



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

**KOLESTEROL DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİNİN KORONER
ARTER BYPASS CERRAHİSİ SIRASINDA LİMA
MEKANİK PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

Dr. İhsan BAYRAKTAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Şah TOPÇUOĞLU**

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince kalp ve damar cerrahisinde girişken, yenilikçi yapısı ile çok sey öğrendiğim tez hocam Prof. Dr. M. Şah Topçuoğlu başta olmak üzere, aramızdan ansızın ayrılan mesleki disiplini öğreten engin kişiliği ve derin kalp damar cerrahisi bilgileri ile kalbimizi fetheden merhum Prof. Dr. Acar Tokcan, büyük sevgi ve saygı duyduğum kalp cerrahisi yanında göğüs cerrahisi deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Tümer Ulus ve yine kalp cerrahisi yanında özellikle pediatrik kalp hastalıkları cerrahisinden ve hastalıklar konusundaki eşsiz bilgilerinden yararlandığım Prof. Dr. Orhan Kemal Salih'e teşekkür ederim. Tez çalışmam sırasında yakından tanıma fırsatı bulduğum, çalışmalarımıza değerli vaktini ayıran üniversitemiz biyofizik anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Emre'ye ayrıca teşekkür ederim.

Klinikte cerrahisinden, etik ve cerrahi nosyonundan faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Hafize Yalınız, cerrahisinden, yenilikçi ve anlayışlı yapısından çok etkilendiğim ağabeyim Doç. Dr. H. Hakan Poyrazoğlu, beni hem çömezleri hemde bir kardeşleri olarak kabul ederek beni yetiştiren Uzm. Dr. Funda Tor, Uzm. Dr. M. Kemal Avşar ve Uzm. Dr. Uğur Göçen'e teşekkür ederim.

Ayrıca eğitim süremi her anında bana saygı ve sevgilerini eksik etmeyen birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, Dr. Zeynel Duman, Dr. Bahattin Çiftçi, Dr. Şiir Uçar, Dr. Atakan Atalay, Dr. Yasin Güzel, Dr. Mehmet Aslan, Dr. Yüksel Baştürk, Dr. Vecih Keklik'e, özellikle her zaman sevgilerini ve bilgilerini benden esirgemeyen servis ve yoğun bakım hemşirelerim'e, personellerime ve ayrıca desteklerinden dolayı emeği geçen tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu geçen sürede sevgi ve desteğini esirgemeyen babam Mustafa Bayraktar'a, annem Gülhan Bayraktar'a Kardeşim Nihan Bayraktar'a ve her zaman neşe kaynağım olan yeğenlerim Dila ve Yusuf'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Greft Seçimi	3
2.1.1. Arteriyel Greftlerin Anatomik ve Histolojik Özellikleri	3
2.1.2. Arteriyel Greftlerin Biyolojik ve Vazomotor Aktiviteleri, Endotelyum	5
2.1.3. Greftlerin Akım Özellikleri	6
2.2. Statinler	8
2.2.1. Statinlerin Etki Mekanizması ve Etkinliklerine Bakış.....	9
2.2.2. Statinler ve HMG-CoA Redüktaz Afinitesi.....	10
2.2.3. Farmakolojisi	11
2.2.4. Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	13
2.2.5. Yan Etkileri.....	13
2.2.6. Statinlerin Pleiotropik Etkileri	14
2.2.6.1. Plak Stabilitesi	15
2.2.6.2. Endotel Disfonksiyonuna Etki	15
2.2.6.3. LDL Oksidasyonu Üzerine Etki	15
2.2.6.4. Düz Kas Hücre Proliferasyonu ve Migrasyonu Üzerine Etkileri	16
2.2.6.5. İmmün Sistem Üzerine Etki.....	16
2.2.6.6. Tümör Büyümesi Üzerine Etkileri.....	16
2.2.6.7. Osteoporoz Üzerine Etkileri	17
2.2.6.8. İnme ve Demans Üzerine Etkileri.....	17
2.2.6.9. Planlanmış Hücre Yıkımı (Apoptosis) Üzerine Etkileri	17
2.2.6.10. İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri.....	18
2.2.6.11. Sepsiste Organ ve Sistemler Üzerine Olan Etkileri	18
2.2.6.12. Trombotik Faktörlere Etkileri.....	19
2.2.6.13. Antiinflamatuvar Etkileri	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
3.1. Gereç	22
3.2. Yöntem.....	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	32
7. KAYNAKÇA.....	33
8. ÖZGEÇMİŞ	41

TABLO LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Tablo 1. Koroner bypass operasyonlarında kullanılan greft çeşitleri	4
Tablo 2. Metabolizmalarına göre statin çeşitleri.....	11
Tablo 3. Elde edilişlerine göre statin çeşitleri.....	12
Tablo 4. Statinlerin HMG-CoA redüktaz bağımlı ve bağımsız etkileri	12
Tablo 5. Grup I ve Grup II deki hastaların cinsiyet ve eşlik eden DM hastalığı dağılım değerleri.....	24
Tablo 6. Grup I ve Grup II deki hastaların yaş, LDL, kasılma, gevşeme, gevşeme yüzdesi değerleri.....	25

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Simvastatin (üst sol), fluvastatin (üst sağ), atorvastatin (alt sol) ve rosuvastatinin (alt sağ).....	11
Şekil 2. Mevalonat yolu	13
Şekil 3. İzole organ banyosu ve Data Acquisition bağlantılı sistem akış diyagramı	23
Şekil 4. Grup I ve Grup II yaş dağılımı şekli (0=Grup I, 1=Grup II).....	25
Şekil 5. Grup I ve Grup II LDL değerleri dağılımı şekli	26
Şekil 6. Grup I ve Grup II kasılma değerleri dağılımı şekli	26
Şekil 7. Grup I ve Grup II gevşeme değerleri dağılımı şekli	27
Şekil 8. Grup I ve Grup II gevşeme yüzdesi değerleri dağılımı şekli	28

KISALTMA LİSTESİ

5-HT	: Beş Hidroksi Triptamin
Ark	: Arkadaşları
ATP	: Adenozin Trifosfat
CABG	: Coronary Artery Bypass Grafting
CoA	: Koenzim A
CRP	: C Reaktif Peptid
Cx	: Sirkümflex
FDA	: Food and Drug Administration
GEA	: Gastro Epiploik Arter
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG-KoA	: Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A
ICAM	: Inter-Cellular Adhesion Molecule
IL	: İnterlökin
İCA	: İnter Costal Arter
İEA	: İnterior Epigastrik Arter
İTA	: İnternal Torasik Arter
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LAD	: Left Anterior Descending Arter (Sol Ön İnen Koroner Arter)
LDL	: Low Density Lipoprotein
LİMA	: Left İnternal Mammarian Artery
LİTA	: Left İnternal Torasik Arter
Lp	: Lipo Protein
LV	: Left Venrikül
MCP	: Monocit Chemotactic Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NF-KB	: Nuclear Factor Kappa Beta
NO	: Nitrik Oksit
PAI-1	: Plasminogen Activator İnhibitor
PGI2	: Prostatiklin
PTCA	: Perkütan Transkateter Koroner Anjiyografi

RA	: Radial Arter
RCA	: Right Coroner Arter (Sağ Koroner Arter)
RGEA	: Right Gastro Epiplöik Arter
RI TA	: Right İnternal Torasik Arter
t-PA	: Tissue Plasminogen Activator
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
LFA	: Lymphocyte Function-Associated Antigen
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VLA	: Very Late Antigen
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
VSM	: Vena Safena Manga

ÖZET

Kolesterol Düşürücü Tedavinin Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sırasında Lima Mekanik Parametrelerine Etkisi

Amaç: ASKH bilindiği gibi özellikle koroner arterleri tutan aterosklerotik prosesin bu damarlarda yarattığı daralma veya total oklüzyon sonucu kalp kasının işlev yitirmesi ile karakterize bir klinik durumdur. ASKH’da lipit düşürücü tedavi ve de CABG operasyonu başarılı prosedürler olarak literatürde yerini almıştır. CABG sırasında venöz greftler sıklıkla kullanılmaktadır ancak arteriyel greftler özellikle de LİMA ateroskleroza dreci, açık kalım sürelerinin üstünlüğü nedeni ile CABG operasyonlarının vazgeçilmez grefti olarak kardiyovasküler cerrahideki yerini almış durumdadır. Bu amaçla kullanılan statinlerin piyasaya çıktığından bu yana kolesterol düşürücü etkileri yanında pleiotropik etkileri adını verdiğimiz kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız etkileri ortaya çıkmıştır. Bu etkilerin birçoğu endotelial fonksiyonları koruyucu etkilerdir. Biz LİMA üzerindeki olumlu etkileri bulmayı hedeflemekteyiz.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda CABG operasyonuna alınacak hastalardan kolesterol düşürücü tedavi olarak yine bir statin olan atorvastatin etken maddeli ilaç kullanan hastaların operasyon sırasında alınan LİMA’nın atık örnekleri üzerinde kasılma ve gevşeme kuvvetlerini araştırdık. Bu amaçla 40 adet atorvastatin kullanan hastanın LİMA örneklerini, 33 adet herhangi bir lipit düşürücü ilaç kullanmayan hastanın LİMA örnekleri ile karşılaştırdık.

Bulgular: Gruplar arasında tek başına kasılma ve tek başına kasılma değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Ancak her bir hasta için kasılmaya oranla gevşeme yüzdesi hesap edilerek yaptığımız karşılaştırmalı sonuçta atorvastatin kullanan grupta anlamlı farklılık ortaya çıktı.

Sonuç: Atorvastatin kullanan grupta LDL değerleri de yüksek çıkmasına rağmen elde ettiğimiz bu sonuç bu grup ilaçların endotelial etkinliklerinin daha iyi anlaşılmasında yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Atorvastatin, LİMA, CABG, Endotelial fonksiyon

ABSTRACT

The Effect of Cholesterol Lowering Therapy on Lima Mechanic Parameters During Coronary By-Pass Surgery

Purpose: Atherosclerotic heart disease (AHD) is clinical condition that is characterised by narrowing or total occlusion of the coronary arteries, resulting heart muscle failure. Especially lipid lowering pharmaco-therapies and Coronary Artery By-Pass Grafting (CABG) operations are documented as relatively successful procedures in the literature. During CABG, venous grafts are widely used, hence arterial grafts especially the LIMA became essential for CABG due to its resistance to atherosclerosis and superiority on patency and given its prestigious place in cardiovascular surgery. Since statin class of medications introduced for this purpose, additional pleiotropic effects have been discovered besides its cholesterol lowering effects. These pleiotropic effects mostly includes protective effects on endothelial function. We aimed to find the positive effects on LIMA.

Materials and methods: In this study we investigated contraction and relaxation forces (dynamics) on LIMA residual samples which are taken from the patients during CABG surgery who used atorvastatin treatment. For this purpose we compared the LIMA samples from 40 patients who used atorvastatin with a control group of LIMA samples from 33 patients who did not use any lipid lowering medication.

Results: No significant differences were found between both groups regarding self contraction and self contraction values. In contrary with comparative analysis made between two groups by calculation of “relaxation percentage relative to contraction” for each individual patient, showed statistically significant difference in favour of atorvastatin treated group.

Conclusion: Eventhough LDL levels were found to be high for atorvastatin treated patients; this result we found may be explanatory for endothelial effects of statin class of medications.

Key words: Atorvastatin, LIMA, CABG, Endothelial functions

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter baypas cerrahisi tarihinde arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve deneysel de olsa suni greftler kullanım alanı bulmuştur. Greft seçimini, hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, kullanılması planlanan greftin uygunluğu, hangi koroner artere kullanılacağı ve cerrahın tercihi gibi faktörler etkilemektedir. CABG de en sık kullanılan greft internal torasik arterdir ve bunun kullanımı altın standarttır. Uzun dönem anjiyografik açıklık oranları ile postoperatif mortalite-morbidite oranları göz önüne alındığında arteriyel greft kullanımı öne çıkmaktadır. Ancak kısa sürede, minimal morbidite ile yeterli arteriyel greft temini sıkıntılıdır. Bu nedenle cerrahlar, istemeseler de sıklıkla ven grefti kullanmaya mecbur kalmaktadır. İnternal torasik arter, sahip olduğu farklı moleküler yapı ve hücresel karakteristiklerinin aterosklerozise gösterdiği direnç nedeniyle uzun dönem açıklık oranlarının yüksek olması sonucunda koroner arter baypas cerrahisinde hali hazırda vazgeçilmez greft olarak yerini korumaktadır.

Aterosklerotik plak saptanan koroner damarlara bypass cerrahisi yapılması bu ilerleyici hastalığın tedavisi için ne yazık ki yeterli değildir. Bypass cerrahisi sonrasında hastanın kendi damarlarında ve greftlerinde ateroskleroz devam edeceğinden, bypass cerrahisinin başarısında ateroskleroz süreci ile mücadele de çok önemli bir yer tutar.

Statinlerin aterosklerozu engelleyici etkileri birincil koruma amaçlı yapılan büyük klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.¹⁻³

İkincil koruma çalışmalarında ise tekrarlayan iskemi, miyokard infarktüsü ve ölümün azaltılması koroner arter hastalığı olduğu bilinen bypasslı hastalarda statin tedavisinin ne kadar önemli olabileceğini göstermektedir.^{3,4}

Son zamanlarda, geniş hasta gruplarında yapılan klinik çalışmalar, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler), hiperkolesterolemisi ve aterosklerozu olan hastalarda, koroner kalp hastalıklarının görülme sıklığını azalttıklarını göstermiştir.^{1,2,5} Bu çalışmalarla birlikte statinlerin koroner arter hastalıklarında kullanımı yaygınlaşmıştır.

