3.1. N<sup>G</sup>-Nitro-L-Arjinin (L-NOARG)**

Bir NO sentetaz inhibitörü olan L-NOARG ( $10^{-4}$ M, 20 dak.) ile inkübasyon IMA'da atorvastatinin oluşturduğu maksimum gevşetici etkiyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilemezken düşük konsantrasyonlardaki etkilerini önemli ölçüde azaltmaktadır. L-NOARG ayrıca atorvastatinin EC<sub>50</sub> değerlerinde anlamlı bir artışa neden olmuştur (Şekil 7, Tablo 8).

#### **IV.5.3.2. İndometazin**

IMA halkalarının siklooksijenaz inhibitörü indometazin ile ( $10^{-5}$ M, 35dak.) inkübasyonu atorvastatinin oluşturduğu maksimum gevşetici etkiyi değiştirmezken düşük konsantrasyonlardaki etkilerinde önemli bir inhibisyona neden olmuştur. İndometazin varlığında atorvastatinin EC<sub>50</sub> değerlerinde anlamlı farklılık meydana gelmiştir (Şekil 8, Tablo 8).

#### **IV.5.3.3. Glibenklamid**

IMA halkalarının, bir K<sub>ATP</sub> kanal blokeri olan glibenklamid ( $10^{-5}$  M, 30 dak.) ile inkübasyonu atorvastatin ile elde edilen maksimum gevşetici etkide önemli bir değişikliğe neden olmazken EC<sub>50</sub> değerlerinde istatistiksel anlamlı bir farklılığa neden olmuştur (Şekil 9, Tablo 8).

#### **IV.5.3.4. İnhibitör Kombinasyonları**

IMA halkalarının L-NOARG ( $10^{-4}$ M) ve indometazin ( $10^{-5}$ M) kombinasyonu ile inkübasyonu atorvastatinin gevşetici etkilerinde azalmaya neden olmuştur (Şekil 9). Oluşan inhibisyon atorvastatinin düşük konsantrasyonlarında daha belirgindir (Şekil 10, Tablo 8).

**Tablo 3.** Koroner bypass operasyonuna giren hastaların klinik özellikleri.

Hastaların Özellikleri	n
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	8
Erkek	31
<b>Hastalıklar</b>	
Hiperkolesterolemi	14
Hipertansiyon	16
Diyabet	10
<b>Kullandıkları İlaçlar</b>	
Ca <sup>++</sup> Kanal Blokerleri	9
Beta Blokerler	8
Nitrovazodilatörler	18
ACE İnhibitörleri	4
Diüretikler	3
HMG KoA Redüktaz İnhibitörleri	2
Diğerleri	6
<b>Operasyon Sırasında Kullanılan İlaçlar</b>	
Ca <sup>++</sup> Kanal Blokerleri	39
Nitrovazodilatörler	5

n; Hasta sayısını göstermektedir.



**Tablo 4.** Noradrenalin (NA) ve KCl'nin (K<sup>+</sup>) IMA ve SV halkalarındaki maksimum kasılma (E<sub>maks</sub>) ve EC<sub>50</sub> değerleri.

	<u>E<sub>maks</sub> (g)</u>	<u>EC<sub>50</sub></u>	<u>n</u>
NA			
IMA	5.41±0.62	6.08±0.4	15
SV	15.84±1.34*	6.67±0.13	8
K <sup>+</sup>			
IMA	6.54±0.61	28.50±1.97	15
SV	11.77±2.08*	29.17±2.35	6

E<sub>maks</sub>: g cinsinden kasılma değerlerini göstermektedir.

EC<sub>50</sub>: NA için -log M, K<sup>+</sup> için mM olarak ifade edilmiştir.

\* p<0.05 IMA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

n: Hasta sayısını göstermektedir.

**Tablo 5.** Asetilkolin ve sodyum nitroprussiyatın (SNP) IMA ve SV halkalarındaki maksimum gevşeme (E<sub>maks</sub>) ve EC<sub>50</sub> değerleri.

	<u>Asetilkolin</u>			<u>SNP</u>		
	<u>E<sub>maks</sub></u>	<u>EC<sub>50</sub></u>	<u>n</u>	<u>E<sub>maks</sub></u>	<u>EC<sub>50</sub></u>	<u>n</u>
IMA	56.15±4.45*	7.09±0.10*	14	110.67±2.31	7.16±0.17	13
SV	26.57±5.78	6.39±0.18	5	116.69±4.35	6.96±0.14	7

E<sub>maks</sub>: prekontraksiyona göre % gevşeme değerlerini göstermektedir.

EC<sub>50</sub>: - log M olarak ifade edilmiştir.

\* p<0.05 SV'e göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

n: Hasta sayısını göstermektedir.

**Tablo 6.** IMA ve SV'de NA'e karşı atorvastatinle elde edilen maksimum gevşetici etki  $E_{maks}$  ve  $EC_{50}$  değerleri.

Atorvastatin			
	$E_{maks}$	$EC_{50}$	$n$
IMA	79.65±3.40	4.01±0.07	24
SV	78.79±5.40	4.31±0.14*	13

$E_{maks}$ : NA ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye ( $10^{-4}M$ ) göre atorvastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

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

\*  $p < 0.05$  IMA'ya göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

n: Hasta sayısını göstermektedir.

**Tablo 7.** NA ve KCl ile prekontrakte edilen IMA halkalarında atorvastatinle elde edilen maksimum gevşetici etki ( $E_{maks}$ ) ve  $EC_{50}$  değerleri.

Atorvastatin			
	$E_{maks}$	$EC_{50}$	$n$
NA	79.65±3.40	4.01±0.07*	24
KCl	80.22±7.90	3.87±0.01	9

$E_{maks}$ : NA ve KCl ile prekontrakte edilmiş dokularda SNP'ye ( $10^{-4}M$ ) göre atorvastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

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

\* $p < 0.05$  KCl ile prekontrakte edilen dokuya göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

n: Hasta sayısını göstermektedir.

**Tablo 8.** IMA’da atorvastatin ile elde edilen maksimum gevşetici etki ( $E_{maks}$ ) ve  $EC_{50}$  değerleri üzerinde çeşitli inhibitörlerin etkisi.

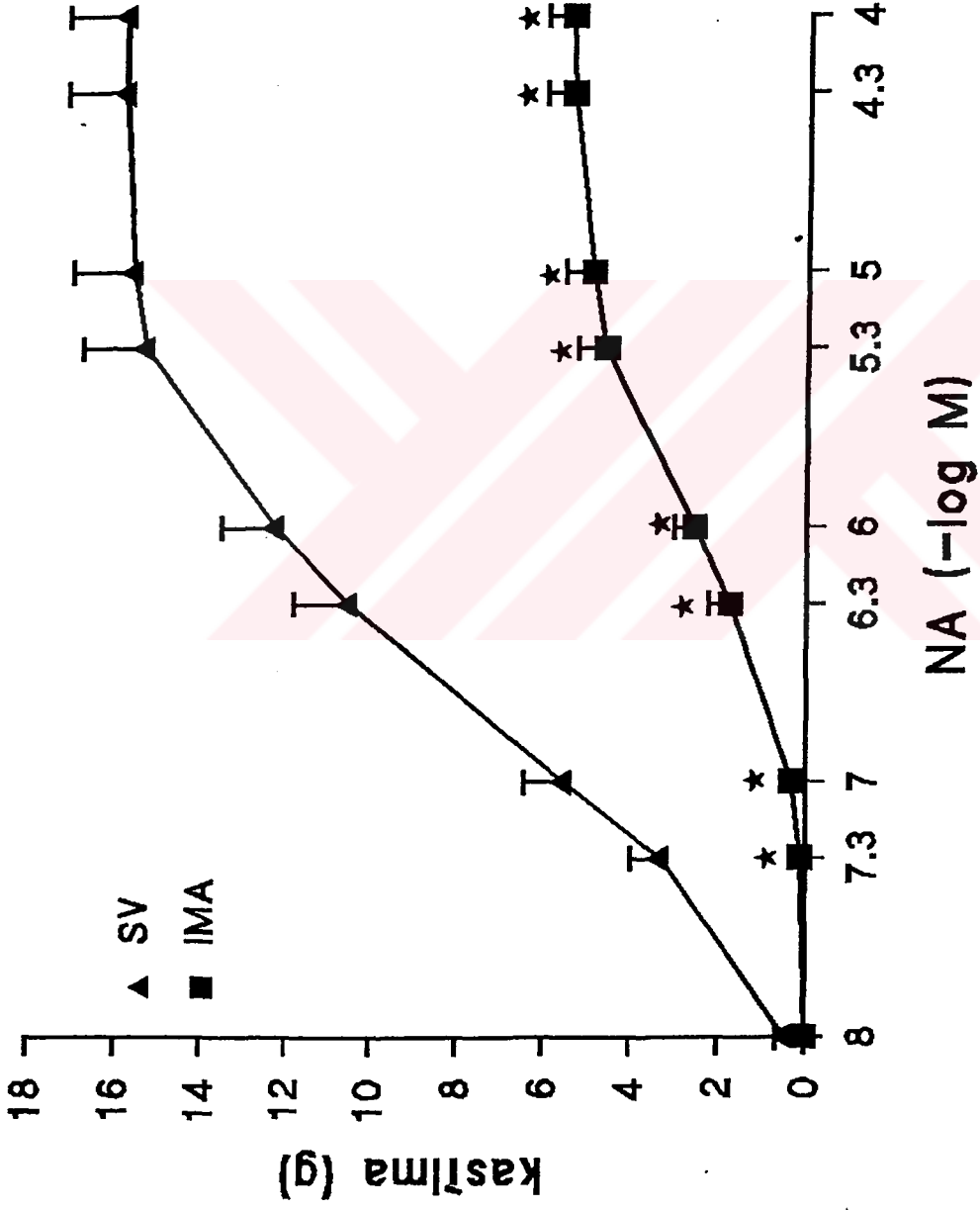
Atorvastatin			
	$E_{maks}$	$EC_{50}$	n
Kontrol	79.65±3.40	4.01±0.07	24
+İndometazin ( $10^{-5}M$ )	78.92±4.54	3.72±0.07*	9
+L-NOARG ( $10^{-4}M$ )	73.68±7.64	3.86±0.07*	6
+Glibenklamid ( $10^{-5}M$ )	84.84±9.54	3.87±0.10*	4
+İndometazin ( $10^{-5}M$ ) ve L-NOARG ( $10^{-4}M$ )	59.65±11.40	3.70±0.12*	3

$E_{maks}$ : SNP’ye ( $10^{-4}M$ ) göre atorvastatinin % gevşeme değerlerini göstermektedir.

