

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA (TIP) ANABİLİM DALI

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI ATORVASTATİN
TEDAVİSİNİN NİTRİK OKSİT, İNTERLÖKİN- 6 VE OKSİDAN-
ANTİOKSİDAN SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ**

DOKTORA TEZİ

MUSTAFA KEMAL BAŞARALI

Danışman

Prof. Dr. SADIK BÜYÜKBAŞ

KONYA – 2007

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. LİTERATÜR BİLGİ.....	3
2.1. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ	3
2.1.1. St Segment Yükselmeli Myokard Enfarktüsü.....	3
2.1.2. Akut Miyokard İnfarktüsü Tanı Kriterleri.....	4
2.1.3. Akut Miyokard İnfarktüsü Fizyopatolojisi	4
2.2. ATEROSKLEROZ	6
2.2.1. Aterosklerozun Histopatolojisi.....	6
2.2.2. KORONER ATEROSKLEROZ VE İSKEMİK KALP HASTALIKLARINDA RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.2.2.1. LİPİT VE LİPOPROTEİNLER.....	9
2.2.2.2. İNFLAMASYON VE İNTERLÖKİN-6.....	11
2.3. ENDOTEL, NİTRİK OKSİT VE ATEROSKLEROZ.....	13
2.3.1. Endotel ve Fonksiyonu.....	13
2.3.2. Endotel ve Nitrik Oksit.....	14
2.3.3. Nitrik Oksitin Fonksiyonlar	17
2.3.4. Nitrik Oksit Biyoyararlanım ve Oksidatif Stres.....	18
2.3.5. Endotel Disfonksiyonu, No ve Ateroskleroz.....	19
2.3.6. Nitrik Oksitin Klinik Kullanım	19
2.4. STATİNLERLE LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ VE PLAK STABİLİZASYONU.....	21
2.4.1. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....	21
2.5. Serbest Radikaller, Peroksidasyon ve Antioksidanlar.....	25
2.5.1. Serbest Oksijen Radikallerin Kimyas	25
2.5.2. Serbest Oksijen Radikalleri- Peroksidasyon Ve Hücrel Hasar.....	26
2.5.3. Serbest Radikal Kaynaklar	27
2.5.4. Antioksidanlar ve Peroksidasyon.....	29
2.5.4.1. Antioksidanlar ve Sod.....	29
2.5.4.2. Peroksidasyon ve Mda.....	31

2.6. SERBEST RADİKALLER, ATEROSKLEROZ VE İSKEMİ.....	32
3.MATERYAL VE METOD.....	37
3.1. Materyal.....	37
3.1.1. Vakaların Oluşturulması ve Gruplama.....	37
3.1.2. Analiz örneklerinin alınması ve saklanması.....	37
3.1.3. Kullanılan cihazlar.....	37
3.1.4. Kullanılan reaktif ve çözeltiler.....	38
3.1.4.1. Hemoglobin Drabkin's Metodu reaktifleri.....	38
3.1.4.2. MDA reaktifleri.....	38
3.1.4.3. SOD reaktifleri.....	38
3.2. Metot.....	39
3.2.1. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması ve analizler ile ilgili hususlar.....	39
3.2.2. Hemoglobin ölçümü.....	39
3.2.3. MDA ölçümü.....	39
3.2.4. SOD ölçümü.....	40
3.2.5. NO ölçümü.....	40
3.2.6. IL- 6 ölçümü.....	41
3.3. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
6. ÖZET.....	64
7. SUMMARY.....	65
8. KAYNAKLAR.....	66
9. ÖZGEÇMİŞ.....	84
10. TEŞEKKÜR.....	85

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Çalışma grubunun başlangıç ve bazı demoğrafik verileri.....	44
Tablo 4.2. Tüm AMI vakalarının atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.3. Düşük doz (10-40 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI vakalar›n n atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.4. Yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI vakalar›n n atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.....	47
Tablo 4.5. Düşük doz (10-40 mg/gün) ve Yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI gruplar›n n atorvastatin öncesi-sonrası farkları ve bu farkların karşılaştırılması.....	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tip1 aterosklerotik lezyonun progresyonu.....	7
Şekil 2. Tip II aterosklerotik lezyonlar n Progresyonu.....	7
Şekil 3. Tip IV aterosklerotik lezyonlar n Progresyonu.....	8
Şekil 4. Tip VI aterosklerotik lezyonlar n Progresyonu.....	8
Şekil 5. Endotelyal hücrelerde nitrik oksit (NO) üretimi.....	15
Şekil-6. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) sinyalizasyonu.....	16
Şekil 7. Postiskemik reperfüzyonda serbest oksijen radikali kaynaklar› ve doku hasa ›.....	35

KISALTMALAR

AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü.
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
K	: Kolesterol
MDA	: Malondialdehit
NO	: Nitrik oksit
SOD	: Süperoksit dismutaz.
İKH	: İskemik Kalp hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
VCAM	: Damarsal hücre yapışkan molekülü
IL-6	: İnterlökin 6
TNF- α	: Tümör nekrozan faktör alfa
cGMP	: Siklik guanizin monofosfat
NOS	: Nitrik oksit sentaz
eNOS	: Endotelyal Nitrik oksit sentaz
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik oksit sentaz
nNOS	: Nöronal Nitrik oksit sentaz
HMG-coA	: Hidroksi metil glutaril koenzim A
CC	: Sitozin-sittozin
TT	: Timin-timin
TPA	: Doku plazminojen aktivatör
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit

OH	: Hidroksil
TCA	: Trikloroasetik asit
TBA	: Tiobarbitürik asit
XO	: Ksantin oksidaz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) , yetersiz doku perfüzyonundan kaynaklanan uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz miyokard hücre hasarı ve nekrozudur (Sabel 2000). Miyokard iskemisinin en yaygın nedeni olan koroner aterosklerozun gelişiminde inflamasyon ve intimal zedelenmenin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir.

1960 yıllarında koroner bakım ünitelerinin kurulması, 1980'li yıllarda trombolitik tedavi ve 1990'lı yıllarda da perkütan koroner girişimlerle sağlanan reperfüzyon uygulamalar hastane mortalitesini azaltmıştır. Bunun yanı sıra değişik ilaçlarla medikal tedavi Miyokard İnfarktüsü (Mİ) sonrası yaşam süresini önemli derecede uzatmıştır (Boersma 2003). Bu farmakolojik ajanlardan birisi de son on yıl içinde sıklıkla da Statinler olarak adlandırılan 3-Hidroksi Metil Glutaril CoA (3-HMG CoA) redüktaz inhibitörleri, koruyucu kardiyolojide büyük bir değişime neden olmuştur (Ferro 2002). Yapılan geniş klinik çalışmalar statin tedavisinin kolesterol üretimini ve kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi önemli oranda azalttığını ortaya koymuştur (Lancet 1994).

Kullanılan doza bağlı olarak statinler ortalama olarak %20-%60 oranında LDL kolesterol düşüşü sağlamakla beraber HDL kolesterol artışı ve trigliserit düşüşüne neden olmuştur (Buchwald 1998). Batı İskoçya Kalp Koruma Çalışması (WOSCOPS) ve Kolesterol ve Tekrarlayan Olgular (CARE) çalışmasında, statin tedavisi alan hastaların karşılaştırmalı olarak aynı yaş grubunda plasebo tedavisi alan hastalara göre serum kolesterol seviyeleri ve kardiyak risk, daha düşük bulunmuştur (Circulation 1998).

Mİ riski, statinlerle tedavi edilen hastalarda diğer kolesterol düşürücü tedavi alanlara kıyaslandığında daha düşüktür (Brown ve ark 1993). Diğer taraftan agresif kolesterol düşürücü tedavi (MIRACL) ile miyokardial iskemiye azaltmaya yönelik son bulgular, statin tedavisinin akut koroner sendromu takiben kardiyak iskemi tekrarlama oranını düşürdüğünü göstermiştir (Schwartz ve ark 2001).

Damar endotelinin antikoagülan, antitrombotik ve fibrinolitik özellikleri sayesinde damar tonus ve yapısı düzenlenir. Bu düzenlemede de en önemli maddelerden birisi bir vazodilatör olan endotel kökenli nitrik oksit (NO)'tir (Drexler 1998). Temel olarak koroner arter hastalığını haber veren en erken bulgu, henüz aterom plağı oluşmadan endotel fonksiyonun bozulmasıdır. Bu fonksiyon bozukluğu sonucunda, NO sentez ve salınımının azalması ile başlayan ve aterom plağı oluşumundan koroner arter hastalığına ve koroner sendrom gelişmesine doğru hızla ilerleyen bir süreç ortaya çıkar (Lüscher 1997).

AMI' n  takiben serbest radikal  retimi (ROS) artmaktadır. ROS ürünlerinden özellikle süperoksid radikali artışının süperoksid dismutaz (SOD) tarafından kontrollü önlenmesi önemlidir. Bu nedenle AMI sonrası SOD yükselmesi beklenmelidir. ROS üretiminin devam etmesi (süperoksid radikali üretimi) sonucunda SOD yetersiz kalırsa reaktif oksijen metabolitlerinin toksik etkisiyle SOD inaktive edilebilir. Süperoksid radikali nitrik oksitle (NO) reaksiyona girerek reaktif nitrojen ürünlerini (RNS) oluşturabilir. Hidroksi radikal etkisiyle de lipid peroksidasyon  r nleri (MDA gibi) oluşabilir. Ayrıca infarkt  sonrası enflamasyona bağlı olarak interlok n-6 (IL-6) artabilir. Bu nedenle bu  alışma

AMAÇ;

- a) MDA, NO, SOD, ve IL-6  l  mlerinin yapılarak postinfarkt  bazal oksidan-antioksidan durumunun ve bazal enflamasyonun belirlenmesi
- b) Tespit edilen bazal ölçüm değerlerinin, yüksek doz (80 mg) atorvastatin veya LDL <100 olacak şekilde ayarlanan düşük dozdaki (10-40mg) atorvastatin tedavisi ile bir değişim gösterip göstermediğinin belirlenmesi
- c) Olası değişimlerin ilaç dozuna göre önemli bir farklılık gösterip göstermediğinin belirlenmesi ve bu belirlenmeye göre
- d) Düşük ve yüksek doz atorvastatin uygulamalarından hangisinin tercihen  nerilebileceğidir.

Bu durum tedavi maliyetleri açışından önemlidir. Bu amaçlar  mza uygun olarak; ST elevasyonlu AMI ile gelen ve primer perkütan trans koroner anjioplastiye (PTCA) alan hastalar çalışmaya alınmıştır. PTCA sonrası bir grup hastaya LDL değerinden bağımsız olarak yüksek doz (80 mg) atorvastatin verilmiş, diğer gruba ise LDL <100 mg olacak şekilde düşük doz (10-40 mg) atorvastatin verilmiştir.

2.LİTERATÜR BİLGİ

2.1. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.1.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

AMI, ciddi morbidite ve mortalite sonuçları ile yaygın bir hastalık durumundadır. Çoğu hastada altta yatan başlıca neden koroner aterosklerozdur. 1960 yıllarında koroner bakım ünitelerinin kurulması, 1980' li yıllarda trombolitik tedavi ve 1990' lı yıllarda da perkütan koroner girişimlerle sağlanan reperfüzyon uygulamaları hastane mortalitesini azaltmıştır. Bunun yanı sıra değişik farmakolojik ajanlarla kronik medikal tedavi Mİ sonrası yaşam süresini önemli derecede uzatmıştır (Boersma ve ark 2003).

AMİ, uzun süren iskemiye bağlı gelişen miyokard nekrozudur. Oksijen sağlanım ve gereksinimi arasında perfüzyona bağlı dengesizlik iskemi meydana getirmektedir (Boersma ve ark 2003). Olguların çoğunda iskemi oksijen sağlanımını azaltan akut trombotik oklüzyon ile ilgilidir (DeWood ve ark 1980). Oklüzyon 30 dk'dan fazla sürerse irreversible miyokard hasarı oluşur. 6 saatten uzun süren oklüzyon tehdit altındaki bölgeyi tamamen nekrotik hale getirir (Boersma ve ark 2003). İskemi, tipik semptomlar ve elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri ile belirlenir. Myosit nekrozu sıklıkla klinikte hasarlı miyositlerden salınan kardiyak enzimler ile belirlenir. Bununla beraber miyokardit gibi iskemik olmayan durumlar da enzimlerde artışa yol açabilir.

World Health Organization (WHO) tanımlamasına göre aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı miyokard infarktüsü tanısı için gereklidir:

1- İskemik tipte göğüs ağrısı, 2-Seri alınan EKG'lerde patolojik Q dalgalarını da içeren değişiklikler, 3-Serum kardiyak enzimlerinde (kreatin kinaz MB) yükselme ve düşme Mİ'li hastaların % 70-80 kadarında iskemik göğüs ağrısı vardır (Gillum ve ark 1984; Tunstall-Pedoe ve ark 1994). ST segment yüksekliği ve Q dalgaları Mİ'nün yüksek dereceli göstergesi olmakla beraber % 50 hastada tipik EKG değişikliği bulunmaz (Goldberg ve ark 1988; Gibler ve ark 1990). Çoğu hastada laboratuvar Mİ tanısında temel rol oynamaktadır.

European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology (ACC) nin yeni Mİ kriterlerine göre kardiyak troponin I ve T miyokard hasarını saptamada tercih edilen belirteçlerdir (Alpert ve ark 2000). Bunların sensitivite ve spesifikite oranları kreatin kinaz MB (CKMB) ye göre yüksektir. Bu yeni kriter ile AMİ tanısı WHO kriterlerine göre % 23 artış göstermiştir.

Oniki derivasyonlu EKG’de ST segment yüksekliğinin varlığı AMİ tanısında temel değişikliktir. ST yükselmeli Mİ veya yeni gelişen sol dal bloku (LBBB), tromboliz veya perkütan koroner girişim tarzı reperfüzyon tedavisinden fayda görmektedir.

2.1.2. Akut Miyokard İnfarktüsü Tanı Kriterleri

İskemik semptomlar; EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişimi, ST segment yüksekliği veya çökmesi gibi iskemiye bağlanan EKG değişikliği veya koroner artere girişim sonrası gibi durumlardan en az birinin varlığında miyokard nekrozunun biyokimyasal göstergelerinin tipik yükselmesi ve yavaş düşmesi (troponin) veya çok daha hızla yükselmesi ve düşmesi (CK-MB). Bunların dışında akut Mİ’nin patolojik bulgularının var olması.

Yerleşmiş Mİ tanısı için ise şu kriterler yeterlidir; 1. Seri EKG de yeni patolojik Q dalgalarının gelişimi. Hasta önceden semptom varlığını hatırlayabilir veya hatırlayamaz. Miyokard nekrozunun biyokimyasal göstergeleri Mİ’den sonra geçen zamanla ilişkili olarak normale dönmüş olabilir. 2. İyileşen veya iyileşmiş Mİ patolojik bulgular .

Geçmişte AMİ Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflandırılmıştır. Q dalgalarının varlığı transmural Mİ’yi düşündürmektedir. Fakat patolojik çalışmalarda saptanmıştır ki Q dalgasız Mİ arasında transmural olan Mİ de vardır. Yeni çalışmalar Q dalgalı ve Q dalgasız Mİ arasında sonuç farklılığı olmadığını göstermiştir. Hastaneye başvuru sırasında Q dalgalı Q dalgasız ayrım kesin olarak yapılamamakta, ancak retrospektif olarak tanı konulabilmektedir. Bugün artık Mİ’nün EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve ST segment yüksekliği göstermeyen Mİ terimlerinin kullanımı söz konusudur (Circulation 1979).

2.1.3. Akut Miyokard İnfarktüsü Fizyopatolojisi

AMİ uzun süreli iskeminin yarattığı miyokardial nekroz ile oluşur. Koroner arterde tam tıkanma gereklidir (Lancet 1994). Sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Bunun yanı sıra koroner arter hastalığı olmadan uzun süreli ve ciddi koroner arter spazmı da nadiren Mİ’ye yol açabilir. Spontan koroner arter diseksiyonları, nitrogliserinlerin aniden kesilmesi, serum hastalığı ve değişik alerjik durumlar, derin hipoksemi, orak hücre krizi, karbonmonoksit zehirlenmesi ve kazanılmış hiperkoagülabilité nadir de olsa Mİ’ ne neden olabilir. Mİ sıklıkla sabah erken saatlerde görülmektedir (Willich ve ark 1998). Vasküler tonus, katekolaminler, koagülabilité, trombolize dirençteki sirkadiyen değişiklikler ve artan fizik aktivite bunda etkindir (Kono ve ark 1996; Maemura ve ark 2001).

Aterosklerotik lezyonun gelişimi, plak yırtılması ve sonuçta aterosklerozun progresyonu kronik inflamatuvar bir olaydır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet,

sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla stimüle ederler. Daha sonra makrofajlara dönüşen monositler ile lenfositler arteriyal subendotelyuma giren başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve growth faktörler için zengin birer kaynak durumundadırlar (Boersma ve ark 2003).

Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar Mİ için substrat olmaktadır. Bunlar büyük lipid havuzlar içeren, ince fibröz başlıklı, artan makrofaj infiltrasyonu gösteren, düz kas hücre içeriğinin azaldığı duyarlı plaklardır. Koroner anjiyografinin duyarlı plakları saptamadaki yetersizliği nedeniyle intravasküler ultrason, termografi, ultrafast komputer tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler geliştirilmiştir (Fayad ve ark 2001).

İnflamasyonun serum belirteçlerinde (C-reaktif protein, serum amiloid A, interlekin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A, pregnancy –associated plazma protein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyon vardır (Boersma ve ark 2003). Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti vardır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interlekin-1, CD-1 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner hastalık arasında ilişki bulunmaktadır (Andreotti ve ark 2002).

Intrakoroner trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptürü gereklidir (Richardson 2002; Ross 1999). Fibröz başlık sıklıkla normal damar sınırında yırtılmaktadır. Muhtemelen bu noktada stres artışı bulunmaktadır. Stenoza bağlı shear force artışı, kalp kontraksiyonu sırasında tekrarlanan osilatuar stres, dolaşımdaki katekolaminlere bağlı koroner tonus değişiklikleri rüptürde rol oynayabilir. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (Moreno ve ark 1994). Monositler kemotaktik protein -1 gibi proteazlar ve fibröz başlığı kimyasal olarak parçalayan kollajenaz, stromelizin, elastaz gibi matriks metalloproteinazları oluşturmaları nedeniyle plak rüptürünü tetiklerler. Mİ sıkı koroner lezyonlardan ziyade hafif-orta dereceli darlık yaratan plaklar üzerinde gelişmektedir, bu nedenle distal kollateral gelişimi genellikle iyi değildir (Ambrose ve ark 1988). Rüptür oluştuğunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik olay başlar. Arteryel hasar sırasında açığa çıkan doku faktörü doğrudan ekstremsk koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler (Reimer 1979).

Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör gibi trombotik markerlar ile koroner olaylar arasında bağlantı bulunmaktadır. Damarı tam olarak tıkanan trombüs oluşursa, ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut ST segment yüksekliği olan Mİ gelişir. Trombüs tıkanıcı değilse kararsız angina veya ST segment yüksekliği görülmeyen (ST çökmesi, T dalga değişikliği) Mİ olur.

Arter duvarında integrasyon kaybı ve trombosit trombüsü infarktla ilişkili arter (İRA) de akım› durdurarak miyokard iskemi ve hasarına neden olur. Nekroz dalgası subendokardtan subepikarda yayılır (Reimer 1979). Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir. Miyokard infarktüsünün şiddetli ağrı ile birlikte tekrarlayıcı karakteri kan akımının kesildiğini, hafif göğüs ağrısı ise yetersiz olmakla beraber parsiyel akım yani reflowu gösterir. Vazomotor tonus veya spazm ile İRA-akım paternindeki dinamik değişiklik, muhtemelen endotel fonksiyonlarının kaybı ve aktifleşen trombositlerden salınan vazoaktif aminlerle ilişkilidir (Topol ve ark 2002).

Koroner arteri tıkanan trombüs beyaz (trombositlerden zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositlerden zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazıları da ise arteriyel hasar yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle İRA’da kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol açar (Falk ve ark 1995). Lümeni tıkanan plak herniasyonları nadir görülür (Falk ve ark 1995; Fuster 1992).

AMİ’de reperfüzyon trombolitik ajanlarla veya primer perkutan koroner anjiyoplasti (PTCA) ile yapılmaktadır. AMİ tedavisinde primer PTCA işleminin diğer yöntemlere üstünlüğü gösterilmiştir ve ilk 12 saatte başvuran ST segment yükselmeli AMİ’de bu yöntem ilk tercihtir. Bu işlem ile direk olarak infarkt ilişkili arter belirlenerek mekanik reperfüzyon sağlanmaktadır.

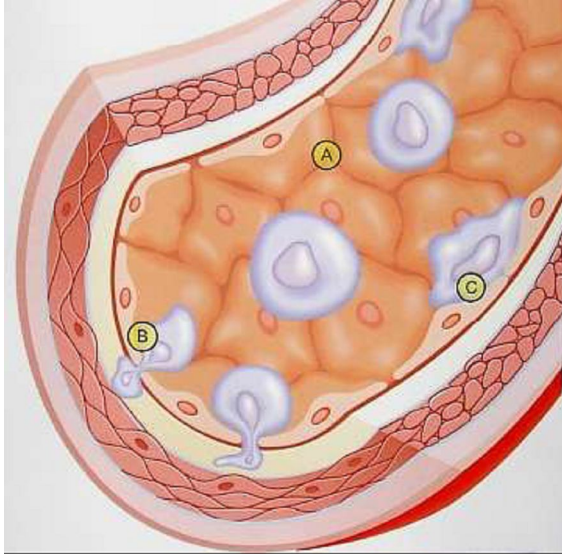
Primer PTCA uygulanan hastaların %90’dan fazlasında antegrad akım sağlanması mümkün olmakta ve 1 yıllık sağkalım % 90-96 olarak bildirilmektedir (Antmann ve ark 2004; Hurst 1985; Salas ve ark 1996).

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1. Aterosklerozun histopatolojisi

American Heart Association plak tiplerini gelişimine göre şöyle sınıflamayı önermektedir; ilk lezyon;

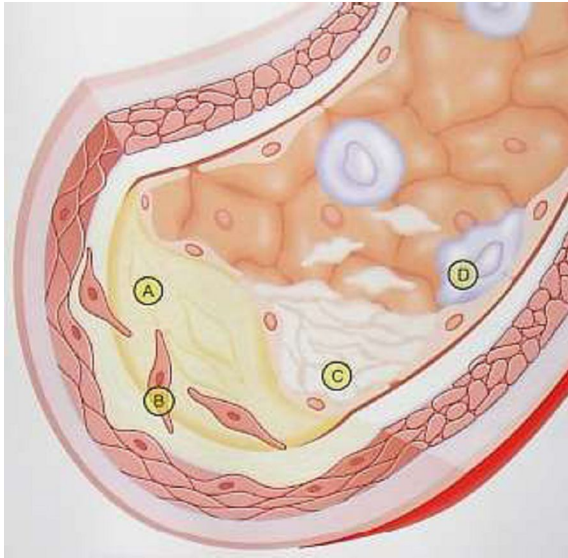
Tip I, minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaaya geçmeleriyle oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.



Şekil-1- Tip1 aterosklerotik lezyonun progresyonu (A: endotel geçirgenliği, B: lökosit göçü, C :lökosit adezyonu)

(Kardiyoloji Miniatlas 2003).

Tip II lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Bu lezyonlarda az miktarda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır (**Şekil 2.**).



Şekil2-Tip II aterosklerotik lezyonların Progresyonu.

- A- köpük hücre gelişimi
- B- Kas hücresi göçü
- C- Trombosit adhezyon ve agregasyonu
- D- Lökosit adhezyonu ve girişi.

Tip III lezyon, ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar.

Tip IV lezyonda ekstrasellüler lipid kümeleri biraraya gelerek bir lipid çekirdek oluşturur. Bu lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır (**Şekil 3.**). Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orjinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur.

Şekil 3. Tip IV atrosklerotik lezyonlar n

Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır. Tip VIII plaklar ise neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Son zamanlarda statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren çalışmalar vardır (Hansson ve ark 2001). Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliye atrofie olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır (Hansson ve ark 2001; Davies 2001).

Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromusküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10- 70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (Davies 2001).

2.2.2. Koroner Ateroskleroz Ve İskemik Kalp Hastalıklarında Risk Faktörleri

2.2.2.1. Lipit Ve Lipoproteinler

Ateroskleroz genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Bireyin proaterojenik faktörlere yatkınlığı ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner İskemik Kalp Hastalığı (İKH) gelişip gelişmeyeceğini belirler.

Yüksek riskli toplumlarda yapılan otopsiye dayalı epidemiyolojik çalışmalarda homojen alt gruplarda plak yaygınlığının oldukça değişken olduğu bulunmuştur. Erkeklerde yapılan otopsilerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek kolesterol, düşük HDL düzeyi ve yüksek kan basıncının, üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır (Solberg 1983). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır.

Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için, yüksek serum total ve LDL kolesterol, düşük serum HDL- kolesterol düzeyleri, sigara içimi, hipertansiyon, DM varlığı ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır (Grundy ve ark 1999). Bu risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL-kolesterolü ya da total kolesteroldür (Grundy ve ark 1999; Roberts 1995). Total kolesterol düzeyinin 4mmol/L (150mg/dL) altında

olduğu toplumlarda başka bir majör risk faktörü olsa bile aterosklerotik olaylar seyrek (Roberts 1995). Daha yüksek kolesterol düzeylerinde sigara, hipertansiyon, düşük HDL-kolesterol ve DM, koroner ateroskleroz oluşumunu artırarak bireyde İKH oluşmasına yol açar. Ancak bağımsız olan bu risk faktörleri tek başlarına ateroskleroza neden olmazlar (Grundy ve ark 1990). Bilinen İKH risk faktörleri, serum kolesterol düzeyi bunlardan bir tanesidir, hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklar (Walker 1999).

Semptomatik aterosklerotik plaklarının dekadlar içinde oluşması ve bunların oldukça heterojen olması, meseleyi karışık hale getirmektedir. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir (Davies 2001).

Yüksek serum total ve LDL- kolesterol düzeyi ile düşük HDL- kolesterol düzeyi İKH için bağımsız risk faktörleridir (Grundy ve ark 1990). Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (Grundy ve ark 1990; Roberts 1995).

Yüksek LDL- kolesterol düzeyi primer İKH risk faktörü olarak gözükmektedir. Total ve LDL- kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik olay görülme sıklığı arasında güçlü bir ilişki vardır (Grundy ve ark 1990; Roberts 1995; Roberts 1995).

Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL- kolesterol düzeyi İKH'nı öngören güçlü bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL- kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir (Grundy ve ark 1990). Bu açıdan düşük HDL düzeyi, diğer majör risk faktörleri gibi (sigara, hipertansiyon ve DM) koroner aterosklerozu yüksek LDL düzeyleri söz konusu olduğunda uyarır (Grundy ve ark 1990). Bu durum özellikle total ve LDL-kolesterol orta düzeyde yüksek olduğunda (190-250mg/dL ve 115-175mg/dL) geçerlidir.

En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır (Wood ve ark 1998). Total kolesterol / HDL-kolesterol oranı, kolesterole bağlı riski taramak için yararlıdır. Bu oran 4,5'ten yüksekse, 12 saatlik açlığı izleyen lipid profiline bakılmalıdır. Bunun nedeni 12 saat sonra lipoprotein içeren tek trigliserid çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olmasıdır (trigliserid/kolesterol oranı 5/1'dir). Böylece Friedewald formülü (Friedewald et al. Clin. Chem 1972; 18: 499-502) kullanılarak (LDL-kolesterol= total kolesterol- trigliserid/5- HDL-kolesterol) LDL-kolesterol düzeyi hesaplanabilir. Ancak trigliserid düzeyi 400 mg/dL üzerinde ise bu formül kullanılamaz.

Böyle durumlarda, östrojen kullanımı, nefrotik sendrom, hipotiroidi, karaciğer hastalığı gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri araştırılmalıdır (Jamrozik 2001).

2.2.2.2. İnflamasyon Ve İnterlökin-6

LDL oksidasyonu lökosit adezyon molekülü, (VCAM-1 gibi) monosit ve T lenfosit adezyonu için gerekli olan reseptörlerin yüzeyde belirmesini sağlar. Monosit ve T lenfositler, yüzeylerindeki ‘very late activation molecule 4’ ile VCAM-1’e sıkıca bağlanır ve lipid birikiminin olduğu endotelial yüzeyde yoğunlaşırlar (Ross 1999; Ross 1993; Crawford 2001). Okside LDL ayrıca monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)’i uyarır ve MCP-1, monositlerin ve T lenfositlerin endotel içinden geçmesini sağlayarak bu hücrelerin toplanmasını sağlar (Nelken 1991).

Aterogeneizde saptanan en erken hücrel cevaplardan biri dolaşımdaki monositlerin ve daha az oranda olmak üzere T hücrelerinin arter intimasında toplanmasıdır. Hastalığın ilerlemesine bu cevabın devam etmesinin neden olduğu düşünülmektedir (Nakashima ve ark 1998). Bir kaç B hücrede bulunabilir fakat aterosklerozda granülositler seyrekler. Endotel hücrelerine adezyon göstermiş olan monositler makrofajlara transforme olur. Aktive olmuş vasküler hücreler tarafından salınan makrofaj koloni stimule eden faktör (M-CSF), monositlerin dokuda makrofajlara dönüşmesini sağlayan en önemli faktördür. M-CSF eksikliği olan farelerde hiperkolesterolemi oluşturulmasına karşın ateroskleroz görülmemesi, bu faktörün rolünü daha iyi göstermektedir (Braunwald 2001; Rosenfeld 1992). Makrofajlar oksitlenmiş LDL yapısındaki lipoproteinleri fagosite ederek “köpüksü hücre” ye dönüşürler (Ross 1993; Sary ve ark 1992). Monositlerin endotel yüzeyine 6 haftada yapıştığı, makrofaj köpük hücresi lezyonlarının 8 hafta gibi kısa bir sürede oluştuğu görülmüştür.

Oluşan makrofaj köpük hücreleri tümör nekrozan faktör alfa (TNF-alfa) ile miyeloproteinazların yanısıra prokoagülan doku faktörünü içeren yelpazede çeşitli inflamatuvar sitokinler üretir. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta inflamatuvar/immünolojik bir reaksiyonun yer aldığını gösterir (Ross 1999; Rosenfeld 1992; Plutzky 2001). Bu cevap yönlendiren antijenler henüz bilinmemektedir. Ancak otoantijenler ve mikroorganizmaların her ikisinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

İnterlökin -6 (İl- 6)

Stokinler, immun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin artırılması için; uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile diğer bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20-30 kD ağırlığına sahip peptid ve glikoprotein yapısındaki maddelerdir. 1975 yılında ilk kez interlökin tanımı kullanıldı. 1981 yılında ise sitokinlerin sadece lökositler değil diğer hücreler tarafından da sentezlendiği gösterildi. Lökositler arasında iletişimi sağlayan sitokinlere İnterlökin adı verilmiştir. İL-6 pleotropik bir sitokindir. Dendritik hücreler, monositler, makrofajlar ve aktive olmuş T hücreleri, endotel hücreleri, osteoklastlar, fibroblastlar, mast hücreleri ve timositler tarafından sentezlenir. B hücrelerinde Ig sentezinde artış, T hücre aktivasyonu ve akut faz proteinlerinde artışa yol açması proinflamatuvar, ama proinflamatuvar stokinleri baskılaması da antiinflamatuvar özelliğidir.

İL-6 ilk olarak preaktivasyon halindeki normal insan lenfositleri ve Epstein Barr virüsüne transformasyona uğratılmış B lenfositler tarafından immunglobulin salgılatan bir faktör olarak tanımlanmıştır. 26 kd ağırlığında olup 184 aminoasitten oluşur. Başlıca T ve B lenfositler, monositler, fibroblastlar, keratinositler, endotelial hücreler, astrositler, kemik iliği stromal hücreleri ve mezenkimal hücreler tarafından sentez edilir. Lenfosit, monosit, mesane ve akciğer hücreleri tarafından oluşturulabildiği gibi kardiyak miksoma, myeloma ve hipernefroma gibi tümör hücrelerince de oluşturabilmektedir.

İL-6 B hücre stimulator faktör II (BCSF II), interferon b2 (INF b2), myeloma/plazmasitoma büyüme faktör, hibridoma büyüme faktör (HBF), hepatosit stimule edici faktör, B hücre farklılaştırıcı faktörü (BHFF) ve sitotoksik T hücre farklılaştırıcı faktörü olarak da adlandırılır. IL-1, TNF, PDGF, IFN b ve sikloheksimid IL-6 gen ekspresyonunu arttırıcı etki oluşturur. Glukokortikoidler, IL-6 gen belirmesini negatif olarak etkilerler.

İL-6, B lenfositlerin antikor yapabilmesi için gerekli temel faktörlerden biridir ve pokeweed mitojen ile uyarılmış lenfositlerin IgG, IgM, IgA yapan plazma hücrelerine dönüşümünü arttırır. IL-6 reseptörleri istirahat halindeki B lenfositlerinde bulunmazken istirahat halindeki T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu özellik IL-6'nın B lenfositlerin son dönemine etkili olduğunu gösterir. IL-2 reseptör ekspresyonunu arttırarak timosit ve dalak T lenfositlerden sitotoksik T lenfosit oluşmasını indükler. Hücre kültürlerinde IL-3 ile beraber sinerjistik etki gösterir ve ayrıca makrofajlarda C3b, Fc gamma reseptör belirginleşmesi ve fagositozu arttırıcı etki gösterir (Türkiye Klinikleri J-Med.Sci. 1998).

AMI, yetersiz doku perfüzyonundan kaynaklanan uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz myokard hücre hasarı ve nekrozudur. Myokard iskemisinin en yaygın nedeni olan koroner aterosklerozun gelişiminde inflamasyon ve intimal zedelenmenin önemli rolü olduğu kabul edilmektedir. Kan akımının kesilmesi durumunda önemli yapısal

değişiklikler oluşur. Myositlerin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarı sonucu kan damarlar› büzülür ve lökositler hasarlı dokuya infiltre olur. Ard ndan myosit ve monositler aktif hale geçerek interlökin-1, tümör nekroz faktör (TNF α), interferon γ ve IL-6 gibi inflamasyonun aracı maddelerini salıvermeye başlarlar (Komsala 2005).

Meredith ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada IL-6 akut myokard infarktüsünde anstabil anjinaya göre daha önemli ve değerli bulunmuştur (Meredith 2005). Chiappelli ve arkadaşları (2005)’nın yapmış olduğu bir çalışmada İL-6 n n kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili proinflamatuvar bir anahtar madde ve immun düzenleyici bir sitokin olduğu gösterilmiştir. Lee ve arkadaşları (2005); endotelial hasar n bir göstergesi olan dolaşımda artmış endotelial hücrelerden akut koroner sendromda bahsetmişler, bu artışın yetersiz ortalama ak m dilatasyonu (FMD, endotelial disfonksiyonun bir göstergesidir) ve de artmış İL-6, von wille brand faktör ve doku faktörü(TF) ne bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

2.3. ENDOTEL, NİTRİK OKSİT VE ATEROSKLEROZ

2.3.1. Endotel Ve Fonksiyonu

Endotel hücreleri, 10-15µm genişliğinde, 20-25 µm uzunluğunda arterler, venler, kapillerler ve lenf damarlar›nın iç yüzeyini kaplayan tek s ra poligonal hücrelerdir. Endotel hücreleri salgıladıkları vasoaktif maddeler, büyüme faktörleri ve büyüme inhibitörleri ile koagülasyonu, fibrinolizisi, hücre proliferasyonu, inflamasyonu ve damar tonusunu, dolayısıyla kan akışını ve kan basıncını düzenlemektedir. Endotel hücrelerinin korunması ve normal fonksiyonunun devam etmesi tedavi yönünden büyük önem taşımaktadır. Birçok hastalıklar n nedeni ve seyrinde endotel hücre fonksiyonlarında patolojik dönüşümler olmaktadır. Bu dönüşümler de aterojenik, hemorajik, protrombotik ve vazospastik olaylara neden olmaktadır (TTB 1994).

Potasyum akımları ile düzenlenen hücre membran potansiyeli, endotel hücrelerinde kalsiyum girişlerini düzenlemekte ve kalsiyumla tetiklenen çok sayıda hücre fonksiyonu üzerinde etkin rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinin iyon kanalları ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Ancak her geçen gün artmakta ve yenilenmektedir. Bu bilgi birikimi sonunda, iyon kanallarının seçici blokörleri veya aktive edici ajanları endotel hücrelerinin işlevlerini etkileyip düzenlenmesini mümkün kılacaktır. Böylece işlevsel veya yapısal hasar bulunan ateroskleroz, hipertansiyon, damar içi pıhtılaşma, vazospazm gibi patolojik durumların önlenmesi veya tedavisinde çok önemli roller üstlenecektir.

Bugün endotel katmanı eskiden sanıldığı gibi, dokularla kan arasında bulunan basit bir mekanik engel değil, tam tersine sentezlediği ve salgıladığı mediatörlerle; vasküler tonusu,

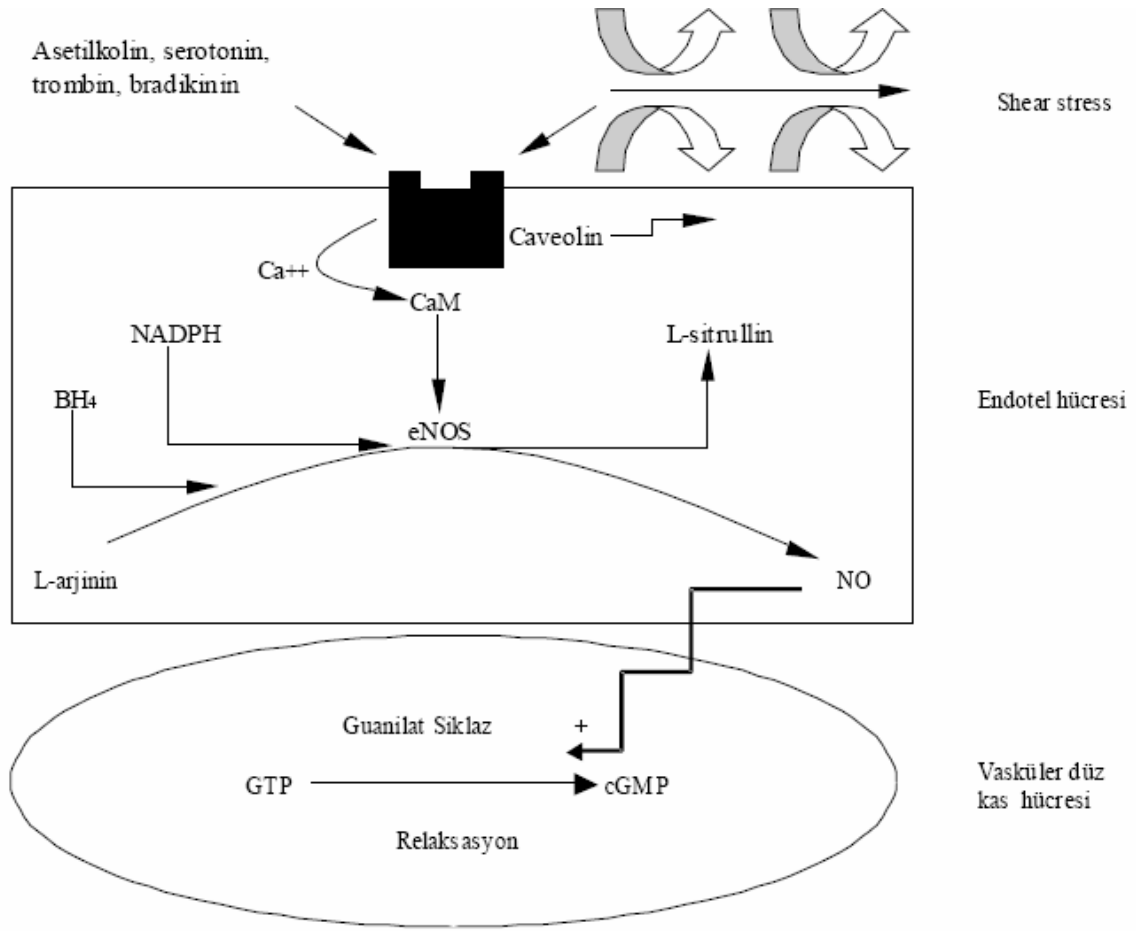
kan pıhtılaşmasını, hücre proliferasyonu, inflamasyonu, damar geçirgenliğini düzenleyen ve vücudun her tarafına yayılmış bir organ olarak kabul edilmektedir.

2.3.2. Endotel Ve Nitrik Oksit

ABD New York Downstate Üniversitesi Farmakoloji bölümünden Furchgott ve Zawadzki ilk olarak 1980 yılında kendisinin tanımladığı tavşan aortik damar şeritlerin noradrenalin, fenilefrin veya başka bir kasıcı agonistle supramaksimal (maksimal kasılmanın % 60-70'i) bir kasılma sağladıktan sonra ortama asetilkolin (Ach) ilavesi ile gevşemelerin oluştuğunu gösterdiler. Bu gevşemenin endotelyuma bağımlı olduğunu ve bu etkiden endotelyumdan düz kasa geçebilen non prostanoit labil bir maddenin sorumlu olduğunu ileri sürdüler. Bu hazırlanan gevşeme izole aort halkaları nda endotel mevcutsa olmakta, ancak endoteli alındıktan sonra gevşeme kaybolmakta veya kasılmaya dönüşmekteydi. Endotelyum kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak adlandırılan bu maddenin, daha sonra venler, arterler, ve mikrodamarlarda yapılan çalışmalarda, Ach'den başka trombin, adenin nükleotidler, P maddesi, bradikinin, bir kalsiyum iyonoforu olan A23187 ve elektriksel stimülasyonla da salınımının uyarıldığı bildirilmiştir. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda EDRF'nin Nitrik oksit (NO) veya NO ile ilişkili bileşikler örneğin nitroksil anyonu (NO^-) yada S-nitrozotiyol bileşiği olduğu saptanmıştır (Taylor 1988; Furchgott 1980-1983).

NO tek nitrojen ve tek oksijen atomunun birleşmesiyle oluşmaktadır. Bu maddenin dokularda ve oksijenlenmiş fizyolojik sıvılarda çok çabuk yıkıldığı, bu nedenle yarılanma ömrünün çok kısa (4-40 sn) olduğu bildirilmiştir. EDRF'nin etkisi hemoglobin, hidrokinin ve metilen mavisi tarafından inhibe edilmektedir. EDRF'nin etkisi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından uzaklaştırılmaktadır (Gryglewski 1986; Moncada 1991).

NO, endotel hücrelerinde caveolae'da (hücre membranındaki invajinasyonlar) lokalize endotelyal NO sentaz'ın (eNOS), enzimatik etkisiyle prekürsörü olan L-arjininden sentezlenir. Caveolin-1, calmodulin'e bağlanır ve eNOS aktivitesini inhibe eder. Kalsiyumun (Ca^{++}) calmodulin'e bağlanması Caveolin-1'i ayrıştırır ve eNOS'u aktive ederek, NO üretimine yol açar. Tetrahidrobiopterin (BH_4) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gibi kofaktörlerde NO üretiminde rol alır (Şekil-5) (Behrendt 2002).

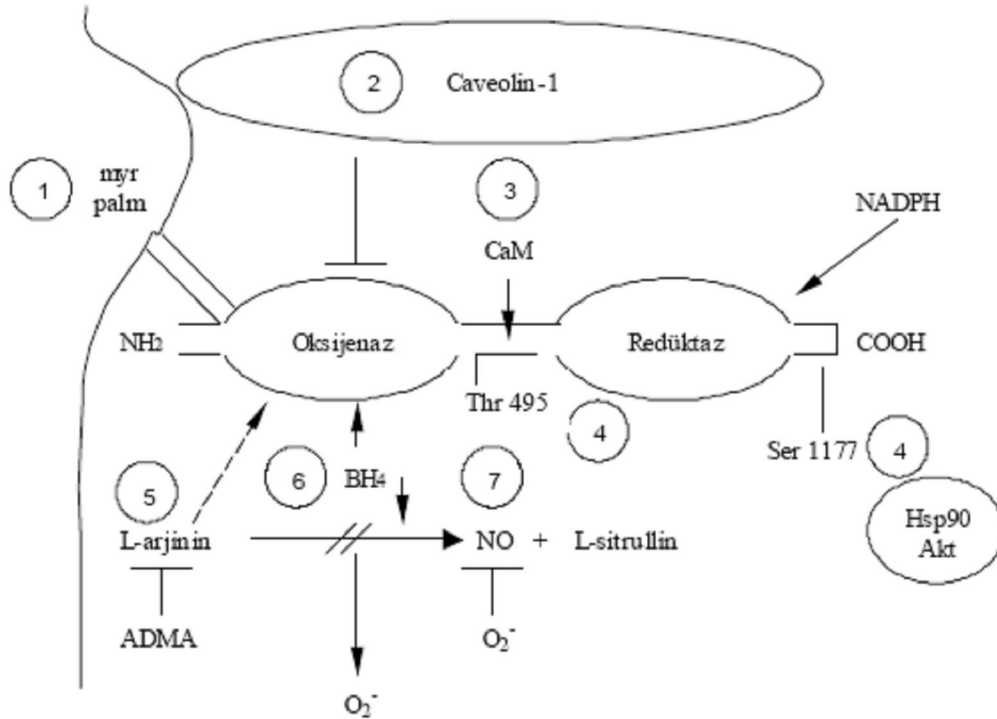


Şekil-5 Endotelial hücrelerde NO (Nitrik oksit) üretimi⁽⁷⁷⁾

(NO: Nitrik oksit, eNOS: Endotelial nitrik oksit sentaz, BH₄: Tetrahidrobiopterin, NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat, CaM: Kalmodulin, GTP: Guanozin trifosfat, cGMP: siklik guanozin monofosfat, Ca⁺⁺: Kalsiyum)

Şekil-6'da, eNOS sinyalizasyonunun moleküler temeli detaylarıyla gösterilmiştir. Şekil-6'da da görüldüğü gibi eNOS, 2 globuler protein modülünden oluşmaktadır (redüktaz ve oksijenaz segmentleri), bu iki segment esnek protein yapı ile birbirine bağlanmıştır. Redüktaz segmenti, NO sentezi için NADPH'a bağlanarak dehidrojenasyonu katalize etmek için gerekli olan elektronlar üretir. Elektronlar esnek protein yapıdan oksijenaz segmentine transfer edilir. Bu elektron transferi calmodulinin (CaM), esnek protein parçasındaki spesifik bağlanma bölgesine kalsiyum aracılığıyla bağlanmasıyla aktive edilir. Oksijenaz segmenti, NO üretimi

için gerekli olan katalitik merkezden oluşur ve hem'i, L-arjinini, tetrahidrobiopterini (BH₄) bağlar.



Şekil-6. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) sinyalizasyonu (Ross 1999).

(Hsp 90: Isı şok protein 90, Thr 495: Treonin 495, O₂⁻ : Süperoksit, Ser 1177: Serin artığı 1177, ADMA: Asimetrik dimetil arjinin, myr: Miristoylasyon, palm: Palmitoylasyon)

Şekil-2.'de görülmekte olan optimal NO üretiminin gerçekleşmesi için gerekli olan süreç aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

1 eNOS'un caveolae'ya (hücre membranındaki invajinasyonlar) lokalizasyonu, etkili NO sentezi için gereklidir ve miristoylasyon (myr) kotranslasyonuna gerek duyduğu gibi, eNOS'un posttranslasyonel palmitoylasyonuna da (palm) gerek duyar.

2 Caveolae'nın major dış proteini olan Caveolin-1, eNOS ile birleşerek eNOS'un inhibisyonuna neden olabilir. Bu inhibitör bağlanmanın engellenmesi eNOS aktivasyonu için gereklidir.

3 CaM, eNOS'un temel allosterik aktivatörüdür. CaM'in spesifik bölgesine bağlanması, eNOS'un redüktaz segmentinden katalitik merkezine olan elektron transfer hızını artırır.

4 eNOS aktivitesi, serin 1177 (ser 1177) parçasının fosforilasyonu ile regüle edilir. Fosforilasyonun aktivasyonu kinaz Akt ve ısı şok proteini 90'na (Hsp 90) ihtiyaç duyar. Hsp 90, eNOS ve Akt arasında köprü vazifesi görür.

5 Substrat L-arjininin eNOS'un katalitik bölgesine bağlanması kompetitif antagonisti olan asimetrik dimetil arginin (ADMA) tarafından inhibe edilir.

6 NO sentezi için BH4 kofaktör olarak gereklidir. BH4'ün azalması; eNOS'un ayrışmasına yol açar, bu da eNOS tarafından oluşturulan NO yerine süperoksit (O_2^-) üretimiyle sonuçlanır.

7 NO düzenli bir şekilde oluşturulsa dahi devamında oluşan süperoksit anyonu tarafından inaktive edilir (özellikle yüksek oksidan stres durumlarında).

Shear stres, eNOS ekspresyonunu artırır. Asymmetric dimethylarginine (ADMA), NO'yu inhibe eder, artmış ADMA seviyelerinde endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile ilişkilidir [79]. Kolesterol sentez yolunda bir ara faktör olan, isoprenoid geranilgeranil pirofosfat eNOS sentezini inhibe eder. eNOS'un farmakolojik inhibitörleri ise; L arjinin analogları olan L-N-monometil arjinin (L-NMMA) ve L-nitroarjinin metilesteridir (L-NAME) (Lüscher 1997).

2.3.3. Nitrik Oksitin Fonksiyonları

NO vücudun birçok bölgesinde ve farklı sistemlerde etkileri vardır. Bizim konumuza uygun olan kısmına değineceğiz.