3-HMG-KoA Redüktaz inhibitörlerinin (Statinler) lipid düşürücü etkinliklerinin yanısıra endotel fonksiyonları, inflamasyon ve koagülasyon olaylarında belirgin bir pleotropik etkinlik gösterdikleri de saptanmıştır.⁶

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda koroner revaskularizasyon ameliyatlarından önce kısa süreli dahi olsa statinlerin kullanılmasının miyokard fonksiyonu ve greft açıklığını olumlu yönde etkilediği, tekrarlayan iskemik atakları azalttığı, yeniden revaskularizasyon gereksinimini ve mortaliteyi düşürdüğü gösterilmiştir.⁷⁻¹⁰

Çalışmamızda tüm bu bulguların ışığında lipid düşürücü etki dışında birçok yararlı etkileri olduğu kanıtlanan statinlerden bir HMG-KoA redüktaz inhibitörü olan atorvastatinin özellikle operasyon öncesi kullanımının kullanılan en sık kullanılan arteriyel greft olan LİMA zerindeki mekanik etkileri değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Greft Seçimi

Koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavinin gelişimi, 1937’de Gordon Murray’ın internal torasik arteri (İTA) experimental olarak kalp kası içine implante etmesi ile başlar. Wineberg 1946’da experimental, 1950’de klinik olarak ilk kez İTA’yı ventrikül kası içine implante etti. 1957’de Charles Bailey ilk koroner endarterektomiği gerçekleştirdi. 1964’te De Bakey, 1965’de Geore G. Green, İTA-Sol ön inen dal (LAD) anastomozlarını gerçekleştirdiler. 1968’de Favaloro safen ven-sağ koroner arter (RCA) anastomozunu gerçekleştirdi, aynı yıl Bailey ve Hirase sağ İTA (RİTA)-RCA anastomozunu tanımladılar.¹¹ 1973’de Edwards her iki İTA, splenik ve gastroepiploik arterleri konduit olarak yayımladı.¹² Carpentier 1973’de a. radialisi (RA) serbest greft olarak kullandı.¹³

Arteriyel greftlerin ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda çok damar hastalarının tam arteriyel revaskülarizasyonu için üç veya daha fazla arteriyel greft kullanılmaktaydı. Bu uygulama için gerekli zamanın ve hastaya verdiği travmanın fazla oluşu, tam arteriyel revaskülarizasyonun daha yaygın kullanımını kısıtlamaktaydı.^{14,15} Tector ve ark tarafından arteriyel greft kullanılarak T greftleme tekniği tanımlandı.¹⁶ Daha sonra LİTA ve RA kullanılarak çok damar hastalarının tam arteriyel revaskülarizasyonu yaygın bir kullanım alanı buldu.

2.1.1. Arteriyel Greftlerin Anatomik ve Histolojik Özellikleri

Koroner bypass operasyonlarında arteriyel greftler, venöz greftler, homogreftler ve artifisiyel greftler kullanım alanı bulmuştur.

Tablo 1. Koroner bypass operasyonlarında kullanılan greft çeşitleri

Arteriyel greftler
Otograft olanlar;
İnternal torasik arter
Sağ gastroepiploik arter
Radial arter
Splenik arter
Gastroduodenal arter
İnterkostal arter
Subskapular arter
Otograft olmayan;
Bovin internal torasik arter
Venöz greftler
Otograft;
Vena safene magna
Vena safena parva
Sefalik ve basilik venler
Otograft olmayan
Homograft vena safena ven
Umbilikal ven
Artifisiyel greftler

En yaygın kullanılan arteriyel greft subklavian arterin 1. dalı olan internal torasik arterdir.

İTA histolojik olarak az sayıda düz kas hücresi içerir ve daha çok elastik yapıdadır. Fenestrasyon gösteren 8-18 (ortalama 10) elastik lamelden oluşan media, distal bölümde muskuler yapı özelliği kazanmaya başlar ve muskuler özelliği daha fazla olan muskulofrenik ve superior epigastrik arter olarak iki dala ayrılarak devam eder. Media tabakasındaki elastik lamellerin miktarı intimal hiperplazi derecesinde etkilidir. Muskuler segmentte intima elastik segmente göre belirgin derecede daha kalındır (Muskuler segment % 25,6, elastik segment % 16,7 ve $p<0,01$).¹⁷

Sağ gastroepiploik arter gastroduodenal arterin iki terminal branşından uzun olanıdır, mideye gastrik dal ve omentuma inen dalı verir. Histolojik olarak mediası İTA'ya göre daha çok muskuler düz kas hücresi içerir ve elastik lameller daha azdır. Proksimal segmenti ortalama $319\pm7,0$, distal segmenti 228 ± 35 mikron kalınlığındadır. Sirkumferansiyel elastik lamelsayısı (42 ± 27) İTA'nın elastomuskuler bölümü ile benzerlik gösterir.¹⁸ İnterior epigastrik arter (İEA) eksternal iliak arterin dalıdır. İnguinal ligamentin tam proksimalinden ayrılır. Histolojik olarak media musculer yapıdadır. Proksimal bölümünde nadir elastik lameller mevcuttur.¹⁸ RA brachial arterin

iki dalından biridir. Histolojik olarak media muskuler yapıdadır. Sirkumferensiyal internal elastik laminada diskontunite sayısı İTA ve GEA'ya göre daha fazladır. Elastik arterler intimal hiperplaziye muskular arterlerden daha dirençlidirler. Media tabakasında elastik lamel sayısının azalması ve sirkumferensiyal diskontunite artışı ile intimal kalınlaşmanın artması arasında doğru orantı vardır.^{17,18} İnternal elastik laminadaki diskontunite ve medianın düz kas hücreleri intimada migrasyon ve proliferasyona izin verir. Burada önemli bir nokta İTA'nın anastomoz yerinin seçimidir. Muskulofrenik ve superior epigastrik dalları, muskuler yapı özellikleri ve vazospazma yatkınlıkları nedeni ile kullanıma uygun değildir. Bu nedenle İTA kalbin izin verdiği ölçüde kısa kullanılmalıdır. Ayrıca İTA'nın tamamen veya kısmen olarak çıplak şekilde hazırlanması, internal elastik laminanın iatrojenik hasar görmesine ve intimal hiperplazinin uyarılmasına neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir. Çeşitli çalışmalar GEA'nın preparasyonu sırasında hafif veya orta dereceli intimal kalınlaşma olduğunu göstermiştir.¹⁹ RA'in ilk kullanıldığı 70'li yıllarda yüksek oranda oklüzyon tespit edilmiştir. Bu durum muhtemelen prob kullanılması, RA'in dilate edilmesi ve hazırlanması ile ilgilidir. Bu şekilde lokal bir manüplasyon daha çok muskuler yapıda olan RA'de, elastik yapıdaki İTA'ya nazaran çok daha fazla harabiyete neden olur ve artan intimal kalınlaşma meydana gelir.²⁰ Son yıllarda interkostal arterler (ICA) miyokard revaskülarizasyonu için düşünülmüştür. Özellikle in situ olarak 4. ve 9. interkostal arterler incelenmiştir. İCA'nın üç komponenti vardır; elastik segment, elasto-muskuler segment ve muskuler segment. Ortalama lümen çapı $1,4 \pm 0,3$ mm ve $0,9 \pm 0,2$ mm'dir.²¹

2.1.2. Arteriyel Greftlerin Biyolojik ve Vazomotor Aktiviteleri, Endotelium

Klinik gözlemler bir hastanın koroner arterinde aterosklerotik değişimler olduğu halde aynı hastanın İTA' sında bu değişikliklerin olmadığını göstermiştir. Ancak Abad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun süreli takiplerde İTA'da % 7,3 olguda orta dereceli ateroskleroz bulunduğu saptanmıştır. GEA ve İEA'da aynı durum gözlenmiştir.¹⁸ Ancak İEA'da % 25 medial kalsifikasyon geliştiği bildirilmiştir.²² Diğer yandan vena safena magna greftlerinin (VSM) arteriyel dolaşım için greft olarak kullanıldığında orta ve geç dönemde aterosklerotik değişimler gösterdiği saptanmıştır.²³

Bu durum arteriyel greftlerin venöz greftlere üstün olmalarını açıklayan bulgulardan biridir.

Furchgott ve Zawadzki 1980'lerde İTA vasküler endotelinin bazı salgılar ürettiğini tespit etmişlerdir. Endotelin üç türlü salgısı vardır;

- Nitrik oksit ve prostasiklin (PGI₂).
- Endotelin-1 ve endoperoksidon (prostasiklin H₂ ve tromboksan A₂ olarak kasılma faktörleri).
- Endojen vazo aktif veya inaktif ürünler (anjiotensin-1 ve bradikinin)²⁴

İTA'nın endotelyumu spontan olarak safen vene göre belirgin olarak fazla miktarda nitrik oksit (NO) salgılar.²⁵ NO patent vazodilatatördür ve trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe eder ve damarın açık kalmasında önemli rol oynar. GEA endotelyumu da benzer özellikler gösterir.²⁶ Prostrasiklin (PGI₂) endotel hücrelerinden salgılanan diğer bir mediatördür, trombosit aktivasyonunun inhibisyonunu indükler. İTA ve GEA, VSM'den çok daha büyük oranda PGI₂ salgılar. Safen vene göre İTA'nın daha uzun süreli açık kalmasını sağlayan önemli etmenlerden birisi İTA'nın NO ve PGI₂ salgılarıdır.²⁵ GEA ve İEA'nın endotelial fonksiyonları benzer özelliktedir ancak vazo aktif ürünler olan noradrenalin ve 5-HT ile kontraksiyon özellikleri İTA'dan belirgin derecede daha fazladır.²¹ Ayrıca cyclic 3'-5' guanosine monophosfat İTA'da yüksek oranda tespit edilmiştir. Bunun rolünün tam olarak açıklanmasına karşın, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir.²⁷ VSM ve arteriyel greft arasındaki açık kalma farklılığının bir nedeni de cerrahi preparasyondur.

Pederson ve Bowyer tavşan İTA, GEA, İEA ve VSM'leri ile yaptıkları çalışmada, 14. Gün elektron mikroskop incelemesinde cerrahi olarak hazırlanmayan in situ vende ve cerrahi olarak hazırlanan İTA'da endotelial hücre hasarının olmadığı, endotelial yapının sağlam olduğu, cerrahi olarak hazırlanan vende hücre nekrozu, doku ödemi, ekstrasellüler matriks formasyonu meydana geldiğini tespit etmişlerdir. İki hafta sonra VSM'de intimal kalınlaşma olduğunu ve adenosin trifosfat (ATP) konsantrasyonunda düşme olduğunu saptamışlardır. GEA ve İEA, İTA'ya benzer özellikler göstermiştir.²⁸

2.1.3. Greftlerin Akım Özellikleri

Pratikte İTA greftinde akım, düzenli, parabolik, laminar akım özelliği gösterir. Greft olarak kullanılmayan İTA'da akım, proksimalde dominant olarak sistolik, distalde

dominant olarak diastoliktir. VSM ise bütün uzunluğu boyunca diastolik akım özelliği gösterir. İTA'da akım karakteristiğinden dolayı duvar shear stresi VSM'ye nazaran daha yüksektir. Yüksek duvar shear stresi endotelial cevabı uyarır, nötrofil adezyonuna direnç gösterir ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder. Duvar shear stresin azalmasında ise arteriyel çap küçülür ve intimal hiperplazi ve ateroskleroz gelişir.²⁹ İTA greft akımı koroner arter çapı ve greft/koroner arter çap oranı ile ilgilidir. Ayrıca koroner arter direnci ve LAD anastomozu olarak kullanıldığında apekte bölgesel sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu da önemlidir.³⁰

Anastomoz sonrası sol İTA (LİTA)-LAD veya LİTA-(Sirkumfleks) Cx akımı 50 ml/dakika (36-70 ml/dk), RİTA-LAD veya Cx; 33 ml/dk, serbest RİTA-LAD akımı 50 ml/dakikadır. 1. ve 10. Yıl sonunda İTA greft açık ise akım belirgin olarak yüksektir. Eğer koroner arter akımı yüksekse İTA greft çapı azalır ve anjiyografik olarak oklüzyon görülebilir.³¹ İTA greftinde yetersiz akım % 0,3-18 olguda gözlenir. Bu risk öncelikle reoperatif cerrahide gözlenebilir. Yetersiz akım özellikle % 80'den fazla LAD stenozu ve LAD çapının İTA'dan daha büyük olması durumunda görülebilir.³² Pompadan çıkıldıktan sonra LİTA revaskülarizasyonunda bölgesel LV fonksiyonunda % 17, VSM revaskülarizasyonunda % 4 bozulma gözlenir. Anterior duvar hareketlerindeki bozulma, 4. saatte düzelir. Eksperimental çalışmalar İTA greft akımının progressif olarak azalması, önce bölgesel sonra genel LV disfonksiyonu meydana geldiğini göstermiştir.³³ Erken dönemde LAD'ye VSM grefti akımı 117ml/dakika iken İTA'da 43 ml/dakikadır.³¹ Cerrahiden iki hafta sonra İTA greftin akımı 50 ml/dakikadan yüksektir. İTA'nın hazırlanması ve kesilmesi sonrası serbest akımı 20 ml/dakika civarındadır. Serbest akım topikal sodyum nitroprusid, papaverinin intraluminal enjeksiyonu veya isosorbit dinitrat ile 100 ml/dakika civarına çıkar.³⁴ Postoperatif beşinci yıl ven greft tıkanması oluşurken ve doğal koroner damar aterosklerozu artıp miyokart hipertrofisi gelişirken in situ İTA greftlerinde % 12 çap artışı olur.³⁵ Postoperatif 11. yıl İTA'nın çapı % 31 artarken ven greftleri ceteroieriye olur. Ayrıca çocuklarda in situ LİTA ve RİTA greftlerinde yaşla beraber boy ve çap artışı olduğu tespit edilmiştir.³⁶ Diğer önemli bir bulgu, Nasu ve arkadaşlarının çalışmalarında LİTA akımının LAD stenozu derecesinin azalması ile birlikte azaldığının tespit edilmesidir. LAD'nin % 70'den daha az dar olduğu durumlarda LİTA flowunun 20 ml/dakikanın altına indiği ve sistolik geri akımın bulunduğu tespit edilmiştir. Teorik olarak LİTA flowu % 40'ın altındaki darlıklarda

sıfırdır. Kompetitif akım durumlarında İTA çapı küçülerek uyum göstermeye çalışmaktadır.³⁷

