

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP – DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**KORONER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
STATİNLERİN ANTİKARDİYOLİPİN ANTİKORLAR ÜZERİNDEKİ
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Lawand Qaradaghi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Levent Oktar

Ankara - 2009

İçindekiler

I – GİRİŞ VE AMAÇ	1
II – GENEL BİLGİLER	
II – 1. Kalp Cerrahisi Tarihçe	4
II – 2. Kalp Cerrahisinde Miyokard Hasarı	6
II – 3. Kardiyolipin ve Antikardiyolipin Antikorlar Hakkında Bilgiler	9
II – 4. Statinler Hakkında Genel Bilgiler	11
III – HASTALAR VE YÖNTEM	
III – 1. Hastalar	19
III – 2. Anestezi	20
III – 3. Cerrahi Yöntem	21
III – 4. Postoperatif Takip	22
III – 5. Laboratuvar Yöntemleri	22
III – 6. İstatistik	23
IV – Bulgular	24
V – Tartışma	32
VI – Sonuç	36
VII – Kaynaklar	37

Önsöz

Her zaman ve özellikle uzmanlık yapmam sırasında bana yardımcı olan babam, annem, sevgili eşim ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Mücadelede benim yanımda olan ve destekleri eksik olmayan değerli Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Kalp ve Damar Cerrahi A.D hocalarıma Prof.Dr.Velit Halit, Prof.Dr.Ali Yener, Prof.Dr.Halim Soncul, Prof.Dr.M.Emin Özdoğan, Prof.Dr.Levent Gökgöz, Prof.Dr.Volkan Sinci, Doç.Dr.Levent Oktar, Doç.Dr.Yıldırım İmren, Doç.Dr.Erkan İriz ve Yrd.Doç.Dr.Dilek Erer desteklerinizi anlatmakt için sayfalar yetmez onun için özür diliyorum Rabbim sizi eksik etmesi.

İyilikleri hiç unutulmayan ağabey ve kardeşlerim Murat Yardımcı, Hakan Zor, Pınar Köksal, İrfan Taşoğlu, Hüseyin Bayram, Aşkın Pekbay, Hakan Özgül, Emrah Ereren, Naim Boran Tümer, Elif Coşkun, Tuğba Dönmez, Nadide Demir, Mehmet Kirişçi, Ufuk Öztürk, Abdullah Özer, Hüseyin Demirtaş ve Nilüfer Bektaş, size teşekkürlerimi iletmek için kelimeler yetersiz kalıyor. Teşekkür ederim.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi – Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde çalışan bütün hemşire ve personel arkadaşlara teşekkür ediyorum. Bu tezin yapım ve tamamlanmasında katkısı olan Doç.Dr.Resul Karakuş ve Dr.Mustafa Arslan'a teşekkür ederim.

Özellikle bana her zaman destek olan Doç.Dr.Yıldırım İmren ve Doç.Dr.Levent Oktar Ağabeylerime en içten sonsuz teşekkürlerimi sunarak sözüme son vermek istiyorum.

Kısaltmalar

ATP : Adenozin trifosfat

CK : Kreatin kinaz

EF : ejeksiyon fraksiyonu

ELISA : Enzim Immun Assay

HMG-KoA : 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A

KPB : kardiyopulmoner bypass

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MCP-1 : Monosit kemoatraktan protein-1

NF-KB : Nükleer faktör kappa-B

RL : Ringer laktat

SF : Serum fizyolojik

SOR : Serbest oksijen radikalleri

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

Özet

Açık kalp cerrahisi sırasında miyokard koruma yöntemlerini araştırmak ve geliştirmek amacıyla yayınlanan çalışmalarda preoperatif ve perioperatif yöntemler yer almaktadır. Statinler (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) lipid düşürücü bir ilaç grubu olup yüksek kan kolesterol düzeyini düşürmesinden dolayı kardiyovasküler hastalık riski azaltmaktadır. Postoperatif gelişebilecek komplikasyonların azaltmasında hastalarda kullanılan preoperatif ilaç tedavisi önemli rol almaktadır. Çalışmamızda preoperatif statinlerin uygulanması ile etkili LDL kolesterol düşüşü sağlamak ve oksidatif hasar göstergesi olan antikardiyolipin antikorların düzeylerinin arasındaki bağlantıyı araştırdık.

Prospektif randomize çift-kör tasarlanan çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü'nde koroner bypass cerrahisi endikasyonu ile yatırılıp operasyonu planlanan 30 hastadan 15'er kişilik 2 grup oluşturuldu. Grup A, ameliyattan önceki bir hafta süresince Atorvastatin (40 mg/gün) kullanan hastalardan oluşmaktadır, Grup B ise atorvastatin tedavisi kullanmayan hastalardan oluşmaktadır.

Antikardiyolipin antikorlar LDL oksidasyonu ve ona bağlı olan oksidatif hasar göstergesi olarak, preoperatif dönemde statin kullanan hastalarda operasyon öncesi ve erken postoperatif cerrahi dönemde (KPB pompa çıkışından sonraki ilk 24 saat) anlamlı şekilde düşük görülmesi preoperatif statinlerin uygulanma protokolünü desteklemektedir.

I – GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde miyokard hasarı multifaktöriyel bir fenomendir. Miyokard, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında, mikroemboli, proteazlar, kimyasal toksinler, hipoperfüzyon ve aktif nötrofiller-monositler gibi birçok etkene maruz kalmaktadır. Diğer yandan, kanın endotel dışı yüzeylerle teması, plazma protein sistemleri ve inflamatuvar hücrelerinin devreye girmesi gibi güçlü savunma reaksiyonlarına neden olur.^(1,2) Ortaya çıkan bu inflamatuvar yanıt vücuttaki her organ ve dokuyu etkilemektedir. Postoperatif kardiyak disfonksiyonun sebepleri; KPB’nin etkisi, iskemi-reperfüzyon hasarı, kalp ve perikarda uygulanan manipölasyonlara bağlı direkt travma, koroner lezyonlar ve preload-afterload uyumsuzluğudur.

KPB’a girilmeden (off-pump) çalışan kalpte yapılan kardiyak cerrahi inflamatuvar yanıtı azaltmasına rağmen,^(3,4) bu yanıtı tamamen önleyemez. “Off-pump” kardiyak cerrahide; miyokard hasarını açıklayabilecek iskemi-reperfüzyon hasarı, cerrahi travma ve diğer inflamatuvar faktörlerle ilgili de birçok çalışma yapılmıştır.⁽⁵⁾ Bu faktörlere bağlı olarak; kardiyak cerrahi, “off-pump” olarak gerçekleştirilse bile, miyokardiyal hasar halen daha bir numaralı sorun olarak görülmektedir.

Statinler (3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri) kolesterol biyosentezini azaltıp, lipid metabolizmasında modülasyon yaparak yararlı etkilerini göstermektedirler.⁽⁶⁾ Atorvastatin, hidrofobik fiziko-kimyasal özelliğe sahip olup aktif bileşik (asit formu) olarak uygulanmaktadır.⁽⁷⁾ Karaciğer bütün statinlerin hedef organıdır, karaciğerde atorvastatin metabolizması P450 (CYP 3A4) yolunu izlemektedir.⁽⁸⁾

Preoperatif statin kullanımının, postoperatif kardiyovasküler olay insidansını azalttığı kanıtlanmıştır.⁽⁹⁻¹¹⁾ Yayınlanan son araştırmalar, statinlerin yararlı etkilerinin primer olarak lipid düşürmek dışında olan farklı biyolojik reaksiyonlara da bağlı olduğunu göstermektedir.⁽¹²⁾ Bunlar sayesinde cerrahi sonuçlar da olumlu şekilde etkilenmektedir.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Biyolojik etkileri arasında vazokonstriksiyonu ve endotel hasarını hafifletmek,^(16,17) vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu azaltmak,⁽¹⁸⁾ hücrelerin apoptozisini indüklemek,⁽¹⁹⁾ ve trombozu azaltmak sayılabilir.⁽²⁰⁾