NO, damar düz kası ve kan basıncı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bu molekül Ach ve diğer endotelyuma bağımlı vazodilatörler tarafından salıverilir ve damar tonusunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. N^G -nitro-L arginin metilester (L-NAME) gibi NOS inhibitörlerinin infüzyonu ya da damar endotel yapısının bozukluğu gibi NO sentezinin azaldığı durumlarda, damar tonusunda ve ortalama arteriyel kan basıncında artış görülebilmektedir. Ayrıca NOS'un inhibisyonu vazokonstriktör ilaçların etkilerini artırabilmektedir. Vazodilatör madde olan NO, aynı zamanda damar endoteline nötrofil adezyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Bu etki endotel yüzeyine adezyon moleküllerinin yapışmasını önlemesinden kaynaklanmaktadır. NO'ın endotelyumu koruyucu rolü, iskemi ve reperfüzyon aracılı endotel fonksiyon bozukluğuna karşı NO donörlerinin tedavi edici etkisi yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (Katzung 2001;).

Hiperkolesterolemide vasküler plak oluşumu damar endotel fonksiyonunu bozmakta ve endotelyum kaynaklı gevşetici yanıtların ve NO üretiminin azalmasına yol açmaktadır. İn vitro NO donörleri ve cGMP analoglarının damar çeperinde mitogenez ve düz kas

hücrelerinin proliferasyonu üzerinde inhibitör etkisi vardır. Hayvan modellerinde anjioplastiyi takiben myointimal proliferasyonun, diyetle L-arginin alınması, NO donörlerinin kullanılması, NOS gen transferi ve NO inhalasyonu ile bloke olduğunu gösteren deneysel bulgular elde edilmiştir. İlave olarak, NO LDL oksidasyonunu bloke ederek antioksidan etki gösterebilir ve damar çeperindeki köpük hücrelerinin oluşumunu önleyebilir (Katzung 2001; Pronai 1996).

Ateroskleroz gelişiminde anahtar rolü oynayan tüm olaylarda NO'nın katkısı söz konusudur. Hayvan modellerinde NO'nın kronik inhibisyonu aterogenez progresyonunu artırmaktadır (Synder 1992; Murad 1999). NO aktivitesinde azalma hiperkolesterolemide çok erken dönemde, henüz vasküler duvarda yapısal değişiklikler olmadan ortaya çıkmakta ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasına neden olmaktadır. Hiperkolesterolemide NO aktivitesindeki azalmanın kesin mekanizması bilinmemekle beraber bunun NO yolunda farklı aşamalarındaki değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Hiperkolesterolemide NO aktivitesindeki azalma; NO yapımının azalmasına veya NO biyoyararlanımının azalmasına bağlı olabilir. NO yapımındaki NO sentezinde rol alan nitrik oksit sentetaz (NOS) substrat ve kofaktör eksikliğinden veya endojen NOS inhibitörlerinin artışından kaynaklanabilir. NO biyoyararlanımındaki azalmadan ise oksidatif stres sorumludur.

2.3.4. Nitrik Oksit Biyoyararlanım ve Oksidatif Stres

NO aktivitesindeki azalmada, NO yapımının artması da rol oynamaktadır. NO inaktivasyonunda en önemli yol, NO'nun süperoksit anyonu ile reaksiyonudur (Collier 1989). NO aynı zamanda güçlü bir oksidan olan peroksinitrit oluşumuna yol açarak LDL partiküllerinin oksidasyonunu artırmaktadır (Vallance 1992). Hiperkolesterolemiye bağlı serbest oksijen radikallerinin salınımındaki NO yıkımında artışa neden olmaktadır (Muscra 1999). Aterosklerotik tavşan aortunda total NO sentezinde normal tavşanlara göre üç kat artış olmasına rağmen endotel bağımlı vazodilatasyonda belirgin bozukluk vardır. Bu bozulmuş vasküler yanıtın süperoksit dismutaz tedavisini takiben düzeltilebilmesi süperoksit yapımına bağlı NO inaktivasyonun önemli rolünü göstermektedir (Palmer 1988).

Hiperkolesterolemili olgularda da süperoksit dismutaz tedavisi süperoksit anyon salınımını normale döndürmekte ve endotel bağımlı vasküler yanıtta düzelme sağlamaktadır (Aiba 2001). Son zamanlarda serbest oksijen radikallerindeki artışın kısmen de olsa bizzat NOS'a bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hiperkolesterolemide, de-endotelizasyonun ve selektif NOS antagonisti nitro-L-arginin infüzyonunun yalnız NO yapımını önlemekle

kalmayıp aynı zamanda oksijen radikallerinin oluşumunu da engellemesi bu görüşü desteklemektedir (Cellek 1996).

2.3.5. Endotel Disfonksiyonu, NO ve Ateroskleroz

Endotelial hücreler, normal fonksiyon görebilen sağlıklı bir vasküler sistemin varlığı için hayati önem taşımaktadır. Endotel tabakası metabolik olarak oldukça aktif bir doku olup, sürekli humoral ve hemodinamik uyarılar ile karşılaşır. Endotelden salgılanan vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki etkileşim yada denge vasküler tonusun regülasyonunu sağlar. Yani vasküler endotel sadece kan damarlarının intimasından ibaret olmayıp, çeşitli maddeleri sentezleyip sekrete edebilen, hem kendi fonksiyonunu hem de komşu vasküler duvar ile kan hücrelerini etkileyen bir endokrin organdır.

Endotel tabakasının vasküler tonusun regülasyonundan başka vasküler büyümede de önemli olduğu bilinmektedir. Endotelial hücreler bir yandan anjiogenezi başlatırken diğer yandan hastalık durumlarında düz kasların anormal büyümesine de neden olabilir. Normal fizyolojide platelet adhezyonu ve agregasyonunu inhibe eden EDRF'nin etkisi herhangi bir nedenle azaldığında, endotelial hasarın olduğu yerde trombogenezi ve inflamatuvar hücre adhezyonunda artma, diğer hücrelerin fonksiyonunda bozukluk ve bunların sonucunda da zaman içinde ateroskleroz gelişebilir.

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan başlıca yapılar arasında endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar, monositler, nötrofiller, ve trombositler sayılabilir. Endotel tabakasının stratejik önemi damarlarda kan ile düz kas dokusu arasında yer alması ve aterosklerozun da endotelin hemen altındaki intima tabakasından başlıyor olmasındandır. Bugün artık bilinmektedir ki; endotelial disfonksiyon ile ateroskleroz arasında doğrudan bir ilişki vardır ve çeşitli metodlar ile endotel fonksiyonlarının test edilerek anormalliklerin erken dönemde tesbit edilmesi, prelinik kardiyak hastalıkların erken tanınmasında önemli bir tanısal yöntem olarak kullanılabılır (Anderson 1999).

NO, prostasiklin ve adozin ile vazodilatör etki yanında trombositlerin aktivasyonu engellenmekte, lökosit adezyonu inhibe edilmekte ve süperoksit radikallerinin neden olduğu hasara karşı endoteli korumaktadır (Radomski 1987; Radovki 1987).

2.3.6. Nitrik Oksitinin Klinik Kullanımı

Nitrik oksitinin klinik kullanımı giderek artmaktadır. NO yenidoğan bebeklerde başta primer persistan pulmoner hipertansiyon olmak üzere hipoksik solunum yetmezliğine neden olan respiratuvar distres sendromu, aspirasyon sendromları, pnömöni, sepsis ve konjenital

diafragma hernisi gibi durumlarda klinik kullanıma girmiştir. Bunun yanı sıra yenidoğan bebeklerde NO kullanımı, koroner arter hastalığı (KAH) gelişim riskini azaltmaktadır. NO ayrıca akut respiratuvar distres sendromunda (ARDS), kardiyak ve pulmoner cerrahide de kullanılmaktadır. NO₂ in septik şok gelişimine olan etkisi anlaşıldıktan sonra NO' in üretiminin azaltılması na yönelik olarak selektif NOS inhibitörlerinin kullanımı gündeme gelmiştir.

Yılın molekülü seçilmesinin üzerinden henüz on yıl geçmiş olmasına karşın NO'ın klinikte kullanım yelpazesi giderek genişlemektedir. Birçok endikasyonda kullanımı için yapılan çalışmalar da yoğun olarak devam etmektedir.

Düşük molekül ağırlıklı, membran permeabl bir gaz olan NO, hemen bütün organlarda nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından sentez edilir ve nörotransmitter fonksiyonunu, sentez edildiği yere göre değişik roller üstlenerek yerine getirir. NOS' ın endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve induklenebilir (iNOS) olmak üzere üç izoformu vardır (Forstermann ve ark 1994). Bunlardan eNOS ve nNOS birçok fizyolojik yanıttan rol oynayan NO sentezinden sorumlu kalsiyuma bağımlı yapısal enzimlerdir. Kalsiyumdan bağımsız olarak uyarılan iNOS ise sadece patolojik durumlarda sentezlenir (Moncada 1991). eNOS; Endotel hücrelerden eNOS aracılığı ile sentez edilen NO, difüzyon yolu ile vasküler düz kas hücre içine girerek guanilat siklazı aktive eder. Bu enzimin aktivasyonu ile guanizin monofosfattan (GMP) siklik guanizin monofosfat (cGMP) oluşur. Artan cGMP vasküler relaksasyon ve vazodilatasyona neden olur. Daha sonra dolaşıma geçen NO hemoglobin ile birleşerek methemoglobine dönüşür. Methemoglobin, hızla hemoglobin, nitrat ve nitrite dönüşür (Wennmalm 1992). Bu metabolitlerin vazodilatatif dolayısı ile de sistemik hipotansif etkileri yoktur. NO'ın bu özelliği pulmoner hipertansiyon tedavisinin temelini oluşturur.

Nöronal NOS (nNOS); nNOS aracılığı ile üretilen NO, santral sinir sisteminde ve periferik sinir sisteminde nörotransmitter olarak görev alır. Santral sinir sisteminde hafız oluşumunun yanı sıra görme, koku almada da rol oynar. Periferik sinirlerde gastrointestinal, respiratuvar ve genitoüriner sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde yer alır (Anggradi 1994).

İndüklenebilir NOS (iNOS); iNOS, bir kez induklendiğinde, saatlerce hatta günlerce NO oluşturabilir ve yapısal NOS tarafından üretilenden 1000 kat daha fazla konsantrasyona erişebilir. Bu mikromolar konsantrasyonlardaki NO, bir radikal gibi davranır; direkt DNA zedelenmesi yapabilirken demir içeren enzimleri de nitrosilasyon yoluyla inhibe edebilir. Hatta bu olaylar sonucunda doku hasarı gelişebilir. Fizyolojik durumlarda eNOS tarafından salınan cGMP bağımlı kas relaksasyonuna neden olur ve bu da bazal vasküler tonusun idamesine katkıda bulunur. Bu düşük NO düzeyi, platelet agregasyonunu inhibe eder. Vasküler duvarda

antiproliferatif faktör olarak rol alır. Makrofaj ve diğer inflamatuvar hücrelerde iNOS ekspresyonu, savunma mekanizmasında önemli rol oynar (Wennmalm 1992; Anggrad 1994).

2.4. STATİNLERLE LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİ VE PLAK STABİLİZASYONU

Kolesterol düşürücü ajanların mortalite ve morbiditede azalma sağladığı gösterilmiştir (Sacks ve ark 1996). Her ne kadar kolesterol düzeylerinin düşürülmesi aterosklerozda gerileme sağlayıp, ilerlemeyi azaltıyorsa da, bu yarar büyük çalışmalarda saptanan belirgin klinik yarar> açıklamakta yetersiz kalmaktadır (Brown ve ark 1990, Gotto 1995). Dolayısıyla ile **statinlerle** sağlanan klinik yararda hassas plağın stabilizasyonu, endotel fonksiyonunda iyileşme gibi ilave mekanizmalar da rol oynamaktadır. Kolesterol düşürücü tedavi ile hem koroner hem de sistemik arterlerde endotel fonksiyonunda düzelme olduğu saptanmıştır (Fuster ve ark 1996, Treasure ve ark 1995).

Statin kullanımı ile endotel fonksiyonunda düzelme sağlanması için geçen süre, çalışmalarda farklılık göstermekte ve saatlerle aylar arasında değişmektedir. Tek seans LDL aferezisinden sonra saatler içinde endotel fonksiyonunda düzelme bildirimekteyse de, bu çalışmalarda endotel fonksiyonu yalnızca LDL kolesteroldeki düşmeden değil, aferezis esnasında kullanılan heparinden de etkilenmiş olabilir (Tamai ve ark 1997, Mellwing 1998). Heparinin eNOS' ve NO-cGMP yolunu aktive ederek endotel bağımlı vazodilatasyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

İlk yapılan çalışmalarda, statin tedavisi ile NO biyoyararlanımındaki artışa bağlı endotel fonksiyonunda düzelme ancak altı aylık tedavi sonucunda gözlenmiştir (John ve ark 1998). Buna karşılık serivastatin ile iki haftalık tedaviyi takiben NO biyoyararlanımında ve endotel fonksiyonunda hızlı bir düzelme olduğu saptanmıştır (John ve ark 2001). Marchesi ve ark (2000) tarafından hiperkolestrolemili postmenopozal kadınlarda, iki haftalık atorvastatin tedavisinden sonra endotel fonksiyonunda belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir.

2.4.1. HMG-CoA Redüktaz İnhibitörlerinin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri:

<i>Mekanizma</i>	<i>Klinik sonuç</i>
- oksidatif duyarlılıkta azalma	-koroner vazodilatasyonda düzelme
- eNOS ekspresyonunda artma	-koroner kan akımında artış-
- endotelin ekspresyonunda azalma	-miyokardiyal perfüzyonda düzelme
- NO yapımında artma	-miyokardial iskemi azalma

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda statin tedavisi ile lipid düşürücü etkiden bağımsız olarak makrofajlar tarafından süperoksit yapımında azalma olduğu gösterilmiştir

(Giorux 1993). Statinlerin aynı zamanda NADPH oksidaz aracılığı ile olan süperoksit formasyonunu da azalttığı saptanmıştır (Wagner 2000).

Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışmasında angina pectorisi olan ve miyokard infarktüsü geçirmiş ve total kolesterol düzeyleri 212 ile 308 mg/dl aras nda bulunan bir hasta grubunda lipid düşürücü tedavinin yararı kesin olarak gösterilmiştir (Lancet 1994). Bu çalışmada hastalar çalışmaya AMI'den 6 ay sonra alınmıştı ve yüksek riskli değillerdi. 5 y l sonunda mortalitede %30 azalma gözlemlendi. Bu azalma yaştan bağımsız olarak gerçekleşti, kadınlarda da koroner olaylarda azalma gözlemlendi ancak sayı azlığına bağlı olarak mortalitede azalma saptanmadı. Mİ sonrası 3-20 ay sonra ortalama kolesterol düzeyi 209 mg/dl bulunan hastalar n pravastatin veya plaseboya randomize edildiği Cholesterol and Recurrent Events(CARE) çalışmasında (Sacks ve ark 1996) reinfarktüs veya fatal koroner olaylarda % 24 azalma sağlamıştır (Tonkin ve ark 2000). Fibrat grubu bir lipid düşürücü olan gemfibrozilin kullanıldığı HDL –kolesterolü 40 mg/ dl'nin, LDL-K 140 mg/dl' nin alt nda, trigliserit düzeyleri 300 mg/dl' nin üzerinde bulunan hastaların alındığı High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention (HİT) çalışmasında miyokard infarktüslü hastalarda mortalitede % 24 azalma saptanmıştır (Rubins ve ark 1999).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre Avrupa Kardiyoloji Derneği Kılavuzu yaşam tarzı değişikliğine rağmen total kolesterol düzeyleri 190 mg/ dl, LDL-K'ü 115 mg/ dl üzerinde olan hastalarda statin tedavisini önermiştir (Backer ve ark 2003). Heart Protection Study çalışmasında daha düşük lipid düzeylerinde olanlarda da **statinlerin** yararı gösterilmiştir (Lancet 2002). Adult Treadment Panel III (ATP III) akut koroner olay sonrası nda LDL-K'ü 130 mg/ dl üzerinde bulunanlarda hastaneden ç kmadan statin tedavisi başlanmasını tavsiye etmiştir (Lancet 2002). Türk Kardiyoloji Derneği'nin Koroner Kalp Hastalığından Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nun önerileri de aynı doğrultudadır (Jama 2001).

Hiperkolesteroleminin endotel fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. Statinler, kolesterol sentezinin erken, hız s nırlayıcı basamağında; Hidroksi Metilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibe ederek, HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü bloke ederler. Bu durum karaciğerde LDL reseptörlerinin artmasına yol açar ve kolesterolün karaciğere alınımı artırır. Statinler terapötik dozda kan kolesterol düzeyini etkili şekilde düşürürler. Yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemili bireylerde HMG-CoA redüktaz n statin ile inhibisyonunun kardiyovasküler hastalık insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Lancet 1994, Schwartz 2001).

Akut plazma LDL aferezinin endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelttiği gösterilmiş ve statinlerin serum kolesterol seviyesini düşürerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği öne sürülmüştür (Tamai 1997).

Statinlerin endotel fonksiyonlarındaki iyileştirici etkisinin lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu ileri süren birçok mekanizma gösterilmiştir. Bu mekanizmalar sonucunda:

- 1- Statinler eNOS'u stimüle ederek ve upregülasyonunu sağlayarak endotel NO üretimini artırır (Kuruishi 2000, Laufs 1999).
2. Artmış LDL kolesterol seviyeleri eNOS'ın biyoyararlanımını azaltır ve endotel eNOS' down regülasyona uğratar. Statinlerin bu eNOS down regülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (Martinez-Gonzalez ve ark 2001).
3. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri caveolin-1 ile eNOS arasındaki ilişkiyi artırarak NO üretimini azaltır. İn vitro yapılan bir çalışmada statinlerin endotel hücrelerinde caveolin-1 ekspresyonunu azalttığı böylece caveolin-1 ve eNOS arasındaki ilişkiyi inhibe ettiği gösterilmiş. Statinlerin bu etkisi NO üretiminde artışa yol açar (Feron ve ark 2001). Bu çalışmada caveolin-1 ekspresyonundaki azalmanın ekstrasellüler LDL kolesterol seviyesiyle ilişkisiz olduğu gösterilmiştir.
4. Statinler eNOS mRNA stabilitesini artırır buda okside LDL varlığında eNOS ekspresyonunun korunmasını sağlar (Laufs 1998).
5. Rho/Rho kinaz yolunun aktivasyonu eNOS mRNA stabilizasyonunu azaltır. Statinler geranilgeranil pirofosfat oluşturarak, Rho/Rho kinaz sinyalizasyon aktivitesini inhibe ederler (Laufs 2000).
6. Statinler dolaşan adezyon molekülü P-selektin ve hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i hiperkolesterolemik bireylerde azaltır. Statinlerin bu etkisi NO artışına yol açar (Romano 2000). Bu bulgular statinlerin platelet ve lökosit adezyonunu azalttığı ve endotel hücre fonksiyonunu iyileştirdiğini gösterir.
7. Serin/treonin protein kinaz Akt (protein kinaz B), eNOS'un aktivasyonunu sağlayarak NO üretimini artırır. Statinlerin Akt'ı endotel hücrelerde aktive ettiği tespit edilmiştir (Kuruishi 2000).
8. Statinler, doku tip plasminojen aktivatörü (t-PA) ekspresyonunu artırır. Potent vazokonstriktör ve mitojen olan endotelin-1 ekspresyonunu inhibe eder (Essig 1998, Hernandez-Perera 1998).

Önceleri tedavinin asıl hedefi büyük plaklara yönelikti ve klinik faydanın boyutlar küçülterek kan akımını arttırmak suretiyle sağlanabileceği düşünülüyordu. Statin grubu ilaçlardan önce kullanılan diğer antihiperkolesterolemik ilaçların klinik faydalarının görülmesi, bu nedenle kolesterol seviyesinin düşmesinden çok sonra yaklaşık 2 yıl sonra görülüyor fikri mevcuttu. Girişimsel kardiyologlar ve cerrahların, bu plaklara yönelik girişimleri ile akım artışı ve dolayısıyla semptomatik iyileşme sağlanmasına rağmen, yalnızca ilaç tedavisi ve risk faktörü azaltılmasıyla karşılaştırıldığında hayat süresinde bir değişiklik oluşmadığı görülmüştür (Davies 1990).

Yapılan çalışmaların ışığında asemptomatik seyreden veya akut koroner sendroma yol açan plak rüptürleri sonucunda kısalan yaşam ömrünün plak boyutuyla ilgili olmayıp plağın zayıflığına (vulnerabilite) bağlı olduğu anlaşılmıştır (Falk 1992). Bir plağın zayıflığını belirleyen faktörler şunlardır :

- İnce parçalı fibröz kapsül
- Az gelişmiş bağ dokusu iskeleti
- Lipid yoğunluğu
- İnflamatuvar hücre infiltrasyonu
- Proteolitik enzim salınım yoğunluğu
- Apoptosis

Koroner iskemi nedeniyle ani ölüm görülen hastalarda yapılan patolojik çalışmalarda, sebep olan lezyonun önceden farkedilmemiş küçük boyutlu, ince veya parçalı fibröz kapsüllü, zayıf bağ dokusu ile çevrelenmiş rüptüre plaklar olduğu, kan ile temas ederek tıkanmaya yol açan lipitten zengin plak çekirdeğinde de yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu belirlenmiştir (Davies 1993, Falk 1995).

İnflamatuvar hücreler tarafından salgılanan sitokinler, düz kas hücrelerini subintimal alanda toplar ve bu da stromelin ve kolajenaz gibi metaloproteazların lezyon içine girerek matriks dejenerasyonuna yol açmalarında tetikleyici rol oynar. Dejeneratif sürecin başlamasıyla salınan İnterferon-gamma, düz kas hücrelerinin kollajen yapımını engeller ve apoptozis'e neden olur (Libby 1995, Amento 1991).

Statin tedavisi plak rüptürüne ve trombozuna neden olan bu aşamaları inhibe ederken aterosklerozda gelişiminde önemli rol oynayan düz kas hücre büyümesini azaltır ve bu etkilerini lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak gerçekleştirir (Corsini 1995-1996).

Sonuç olarak günümüzdeki tedavi düşüncesi plağın küçültülmesinden ziyade fibröz kapsülün kalınlaştırılmasını ve bağ dokusu iskeletinin güçlendirilmesini, makrofaj göçü ve sekresyon aktivitesinin engellenmesiyle inflamatuvar hücre infiltrasyonunun ve proteolitik

enzim salınımının ve apoptozisin engellenmesini yani plak stabilizasyonunu amaçlamaktadır. (Libby 1995, Corsini 1995-1996).

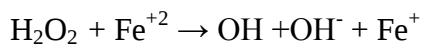
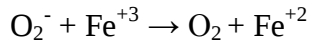
2.5. SERBEST RADİKALLER, PEROKSİDASYON VE ANTİOKSİDANLAR

2.5.1. Serbest Oksijen Radikallerin Kimyası

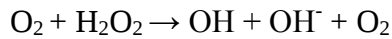
Bir serbest radikal, dış yörüngede bir veya daha çok eşlenmemiş elektronlarıyla bir atom veya moleküldür (Halliwell 1989). Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller ise oksijenden oluşan radikallerdir. Serbest oksijen radikali biyokimyasında anahtar rolü oynayan maddeler oksijenin kendisi, süperoksid, hidrojen peroksid, geçiş metallerinin iyonları ve hidroksil radikalidir. Bunlardan ilk dördünün çeşitli reaksiyonları ile sonuncusu meydana gelir.

Moleküler oksijen, üçlü veya ikili durumda bulunurken pek çok organik bileşik, tekli durumdadır. Oksijen bir radikal gibi doğal olarak ortaya çıkar ve onun iki eşlenmemiş elektronu vardır. Bu elektronların her biri yörüngeye farklı bir π bağlanması yaparak yerleşmişlerdir. Bu eşlenmemiş elektronlar aynı spine (hıza) sahiptirler. Moleküler O_2 , bu nedenle bir oksidandır. Eğer oksijen başka bir molekülü elektronların bir çiftini kabul ederek oksitlemeye yönelirse, elektronlar, π orbitalde boş aralıklara uygun şekilde antiparalel dönüşte olmalıdır.

Eğer bir elektron, moleküler O_2 ' e eklenirse, o elektron, π bağı yörüngelerinden birisine girer ve süperoksit radikal (O_2^-) oluşturulur. İki elektron eklenmesi, hidrojen peroksiti (H_2O_2) oluşturur. H_2O_2 , serbest bir radikal değildir, fakat onun kimyasal reaktif doğası, bir reaktif oksijen türü gibi nitelik kazanır. O_2 , üç elektron tarafından indirgenmemesine rağmen, O_2 ve H_2O_2 oldukça reaktif ve toksik hidroksil ($OH^\cdot$) radikalini artırmak için, geçiş metalleri, metal şelatlar veya hem proteinleri varlığında tepkime yapabilir.



Böylece,



Bu reaksiyon, demir-katalizli Haber Weiss reaksiyonudur. Reaksiyon, ferritin, transferrin, hemoglobin, laktoferrin ve ADP, Fe^{+3} gibi biyolojik bileşikler tarafından katalizlenebilir. Biyolojik sistemlerde bilinen en reaktif serbest radikal $OH^\cdot$ dir (Grishman 1986). Oksijen ve H_2O_2 toksisitesi; hidroksil radikal ($OH^\cdot$) oluşturabilmeleri nedeniyle olabilir.