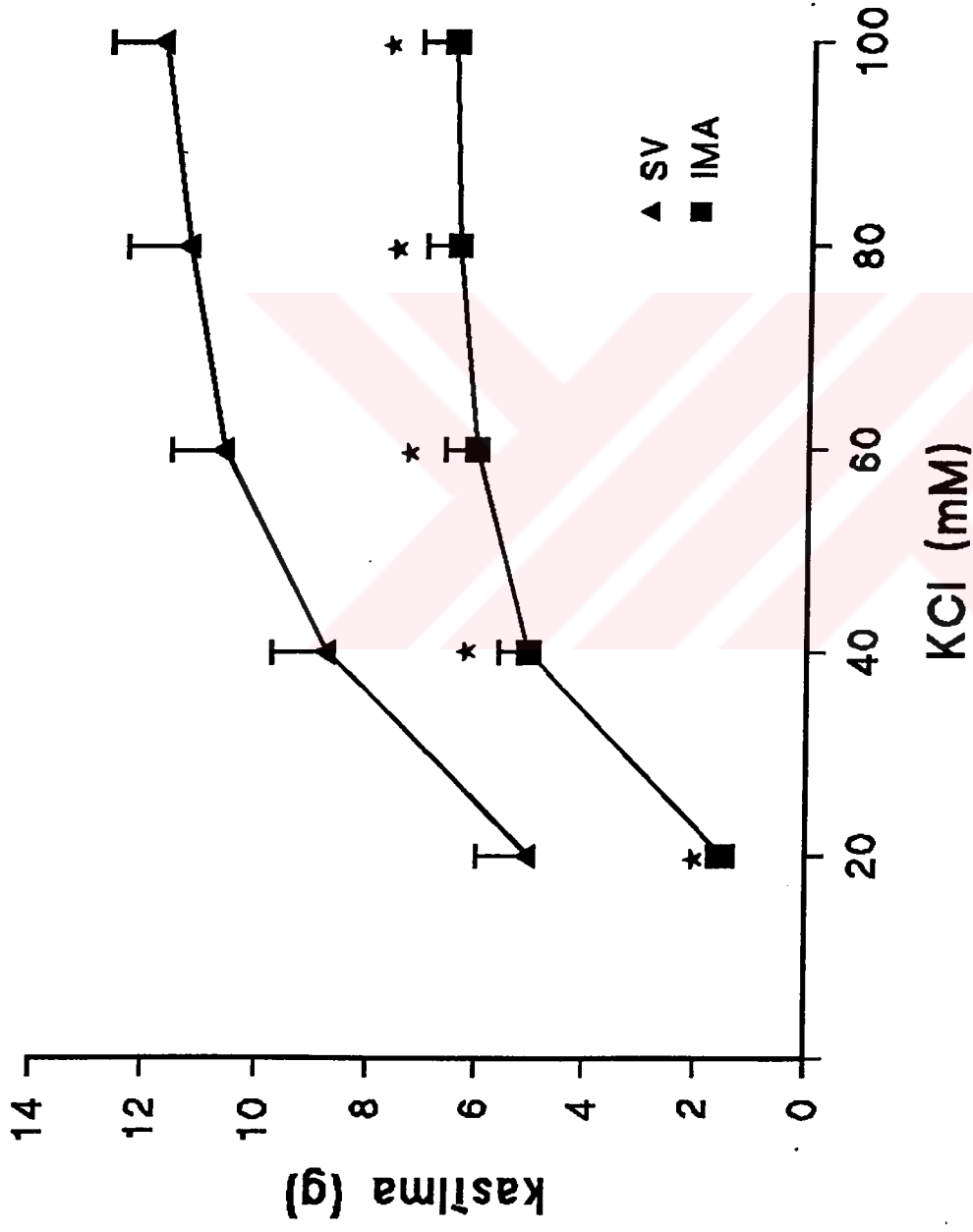
$EC_{50}$ : - log M olarak ifade edilmiştir.

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

n. Hasta sayısını göstermektedir.

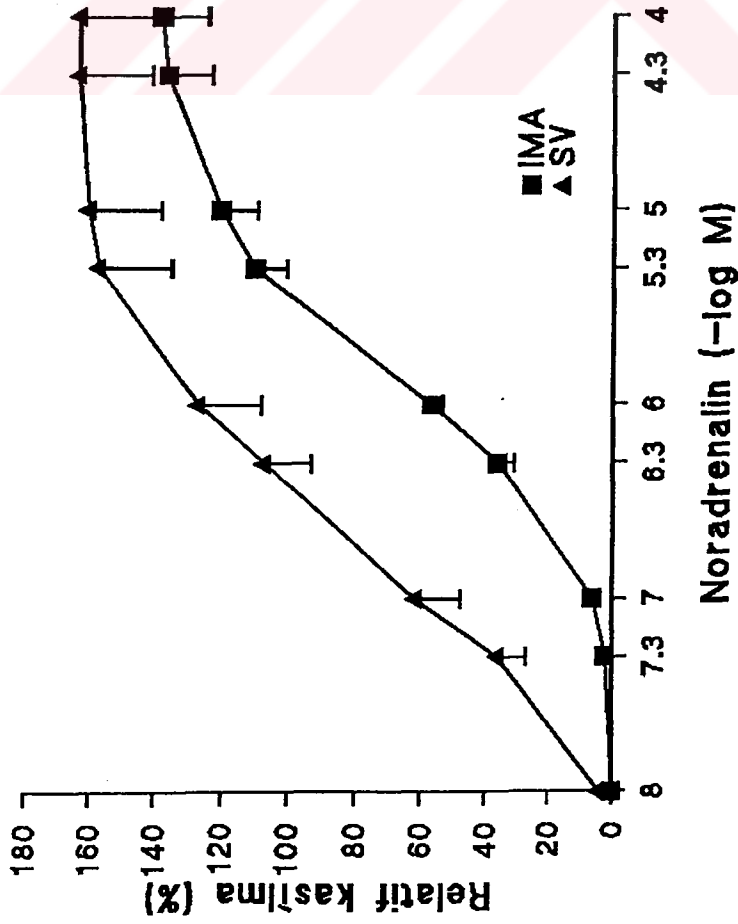
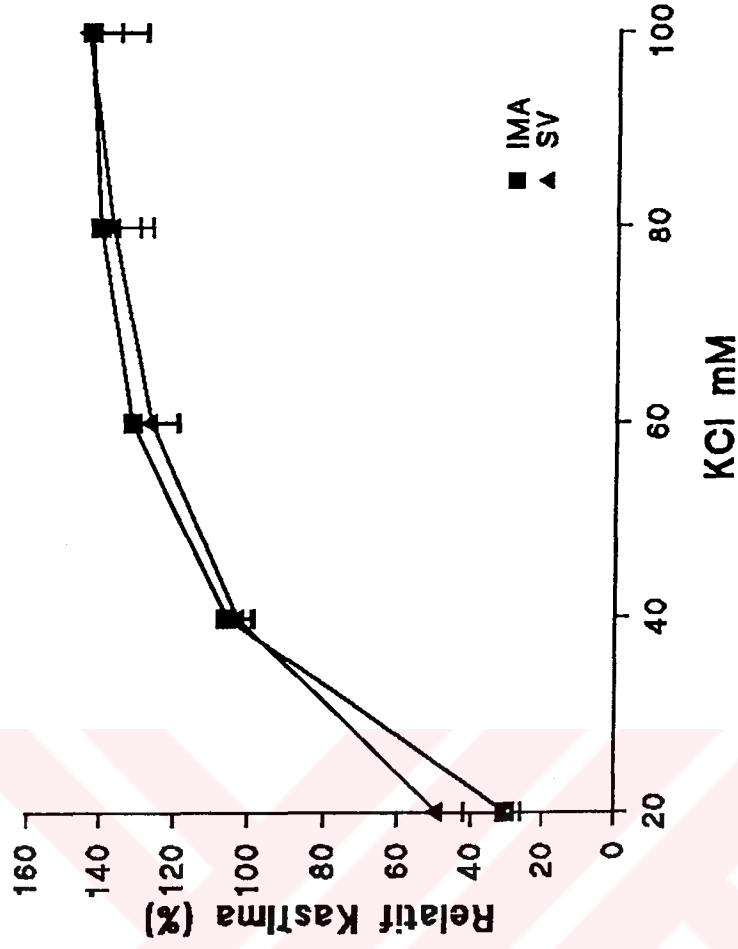


Sekil 1: IMA ve SV graflarında NA'ın konsantrasyon-cevap eğrisi.  
 \*  $p < 0.05$  SV'e göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



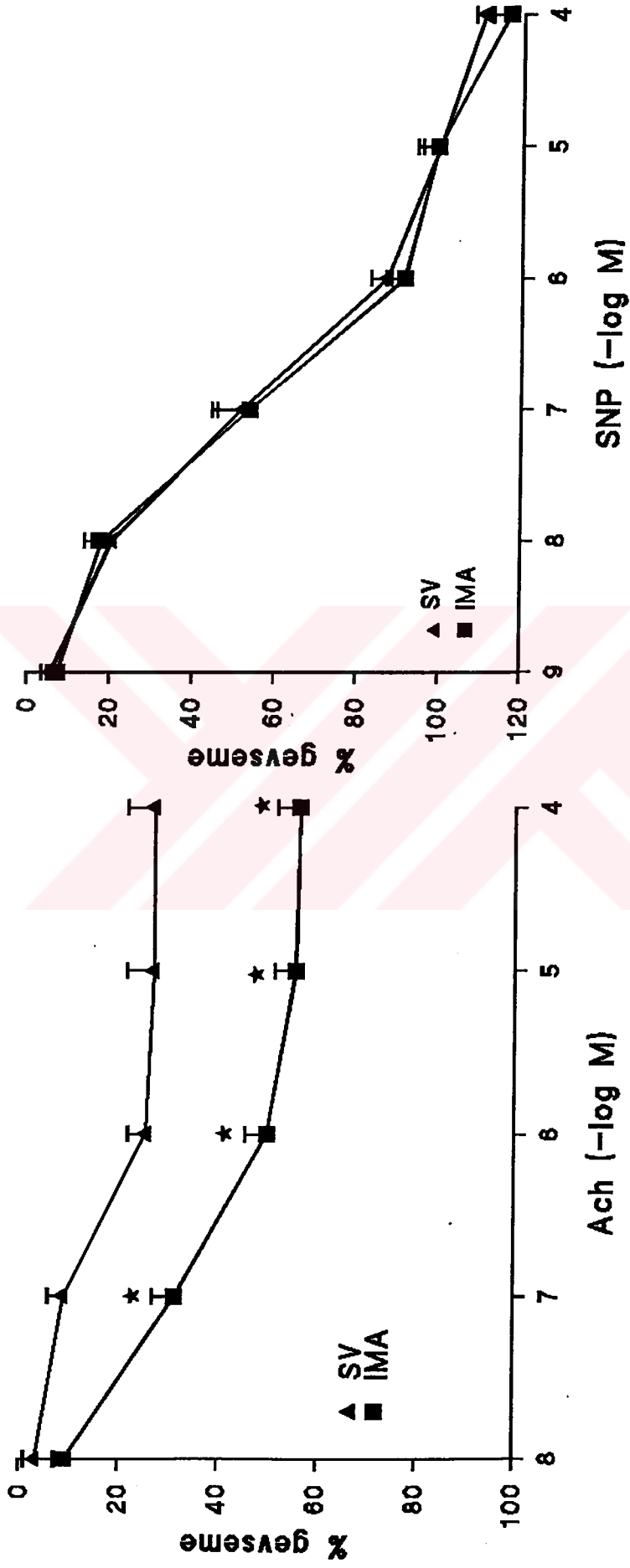
Sekil 2: KCl ve NA'in izole IMA ve SV graflarında elde edilen konsantrasyon-cevap eğrisi

\*  $p < 0.05$  SV'e göre, istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.