Kitamura ve arkadaşları³⁸ postop 1.ayda kompetisyon tespit ettikleri olgunun 1 yıl sonraki anjiyografisinde doğal LAD'nin tam olarak tıkanmasından dolayı kompetisyonun tamamen ortadan kalktığını tespit etmişlerdir. LİTA'nın büyük yan dallarının açık bırakılması steal (çalma) fenomeni açısından önemlidir. İTA'nın lateral kostal dallarının açık kalmasından dolayı steal sendromu bildirilmiştir.³⁷ Singh ve arkadaşları³⁹ 4 olguda perikardiyofrenik yan dalların açık kalmasından dolayı İTA akımının pulmoner artere drene olduğunu tespit etmişlerdir. RGEA ve İEA genellikle LAD için kullanılmaz. RGEA, İTA ve İEA çapları benzer özellikler göstermesine karşın in situ İTA 15-16 cm. insitu RGEA 24 cm'dir. İn situ RGEA'nın uzunluğu akıma karşı daha büyük direnç gösterir. Ayrıca bu greft orijinini diastolik akımın daha düşük olduğu inen aortadan alır, GEA'da diastolik akım LİTA'nın 2/3'üdür.⁴⁰ RA, GEA ve özellikle serbest GEA'nın musküler yapıları ve trombosit aktivasyonunu uyaran kontraktıl özelliklerinden dolayı spazma yatkındırlar.¹⁸

2.2. Statinler

1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturduğunun anlaşılması üzerine Sankyo firmasında çalışan Akira Endo adlı Japon bilim adamı bu enzimin inhibe edilmesiyle kolesterol sentezinin önemli ölçüde bloke edilebileceği hipotezi üzerine çalışmaya başlamıştı. Ancak dönemin şartlarında sentetik olarak böyle bir molekül oluşturmak mümkün görünmüyordu. Akira Endo o günleri anlatırken “Doğada bulunan bazı mikroorganizmalar, sterol veya diğer mevalonik asit türevleriyle beslenen diğer mikroorganizmalardan korunabilmek amacıyla HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapan metabolitler üretiliyor olmalıydılar diye düşündüm” diyecekti.⁴¹ Ona düşen sadece bu mikroorganizmaları bulabilmektir. Bu amaçla 6000 mikroorganizmayı incelemesi gerekti. Nihayet 1976 yılında Penicilim citrinum adlı mantar türünde aradığını buldu. Bu mantardan izole ettiği ve mevastatin ismini verdiği madde HMG-CoA redüktazı başarıyla inhibe ediyordu.

Heyecan verici bu araştırma sonuçları geliştirilerek 1979 yılında Aspergillus terreus'dan izole edilen lovastatin, ilk statin olarak patent alıp tarihe geçti. Lovastatin ve 1986 yılında kullanıma giren simvastatinle yapılan klinik çalışmalarda beş yıl gibi kısa

sayılabilecek bir süre statin kullanımının koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede azalttığına gösterilmesiyle birlikte statinler ilaç endüstrisinin gözdesi oldu. Pravastatin, fluvastatin, serivastatin gibi moleküller ardı ardına Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onayı alarak piyasaya verildi. Bir yandan yeni statin molekülleri geliştirilirken bir yandan da bu moleküllerle yapılan çalışmalar LDL değeri ne kadar düşük olursa kalp-damar sağlığı açısından o kadar iyi olacağı yönünde sonuçlar veriyordu. Bu durum, ilki 1988 yılında yayımlanan ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) önerilerinin her klinik çalışma sonuçlandıkça LDL hedefini daha da aşağı noktalara çekmesine neden olacaktı.

Bugün geline noktaya baktığımızda koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda hedef LDL düzeyi <100 mg/dl, opsiyonel hedef ise <70 mg/dl olarak önerilmektedir.⁴² LDL hedeflerinin bu kadar aşağılara çekilmesi doğal olarak daha potent statinlere ihtiyaç duyulmasına neden oldu. İlk olarak diğer moleküllerden daha fazla LDL düşüşü sağlayan atorvastatin, 2003 yılında ise rosuvastatin hekimlerin kullanımına sunuldu.

2.2.1. Statinlerin Etki Mekanizması ve Etkinliklerine Bakış

Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoic acid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücrelerine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir. Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoic acid zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir.⁴³ Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık

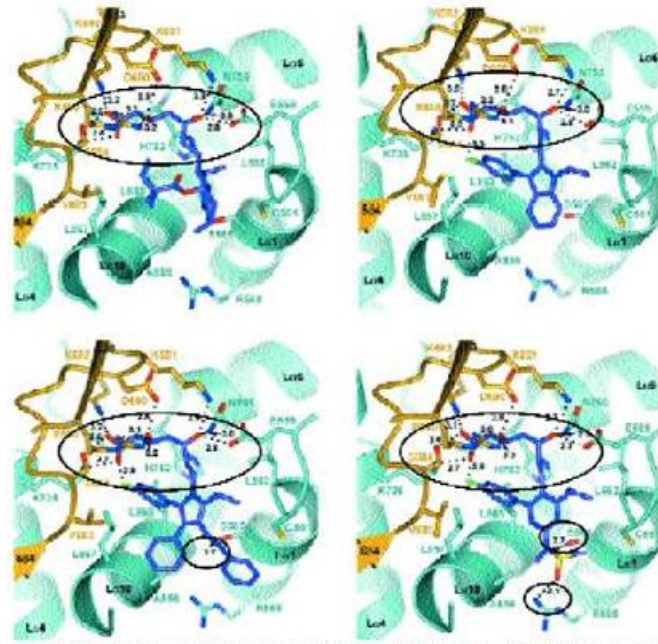
göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir.

Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için:

- enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması,
- karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması,
- sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması
- yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir.⁴⁴

2.2.2. Statinler ve HMG-CoA Redüktaz Afinitesi

İstvan ve Deisenhofer⁴⁵ 2001 yılında farklı statinlerin HMG-CoA redüktaz enzimiyle olan bağlanma şekillerini Science dergisinde elektron yoğunluklu harita (electron-density map) fotoğraflarıyla belgelemişlerdir. Oldukça karmaşık bir ilişkinin teşhir edildiği bu şekillerde dikkati çeken, bazı bağlanma bölgelerinin tüm statinler için ortak olmasına karşın rosuvastatin ve atorvastatinde diğer statinlerde bulunmayan farklı bağlanma bölgelerinin varlığıdır. Rosuvastatin ve atorvastatin sadece bağlantı sayısı değil, bağlanma kalitesi (daha kuvvetli bağlarla bağlanma) açısından da diğer statinlere üstünlük sağlarlar (bağlanma entalpilerinin yüksek olması). Sahip olduğu floro fenil grubu ve polar metan sulfonamid grubu sayesinde HMG-CoA redüktaz enzimiyle en fazla sayıda aktif bağlanma bölgesine sahip olan molekül rosuvastatindir.



Şekil 1. Simvastatin (üst sol), fluvastatin (üst sağ), atorvastatin (alt sol) ve rosuvastatinin (alt sağ). Halka içine alınmış bölgelerdeki kesik noktalar statinin HMG-CoA redüktaz enziminin aktif bölgesiyle yaptığı bağlantı. Büyük halka tüm statinlerde bulunan ortak bağlantı bölgesini gösteriyor. Simvastatin ve fluvastatinden farklı olarak atorvastatinde ikinci bir bağlantı bölgesi mevcut. Rosuvastatinde ise atorvastatinde bulunan bağlantı bölgesine ilave olarak bir üçüncü bağlantı bölgesi gözleniyor. Bağlantı sayısının çokluğu statinin HMG-CoA redüktaz inhibisyon gücünü artıran özelliklerden biri.

2.2.3. Farmakolojisi

Statinler yapı ve tip olarak farklı özellikler gösterirler. Elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak, metabolizmalarına göre de lipofilik ve hidrofilik olmak üzere gruplandırılırlar.⁴⁶ Oral olarak kullanılırlar. Lipofilik statinler daha çok prodrug olarak veya hidrofilik statinler aktif şekilde barsak mukozasından emilerek enterohepatik siklusa girerler. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Çeşitli şekillerde gruplandırılabilirler.

Tablo 2. Metabolizmalarına göre statin çeşitleri

Hidrofilik Statinler	Lipofilik Statinler
Pravastatin	Lovastatin
BMV 21950	Simvastatin
BMV 22089	Fluvastatin
PD 135022	Atorvastatin

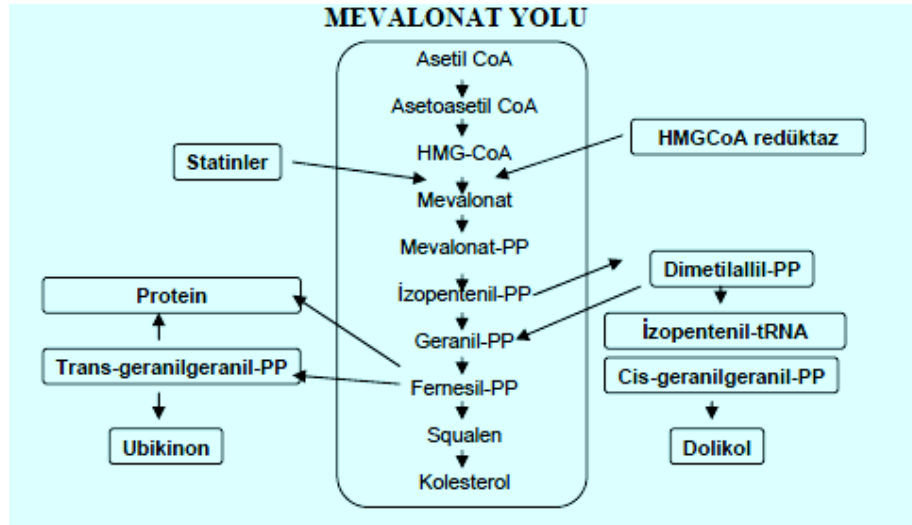
Tablo 3. Elde edilişlerine göre statin çeşitleri

Doğal Statinler	Sentetik Statinler
Mevastatin Pravastatin Lovastatin Simvastatin	Fluvastatin Atorvastatin Cerivasatin Dalvastatin BMY 21950 BMY 22089 PD 135022 PD 134965

Tablo 4. HMG-CoA redüktaz bağımlı ve bağımsız etkileri

HMG-CoA Redüktaz Bağımlı Etkiler	HMG-CoA Redüktaz Bağımsız Etkiler
1. Lökosit ve endotelden MCP-1 ekspresyonunun azaltılması 2. LFA-1 VLA-4 ekspresyonunun azaltılması 3. Monosit ve endotelden ICAM-1 oluşumunun azaltılması 4. Monositler ve endotelin sitokinlerle etkileşiminin azaltılması *: Bu etkilerini prenilasyon kaskadını inhibe ederek gerçekleştirirler. Ortama mevalonat ve izoprenoidlerin eklenmesi inflamasyonun devamını sağlar.	1. Direkt olarak LFA-1 inhibisyonu (özellikle lovastatin, sonra simvastatin, mevastatin)

Statinlerin karaciğerden ilk-geçiş temizlenmeleri yüksek ve yarı ömürleri kısadır. Emilen miktarın % 80-85'i safra ile geri kalan kısmı renal sistemden atılır. Farklı olarak atorvastatinin yarı ömrü diğer statinlerden daha uzundur. Statinler HMG CoA redüktaz enzimini reversibl olarak inhibe ederek mevalonat yolu denilen kolesterol biyosentezini inhibe etmekte, bunun sonucunda plazma total kolesterol düzeyi ve LDL kolesterol düzeyi azalmakta, ayrıca hepatik LDL reseptör aktivitesindeki artışla birlikte LDL'nin karaciğer tutulumu da artmaktadır.⁴⁶ Kullanılan statin ve dozuna bağlı olarak LDL kolesterol düzeylerinde % 18-55 arasında düşme gözlenir.⁴⁷ Ek olarak statin kullanan hastalarda HDL kolesterol düzeylerinde de % 5-10 yükselme olduğu gösterilmiştir.⁴⁸



Şekil 2. Mevalonat yolu

2.2.4. Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Statinler primer, heterozigot ailesel ve ailesel olmayan hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemi durumlarında artmış total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliserid seviyelerinin düşürülmesinde diyetle ek olarak kullanılırlar.⁴⁹ Statinlerin kullanımı, kronik veya aktif karaciğer hastalığı olanlarda, serum transaminaz seviyeleri sebebi belli olmaksızın 3 kat veya yüksek olanlarda, gebelerde ve emziren kadınlarda ve ilaç komponentlerinden herhangi birine aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda kontrendikedir.⁴⁹

2.2.5. Yan Etkileri

Statinlerin kullanımı genellikle iyi tolere edilir. Kullanım esnasında karaciğer enzimlerinde % 0,5-2 oranında artış gözlenebilir. Bu enzim yüksekliğinin hepatotoksisiteye bağlı olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Enzim yüksekliği doz azaltılması hatta aynı dozun devamı ile dahi normale dönebilmektedir. Transaminaz değerlerinin normalin 3 katı veya daha fazla artması durumlarında ilacın kesilmesini FDA tarafından önerilmektedir. Karaciğer yetmezliğinde progresyonun tetiklenmesi son derece nadir olarak belirtilmektedir.^{49,50} Statinlerin miyopati yapabildikleri bilinmektedir ancak miyopatiyi oluşturan mekanizma açık değildir. Statin kullanımı sırasında gelişen nonspesifik kas ve eklem ağrılarının statinlere bağlı olması nadirdir ve genellikle kreatin kinaz düzeylerinde artışla birlikte değildir.