2.5.2. Serbest Oksijen Radikalleri- Peroksidasyon ve Hücresel hasar

Serbest radikaller oldukça reaktif moleküllerdir. Biyomoleküllerle reaksiyona girerek oluşturdukları bileşikler çoğu kez toksik özellik taşımaktadır. Serbest radikallerin lipidler, proteinler, nükleik asit ve DNA üzerine etkileri vardır. Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve membranda bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır. Süperoksit radikali, hidroksil radikali, peroksil radikali ve alkoksil radikali, lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerdir. Demir iyonlarının lipid peroksidasyonunda önemli bir rolü vardır.

Yağ asidinin (LH) oksidasyonu metilen karbonundan hidrojen atomunun çıkarılması ile başlar ve yağ asidi radikali (L) oluşur. Oluşan lipid karbon radikali bir konjuge dien oluşumuna yönlendirilebilir. İlerleme aşamasında yağ asidi radikaline hızlı bir şekilde oksijen eklenerek peroksil radikalini (LOO) oluşturur. Lipid peroksil radikalleri zincir reaksiyonlarının başlatıcılarıdır. Lipid radikal daha sonra zincirleme reaksiyonu tamamlamak için moleküler oksijenle tepkimeye girer. Peroksil radikalleri ayrıca siklik peroksitleri oluşturabilmektedir. Ortamda bulunan demir ve bakır tuzları lipid hidroperoksitlerinin yıkılmasını hızlandırmakta olup oluşan peroksi ve alkoksi radikalleri lipid peroksidasyonunu uyarır.

En iyi tanımlanmış serbest radikal etkisi lipidler üzerine olan etkidir. Lipid peroksidasyonu, O_2 , H_2O_2 veya OH tarafından bir PUFA (polidoymamış yağ asiti)'dan alilik hidrojen ayrılmasıyla olur. Organik serbest bir radikal (lipit karbon radikali) böylece oluşturulur ve bir konjuge dien oluşumuna yönlendirilebilir. O zaman konjuge diene, bir hidroperoksil radikali oluşturması için moleküler oksijenle reaksiyona girer. Hidroperoksil radikal, PUFA'nın bitişik bir CH_2 grubunun bir metilen karbonundan bir hidrojen atomunu diğer bir lipit hidroperoksit ve lipit radikal oluşturmak için çıkarabilir. Lipid radikal daha sonra zincirleme reaksiyonu tamamlamak için moleküler oksijenle tepkimeye girer ((Halliwell 1986, Grishman 1986, Halliwell 1984). Geçiş metal iyonları ile temas daha çok radikal üretir ki bu radikaller müteakiben diğer zincir reaksiyonlarının başlaması ve çoğalmasına yol açar.

Lipid içeren hücre membranları ve organel membranları, hücre yapısı ve fonksiyonu için kritik bileşenlerdir. Çünkü bu membran yapıları lipid peroksidasyon hasarına fazlasıyla hassastırlar (Southern ve Garth 1988). Lipid peroksidasyon son ürünü MDA ve kısa zincirli alkenler gibi aldehitlerdir. Lipid peroksidasyonu membran lipid çift tabakasının yapısal bütünlüğünü bozarak membran permeabilite artışına neden olur. Membran geçişi artışına bağlı olarak iyon transportu bozulurken mitokondride ise oksidatif fosforilasyonda elektron

transportu bozulur. Ayrıca lizozomal permeabilite artışı nedeniyle oluşan hidrolitik enzim salınımı, hücre hasarını artırır.

Hidroksil radikali, sülfhidril bileşiklerini oksitleme, DNA (müteakib parçalanmalara yol açan) ile reaksiyona girme ve askorbatlar ve sitokromlarla reaksiyona girme yeteneğindedir. Sülfhidril gruplarının oksidasyonu, kritik hücrel enzimlerin ve transport proteinlerin inaktivasyonuna neden olabilir. Örneğin, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-az, sülfhidril oksidasyonu ile inaktive edilir ve eğer onun sülfhidril grupları oksitlenirse proteolizise karşı daha hassas hale gelir. Hücre transportu ve hücre iyon gradientinin sürdürülmesinde $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP-az'a merkezi rol verilmesi nedeniyle, serbest oksijen radikalleri belirgin olarak hücre fonksiyonunu bozabilir.

Herhangi bir radikalın poliansatüre yağ asidi metilen karbonundan hidrojen atomunun uzaklaştırılması non-enzimatik lipid peroksidasyonudur. Siklooksijenaz sonucu oluşan hidroperoksit ve endoperoksitler ise enzimatik lipid peroksidasyonu ürünleridir.

Hücre membranlarının akışkanlığı; lipid protein oranı, fosfolipid miktarı, yağ asitleri bileşimi ve doymamışlık derecesi membran lipid peroksidasyon hasarını etkileyen faktörlerdir. Membran lipid peroksidasyonu sonucunda membran transport sistemleri ve hücre içi ve dışı iyon dengeleri bozulur, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar ve buna bağlı olarak proteazlar aktive olur. Ayrıca hücre içi organellerde oluşan lipid peroksidasyonu sonucu litik enzimlerin salgılanmasına bağlı hasarlar gelişir.

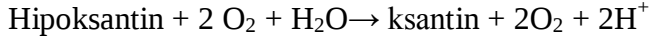
2.5.3. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikallerin endojen ve eksojen kaynakları vardır. Hücrel kaynaklar; mitokondrial elektron transport zincirini, mikrozomal elektron transport zincirini, oksidan enzimleri (ksantin oksidaz, siklo oksijenaz), fagositleri, epinefrinin ve Fe^{+2} 'nin hücrel oto-oksidasyonunu kapsar.

Eksojen kaynaklar; oksitleyici ilaçlar (CC4-karbontetraklorür-, acetaminophen), sigara içmeyi, radyasyonu ve glutatyon oksitleyici maddeleri içerir (Freeman 1984). Normal hücrel metabolizma, serbest radikallerin üretimine öncülük edebilir. Enzimatik kataliz, mitokondrial elektron transport zinciri ve otooksidasyon; serbest radikal ara ürünlerini artırabilir (Voet 1985, Hatefi 1985).

Boveris (1978), mitokondri iç membranında elektron transport enzim komplekslerinin (kompleks I-II-III) H_2O_2 ürettiğini ispatladı. Ubiqinon sitokrom-b bölgesi, O_2 üretiminin başlıca yeridir. Çoğu mitokondrial H_2O_2 , O_2 'den kaynaklanır. Mitokondrial solunum önemli ölçüde artırıldığında serbest radikal üretimi artar. Birde hipoksiste olduğu gibi terminal sitokromlar oldukça azaldığında, mitokondrial elektron transport zinciri tarafından süperoksit

radikal üretimi artırır. Sitoplazmik bir enzim olan ksantin oksidaz, pürin metabolizması esnasında O_2 indirgenmesi yoluyla süperoksit radikal üretimine neden olabilir.



Ksantin oksidaz normal dokularda bulunan ksantin dehidrogenaz (tip D) gibi sentezlenir. Ksantin dehidrogenaz hipoksantin, ksantin ve ürik aside dönüşümü esnasında NAD'yi indirger. Ksantin dehidrogenaz saflaştırılması esnasında örneğin özel önlem olmaksızın doku homojenizasyonunda dehidrogenaz oksidaza (tip O) dönüştürülür. Oksidaz, elektron alıcısı olarak NAD'nin yerine moleküler oksijeni kullanır. Tip D'nin Tip O'ya dönüşümü; sülfhidril grubu oksidasyonu veya Ca bağımlı sınırlı proteoliz yoluyla meydana gelir. Tip D'nin Tip O'ya dönüşümü, iskemi esnasında da meydana gelebilir (Boveris 1978).

Ajanlar sülfhidril gruplarını azalttığından dolayı tip D yenilenemez, bu yüzden iskemi esnasında Tip O oluşumu geri dönüşümlü değildir. Bu inceleme Tip D'nin Tip O'ya dönüşümünün majör mekanizması olarak proteolize ek güven sağlar. Böbreklerde Tip D'nin Tip O'ya dönüşümü aşağı yukarı 30 dakika iskemi gerektirmektedir. Diğer dokularda dönüşüm daha hızlıdır (McCord 1985). İskemi esnasında oksijen kullanılabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle, ATP üretimi azalır (Takano 1985). Membran iyon gradyentinin bozulması sonucu Ca^{+2} iyon akımı meydana gelir. Bu iyon akımı sitozolik kalsiyum konsantrasyonunun artmasına yol açar ki, bu konsantrasyon artışı ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüştürme yeteneği olan proteazları aktive eder (Malis 1986).

İskemik periyod esnasında eş zamanlı olarak ATP üretimi azaltılırken AMP konsantrasyonu artar. Buna ilaveten, AMP adenosin, inozin ve hipoksantine metabolize olur. Daha sonra reperfüzyon esnasında moleküler oksijen sağlanır ve birikmiş hipoksantin okside olur, bu oksitlenme O_2^- serbest radikallerini artırır. Plazma membran siklooksijenaz ve lipoksijenaz gibi enzimleri de ihtiva eder. Araşidonik asit; prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienlere dönüştürülen başlıca substrattır. Yağ asidi serbest radikal ara ürünleri; dönüşüm reaksiyonları esnasında meydana gelir. Araşidonik enzim sistemlerinin; plazma ve organel membranlarının birarada olması nedeniyle, serbest radikal üretimi belirgin sitotoksik hasara neden olabilir (Freeman 1984).

Hücrede birçok çözünür sitozol bileşeni, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonuna maruz kalabilir. Tioller, hidrokinonlar ve katekoller, bu yolla indirgenme reaksiyonlarına maruz kalmaya ve serbest radikalleri oluşturmaya yatkındırlar. Süperoksit radikal (O_2^-), bu şekilde oluşturulan başlıca serbest radikaldir. Tioller ve askorbat şelatlanmış Fe^{+3} 'ü Fe^{+2} 'e

şelatlayarak indirgeyebilir. O_2^- , Fe^{+2} 'nin otooksidasyonundan üretilebilir. H_2O_2 , sonradan kendi kendine veya O_2^- 'in dismutasyon kataliziyle üretilebilir (Freeman 1984, Fridovich 1986).

Serbest radikal üretiminin ek hücrel kaynaklar, endoplazmik retikulum ve nükleer membranları kapsar. Her iki membran, yağ asitlerini oksitleyen ve serbest radikal türlerini oluşturabilen sitokrom P-450 sistemleri içerir. Flavoproteinler, O_2 ve H_2O_2 üretimi için otooksidasyon yapar. Peroksizomlar da, serbest radikal üretiminin potansiyel bir güç kaynağıdır, renal proksimal tübüler hücrelerde bolca bulunurlar ve çok say da oksidaz ihtiva ederler (İnan ve Gül 2001).

2.5.4. Antioksidanlar Ve Peroksidayon

2.5.4.1. Antioksidanlar Ve SOD

Bir antioksidan, "oksitleyici substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda bulunan substratın oksidasyonunu önleyen veya geciktiren herhangi bir madde" olarak tanımlanabilir (Halliwell 1990). Yapısal proteinler, hücre zarları, enzimler, lipidler ve DNA bütünüyle oksitlenebilir substratlar olarak sınıflandırılır. Bu nedenle antioksidanlar, reaktif oksijen ürünlerinin sebep olduğu hasarı hafifletmede önemli bir rol oynar.

İyi bilinen biyolojik antioksidanlar; SOD, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz, vitamin E, glutatyon, askorbik asit, seruloplazmin ve triptofandır. Bu antioksidanların çeşitli etki mekanizmaları vardır. Antioksidanlar; metal iyonlarını bağlayarak, peroksitleri nonradikal bileşiklere parçalayarak, başlatıcı radikalleri ortadan kaldırarak, zincir reaksiyonu başlamasını önleyerek, zincir reaksiyonlarını kırarak görev yaparlar. Katalaz O_2 ve H_2O sağlamak için H_2O_2 'in parçalanmasını katalizler. Katalaz, hidrojen peroksit için spesifiktir. Halbuki glutatyon peroksidaz H_2O_2 veya lipid hidroperoksitlerin parçalanmasını katalizleyebilir (Halliwell 1989). Lipid peroksit radikallerin tepkimesiyle lipid peroksidasyonun artışı engelleyen vitamin-E; en önemli hidrofobik temizleyicidir (Grishman 1986).

Serbest radikallere karşı vücutta "antioksidanlar" olarak isimlendirilen savunma sistemleri bulunmaktadır. Antioksidanların yerleşim yerlerine göre sınıflandırılması aşağıdaki gibi şematize edilebilir;

Yerleşim bölgelerine göre:

- a. Hücre içi antioksidanlar (SOD, Katalaz, GSH-Px, Sitokrom oksidaz, Glutatyon)
- b. Membranda bulunan antioksidanlar (E, A ve C vitaminleri)

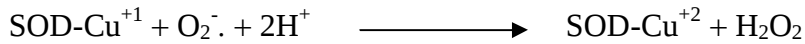
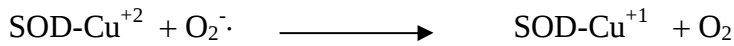
c. Hücre dışı antioksidanlar(Transferin, Laktoferrin, Haptoglobulin ve hemopeksin, Seruplazmin, Ürik asid, Askorbik asit, Billirubin, Mukus ve Glukoz)

Süperoksid Dismutaz

Süperoksid radikalini dismutasyona uğratarak detoksifiye eder. Organizmada substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzim SOD' dir. SOD' nin Cu-Zn ve Mn kapsayan iki ayrı izoenzimi bulunmaktadır. Cu ve Zn içeren tipi sitozolde, Mn içeren tipi ise mitokondride yerleşim gösterir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında radikal oluşumunu önler.

Hücre içinde mitokondride doğal olarak bulunan bir enzim olup bu enzimin aktivitesi yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır ve doku pO₂ (parsiyel oksijen basıncı) artışı ile artar. Enzimin fizyolojik fonksiyonu; oksijen kullanan hücreleri süperoksid serbest radikallerinin zararlı etkilerine karşı korumaktır. Bu etkisini süperoksid radikallerini daha az reaktif olan hidroksi peroksid formuna çevirerek gerçekleştirir. Böylece hücresel bölmelerdeki süperoksid düzeylerini kontrol ederek önemli bir savunma sağlar (Akkus 1995, Gutteridge 1995).

SOD' nin, süperoksid anyonuna olan etkisi şu şekildedir. Süperoksid anyonu, SOD' nin yapısındaki Cu⁺² ve bir arginin rezidüsünün guanido grubuna bağlanır. Bu bağlanma sonucunda süperoksidden bir elektron Cu⁺² 'a transfer olurken Cu⁺¹ ve moleküler oksijen meydana gelir. İkinci bir süperoksid anyonu Cu⁺¹ 'dan bir elektron, bağlanma ortağından ise iki proton alarak hidrojen peroksidi oluştururken, enzim tekrar Cu⁺² formuna dönmüş olur (Akkus 1995, Gurel 1997).



Süperoksid dismutazın katalizlediği reaksiyonun hızı spontan reaksiyonun yaklaşık 400 katıdır. İnsanda iki tipi bulunmaktadır. Bunlar sitozolde bulunan dimer, Cu ve Zn ihtiva eden izomer (Cu-Zn SOD) ile mitokondride bulunan tetrametrik Mn ihtiva eden izomerlerdir (Mn SOD). Hücrede en bol izomer sitozolik Cu-Zn SOD'dir. Cu-Zn SOD 21 nolu kromozomda, Mn SOD 6 nolu kromozomda lokalizedir. Sitozolik Cu-Zn SOD siyanidle inhibe edilirken, mitokondrial Mn SOD inhibe olmaz. Her iki SOD'nin katalizlediği reaksiyon aynıdır. Böylece peroksidasyonu inhibe eder. Normal metabolizma esnasında hücreler tarafından

yüksek miktarda süperoksit üretimi olmasına rağmen SOD sayesinde intrasellüler süperoksit düzeyleri düşük tutulur (Akkus 1995).

SOD aktivitesindeki genetik yada sonradan meydana gelmiş değişiklikler ile hastalığa karşı hassasiyet yada direncin birbiriyle ilişki olabileceği kaydedilmiştir. Romatoid artrit, diabetik hipertrigliseridemik hastalıklarda ve Behçet hastalığında da süperoksit üretimi ile süperoksit toplayıcı aktivite arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Cu-Zn SOD'nin spesifik aktivitesi Down sendromlu hastaların eritrositlerinde yüksek, prematürelerin ve yaşlıların eritrositlerinde düşük bulunmuştur (Akkus 1995).

Ramos et al (1997), glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutazın miyokardın farklı zonlarında lokal değişim gösterdiklerini belirttiler. Andersen et al (1989), Knight (1996) iskemik miyokardial hasarın daha fazla olduğu bölgelerde, interventriküler septum ve sol ventrikül ön duvarında süperoksit dismutaz aktivitesi daha yüksekti.

2.5.4.2. Peroksidasyon ve MDA

Herhangi bir nedenle oluşan miyokardiyal hipoksi ve/veya iskemi sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, sitokinler ve nitrik oksit (NO) iskemisinin erken evresinde, nötrofil ve monositlerin intimal infiltrate ederek endotel hücrelerinde hasara neden olmasının sonucu ortaya çıkan ve lipid peroksidasyonunu indüklerler (Das 2000). Lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünleri de miyokardiyal hasarda rol oynar (Halliwell 1994).

Biyomoleküllerin tüm büyük sınıfları serbest radikaller tarafından etkilenirler, fakat lipidler en hassas olanlarıdır. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir ve oldukça zararlıdır. Çünkü, kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür.

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbitirik asitle ölçülebilen malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA, yağ asidi oksidasyonun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir (Akkus 1995).

Lipidlerden, aradidonik asid metabolizmasi sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipid peroksidasyonu", diger radikallerin sebep oldugu lipid peroksidasyonuna ise. "nonenzimatik lipid peroksidasyonu" ' ad verilir.

Lipid peroksidasyonu sonucu olusan lipid hidroperoksitlerinin yıkımı, geçiş metalleri iyon katalizini gerektirir. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehidler oluşurlar. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilirler veya başlangıçtaki etki alanlarından diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarlar. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda tiobarbütirikasidle ölçülebilen malondialdehid (MDA) meydana gelir. Bu metod lipid peroksid seviyelerinin ölçülmesinde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir fakat lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir.

Lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve indirek olarak reaktif aldehidler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece, birçok hastalığa ve doku hasarına sebep olur. Lipid radikallerinin hidrofobik yapıda olması yüzünden reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesi ve mikroviskozitesi ciddi şekilde etkilenir. Peroksidasyonla olusan malondialdehid, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Bu etkiler, malondialdehidin niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar (Akkuş 1995).

2.6. SERBEST RADİKALLER, ATEROSKLEROZ VE İSKEMİ

Son zamanlarda, iskemik miyokardial yaralanmadan serbest radikallerin sorumlu olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Damar endoteli, oksijen radikallerine ve lipid peroksidlerine karşı çok duyarlıdır. Reaktif oksijen radikallerinin; vasküler düz kas hücrelerinin büyüme ve proliferasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir. Endotel hücreleri, in vitro şartlarda süperoksid radikali üretirler. Fakat, bu hücrelerin in vivo şartlarda, süperoksid anyonunu sürekli mi, yoksa iskemi- reperfüzyon gibi zarar verici belli şartlar altında ürettiği bilinmemektedir. Endotel hücreleri tarafından üretilen NO ile süperoksid radikali karşılaştıkları zaman eşlenmemiş elektronlarını paylaşarak radikal olmayan şekle dönüşürler. Sonuçta süperoksid radikali, NO'nin vazodilatatör etkisini antagonize eder. SOD ise NO'nin ömrünü uzatır. Damarda fazla miktarda üretilen süperoksidin, hipertansiyonun sebeplerinden biri olabileceği öne sürülmüştür.

Serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler, hücre membranlarında zedelenmeye yol açan lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Böylece damar geçirgenliği artarak, başta albumin olmak üzere plazma proteinleri ve lipoproteinler intimaaya geçerler. Bu da monosit makrofajların damar duvarına geçişini daha da arttırarak aterogenezi hızlandırır.

Özellikle hidroksil radikalının miyokardda yapısal değişikliklere yol açtığı ve in vitro uygulanan SOD' nin bu değişiklikleri önlediği, dolayısıyla serbest radikallerin gerçekten hasarla ilgili oldukları gösterilmiştir. Doku iskemisi sırasında meydana gelen hasarın büyük bir bölümü, moleküler oksijenin dokuya girdiği reperfüzyon esnasında oluşur. Bu yüzden, bir bama içiçe geçmiş olan iskemi ve reperfüzyon olayların birlikte değerlendirmek uygun olacaktır.

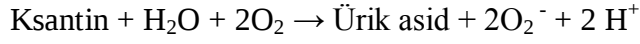
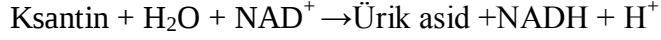
Miyokardda birçok potansiyel serbest radikal kaynağı bulunduğundan, bu radikallerin en önemli üretim yerini belirlemek oldukça zordur. Çünkü farklı periyodlu iskemi ve reperfüzyondan sonra serbest oksijen radikalleri farklı kaynaklardan üretilirler. Dolayısı ile iskemi periyodundan sonra radikaller, bir veya iki kaynağa bağlı iken, perfüzyon geciktirilirse, diğer bazı kaynaklar da önemli hale gelirler. Reperfüze iskemik miyokardiumda, aşağıda belirtildiği gibi en az üç tane faal oksijen radikal üretim kaynağı bulunur:

a- Önce aktive fosfolipaz, hücre membran fosfolipidlerinden arasıdonik asidi serbestleştirir. Bu da serbest radikal oluşturan siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarını aktive eder.

b- NAD' yi NADH'a indirgeyen ksantin dehidrogenaz (XD) ksantin oksidaza (XO)'a dönüşür. Bu dönüşümden hücre içinde bulunan proteazlar sorumludur. Dönüşüm miktarı, doku iskemisinin süresiyle orantılı olup, farklı organlarda farklı oranlarda meydana gelir. XO, düşük oksijen basıncında aktif değildir; reperfüzyonda oksijen basıncı arttığında o da aktifleşir. Enzimin tabii şekli XD olup; sağlam dokularda enzimin yaklaşık % 10'u XO formunda bulunur.

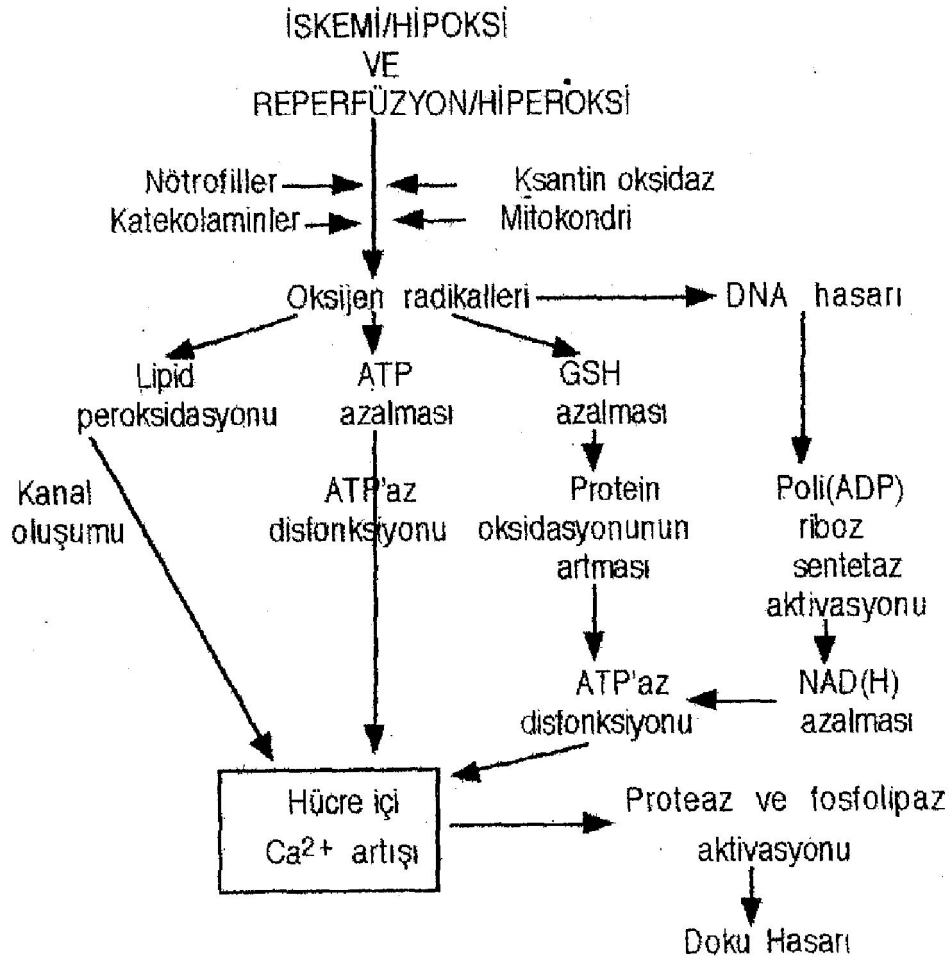
Kapiller endotelial hücreler, miyositlere nazaran daha fazla XO ve Pürin Nükleosid Fosforilaz aktivitesi ihtiva ederler. Ancak, endotelial hücreler muhtemelen miyokard ağırlığının % 1'inden daha azını oluşturdıkları için, miyokard homojenatlarında çok düşük seviyede XO bulunur.