Kardiyolipin ve oksidize-LDL'nin antijenik epitopuyla yapısal benzerlik göstermektedir, bu nedenle antikardiyolipin formasyonu ekstrakorporeal dolaşımla ilişkili oksidatif hasar ile ortaya çıkıyor olabilir.⁽²¹⁾ Diğer taraftan, LDL antikardiyolipin ile indüklenen vasküler patoloji ile doğrudan ilişkilidir ve fibrinolitik yol ile etkileşmektedir.⁽²²⁾ Antikardiyolipin, tromboksan A2-prostasiklin dengesini değiştirerek trombosit ve vasküler endotelin etkileşimini

indüklemektedir, bu şekilde değişim tromboz ve vazokonstriksiyona yol açmaktadır.⁽²³⁾ Antikardiyolipin ile ilişkili vasküler patolojinin bir diğer olası yolu, heparin ile indüklenen trombositopeniye benzer bir mekanizmadır.⁽²⁴⁾

Bu çalışmada, etkili LDL kolesterol düşüşü ile postoperatif antikardiyolipin antikor düzeylerinin arasındaki bağlantı, atorvastatinin koruyucu etkisinde otoimmün sistemin rolü ve cerrahi sonrası sonuçlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

II – GENEL BİLGİLER

II – 1. Kardiyopulmoner Bypass - Tarihçe

KPB kalp cerrahisinde en fazla araştırılan konulardan biridir ve özellikle miyokard ve uç organ hasarını azaltmayı amaçlayan birçok çalışma yapılmıştır. Von Frey ve Gruber 1885’de kanın dönen bir silindir içine yerleştirilen ince bir film üzerinden akmasıyla gaz alışverişinin temin edildiği bir pompa tarif etmişlerdir. 1895’de Jacobi kanı, kesip çıkarılmış ve mekanik olarak havalandırılan bir hayvan akciğerinden geçirmiştir.⁽²⁵⁾ 1926’da Rusya’da Brunkhonenko ve Tchetchuline hayvan akciğeri ve iki pompa kullanarak bir makine geliştirmişler, bu makineyi ilk olarak organ perfüzyonunda daha sonra ise hayvan vücudunu perfüze etmek için kullanmışlardır.

Kalp-akciğer makinesinin temel gereksinimlerinden birisi antikoagülasyondur. John Gibbon, kalp-akciğer makinesinin gelişimine belki de herkesten daha çok katkıda bulunan kişidir. Gibbon 1937’de ilk kez yaşamın suni bir kalp ve akciğer ile devam ettirilebildiğini bildirmiştir.⁽²⁶⁾ Gibbon’ın çalışmaları II. Dünya Savaşı ile kesintiye uğramıştır. Bu sürede Clarence Crafoord İsveç’te, J Jongbloed Hollanda’da, Clarence Dennis Minnesota’da, Mario Dogliotti İtalya’da kalp-akciğer makinesi üzerine çalışmalarına devam etmişlerdir.

Açık kalp cerrahisi üzerine yapılmış ilk klinik çalışma 1951 yılında Clarence Dennis tarafından bildirilmiş ve bir yıl sonra sol ventrikül destek mekanik pompasının başarılı bir şekilde kullanıldığı rapor edilmiştir.⁽²⁷⁾ O zamana kadar minimal miyokard hasarı ile miyokardiyal perfüzyonun sağlanması üzerine bir çok çalışma yürütülmüştür.

1935 yılında Carrel ve Charles Lindbergh perfüzyon cihazını geliştirmişlerdir.⁽²⁸⁾ Bu cihaz ile kalp atımı birkaç gün için sağlanmış fakat miyokardda progresif dejeneratif değişiklikler görülmüştür. Amaç sadece kalp perfüzyonu ve atımını sağlamakla kalmayıp, miyokardiyal hasarı da minimuma indirmek olduğu için, kan elemanları ve miyokardı korumak amacıyla yeni yöntemlerin keşfedilmesi gerekli olmuştur. 1916'da Mclean antikoagülasyonu tariflenmiştir.⁽²⁹⁾ 1929'da potasyum kullanılarak kalbin durdurulması Hooker tarafından önerilmiştir. Ancak kan kardiyoplejisinin kuralları 1978'de Follette tarafından bildirilmiştir.⁽³⁰⁾ Başka bir miyokard koruma yöntemi de Shurravay tarafından ilk kez 1959 yılında bildirilen,⁽³¹⁾ 2-4 °C'deki serum fizyolojik solüsyonunu perikard boşluğuna dökerek myokardiyal hipotermi sağlamaktır. Araştırma altında olan diğer kalp koruma teknikleri; iskemik ön koşullama, adenozin kullanımı, sodyum-hidrojen değişiminin inhibisyonu ve nitrik oksit kullanımıdır.

II – 2. Kalp Cerrahisinde Miyokard Hasarı

Açık kalp cerrahisi uygulamasında birçok faktörün etkisiyle bir miktar miyokard hasarı gelişmektedir,⁽³²⁻³⁴⁾ bu nedenle miyokardın korunması son derece büyük önem taşımaktadır. Kalp cerrahisinde bugüne kadar miyokardı korumak amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmış ve birçok miyokard koruma yöntemi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda uygulanan laboratuvar ve hemodinamik takip metodları farklı yöntemlerin arasındaki çok belirgin olmayan farkları göstermekte yetersiz kalabilmektedir.

Miyokard korunmasında sağlanan gelişmelere rağmen ideale henüz ulaşamamıştır. Miyokardiyal koruma tekniklerinin amacı dokuların oksijen ihtiyacı ile sunulan oksijen miktarını dengelemektir.⁽³⁵⁾ Miyokardın oksijen ihtiyacı, kalbin elektromekanik aktivitesinden, bazal metabolik hızından ve duvar geriliminden etkilenmektedir. Bu nedenle miyokardiyal korumanın temelini, genelde potasyum ile sağlanan elektromekanik arrest, hipotermi ile sağlanan bazal metabolik hızdaki azalma ve dekompresyon oluşturmaktadır.

İskemi sırasında miyokardiyal adenosin trifosfat (ATP) depolarındaki azalma, sarkolemmadaki enerji ile çalışan sodyum pompasını baskılar. Hücre içinde sodyum birikirken, potasyum kaybedilir ve hücre dışında potasyum artar. Sodyum / kalsiyum taşınmasına bağlı olarak hücre içi kalsiyum aşırı yükselir.