Miyopati genellikle, kompleks medikal problemleri olan ve/veya fazla miktarda ilaç kullanan kişilerde gelişir. Miyopatinin gözden kaçırılması ve ilacın kesilmemesi rabdomiyoliz, miyoglobininüri ve akut tübüler nekroza neden olabilir. Miyopati kliniğinden şüphe ediliyorsa ilaç derhal kesilmelidir.^{49,50} Erikson ve ark. statin kullanımına bağlı iki olgularını kaybettiklerini bildirmişlerdir. Olgu sunumunda hastaların yaşlı olduğu ve tablonun çoklu organ yetmezliği ile seyrettiğini belirtmişlerdir.⁵¹

Diğer ilaçlarda da olabileceği üzere statinlerin kullanımına bağlı olarak nonspesifik şikayetler ve alerjik reaksiyonlar da gelişebilir.⁵⁰

2.2.6. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer organ ve sistemlerde gösterdiği etkilere “pleiotropik etki” denir. Bu etki olumlu ve olumsuz sonuçlar oluşturabilir. Statinlerin amaçlanan primer etkileri plazma LDL kolesterol seviyesinin azaltılmasıdır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda statinlerin, risk faktörleri taşıyanlar ve koroner arter hastalığı bulunanlarda, total kolesterol ve LDL kolesterol plazma düzeylerini azaltarak ve HDL kolesterol düzeyini artırarak genel mortalite ve kardiyovasküler mortalite de önemli azalmalar sağladığı gösterilmiştir.^{47,48,51-54}

Şimdiye kadar kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde LDL kolesterolün düşürülmesi ana hedef olarak belirlenirken, yapılan uzun süreli kan kolesterol seviyesi ve kardiyovasküler mortalite korelasyonu çalışmalarında aradaki direkt ilişkinin zayıf bulunduğu gösterilmiş, LDL kolesterol düzeyinin KAH riskini belirlemekteki başarısının LDL ile birlikte HDL, fibrinojen, plazma viskozitesi ve CRP düzeyleri ile göz önüne alındığı zaman arttığı belirtilmiştir.⁵⁵ Yine statinler ile yapılan büyük çalışmalarda LDL kolesterol düzeyindeki azalma ile klinik olaylardaki azalma, KAH’tan ölüm ve KAH risk azalması arasında beklenenden farklı bir ilişki bulunmuştur. Klinik çalışmalarda etkilerin 1 ay, 2 ay, 3 ay gibi kısa sürelerde ortaya çıkması da kolesterol düşürücü etkiden başka mekanizmaların olabileceğini ortaya koymuştur.⁵⁵

Statinlerin pleiotropik etkileri adını verdiğimiz etkileri şunlardır:

2.2.6.1. Plak Stabilitesi

Ateromatöz plakların rüptüre olması ve trombusün buna eklenmesi akut koroner sendromun major nedenlerindendir. Plakın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler LDL kolesterol seviyesinin azalması ve HDL kolesterol seviyesinin artması gibi kolesterol bağımlı etkilerine ek olarak plak kollajen içeriğinin artırılması ve daha stabil hale geçmesini de sağlar. Statinlerle yapılan tedavide kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümü hızlanmakta, fibröz kapsül içine kollajen akümüasyonu artmaktadır. Bu sayede daha sert yapılı ve rüptüre daha dayanıklı plak oluşmaktadır. Ayrıca bu özelliklerinin serum total kolesterol ve HDL kolesterol seviyesinden bağımsız olduğu gösterilmiştir.^{56,57}

2.2.6.2. Endotel Disfonksiyonuna Etki

Endotel damar duvarında bulunan vasküler tonusun sağlanması, inflamatuvar hücrelerin bağlanması, hemostaz ve tromboz oluşması gibi fonksiyonları kontrol eden bir organdır. Ateroskleroz, hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon, hiperglisemi, bakteriyel endotoksinler, hemodinamik özellikler ve immün reaksiyonlar gibi faktörlerin damar endotelinde sürekli hasar oluşturarak endotelin düzenli yapısını bozması ile başlar.^{56,58} Hasarlanmış bölgeler, çevre endotel dokusundan merkeze doğru ilerleyen endotel hücrelerince ve kemik iliğinden dolaşıma katılan endotel progenitör hücrelerince iyileştirilirler. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki statinler kemik iliğinden salınan progenitör hücre miktarını artırmaktadır.⁵⁹ Statinler ayrıca endotel kaynaklı NO'nun bozulmuş sentez, salınım ve aktivitesini düzeltmenin yanı sıra sağlıklı vasküler alanlarda da endotelial NO sentetaz miktarını dolayısıyla da NO miktarını artırır.^{55,57,60}

2.2.6.3. LDL Oksidasyonu Üzerine Etki

LDL'nin bir alt grubu olan LDL- β 'nin plak formasyonunda bulunması plak komplikasyonu olasılığını artırır. LDL- β oksidasyona daha yatkındır, endotelden daha kolay geçer ve daha aterojeniktir. Statinlerin kullanımıyla LDL'nin oksidatif direncinin arttığı gözlenmiştir.^{55,61,62}

2.2.6.4. Düz Kas Hücre Proliferasyonu ve Migrasyonu Üzerine Etkileri

Aterosklerozda majör fenomen lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonudur.⁵⁵ Mevalonat ve ara ürünleri izoprenoidler hücre proliferasyonu için gerekli maddelerdir. Bu nedenle bu yolu etkileyen ilaçlar potansiyel olarak antiaterojenik ilaçlar olarak kabul edilir.⁵⁶ Ülsere plak iyileşmesi sırasında düz kas hücrelerinin fazla üretimi stenoz, fazla yıkımı ise rüptüre yol açar. İn vivo ve in vitro koşullarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu % 70-80 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu etkiyi sterol sentezini inhibe ederek gösterirler, ortama mevalonat ve izoprenoidlerin eklenmesiyle bu etkinin düzeldiği gösterilmiştir. Farklı olarak pravastatin'in periferik dokularda etkili olmadığı ve bu etkiyi göstermediği belirtilmiş; bu nedenle plak rüptürü ve PTCA sonrasında bu etkisinin avantaj olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir.⁵⁵

2.2.6.5. İmmün Sistem Üzerine Etki

Statinler doz bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu ve T hücre sitotoksitesini inhibe eder.⁵⁵ MHC Class II gen ekspresyonunun uygun kontrolü, transplantasyon sonrasında immunsupresyon için en önemli basamağı oluşturur. Yine Kwak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada statinlerin interferon ilişkili MHC Class II ekspresyonunu doz bağımlı olarak azalttığı gösterilmiştir.⁵⁶ Kobashigawa ve arkadaşlarının kalp transplantasyonu hastalarında yaptığı bir çalışmada ise statin kullanan hastalarda rejeksiyonun anlamlı derecede azaldığı, 1 yıllık yaşam süresinin arttığı ve T hücre sitotoksitesinin önlendiği gösterilmiştir.⁶³

2.2.6.6. Tümör Büyümesi Üzerine Etkileri

Mevalonat yolunun hücre biyosentezindeki anahtar rolü ve birçok tümör hücresinde yüksek HMG-CoA redüktaz enzim aktivitesi görülmesi nedeniyle, bu enzimin selektif inhibisyonunun yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. İn vitro koşullarda yüksek konsantrasyonlarda statinlerin tümör hücre büyümesini büyük ölçüde bozduğu belirtilmiştir.^{55,65}

2.2.6.7. Osteoporoz Üzerine Etkileri

Statinlerle yapılan çalışmalar sonucunda 60 yaş üstü kadınlarda spontan kırıklarda azalma görülmesi üzerine statinlerin kemik metabolizmasına olan etkileri dikkat çekmiştir. Yapılan çalışmalarda 2 yıl süreli statin kullanımı sonrasında kemik dansitesi ve spontan fraktürlerde anlamlı azalma saptanmıştır.⁵⁵ Mundy ve arkadaşları statinlerin, kemik formasyonunu in vivo ve in vitro olarak uyardığı gösterilmiştir.⁶⁶ Kemik metabolizmasında ana rolü oynayan hücreler osteoblastlar ve osteoklastlardır. Osteoklastlar rezorbsiyonu gerçekleştirirken diğer yandan osteoblastlar mineralizasyon ve remodelling işleminde başlıca rolü üstlenirler. Bu aşamada statinlerin, osteoblastlarda tip I kollajen, osteokalsin, ve kemik morfogenetik protein II'yi artırarak kemik formasyonunu artırdığı gösterilmiştir.⁶⁷

2.2.6.8. İnme ve Demans Üzerine Etkileri

Tüm majör statin çalışmalarında statinlerin inme riskini azalttığı gösterilmiştir.^{55,68} Bu çalışmalarda statinlerin bu etkisinin kolesterol seviyelerinden bağımsız olduğu da belirtilmiştir.⁶⁹ Amarenco ve ark yaptıkları bir çalışmada statin kullanımının risk grubu hastalarda inme için koruyucu olduğunu, ancak bunun tekrarlayan ataklar için henüz geçerli olmadığını belirtmişlerdir.⁷⁰ Yine Yoon ve ark. bir yayınlarında statin kullanmakta olan hastalarda gelişen inme vakalarında, fonksiyonel düzelmenin daha hızlı ve iyi olduğunu belirtmişlerdir.⁷⁰

2.2.6.9. Planlanmış Hücre Yıkımı (Apoptosis) Üzerine Etkileri

Statinlerin apoptosis üzerine olan etkileri hücresel düzeyde farklılık göstermektedir. Malign paternli hücrelerde daha çok stimülasyon yaparken, benign yapıdaki hücrelerde inhibitör etkisi daha baskındır. T ve B hücreli lenfomalarda ve myelomalarda statinlerin apoptosisı artırdığı bunu mitokondriyal bir yolak üzerinden sağladığı gösterilmiştir.^{71,72} Statinlerin kanser hücrelerine olan bu antiapoptotik etkileri lipid düşürücü etkilerinden bağımsızdır.⁷³ Koyutürk ve ark. statinlerin glioma hücrelerinde apoptosisı tetiklediğini, bunun glioma oluşumunu engelleyici bir özellik olabileceğini belirtmişlerdir.⁷⁴ Bergman ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada statin kullanımının glikojen sentaz kinaz 3 beta enzimini inhibe ederek kardiyomiyositlerde

apoptozisi engellediği gösterilmiştir.⁷⁵ Tanaka ve ark.'da deneysel bir çalışmada atorvastatin ile rat kardiyomiyositlerinde apoptozisin engellendiğini bildirmişlerdir.⁷⁶

2.2.6.10. İskemi/Reperfüzyon Hasarı Üzerine Etkileri

İskemiye maruz kalan dokularda perfüzyonun yeniden sağlanmasıyla meydana gelen hasarın önlenmesinde statinlerin önemli derecede etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca statinlerin farklı bölgelerde gelişen iske mi sonrasında yaşamsal organlarda meydana gelen iske mi/reperfüzyon hasarında da önemli derecede düzelme sağladığı bildirilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰ Statinlerin bu etkilerinin farklı yapıdaki proteinlerin izoprenilasyonunda önemli yeri olan sterolün prekürsörü olan mevalonik asit'in inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte endotelial NO sentetaz enzim aktivitesini artırmalarına ve antioksidan etkilerine bağlı olarak, nötrofil aracılıklı iske mi/reperfüzyon hasarında da etkili azalma sağladıkları gösterilmiştir.⁷⁹

2.2.6.11. Sepsiste Organ ve Sistemler Üzerine Olan Etkileri

Sepsis ve septik şok ABD'de ölümlerin 10. en sık nedenidir. Genel olarak sepsis sendromunda, vücuttaki mikroorganizmalar ve onların ürünlerinin direkt ve indirekt etkileriyle aşırı şekilde tetiklenmiş immün sistem elemanlarının, çok hassas dengesi söz konusudur. Son 30 yıl içerisinde yapılan birçok sepsis çalışmasında antiinflatuvar tedavinin sepsisli hastalarda yararlı sonuçlar oluşturduğu gösterilmiştir. Statinlerin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra var olan immunomodulatuvar ve antiinflatuvar etkilerinin de sepsis üzerine etkileri olabileceği düşünülmüş ve bu konuda yoğunlaşmıştır. Almog ve ark. yaptıkları çalışmada, 1 aydan daha fazla süredir statin tedavisi alan hastalarda gelişen akut bakteriyel infeksiyonlarda hastalığın şiddetinin ve yoğun bakım ihtiyacının azaldığını göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada statin grubu hastaların komorbiditelerinin de (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği) daha fazla olmasına rağmen böyle sonuçların oluşması dikkat çekici olarak belirtilmiştir. Birkaç çalışmada statinlerin NO üretimin azalttığı, lipopolisakkaridlere olan cevabı azalttığı ve bu sayede endotoksik şokta pozitif yönde etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Warnholtz ve ark. statinlerin nükleer faktör kapp a β (NF-KB)'yi inhibe edici proteinin sentezini artırdığı ve böylece etki

ettiği bildirilmiştir. Antioksidan tedaviye ek olarak statin kullanımının sepsis tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir.^{77,81}

2.2.6.12. Trombotik Faktörlere Etkileri

Vasküler hasar bölgesinde trombotik etki başlar ve bu bölgede hiperkoagülabilité etkin olur.⁵⁵ Hiperkolesterolemili hastalarda tromboksan A2, B2, β -tromboglobulin ve malandiol dehidrat gibi tromboza meyil oluşturan elemanların plazma seviyeleri yüksektir. Tromboz oluşumu birden çok basamakta gelişir.