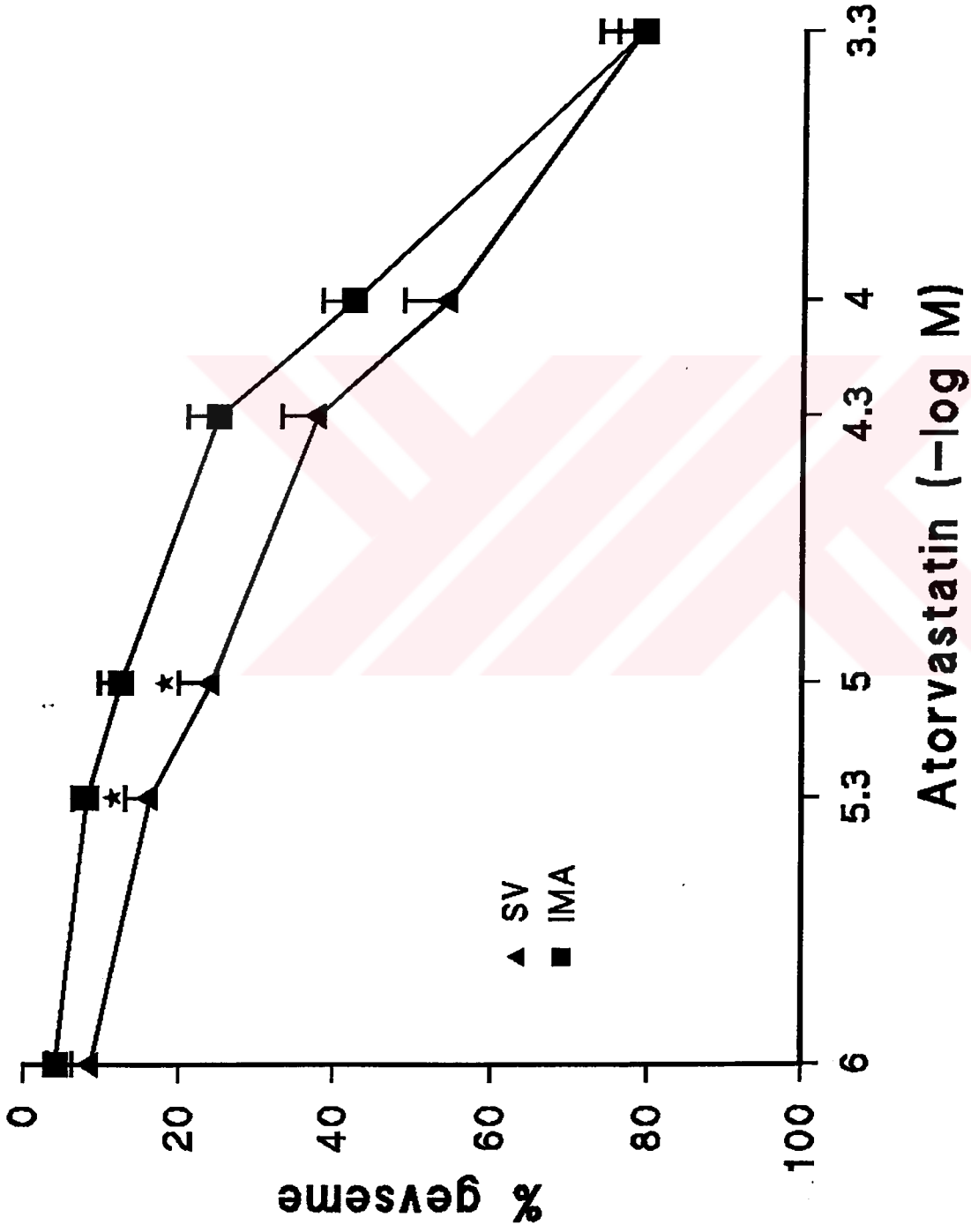


Sekil 3.NA ve KCl ile prekontrakte IMA ve SV halkalarının relatif kasılma eğrisi.

Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı  
 T.C. Sağlık Bakanlığı  
 İstanbul Kültür Enstitüsü  
 İstanbul Kültür Enstitüsü  
 İstanbul Kültür Enstitüsü

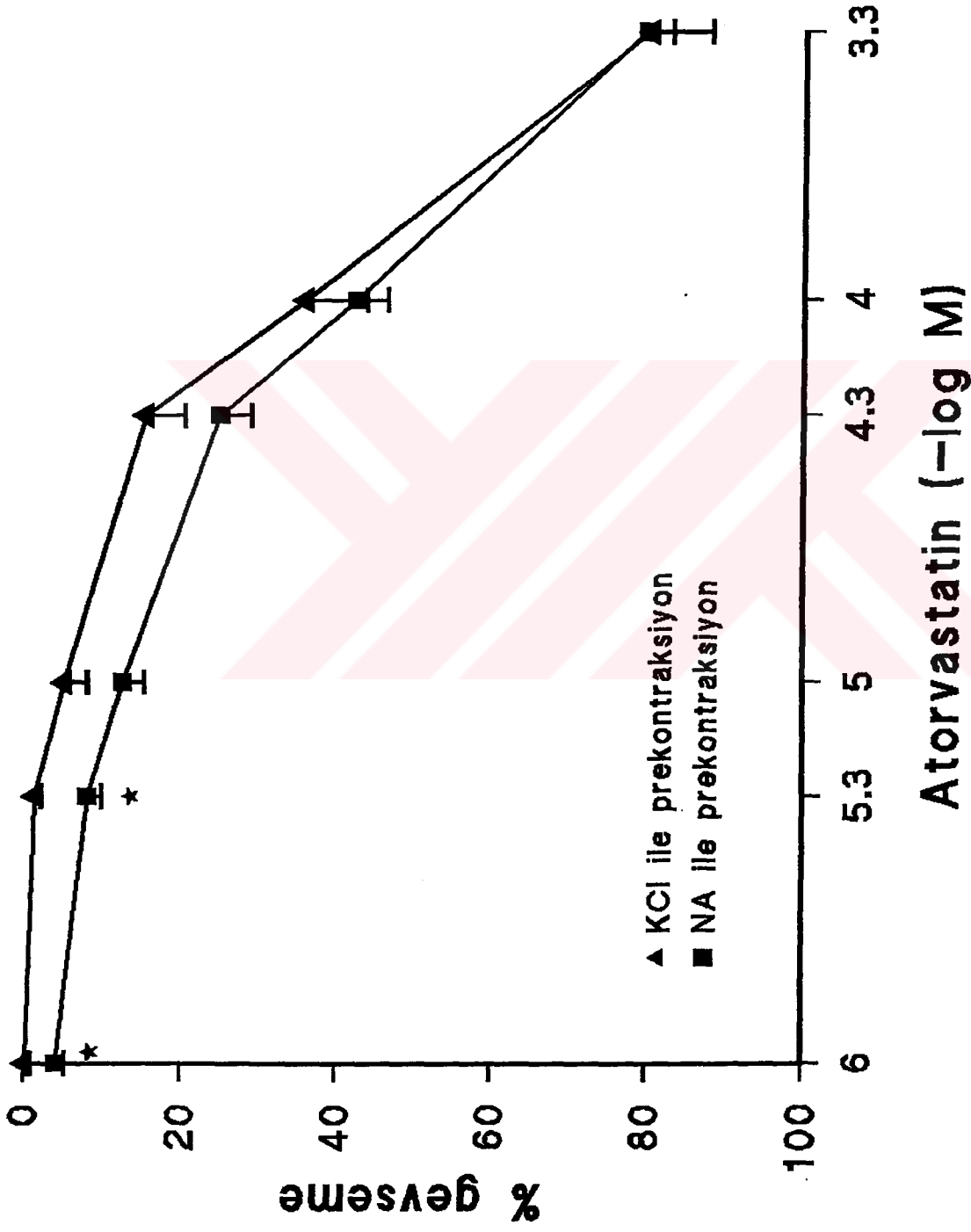


Sekil 4: IMA ve SV graflarında asetilkolin (Ach) ve sodyumnitroprussiyatın (SNP) konsantrasyon-cevap eğrisi. \* p<0.05 SV'e göre istatistiksel anlamlı farklılıktır göstermektedir.