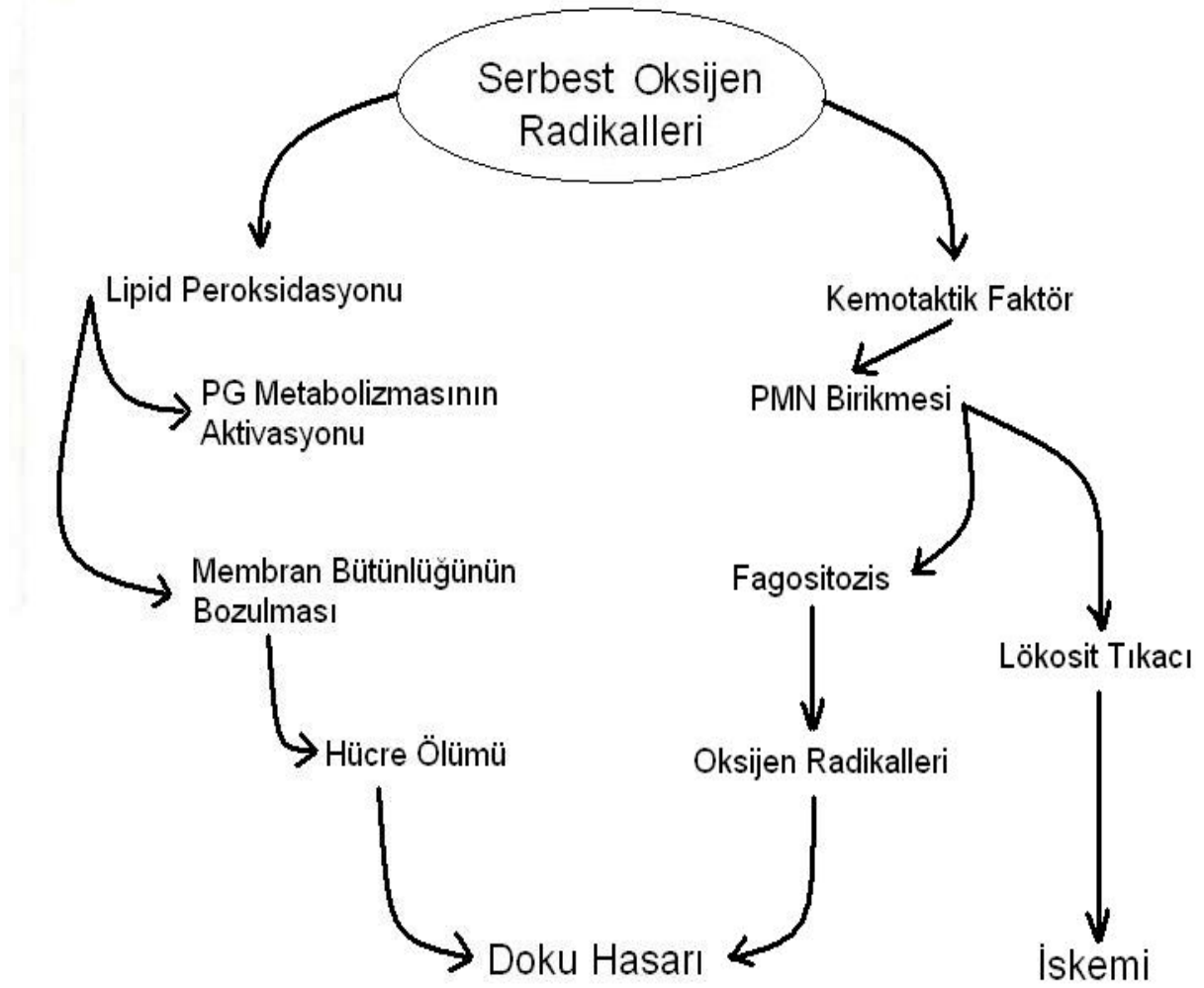
Zayıf ATP düzeyleri hücrelerden kalsiyum atılımını da düşürür. Sonuçta artan hücre içi kalsiyum, mitokondride ATP üretimini daha da düşürür. Hücre içi kalsiyum ATP kullanımını arttırır ve sarkolemmal fosfolipidleri aktive eder. Sonuçta fosfolipid ürünleri ortaya çıkarak hücre membranının bütünlüğünü bozarlar.

Miyokard iskemisi kalbin kasılma mekanizmasının işlevini bozar. Aynı zamanda ventrikülün diastolik basınç-hacim ilişkisini de etkiler. Ortaya çıkan sistolik ve diastolik yetmezlik, sonuçta ventriküldeki dolum basınçlarını arttırarak, pulmoner sahada göllenmeye neden olur.

Kısa iskemik ataklar miyositler tarafından tolere edilir, ama iskemik dokuların yeniden kanlanması nekrozun önlemesi açısından önemlidir. Ancak iskemik dokunun reperfüzyon sırasında hasar görmesi ilk kez Hearse ve arkadaşları ⁽³⁶⁾ tarafından 1973’de tanımlanmıştır. Gelişen doku hasarı (iskemi-reperfüzyon hasarı), iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkilidir ve hasarın oluşumunu açıklayan iki önemli hipotez vardır:

1) Kalsiyum yüklenmesi; 2) Serbest oksijen radikalleri (SOR). Şekil 2.1 de serbest oksijen radikallerinin etkileri gösterilmiştir.⁽³⁷⁾

Şekil 2.1 Serbest oksijen radikallerinin etkileri



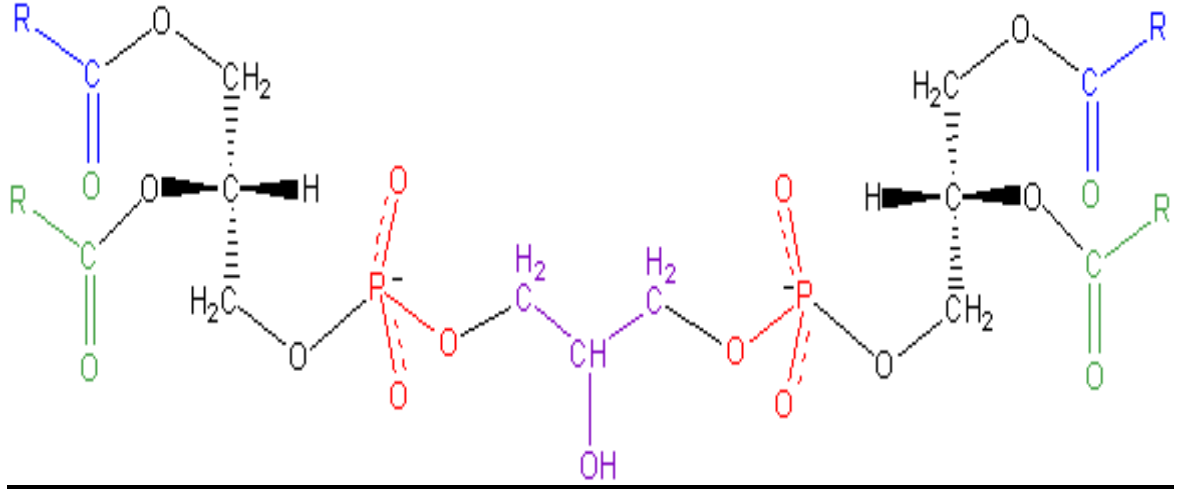
İskemi-reperfüzyon hasarı sonucu oluşan reperfüzyon aritmileri, miyokardiyal “stunning” ve hibernasyon, iskemik önkoşullama ve “no reflow” fenomeni deneysel olarak çalışılan konulardır.

II – 3. Kardiyolipin ve Antikardiyolipin Antikorlar

Hakkında Genel Bilgiler

Antijenik olan tek insan fosfogliseridi olan kardiyolipin (bisfosfatidil gliserol), kalp ve iskelet kaslarının metabolik aktif hücrelerinin iç mitokondriyal membranlarının önemli bileşeni olup total lipid oranının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır.⁽³⁸⁾ Ayrıca yalıtkan görevi görür ⁽³⁹⁾ ve elektron ulaşım zincirinde önemli olan bazı protein komplekslerin etkinliğini stabilize edip proteinleri birbirlerine yapıştırmaktadır. Kardiyolipin, dört yağ asit kuyruğundan oluştuğu için çift fosfolipiddir. (Şekil 2.2) Çoğu lipidler endoplazmik retikulumda yapılırken, kardiyolipin iç mitokondriyal membran matriksi tarafından yapılmaktadır.

Şekil 2.2 Kardiyolipin (bisfosfatidil gliserol)



Antikardiyolipin, hücrelerdeki kardiyolipine karşı gelişen antikordur. Antikardiyolipin antikorlarının patojenik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Anti-kardiyolipin antikorlarının varlığı ile ilişkili klinik komplikasyonlar "Anti-fosfolipid Sendromu" olarak bilinmektedir. Venöz ve arteriyel tromboz, trombositopeni, spontan abortus, ölü doğum ve premature doğumlar santral sinir sisteminin tutulumu (baş ağrısından serebral tromboza kadar), kemik nekrozunun erken belirtileri ve pulmoner hipertansiyon ile seyredebilir.

Kardiyolipin antikorları hastalarda venöz ve arteriyel tromboz gelişmesinde risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Miyokardiyal veya serebral enfarktüs geçiren hastalarda anti-kardiyolipin antikorlarının yüksek titrede olması, daha ileri vasküler komplikasyonlar için yüksek riski işaret etmesi yanında, klinik durum ve prognozun gözden geçirilmesinde de önemlidir.