Doku faktörü: Doku faktörü, plazma faktörü (faktör 7) için bir kofaktördür ve ekstremsel yol için başlatıcı özelliktedir. Lipofilik statinler olan fluvastatin ve simvastatin kültüre makrofajlardaki doku faktörünü baskılar. Pravastatin doku faktörünü etkilemez, bu nedenle kardiyak cerrahi sonrasında pravastatin kullanımını öneren klinisyenler bulunmaktadır.^{55,56}

Trombosit agregasyonu: Yüksek kan LDL düzeyi trombosit agregasyonunu kolaylaştırır. LDL, trombositlerin fibrinojenle bağlanma kapasitesini artırır. Çeşitli statinlerle yapılan çalışmalarda LDL düzeyinin % 30-40 azaltılmasının trombosit agregasyonunu ve tromboksan metabolitlerini % 50 azalttığı gösterilmiştir. Özellikle okside LDL trombositlere direkt etki eder, trombosit duvarındaki akışkanlığı kolesterol düzeyini değiştirerek etkiler. Artmış LDL seviyesinin sitozolik kalsiyum seviyesini de azalttığı gösterilmiştir.⁵⁵

Fibrinolitik Denge: Statinlerin önemli özelliklerinden biri de fibrinolitik dengenin önemli elemanları olan t-PA ve PAI-1 üzerine olan etkileridir. Framingham çalışmasında serum LDL seviyesi ile fibrinolitik parametreler arasında ciddi bir ilişki olduğu gösterilmiştir. LDL düzeyinin artması ile t-PA ve PAI-1 düzeyleri de artar, bu artmış fibrinolitik aktiviteyi belirtir. Statin kullanımının serum t-PA ve PAI-1 düzeylerini normale getirdiği bildirilmiştir. Lp(a) plazminojen ile plazmine reseptörüne bağlanma yarışına girerek ve fibrinojenle yarışarak fibrinolize müdahale eder. Sonuçta plazminojen aktivasyonu ve trombüs yüzeyindeki plazmin oluşumu bozulur. LDL azalmasının Lp(a)'nın kardiyovasküler risklerini azalttığı bildirilmiştir.⁵⁵

2.2.6.13. Antiinflamatuvar Etkileri

Statinlerin plazma ve arter duvarında LDL kolesterolü azaltan güçlü etkilerinin yanı sıra inflamatuvar uyarıları da azaltan lipid dışı etkileri de mevcuttur. Arter duvarında gelişen inflamasyon, ateroskleroz progresyonunda ve klinik koroner sendromların belirmesinde önemli rol oynamaktadır. Aterosklerozun erken basamaklarından biri endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu, monositlerin endotele yapışması ve subendotelyal alana penetre olmalarıdır. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 ve NF-KB'nin zedelenmiş endotelde aktive oldukları gösterilmiştir.^{49,55} Ayrıca lezyon bölgesinde T lenfositlerde salgıladıkları sitokinlerle endotel fonksiyon bozukluğunu, kollajen yıkımını ve trombozu kolaylaştırmaktadır.^{49,82-84}

Ateroskleroz ve akut faz reaksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması sırasında statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak ateroskerozu azalttığına gösterilmesi^{82,83,85} araştırmacıları statinlerin koroner olayları azaltmadaki mekanizmaları daha çok irdelemeye doğru yönlendirmiştir. Ridker ve ark. yaptıkları 5742 kişilik çalışmada serum LDL seviyeleri normal ancak serum CRP düzeyleri yüksek hastalarda statin tedavisinin koroner olay insidansını azalttığını göstermişlerdir. Benzer çalışmaların artmasıyla statinlerin direk antiinflamatuvar etkileri belirlenmiş ve statin tedavisinin inflamasyonun bir göstergesi olan serum CRP değerlerini azalttığı ve bunu lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği gösterilmiştir.^{49,55,82,85}

Statinlerin Antiinflamatuvar Özelliklerine Klinik Kanıtlar: Klinik çalışmalara koroner arter hastalığı olsun veya olmasın, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin, statinler tarafından serum kolesterol seviyesinden bağımsız olarak azaltıldığı gösterilmiştir.^{83,86} Yine statin tedavisinin inme riskini azalttığı^{69,83,87} kalp transplantasyonu alıcılarında akut rejeksiyonu azalttığı, koroner vaskülopatiyi önlediği ve uzun dönem prognoz üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.^{63,64,83}

Deneysel Modellerde Statinlerin Antiinflamatuvar Özellikleri: Klinik çalışmalara ek olarak deneysel çalışmalarda statinlerin antiinflamatuvar özellikleri direkt olarak gösterilebilmiştir. Stalker ve ark. yaptıkları çalışmada rosuvastatinin (0,5-1,25 mg/kg) trombinle indüklenen lökosit kümeleşmesini ve transmigrayonu azalttığını

göstermişler, ve bunu NO salınımının düzenlenmesi ve P-selektin reseptör down regülasyonun sağlanmasıyla gerçekleştirdiğini belirtmişlerdir.⁸⁸

Lökosit adezyon kaskadı: Endotel adezyonu ve transendotelyal migrasyon damar duvarındaki inflamasyonun erken basamaklarını oluşturur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki statinler antiinflamatuvar etkilerini çoğunlukla bu kaskadı inhibe ederek gösterirler. Kabul edilen modelde selektinler (E, L ve P-selektin) dolaşımda bulunan lökositleri hasta damar duvarına çekerler. Lökositler adezyon ve transmigrasyonu takiben endotelden salınan MCP-1 ve benzeri kemokinler tarafından aktive edilirler. Bu aktivasyonla intrasellüler sinyalizasyon başlar ve integrinler oluşur. LFA-1 ve VLA-4 lökositler üzerinde bulunan major integrin reseptörleridir ve ICAM-1 ve VCAM-4 içerirler. ICAM-1 ve VCAM-4 immünoglobulin superfamilyasına bağlanarak endotelden IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinler ve CRP salınımını uyarırlar. Bu damar duvarında inflamasyonun artmasıyla kendini gösterir. Statinlerin, adezyon yolağı üzerine HMG-CoA redüktaz enzimi üzerinden ve bağımsız etkileri tanımlanmıştır.⁸³

Sonuç olarak statinler, birden çok basamakta inflamasyon üzerine negatif yönde etki eder. Statinler, bu lipid düşürücü özelliklerinden bağımsız antiinflamatuvar özelliklerini, HMG CoA redüktaz enzimi (mevalonat yolağı) üzerinden veya farklı mekanizmalarla gerçekleştirirler.⁸⁹

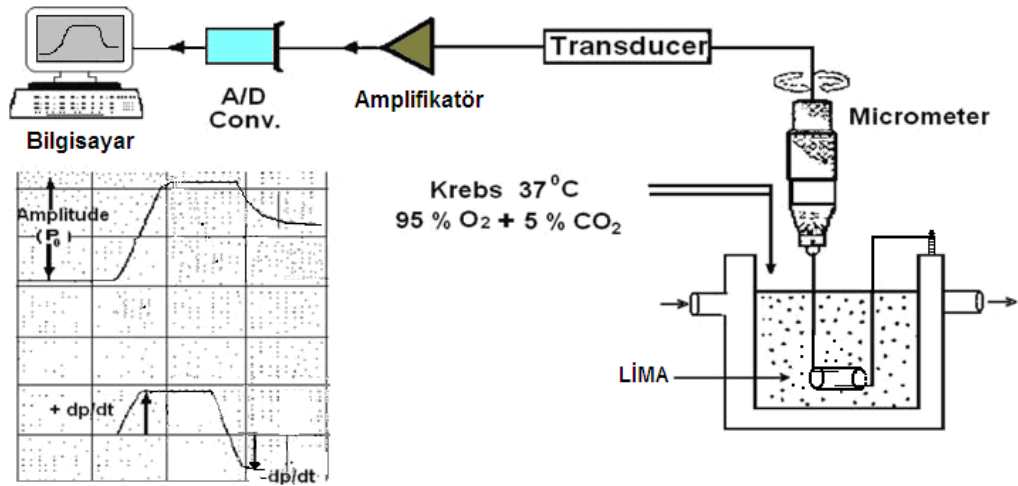
3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

2008-2011 yılları arasında kliniğimizde koroner arter hastalığı nedeni ile koroner arter by-pass cerrahisine alınan yaşları 44 ile 75 (ortalama 60) arasında değişen ve ameliyattan en az üç ay önce atorvastatin etken maddeli ilaç kullanmaya başlayan 40 hasta ile hiç kullanmayan 33 hastanın operasyon esnasında kullanılan LİMA parçaları arasında karşılaştırmalı çalışma yapılmıştır. Operasyon esnasında alınan LİMA'nın atık parçalarının kasılma ve gevşeme parametreleri karşılaştırılmıştır.

3.2. Yöntem

Atorvastatin etken maddeli ilaç kullanan (40 mg) ve kullanmayan koroner by-pass hastalarından operasyon sırasında alınan atık değerindeki LİMA parçaları, oksijenlendirilmiş soğuk Krebs-Henseleit (mM olarak, NaCl, 118,0g; KCl, 4,7; CaCl₂, 2,5; MgSO₄, 1,2; KH₂PO₄, 1,2; NaHCO₃, 25,0; Glukoz 11,0; pH 7,4) solüsyonuna konulup zaman kayıp etmeden biyomekanik laboratuvarına transfer edildi. Çevre dokularından iyice temizlenen LİMA parçaları, 5- 6 mm uzunluğunda halkalar şeklinde stripler hazırlandı. LİMA halkalarından çengel geçirilip, 20 ml'lik izole organ banyosuna alındı. İçinde Krebs- Henseleit solüsyonu bulunan organ banyosu 37°C'de tutularak, % 5 CO₂, % 95 O₂ gaz karışımı ile gazlandırıldı. LİMA preparatına takılan çelik halkalardan biri, kuvvet- yer değiştirme çevirecine diğeri de organ banyosundaki aparata tutturularak sabitlendi. LİMA preparatı, deney başlangıcında 1g gerim altında bir saat süresince dengelenmesi için bekletildi, bu bekletilme süresi içerisinde banyo ortamındaki solüsyon 15.er dakika aralıklarla değiştirildi. Bir saatlik dengeleme ve termoregülasyon süresi sonunda 10⁻⁵ mol fenilefrin ile kastırılıp 10⁻⁵ mol asetilkolin ile gevşetildi. Damar endoteli ve damar kas yapısının hasarsız olup olmadığını anlamak için test edildi. Kontrol ve statin kullanmış koroner by-pass hastalarından alınan LİMA preparatlarında kayıtlanacak kasılma ve gevşeme eğrilerinden, kasılma ve gevşeme yüzdeleri belirlendi. Damardaki gerim değişiklikleri force-displacement transducer aracılığı ile elektriksel sinyallere dönüştürülerek, DC amplifier ile büyütülen sinyaller Data Acquisition sistem bağlantılı düzenek ile analiz edildi.



Şekil 3. İzole organ banyosu ve Data Acquisition bağlantılı sistem akış diyagramı

4. BULGULAR

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Cinsiyet ve DM gibi kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, yaş, LDL, Kasılma, gevşeme gibi sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı. Tüm hastalarda alınan doku örnekleri operasyonun hemen başında alındı. Operasyon ekibi değişmedi. Transport ekibi ve mesafesi değişmediğinden, örneklerin laboratuvar koşullarına ulaşmasında aynı standartlar yakalandı.