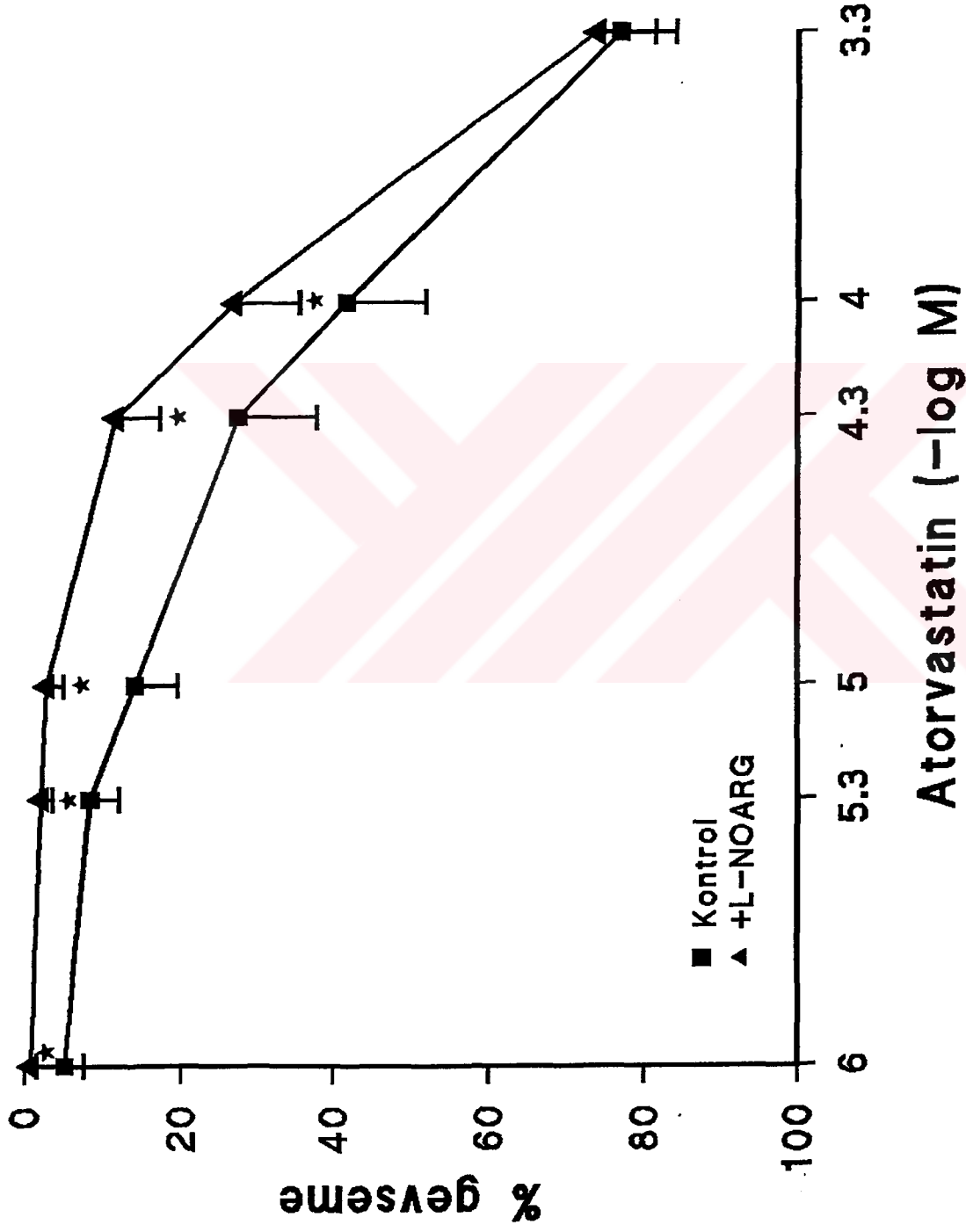


Sekil 5: NA ile prekontrakte edilmiş dokularda atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi.  
 \*  $p < 0.05$  IMA'ya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir.



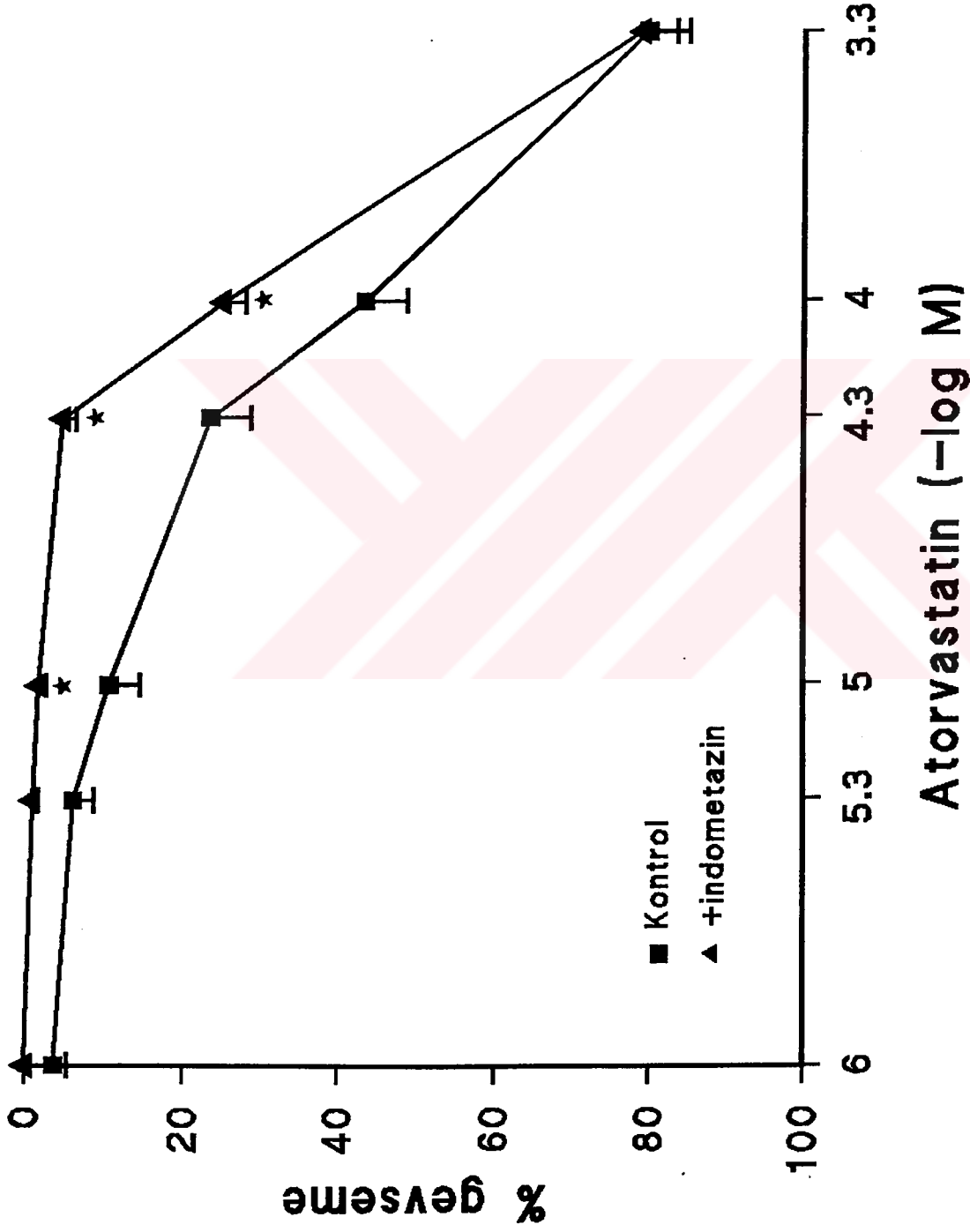


Sekil 6. KCl ve NA ile prekontrakte edilmiş IMA'da atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi.  
 \*  $p < 0.05$  KCl'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılığı göstermektedir.

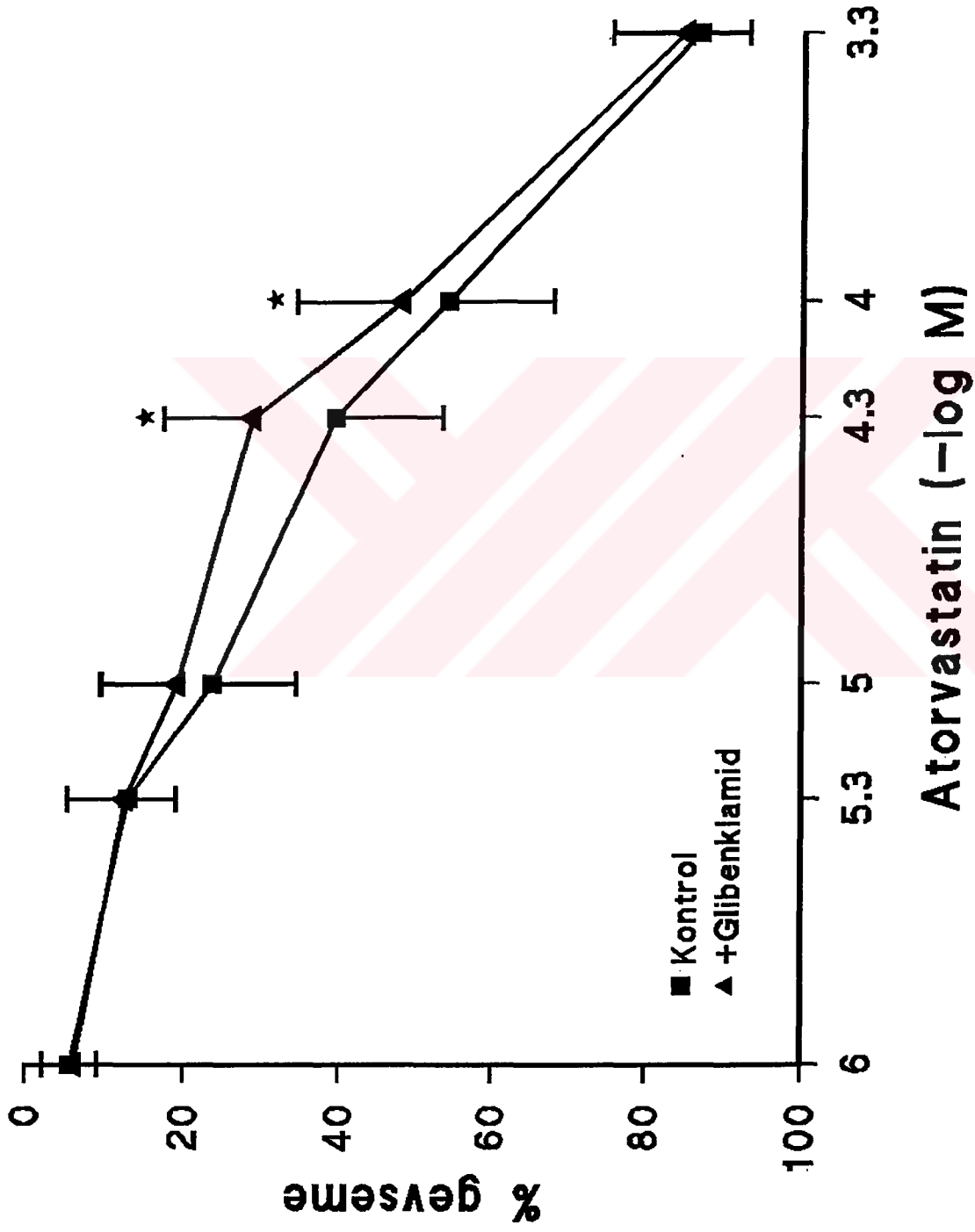


Sekil 7. NA ile prekontrakte edilmiş IMA halkalarında bir NO sentetaz inhibitörü L-NOARG varlığında atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi.