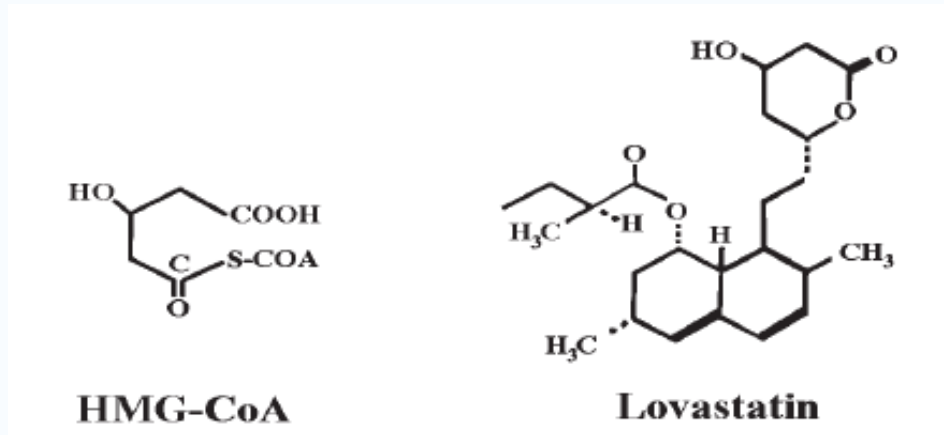
Koroner arter hastalarında antikardiyolipin antikorların varlığının miyokard hasarı için bir marker ve tekrarlayan kardiyovasküler tromboembolik olaylar için de bir risk faktörü olup bu antikorların varlığı ile miyokard enfarktüsü ve kardiyak ölüm oranının arttığı gösterilmiştir.⁽⁴⁰⁾ LDL kolesterol antikardiyolipinin trombojenik hedefini oluşturup, mikroemboli ve vasküler oklüzyona yol açmaktadır.⁽⁴¹⁾

II – 4. Statinler Hakkında Genel Bilgiler

1971'de Akiro Endo ve Masao Kuroda, bazı mikroorganizmaların 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktaz inhibitörlerini salgılayarak kendilerini başka organizmalara karşı savunabilecekleri hipotezini araştırmaya başlamışlardır.⁽⁴²⁾ Bu enzimin sentezlediği mevalonat, çoğu organizmanın hücre zarında veya hücre iskeletinde bulunan bileşiklerin

sentezinde kullanılan bir hammaddedir. Mevastatin (ML-263B) ilk bulunan bileşik olmuştur. 1976'da Merck & Co ilaç şirketi tarafından geliştirilen lovastatin (mevinolin, MK803) (şekil 2.3) ticari olarak pazarlanan ilk statin olmuştur.

Şekil 2.3 Statin ve Lovastatin'nin kimyasal yapısı



Statinler (HMG-KoA redüktaz inhibitörleri) lipid düşürücü bir ilaç grubu olup yüksek kan kolesterol düzeyini düşürmesinden dolayı kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır. Statinler üretimleri açısından iki gruba ayrılabilir:

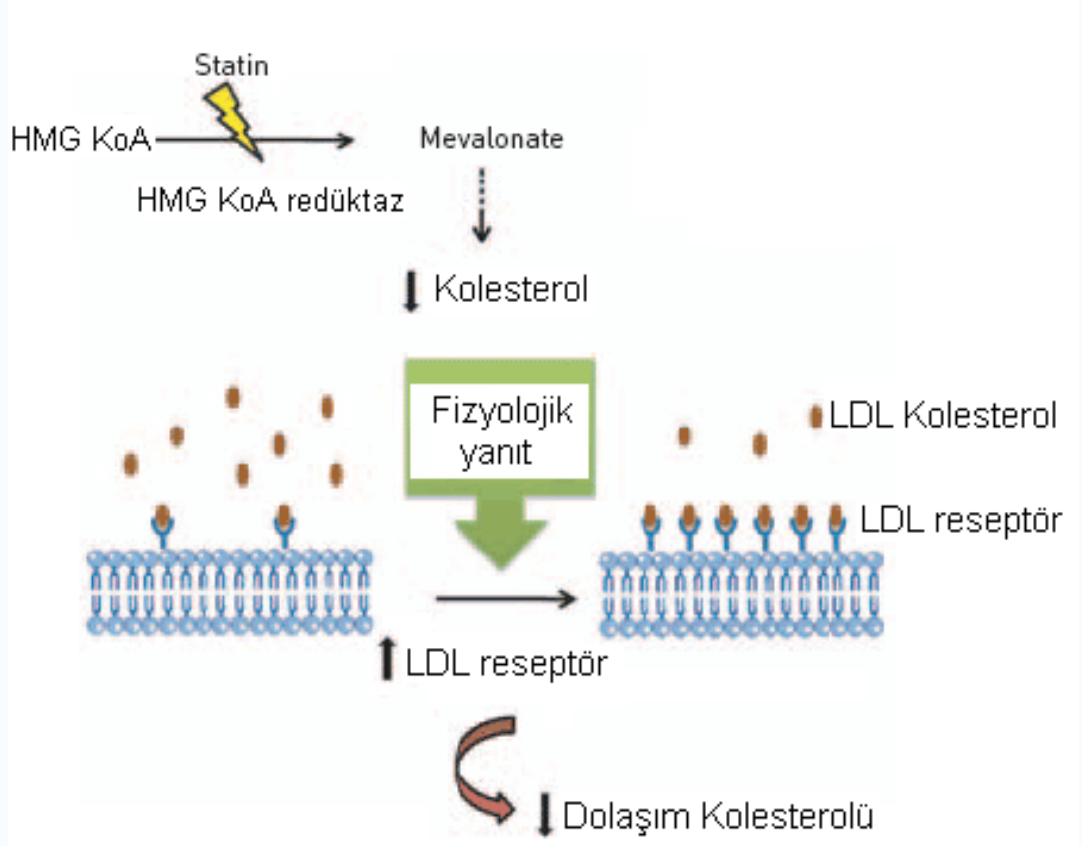
- Fermentasyon kaynaklı, doğal: lovastatin, simvastatin ve pravastatin.
- Sentetik: fluvastatin, atorvastatin, serivastatin ve rosuvastatin.

Statinler fiziko-kimyasal özelliklerine göre 3 gruba ayrılır:

- a. İleri derece hidrofilik: pravastatin
- b. Ara özellikli: fluvastatin
- c. Hidrofobik: lovastatin, simvastatin ve atorvastatin

Statinler, kolesterol biyosentez yolunda yer alan HMG-KoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. (Şekil 2.4) Statiner kolesterol biyosentezini engellemelerinin yanında hücre içi kolesterol düzeylerini azaltarak karaciğer hücrelerinde LDL reseptör sentezini de artırmaktadırlar, bu da plazmadan hücre içine LDL alınmasını hızlandırmaktadır. 1985’de Michael S. Brown ve Joseph L. Goldstein bu mekanizmayı çözerek Nobel Tıp Ödülü’nü kazanmışlardır.