İstatistiksel veri olarak Grup I ve Grup II değerleri (Tablo 5) arasında cinsiyet ve eşlik eden diyabet hastalığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine Grup I ve Grup II değerleri (Tablo 6) arasında yaş, kasılma miktarları ve gevşeme miktarları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak Yine Grup I ve Grup II değerleri (Tablo 6) arasında LDL ve gevşeme yüzdeleri değerleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

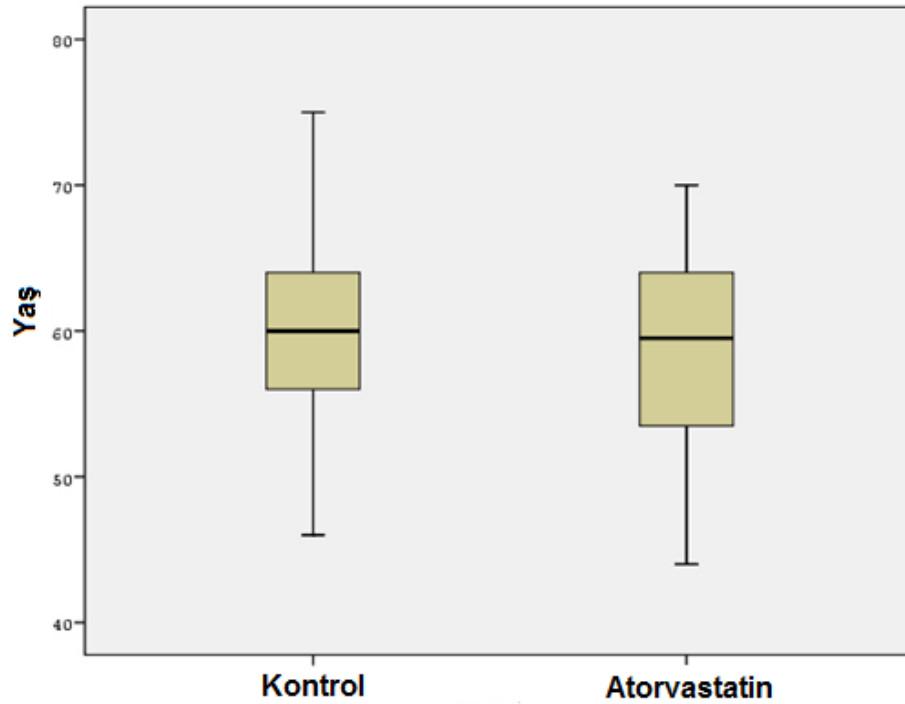
Tablo 5. Grup I ve Grup II deki hastaların cinsiyet ve eşlik eden DM hastalığı dağılım değerleri

		GRUP I (n=33) (%)	GRUP II (n=40) (%)	P
Cinsiyet	E	25 (75,8)	29 (77,5)	0,795
	K	8 (24,2)	11 (22,5)	
DM	+	13 (39,4)	17 (42,5)	0,816
	-	20 (60,6)	23 (57,5)	

Tablo 6. Grup I ve Grup II deki hastaların yaş, LDL, kasılma, gevşeme, gevşeme yüzdesi değerleri

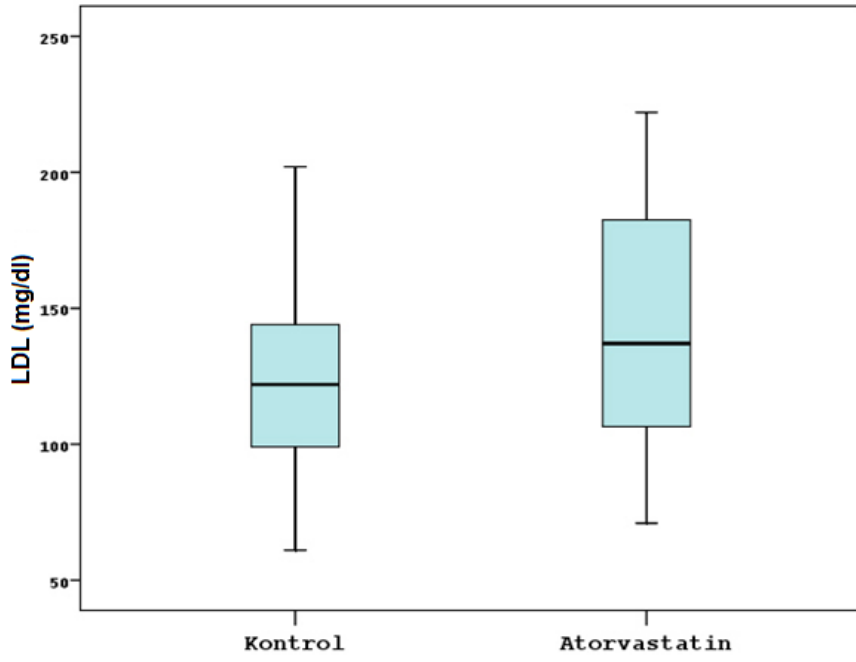
	GRUP I X± Sd Med. (min-max)	GRUP II X± Sd Med. (min-max)	p
Yaş	59,42±6,964 60 (46-75)	58,78±6,996 59,5 (44-70)	0,694
LDL	126,09±33,735 122 (61-202)	144,13±41,691 137 (71-222)	0,045
Kasılma	1909,33±1592,926 1880 (400-9000)	2835,83±3401,705 1450 (200-19000)	0,748
Gevşeme	808,94±837,94 690 (133-4800)	1671,25±2272,913 755 (67-13000)	0,221
Gevşeme %	40,48±9,523 41 (26-60)	52,30±11,945 51 (33-80)	<0,001

Gevşeme yüzdesi ise tüm hastaların kendi gevşeme miktarları, kasılma miktarlarına oranlanarak elde edilmiş değer olup; gevşeme yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlam saptanmıştır ($p<0,05$).



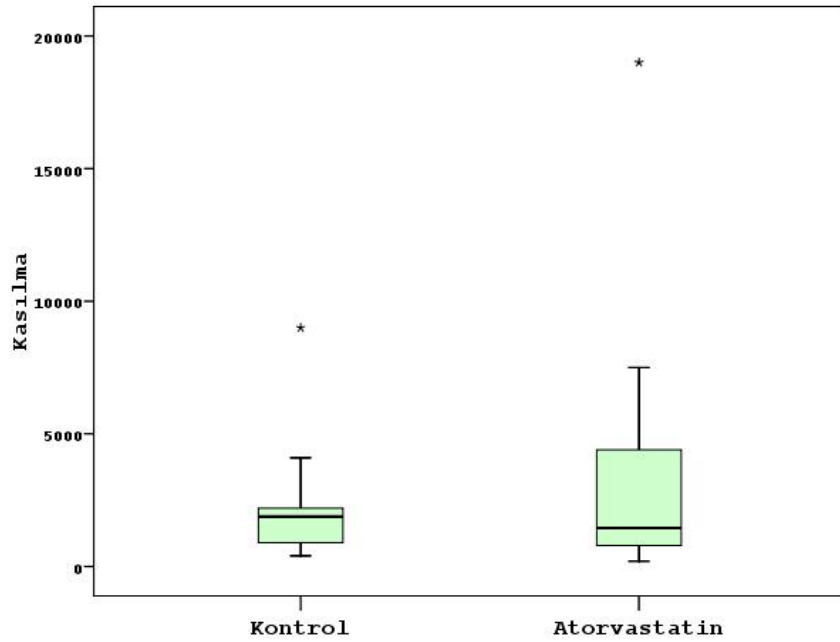
Şekil 4. Grup I ve Grup II yaş dağılımı şekli (0=Grup I, 1=Grup II)

Grup I'deki hasta yaşı ortalama değeri 59,42±6,964 ve Grup II'deki hasta yaşı ortalama değeri 58,78±6,996 bulundu ($p=0,694$) (Şekil 4).



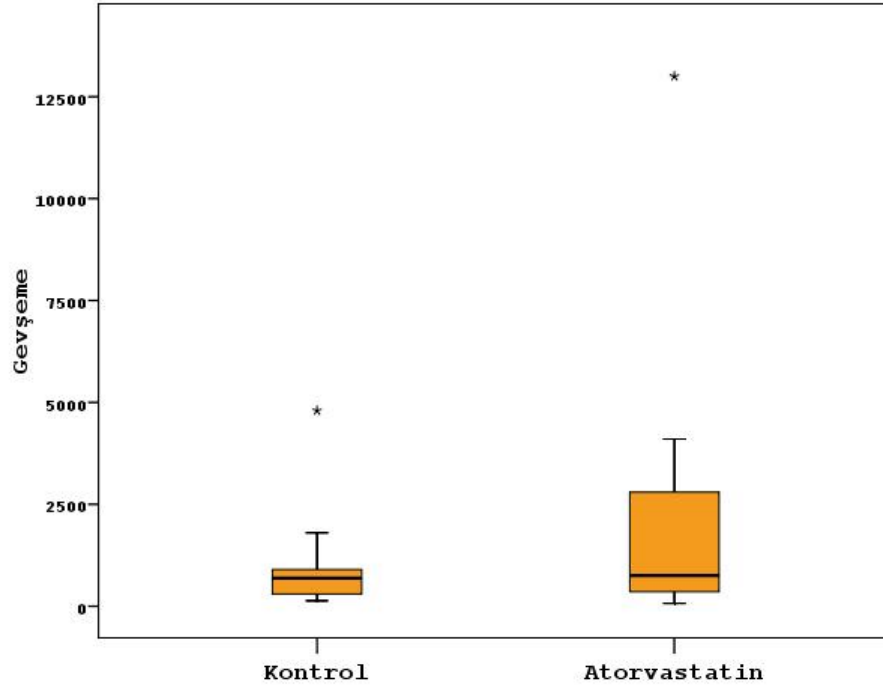
Şekil 5. Grup I ve Grup II LDL değerleri dağılımı şekli

LDL düzeylerinde Grup I için $126,09 \pm 33,735$ ve Grup II için $144,13 \pm 41,691$ şeklinde ortaya çıkan farklılığın ($p=0,045$), belirli LDL değerleri altında ilacın kullanım endikasyonunun sınırlanmış olmasına bağlı olma ihtimalinin yüksek olduğu kanısındayız (Tablo 6, Şekil 5).



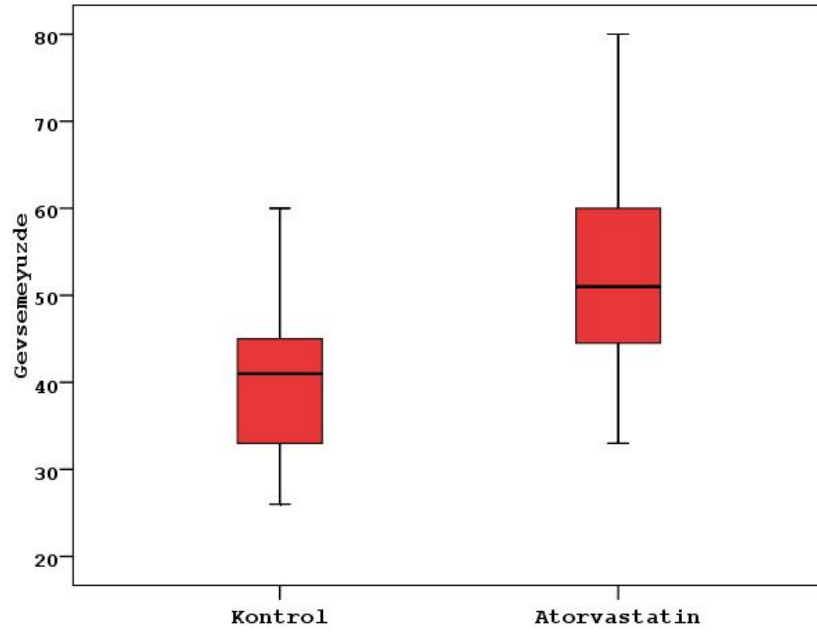
Şekil 6. Grup I ve Grup II kasılma değerleri dağılımı şekli

Kasılma değerleri incelendiğinde Grup II hasta değerlerinin üst sınırlarının daha yüksek olmasına rağmen ortalama kasılma değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,748$) (Tablo 6, Şekil 6).



Şekil 7. Grup I ve Grup II gevşeme değerleri dağılımı şekli

Yine benzer şekilde Grup II gevşeme değerleri üst limitleri Grup I'den daha yüksek olmasına rağmen ortalama gevşeme değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,221$) (Tablo 6, Şekil 7).



Şekil 8. Grup I ve Grup II gevşeme yüzdesi değerleri dağılımı şekli

Ancak hastaların her biri için tespit edilen gevşeme yüzdesi değerleri arasında Grup II’de Grup I’e oranla oldukça anlamlı değerler olduğu görülmüştür ($p<0,001$) (Tablo 6, Şekil 8).

5. TARTIŞMA

Statinlerin hiperkolesterolemi ve ASKH hastaları üzerinde gerek lipit düşürücü, gerekse pleiotropik etkileri olduğu bilinmektedir.^{49,55} Bu etkilerle ilgili invitro ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Literatürde bulunabilen statinlerin LİMA üzerine etkileri ile ilgili ilk in vitro çalışmalardan biri cerivastatin ile yapılandır. İnvitro olarak organ banyosunda etkilerine bakıldığında 2. ve 24. Saatlerde RA'de ve LİMA'da cerivastatin grubu ile kontrol grubu arasında kasılma yönünden istatistiksel olarak farklılık bulunmazken gevşeme yönünden RA'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı, LİMA'da ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan gevşeme görülmüştür.⁹⁰ Bu gevşeme üzerine olumlu etkinin endotel kaynaklı bir gevşeme olduğu düşünülmüştür.