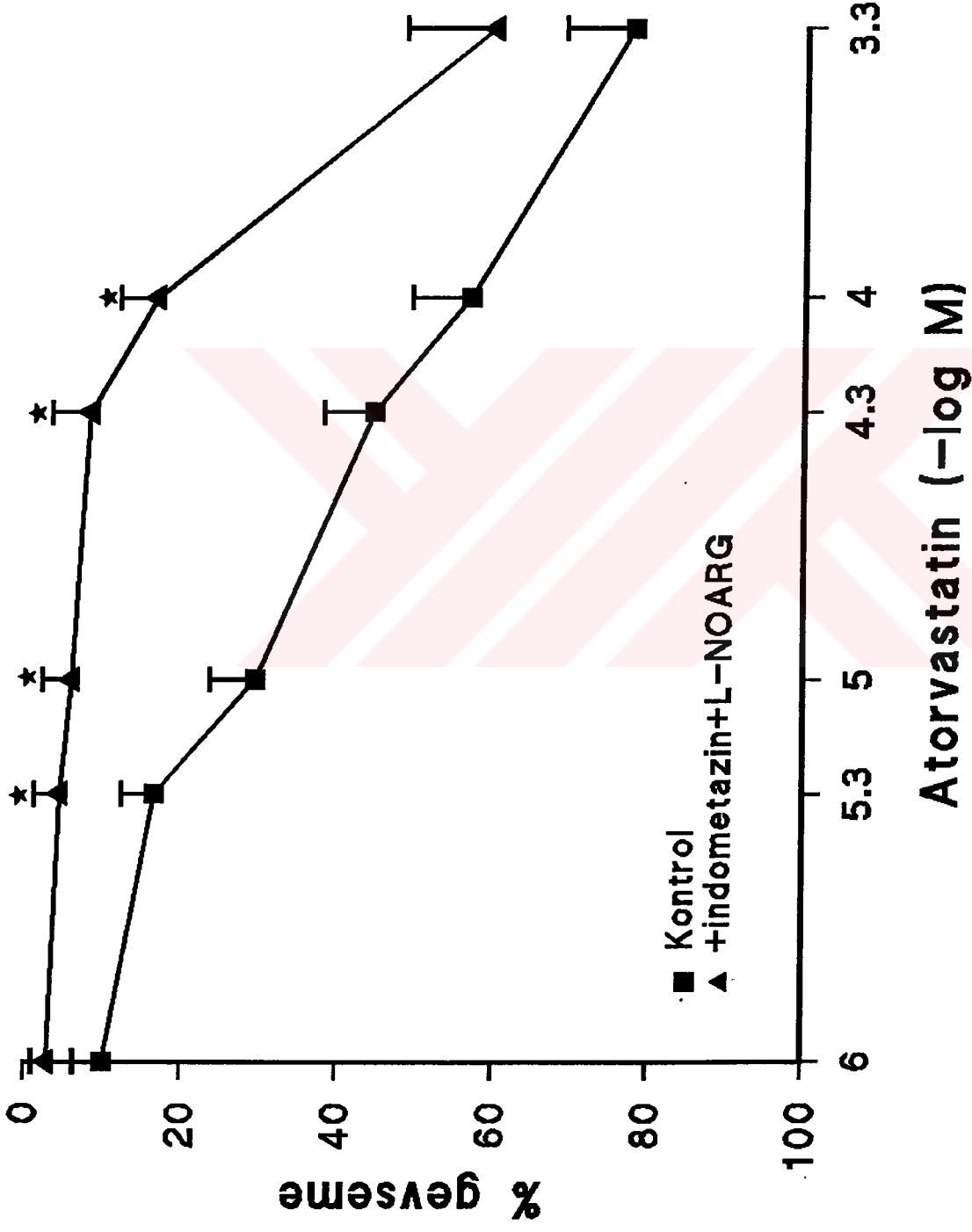
\*  $p < 0.05$  kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Sekil 8. NA ile prekontrakte edilmiş IMA halkalarında bir siklooksijenaz inhibitörü indometazin varlığında atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi. \*  $p < 0.05$  kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir.



Sekil 9.NA ile prekontrakte edilmiş IMA halkalarında  $K_{ATP}$  kanal blokleri glibenklamid varlığında atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi. \*  $p < 0.05$  kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklığı göstermektedir.



Sekil 10. NA ile prekontrakte edilmiş İMA halkalarında indometazin+L-NOARG kombinasyonu varlığında atorvastatinin konsantrasyon-bağımlı gevsetici etkisi.

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

## V. TARTIŞMA

Koroner revaskularizasyon koroner damarların tıkanığı ve ilaçlarla tedaviden her hangi bir sonuç alınamadığı durumlarda tercih edilen bir yöntemdir. Koroner bypass operasyonuna girecek olan hastaların çoğunda kolesterol düzeyleri yüksektir. Kolesterol hücre membranının bütünlüğünün korunmasında, steroid hormonların sentezinde, birçok fizyolojik fonksiyonun devamında önemli rol oynamaktadır (40). Ancak çeşitli nedenlerle plazmada artan kolesterol düzeylerinin, KKH ve aterosklerotik damar hastalıkları için bir risk faktörü olduğu ve artmış kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin KKH'na yakalanma sıklığını azalttığı bildirilmektedir (50,48,38). Kolesterol sentezinin ilk hız kısıtlayıcı basamağı olan, mevalonattan HMG KoA oluşumunu engelleyerek etki eden statinler, diğler hipolipidemik ilaçlara kıyasla, plazma total kolesterol ve DDL düzeylerinin düşürülmesinde daha etkili ilaçlardır (11,40). Statin grubu ilaçlar bu etkilerinden dolayı koroner bypass operasyonu sonrasında koroner arterlerin ve venöz graftın daha uzun süreli açık kalabilmesini sağlamak amacıyla tercih edilmektedirler.

Statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin yanı sıra antiaterosklerotik etkilerinin de olabileceğı ortaya konmuştur (1,2,56). Statinlerin bu etkilerinin HMG KoA redüktaz enzimini inhibe etmeleri sonucu kolesterol sentezinde yer alan ve ateroskleroz gelişiminde rolü olan bazı ara ürünlerin sentezinin inhibisyonu ile ilişkili olabileceğı öne sürülmüştür. Yapılan in vitro çalışmalarda fluvastatin, simvastatin, lovastatin ve serivastatin gibi bu gruptan bir çok türevin, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak direkt bir etkiyle damar düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu engelledikleri gösterilmiştir (1,2,3,56). Ancak pravastatinin böyle bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Bu farklılığın nedeninin muhtemelen pravastatinin hidrofilik yapısı nedeniyle hücrelere bağlanmasının ve hücrelerden geçişinin zayıf olmasından kaynaklandığı öne sürülmüştür (2,3,56).

Son yıllarda yapılan çalışmalar KKH ve arterosklerotik damar hastalıkların görülme sıklığı ile DDL arasında bir ilişki olabileceğini ortaya koymuştur. DDL'nin oksitlenerek okside-DDL haline gelmesinin damarların endotel fonksiyonunu bozduğu ve ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (19,44,67). Okside-DDL'nin, NO'un inaktivasyonuna ve etkinliğinin azalmasına neden olduğu ve endotel-bağımlı

vazodilatatör cevabı azalttığı görülmektedir. Örneğin tavşan aortasında yapılan bir çalışmada 30 dakika süreyle okside-DDL inkübasyonunun aortada Ach'in endotel bağımlı gevşetici cevabını azalttığı gösterilmiştir (67). İnsan safen veni endotel hücre kültüründe yapılan bir çalışmada ise okside-DDL inkübasyonunun NO sentetaz aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (60).

Süre gelen çalışmalar statinlerin hiperkolesterolemide oluşan endotel disfonksiyonunu geriye dönüştürdüğünü göstermektedir. Hiperkolesterolemik bireylerde lovastatin kullanımının koroner arterin Ach'e karşı azalan endotel-bağımlı gevşeme cevabını düzelttiğini ortaya konmuştur (16). Bir başka çalışmada 6 haftalık fluvastatin tedavisinin koroner arterin endotel fonksiyonunu ve myokard perfüzyonunu arttırdığı gösterilmiştir (26). Benzer bir çalışmada da 4 haftalık simvastatin (20 mg/gün) tedavisinin brakiyal arterin asetilkoline karşı endotel bağımlı vazodilatatör cevabını arttırdığı fakat endotelden bağımsız olarak direkt etki ile vazodilatasyon oluşturan SNP'nin cevabını değişmediği gözlenmiştir (21).

Statinlerin endotel fonksiyonu iyileştirici etkilerinin okside-DDL'nin NO sentetaz enzimi üzerinde inhibe edici etkisini engellemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve endotel hücre kültürlerinde yapılan in vitro çalışmalar bu görüşü desteklemiştir. Bu bulgulara dayanılarak statin tedavisinin NO'nun biyoyararlanımını artırarak etkinliğini güçlendirdiği öne sürülmektedir (55). Simvastatin kullanan hiperkolesterolemik hastalarda plazma nitrit ve nitrat düzeylerinin tedavi süresince arttığının gösterilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir (69). Bir başka çalışmada 2 hafta süreyle simvastatin tedavisinin NA ile oluşturulan ön kolun vasküler direncindeki yükselmeyi azalttığı ve bu etkinin, bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NMMA (8 mol/dak) infüzyonu ile tersine çevrildiği bildirilmiştir (13). İlginç olarak, endotel hücre kültüründe elde edilen son bulgular statinlerin NO üzerinde direkt bir etkilerinin olabileceğini göstermektedir. İnsan SV'i endotel hücre kültürlerinin simvastatin ile inkübasyonunun, doza-bağımlı olarak, NO sentetaz ekspresyonunu arttırdığı ortaya konmuştur (60).

Statin tedavisinin damar düz kasının çeşitli spazmojen ajanlara karşı reaktivitelerini etkileyebileceği de görülmektedir. Hiperkolesterolemik ve hipertansif

hastalarda yapılan bir çalışmada pravastatin tedavisi NA ve AII'nin kan basıncını arttırıcı etkilerini azaltmıştır (42). Kan basıncını düşürücü etki spontan hipertansif sıçanlarda oral lovastatin sonra da gözlenmiş ve lovastatinin sistolik ve diyastolik kan basıncını doza-bağımlı olarak 1-2 saat içerisinde düşürdüğü tespit edilmiştir. Aynı çalışmada lovastatinin sıçan toraksik aortası üzerinde direkt etkileri de incelenmiş ve hem spontan hipertansif hem de normotansif sıçanların aortalarında KCl ile oluşturulan kastırıcı etkinin lovastatin ile geriye döndürüldüğü gözlenmiştir. Bu direkt gevşetici etkinin lovastatinin voltaj-bağımlı kanallardan hücre içine  $Ca^{++}$  girişini engellemesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (33). Bu bulgulara göre vazokonstriktör etkili endojen maddelerin etkileri statin uygulanması ile modüle edilebilmektedir.