Şekil 2.4 Statinlerin kolesterol düşürücü etkisi

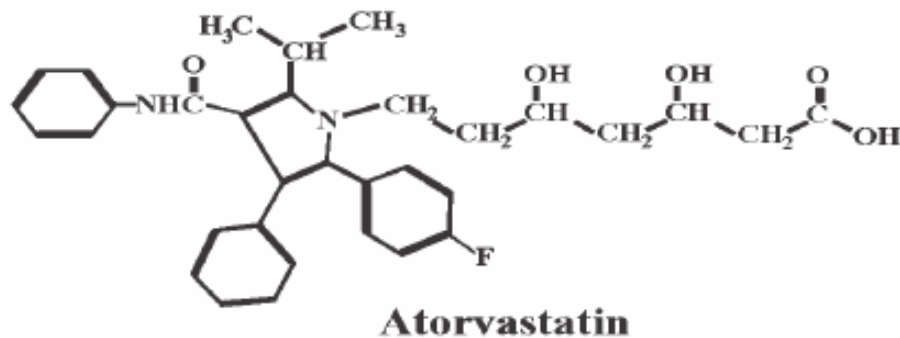


Bir ilacın asıl etkisi dışında farklı sistemler üzerine görülen diğer etkilerine pleiotropik etki adı verilir. Statinlerin lipid düşürücü etkisine bağlı olmayan pleiotropik etkileri saptanmıştır. Pleiotropik etkiler toksisiteye yol açan istenmeyen sonuçlara neden olabilir, ya da nötr veya statinlerde olduğu gibi yararlı olabilir. Statinlerin çalışmalarda kanıtlanan yararlı pleiotropik etkileri;

endotel disfoksiyonunu iyileştirmesi, nitrik oksit biyoyararlanımını artırması, antioksidan özellikleri, inflamatuvar yanıt inhibisyonu ve aterosklerotik plak stabilizasyonudur.

Atorvastatin moleküllerinde (şekil 2.5) HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoik asit zinciri HMG KoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde asetil koenzim A'dan mevalonik asit sentezi gerçekteşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması, karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi karaciğer hücrelerine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur.

şekil 2.5 Atorvastatin'nin kimyasal yapısı



Dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir. Bu yapısal farklılıklar, HMG-KoA 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.

Atorvastatin absorpsiyonu gün içinde alınma zamanına göre fark gösterir,⁽⁴³⁾ ancak yarılanma ömrünün uzun olmasından dolayı (yaklaşık 14 saat) sabah veya akşam uygulanması lipid düşürücü etkisini değiştirmez. Atorvastatin direkt absorbe edilir, en yüksek plazma konsantrasyonuna dört saat içinde ulaşır.⁽⁴⁴⁾

İleri derecede ilk geçiş eliminasyonu atorvastatinin sistemik biyoyararlanımını düşürür,⁽⁴⁵⁾ ancak hedef organ karaciğer olduğu için ilk geçişte alınması etki açısından daha önemlidir. Atorvastatin yiyeceklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı azalır.⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

Atorvastatinin lipid düşürücü etkisi dışında, kardiyovasküler cerrahide yararlı olabilecek pleiotropik etkileri şu şekilde özetlenebilir:

1. Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve nükleer faktör kappa-B (NF-KB)'nin aktivasyonlarını inhibe etmesi ve monosit infiltrasyonunu engellemesi (Anti-inflamatuvar etki).

2. LDL oksidasyonunu ve makrofajlar tarafından alınımını inhibe etmesi (Antioksidan etki).⁽⁴⁹⁾
3. Hücre içi sterol sentezini inhibe ederek düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonunu inhibe etmesi.⁽⁴⁹⁾
4. Plağın kollajen sentezini ve endotel içine kolesterol girişini inhibe ederek plağın stabil hale gelmesini sağlaması.⁽⁴⁹⁾
5. Aterosklerotik damarlarda olan vazokonstriktör yanıtı azaltması ve kan akımını arttırması.^(50,51)
6. Mekanizması tam belli olmayan ancak çalışmalarda saptanmış olan antiaritmik etkisi.

Yan etkiler

Statinler yan etki açısından genellikle iyi tolere edilebilen ilaçlardır. Kardiyak cerrahi açısından önemli sayılan yan etkiler şunlardır:

a) Miyopati ve rabdomiyoliz statinlerin en önemli yan etkisidir. Kreatin kinaz (CK) yükselmesi statine bağlı miyopatinin en iyi göstergesidir. Bu yan etki yaşlı, kompleks medikal sorunları olan ve fazla miktarda ilaç kullanan hastalarda daha fazla görülmektedir. Miyopati saptandığında statin tedavisi hemen kesilmelidir. Miyopatinin gözden kaçması ve tedavinin kesilmemesi durumunda rabdomiyoliz, miyoglobini ve akut tubuler nekroza neden olabilir.

Fibratlar, niasin, siklosporin, makrolid grubu antibiyotikler ve antifungal ilaçlar ile statin uygulanması durumunda miyopati gelişme riski artmaktadır.⁽⁵²⁾

b) Hepatik transaminazlarda artış vakaların % 0,5-2,0 'sinde görülmektedir ve doza bağımlıdır, ancak dozun azaltılması veya aynı dozun devamı ile transaminaz düzeyleri normale dönebilir. Artışın normal düzeylerin üç katı ve üzerinde devam etmesi halinde tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Statin kullanımıyla ciddi karaciğer patolojisi görülebilir.⁽⁵³⁾

c) Nonspesifik kas veya eklem ağrısı, mide bulantısı, karın ağrısı ve kabızlık gibi yan etkiler rapor edilmiştir. Bu tür yan etkiler hastalar tarafından tolere edilmektedir, ancak ciddi rahatsızlık ilaç kesme nedeni olabilir.

III – HASTALAR VE YÖNTEM

III – 1. Hastalar

Ankara 1 No.lu Merkezi Etik Kurul onayı alındıktan sonra prospektif randomize çift-kör olarak tasarlanan çalışmamız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü'nde koroner bypass cerrahisi endikasyonu ile yatırılıp operasyonu planlanan hastalarda uygulandı.

Aşağıdaki kriterlere uygun olan 30 hastadan 15'er kişilik 2 grup oluşturuldu:

- 18 ile 65 yaş arasında olan hastalar ,
- Koroner bypass cerrahisinin kardiyopulmoner bypass desteği ile uygulanması,
- Preoperatif enfeksiyon bulunmaması,
- İleri derecede karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olmaması,
- Serebrovasküler olay hikayesi ve dokümente edilmiş karotis arter hastalığı bulunmaması,
- Antifosfolipid sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus, romatoid artrit ve Behçet hastalığı gibi otoimmün hastalık tanısı olmaması,
- Hastanın çalışmaya katılma konusunda bilgilendirilmiş ve gönüllü onam formunun imzalanmış olması.

Grup A, ameliyattan önceki bir hafta süresince atorvastatin (40 mg/gün) kullanan hastalardan, Grup B ise atorvastatin tedavisi kullanmayan hastalardan oluşmaktadır. Grup A kriterlerine uygun olmayan hastalar grup B hastası olarak kaydedildi. Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy gibi özellikleri ve preoperatif ve postoperatif dönemde kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı. Preoperatif dönemde ve postoperatif 5. günde serum LDL kolesterol değerleri ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kapak fonksiyonları ve duvar hareket değerleri kaydedildi.

III – 2. Anestezi

Kliniğimizin rutinine uygun olarak ameliyattan yaklaşık bir saat önce hastalara direkt kan basıncı monitörizasyonu için arteriyel kanül, santral venöz basınç takibi ve kan örnekleri alınması için santral juguler ven kateteri takıldı. İndüksiyon öncesi 3 mL/kg/st'den iv Ringer Laktat (RL) veya %0,9 serum fizyolojik (SF) infüzyonuna başlandı, 1 dk süre ile 1 µcg/kg'dan remifentanil infüzyonu başlanıp indüksiyon ile beraber 0,2 µcg/kg/dk'ya inildi. Hastalara %100 O₂ solutularak 2 dakika preoksijenizasyon yapıldıktan sonra sempatik aktivasyon ve entubasyon yanıtını azaltmak amacıyla 1 mg/kg %1'lik Lidokain iv uygulandı, daha sonra anestezi indüksiyonu için etomidat 0.3mg/kg iv bir dakika içinde verildi. Kirpik refleksinin kaybolması ardından kas gevşetici

olarak pankuronyum (0,1 mg/kg) verildi, yeterli kas gevşekliği sağlandıktan sonra endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Ardından propofol-remifentanil infüzyonu başlanarak anestezi idame protokolü uygulandı. Hastaların vücut ısısı nazofaringeal prob ile takip edildi.