XO, süperoksid radikalini üreten enzimdir. Süperoksid anyonu, vasküler endotel hücrelerin yaralanmasında önemli bir etken olmasına rağmen miyosit ölümünün direkt bir sebebi değildir.



İskemik hücrelerde ATP depoları hızla azalırken, pürin nükleozid fosforilaz aktivitesi ile XO enziminin substratı olan ksantin ortamda birikir. Reperfüzyon esnasında oksijenin dokulara yeniden girişi ile XO, bu maddeyi kullanarak süperoksid üretiminde adeta bir patlamaya sebep olur.

c- Ayrıca, miyokardial iskemi, kompleman sistemini ve kemotaktik faktörlerin oluşumunu aktive eder. Sonuçta bu bölgede toplanan nötrofiller, NADPH oksidaz enzimi sayesinde süperoksid üretirler. Nötrofiller, radikal üretiminden ayrı olarak, kapiller tıkanç oluşturarak da iskemik hasarın artışına katkıda bulunurlar. Hayvan deneylerinde, nötrofil kemotaksisinin önlenmesi veya hayvanların nötropenik hale sokulmasıyla, iskemik hasarın azaltılabileceği gösterilmiştir.



Şekil 7. Postiskemik reperfüzyonda serbest oksijen radikali kaynaklar ve doku hasarı

Miyokard iskemisinin yol açtığı doku hasarı doğrudan doğruya iskeminin şiddeti ve süresine bağlıdır. Zamanında yapılan reperfüzyon insan ve hayvanlarda infarkt alanı küçültmekte, sol ventrikül fonksiyonlarında iyileşme sağlamaktadır. Bununla birlikte reperfüzyonun kendisi hasarda bir artışa sebep olabilir. Buna "reperfüzyon hasarı" denilir. iskemik dokuda, radikal temizleyici enzimlerdeki azalmalardan dolayı reperfüzyon hasarı daha da şiddetlenir.

Son zamanlarda süperoksid radikalının reperfüzyon aritmelerinde ortaya çıkma ve önemli rolünün olabileceği ileri sürülmüştür. İskemi ve reperfüzyon hasarının genişliğini sınırlandırmak amacıyla oksijen toksisitesine karşı kullanılan müdahalelerde önerilen koruyucu mekanizmalar şunlardır:

- a. Nötrofillerin baskılanması ile nötrofillerce oluşturulan serbest oksijen radikalleri üretiminin engellenmesi
- b. Ekstrasellüler oluşan serbest oksijen radikallerinin enzimlerce toplanması
- c. Endotelial XO'nun inhibisyonu
- d. Hem intrasellüler, hem ekstrasellüler etki gösteren serbest radikal toplayıcıların kullanılması: İonol, N-2 merkaptopionil glisin, dimetiltioüre, N-asetil sistein ve mannitol gibi (Akkuş 1995).

3. MATERYAL ve METOT

3.1. MATERYAL

3.1.1. Vakaların oluşturulması ve gruplama

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesine AMI tanısı ile başvuran hastalardan 50 kişilik vaka grubu oluşturuldu. Vaka grubunun yaşı 38-81 arasındaydı. ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü ile gelen ve primer PTCA'ya alınan hastalara PTCA sonrası AMI'nün ilk haftasında 80 mg statin verildi daha sonra bir grup hastaya 3 ay süreyle 10-40 mg/gün atorvastatin verilirken, diğer bir gruba da 80 mg atorvastatin verildi. Ciddi kapak hastalığı olanlar, dilate KMP'si olanlar, akciğer ve karaciğer hastalığı olanlar, elektif PCI alanlar çalışmaya alınmadı.

3.1.2. Analiz örneklerinin alınması ve saklanması

Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesine alınan ve vaka grubunu oluşturacak hastalardan kan örnekleri alındı. Analiz örnekleri genellikle sabah 09-10 saatleri arasında EDTA'lı tüplere alındı. Alınan kan örneklerinden plazma ve eritrosit pelleti elde edildi. Her bir kişiye ait plazma ve eritrosit pellet örnekleri ayrı ayrı plastik kapaklı ependorf tüplere transfer edilip MDA, SOD, NO, IL-6 analizlerine uygun olarak etiketlendi. Tüm ependorf plastik tüpler - 80 °C dereceye kaldırılarak analiz zamanına kadar saklandı.

3.1.3. Kullanılan cihazlar

Soğutmalı santrifüj: Hettich Universal 30 RF

- a. Spektrofotometre: Shimadzu UV - 1601
- b. Ayarlanabilir otomatik pipetler
- c. Vorteks
- d. Benmari
- e. Hassas terazi
- f. Manyetik karıştırıcı ve manyetik bar
- g. Damıtma cihazı

3.1.4. Kullanılan kimyasallar ve çözeltiler

3.1.4.1. Hemoglobin Drabkin's Metodu için

- a. Potasyum ferrisiyanür
- b. Potasyum siyanür
- c. Sodyum bikarbonat

3.1.4.2. MDA için

- a. Tiobarbitürik asit (% 0,675'lik)
- b. Triklorasetik asit (%10)

3.1.4.3. SOD reaktifleri

- a. Ksantin (0,3 mM)
- b. Etilendiamintetraasetik asit (0,6 mM)
- c. Nitroblutetrazolium (110-160 μ M)
- d. Sodyum karbonat (300-450 mM)
- e. Bovine serum albumine (1g / L)
- f. Bakır klorür (0.6-1.2 Mm)
- g. Amonyum sülfat
- h. Ksantin oksidaz (150-200 U/L)
- i. Sodyum siyanid (130-180)

3.2. METOT

3.2.1. Eritrosit hemolizatlarının hazırlanması ve analizler ile ilgili hususlar

Analiz numuneleri soğuk zincire dikkat edilerek Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarına getirildi. Eritrosit pelletlerinden hemolizat elde edilmesi için çeşitli işlemler yapıldı. Cam tüpe alınan kan 3500 devirde +4 C de 15 dakika santrifüj edildi. Oluşan süpernatant dikkatlice ayrılp plazma elde edildi. Tüpün dibinde kalan kanın şekilli elemanlar üzerine tüpün iç cidarından sızdırılarak yaklaşık aynı hacimde serum fizyolojik eklenerek dilüe edildi. Tüpler parafilm ile kapatılıp yavaşça alt üst edildikten sonra 2000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar atıldı. Aynı tüp üzerine tekrar yaklaşık aynı hacimde serum fizyolojik eklenerek aynı işlem tekrarlandı. Eritrosit yıkama işlemi 3 kez uygulanarak saf eritrosit pelleti elde edildi.

Elde edilen eritrosit pelletinden 0,5 ml alınarak üzerine 2,0 ml buz gibi distile su ilave edildi. Burada oran 1/5' tir. Bu hemolizattan MDA ve Hb çalışıldı. Elde edilen bu hemolizattan 500µL (250 µL) alınır üzerine 1500 µL (750µL) buz gibi distile su eklendi ve bir cam tüpe aktarıldı. En son elde edilen bu karışımdan 1mL alındı ve 3/5 oranında hazırlanan Etanol/ Kloroform karışımından da 1 mL alınarak bir cam tüpe aktarıldı. 4000 rpm'de 30 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonunda üst faz (Etanol faz) dikkatlice alındı ve SOD çalışıldı. Geri kalan hemolizattan Hb çalışıldı.

Eritrosit hemolizat örneklerinden; MDA, SOD, Hemoglobin analizleri, plazma numunelerinden; MDA, SOD, NO ve IL-6 analizleri gerçekleştirildi.

3.2.2. Hemoglobin ölçümü

Hemoglobinlerin ölçümü Drabkin'in Metodu (Balasubramaniam ve Malathi 1992) ile yapıldı. Test prensibi; hemoglobindeki ferro demirin ferrisiyanit ile ferri demire oksitlenmesi ve bu okside demirin ortama eklenen potasyum siyanit tarafından stabil siyanmethemoglobine çevrilmesidir. Buradaki methemoglobin renk koyuluğu ortamdaki hemoglobin konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Ana stok hemoglobin standardından hazırlanan değişik konsantrasyonlardaki dilüe hemoglobin solüsyonlarından faydalanılarak kalibrasyon grafiği elde edildi. Çalışmalar için 20 µl eritrosit hemolizatı ve 6 ml Drabkin's solüsyonu karıştırılıp 10 dakika oda ısısında bekletildi. Bekleme süresinin sonunda 540 nm de köre (Drabkin's solüsyonuna) karşı absorbansları okundu. Sonuçlar standart grafiğinden gram olarak hesaplandı.

3.2.3. MDA ölçümü

MDA analizi sadece TBA ile MDA reaksiyonu prensibine dayanan Hammouda ve arkadaşlarının tiobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle çalışıldı (Hammouda A el-R ve ark,

1993). Asit ortamda tiobarbitürik asit ile 90 °C'de reaksiyona giren MDA, pembe renkli bir kromojen oluşturmaktadır. Kromojenin renk şiddeti ortamdaki MDA ile orantılı olup spektrofotometrede 532 nm dalga boyunda köre karşı okunan absorbans değerinden faydalanarak plazma MDA değerleri nmol /ml olarak saptandı .

Kör ve numune tüplerine 2.5 ml %10 TCA (w/v) çözeltisi konulmasından sonra kör tüpüne 0.5 ml distile su ve numune tüplerine de 0.5 ml plazma konuldu ve vorteksle karıştırıldı. Tüplerin ağzı kapatılıp 90 °C benmaride 15 dakika bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında supernatantlardan 2 ml alın p üzerine %0.675 TBA (w/v) çözeltisinden 1 ml. Eklendi. Tekrar 90 °C benmaride 15 dakika bekletildi. Tüpler soğutulduktan sonra 532 nm dalga boyunda köre karşı numunelerin absorbansları okutuldu.

3.2.4. SOD ölçümü

Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi; Sun ve ark (1988) metoduna ve Durak ve ark (1993) tariflediği modifikasyona göre analiz edildi. Tayin metodu: ksantin/ ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitro blue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesi esas na dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri ortamdaki NBT' yi indirgeyerek renkli formazon oluşturur. Bu kompleks 560 nm' de maksimum absorbans verir. Enzimin olmadığı ortamda bu indirgenme meydana gelip mavi–mor renk oluşmaktadır. Ortamda SOD olduğunda ise NBT indirgenmesi olmay p mavi – mor renk meydana gelmemekte ve enzim miktar ve aktivitesine bağlı olarak açık renk oluşmaktadır.

Kör ve numune tüpleri hazırlandı . Tüm tüplere 1425 µL ASSAY reaktifinin ardından numune tüplerine 50 µL ekstrakt (Etanol faz) ve kör tüpüne 50 µL distile su pipetlendi. Tüm tüplere 25' er µL XO enzimi ilavesi ile tüpler alt üst edilip 25° C' de 20 dakika inkübasyon sonu hemen tüm tüplere 500' er µL CuCl₂ ilavesi ile reaksiyonlar durduruldu. Distile suya karşı kördan başlanarak 560 nm de absorbanslar okundu. Enzim olmayan (kör) değer ile enzim bulunan numune absorbans değerleri hesaba katılır. Hesaplama;

$$\text{Enzimin \% inhibisyonu} = (\text{Abs}_{\text{kör}} - \text{Abs}_{\text{num}}) / (\text{Abs}_{\text{kör}} \times 100)$$

Bir SOD ünitesi; NBT redüksiyonunu % 50 oran nda inhibe eden enzim aktivitesidir. %50 inhibisyonu gerçekleştiren enzim aktivitesi U olarak hesaplandıktan sonra sonuçlar U/ml olarak verilir (Sun ve ark 1988). Bizim uygulamamızda

$$\text{Plazma SOD (U/ml)} : [(\text{Abs}_{\text{kör}} - \text{Abs}_{\text{num}}) / (\text{Abs}_{\text{kör}})] \times K^*$$

NOT: Bizim çalışma şartlarımızda K* (dilüsyon faktörü ve ortam katsayısı) 20 olarak alındı. Bu değer çalışma şartlarına göre değişir.

Eritrosit SOD(U/grHb): Yukarıdaki formül uygulanır, farklı olarak K^* katsayısı çalışma ortamına göre hesaplanarak grHb başına sonuç verilir.

3.2.5. NO ölçümü

Vücutta endojen olarak üretilen nitrik oksit vücut sıvılarındaki konsantrasyonu, çalışmalarda nitrit ve nitrat olarak ifade edilmektedir (Mueller AR ve ark). Çünkü nitrik oksit, üretildiği bölgede saniyeler içinde okside olarak önce nitrite (NO_2^-) daha sonra da nitrata (NO_3^-) dönüşmektedir. Bununla beraber proteinden zengin solüsyonlarda ve vücut sıvılarında spesifik olmayan reaksiyonlar meydana gelebileceğinden dolayı Griess reaksiyonu ile ölçümlerde bazı sıkıntılar yaşanabilmektedir. Bu nedenle nonspesifik reaksiyonların önüne geçebilmek amacıyla numuneler önce deproteinize edilip daha sonra total nitrit (nitrit ve nitrat) seviyeleri ölçüldü. NO analizi Griess reaksiyonu ile belirlenir (Cortas NK ve ark). Total nitrit (nitrit + nitrat) konsantrasyonu nitrat/nitrit kolorimetrik kit yöntemine (Cat. No. CM780001, Cayman Chemical Company, USA) göre değerlendirilerek reaksiyon sonucu oluşan rengin spektrofotometrik olarak 540 nm dalga boyunda okunması ile sonuçlar plazma için $\mu\text{M/L}$ olarak olarak saptandı.

3.2.6. IL- 6 Ölçümü

Plazma IL-6 düzeyleri sandwich ELISA kit yöntemine (Cat. No. IM1120, Beckman Coulter Chemical Company, USA) göre analize edildi. 100 μl hacimde plazma, kontrol ve standartlar kuyucuklarına kondu ve tüm kuyucuklara 100 μl konjugat eklenmesini takiben oda sıcaklığında ($18-25^\circ\text{C}$) çalkalayıcıda 350 rpm'de çalkalayarak 2 saat süreyle beklendi. ELISA yıkama aşamasında 3 defa yıkama-aspirasyon işlemi yapıldı. Daha sonra tüm kuyucuklara 200 μl substrat eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta çalkalayıcıda 350 rpm'de çalkalayarak 30 dakika süreyle beklendi. 50 μl hacimde stop solüsyon eklendikten sonra 405 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda absorbans değerleri okundu. Okunan absorbans değerleri, kuadratik modda $y = A+Bx+Cx^2$ formülüne göre pg/mL olarak hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizinde SPSS paket programı kullanıldı. İlaç öncesi ve sonrası verilerin karşılaştırılması amacıyla nonparametrik Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi (Nonparametric Wilcoxon Signed Ranks Test) kullanıldı. Düşük doz atorvastatin kullanım öncesi ve sonrası farkları ile yüksek doz atorvastatin kullanım öncesi ve sonrası farkları arasındaki istatistiksel karşılaştırma için Nonparametric 2 Independent Samples Test (Mann-Whitney) kullanıldı. İstatistiksel sonuçların değerlendirilmesinde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzun demografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. AMI geçiren 50 hastamızı atorvastatin doz ayarımı yapılmaksızın tamamına ait; parametreler ve bu parametrelerin bazal (ilaç öncesi) ve üç ay sonrası (ilaç sonrası) analitik değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Tablo 4.3’de birinci hafta 80 mg/gün ve ikinci haftadan itibaren üç ay süreyle düşük doz (10-40 mg) atorvastatin idame tedavisi uygulanan 24 hastamıza ait parametrelerin bazal ve üç ay sonrası analitik değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi düzenlenmiştir. Tablo 4.4’de ise birinci haftadan itibaren üçüncü ayın sonuna kadar 80 mg/gün atorvastatin uygulanan 26 hastamıza ait parametrelerin bazal ve üç ay sonrası analitik değerleri ve istatistiksel değerlendirmesi sunulmuştur. Tablo 4.5’te düşük doz (10-40 mg/gün) ve yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMİ gruplarının atorvastatin öncesi-sonrası farkları ve bu farkların karşılaştırılması yapılmıştır.

Yapılan çalışma incelendiğinde plazma MDA değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 2.02 ± 0.40 nmol / ml ve ilaç sonrası 0.97 ± 0.32 nmol / ml, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 1.89 ± 0.42 nmol / ml ve ilaç sonrası 1.01 ± 0.39 nmol / ml olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir. Ayrıca eritrosit MDA değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 30.43 ± 14.55 nmol/gr Hb ve ilaç sonrası 14.013 ± 7.76 nmol/gr Hb, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 31.15 ± 12.49 nmol/gr Hb ve ilaç sonrası 15.08 ± 5.46 nmol/gr Hb olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir. Bu durum gerek düşük gerekse yüksek doz atorvastatin tedavisinin etkin olduğunu göstermektedir.

Plazma SOD değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 3.83 ± 2.80 U/ml ve ilaç sonrası 12.20 ± 3.45 U/ml, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 3.90 ± 3.10 U/ml ve ilaç sonrası 11.16 ± 3.40 U/ml olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir. Ayrıca eritrosit SOD değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 164.65 ± 105.69 U/gr Hb ve ilaç sonrası 360.04 ± 179.63 U/gr Hb, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 136.73 ± 76.96 U/gr Hb ve ilaç sonrası 337.49 ± 166.90 U/gr Hb olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p <$

0.001) görülmektedir. Bu durum gerek düşük gerekse yüksek doz atorvastatin tedavisinin etkin olduğunu göstermektedir.

Plazma IL-6 değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 24.34 ± 12.04 pg/ mL ve ilaç sonrası 11.40 ± 5.79 pg/ mL, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 29.62 ± 17.38 pg/ mL ve ilaç sonrası 12.51 ± 8.95 pg/ mL olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir.

Plazma NO değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 31.70 ± 7.56 μ M/ L ve ilaç sonrası 22.90 ± 8.24 μ M/ L, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 34.15 ± 9.60 μ M/ L ve ilaç sonrası 19.37 ± 5.60 μ M/ L olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir.

Plazma TK değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 186.00 ± 42.85 mg/dL ve ilaç sonrası 131.67 ± 27.96 mg/dL, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 193.92 ± 39.55 mg/dL ve ilaç sonrası 122.23 ± 27.30 mg/dL olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir.

Plazma LDL K değerlerinin; a) düşük doz atorvastatin uygulamasında ilaç öncesi 121.53 ± 26.86 mg/dL ve ilaç sonrası 75.28 ± 24.45 mg/dL, b) yüksek doz atorvastatin uygulamasında ise ilaç öncesi 130.80 ± 31.29 mg/dL ve ilaç sonrası 70.60 ± 18.06 mg/dL olduğu ve c) ilaç öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkların her iki grup ilaç uygulamasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.001$) görülmektedir.

Tablo 4.1: Çalışma grubunun başlangıç ve bazı demoğrafik verileri

	Parametre
n	50
Yaş	59.68
Cins(Erkek/ kad n)	42/8
Ortalama kilo	80.18 kg
Ortalama boy	170.06 cm
Hipertansiyon	19 hasta
Diabetes Mellitus	9 hasta
Sigara içen	24 hasta
Kullan lan ilaçlar	Atorvastatin dışında, beta blokörler, aspirin, clopidogrel

Tablo 4.2: Tüm AMI vakalarının atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Parametreler	İLAÇ ÖNCESİ	İLAÇ SONRASI (3 ay sonras)	P
n	50	50	
Plazma			
MDA (nmol / ml)	1.95 * $\pm$ 0.41*	0.99* $\pm$ 0.36*	< 0.001
SOD (U/ml)	3.86 $\pm$ 2.93	11.66 $\pm$ 3.43	< 0.001
İL-6 (pg/ mL)	27.09 $\pm$ 15.14	11.97 $\pm$ 7.54	< 0.001
NO (μ M/ L)	21.06 $\pm$ 7.14	32.98 $\pm$ 8.68	< 0.001
TK (mg/dl)	190.12 $\pm$ 40.94	126.76 $\pm$ 27.74	< 0.001
LDLK (mg/dl)	126.34 $\pm$ 29.32	72.85 $\pm$ 21.27	< 0.001
Eritrosit			< 0.001
MDA (nmol/gr Hb)	30.80 $\pm$ 13.38	14.57 $\pm$ 6.61	< 0.001
SOD (U/gr Hb)	150.13 $\pm$ 91.99	348.31 $\pm$ 171.72	< 0.001

* → ortalama değer

** →standart sapma

Tablo 4.3: Düşük doz (10-40 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI vakaların n atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Parametreler	İLAÇ ÖNCESİ	İLAÇ SONRASI (3 ay sonras)	P
n	24	24	
Plazma			
MDA (nmol / ml)	2.02 * $\pm$ 0.40*	0.97* $\pm$ 0.32*	< 0.001
SOD (U/ml)	3.83 $\pm$ 2.80	12.20 $\pm$ 3.45	< 0.001
İL-6 (pg/ mL)	24.34 $\pm$ 12.04	11.40 $\pm$ 5.79	< 0.001
NO (μ M/ L)	22.90 $\pm$ 8.24	31.70 $\pm$ 7.56	< 0.001
TK (mg/dl)	186.00 $\pm$ 42.85	131.67 $\pm$ 27.96	< 0.001
LDLK (mg/dl)	121.53 $\pm$ 26.86	75.28 $\pm$ 24.45	< 0.001
Eritrosit			< 0.001
MDA (nmol/gr Hb)	30.43 $\pm$ 14.55	14.013 $\pm$ 7.76	< 0.001
SOD (U/gr Hb)	164.65 $\pm$ 105.69	360.04 $\pm$ 179.63	< 0.001

* → ortalama değer

** → standart sapma

Tablo 4.4: Yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI vakaların n atorvastatin öncesi ve sonrası değerleri ve istatistiksel karşılaştırılması.

Parametreler	İLAÇ ÖNCESİ	İLAÇ SONRASI (3 ay sonras)	P
n	26	26	
Plazma			
MDA (nmol / ml)	1.89* ± 0.42*	1.01* ± 0.39*	< 0.001
SOD (U/ml)	3.90± 3.10	11.16 ± 3.40	< 0.001
İL-6 (pg/ mL)	29.62 ± 17.38	12.51 ± 8.95	< 0.001
NO (µM/ L)	19.37 ± 5.60	34.15 ± 9.60	< 0.001
TK (mg/dl)	193.92 ± 39.55	122.23 ± 27.30	< 0.001
LDLK (mg/dl)	130.80 ± 31.29	70.60 ± 18.06	< 0.001
Eritrosit			< 0.001
MDA (nmol/gr Hb)	31.15 ± 12.49	15.08 ± 5.46	< 0.001
SOD (U/gr Hb)	136.73 ± 76.96	337.49 ± 166.90	< 0.001

* → ortalama değer

** →standart sapma

Tablo 4.5: Düşük doz (10-40 mg/gün) ve Yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin uygulanan AMI grupları'nın atorvastatin öncesi-sonrası farkları ve bu farkların karşılaştırılması.

Parametreler	Düşük doz (10-40 mg/gün)	Yüksek doz (80 mg/gün)	P
n	24	26	
Plazma			
MDA (nmol / ml)	1.04 ± 0.41 (%50.8)	0.88 ± 0.49 (%45.4)	ns
SOD (U/ml)	8.37± 4.45 (%67.0)	7.27 ± 4.13 (%65.5)	ns
İL-6 (pg/ mL)	12.95 ± 10.65 (%51.2)	17.11 ± 12.80 (%56.0)	ns
NO (µM/ L)	8.80 ± 5.46 (%28.4)	14.78 ± 10.56 (%39.6)	ns
TK (mg/dl)	54.33 ± 36.74 (%27.5)	71.69 ± 45.96 (%34.7)	ns
LDLK (mg/dl)	46.25 ± 31.25 (%36.0)	60.18 ± 37.02 (%42.8)	ns
Eritrosit			
MDA (nmol/gr Hb)	16.41± 12.97 (%50.2)	16.07 ± 13.30 (%44.6)	ns
SOD (U/gr Hb)	195.39 ± 129.07 (%53.4)	200.75 ± 135.30 (%55.2)	ns

ns: p> 0.05

* → ortalama değer

** → standart sapma

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Statinler serum kolesterol seviyelerini düşürmede en sık kullanılan bir ilaçtır (Ozacmak ve ark 2007) Diğer taraftan Takemoto ve ark (2001) son yapılan çalışmalarda statinlerin faydalı etkilerinin kolesterolü düşürücü etkileriyle sınırlı olmadığını göstermişlerdir. Hayashi ve ark (2005) Laufs ve ark (2002) statinlerin akut kullanımanın geçici beyin hasarını azalttığını, Di Napoli ve ark (2005) myokardial iskemiye, Naito ve ark (2006) ise barsak iskemisini azalttığını göstermişlerdir. Laufs ve ark (2002) Shiga ve ark (2005) yaptıkları çalışmalarda statinlerin nitrik oksit sentaz (NOS) aktivasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermişlerdir. Endotelial NOS (eNOS)' nın salınım statinler tarafından düzenlendiği ve statinlerin inflamasyonu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Naito ve ark 2006; Naidu ve ark 2003).