Endotel üzerine statinlerin etkisinin ultrasonografik görüntülenmesi amacı ile yapılan çalışmada; operasyondan üç hafta önce başlanan 20 mg'lık atorvastatin tedavisi sonrası koroner bypass cerrahisine alınan hastalarda, brakiyal arterin postop ultrasonografik incelenmesinde atorvastatinin kolesterol düzeyinden bağımsız bir şekilde endotel fonksiyonları üzerine olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür.⁹¹

Statinlerin preoperatif kullanılmasının kardiyak ritim üzerine etkilerini araştıran Armyda-3 çalışmasında postop atriyal fibrilasyon gelişimini ve buna bağlı olarak hastanede kalış süresini anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir.⁹² Bu preoperatif başlanan statinin kardiyak hücreler üzerine etkinisinin kısa sürede başladığını gösterebilir. Decrease 3 çalışmasına göre damar cerrahisine alınacak hastalarda preoperatif ortalama 37 gün önce başlanan 80 mg fluvastatin tedavisinin postoperatif miyokardiyal iskemi, enfarkt, ölüm gibi kardiyak olayları azalttığını bildirmişlerdir.⁹³ Yin retrospektif olarak yapılan preoperatif lipit düşürücü ilaç kullanan kalp cerrahisi geçiren hastalarda diğer çalışmalara benzer şekilde postoperatif aritmi, miyokardiyal infarkt, instabil anjina gibi kardiyak olayların anlamlı derecede azaldığını bildirmişler ve bu çalışmanın alt grubu olarak statin kullanan hastalarda bu kardiyak istenmeyen olayların diğer lipit düşürücü ilaç kullanan hastalara göre de daha az görüldüğünü söylemişlerdir.⁹⁴ Lipit düşürücü ilaçların içinde statinlerin daha iyi sonuç vermesi de dikkat çekicidir. Bizim kasılma ve gevşeme fonksiyonları ile ilgili yaptığımız ve gevşeme yüzdeleri üzerine olumlu etkilerin olması ile literatür bulguları uyumluluk göstermektedir. Bu çalışmalar ve bizim sonuçlarımız hiperkolesterolemisi

olan hastalarda statinlerin endotel fonksiyonlarını düzelterek etki gösterdiği sonucunu vermektedir. Bir çalışmada statinlerin plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyini düşürüp ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini artırmak suretiyle endotel fonksiyonu düzeldiğini tespit etmişlerdir.⁹⁵ Bazı çalışmalarda, endotel fonksiyonun düzelmesinin, serum kolesterol düzeylerinin düşmesinden daha önce ortaya çıktığı da gösterilmiştir.^{96,97} Bir diğer çalışmada hiperlipidemik hastalarda atorvastatin ve simvastatin tedavisinin intersellüler adhezyon molekülü, TNF- α ve IL-6 üzerine etkilerini araştırmışlar ve statinlerin alımından 2 saat sonrası itibarıyla antiinflamatuvar ve antioksidan etkilerinin başladığını göstermişlerdir.⁹⁸ Uzun süre atorvastatin kullanmış hiperlipidemik hastalardan alınan LİMA dokusunda, endotel fonksiyonlarının düzelmesi ile ilişkili araştırma bildiğimiz kadarıyla yoktur.

Biz bu çalışmalar ışığında statinlerin preoperatif kullanımının AF, MI, ölüm gibi kardiyak olayları önleyici etkisinin nativ koroner arter ve koroner bypass greftleri ile ilişkisini deneysel olarak araştırmak amacı ile LİMA kasılma ve gevşeme parametrelerine olan etkisini araştırdık. Çalışmamızda özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği veya daha çok fonksiyon bozukluğu gibi sistemik etkileri yüksek olan hastalıklara sahip hastalar çalışma dışı bırakılmış olup, hem ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğinin hemde endotel fonksiyonlarının bu tür eşlik eden hastalıklardan etkilenebileceği düşünülmüştür. Buna karşın her iki grupta da tanı konmuş nadir görülen diğer sistemik hastalıklara rastlanmamıştır. Diyabet ise; görülme sıklığı ve özellikle ASKH birlikteliğinin yaygınlığı nedeni ile dışlama kriterleri arasına alınmamış ancak gruplar arasında ve kendi içindeki diyabet hastalığı yüzdeleri benzer tutulmuştur. Literatür çalışmalarını incelediğimizde ise preop üç ay statin kullanımı, hastaları çalışmaya dahil edebilmek için yeterli görülmüştür.⁹¹⁻⁹⁴ Çalışmamız sonucunda deney yani preoperatif atorvastatin 40 mg kullanan hasta grubunda LDL düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen kasılma kuvvetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması statinlerin preoperatif kullanımının LDL düzeylerinden bağımsız olarak kasılma üzerine olumsuz etkisinin olmadığını göstermiştir (Tablo 6, Şekil 5, Şekil 6). Gruplar arasında gevşeme düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmaması kişisel olarak insanlar arasında LİMA düz kas ve endotel farklılığı sonucu yalnızca kasılma veya yalnızca gevşeme kuvveti

değerleri arasında geniş spektrumda farklılıklar olabileceğinden dolayı statinin gevşeme üzerine etkisinin olmadığını göstermemektedir (Tablo 6, Şekil 7).

Çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde Nakamura ve ark.'da organ banyosunda cerivastatin ile yaptıkları çalışmalarda gevşeme kuvvetlerinde LİMA da istatistiksel anlamlı farklılık bulamamışlardır.⁹⁰ Ancak tek başına kasılma veya tek başına gevşeme kişisel anatomik veya histolojik farklılıklardan etkilenebileceğinden bulguları standardize etmek için her preparatın kasılmaya oranla gevşeme yüzdesini de saptadık. Biz iki grup arasında gevşeme yüzdesini karşılaştırdığımızda preoperatif statin alan grupta gevşeme yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gördük (Tablo 6, Şekil 8). Yapılan renkli dopler ultrasonografik çalışmalar, af ile ilgili çalışmalar dotani ve ark yaptığı retrospektif çalışmalar da ki preoperatif statin kullanımının postoperatif kardiyovasküler olumlu etkilerinin bir kısmının, çalışmamızda gösterdiğimiz statin grubunda gevşeme yüzdesini artırması sonucu olduğunu düşündürmektedir.⁹¹⁻⁹⁴

Statin grubundaki gevşeme yüzdesinde artma endotelden NO salınımını arttırması sonucudur.^{60,99} Statinlerin damar endoteli üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılan diğer bir in vitro çalışmada insan umbilikal veni üzerinde cerivastatinin doz bağımlı bir şekilde endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesi buna bağlı olarak da endotelial NO salınımını arttırdığını göstermişlerdir.⁹⁹ NO, prostasiklin ve adenozin ile vazodiltör etki yanında trombositlerin aktivasyonu engellemekte, lökosit adezyonu inhibe edilmekte ve süperoksit radikallerinin neden olduğu hasara karşı endoteli korumaktadır.^{100,101} Koroner bypass uygulamalarında, endotel kaynaklı vazodilatasyon ve greft endotelinin davranışı erken ve geç postoperatif dönemde greftin açık kalması için çok önemli rol oynamaktadır.^{102,103} Öte yandan statinler, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesini arttırarak^{104,105} ya da oksidatif stresi azaltarak¹⁰⁶, NO biyoyararlanımını arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca endotel fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri bilinen hipoksi ve okside LDL'li ortamlarda bile statinler NOS aktivitesini düzeltmektedirler.^{104,107,108} Çalışmamız direk NO sentezini ölçmüş olmasa da gevşeme parametrelerindeki indirek etkiyi gösterebilmiştir. Bunun klinik yansıması pratik olarak LİMA greftinin daha uzun süre açık kalabileceğidir. Gevşemenin iyi olması demek LİMA greftinin miyokarda taşıyacağı kan debisinin de arttıracağı anlamını taşır. Koroner akım ve miyokard perfüzyonu daha iyi olacak, kontraksyondan dolayı akım yavaşlama etkisi ortadan kalkacak ya da hafifleyecektir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Preoperatif statin kullanımı hastaların LDL seviyelerinden bağımsız bir şekilde LİMA gevşeme yüzdelerini arttırmış. Dolayısı ile bu etkiyle erken dönemde greft spazmını muhtemel endotel kaynaklı NO artışı üzerinden önlediği, orta ve geç dönemde gevşemeyi kolaylaştırarak hem greftin uzun dönem açık kalmasını hem de nativ damarlarında açık kalmasını sağlayabilecektir. Bu nedenle özellikle hiperkolesterolemisi olan hastalarda eğer operasyon aciliyeti yok ise ve hasta statin kullanmıyorsa, belli bir süre statin kullanıp daha sonra opere olması koroner arterler açısından yeni girişimleri önleyeceği gibi hastanın postoperatif dönemini rahatlatarak, yaşam kalitesini de arttıracaktır. Bütün bu verilerin ışığında araştırmamızın güvenilirliğini arttırabilmek için ise; vaka sayısının artırılması gerektiği kanaatindeyiz. Bununla birlikte değişik statin grupları için benzer çalışmalar yapılması hatta statin grubu ilaçları farklı pozolojide kullanan hasta gruplarının kategorize edilerek doz bağımlı etkinlik olup olmadığı ve de uzun dönem ve kısa dönem arası kullanımlar arasında fark olup olmadığı; varsa anlamlılık derecesinin araştırılması çalışmamız sonucu akla gelen ilk sorular arasında yer almaktadır. Hatta hastaların ilaç başlanmadan önceki ve kolesterol düzeyleri sabit hale geldikten sonraki değerleri de çalışmaya dahil edilerek çeşitli değişik sonuçların elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Ek olarak çalışma sırasında kantitatif ölçme şansı bulamadığımız ancak gözlemlerimize dayanarak söyleyebileceğimiz kasılma ve gevşeme yanıt hızları da ölçülerek anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği düşüncesine sahibiz.

Sonuç olarak statin grubu ilaçların gerek lipit düşürücü gerekse pleiotropik etkilerinden dolayı kalp ve damar hastalıkları ve özellikle de ASKH'daki; koruyucu ve tedavi edici kanıtlanmış etkilerinden dolayı kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak kullanımının operasyon öncesi dönemden başlanarak operasyon sonrası dönemde de bu tedaviye devam edilmesinin etkili ve gerekli bir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKÇA

1. **Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW.** Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* **1995**;333:1301-7.
2. **Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* **1998**; 279:1615-22.
3. **Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D.** Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* **1999**;159:1793-802.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* **1994**;344:1383-9.
5. **Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC.** "The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators". *N Engl J Med.* **1996**;335:1001-9.
6. **Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF.** "Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism". *J Biol Chem* **2006**; 7:281 (14): 9337-45.
7. **Pan W, Pintar T, Anton J.** Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* **2004**; 14:110(11 Suppl 1):II45-9.
8. **Lazar HL.** Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* **2004**; 78(2);730-40.
9. **Werba JP, Tremoli E, Massironi P.** Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* **2003**; 76(6);2132-40.
10. **Lazar HL, Bao Y, Zhang Y.** Pretreatment with statins enhances myocardial protection during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2003**; 125(5);1037-42.
11. **Bailey CP, Hirose T.** Successful internal-mammary coronary arterial anastomosis using a 'minivascular' suturing technic. *Int Surg* **1968**; 49:416-27.
12. **Edwards WS, Lewis CE, Blakely WR.** Coronary artery bypass with internal mammary and splenic artery grafts. *Ann Thorac Surg* **1970**; 15: 35-40.
13. **Carpentier A, Guermontprez JL, Dclohc A.** The aorta-to coronary radial artery bypass graft. *Ann Thorac Surg* **1973**;16:111-21.

14. Akıncı E, Uzun K, Erentuğ V, Bozbuğa NU, Erdoğan HB, Göksedef D. Ardışık radyal arter greftlerinde proksimal anastomoz tekniklerinin erken ve orta dönem sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg **2004**;12:235-40.
15. Wendler O, Hennen B, Markwirth T, König J, Tscholl D, Huang Q. T grafts with the right internal thoracic artery to left internal thoracic artery versus the left internal thoracic artery and radial artery: flow dynamics in the internal thoracic artery main stem. J Thorac Cardiovasc Surg **1999**;118:841-8.
16. Tector AJ, Amundsen S, Schmahl TM, Kress DC, Peter M. Total revascularization with T grafts. Ann Thorac Surg **1994**; 57:33-8.
17. Van Son JAM, Smedts F, de VVildc PCM. Histological study of the internal mammary artery with emphasis on its suitability as a coronary artery bypass graft. Ann Thorac Surg **1993**; 55:106-13.
18. Van Son JAM, Smedts F, Vincent JG, van Lier HJJ, Kubat K. Comparative anatomic studies of various arterial conduits for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg **1990**;99:703-7.
19. Suma H, VVanibuchi Y, Furuta S, Isshiki T, Yamaguchi H, Takanashi R. Comparative study between the gastroepiploic and the internal thoracic artery as a coronary bypass graft. Size, flow, patency, histology. Eur J Cardiothorac Surg **1991**; 5: 244-7.
20. Van Son JAM, Tavilla G, Noyez L. Detrimental sequelae on the wall of the internal mammary artery by hydrostatic dilation with diluted papaverine solution. J Thorac Cardiovasc Surg **1992**;104:972-76.
21. Mugge A, Barton MR, Cremer J, Frombach R, Lichtlen PR. Different vascular reactivity of human internal mammary and inferior epigastric arteries in vitro. Ann Thorac Surg **1993**; 56: 1085-9.
22. Wahba A, Offerdal K, Sommogy S. The morphology of the inferior epigastric artery has implications on its use as a conduit for myocardial revascularization. Eur J Cardiothorac Surg **1994**;8:236-239, 153
23. Singh RN. Atherosclerosis and the internal mammary arteries. Cardiovasc Intervent Radiol **1983**;6:72-7.
24. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. **1980**;288:373-6.
25. Chaikhouni A, Cravvford FA, Kochel PJ, Olanoff LS, Halushka PV. Human internal mammary artery produces more prostacyclin than saphenous vein. J Thorac Cardiovasc Surg. **1986**;92:88-91.
26. Ochiai M, Ohno M, Taguchi I. Responses of human gastroepiploic arteries to vasoactive substances-differences to internal mammary arteries and saphenous veins. J Thorac Cardiovasc Surg. **1992**;104:453-8.