III – 3. Cerrahi Yöntem

Uygun saha temizliği ve örtünmeyi takiben cilt ve cilt altı insizyonlar yapıldı ve medyan sternotomiyi takiben perikard açıldı, kullanılacak damar greftlerinin hazırlanmasını takiben standart aorto-atrial kanülasyon ile KPB sağlandı, tüm hastalar 32 °C'ye kadar soğutuldu. Pompaya girildikten sonra aortik kros-klemp ve kardiyopleji uygulamasının ardından kalp arrest altında iken gerekli koroner arterlere bypass greftleme yapıldı. Distal anastomozları takiben kros-klemp kaldırıldı ve kalp spontan çalışamayan hastalar defibrile edilerek çalıştırıldı. Gereken hastalara Side-klemp konulduktan sonra proksimal anastomozlar yapıldı ve koroner revaskülarizasyonu tamamlanan ve uygun kan basıncı ve kalp ritmi gözlenen hastalar kardiyopulmoner bypass tan çıkarıldı. Dekanülasyon ve kanama kontrolünü takiben usulüne uygun olarak kapatıldı.

III – 4. Postoperatif Takip

Postoperatif yoğun bakım ünitesine alınan hastaların ilk 6 saatte kan basınçları, kalp ritimleri, drenaj miktarları ve laboratuvar parametreleri uygun olan hastalar ekstübe edildi. Ekstübe edilen hastalar en az 1 gece yoğun bakım takibinin ardından servise çıkarıldı. Rutin takipte fizik muayene, arteriyel kan gazları, akciğer grafiği ve laboratuvar tetkikleri kullanıldı.

III – 5. Laboratuvar Yöntemleri

Rutin olarak bakılan biyokimyasal tetkikler ve ekokardiyografi dışında çalışma amacıyla da preoperatif, pompa çıkışı ve postoperatif 24. saat, 72. saat ve 5. gün olmak üzere antikardiyolipin IgG ve IgM düzeylerine bakıldı. Çalışmanın randomize çift kör olarak tasarlanmasından dolayı, katılan hastalar ve kan parametrelerini değerlendiren laboratuvar personelleri statin kullanım durumundan haberdar edilmediler. Kan testlerinde çalışma metodu Enzim Immun Assay (ELISA) yöntemidir. Kullanılan kitler: Cardiolipin IgM ve IgG ELISA KIT, Kit Lot 09 40/6 04/1, Generic Assays Gmbh, D-15827 Dahlewitz/Germany.

Operasyon süresince ve postoperatif dönemde hastaların sıvı takibi, verilen tedavi, kan ve kan ürünleri ve kanama miktarı kaydedildi.

III – 6. İstatistik

İstatistiksel değerlendirme SPSS 12,0 bilgisayar programında aşağıda sıralanan testler kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz verileri [ortalama $\pm$ standart sapma, n] olarak sunuldu. Yapılan tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülebilen parametrelere Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlendi. Normal dağılım gösterenler için gruplar arasında fark olup olmadığını kıyaslamada bağımsız gruplarda Student t testi kullanıldı.

Paired t testi EF, LDL, IgG, IgM verilerinin grup içi preoperatif ölçüm değerleri ile karşılaştırılmasında kullanıldı.

Cinsiyet verisinin değerlendirmesi Chi-square testi ile yapıldı.

IV – Bulgular

Bu çalışmada operasyon geçirecek toplam 30 hasta yer aldı. Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları arasındaki demografik özellikler açısından istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 4.1).

Gruplar arasında operasyon, pompa ve kros klemp süreleri, drenaj miktarı karşılaştırıldığında belirgin bir farkın olmadığı, her iki grupta operasyon, pompa ve kros klemp sürelerinin ve drenaj miktarı ortalamasının benzer olduğu saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Gruplardaki olguların demografik özellikleri [Ort±SS (Min-Maks), n]

	Gr up A (n=15)	Gru p B (n=15)	p
Yaş (yıl)	57,80±6,5 7 (42-65)	57,80±5,43 (48-65)	1,000
Boy (cm)	167,00±8, 04 (156-180)	167,07±8,8 0 (153-182)	0,983
Ağırlık (kg)	75,73±9,7 6 (55-90)	78,87±12,1 3 (60-100)	0,442
BSA	1,85±0,16 (1,56-2,07)	1,88±0,18 (1,57-2,18)	0,611
Cinsiyet (E/K)	9/6	8/7	0,71

Tablo 4.2. Operasyon, pompa, kros klemp süreleri ve drenaj miktarı ile ilgili parametreler [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup A (n=15)	Grup B (n=15)	p
Opearsyon süresi (saat)	2,47±0,83 (1-4)	2,27±1,10 (1-4)	0,579
Pompa süresi (dk)	73,00±21,44 (46-110)	64,60±28,15 (31-110)	0,366
Kros klemp süresi (dk)	43,46±17,60 (23-80)	41,93±21,16 (18-76)	0,831
Drenaj miktarı (mL)	806,67±149,8 4 (500-1100)	806,67±217,0 1 (450-1200)	1,000

LDL ölçümü ortalamaları Tablo 4.3' de verildi. LDL ölçümleri karşılaştırıldığında gruplararası veriler benzer olarak bulundu. Grup A'da preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında postoperatif ölçüm değeri belirgin düşük tespit edildi ($p=0,013$).

Tablo 4.3. Grupların LDL verilerinin karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS, (min-maks)]

	Grup A (n=15)	Grup B (n=15)	p
Preoperatif	129,07 $\pm$ 33,75 (80-195)	128,73 $\pm$ 34,30 (76-178)	0,979
Postoperatif	108,27 $\pm$ 18,81+ (84-144)	124,00 $\pm$ 24,72 (74-160)	0,060

+ $p<0,05$: Preoperatif ölçümü ile karşılaştırıldığında

EF ölçümü ortalamaları Tablo 4.4’ de verildi. EF ölçüm ortalamalarının, Grup B’de Grup A’ya göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.4). Her iki grupta da preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında diğer ölçüm değerleri belirgin düşük tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.4. Grupların EF verilerinin karşılaştırılması [Ort $\pm$ SS, (min-maks)]

	Grup A (n=15)	Grup B (n=15)	p
Preoperatif	58,67 $\pm$ 5,96 (47-69)	53,40 $\pm$ 6,76* (40-63)	0,032
Postoperatif	56,60 $\pm$ 6,10 + (45-65)	49,87 $\pm$ 9,33*, + (32-64)	0,027

* $p<0,05$: Grup A ile karşılaştırıldığında

+ $p<0,05$: Preoperatif ölçüm ile karşılaştırıldığında

IgG ölçümü ortalamaları Tablo 4.5' de verildi. IgG ölçüm ortalamalarının, preoperatif ve pompa dönemi ölçüm zamanlarında Grup A'da Grup B'ye göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.5). Grup A'da preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında diğer ölçüm değerleri belirgin yüksek tespit edildi. Grup B'de preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında postoperatif 5. gün ölçüm değeri hariç diğer ölçüm zamanlarında belirgin yüksek tespit edildi ($p<0,05$).