Statin çalışmaları ile elde edilen sonuçlar göstermektedirki; statinler damar düz kas tonüsünü modüle edebilmektedir. Bu modülasyon hem indirekt olarak plazmada veya damar düz kasında kolesterol sentezini inhibisyonu ile hem de direkt olarak endotelial vazoaktif maddelerin ekspresyonunun regülasyonu ile ilişkili görünmektedir.

Statin kullanımı koroner bypass operasyonuna giren hastalarda sıklıkla tercih edildiğinden bu grup ilaçların bypass graft materyalleri üzerindeki direkt etkilerinin bilinmesi önem kazanmaktadır. Çalışmamızda bu amaçla sentetik bir türev olan atorvastatinin sık kullanılan graft materyalleri IMA ve SV üzerindeki etkileri incelenmiştir. Atorvastatinin etkisi NA ve KCl ile prekontrakte edilen IMA ve SV halkalarında araştırılmıştır.

Ön çalışmalarda NA ve KCl'nin konsantrasyon-bağımlı etkileri çalışılarak her iki dokuda prekontraksiyon için uygun konsantrasyonlar tespit edilmiştir. NA ve  $K^{+}$ 'nin kastırıcı etki maksimumları (gram olarak) SV'de IMA'ya oranla oldukça yüksek bulunmuştur. Bu farklılık muhtemelen IMA ve SV'nin farklı histolojik yapıya sahip olmalarıyla ilişkili olduğu düşünülmekte ve bulgularımız bu damarlarda yapılan diğer çalışmalarla uygunluk göstermektedir (9,22). Dolayısıyla, her iki damar preparatında her iki kontraktıl ajanın IMA ve SV'de benzer mutlak (g) kasılma oluşturan konsantrasyonları seçilmiştir. Atorvastatinin etkisinin çalışılmasında önce dokuların



endotel ve düz kas gevşeme kapasiteleri değerlendirilmiştir. Endotel kapasiteleri NA ile prekontrakte dokularda konsantrasyon-bağımlı olarak uygulanan asetilkolin ile test edilmiştir ve asetilkolinin IMA'da SV'e oranla daha güçlü endotel-bağımlı gevşetici etkiye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu IMA'nın SV'e oranla daha güçlü endotel fonksiyonuna sahip olduğunu göstermekte olup diğer benzer çalışmaların sonuçları ile de paralellik göstermektedir (9). Dokuların düz kas gevşeme kapasitesi ise direkt etkili gevşetici bir ajan olan SNP ile test edilmiştir. SNP, NA ile prekontrakte IMA ve SV halkalarında konsantrasyon bağımlı gevşemeler oluşturmuş ve gevşeme maksimumları her iki doku arasında istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu bulgu, endotel kapasitesinden farklı olarak IMA ve SV'nin düz kas gevşeme kapasitelerinin benzer olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız, IMA ve SV'de yapılan diğer çalışmaların bulguları ile uygunluk göstermektedir (9,22).

Çalışmamızda HMG KoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatinin endoteli intakt IMA ve SV halkalarında konsantrasyon-bağımlı olarak uygulanması gevşetici etkilere neden olmuştur. NA ile prekontrakte IMA ve SV halkaları arasında atorvastatinin maksimum gevşetici etkileri açısından fark bulunmamıştır. Ancak atorvastatinin düşük dozlardaki gevşetici etkisinin SV halkalarında daha güçlü olduğu gözlenmiştir. SV'nin atorvastatine olan duyarlılığı IMA'dan daha güçlü görülmektedir.

Atorvastatin  $K^+$  ile kastırılan IMA halkalarında da konsantrasyon-bağımlı gevşetici etkiye neden olmuştur. Atorvastatinin düşük konsantrasyonlardaki gevşetici etkilerinin  $K^+$  ile prekontrakte edilen dokularda NA ile prekontrakte edilen dokulara oranla daha zayıf olduğu gözlenmiştir.

Atorvastatinin gevşetici etki mekanizmasının aydınlatılmasına yönelik olarak IMA halkalarında çeşitli inhibitörler varlığında bu ilacın etkisi çalışılmıştır.

Atorvastatinin maksimum gevşetici etkisi, bir NO sentez inhibitörü olan L-NOARG varlığında anlamlı ölçüde değişmemiştir. Ancak, atorvastatinin düşük konsantrasyonlardaki gevşetici etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ve buna paralel olarak IMA'nın bu ilaca duyarlılığının da azaldığı gözlenmiştir. IMA

halkalarının siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin ile inkübasyonu da atorvastatin ile oluşturulan gevşetici etkilerde benzer değişikliklere neden olmuştur. Atorvastatinin düşük konsantrasyonundaki etkileri indometazin varlığında anlamlı düzeyde inhibe olurken maksimum cevaplılık değişmemiştir. Her iki inhibitörün kombine kullanıldığı damarlarda düşük konsantrasyonlarda elde edilen gevşetici etkide görülen inhibisyon daha belirgindir. Kombine inhibitör kullanımı atorvastatinin maksimum etkisini de azaltmış ancak bu azalma istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular atorvastatinin özellikle düşük dozlardaki gevşetici etkilerine endotel kaynaklı NO ve prostasiklinin aracılık ettiğini göstermektedir. Statinlerin endotel hücrelerinde direkt olarak NO sentezini arttırdığını ortaya koyan endotel hücre kültürü çalışması da bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (64).

Atorvastatinin gevşetici etkisine  $K_{ATP}$  kanallarının da aracılık edebileceği düşünülmüş ve bu amaçla ilacın IMA halkalarındaki etkileri  $K_{ATP}$  kanal blokeri glibenklamid varlığında incelenmiştir. Dokuların glibenklamid ile inkübasyonu maksimum gevşetici etkiyi etkilemezken maksimuma yakın ancak nispeten daha düşük konsantrasyonlarda atorvastatinin etkisinin istatistiksel anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Bu sonuç atorvastatinin IMA halkalarındaki gevşetici etkilerinde  $K_{ATP}$  kanallarının açılmasının da bir rolünün olabileceğini göstermektedir.

Bulgularımız, HMG KoA redüktaz inhibitörleri olan atorvastatinin izole graft materyalleri IMA ve SV'de gevşetici etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada statin grubundan bir başka ilacın, lovastatinin, izole sıçan aortasında böyle bir gevşetici etkisinin olduğu gösterilmiştir. Lovastatin ile aynı konsantrasyonlarda kullandığımız atorvastatin ile gördüğümüz damar gevşetici etkinin bu çalışma ile farklılık gösteren yönü bizim bulgularımızda gevşetici etkinin hem NA hem de  $K^+$  ile prekontrakte dokularda gözlenmesidir. Sıçan aortasında ise lovastatin, NA ile indüklenen kasılmaları etkin olarak geriye döndürülemediği görülmüştür. Atorvastatin ile farklı yönde bir sonucun elde edilmiş olması kullanılan statin türevidir ya da incelenen damarlar arasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. IMA'da elde edilen sonuçlara göre gözlenen atorvastatin ile elde edilen gevşetici etkinin mekanizması, endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin salınımı ve  $K_{ATP}$  kanallarının açılması ile ilişkili

gözükmektedir. Ancak hiç bir uygulama ilacın çok yüksek konsantrasyonlarında görülen gevşetici etkilerini engelleyememiştir.

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, atorvastatinin düşük konsantrasyonlardaki etkilerinin endotel aracılıklı bir mekanizma ile gerçekleştiğini, konsantrasyon yükseldikçe etkisinde  $K_{ATP}$  kanallarının açılmasının da rolünün olabileceğini ve daha yüksek konsantrasyonlarında ise henüz tam tanımlayamadığımız farklı bir mekanizma ile etki gösterdiğini düşündürmektedir. Atorvastatinin çok yüksek konsantrasyonlarda gözlenen gevşetici etkisi voltaj-bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarının kapanması ile ilişkili olabilir. Benzer mekanizma sıçan aortasında lovastatinin etkisi için öne sürülmüş ve endotelden bağımsız bir etkiyle gevşeme oluşturan lovastatin hücre içine  $Ca^{++}$  girişini engelleyerek bu etkiyi gösterdiği bildirilmiştir. Bu mekanizmayı destekleyici olarak sıçan pankreatik  $\beta$ -hücrelerinde yapılan bir çalışmada atorvastatin gibi lipofilik özellikteki simvastatinin bu hücrelerde L-tipi  $Ca^{++}$  kanallarını bloke ederek insülin sekresyonunu engellediği gösterilmiştir (63). Çalışmanın bundan sonraki bölümünde atorvastatinin gevşetici etkisinde bu mekanizmanın rolü incelenecektir.

Çalışmamızda önemli bir nokta atorvastatinin IMA ve SV halkalarında gevşeme oluşturduğu konsantrasyonlarının genel olarak klinikte kullanılan atorvastatinin plazma konsantrasyonlarından yüksek oluşudur. Ancak statinlerin endotel ve düz kas hücre kültürlerinde NO sentezi veya antiaterosklerotik etkilerinin incelendiği in vitro çalışmalarda da bu grup ilaçlar benzer konsantrasyonlarda kullanılmıştır (2,3,56,64,29). Genel olarak statinlerle yapılan in vitro çalışmalarda kullanılan konsantrasyonların bu ilaçların terapötik dozlarından yüksek olabildiği başka araştırmacılar tarafından da işaret edilmektedir. Ancak statinlerin doku düzeyindeki konsantrasyonlarının plazma düzeylerinden yüksek olabileceği gösterilmiştir (31). Bu durumda hücre düzeyindeki konsantrasyonların plazma konsantrasyonlarından yüksek olması mümkündür.

## VI. ÖZET

HMG KoA redüktaz inhibitörleri (statinler) son yıllarda tedaviye girmiş etkin hipolipidemik ilaçlardır. Statinlerin plazma total ve DDL düzeylerinde yaklaşık %25-30 oranında azalma oluşturduğu ve bu etkilerinin diğer hipolipidemik ilaçlara göre daha güçlü olduğu bildirilmektedir. Son çalışmalar statinlerin damar endotel ve düz kas reaktivitesi üzerinde de etkilerinin olduğunu göstermektedir.