27. **Tadjkarimi S, O'Neil CS, Luu TN.** Comparison of cyclic GMP in human internal mammary artery and saphenous vein: implications for coronary artery graft patency. *Cardiovasc Res.* **1992**;26:297-300.
28. **Pedersen DJ, Bowyer DE.** Endothelial injury and healing in vitro. *Am J Pathol.* **1985**;119:264-72.
29. **Sterpetti AV, Cucina D, D'Angelo LS.** Shear stress modulated the proliferation rate, protein synthesis and mitogenic activity of arterial smooth muscle cells. *Surgery.* **1993**;113:691-9.
30. **Louagie YAG, Haxhe JP, Buche M, Schoevaerdt JC.** Intraoperative electromagnetic flowmeter measurements in coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* **1994**;57:357-64.
31. **Flemma RJ, Singh HM, Tector AJ, Lepley D, Frazier BL.** Comparative hemodynamic properties of vein and mammary artery in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg.* **1975**;20:619-27.
32. **Jones EL, Lattouf OM, Weintraub WS.** Catastrophic consequences of internal mammary artery hypoperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1989**;98:902-7.
33. **Kawasuji M, Tsujiguchi H, Tedoriya T, Taki J, Iwa T.** Evaluation of post-operative flow capacity of internal mammary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1990**;99:696-702.
34. **Cooper GJ, Wilkinson GAL, Angelini GD.** Overcoming perioperative spasm of the internal mammary artery: Which is the best vasodilator? *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1992**;104:465-8.
35. **23. saphenous vein grafts 2 weeks, 1 year and 5 years after coronary artery bypass grafting.** *Scand J. Thorac Cardiovasc Surg.* **1981**;15: 23-30.
36. **Kitamura S, Kavvachi K, Seki T.** Excellent patency and growth potential of internal mammary artery grafts in pediatric coronary artery bypass surgery. New evidence for a alive conduit. *Circulation* **1988**;78:1129-39.
37. **Nasu M, Akasaka T, Okazaki T.** Postoperative flow characteristics of left internal thoracic artery grafts. *Ann Thorac Surg* **1995**;59:154-62.
38. **Kitamura S, Kavvachi K, Seki T.** Angiographic demonstration of no-flow anatomical patency of internal thoracic coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg* **1992**;53:156-9.
39. **Singh RN, Magovern GJ.** Internal mammary graft: improved flow resulting from correction of steal phenomenon. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1982**;84:146-9.
40. **Suma H, Amano A, Fukuda S.** Gastroepiploic artery graft for anterior descending coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* **1994**;57:925-7.
41. **Endo A.** The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl* **2004**;5:125-30.

42. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2004**;44:720-32.
43. **Istvan E.** Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* **2003**;4:3-8.
44. **McTaggart F.** Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Suppl* **2003**;4:9-14.
45. **Istvan ES, Deisenhofer J.** Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* **2001**;292:1160-4.
46. **Corsini A, Maggi FM, Catapano AL.** Pharmacology of competitive inhibitors of Hmg coA reductase. *Pharmacological research* **1995**; 31;(1):9-27.
47. **Jones P, Kafonek S, Laurora I.** Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. The curves study. *Am J Cardiol* **1998**; 81:582-7.
48. **Serruys PW, Foley DP, Jackson G.** A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: Final results of the fluvastatin angiographicrestenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* **1999**; 20: 58-69,.
49. **Oto A, Özcan M.** Türkiye kardioloji seminerleri. Hiperlipidemi tedavisinde statinler Ekim, **2003**.
50. **Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN.** ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* **2002**;106:1024-28.
51. **Eriksson M, Angelin B, Sjöberg A.** Risk for fatal statin induced rhabdomyolysis as a consequence of misinterpretation of evidence based medicine. Letter to the editor. *J int med* **2005**; 257: 313-4.
52. **Endo A.** The discovery and the development of HMG CoA reductase inhibitors *J Lipid Res* **1992**;33:1569-82.
53. **Katzung BG.** Temel ve klinik farmakoloji, cilt I, **1995**.
54. **Stein EA, Lane M, Laskarzewski P.** Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* **1998**;81:4A:66B-9B,.
55. **Oto A, Aytekin S, Özyedek Z.** Türkiye kardioloji seminerleri. Statinlerin pleiotropik etkileri, Ekim **2003**.
56. **Kwak B, Mulhaupt F, Mach F.** Atherosclerosis; antiinflammatory and immunomodulatory activities of statins, *Autoimmunity reviews* **2003**;2; 332-8.

57. **Rabbani R, Topol EJ.** Strategies to achieve coronary artery plaque stabilization. *Cardiov research* **1999**;41;402-17.
58. **Koh KK.** Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov research* **2000**; 47;648-57.
59. **Werba JP, Tremoli E, Massironi P.** Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* **2003**;76(6);2132-40.
60. **Laufs U.** Beyond lipid-lowering: effects of statins on endothelial nitric oxide. *Eur J Clin Pharmacol.* **2003**;58(11):719-31.
61. **Wolftrum S, Jensen KS, Liao JK.** Endothelium-dependent effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2003**;1;23(5):729-36.
62. **Steinberg D.** Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* **1997**;95:1062-71.
63. **Jan AK, Steven K, Hillel L.** Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* **1996**; 334:400-402.
64. **Mach F.** Immunosuppressive effects of statins. *Atherosclerosis suppl* **2002**;17-20.
65. **Jakobisiak M, Golab J.** Potential antitumor effects of statins. *Int J Oncol.* **2003**;23(4):1055-69.
66. **Mundy G, Garrett R, Hariss S.** Stimulation of Bone Formation in Vitro and in Rodents by Statins. *Science* Dec 3 **1999**:1946-9.
67. **Wang X, Tokuda H, Hatakeyama D.** Mechanism of simvastatin on induction of heat shock protein in osteoblasts. *Arch Biochem Biophys* **2003**;1;415(1);6-13.
68. **Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD.** Rationale and design of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in angina pectoris and in non Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **1998**;81; 578-81.
69. **Liao JK.** Statins and ischemic stroke. *Atheroscler Suppl.* **2002**; 3(1):21-5.
70. **Amarenco P, Lavallee P, Touboul PJ.** Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 17 Suppl **2004**;1;18-8.
71. **Zeyneloğlu P.** Pediatrik kardiyak cerrahide iki ayrı anestezi protokolünün serum ve trakeobronşiyal aspirat interleukin-6 düzeylerine etkisi, uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, **2001**.

72. **Janosi J, Sebestyen A, Bocsi J.** Mevastatin induced apoptosis in U266 human myeloma cell line. *Magy Onkol.* **2004**;48(4):333-7.
73. **Chapman-Shimshoni D, Yuklea M, Radnay J.** Simvastatin induces apoptosis of B-CLL cells by activation of mitochondrial caspase 9. *Exp Hematol.* **2003**;31(9):779-83.
74. **Koyuturk M, Ersoz M, Altioek N.** Simvastatin induces proliferation inhibition and apoptosis in C6 glioma cells via c-jun N-terminal kinase. *Neurosci Lett. Nov* **2004**;11;370(2-3):212-7.
75. **Bergmann MW, Rechner C, Freund C.** Statins inhibit reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis: role for glycogen synthase kinase 3 β and transcription factor β -catenin. *J Mol Cell Cardiol.* **2004**;37(3):681-90.
76. **Tanaka K, Honda M, Takabatake T.** Anti-apoptotic effect of atorvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, on cardiac myocytes through protein kinase C activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2004**;31(5-6):360-4.
77. **Almog Y.** Statins, inflammation, and sepsis: hypothesis. *Chest.* **2004**;125(6):2365; author reply 2365.
78. **Almog Y, Shefer A, Novack V.** Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation.* **2004**; 17;110(7):880-5.
79. **Naidu BV, Woolley SM, Farivar AS.** Simvastatin ameliorates injury in an experimental model of lung ischemia-reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2003**;126; 482-9.
80. **Joyce M, Kelly J, Chen G.** Pravastatin attenuates lower torso ischemia-reperfusion-induced lung injury by upregulating constitutive endothelial nitric oxide synthase. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **2001**;21; 295-300.
81. **Chen J, Nagasawa Y, Zhu BM.** Pravastatin prevents arrhythmias induced by coronary artery ischemia/reperfusion in anesthetized normocholesterolemic rats. *J Pharmacol Sci* **2003**;93; 87-94.
82. Statins and acute phase response (Editorial). *N Engl J Med* **2001**;344:(26); 2016-8.
83. **Weitz-Schmidt G.** Statins as antiinflammatory agents. *Trends in pharmacological sciences* **2002**;23; 10.
84. **Moghadasian MH.** Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci* **1999**; 65(13):1329-37.
85. **Ridker PM, Rifai N, Clearfield M.** Measurement of C-reactive protein for the targeting statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* **2001**;344:(26);1959-65.

86. The scandinavian simvastatin survival study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* **1994**;344:1383-1389.
87. Szapary L, Horvath B, Marton Z. Short-term effect of low dose atorvastatin on haemorheolog parameters, platellet aggregation and endothelial function in patients with cerebrovascular disease and hyperlipidaemia. *CNS Drugs* **2004**;18(3): 165-72.
88. Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMGCoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts antiinflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic asit. *Bri J Pharmacol* **2001**;133: 406-12.
89. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* **2004**;1;109(21 Suppl 1):II18-26.
90. Koki Nakamura, MD, Sharif Al-Ruzzeh, FRCS, Adrian H. Chester, PhD, Ilona Schmidt, MD, Mahmoud Barbir, FRCP, Magdi H. Yacoub, FRCS, and Mohamed Amrani, Effects of Cerivastatin on Vascular Function of Human Radial and Left Internal Thoracic Arteries FETCS National Heart and Lung Institute, Heart Science Centre, Harefield Hospital, Harefield, Middlesex, United Kingdom *Ann Thorac Surg* **2002**;73:1860 –5
91. Massimo C, Costanza G, Giuseppe P, Dario C, Rosetta M, Stefano M, Germano DS, Elvio C. Effects of atorvastatin on arterial endothelial function incoronary bypass surgery; *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **2005**;28:805-10.
92. Giuseppe P, Massimo C, Dario C, Vincenzo P, Andrea D, Elvio C, Germano DS. (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 *Circulation* is published by the American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX **2006**;114:1455-61
93. Olaf S, Eric B, Sanne EH, Robbert B, Hero VU, Marc VS, Hence J, Verhagen M, Nisar AK, Martin D, Jeroen JB, Don P. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group; Fluvastatin and Perioperative Events in Patients Undergoing Vascular Surgery; *N Engl J Med* **2009**;361:10.
94. Imran D, Michael E, Abnash CJ, Michael G. Effect of Preoperative Statin Therapy and Cardiac Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting *The American Journal of Cardiology* Vol. **2000**; 86 November 15.
95. Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. Lipid and non-lipid effects of statins, *Handb Exp Pharmacol* **2005**;170: 365-88.
96. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion, *N Engl J Med*. **1995**; 332: 488-93.
97. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin an HMG-Co A reductase inhibitor improvesbendothelial dysfunction within 1 month, *Circulation*. **1997**; 95: 1126-31.

98. **Marketou ME, Zacharis EA, Nikitovic D.** Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects. *Angiology*, **2006**; 57(2): 211-8.
99. **Leszek K, Lawrence WD, Viktor B, Tadeusz M.** Increased Nitric Oxide Bioavailability in Endothelial Cell Contributes to the Pleiotropic Effect of Cerivastatin Circulation. **2002**;105;933-938.
100. **Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S.** The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br. J. Pharmac* **1987**; 92; 639-646
101. **Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S.** Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium Pages *Lancet* **1987**; 2;1057 –8.
102. **He GW.** Arterial grafts for coronary artery bypass grafting: biological characteristics, functional classification, and clinical choice. *Ann Thorac Surg*. **1999**; Jan;67(1):277-84.
103. **He GW.** Arterial grafts for coronary surgery: Vasospasm and patency rate *J Thorac Cardiovasc Surg* **2001**;121:431-433.
104. **Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK.** Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors, *Circulation*. **1998**; 97: 1129-35.
105. **Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K.** The HMG-Co A reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals, *Nat Med*. **2000**; 6: 1004-10.
106. **Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M.** Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-Co A reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits, *Atherosclerosis*. **2001**; 154: 87-96.
107. **Dulak J, Loboda A, Jazwa A, Zagorska A, Dorler A, Alber H, Dichtl W, Weidinger F, Frick M, Jozkowicz A.** Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells, *Endothelium* Sep-Dec **2005**;12 (5-6): 233-41.
108. **Laufs U, La Fata V, Liao JK.** Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down regulation of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. **1997**; 272: 31725-9.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	: İhsan BAYRAKTAR
Doğum Tarihi ve Yeri	: 19.06.1978/ANTAKYA
Medeni Durumu	: Bekar
İlkokul	: Cumhuriyet ilköğretim okulu
Orta Okul	: Atatürk ortaokulu
Lise	: Kurtuluş lisesi, Özel Antakya Doğu lisesi
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 29.06.2002
Görev Yerleri	: Büyükteflek köyü Çiçekdağı/KIRŞEHİR (2002-2004)
Yabancı Dil	: İngilizce
E-mail	: southpow@hotmail.com