IgM ölçümü ortalamaları Tablo 4.6' da verildi. IgM ölçüm ortalamalarının, preoperatif ve pompa dönemi ölçüm zamanlarında Grup A'de Grup B'ya göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Grup A'da preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında diğer ölçüm değerleri belirgin yüksek tespit edildi. Grup B'de preoperatif ölçüm değeri ile karşılaştırıldığında postoperatif 5. gün ölçüm değeri hariç diğer ölçüm zamanlarında belirgin yüksek tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 4.5. Grupların Ig G ölçümü verileri [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup A (n=15)	Grup B (n=15)	p
Preoperatif	0,037±0,012 (0,01-0,05)	0,050±0,012* (0,03-0,07)	0,004
Pompa	0,054±0,009 + (0,04-0,07)	0,119±0,117*, + (0,05-0,53)	0,039
Postoperatif 24. saat	0,073±0,014 + (0,05-0,10)	0,098±0,083+ (0,05-0,40)	0,253
Postoperatif 72. saat	0,062±0,014 + (0,04-0,09)	0,077±0,048+ (0,04-0,24)	0,259
Postoperatif 5. gün	0,047±0,012 + (0,02-0,07)	0,062±0,049 (0,03-0,23)	0,270

*p<0,05: Grup A ile karşılaştırıldığında

+p<0,05: Preoperatif ölçüm ile karşılaştırıldığında

Tablo 4.6. Grupların Ig M ölçümü verileri [Ort±SS (Min-Maks)]

	Grup A (n=15)	Grup B (n=15)	p
Preoperatif	0,038±0,010 (0,02-0,06)	0,052±0,015* (0,03-0,08)	0,004
Pompa	0,053±0,011 + (0,04-0,08)	0,143±0,140*, + (0,06-0,64)	0,026
Postoperatif 24. saat	0,074±0,010 + (0,05-0,09)	0,103±0,068+ (0,06-0,34)	0,109
Postoperatif 72. saat	0,064±0,010 + (0,05-0,09)	0,074±0,031+ (0,05-0,17)	0,205
Postoperatif 5. gün	0,050±0,008 + (0,04-0,06)	0,055±0,017 (0,03-0,09)	0,230

*p<0,05: Grup A ile karşılaştırıldığında

+p<0,05: Preoperatif ölçüm ile karşılaştırıldığında

V – Tartışma

Cerrahi tekniklerin, hemodinamik izleme yöntemleri ve postoperatif bakımda kaydedilen gelişmelere rağmen kalp cerrahisi önemli morbidite ve mortalite oranı taşımaktadır. Öteki yandan, postoperatif komplikasyon gelişmesi tıbbi maliyet yükünü anlamlı şekilde arttırmaktadır. Kalp cerrahisinde yapılan çalışmaların amacı peri- ve postoperatif kardiyovasküler olayların önlemesi ve cerrahinin riskinin düşük düzeyde kalmasını sağlamaktır.

Açık kalp cerrahisi sırasında miyokard koruma yöntemlerini araştırmak ve geliştirmek amacıyla yayınlanan çalışmalarda preoperatif ve perioperatif yöntemler yer almaktadır. Amaç cerrahi sırasında kalbin üzerinde çalışırken mümkün olduğu kadar hasarı azaltmak ve uygun şekilde kardiyak patolojiyi ortadan kaldırmaktır.

Kalp cerrahisi sonrası gelişen kardiyak yaralanmanın önemli nedenleri şunlarla özetlenebilir:

- KPB'nin etkileri
- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Manüplasyonlara bağlı direk travma
- Koroner lezyonlar
- Preload-afterload uyumsuzluk

KPB'nın zararlı etkileri peri- ve postoperatif kardiyak disfonksiyonun başta gelen sebeplerinden birisidir. Kanın non-endotel yüzeylerle teması vücuttaki bütün dokularını etkileyen güçlü bir savunma reaksiyonuna neden olmaktadır. KPB nedeniyle gelişen kan yaralanması benzersiz ve homeostazi bozan diğer etkenlerin ürettiği yanıtlardan farklıdır. Bu akut savunma reaksiyonunda yer alan kan elemanları: kontak ve kompleman plazma protein sistemleri, nötrofiller, monositler, endotel hücreler ve daha az düzeyde trombositler. Lenfositler KPB etkisi ile değişebilir ancak akut yanıtta yer almamaktadır.⁽⁵⁴⁾

Postoperatif kardiyak fonksiyonunu etkileyen diğer neden iskemi-reperfüzyon hasarı, bu hasarın oluşumunda iki önemli etken görülebilir; kalsiyum yüklenmesi ve SOR. İskemi-reperfüzyon hasarın dört potansiyel türü⁽⁵⁵⁾ görülmektedir:

- 1- Öldürücü: reperfüzyona sekonder hücre ölümü
- 2- Vasküler: ilerleyen zarar no-reflow bölgesinin genişlemesine neden olur ve koroner akış rezervini bozabilir
- 3- Reperfüzyon aritmileri: başlıca ventriküler aritmiler
- 4- Stunned miyokard: post-iskemik ventriküler disfonksiyonu

Laboratuvar ve hemodinamik takip metodlarının sonuçlarını yorumlayarak koruma yöntemlerin değerlendirilmesi yapıp, farklı yöntemler arasında karşılaştırma yaparak ideal yöntem araştırılabilir. Çalışmaların amacında operasyonun giriş koşullarını optimal düzeye arttırmak ve miyokard koruma yöntemlerini geliştirmekle kalp cerrahisinin risklerini azaltmaktır. Postoperatif gelişebilecek komplikasyonların azaltmasında hastalarda kullanılan preoperatif ilaç tedavisi önemli rol almaktadır. Örneğin preoperatif Beta-bloker kullanımı perioperatif ve postoperatif aritmilerin riskini azaltmaktadır.⁽⁵⁶⁾

Son yıllarda statinlerin kalp cerrahisinde koruyucu rolü ile ilgili birçok çalışma yayınlandı. Kalp cerrahisinde, statin kullanan hastaların postoperatif sonuçları daha iyi ve komplikasyonsuz olduğu tespit edildi.⁽⁵⁷⁾ Yanı sıra preoperatif statin kullanımı, peri- ve postoperatif sistemik inflamatuvar ve miyokard hasarını belirleyen biyokimyasal parametreleri düşürmektedir.⁽⁵⁸⁾

Anti-kardiyolipin dolaylı bir katı faz enzim immün-tahlilidir (ELISA), bu tahlil insan serumunda kardiyolipine karşı olan IgG ve IgM sınıfı antikorları kantitatif ölçümü amacıyla kullanılmaktadır.⁽⁵⁹⁾ Kardiyak cerrahi ile ilgili oksidatif hasar ve gelişen LDL oksidasyonu, antikardiyolipin oluşumuna neden olan faktördür. ⁽⁶⁰⁾ Bu çalışmada, pre- ve postoperatif antikardiyolipin IgG ve IgM kan düzeyleri ekstrakorporeal dolaşıma bağlı olan LDL oksidasyonu göstergesi olarak gözlemlendi.

Statin (Atorvastatin 40 mg / gün) kullanmayan hastaların preoperatif ve postoperatif LDL kolestrol değerleri arasında anlamlı fark görülmedi. Öteki yandan, statin kullananların postoperatif LDL kolestrol değerleri preoperatif değerlere göre anlamlı şekilde düşüş gösterdi. Bu grup hastaların preoperatif ve KPB pompa sonrası antikardiyolipin antikor düzeyleri statin kullanmayan hastaların düzeylerine göre anlamlı olarak düşük görüldü. Ancak postoperatif 24. saat ve sonrası kan örneklerinin değerleri her iki grup arasında anlamlı fark göstermedi.

Her iki hasta grubunun postoperatif komplikasyon oranları, yoğun bakım ve hastane yatış sürelerinde anlamlı fark görülmedi. Yapılan 5. gün ekokardiyografi'de hesaplanan EF değerleri preoperatif değerlere göre düşüş saptandı ancak diğer ekokardiyografik bulgularda anlamlı fark saptanmadı.

Antikardiyolipin antikorlar LDL oksidasyonu ve ona bağlı olan oksidatif hasar göstergesi olarak, preoperatif dönemde statin kullanan hastalarda operasyon öncesi ve erken postoperatif cerrahi dönemde (KPB pompa çıkışından sonraki ilk 24 saat) anlamlı şekilde düşük görülmesi preoperatif statinlerin uygulanma protokolünü desteklemektedir.

VI - Sonuç

Bu çalışmanın verilerine dayanarak, kalp cerrahisinde atorvastatin preoperatif dönemde 40 mg / gün dozu ile uygulandığında şu sonuçlar elde edildi:

- Statin kullanan hastaların postoperatif LDL kolesterol düzeyleri preoperatif değerlerine göre anlamlı şekilde düşüş gösterirken, statin kullanmayan hastalarda anlamlı bir düşüş görülmedi.
- KPB pompa dönemindeki oksidatif hasar göstergesi olan antikardiyolipin antikorların düzeyleri statin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşüş gösterdi.
- Çalışmaya katılan hastalarda postoperatif EF değerlerinde düşüş görüldü ancak erken postoperatif dönemde önemli komplikasyonlar görülmedi.