Damar duvarında statinler, Rho/Rho kinaz yolunu inhibe etmektedir. Bu yolun inhibisyonu eNOS' nın üretim ve aktivasyonunu artırmakta ve bu da endotel fonksiyon iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (Fukata ve ark 2001; Noma ve ark, 2006). Böylece atorvastatin tarafından kasılma bozukluğunun azaltılması ve vazodilatasyon izah edilebilmektedir. Diğer taraftan son çalışmalarda atorvastatin ile tedavinin, lipid peroksidasyonu azaltmasının yanı sıra kontraktıl cevabı da iyileştirerek katkıda bulunduğu da gösterilmiştir.

Son yapılan çalışmalar, statinlerin lipidler üzerine etkilerinden başka faydalı etkileri arasında bir immunomodülatör olduğunu da göstermiştir. İmmun sistemin aterosklerozda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aterosklerotik lezyonlar makrofaj ve lenfositleri de içine alan çok sayıdaki inflamatuvar hücre içerir. Lökosit-endotelial etkileşimi aterosklerozda önemlidir. Son çalışmalar fizyolojik şartlar altında statinlerin lökosit-endotelial etkileşimde önemli bir modülatör olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, plak stabilizasyonu ve lipid düşürücü etki ile aterosklerozun inhibisyonu, miyokardın patolojik yapının azaltılması, endotel disfonksiyonun iyileştirilmesi ve nöro hormonal aktivitenin inhibisyonu diğer faydalı statin etkilerindendir.

İn vivo ve invitro çalışmalarda statinlerin antioksidatif etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Mesela; bakır ve lökositler tarafından indüklenen LDL oksidasyonu statinler tarafından bloke edilmektedir (Hayashi ve ark, 2005). Diğer taraftan, serebrovasküler hastalıklarda statinlerin faydalı etkileri, antioksidatif özellikleriyle ilişkili olabilir. Statinlerin anjiotensin 2 ve NADPH oksidaz' ın neden olduğu reaktif oksijen ürünlerini (ROS) inhibe etmesi; statinlerle tedaviyi takiben lipid peroksidasyonun azalmasını izah etmektedir (Endres ve Laufs, 2004). Lipid peroksidasyonunun azalmasının bir diğer olası açıklaması ise atorvastatinin direkt antioksidan kapasitesinden ziyade antienflamatuvar etkisinden kaynaklanabildiğidir.

Kalp yetmezliği hastalarında zayıflamış miyokard, yetmezlik patofizyolojisine önemli katkı olan proinflamatuvar sitokinlerin ana kaynağıdır. Sitokinler hücre içi kalsiyum dengesini değiştirerek miyokard kontraktilitesini baskılar.

Statinler LDL azalmasından bağımsız olarak inflamatuvar süreci azaltır, çeşitli adezyon moleküllerinin salınımını direkt veya indirekt olarak sitokinlerin plazma seviyelerini azaltarak düzenlerler. Bununla beraber, atorvastatin tedavisinin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltarak hastalığın sonucunu değiştirip değiştirmediği veya özellikle kolesterol seviyeleri normal olan hastalarda adezyon moleküllerinin salınımına etki edip etmediği gibi durumlar tam olarak bilinmemektedir.

Bazı araştırmacıların sonuçlarına göre öyle görünüyor ki; atorvastatin, ince barsakta perfüzyon hasarına neden olan oksidatif stresi ve polimorfonükleer nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmektedir. Bu etkilerin mekanizması Rhokinaz inhibisyonu ve eNOS upregülasyonu ile endotel fonksiyonu üzerine olan statinlerin yararlı etkileriyle ilgilidir. (Takemoto ve Liao, 2001). İlave olarak atorvastatin, ROS ürünlerini azaltarak endotele bağlı damar genişlemesine de katkıda bulunabilmektedir.

Save ve ark.(2006) Tip II diabetik 110 hiperlipidemili hastaya 10 mg/gün atorvastatin tedavisini 6-12-24 hafta süreyle uygulamışlardır. Kan numunelerini ilaç öncesi, 6-12-24 haftalarda EDTA'lı olarak almışlardır. Plazmada TG, Total K, LDL-K ve MDA düzeylerini ve eritrositte CuZn-SOD, GSH ve GPx aktivitelerini ölçmüşlerdir. 12. haftada MDA düzeylerini düşük ve eritrosit SOD düzeyini yüksek bulmuşlardır. TG, Total K, LDL-K düzeylerini düşük bulmuşlardır. MDA düzeylerinin % 13 oranında düştüğünü, SOD aktivitesinin % 17.4 oranında arttığını, LDL-K' ün % 39 azaldığını, TK' ün % 29.7 azaldığını ve TG' in % 26.4 azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmanın sonucu olarak; atorvastatin'in en düşük dozu (10 mg/ gün) ile TK, TG ve LDL- K düzeylerinin önemli oranda düştüğü ve aynı zamanda oksidatif stresin de azaldığı gösterilmiştir. Kald ki Save ve ark (2006)

hiperlipidemik TipII diabetik hastada atorvastatin 10 mg/gün dozda 24 haftalık uygulamalar nda LDL-K' ün % 49 oranında düştüğünü saptamışlardır(P < 0.001). SOD seviyeleri bu çalışmada 6.haftada %4.7, 12. haftada %17.4, 24. haftada ise %71.5 önemli ölçüde artarken, MDA seviyeleri 6.haftada % 5.4, 12.haftada % 13 ve 24.haftada % 18 oranında düşmüştür.

Geçmişte yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda tip-II diabetik hastalarda atorvastatin 10 mg/gün dozda LDL-K'ü % 36 oranında düşürdüğü ve etkin olduğu bulunmuştur. Nondiabetik dislipidemili hastaların katıldığı CURVES çalışması; dislipideminin tedavisinde atorvastatinin çok güvenilir ve etkin olduğunun gösterilmesinin yanısıra LDL-K' ün azaltılmasında da diğer statinlerden daha etkin olduğu gösterilmiştir (Save ve ark 2006). Grek Atorvastatin ve Koroner-Kalp Hastalığı Değerlendirme (GREACE) çalışmasında; koroner kalp hastalığı olan diabetli hastaların % 95'inde 10-80 mg/dL atorvastatin tedavisiyle Ulusal Kolesterol Eğitim Programının hedeflediği LDL-kolesterol seviyelerine başarıyla ulaşılmıştır (Save ve ark, 2006).

Nagassaki ve ark (2006) 200 gönüllü erkek hasta üzerinde çalışmış ve atorvastatinin polimorfizm gösteren hastalarda antiinflamatuvar etkisi değerlendirmeye almışlardır. Bu çalışmada, atorvastatinin, eNOS ilişkili serum LDL-Kolesterol ve total kolesterol seviyelerini azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir. Artmış kardiovasküler risk taşıyanlarda ise 10 mg/gün dozdaki atorvastatinin antiinflamatuvar etkileri çok belirgin olarak görülmüştür. Neticede atorvastatin tedavisi farklı genotipe sahip hasta grubunda kardiovasküler riski azaltmıştır, kardiovasküler korumada faydalı bulunmuştur. Bu araştırmacılar atorvastatinle CC genotipli kişilerin tedavisinden sonra kanda nitrit konsantrasyonlarının önemli derecede yükseldiği, fakat bunun TT genotiplilerde gözlemlenmediğini ve CC genotipli kişilerde atorvastatin TBARS konsantrasyonlarını azaltırken, TT genotiplilerde ise bu azalmanın görülmediğini rapor etmişlerdir. Atorvastatin ve diğer statinlerin antioksidan etkileri iyi biliniyorken onların bu etkileri muhtemelen ROS üretimi ve ROS'un zararlı etkilerini azaltma kabiliyetinden ileri gelir. NADPH oksidaz gibi ROS oluşturan enzimlerin inhibisyonu bu etkilerden sayılırken bu çalışmadaki bulgular, atorvastatinin bir eNOS genotip bağımlı antioksidan etkisinin olduğu fikrini vermiştir. Böylece atorvastatin tedavisinden sonra CC genotipli grupta artmış bir eNOS salınım ve uyarımı NO/ROS oranında bir artışı ve neticede lipid peroksidasyonundaki azalmayı göstermiştir. Plazma TBARS ve tam kan nitrit konsantrasyonları arasında zıt bir ilişki varlığı gösterilmiştir.

Plazma nitrit konsantrasyonları NOS aktivitesini yansıtmamasına ve plazma nitritinin %70' nin eNOS aktivitesinden kaynaklanmış olmasına rağmen plazma nitrit ölçümleri eritrosit içine olan belirgin nitrit geri alımı hakkında fikir veremeyebilir.

Baldassarre ve ark (2005) koroner arter hastalığı olan 54 hasta üzerinde çalışmışlardır. Bu hastalardan bir kısmına simvastatin, bir kısmına pravastatin ve bir kısmına atorvastatin tedavisi 3 ay süreyle uygulanmıştır. 30 hastaya 10 mg ve 24 hastaya da 20-40 mg atorvastatin tedavisi verilmiştir. 10 mg atorvastatin kullanan hastalarda tedavi sonrası total kolesterol %22,8, LDL-Kolesterol % 32,6 ve trigliserit % 19.0 oranında düşmüştür. 20-40 mg/gün atorvastatin kullanan grupta ise total kolesterol %28,3, LDL-Kolesterol % 35,3 ve trigliserit % 33,6 oranında düşmüştür. Neticede bu düşme oranları göz önüne alındığında düşük doz atorvastatinin etkin olduğu görülmüştür. Bu durum koroner kalp hastalarının hızlı iyileşmesinde önemlidir.

Guerin ve ark (2000) hiperlipidemili 18 hastada 10 mg/gün atorvastatin ile LDL-K düzeylerinde % 32, 40 mg/gün dozla tedavide ise % 57' lik bir azalma gözlediler.

Wassmann ve ark' ının (2002) ROS üretimine atorvastatinin etkisini araştırdıkları rat aort vasküler düz kas deneysel çalışmalarında; atorvastatinin NADPH oksidazı azaltarak ROS oluşumunu engelledikleri ve böylece VSMC (damar düz kas hücreleri) mitojenitesi ve endotelial disfonksiyonun azaltılabileceği ortaya konmuştur.

Bolayır ve ark (2007) 6 aylık 20 adet erkek tavşana hiperkolesterolemik diyet ve 0.3 mg/gün atorvastatin uygulamasını 4 hafta takibetmişler, 20 tavşana hiperkolesterolemiyi indüklemek amacıyla 4 hafta boyunca % 0.5 kolesterol destekli diyet vermişler ve daha sonra bu 10'lu iki gruba ayrılarak bir gruba % 0.5 kolesterol destekli diyet uygularken diğer gruba ise % 0.5 kolesterol destekli diyet yanında 0.3 mg/kg/gün olacak şekilde 4 hafta süresince atorvastatin vermişlerdir. Çalışma sonunda TK, LDL-K, HDL-K, TG ve total NO düzeyleri değerlendirildiğinde; hiperkolesterolemik diyetin tüm lipid parametrelerini önemli derecede artırırken 4 haftalık atorvastatin tedavisinin ise tüm lipid parametrelerini ve MDA düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı, ve NO düzeylerini ise artırdığı belirlenmiştir.

Sei Nakata ve ark (2007) araştırmalarında 8 haftalık erkek ratlar kullanmışlar ve rat aort düz kas hücrelerinde atorvastatinin nöronal nitrik oksit sentaz Akt ve NF- κ B(nükleer faktör kapa- B) yoluyla aktive ederek artırdığını göstermişlerdir. Sonuç olarak bu bulgu, atorvastatinin nöronal nitrik oksit sentazın vasküloprotektif etkisini artırdığını göstermiştir.

Bu çalışmadaki bulgular; 1. Rat damar düz kas hücrelerinde (VSMC) atorvastatin, nöronal NOS(nNOS) alınımını artırmakta, 2. bu durum Akt veya NF-B' nin inhibisyonu ile baskılanmakta, 3. fare aortasında atorvastatin NO üretimi kadar nNOS salınımında

sağlamakta, 4.vasküler NO üretiminin %25'i nNOS tarafından sağlanmaktadır. Bu konuda en iyi bilinen şey statin tedavisinin temelde Akt - NF-B yolunun aktivasyonu ile vasküler nNOS'ın regülasyonunu sağlamasıdır.

Atorvastatinle tedavide, rat damar düz kas hücrelerinde (iNOS) salınımında artış olurken, (eNOS) salınımında artış gözlemlenmemiştir. Atorvastatinin bu etkisi, Akt veya NF-B tarafından inhibe edilmiştir. nNOS salınımında olduğu gibi atorvastatinin indüklediği iNOS salınımında Akt/ NF-κB tarafından düzenlenmektedir. Bu ve daha önceki çalışmalar, eNOS'un da nNOS kadar indüklenebildiğini göstermişlerdir. Neticede; atorvastatinin indüklediği NO üretiminde eNOS ve iNOS %25, nNOS ise % 50 oranında etkili olmuştur.

Souza-Costa DC ve ark (2006) sağlıklı gönüllü bireylerde eNOS geninde T-786C polimorfizm ile düzenlenmede atorvastatinin antiinflamatuvar etkilerini araştırmışlardır. Bulgular; 1. eNOS geninde T-786C polimorfizmi, inflamatuvar belirteçlerinin dolaşımdaki konsantrasyonlarına anlamlı etkisi olmamıştır. 2. CC genotipli sağlıklı bireylerde atorvastatin anlamlı bir şekilde antiinflamatuvar etki gösterirken, bu etki TT genotipli kişilerde görülmemiştir. Bu bulgular, T-786C polimorfizminin atorvastatinin antiinflamatuvar etkilerini düzenlediğini göstermiştir. Bu bulgular, aterosklerotik hastalıkların tedavisiyle ilgili yeni yaklaşımları gündeme getirmektedir. Bu çalışmadaki sonuçlar; atorvastatin eNOS genotipinden bağımsız olarak serum LDL -K ve TK seviyelerini düşürmekte olduğunu, aynı durumun statinle oluşan antiinflamatuvar etkiler için doğru olmadığını göstermiştir. Yine bu çalışmada artmış kardiovasküler risk taşıyan CC genotipli kişilerde atorvastatinin 10 mg/günlük dozuyla oluşturduğu antiinflamatuvar etkileri anlamlı bulunmuştur.

Örem ve ark (2004) yaş ortalaması 53.8 dislipidemik 41 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında ilaç öncesi kolesterol düzeylerinin 26 hastada 240 mg/dL ve üzerindeyken, 15 hastada ise kolesterol düzeyleri 240 mg/dL trigliserit düzeyleri 200 mg/dL ve üzerinde bulmuşlardır. Tüm hastalara başlangıçta 10 mg/gün dozda atorvastatin verilmiş, bu hastalar 6 ve 12. haftalarda lipidlerdeki ve global fibrinolitik kapasite (GFC), plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) ve doku plazminojen aktivatör (TPA)'ü içeren fibrinolitik parametrelerdeki değişiklikler ölçülmüştür. Dislipidemik hastalarda başarılı bir lipid düşürücü tedaviden sonra GFC ve TPA seviyelerinde artış olurken, PAI-1 seviyelerinde ise düşüş gözlenmiştir. Sonuç olarak; hiperkolesterolemili 26 hastaya uygulanan 10 mg/ gün dozda atorvastatin tedavisi sonrası TK' de yaklaşık % 30, LDL-K' de % 35, TG' de % 20 lik bir düşüş, HDL-K' de ise % 10' luk bir artış olmuştur.

Lam HC ve ark (2006) TipII diabetli hastalarda üç farklı şekilde günlük 10, 20 ve 40 mg dozlarda atorvastatin tedavisinin plazma endotelin ve yüksek sensitif C-reaktif protein

düzeylerine etkilerini araştırmışlardır. TipII diabetik dislipidemili 22 hastaya 12 hafta boyunca günlük 10 mg, 20 mg ve 40 mg dozlarda atorvastatin uygulanmış, farklı dozlarda atorvastatin uygulanan bu gruplarda plazma TK ve LDL-K düzeyleri 12 haftanın sonunda önemli ölçüde azalmışken, 12 hafta boyunca günlük 10 mg atorvastatin verilen hastalarda TK % 30, LDL-K % 36 ve TG % 37 oranında azalmıştır. 20 mg günlük dozda atorvastatin verilen hastalarda ise daha belirgin olmak üzere TK % 43, LDL-K % 54 ve TG %36 oranında düşmüştür. Günlük 40 mg atorvastatin verilen hastalarda ise TK % 42, LDL-K % 51 ve TG % 29 oranında azalmıştır. Sonuç olarak bu çalışma; glisemi kontrolü olsun olmasın dislipidemili diabetik hastalarda atorvastatin, total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerini etkili ve güvenli bir şekilde düşürmektedir. Nitekim bu çalışmada 20 mg/ gün atorvastatin uygulamasının etki ve fayda yönünden optimal olduğunu ortaya konulmuştur.

Marketou ve ark (2006) tedavi başlangıcından hemen sonra oksidatif stres ve sitokin seviyelerine atorvastatin ve simvastatinin zaman bağımlı etkisini araştırmışlardır. Hiperlipidemili 132 hastaya 40 mg atorvastatin, 40 mg simvastatin ve plasebo uygulanması planlanmış, kan örnekleri ilaç öncesi, 2. ve 24. saat, 7.gün ve 3. haftalarda alınarak total peroksit (TP), interleukin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve hücre içi vasküler adezyon molekülünün serum konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Atorvastatin verilen grupta diğerlerine göre 2. ve 24. saatlerde TP değişikliği daha fazla bulunmuştur.

Damarda oluşan süperoksit anyonu hızla NO tarafından inaktive edilir, böylece gözlemlenen oksidatif stresteki hızlı azalma; statin tedavisi başlangıcının takiben 24 saat süresince endotel fonksiyonunda meydana gelen iyileşmeyi açıklar. Uzun süreli statin tedavisinin CRP, IL-6 ve adezyon molekülü gibi inflamasyonla ilişkili belirteçleri belirgin bir şekilde azalttığı bilinmektedir. IL-6, CRP'nin hepatik üretimini uyaran başlıca stimülatörlerden biridir. İkinci hafta dolar dolmaz IL-6'daki erken düşüş CRP üretimini etkilemekte ve daha önceki çalışmalarda CRP'nin dolaşımdaki seviyelerini azalttığı bildirilmektedir.

Statin tedavisinin koroner plak stabilizasyonunu sağladığı ve plak rüptürünü azalttığı düşünülmektedir. Bu durum Marketou ve ark (2006)'nın bulgularıyla birlikte hiperlipidemi olsun veya olmasın akut iskemik atak tedavisinde statinlerin rolüne katkıda bulunabilir. Statinlerin total peroksitler (TP) ve inflamatuvar profil üzerine hızlı etkileri kısa dönemde akut iskemik ataktan etkin korunmada rol oynayabilir. IL-6, perkutan girişim sonrası restenoz gelişiminde potansiyel bir etki göstermektedir. Marketou ve ark'nın bu çalışması çok erken dönemde agresif bir şekilde statin kullanımının antiinflamatuvar bir tedavi sağladığını desteklemektedir.

Tousoulis ve ark (2005) iskemik kalp yetmezliği olan kişilerde atorvastatinin tek başına veya vitamin E ile kombinasyon uygulamasıyla; endotel fonksiyonu, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) ve hücre içi vasküler adezyon molekülü (sVCAM-1)'ne etkilerini değerlendirdi. İskemik kardiyomiyopatili 38 hasta 3 gruba ayrıldı ve 4 hafta boyunca 14 hastaya 10 mg/ gün atorvastatin, 12'sine 10 mg/ gün atorvastatin ve ilaveten vitamin E 400 IU/gün ve diğer 12' si kontrol grubu olarak antioksidan tedavisi uygulandı. Kalp yetmezliği ve normal kolesterol düzeyleri olan hastalarda 4 hafta 10 mg/ gün dozda atorvastatin tedavisinin serum interlökin-6 (IL-6), ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) seviyelerini azalttığı ve endotel fonksiyonunu önemli derecede iyileştirdiği gösterildi. Nitekim bu çalışmada; iskemik kalp yetmezliği olan normokolesterolemili hastalarda 4 hafta düşük doz atorvastatin tedavisi reaktif hiperemiye vazodilatör cevabı artırmış, proinflatuvar sitokinler olan IL-6, TNF-a ve sVCAM-1 salınımını azaltarak inflamatuvar süreci baskılamıştır. Kalp yetmezliğinde siklooksijenaz bağımlı faktör gibi endotel bağımlı vazokonstriktör ajanların yanı sıra nitrik oksit vazodilatör etkisine karşı okside LDL gibi reaktif oksijen ürünleri de gözlemlendi.

Statinler, okside LDL üretim ve salınımını azaltırken eNOS salınımını artırarak endotel fonksiyonunda iyileşme sağlar. Böylece vasküler süperoksit anyon oluşumunda azalma ve natürel antioksidan seviyelerinde artış sağlanmış, böylece NO biyo yararlanımı artmıştır.

Kalp yetmezliği gelişimi ve ilerlemesinde inflamatuvar mediatörler önemli bir rol oynar. Bu mediatörler veya sitokinler farklı uyaranlara cevap olarak çeşitli hücrelerden salgılanan genellikle farmakolojik olarak aktif proteinlerdir. IL-6, miyosit hipertrofisinde, miyokard disfonksiyonunda ve kas harabiyetinde rol oynamaktadır.

Statinler, kalp yetmezliğinde aktive olan IL-6 veya CRP' nin salınımını düzenlenmesinde önemli bir antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Elimizdeki veriler statinle tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarında CRP, TNF- α ve IL-6'nın serum seviyelerinde bir düşüşü göstermiştir. İlaveten statinle tedavi eritrosit SOD aktivitesinde bir artışla beraberdir. Bu da statinlerin bu hasta grubunda antioksidan etkiye sahip olduğu fikrini vermektedir. SOD, NO seviyelerinin düzenlenmesinde indirekt rol alır. Diğer bazı çalışmalar NO'ten türeyen oksidanlarla ilişkili yolları düzenleyen bir oksidatif stres belirteci olan protein bağı nitrotrozin (NO₂Tyr) seviyelerinin statin tedavisiyle azaldığını gösterdi.

John ve ark (2005) hiperkolesterolemili hastalarda endotel fonksiyonu ve NO'in biyo yararlanımı üzerine statinlerin lipitten bağımsız etkilerini araştırdılar. LDL düzeyleri 130 mg/dL veya üzerinde olan 41 hastaya 20 mg/gün atorvastatin veya 0.4 mg/ gün serivastatin verildi. Önkol damarlanmasında endotel bağımlı vazodilatasyon pletismografiyle ölçüldü.

Tedavinin 3.gününde 18 ve 14.gününde 39 hastaya intraarteriyal asetilkolin(Ach) infüzyonu sonrası vazodilatasyon değerlendirildi. 1Naphthylmethy Methacrylate (l- NMMA-NO sentaz inhibitörü) ve vitamin C infüzyonu sonrası NO yararlanabilirliği ve oksidatif stres tayin edildi.

Bu çalışmada yalnızca 3 gün içerisinde hızlı bir etkiyle koroner sendromun akut safhasında yüksek koruyucu bir etkiyle NO 'in yararlanabilirliğinin düzeltildiği gösterildi. Böylece elde edilen veriler statinlerle lipid düşürücü tedavinin yalnızca koruyucu değil aynı zamanda akut koroner sendrom veya perkutan koroner girişim süresince hastaların tedavisinde de önemli bir rol oynadığını desteklemektedir.

Önceki çalışmalarda endotel fonksiyonundaki iyileşmenin LDL-K azalmasıyla birlikte çok sıkı ilişkide olması, statinlerin daha baskın bir biçimde serum kolesterol seviyelerini azaltarak endotel fonksiyonu düzelttiği fikrini vermiştir. Lipid düşürücü tedavinin 3. günü sonrasında LDL-K'de küçük bir düşüş gözlemlenmesine rağmen serum lipitlerindeki azalma tedavi periyodu boyunca devam etmiştir.

NO, kardiovasküler olaylar ve aterosklerotik hastalıkların ilerlemesinde yetersiz olduğu düşünülen endotel fonksiyonunda temel olarak damar koruyucu özellik arzeder. Hiperkolesterolemili hastalarda ya NO sentezindeki azalma veya daha da önemlisi oksidatif mekanizmalar sonucu NO yıkımındaki artıştan dolayı endotelyumdan türeyen NO etkinliği yetersiz kalmaktadır. Süperoksit NO'ı direkt inaktive eder ve güçlü oksidan peroksinitrit oluşumuyla LDL partiküllerinin oksidasyonu sonucu bu inaktivasyon artabilir. LDL-K ve süperoksit üretimi özellikle endotel disfonksiyonu ve azalmış NO etkinliğiyle çok sıkı ilişkilidir. Statinlerle tedavi lipid düşürücü etkilerinden bağımsız diğer mekanizmalarla endotel fonksiyonunda iyileşme sağlayabilir. Gerçekten; artan deneysel bulgular, endotel hücrelerine direkt etkisiyle statinlerin ilave olarak faydalı antiaterosklerotik etkilerinin de olduğunu gösterdi. Statinler, in vitro olarak diğer kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız eNOS uyarılması ve düzenlenmesiyle NO'nın yararlılığını artırır. Dahası statinlerin, okside LDL ve hipoksi varlığında eNOS aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir.