Koroner bypass operasyonları, ilaçla tedaviden sonuç alınamayan olgularda, koroner damarların ateroskleroza bağlı olarak tıkanmış olan bölgesine graft materyalleri aracılığıyla bir köprü oluşturularak myokardın normal oksijenlenmesini sağlamak amacıyla yapılan bir cerrahi tedavi şeklidir. Koroner revaskülarizasyonda graft materyalleri olarak internal meme arteri (IMA), safen ven (SV), radyal arter (RA) ve gastroepiploik arter kullanılmaktadır. Statinler koroner bypass operasyonuna giren hastalarda koroner damarlarda ve özellikle SV graftında ateroskleroz gelişimini engellemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada statinlerin vasküler reaktivite üzerine etkilerinin olabileceği ve tedavide kullanımı sırasında bypass graft materyallerinin düz kas tönüsünü modüle edebileceği düşünülmüş ve yeni geliştirilen sentetik bir türev olan atorvastatinin insan izole internal meme arteri (IMA) ve safen veni (SV) üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. IMA ve SV örneklerinin halka şeklinde hazırlanan preparatları 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>+%95 O<sub>2</sub> ile havalandırılan izole organ banyo sistemine uygun ön gerim verilerek takılmıştır. Preparatlar optimum dengelenme süresinin ardından potasyum klorür ile (KCl 40mM) 20'şer dakika arayla iki defa kastırılarak standardize edilmiş ve ardından dokuların endotel fonksiyonları asetilkolin (10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup>M) ile test edilmiştir. Daha sonra atorvastatinin (10<sup>-6</sup>-5x10<sup>-4</sup>M) konsantrasyon-bağımlı etkisi noradrenalin (NA) ve potasyum klorür (KCL) ile prekontrakte edilen dokularda çalışılmıştır. IMA halkalarında atorvastatinin etkisi nitrik oksit sentetaz inhibitörü L-NOARG (10<sup>-4</sup>M), siklooksijenaz inhibitörü indometazin (10<sup>-5</sup>M), K<sub>ATP</sub> kanal blokeri glibenklamid (10<sup>-5</sup>M) varlığında da incelenerek elde edilen etkinin mekanizması aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Atorvastatin IMA ve SV halkalarında konsantrasyon-bağımlı gevşemeler oluşturmuştur. Atorvastatinin düşük konsantrasyonları SV'de IMA'ya oranla daha etkin

bulunmuş ancak maksimum gevşetici etkisi dokular arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Atorvastatin KCl ile prekontrakte edilmiş IMA halkalarında da konsantrasyon-bağımlı gevşemelere neden olmuştur. KCl ile prekontrakte IMA'da atorvastatinin düşük konsantrasyonlardaki gevşetici etkisi NA ile prekontrakte halkalara oranla daha düşük bulunmuştur. Ancak yüksek konsantrasyonlarda atorvastatin hem NA hem de KCl ile indüklenen kasılmaları benzer şekilde geriye döndürmüştür. Atorvastatinin düşük konsantrasyonlardaki etkisi inhibitörler varlığında anlamlı düzeyde azalmış ancak maksimum gevşetici etki değişmemiştir.

Bu çalışma; atorvastatinin izole IMA ve SV grafiti üzerinde gevşetici etkisinin olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular, atorvastatinin gevşetici etkilerinden endotel kaynaklı NO ve prostasiklin ile  $K_{ATP}$  kanal aktivasyonunun kısmen aracılık ettiğini düşündürmektedir.

## VII. SUMMARY

Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A Reductase (HMG CoA) Inhibitor, Atorvastatin on Human Isolated Bypass Graft Materials.

HMG- CoA reductase inhibitors (statins) are efficacious hypolipidemic drugs that are involved in treatment in recent years. Statins reduce the total plasma and LDL levels approximately at %25-30 and they are reported to be more potent effective than other hypolipidemic drugs.

Coronary artery bypass operation is a surgical treatment used to oxganate myocardium normally by the help of graft materials implanted to the obstructed area of atherosclerotic coronary arteries. In coronary revascularization internal mammary artery (IMA), saphenous vein (SV), radial artery (RA) and gastroepiploik artery (GEA) are used as graft materials. Statins are generally used in patients who undergone into coronary bypass operations in order to prevent atherosclerosis in coronary arteries and, in graft especially in SV. In the present study it is thought that statins may have effects on vascular reactivity and they may modulate graft materials smooth muscle tone while they are used in treatment. Hence, we aimed to investigate the effects of newly developed and sythetic drug atorvastatin, on human isolated IMA and SV. IMA and SV specimens were prepared as a ring preparations and mounted in an organ bath system, aerated with %5 CO<sub>2</sub> + %95 O<sub>2</sub> at 37° C under optimal resting tension. After optimal equilibration period preparations are standardized by contracting with KCl (40mM) for 2 times with 20 minutes intervals. Then, their endothelial function were tested with Ach (10<sup>-8</sup>-10<sup>-4</sup>M). Afterwards, concentration-related effecets of atorvastatin (10<sup>-6</sup>-5x10<sup>-4</sup> M) were studied on the preparations that are precontracted either with noradrenaline (NA) or potassium chloride (KCl). In IMA, the effects of atorvastatin were examined in the presence of nitric oxide syntase inhibitor L-NOARG, cyclooxygenase inhibitor indomethacin, K<sub>ATP</sub> channel blocker glibenclamide in order to identify the mechanism of action.

Atorvastatin cause concentration-dependent relaxation in IMA and SV rings. The lower concentrations of atorvastatin were found more effective in SV than in IMA

rings. However, in case of maximal responses, there were no difference between the two grafts. Atorvastatin also caused concentration-related relaxant responses in KCl precontracted IMA. At low concentrations, atorvastatin was found less effective in KCl precontracted IMA rings when compared with NA precontracted rings. However at high concentrations atorvastatin similarly reversed the contractions induced by NA or KCl. In the presence of inhibitors relaxant effects of atorvastatin at low concentrations were significantly inhibited but the maximal relaxant responses did not change.

This study showed that atorvastatin has relaxant effects on isolated IMA and SV rings. Our findings suggested that endothelium-derived NO and prostacyclin and  $K_{ATP}$  channel opening partly mediate the relaxant effects of atorvastatin.



## VIII. KAYNAKLAR

1. A.D. Hughes. The role of isoprenoids in vascular smooth muscle: Potential benefits of statins unrelated to cholesterol lowering. *Journal of Human Hypertension* 1996;10:387-390.
2. Alberto Corsini, Franco Bernini, Pierangelo Quarato, Elena Donetti, Stefano Bellosa, Remo Fumagalli, Rodolfo Paoletti, V. Maurizio R. Soma. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Cardiology* 1996;87:458-468.
3. Alberto Corsini, Maria Mazzotti, Marco Raiteri, Maurizio R. Soma, Giulio Gabbiani, Remo Fumagalli, Rodolfo Paoletti. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: In vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Artherosclerosis* 1993;101:117-125.
4. Andrei C. Sposito, Antonio P. Mansur, Otavio R.Coelho, Jose C. Nicolau, Jose A.F. Ramires. Additional reduction in blood pressure after cholesterol-lowering treatment by statins (lovastatin or pravastatin) in hypercholesterolemic patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril or lisinopril). *Am. J Cardiol.* 1999;83:1497-1499.
5. Andrew P. Lea, Donna McTavish. Atorvastatin: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs* 1997: 53(5):828-847.
6. Antoine Nakad, Laurent Bataille, Vincent Hamoir, Christine Sempoux, Yves Horsmans. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross-toxicity with simvastatin. *Lancet* 1999;253 (May 22): 1763-1764.
7. Arthur C. Guyton, Jhon E. Hall. *Textbook of Medical Physiology*, 9. ed. 1996;865-873.
8. Axel Heller, Thea Koch, Joachim Schmerck, Klaus van Ackern. Lipid mediators in inflammatory disorders. *Drugs* 1998; 55(4): 487-496.
9. B.S. Uydeş-Doğan, M. Nebigil, M.D. S-Aslamacı, E. Onuk, İ. Kızılcık, F.Akar. The comparison of vascular reactivities of arterial and venous graft to vasodilators: Management of graft spasm. *International Journal of Cardiology* 1996;53:137-145.



10. C.Richard Conti MD. Editor's note: Re-operations for coronay artery disease. *Cli. Cardiol.* 1993;16:279-281.
11. Conrad B. Blum. Comparison of properties of four inhibitors of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase. *Am. J Cardiol.* 1994;73:3D-11D.
12. Curt D. Furberg, Natural statins and stroke risk. *Circulaiton* 1999;99:185-188.
13. D. Abbott, A. Daher, P. Manwaring, L.G. Howes. Simvastatin reduces fore arm vascular responsiveness to norepinefrine. *Atherosclerosis* 1997;131:263-264.
14. D. Roger Illingworth, Jonathan A. Tobert. A review of clinical trials comparing HMG CoA reductase inhibitors. *Clinical Therapeutics* 1994; Vol.16.(3):366-385.
15. David J. Maron, Sergio Fazio, MacRae F. Linton. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101: 207-213.
16. Dawn M. Bell, Thomas E. Johns, Larry M. Lopez. Endothelial dysfuction: Implication for therapy of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 459-70.
17. Edward M. Boyle, Sean T. Lille, Eric Allaire, Alexander W. Clowes, Edward D. Verrier. *Atherosclerosis.* *Ann Thorac Surg* 1997;64:S47-S56.
18. Francis J. Miller, David D. Gutterman, David Rios, Donald D. Heistad, Beverly L. Davidson. Superoxide production in vascular smooth muscle contributes to oxidative stress and impaired relaxation in atherosclerosis. *Circ. Res.* 1998;82:1298-1305.
19. Francis R. Heller, Olivier Descamps, Jean-Claude Hondekjin. LDL oxidation: Therapeutic perspectives. *Atherosclerosis*1998; 137 (suppl): S25-S31.
20. Franklin H. Epstein. *Atherosclerosis- An inflamatory disease.* *The New England Journal of Medicine* 1999;340 (2): 115-126.
21. Gerard O'Driscoll, Danny Green, Roger R. Taylor. Simvastatin, an HMG-Coenzyme A reductase inhibtor, improves endotehelial function within 1 month. *Circulation* 1997;95: 1126-1131.
22. He G.W., Rosenfeld F.L., Buxton B.F., Angus J.A. Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents: Implications for treatment of internal mammary artery spasm. *Circulation* 1989;80(suppl 1): I41-I50.