Bu çalışma verileri ışığında, KPB pompa hasarını azaltmak amacıyla preoperatif dönemde atorvastatin tedavisinin rolü saptanmıştır.

VII – Kaynaklar

1. Horbett TA: Principles underlying the role of adsorbed plasma proteins in blood interactions with foreign materials. *Cardiovasc Pathol* 1993; 2:137S.
2. Edmunds LH Jr: Blood activation in mechanical circulatory assist devices. *J Congestive Heart Failure Circ* 2000; 1(Suppl):141.
3. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ: Inflammatory response after coronary revascularization with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198.
4. Menasché PH: The systemic factor: The comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:S2260.
5. Lawrence H. Cohn. *Cardiac Surgery in The Adult 1 - History of Cardiac Surgery, Myocardial Protection*, 2008: 14.
6. Arnout J. The pathogenesis of the anti phospholipid syndrome: a hypothesis based on parallelisms with heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemostat* 1996; 75: 536-41.

7. Hunninghake D.B. HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr.Opin.Lipidol.* 1992; 3: 22-8.
8. Blumenthal RS. Statins: Effective antiatherosclerotic therapy. *Am.Heart.J.* 2000; 139: 577-83.
9. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamics and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol.Ther.* 1999; 84: 413-28.
10. Leslie L. Clark, John S. Ikonomidis, Fred A. Crawford, Arthur Crumbley, John M. Kratz, et al. Preoperative statin treatment is associated with reduced postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: An 8-year retrospective cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:679-685.
11. Dotani MI, Elnicki DM, Jain AC, Gibson CM. Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcomes after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2000;86:1128-30.
12. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation.* 2003;107:1848-51.
13. Salam AM. Expanding indications of statins; implications of the Heart Protection Study. *Expert Opin Investig Drugs.* 2003;12:509-13.

14. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-8.
15. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet.* 2002;360:7-22.
16. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, et al. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:2132-40.
17. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:730-40.
18. Ali Murat IRAT, Aslı CEYLAN IŞIK. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *J.Fac.Pharm.* 2006; 35(3) 197-209.
19. Baetta R, Donetti E, Comparato C, Calore M, Rossi A, Teruzzi C. In vitro and in vivo apoptosis by atorvastatin in stimulated smooth muscle cells. *Pharmacol.Res.* 1997; 36: 115-21.
20. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(suppl III):III39-43.

21. Hörkkö S, Miller E, Dudl E, Reaven P, Curtiss LK, Zvaifler NJ et al. Antiphospholipid antibodies are directed against epitopes of oxidized phospholipids. Recognition of cardiolipin by monoclonal antibodies to epitopes of oxidized low-density lipoprotein. *J Clin Invest* 1996;**3**:815–25.
22. Atsumi T, Khamashta MA, Andujar C, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) level and its association with impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol* 1998;**25**:69–73.
23. Y S Haviv. Association of anticardiolipin antibodies with vascular injury: possible mechanisms. *Postgrad Med J* 2000;**76**:625–628.
24. Triplett DA. Lupus antocoagulant. In: Peter JP, Shoenfeld Y, eds. *Autoantibodies*. New York: McGraw-Hill 1996: 474-7.
25. Lawrence H. Cohn. *Cardiac Surgery in The Adult 1 - History of Cardiac Surgery, The Development of Cardiopulmonary Bypass*, 2008: 8.
26. Gibbon JH Jr.: Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of the pulmonary artery. *Arch Surg* 1937; **34**:1105.
27. Johnson SL: *The History of Cardiac Surgery, 1896–1955*. Baltimore, Johns Hopkins Press, 1970; p 145-148.
28. Edwards WS, Edwards PD: *Alexis Carrel: Visionary Surgeon*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1974; p 92.

29. Letter from Jay McLean to Charles H. Best on November 14, 1940; quoted from Best CH: Preparation of heparin and its use in the first clinical case. *Circulation* 1959; 19:79.
30. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:604.
31. Shahian DM: Concepts and techniques of myocardial protection for adult open heart surgery. *Surgical Clinics of North America*. 1985; 65 (2): 323-345.
32. Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79 (Suppl): 13-12.
33. Edwards FH, Clark RE, Schwartz M. Coronary artery bypass grafting: The Society of Thoracic Surgeons national database experience. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 12-19.
34. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter validation of a risk index for mortality, intensive care unit stay, and overall hospital length of stay after cardiac surgery. *Circulation* 1995; 91: 677-684.
35. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 819- 23.

- 36.Hearse D.J., Humphrey S.M., Chain E.B. Abrupt reoxyge-nation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1973; 5 (4);395-407.
- 37.Cooper J.D. Gibbon's Surgery of the chest. (W.B. Saunders Comp. Philadelphia, USA). P:1954, 1990.
- 38.Krebs, Hauser and Carafoli. Asymmetric distribution of phospholipids in the inner membrane of beef heart mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, Vol. 254, No. 12, June 25, pp. 5308-5316, 1979.
- 39.Zhang, Mileykovskaya and dowhan. Gluing the respiratory chain together: cardiolipin is required for supercomplex formation in the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem* 2002 Nov. 15; 277 (46):43553-43556.
- 40.Vaarala O, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Puurunen M, Aho K et al. Anticardiolipin antibodies and risk of myocardial infarction in a prospective cohort of middle-aged men. *Circulation* 1995; 91 :23–7.
- 41.Koike T. Autoantibodies and thrombosis. *Hokkaido Journal of Medical Science* 1997;**72**:485–90.

42. Endo, A., The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*, 33, 1992, 1569-1582.
43. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol*. 36:604–609, 1996.
44. Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol*. 32 630–638, 1992.
45. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet*. 42 1141–1160, 2003.
46. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 35: 990–994, 1995.
47. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens*. 6 375S–382S, 1993.

48. Pan HY, DeVault AR, Brescia D. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 31 291–294, 1993.
49. Koh KK, Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47:648-57.
50. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: AN update of its pharmacological properties and use in dislipidemia. *Drugs* 2001;61:1835-81.
51. Liao JK. Beyond lipid lowering the rol of statins in cardiovascular protection. *Int Cardiol* 2002;86:5-18.
52. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3- hydroxy- 3-methyglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther.* 80: 1-34, 1998.
53. Nakad A, Bataille L, Hamoir V, Sempoux C, Horsmans Y. Atorvastatin-induced acute hepatitis with absence of cross toxicity with simvastatin *Lancet.* 353: 1763- 1764, 1999.

54. Roth J, Golub S, Cuckingnan R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 31:350.
55. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:537.
56. Wiesbauer F, Achlager O, Domanovits H, Wildner B, Maurer G, Muellner M, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2007 Jan;104(1):27-41.
57. A. Kulik, M. A. Brookhart, R. Levin, M. Ruel, D. H. Solomon, and N. K. Choudhry. Impact of Statin Use on Outcomes After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*, 2008 Oct; 118(18): 1785 – 1792.
58. J. M. Martinez-Comendador, J. R. Alvarez, I. Mosquera, J. Sierra, B. Adrio, J. G. Carro, A. Fernandez, and J. Bengochea. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2009 Dec; 36(6): 998 – 1005.

59. Klemp P, Cooper RC, Strauss FJ, Jordaan ER, Przybojewski JZ, Nel N. Anti-cardiolipin antibodies in ischaemic heart disease. Clin Exp Immunol 1988;74:254-7.
60. Alaupovic P, Fesmire JD, Hunnighake D, et al. The effect of aggressive and moderate lowering of LDL-cholesterol and low dose anticoagulation on plasma lipids, apolipoproteins and lipoprotein families in post coronary artery bypass graft trial. Atherosclerosis. 1999;146: 369-79.