Tamura ve ark (2003) hiperkolesterolemili hastalarda atorvastatin ve pravastatinin MDA'nın etkilediği LDL(MDA-LDL) üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. 17 hastaya 8 hafta boyunca 10 mg/gün atorvastatin veya 10 mg/ gün pravastatin verilmiş, bir gecelik açktan sonra lipid parametreleri ve MDA-LDL düzeyleri hem ilaç öncesi hem 8 hafta ilaç uygulandıktan sonra ölçülmüştür. Her iki statin de LDL ve MDA-LDL düzeyini önemli ölçüde azaltırken, HDL-K seviyesini ise artırmıştır. LDL-K ve MDA-LDL konsantrasyonlarındaki azalma atorvastatin ile daha fazla olmuştur. Atorvastatin tedavisi sonrasında LDL-K yaklaşık %45, MDA-LDL yaklaşık % 43, TG % 30 azalırken HDL-K ise

% 10 civarında artmıştır. Sonuçta atorvastatin tedavisi ile lipid parametrelerindeki düşüş ve antioksidatif etki daha belirgin olarak gözlemlenmiştir.

Ozaki ve ark (2006) hiperkolesterolemili hastalarda 10 mg/gün atorvastatinle lipid düşürücü tedavinin antiaterosklerotik etkilerini araştırmışlardır. 6 aylık uygulama sonunda TK %32, TG % 23 ve LDL-K % 44 oranında anlamlı şekilde düşmüştür. Diğer taraftan damar intima kalınlığı da ölçüldü ve belirgin azalma saptanmıştır. Bu bulgu da atorvastatinin serum lipidlerini anlamlı bir şekilde düşürmesine ilaveten aterosklerozda iyileştirici bir rol oynayabileceği ihtimalini de göstermiştir.

Smilde ve ark (2001) agresif kolesterol düşürücü tedavinin konvansiyonel statin tedavisinden daha etkili olup olmadığını göstermek için 2 yıl süreyle yüksek doz atorvastatin tedavisi uygulanarak karotid aterosklerozuna etkisi araştırmışlardır. Familial hiperkolesterolemili 325 hastanın 160'na 80 mg/gün atorvastatin, 165'ine 40mg/gün simvastatin verilmiştir. Karotid arter intima kalınlığı ultrasonla 2 yıl boyunca ölçülmüş ve atorvastatinin intimal kalınlığı daha fazla azalttığı görülmüştür. Atorvastatin ile 2 yıl tedavi sonunda TK % 41.8, TG %29.2, LDL-K %50.5 azalmış, HDL-K % 13.2 artmıştır.

Yoshida ve ark (2003) ateroskleroz ve inflamasyonda statinlerin potansiyel rolünü araştırmışlar ve statinlerin plazma LDL-K seviyelerini azalttığı, böylece kardiovasküler riskin azalmasında önemli katkısı olduğu gösterildi.

Nawawi ve ark (2003) atorvastatinle tedavi edilen primer hiperkolesterolemili hastalarda soluble intercellüler adezyon molekülü (sICAM) ve IL-6 seviyelerinin endotel disfonksiyonu üzerine etkilerini araştırmak amacıyla çalışmaya aldıkları 74 hastanın bir kısmına 80 mg/gün, bir kısma da 10 mg/gün atorvastatin uygulamışlar ve 2.hafta, 3.-9. aylardaki lipid parametreleri, sICAM ve IL-6 seviyelerini değerlendirdiler. 80 mg/gün atorvastatin uygulanan familial hiperkolesterolemili hastalarda 3.ayın sonunda total kolesterol, LDL-K ve trigliserit düzeylerinde belirgin azalma, HDL-K ise artış, sICAM ve IL-6 seviyelerinde ise anlamlı azalma görüldü. 10 mg/gün dozda atorvastatin verilen nonfamilial hiperkolesterolemili grupta da aynı şekilde lipid parametreleri ve sICAM ve IL-6 seviyelerinde belirgin azalma görülmüştür.

Bu çalışma; primer hiperkolesterolemili hastalarda lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak, endotelial fonksiyonun erken iyileşmesinde ve inflamatuvar cevabın inhibisyonunda, atorvastatin gerek düşük gerekse yüksek dozlarda endotelial aktivasyonu azalttığı göstermiştir. Bu bulgular, aterosklerotik damar hastalığı olan veya yüksek risk taşıyan hiperkolesterolemili hastalarda inflamatuvar cevabın ve endotel disfonksiyonun statin tedavisiyle azaltılabildiği fikrini vermiştir.

Senthil ve ark (2004) AMİ' nün bir komplikasyonu olan kardiojenik şokta oksidatif stres ve antioksidanları değerlendirmişlerdir. Normal kişilere kıyasla AMİ geçiren kardiojenik şoklu hastalarda plazma TBARS düzeyleri yükselmiş, SOD seviyeleri azalmış olarak bulunmuştur.

Surekha ve ark (2007) 150 AMİ hastasında oksidatif stres ve total antioksidan kapasitedeki durumu değerlendirmişlerdir. Malondialdehide (MDA) ve nitrite/nitrate seviyeleri bakılmış, sonuçta AMİ geçiren hastalarda normal kişilere göre TK, LDL-K, TG, MDA ve nitrit/ nitrat anlamlı şekilde yüksek, HDL-K ve antioksidan kapasite ise belirgin biçimde düşük bulunmuştur.

Simić ve ark (2003) AMİ geçiren tromboliz tedavisi alan hastalarda eritrosit antioksidan kapasiteyi değerlendirmişlerdir. AMİ sonrası streptokinaz tedavisi alan 45 hastada eritrosit antioksidan aktivitesine bakılarak hastalar AMİ sonrası reperfüzyon başarılı olan ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. AMİ'nün hemen sonrasında streptokinaz infüzyonu yapılmış, infüzyondan 1.5, 6, 12 ve 24. saat sonra ve AMİ' nün 2, 4 ve 8. günlerinde SOD aktivitesine bakılmıştır. Reperfüzyonun başarısız olduğu AMİ'lü hasta grubunda eritrosit antioksidan aktivitesi enfarktüs sonrası 7 gün boyunca düşük, reperfüzyonu başarılı olan grupta ise trombolizden sonra 1 saat içinde antioksidan enzim aktivitesi anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İnfarktüs sonrası periyot süresince eritrosit antioksidan aktivitesi kademeli olarak düzelerek kontrol seviyelerine ulaşmıştır. Reperfüzyonun eritrosit antioksidan sistem üzerine olan bu faydalı etkileri, bu hastaların prognozuna daha iyi katkıda bulunabilmektedir.

Horiuchi ve ark (2004) akut koroner sendromlu hastalarda ekstrasellüler SOD (EC-SOD)' ın vasküler salınımının düzenlenmesini araştırmışlardır. 21 AMİ'lü, 14 unstable anjinalı, 11 stable anjinalı ve 20 kişilik kontrol grubu üzerinde çalışılmış, AMİ'lü hastalarda vasküler EC-SOD salınımı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında AMİ'nün başlangıcından sonraki ilk gün anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, vasküler EC-SOD salınımı 7 gün içerisinde normale dönmüştür. Sonuçta; EC-SOD akut iskemik olaylarda artmış oksidatif strese karşı önemli koruyucu bir rol oynayabilmektedir.

Imaizumi ve ark (2007) AMİ' de dolaşımdaki endotelin-1 (ET-1) ve IL-6' nın kaynağını ve koroner reperfüzyonun plazma ET-1 ve IL-6 seviyelerine etkilerini belirlemeyi amaçlamışlar, başlıca kaynağı koroner vasküler yatak olan IL-6'nın seviyeleri koroner reperfüzyon sonrası 24 saat boyunca yükseldi.

Hashmi ve ark (2006) koroner arter hastalığında IL-17 ve IL-17'nin indüklediği IL-6'nın rolünü araştırmışlar, AMİ'de proinflamatuvar sitokinlerde artış görülmüştür.

Geppert ve ark (2006) AMI'nün bir komplikasyonu olan kardiyojenik şokta IL-6 düzeylerine bakarak mortalite ile IL-6 ilişkilerini değerlendirmişlerdir. IL-6 plazma konsantrasyonları başarılı bir revaskülarizasyon olsun veya olmasın akut renal yetmezliği olan hastalarda anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Muzáková ve ark (2000) AMI'de iskemi-reperfüzyon süresince selektif antioksidan enzimleri değerlendirerek, AMI'nün erken safhasındaki 25 hastayı içeren iskemi-reperfüzyon çalışmasına 20 kişilik bir kontrol grubu da dahil edilmiştir. Reperfüzyondan sonra 90 dakika içinde MDA konsantrasyonunda geçici bir artış tesbit edilmiş, perfüze olmayan hastalarda uzun süren hipoksi boyunca SOD'da bir azalma görülmüştür.

Ridker ve ark (2000) 14916 sağlıklı görünen erkek üzerinde Mİ risk ve plazma IL-6 konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. İleride Mİ gelişen 202 katılımcının plazma bazal IL-6 seviyeleri ölçülmüş ve ortalama IL-6 konsantrasyonları Mİ gelişen kişilerde daha yüksek bulunmuştur.

Akut iskeminin başlangıcında IL-6 seviyelerindeki artış plak instabilitesinin bir belirtici olabileceğini göstermiştir. Veriler; akut faz proteinlerinin hepatik üretiminde başlıca uyaran olan IL-6'nın CRP ve fibrinojen ile çok güçlü bir ilişkisi olduğunu gösterdi. Sağlıklı görünen erkeklerde gelecekte miyokard infarktüsü riskinde IL-6' üretimini uyaran altta yatan nedenler tam kesin olarak bilinmemektedir. Aterosklerozun kendisinin de bir inflamatuvar uyaran olmasından IL-6, hastalığın nedeninden çok bir belirteç olması daha muhtemeldir. IL-6, ateroskleroz oluşumunu hızlandıran enfeksiyonda da artış göstermektedir. Eldeki son bulgular, IL-6 seviyelerinin ileri yaşlarda artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu gösterdi. Bu veriler, antiinflamatuvar tedavilerin kardiovasküler hastalıkların tedavisi ve korunmasında yeni bir çıkış açacağı yönündeki görüşü desteklemektedir.

Fisman EZ ve ark (2006) 6.3 yıl süreyle 3090 kişi üzerindeki araştırmalarında anjina pectoris ve tedavi edilmiş miyokard infarktüsü hastalarında IL-6 ve kardiovasküler olay gelişme riskini değerlendirmişler ve akut faz cevabında başlıca proinflamatuvar sitokin olan IL-6'nın yüksek seviyelerinin anstabil anjina pectoris ve AMI sonrası kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda; 50 AMI vakasında ilk 12 saatte ilaç öncesi (İÖ) bazal kan örnekleri alınmasını takiben atorvastatin tedavisine başlandı. Birinci hafta tüm vakalara 80 mg/gün atorvastatin uygulandıktan sonra 24 vakaya düşük doz (10-40 mg/gün) ve 26 vakaya yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin idame tedavisi üçüncü ayın sonuna kadar sürdürüldü. Üçüncü ayın sonunda ilaç sonrası (İS) kan örnekleri alındı. Tüm kan örneklerinde; serum TK ve HDL-K düzeyleri, plazma MDA, NO ve IL-6 düzeyleri SOD aktivitesi ile eritrosit MDA

düzy ve SOD aktivitesi ölçüldü. İlaç sonrasında TK, LDL-K, MDA ve IL-6 kan serum ve plazma düzeyleri ile eritrosit MDA düzeyi ilaç öncesine göre gerek düşük gerekse yüksek doz atorvastatin uygulanan gruplarda anlamlı olarak düşük bulunurken plazma ve eritrosit SOD aktiviteleri ve plazma NO düzeyleri ise anlam > olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuçlarımızı ve yukarıda sunduğumuz güncel literatür bilgilerini aşağıda gözden geçirelim.

Bu bulgularımızdan MDA sonuçları; Save ve ark (2006), Tamura ve ark (2003), Senthil (2004), Surekha (2007), Muzáková (2000) ve Bolayır > (2007) gibi araştırmacıların çalışma sonuçları ile uyumludur. Save ve ark (2006)'nın çalışmalarında MDA seviyeleri 12.haftada % 13 oranında azalırken bizim düşük doz grubumuzda ise bu azalma %50.8 olarak gerçekleşmiştir. Bu yüzde farkının çeşitli nedenleri olabilmesine rağmen, muhtemelen bizim vaka grubumuzun ortalama kilosunun daha fazla olması ve de düşük doz idameye geçmeden önce bir hafta süreyle yüksek doz atorvastatin uygulanmış olması etken olmuş olabilir. Nagassaki ve ark (2006) da 10 mg/gün atorvastatin uygulamasının 14 gününde plazma MDA düzeylerini düşük bulmuşlardır ($p<0.05$). Bolayır ve ark'nın deneysel hayvan çalışmalarında da atorvastatin tedavisinin TBARS düzeyini azalttığı ortaya konulmuştur ($p<0.01$). Senthil, Surekha ve Muzáková gibi araştırmacılar çalışmalarında AMI geçiren kişilerde kan MDA düzeylerini yüksek bulmuşlardır ($p<0.05$). Bizim de AMI sonrası MDA düzeylerimiz yüksekti ($p<0.001$). Bu durum AMI nedeniyle oluşan iskemik oksidatif stresin yol açtığı serbest radikal üretimi ve buna bağlı lipid peroksidasyon artışı ile açıklanabilir.

Bulgularımızdan SOD sonuçları; Save ve ark (2006) Senthil (2004) ve Simić (2003) gibi araştırmacıların çalışma sonuçlarıyla uyumludur. Save ve ark'nın çalışmalarında eritrosit SOD aktiviteleri 10 mg/gün atorvastatin uygulamasının 12. haftasında % 17.4 oranında artarken bizim düşük doz grubumuzda ise bu artış %53.4 olarak gerçekleşmiştir. Senthil ve ark'nın çalışmalarında eritrosit SOD aktiviteleri AMI sonrası kardiyojenik şokta düşük olarak ($p<0.05$), Simić ve ark'nın çalışmalarında AMI sonrası eritrosit SOD aktivitesi düşük olarak ($p<0.05$) bulunurken bizim çalışmamızda da eritrosit SOD aktivitesi AMI sonrasında düşüktü. Bizim çalışmamızda atorvastatin düşük ve yüksek doz uygulamasında gerek plazma SOD gerekse eritrosit SOD aktivitelerinin arttığı gözlenmiş olup bu yönde herhangi bir güncel literatür gözümüze çarpmamıştır. Bu SOD artışı iskemi nedeniyle muhtemelen üretilmiş olan süperoksit radikalini engeller. Bu engelleme süperoksitin NO ile reaksiyonunu yani NO inaktivasyonunu önleyerek NO biyoyararlanımını artırır.

Bulgularımızdan NO sonuçları; Bolayır > ve ark (2007), Sei Nakata (2007) ve John ve ark (2005) gibi araştırmacıların sonuçlarıyla uyumludur.

Bolayır ve ark (2007) deneysel hayvan çalışmalarında 4 haftalık yalnız hiperkolesterolemik diyetin NO düzeyini azaltırken 4 haftalık hiperkolesterolemik diyet ve atorvastatin uygulamasının ise NO düzeylerini arttırdığını belirlemişlerdir ($p<0.05$).

Sei Nakata ve ark (2007) araştırmalarında 8 haftalık erkek ratlar kullanmışlar ve rat aort düz kas hücrelerinde atorvastatinin NOS > Akt ve NF- κ B(nükleer faktör kapa- B) yoluyla aktive ederek artırdığını göstermişlerdir. Sonuç olarak bu bulgu, atorvastatinin nöronal nitrik oksit sentazın vasküloprotektif etkisini artırdığını göstermiştir.

John ve ark (2005)'nin araştırmalarında hiperkolesterolemili hastalarda endotel fonksiyonu ve NO'nin biyo yararlanım üzerine statinlerin lipitten bağımsız etkilerini araştırmışlardır. LDL düzeyleri 130 mg/ dL veya üzerinde olan 41 hastaya 20 mg/gün atorvastatin vermiştir. Atorvastatin uygulanması NO düzeyinde anlamlı artış oluşturmuştur. Bu atorvastatinin eNOS'u uyarmasına bağlı olarak gelişmiştir.

Bulgularımızdan IL-6 sonuçlarımız; Tousoulis ve ark (2005), Nawawi ve ark (2003), Imaizumi ve ark (2007), Hashmi ve ark (2006), Geppert ve ark (2006), Ridker ve ark (2000), Fisman ve ark (2006) gibi araştırmacıların sonuçlarıyla uyumludur.

Tousoulis ve ark'nın kalp yetmezliği ve normal kolesterol düzeyleri olan vakalarda 4 haftalık 10 mg/gün atorvastatin uygulamalarında; kan IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını ortaya koydular ($p<0.01$). Bu sonuç; 4 hafta düşük doz atorvastatin tedavisinin reaktif hiperemiye vazodilatör cevabı arttırdığını ve proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 salınımını azaltarak inflamatuvar süreci baskıladığını göstermektedir.

Nawawi ve ark (2003)'nin primer hiperkolesterolemili kişilerin bir kısmına 10 mg/gün ve bir kısmına da 80 mg/gün atorvastatin uyguladıkları araştırmalarında; 80 mg/gün atorvastatin uygulanan familial hiperkolesterolemili hastalarda 3.ayın sonunda IL-6 seviyelerinde anlamlı azalma ($p<0.005$) ve 10 mg/gün dozda atorvastatin verilen nonfamilial hiperkolesterolemili grupta da aynı şekilde IL-6 seviyelerinde belirgin azalma ($p<0.001$) görüldü.

Imaizumi ve ark (2007) AMI sonrasında ilk 12 saatte koroner reperfüzyonu takiben 24 saatlik ardışık IL-6 ölçümleriyle reperfüzyon sonrasında kan IL-6 artışını göstermişlerdir.

Hashmi ve ark (2006) AMI sonrasında ilk 48 saatte kan IL-6 düzeyinin arttığını göstermiştir ($p<0.05$). AMI'de proinflamatuvar sitokinlerde artışın olduğu görülmüştür.

Geppert ve ark (2006) AMI sonrasında ilk 24 saatte gelişen kardiyojenik şokta IL-6 düzeylerini değerlendirmişler ve IL-6 yüksekliğinin ($p<0.001$) AMI'ne bağlı gelişen kardiyojenik şokta 30 günlük mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Ridker ve ark (2000) 14916 sağlıklı görünen erkeği kapsayan çalışmalarında; Mİ riski yüksek olan kişilerin plazma IL-6 konsantrasyonunu değerlendirerek bu kişilerin IL-6 düzeylerinin daha yüksek olarak saptamışlardır.

Fisman ve ark (2006) anjina pektoris ve tedavi edilmiş Mİ hastaların kapsayan çalışmalarında saptadıkları IL-6 seviye yüksekliğinin; anstabl anjina pektoris ve AMI sonrasında kötü prognozla ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır.

Bizim de gerek düşük doz atorvastatin gerekse yüksek doz atorvastatin uygulanan gruplarımızda 3 aylık tedavinin sonunda IL-6 düzeyi belirgin olarak azalmıştı ($p<0.001$).

Bulgularımızdan TK ve LDL-K sonuçlarımız; Save ve ark(2006), Nagassaki ve ark (2006) Baldassare ve ark (2006), Guerin (2000), Bolayır (2007), Souza-Costa (2006), Lam Tamura (2003), Ozaki (2006), Smilde (2001), Nawawi (2003) ve Surekha (2007) gibi araştırmacıların sonuçlarıyla uyumludur.

Save ve ark (2006)'nın çalışmalarında 10 mg/gün atorvastatin uygulamasının 12.haftasında total kolesterol % 29.7 oranında ve LDL-K %39 oranında azalmıştır.

Nagassaki ve ark (2006) 'nın 10 mg/gün atorvastatin uygulamasının 14 gününde TK ve LDL-K düzeylerinde azalma ($p<0.01$) görülmüştür.

Baldassare ve ark (2005)'nin 3 ay süreyle 10 mg atorvastatin uygulamalarında tedavi sonrasında TK %22,8 ve LDL-K % 32,6 oranında düşerken 20-40 mg/gün atorvastatin uygulanan grupta ise total kolesterol %28,3, LDL-Kolesterol % 35,3 oranında azalmıştır.

Guerin ve ark (2000)'nin 6 haftalık atorvastatin çalışmalarında 10 mg/gün atorvastatin uygulamasında TK düzeyinde %31 ve LDL-K düzeyinde % 36 azalma gözlenirken 6 haftalık 40 mg/gün atorvastatin uygulamasında TK %42 ve LDL-K düzeylerinde % 53' lük bir azalma gözlemlenmiştir.

Bolayır ve ark (2007)'nin deneysel hayvan çalışmalarında da atorvastatin tedavisinin TK ve LDL-K düzeyini azalttığı ortaya konulmuştur ($p<0.05$). Souza-Costa ve ark'ın 14 günlük 10 mg/gün atorvastatin uygulamasında TK ve LDL-K düzeyini azalttığı ortaya konulmuştur ($p<0.05$).

Lam ve ark'ın 12 hafta boyunca 10 mg/gün, 20 mg/gün ve 40 mg/gün dozlarda atorvastatin uygulamalarında; a) 10 mg/gün atorvastatin uygulamasının TK'de % 30, LDL-K'de % 36, b) 20 mg/gün atorvastatin uygulamasının TK'de % 43, LDL-K'de % 54 ve c) 40 mg/gün atorvastatin uygulamasının TK'de % 42, LDL-kolesterol % 51 oranlarında azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur. Tamura ve ark'ın 8 hafta boyunca 10 mg/gün atorvastatin uygulamalarında LDL-K düzeyinde yaklaşık %45 azalma gözlemlendi. Ozaki ve ark'ın

hiperkolesterolemili hastalarda 6 aylık 10 mg/gün atorvastatin uygulaması sonunda TK %32 ve LDL-K % 44 oranında düşmüştür.

Smilde ve ark (2001)'nın Familial hiperkolesterolemili 2 y 1 süreyle 80 mg/gün atorvastatin uygulaması sonunda, TK % 41.8 ve LDL-K %50.5 oranında düşmüştür.

Nawawi ve ark(2003)'nın familial hiperkolesterolemili hastalarda 3 ay süreyle 80 mg/gün atorvastatin uygulaması sonucunda, TK ve LDL-K düzeylerinde belirgin azalma saptanmıştır ($p<0.0001$).

Bizim üç aylık düşük doz grubumuzda bu azalma TK için %27.5 ve LDL-K için %36 olarak gerçekleşirken yüksek doz uygulamamızda ise üç ayın sonunda TK için %34.7 ve LDL-K için %42.8 oranında azalma gerçekleştirilmiş olup bu sonuçlar güncel literatürle uyumludur.

Giriş ve amaç bölümünde belirttiğimiz amaçlarımızla ilgili olarak bu çalışmamızda;

- a) MDA, NO, SOD ve IL-6 parametrelerinin infarkt sonrası değerleri ile bazal postinfarktüs oksidan-antioksidan durum ve enflamasyon belirlenmiş
- b) Bu belirlenen bazal değerlerin, 12 haftalık atorvastatin tedavisi ile anlamlı olarak değiştiği ($p<0.001$) ortaya konmuş
- c) Bu değişimlerin gerek düşük, gerekse yüksek doz Atorvastatin uygulanmasında benzer olduğu gözlenmiş
- d) Yüksek ve düşük doz Atorvastatin uygulamasının benzer etki oluşturduğundan hareketle düşük doz atorvastatin uygulamasının (10-40 mg) tercih edilmesi önerilmiştir.

Sonuç olarak; Atorvastatin tedavisi AMİ ile ilgili oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltmada yararlı olmuştur. Bulgularımızdan hareketle düşük doz (10-40 mg) Atorvastatin uygulamasını öneriyoruz. Ayrıca düşük doz Atorvastatin uygulamalar ile ilgili olarak; daha uzun süreli ve bir kontrol grubunun da dahil olduğu çalışmaların planlanmasını tavsiye ediyoruz.

6. ÖZET

T.C.