23. Helene C. Maltz, Desire L. Balog, Jhoong S. Cheigh. Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *The Annals of Pharmacotherapy* 1999;33 (Nov): 1176-1179.
24. Helmut Drexler. Hypertension, hearth failure and endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A):20S-22S.
25. Hendrick B. Barner. Arterial grafting: Teckniques and conduits. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;6:S2-S5.
26. Hermann W. Eicstadt, Herbert Eskötter, Ingo Hoffmann, Holger W. Amthouer, Gottfried Weidinger. Improvement of myocardial perfusion by short-term fluvastatin therapy in coronary artery disease. *Am. J Cardiol.* 1995;76:122A-125A.
27. J. Jeffrey Marshall, Hermes A. Kontos. Endothelium-derived relaxing factors: A perspective from in vivo data. *Hypertension* 1990;16:371-386.
28. J.M. Alvarez, T.J. Rawdanowiz, J. Goldstein. Rhabdomyolysis after coronary artery bypass grafting in patient recieving simvastatin. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;116:654-655.
29. Jean-Baptiste Roulet, Hong Xue, Chantal M. Roulet, William S. Fletcher, Marilyn J. Cipolla, Christian T. Harker. Mevalonate availabilitiy affects human and rat resistance vessel function. *J. Clin. Invest.* 1995;96: 239-244.
30. Joel G. Hardman, Lee E. Limbird, Perry B. Molinof, Raymond W. Ruddon, Alfred Goodman Gilman. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics*, 9. ed. 1996;875-897.
31. John L. Germershausen, Vincent M. Hunt, Richard G. Bostedor, Philip J. Bailey, John D. Karkas, Alfred W. Alberts. Tissue selectivity of the cholesterol-loweirng agents lovastatin, simvastatin and pravastatin in rats in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989; 158(3): 667-675.
32. Jonathan F. Plehn, Barry R. Davis, Frank M. Sacks, Jean L. Rouleau, Marc A. Pfeffer, Victoria Benstein, T. Edward Cuddy, Lemuel A. Moye, Linda B. Piller, John Rutherford, Lara M. Simpson, Eugene Braunwald. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the cholesterol and recurrent events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216- 223.

33. L.Bravo, M. D. Herrera, E. Marhuenda, C. Perez-Guerrero. Cardiovascular effects of lovastatin in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Gen. Pharmac.*1998;30:331-336.
34. Mark A.Creager, Andrew Selwyn. When “normal” cholesterol levels injure the endothelium. *Circulation* 1997;96:3255-3257.
35. Martin Guethlin, Albert Markus Kasei. Klaus Coppenrath, Sibylle Ziegler, Wolfram Delius, Markus Schwaiger. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation* 1999;99:475-481.
36. Mary J. Mycek, Richard A. Harvey, Pamela C. Champe. *Lippincotts Illustrated Review: Pharmacology*, 2. ed. 1998;207-215.
37. Matthias Enders, Ulrich Laufs, Zhihong Huang, Tadashi Nakamura, Paul Huang Michel a. Moskowitz, James K. Liao. 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.
38. Michel Farnier, Jean Davignon. Current and future treatment of hyperlipidemia: The role of statins. *Am J Cardiol* 1998;82:3J-10J.
39. Mikko J. Jarvisalo, Jyri O. Toikka, Tommi Vasankari, Jorma Mikkola, Jorma S.A. Viikari, Jaakko J. Hartiala, Olli T. Raitakari. *Atherosclerosis* 1999;147: 237-242.
40. Mohammed H. Moghadasian. Clinical pharmacology of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Lfe Sciences* 1999; Vol 65.(13): 1329-1337.
41. Naveed Sattar, John R. Petrie, Alan J. Jaap. The atherosclerosis lipoprotein phenotype and vascular endothelial dysfunction. *Atherosclerosis* 1998;138: 229-235.
42. Nora E. Straznicky, Laurence G. Howes, William.Lam, William J. Louis. 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.
43. Parke-Davis. Lipitor (Atorvastatin calcium tablets). Product information 1997:2103-2105.

44. Paul Holvet, Desire Collen. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998; 137 (suppl):S33-S38.
45. Paulo A. Ribeiro Jorge, Michiko R. Osaki, Eros de Almeida. Rapid reversal of endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits treated with simvastatin and pravastatin. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1997; 24:948-953.
46. Pertti J. Neuvonen, Teemu Kantola, Kari T. Kivistö. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin. Pharmacol Ther.* 1998;63:332-341.
47. Peter O. Kwiterovich. The Antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
48. Ricardo J. Esper. *Drugs* 1998; 56 (suppl 1): 1-7.
49. Robert H. Knoff, MD. Drug treatment of lipid disorders. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(7):498-511.
50. Robert P. Byington, J. Wouter Jukema, Jukka T. Salonen, Bertram Pitt, Albert V. Brusckhe, Helena Hoen, Curt D. Furberg, G.B. John Mancini. Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. *Circulation* 1995;92:2419-2425.
51. Robert S. Rosenson, Christine C. Tangney. Antiatherothrombotic properties of statins. *JAMA* 1998; 279 (20):1643-1650.
52. Robert Wever, Erik Stroes, Ton J. Rabelink. Nitric oxide and hypercholesterolemia: A matter of oxidation and reduction? *Atherosclerosis* 1998;137:S51-S60.
53. Roland E. Schmieder, Hans P. Schobel. Is endothelial dysfunction Reversible? *Am J Cardiol* 1995; 76: 117A-121A.
54. Rudi Busse, Ingrid Fleming. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996;33:181-194.
55. Stefan John, Markus Schlaich, Matthias Langenfeld, Horst Weihprecht, Gerd Schmitz, Gottfried Weidinger, Roland E. Schmieder. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998; 98:211-216.

56. Stefano Bellosta, Franco Bernini, Nicola Ferri, Pierangelo Quarato, Monica Canavesi, Lorenzo Arnaboldi, Remo Fumagalli, Rodolfo Paoletti, Alberto Corsini. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl):S101-S109.
57. Steven S. Gross, Michael S. Wolin. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.* 1995;57:737-769.
58. Terje R. Pedersen, John Kjekshus, Kalevi Pyörala, Anders G. Olsson, Thomas J. Cook, Thomas A. Musliner, Jonathan A. Tobert, Torben Haghfelt. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the scandinavian simvastatin survival study (4S). *Am J Cardiol* 1998;81(Feb 1):333-335.
59. The Long-Term Intervention With Pravastatin In Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339 (19): 1349-1357.
60. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *The New England Journal of Medicine* 1997; 336(3):153-162.
61. Timo E. Strandberg, Hannu Vanhanen, Matti J. Tikkanen. Effect of statins on c-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999;353; 118-119.
62. Timothy R. Billiar. Nitric oxide: Novel biology with clinical relevance. *Annals of Surgery* 1995; 221(4):339-349.
63. Toshihiko Yada, Masanori Nakata, Tomoko Shiraishi, Masfumi Kakei. 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  $\beta$ -cells. *British Journal of Pharmacology* 1999;126:1205-1213.
64. Ulrich Laufs, Vito La Fata, Jorge Plutzky, James Liao. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.

65. 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.
66. Wim R.M. Aengevaeren, Gerard J.H. Uijen, J. Wouter Jukema, Albert V. G. Brusckhe, Tjeerd van der Werf. Functional evaluation of lipid-lowering therapy by pravastatin in the regression growth evaluation statin study (REGRESS). *Circulation* 1997;96: 429-435.
67. Wing-Hung Leung, Chu-Pak Lau, Cheuk-Kit Wong. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium dependent relaxation in hypercholesterolemic patients. *Lancet* 1993; 341 (June 12):1496-1500.
68. Y. Antero Kesaniemi. Serum triglycerids and clinical benefit in lipid-lowering trials. *Am J Cardiol* 1998;81 (4A): 70B- 73B.
69. Yasuhide Nakashima, Tsuyoshi Toyokawa, Seiya Tanaka, Kazuhito Yamashita, Akira Yashiro, Hiromi Tasaki, Akio Kuroiwa. Simvastatin increases plasma NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub> levels in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996;127:43-47.
70. Ziad A. Massi, William F. Keane, Bertram L. Kasiske. Inhibition of mevalonate pathway benefits beyond cholesterol reduction?. *Lancet* 1990;347: 102-103.

## IX. ÖZGEÇMİŞ

Doğum yeri ve tarihi	İstanbul 09/02/1976
Orta Öğrenim	Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi /Giresun (1986-1991) Ankara Atatürk Anadolu Lisesi (1991-1993)
Yüksek öğrenim	Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (1994-1998)
Mezuniyet Sonrası Eğitim ve Akademik Durumu	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında yüksek lisans (1998-)
Medeni Hali	Bekar

## SELÇUK TAKIR'IN YAYIN LİSTESİ VE BİLDİRİ ÖZETLERİ

### I. YURT İÇİ BİLDİRİLER

1. **S.TAKIR, B.S.UYDEŞ-DOĞAN, B.AKPINAR, T.TERZİOĞLU, M.GÜDEN, E.SAĞBAŞ, O.ÖZDEMİR:** Hipoksinin koroner bypass graft materyalleri üzerinde etkisinin incelenmesi. Türk Farmakoloji Derneği XV. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 1-5 Kasım 1999 Antalya.
2. **A.ERASLAN, B.S. UYDEŞ-DOĞAN, S.TAKIR, O.ÖZDEMİR:** HMG KoA inhibitörü pravastatinin izole sıçan aortası üzerinde etkilerinin incelenmesi. Türk Farmakoloji Derneği XV: Ulusal Farmakoloji Kongresi, 1-5 Kasım 1999 Antalya.

### II. YURT DIŞI BİLDİRİLER

1. **O. ÖZDEMİR, B. AKPINAR, S. TAKIR, B.S. UYDEŞ-DOĞAN:** Effects of hypoxia on the vascular reactivity of human internal mammary artery, 3-7 July 1999 Budapest, Hungary; Fundamental & Clin. Pharm. Vol. 13/ Suppl.1 1999 (Abstract).
2. **B.S. UYDEŞ-DOĞAN, S. TAKIR, B. AKPINAR, O. ÖZDEMİR:** Vascular effects of pravastatin and simvastatin on human isolated internal mammary artery and saphenous vein, 3-7 July 1999 Budapest, Hungary; Fundamental & Clin. Pharm. Vol. 13/ Suppl. 1 1999 (Abstract).
3. **G. TOPAL, B.S.UYDEŞ-DOĞAN, S. TAKIR, O. ÖZDEMİR.** Relaxing effects of a HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin on isolated rat aorta. "Vascular Endothelium Source and Target of Inflammatory Mediators" congress. 24 June–3 July 2000 Crete Greece (Poster).
4. **B.S.UYDEŞ-DOĞAN, S. TAKIR, B.AKPINAR, T.TERZİOĞLU, M.GÜDEN, E.SAĞBAŞ, O.ÖZDEMİR.** Responsiveness of Human Isolated Arterial Bypass Grafts to Vasodilator and Vasoconstrictor Substances in Hypoxia. "Vascular Endothelium Source and Target of Inflammatory Mediators" congress. 24 June– 3 July 2000 Crete Greece (Poster).