Selçuk Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA - 2007

Mustafa Kemal BAŞARALI

Danışman

Prof. Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ

Miyokard İnfarktüsü sonrası Atorvastatin tedavisinin Nitrik Oksit, İnterlökin- 6 ve Oksidan-Antioksidan sistem üzerine etkisi

Bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Yoğun Bakım Ünitesine Akut Myokard İnfarktüsü (AMI) tanısı ile kabul edilen (yaşları 38- 81 arasında) 50 kişide gerçekleştirildi. Plazma malondialdehit (MDA), nitrik oksit (NO), interlökin- 6 (IL-6), total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-K) seviyeleri, eritrosit MDA seviyeleri, ve plazma ve eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktiviteleri, düşük doz (10-40 mg/gün) ve yüksek doz (80 mg/gün) atorvastatin tedavisi uygulaması öncesinde ve 12 haftalık tedavi sonrası da ölçüldü. Analiz parametreleri kolorimetrik endpoint ve ELISA yöntemleriyle Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Hem düşük hem yüksek doz atorvastatin uygulanan gruplarda; plazma MDA, IL- 6, TK ve LDL-K seviyeleri anlamlı olarak düşük iken ($p < 0.001$), plazma NO seviyesi ve plazma ve eritrosit SOD aktiviteleri anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

Sonuçlarımız atorvastatin tedavisinin AMI ile ilişkili oksidatif stres ve enflamasyonu azaltmada yararlı olduğunu göstermiştir. Bizler, AMI hastalarının tedavisinde düşük doz atorvastatin uygulamasının yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

7. SUMMARY

S. U. Institute of Medical Sciences
Biochemistry (Medicine) Department
Doctorate Thesis/ KONYA- 2007

Mustafa Kemal BASARALI

Supervisor
Prof. Dr. Sadik BUYUKBAS

The effect of atorvastatin therapy on the levels of nitric oxide,
interleukin- 6 and oxidant-antioxidant system after myocardial infarction

This study was performed on 50 patients (aged between 38-81 years) with acute myocardial infarction (AMI) and applied to Coronary Intensive Care Unit of Meram Medical School of University of Selcuk. Plasma malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), interleukin- 6 (IL-6), total cholesterol(TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and erythrocyte MDA levels, plasma and erythrocyte SOD activities were measured in 50 patients with AMI before and after 12 weeks of treatment with low (10-40 mg/day) and high (80 mg/day dosages of atorvastatin (low and high dosages) These parameters were determined with colorimetric end point and ELISA methods in Research Laboratory of Biochemistry Department.

While plasma MDA, IL-6, TC and LDL-C levels were significantly decreased ($p < 0.001$), plasma NO level and plasma and erythrocyte SOD activities were significantly increased ($p < 0.001$) both of two groups atorvastatin therapy.

These results show that Atorvastatin therapy is beneficial in decreasing oxidative stress and inflammation related with AMI. We suggests that low dose atorvastatin treatment (10- 40 mg/day atorvastatin) may have the best benefits in treating AMI patients with dyslipidemia.

8.KAYNAKLAR

Aiba M, Takeyoshi I, Ohwada S, Kawashima Y, Iwanami K, Sunose Y, Yamada T, Tsutsumi H, Matsumuoto K, Morishita Y (2001) *Novel nitric oxide donor (FK409) ameliorates liver damage during extented liver resection with warm ischemia in dogs.* J.American Collage Surg; 193(3): 264-271.

Akkus İ (1995) *Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri*, Mimoza A S, 32-61.

Akkuş İ (1995) *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri*; Mimoza Yayınlar 1995;(32-7 ; 96-8)

Akkuş İ (1995); *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri*; Mimoza Yayınlar 1995;(96-101).

Akkuş İ (1995) *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik etkileri*; Mimoza Yayınlar 1995;(36-7)

Alberto Ferro (2002) *Statins and vascular protection; a radical view.* Journal of hypertension;20:359-361.

Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP (2000) *Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee fort he redefinition of myocardial infarctio.* J Am Coll Cardiol;36: 959-69

Ambrose JA, Hjm Dahl-Monsen CE, Borricco S, Gorlin R, Fuster V (1988) *Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 61: 244-7.

- Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P (1991)** Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells, *Arterioscler Thromb*; 11: 1223-30.
- Anderson TJ (1999)** *Assesment and treatment of endothelial dysfunction in humans* *J Am Coll Cardiol* 34: 631-638.
- Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A (2002)** *Inflammatory gene polymorphisms and ischemic heart disease; review of population association studies.* *Heart* 87: 107-112.
- Anggrad E (1994)** *Nitric oxide : mediator , murderer, and medicine.* *Lancet* 343: 1199-1206.
- Antmann EM, Anbe DT, Armstrong PW. et al. (2004)** update: *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with STelevation myocardial infarction, A report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on practice guidelines (committee to revise the 1999 Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction.)* *Circulation* 2004; 110: 82-292.
- Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, et al (2003)***Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus.* *Angiology.* 54: 679-690.
- Baldassarre S, Scruel O, Deckelbaum RJ, Dupont IE, Ducobu J, Carpentier YA (2005)** *Beneficial effects of atorvastatin on sd LDL and LDL phenotype B in statin-naïve patients and patients previously treated with simvastatin or pravastatin.* *Int J Cardiol.* Oct 10;104(3): 338-45.
- Behrendt D, Ganz P (2002)** *Endothelial function: from vascular biology to clinical applications.* *Am J Cardiol* 90 (suppl):40L-48L
- Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML (2003)** *Acute myocardial infarction.* *Lancet*;361: 847-858

Bolayirli IM, Aslan M, Balci H, Altug T, Hacibekiroglu M, Seven A.(2007) *Effects of atorvastatin therapy on hypercholesterolemic rabbits with respect to oxidative stress, nitric oxide pathway and homocysteine.* Life Sci. Jun 20;81(2): 121-7. Epub 2007 May 6

Braunwald E, Zipes D, Libby P (2001) *Heart Disease.* Saunders; 997-999.

Brown BG, Zhao XO, Sacco DE, Albers U (1993) *Lipid lowering and plaque regression; new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease.* Circulation; 87:1781-1791.

Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al (1990) *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B.* N Engl J Med; 323: 1289-1298.

Buchwald H, Varco RL, Bou JR, Williams SE, Hansen BJ, Compas CT, et al (1998). *Arch intern med*; 158: 1253-1261.

Cellek S, Kasakov L, Moncada S (1996) *Inhibition of nitergic relaxations by a selective inhibitor of the soluble guanylate cyclase.* Br J Pharmacol; 118: 137-140.

Chiappelli M, Tampieri C, Tuimini E et al (2005) *Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men.* Int J Immunogenet. Dec;32(6):349-53.

Collier J, Vallance P.Second (1989) *Messenger role for NO widens to nervous and immune systems.* Trends Pharmacol Sci.; 10: 427-431.

Cooke JP (2000) *Does ADMA cause endothelial dysfunction?* Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 2032-2037.

Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, Paoletti R, Sirtori CR (1996) *Inhibition of proliferation of arterial smooth muscle cells by fluvastatin,* Lancet 348:1584.

Crawford M, DiMarco J (2001) *Cardiology.* Mosby; 1.1. 7-9

- Das UN (2000)** *Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction.* Mol Cell Biochem, 215:145
- Davies MJ (1990)** *A macro and micro view of coronary vascular insult in ischaemic heart disease,* Circulation 82: 38-46
- Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J (1993)** *Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques; role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle content,* Br Heart J; 69: 377-81.
- Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW (2001)** *O'Rourke RA, editors. Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; Ch36, p. 1095-1105.
- DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, et al (1980)** *Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction .* N Engl J Med 303: 897-902.
- Di Napoli, P.Taccardi, A.A.Grilli, A. De Lutiis, M.A., Barsotti, A., Felaco M. De Caterina, R.(2005)** *Chronic treatment with rosuvastatin modulates nitric oxide synthase expression and reduces ischemia–reperfusion injury in rat hearts.* Cardiovasc. Res. 66, 462–471.
- Drexler H.(1998)** *Factors involved in the maintenance of endothelial function.* Am J Cardiol.;82(10A):3S-4S
- Endres, M. Laufs, U (2004)** *Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms.* Stroke 35, 2708–2711.
- Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G (1998)** *HMG-CoA reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins.* Circ Res. 83: 683-690.
- Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment and High Blood Cholesterol Adults:** Executive Summary of the the third report of the National Cholesterol Education program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treadmill panel III). JAMA 2001; 285:2486-68.
- Falk E (1992)** *Why do plaques rupture?* Circulation; 86(suppl III): 30- 42.
- Falk E, Shah PK, Fuster V (1995)** *Coronary plaque disruption*, Circulation 92: 657-671.
- Fayad ZA, Fuster V (2001)** *Clinical imaging of the high –risk or vulnerable atherosclerotic plaque*. Circ Res; 89: 305-316.
- Feron O, Dessy C, Desager J-p, et al (2001)** *HMG-CoA reductase inhibition promotes eNOS activation through a decrease in caveolin abundance*. Circulation 103: 113-118.
- Fisman EZ, Benderly M, Esper RJ, Behar S, Boyko V, Adler Y, Tanne D, Matas Z, Tenenbaum A (2006)** *Interleukin -6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and/or healed myocardial infarction*. Circulation. Am J Cardiol. Jul 1;98(1):14-8. Epub 2006 Apr 27.
- Forstermann U, Closs EI, Pollock JS et al (1994)** *Nitric Oxide synthase isozymes . Characterization , purification , molecular cloning, and functions*. Hypertension; 23: 1121-1131.
- Freeman B (1984)** *Biological sites and mechanisms of free radical production in Armstrong (ed) Free Radicals in Molecular Biology Aging and Disease*, New York Raven Press.
- Fridovich I (1986)** *Biological effects of the superoxide radical*, Arch Biochem Biophys, 247, 1-11.
- Fukata, Y. Amano, M. Kaibuchi, K. (2001)** *Rho–Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells*. Trends Pharmacol. Sci. 22, 32–39.
- Furchgott RF, Zawadzki JV (1980)** *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine* Nature, 288: 273/376.

Furchgott RF (1983) *Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle.* Circ Res, 53: 557-73

Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH (1992) The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 326: 242-250, 310-318.

Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC (1996) 27th Bethesda Conference : matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events Task Force 1. Pathogenesis of coronary disease : the biologic role of risk factors. J Am Coll Cardiol ; 27: 964-97.

Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE (1984) International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. Am Heart J; 108: 150-158

G.De Backer, E Ambrosioni, K Borch-Johnsen, et al (2003) *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice(contuted by representatives of eight societies and by invited experts).* Eur Heart J; 17: 1601-1610.

Geppert A, Dorninger A, Delle-Karth G, Zorn G, Heinz G, Huber K (2006) *Plasma concentrations of interleukin-6, organ failure, vasopressor support, and successful coronary revascularization in predicting 30-day mortality of patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction.* Crit Care Med. Aug;34(8): 2035-42. Crit Care Med. 2006 Aug;34(8): 2234-5.

Gibler W, Lewis L, Erb R, et al (1990) *Early detection of a acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department.* Ann Emerg Med; 19: 1359-1366.

- Giorux LM, Davignon J, Naruszewicz M (1993)** *Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages.* Biochim Biophys Acta; 1165: 335-8
- Goldberg R, Gore J, Alpert J, et al (1988)** Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction (1975-1984) : the Worcester Heart Attack Study. Am Heart J;115 761-767.
- Gotto AM Jr. Lipid Lowering, regression, and coronary events (1995)** *A review of the interdisciplinary Council on Lipids and Cardiovascular Risk Intervention, Seventh Council meeting.* Circulation; 92: 646-656.
- Grishman MB and McCord JM (1986)** *Chemistry and cytotoxicity of reactive oxygen metabolites;* in Taylor AE, Matator S and Ward P (ed): Physiology of oxygen radicals, Bethesda, American Physiological Society, 1-18.
- Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, et al (1999)** *Assesment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assesment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology.* Circulation; 100: 1481-1492.
- Grundey SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al (1990)** *Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland.* Eur Heart J; 11: 462-471.
- Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S (1986)** *Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium- derived vascular relaxing factor.* Nature, 320: 454-56,
- Guerin M, Lassel TS, Le Goff W, Farnier M, Chapman MJ (2000)** *Action of atorvastatin in combined hyperlipidaemia: preferential reduction of cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL1 particles.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 189 – 97.

- Guerin M, Egger P, Soudant C, et al (2002)** *Dose-dependent action of atorvastatin in type IIB hyperlipidaemia: preferential and progressive reduction of atherogenic apoB-containing lipoprotein subclasses (VLDL-2, IDL, small dense LDL) and stimulation of cellular cholesterol efflux.* *Atherosclerosis*;163:278– 96.
- Gurel M, Sare M, Yesilada O, Balkaya M, Yologlu S and Fiskin K (1997)** *Effects of carbon dioxide insufflation on bacterial growth in rats with Escheria coli-induced experimental peritonitis,* *Surg Laparosc Endosc*, 7(1), 38-41.
- Gutteridge JM (1995)** *Hydroxyl radicals, iron, oxidative stress and neurodegeneration,* *Ann N Y Acad Sci*, 17, 738.
- Halliwell B and Gutteridge J (1984)** *Oxygen toxicity, oxygen radicals transition metals and disease,* *Biochem J*, 219, 1-14.
- Halliwell B and Gutteridge J (1986)** *Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: Some problems and concepts,* *Arch Biochem Biophys*, 246, 501.
- Halliwell B and Gutteridge J (1989)** *Free radicals in biology and medicine,* Oxford clarendon, 300-305.
- Halliwell B (1990)** *How to characterize a biological antioxidant,* *Free Radicals Commun*, 9, 1-32.
- Halliwell B (2006)** *Free radicals and antioxidants: a personal view.* *Nutr Rev.*1994;52: 253-265.
- Hashmi S, Zeng QT (2006)** *Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease.* *Coron Artery Dis.* Dec;17(8): 699-706.
- Hatefi Y (1985)** *The mitochondrial electron transport chain and oxidative phosphorylation system,* *Annu Rev Biochem*, 54, 1015-1069.
- Hayashi, T. Hamakawa, K., Nagotani, S., Jin, G., Li, F., Deguchi, K., Sehara,**

- Y. Zhang, H. Nagano, I. Shoji, M. Abe, K.(2005)** *HMG CoA reductase inhibitors reduce ischemic brain injury of Wistar rats through decreasing oxidative stress on neurons.* Brain Res. 1037, 52–58.
- Heart Protection Study Collaborative Group: MRC /BHF (2002)** *Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high –risk individuals: a randomised placebo-controlled trial.* Lancet; 360: 7-22.
- Horiuchi M, Tsutsui M, Tasaki H, Morishita T, Suda O, Nakata S, Nihei S, Miyamoto M, Kouzuma R, Okazaki M, Yanagihara N, Adachi T, Nakashima Y.(2004)** *Upregulation of vascular extracellular superoxide dismutase in patients with acute coronary syndromes.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. Jan;24(1): 106-11
- Hurst JW. history of cardiac catheterization. In King SB III, Douglas JS Jr, (eds).(1985)** *Coronary Arteriography and Angioplasty.* New York: Mc Graw Hill; 1-9.
- Imaizumi T, Nejima J, Kiuchi K, Takeda S, Seino Y, Tanaka K, Takano T.(2007)** *Dynamics and source of endothelin-1 and interleukin-6 following coronary reperfusion in patients with acute myocardial infarction.* J Nippon Med Sch. Apr;74(2): 131-47.
- İnan Y and Gül M (2001)** *Biyokimya, Nobel T p Kitapevi,* 20-25.
- Jamrozik K. (2001)** *Risk factors and lifestyle interventions.* In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited; p. 1.3. 1-5
- John S, Schlaich M, Langanfeld M, et al.(1998)** *Increased bioavailability of nitric oxide after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients* Circulation; 98: 211-6.
- John S, Delles C, Jacobi J, et al.(2001)** *Rapid improvement of nitric bioavailability after lipid lowering therapy with serivastatin within two weeks.* J Am Coll Cardiol; 37: 1351-8.
- Jones P, Kafonek S, Laurora I. (1998)** *Comparative efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study).* Am J Cardiol. 81: 582-587.

John S, Schneider MP, Delles C, Jacobi J, Schmieder RE.(2005) *Lipid-independent effects of statins on endothelial function and bioavailability of nitric oxide in hypercholesterolemic patients.* Am Heart J. Mar;149(3):473

Katzung BG.(Ed)(2001) Basic & clinical pharmacology, 8. Edition, USA, Lange Medical Books /McGraw-Hill, 326-332.

Komsala W, Przewlocka-Kosmala M, Macurek W (2005) *Proinflammatory cytokines and myocardial viability in patients after acute myocardial infarction.* Int.J.Cardiol. Jun 8; 101(3): 449-56.

Kuruishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K (2000) *The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals.* Nat Med. 6: 1004-1010

Lam HC, Chu CH, Wei MC, Keng HM, Lu CC, Sun CC, Lee JK, Chuang MJ, Wang MC, Tai MH(2006). *The effects of different doses of atorvastatin on plasma endothelin -1 levels in type 2 diabetic patients with dyslipidemia.* Exp Biol Med (Maywood). Jun;231(6):1010-5.

Laufs U, La FataV, Plutzky J, Liao JK (1998) *Upregulation of eNOS by HMG-CoA reductase inhibitors.* Circulation 97: 1129-1135.

Laufs U, Liao JK (2000) *Targeting Rho in cardiovascular disease.* Circ Res. 87:526-528.

Laufs, U., Gertz, K., Dirnagl, U., Böhm, M., Nickenig, G., Endres, M. (2002) *osuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial nitric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice.* Brain Res. 942, 23–30.

Lee KW, Blann AD, Lip GY (2005) *Inter-relationships of indices of endothelial damage/dysfunction [circulating endothelial cells, von Willebrand factor and flow-mediated dilatation] to tissue factor and interleukin -6 in acute coronary syndromes.* Int J Cardiol. Nov 29.

Libby P (1995) *Molecular basis of acute coronary syndromes,* Circulation 92: 2844-2850.

- Lüscher TF, Barton M (1997)** *Biology of the endothelium*. Clin Cardiol;20 (suppl II): II-3-II-10.
- Malis CK and Bonventre JV (1986)** *Mechanism of calcium potentiation of oxygen free radicals injury to renal mitochondrial damage*, J Biol Chem, 261, 14201-14208.
- Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D (2000)** *Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women*. J Cardiovasc Pharmacol; 36: 617-21.
- Marketou ME, Zacharis EA, Nikitovic D, Ganotakis ES, Parthenakis FI, Maliaraki N, Vardas PE. (2006)** *Early effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress and proinflammatory cytokines in hyperlipidemic subjects*. Angiology. Mar-Apr; 57(2): 211-8.
- Martinez-Gonzalez J, Raposo B, Rodriguez C, et al. (2001)** *HMG-CoA reductase inhibition prevents eNOS downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation*. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 5:804- 809.
- Mellwing KP, Baller D, Gleichmann U, et al. (1998)** *Improvement of coronary vasodilation capacity through single LDL apheresis*. Atherosclerosis; 139: 173-8.
- Meredith IT, Plunkett JC, Worthey SG, Hope SA, Camero J D. (2005)** *Systemic inflammatory markers in acute coronary syndrome; association with cardiovascular risk factors and effect of early lipid lowering*. Coronary Artery Dis. oct;16(7):415-22.
- Moncada S, Palmer MJ, Higgs EA. (1991)** *Nitric Oxide: Physiology , pathophysiology, and pharmacology* . Pharmacological Reviews; 43(2) : 109-142.
- Murad F. (1999)** *Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its roles in cell signaling*. Bioscience Reports, , 19(3): 133-154.

- Muscra MN, Wallace JL. .(1999)** Nitric Oxide V*Therapotic potential of nitric oxide donors and inhibitörs. Am.J.Pysiol.* 276(39) : 1313-1316
- Muzáková V, Kandár R, Vojtísek P, Skalicky J, Cervinková Z. (2000)** *Selective antioxidant enzymes during ischemia/reperfusion in myocardial infarction.* Crit Care Med.Physiol Res.;49(3):315-22.
- Nagassaki S, Sertório JT, Metzger IF, Bem AF, Rocha JB, Tanus-Santos JE. (2006)** eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite Free Radic Biol Med. 2006 Oct 1;41(7): 1044-9. Epub 2006 May 6. Comment in: Free Radic Biol Med. Oct 1;41(7): 1041-3.
- Naidu, B.V., Woolley, S.M., Farivar, A.S., Thomas, R., Fraga, C., Mulligan, M.S. (2003).** *Simvastatin ameliorates injury in an experimental model of lung ischemia–reperfusion.* J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 126, 482–489.
- Naito, Y. Katada, K. Takagi, T. Tsuboi, H., Kuroda, M., Handa, O., Kokura, S., Yoshida, N. Ichikawa, H.Yoshikawa, T. (2006).** *Rosuvastatin reduces rat intestinal ischemia–reperfusion injury associated with preservation of endothelial nitric oxide synthase protein.* World J. Gastroenterol. 12, 2024–2030.
- Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. (1998)** *Upregulation of 1 and ICAM -1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium apoE-deficient mouse.* Arterioscler Thromb Vasc Biol; 851.
- Nakata S, Tsutsui M, Shimokawa H, Yamashita T, Tanimoto A, Tasaki H, Ozumi K, Sabanai K, Morishita T, Suda O, Hirano H, Sasaguri Y, Nakashima Y, Yanagihara N. (2007)** *Statin treatment upregulates vascular neuronal nitric oxide synthase through Akt/NF-kappaB pathway.* Arterioscler Thromb Vasc Biol. Jan;27(1): 92-8.
- Nawawi H, Osman NS, Annuar R, Khalid BA, Yusoff K. (2004)** *Soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 levels reflect endothelial dysfunction in patients with primary hypercholesterolaemia treated with atorvastatin.* Atherosclerosis. 2003 Aug;169(2): 283-91. Atherosclerosis. May;174(1): 189-90; author reply 191-2.

Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, Wilcox JN. (1991) *Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques.* J Clin Invest; 88: 1121-1127.

Noma, K. Oyama, N. Liao, J.K., (2006). Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. Am. J. Physiol., Cell Physiol. 290, C661–C668.

Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease: report of the Joint International Society and Federation of Cardiology /World Health Organization task force on standardization of clinical. Circulation 1979; 59: 607-9.

Orem C, Uydu HA, Yilmaz R, Gökçe M, Baykan M, Eminagaoglu S, Orem A. (2004) *The effects of atorvastatin treatment on the fibrinolytic system in dyslipidemic patients.* Jpn Heart J. Nov;45(6): 977-87

Ozacmak VH, Sayan H, Igdem AA, Cetin A, Ozacmak ID. (2007) *Attenuation of contractile dysfunction by atorvastatin after intestinal ischemia reperfusion injury in rats.* Eur J Pharmacol. 2007 May 7;562(1-2):138-47. EpubFeb 8.

Ozaki K, Kubo T, Imaki R, Shinagawa H, Fukaya H, Ohtaki K, Ozaki S, Izumi T, Aizawa Y. (2006) *The anti-atherosclerotic effects of lipid lowering with atorvastatin in patients with hypercholesterolemia.* J Atheroscler Thromb. Aug;13(4): 216-9

Packard CJ. (1998) *Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study. (WOSCOPS) .* Circulation; 97:1440-1445.

Palmer RMJ, Ashton DS, MoncadaS. (1988)*Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L- arginin .* Nature; 333: 664-666.

Plutzky J. (2001)*Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes.* Am J Cardiol; 88(suppl): 10K-15K.

Pronai P, Szalecky E, Feher J. Nitric Oxide. (1996) *Basic research and possible clinical use.* Orvosi Hetilap, 31 (4): 1699-1704.

Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. (1987) *The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide*. Br J Pharmacol 92: 693-6.

Radovki MW, Palmer RMJ, Moncada S. (1987) *Endogenous nitric oxide inhibits human platelet adhesion to vascular endothelium*. Lancet; 2: 1057-8.

Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: (1994) the scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet; 344: 1383-1389.

Reimer KA, Jennings RB. (1979) *The 'wavefront phenomenon' of myocardial ischemic cell death II, Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow*. Lab Invest 40: 633-644.

Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. (2000) *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men*. Physiol Res. Circulation. Apr 18; 101(15): 1767-72.

Roberts WC. (1995) *Preventing and arresting coronary atherosclerosis*. Am heart J; 130: 580-600

Romano M, Mezzetti A, Marulli C, et al. (2000). *Fluvastatin reduces soluble P-selectin and ICAM-1 levels in hypercholesterolemic patients: role of nitric oxide*. J Investig Med. 48:183-189.

Rosenfeld ME, Yla-Hertuala S, Lipton BA, et al. (1992) *Macrophage colony-stimulation factor mRNA and protein in atherosclerotic of rabbits and man*. Am J Pathol 140:291-300.

Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis. A perspective for the 1990s, Nature 1993; 362: 801-9.

Ross R, (1999) *Atherosclerosis- an inflammatory disease*. N Engl J Med 340:115-126,

Ross R (1999) *Atherosclerosis: an inflammatory disease*. N Engl J Med 340:115-126.

Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al (1999). *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group.* N Engl J Med 341: 410-8.

Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. (1996) *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 335: 1001-1009.

Salas J, Nunu de la Rosa JA, Martinez J. et al. (1996) *Follow-up left ventricular systolic function in the first year following previous infarction.* Rev Esp Cardiol; 8: 580-588..

Save V, Patil N, Moulik N, Rajadhyaksha G.(2006) *Effect of atorvastatin on type 2 diabetic dyslipidemia.* J Cardiovasc Pharmacol Ther. Dec;11(4): 262-70

Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. (1994) *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study.* Lancet 344:1383-1389.

Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T (2001). *Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial.* JAMA 285: 1711-1718.

Senthil S, Veerappan RM, Ramakrishna Rao M, Pugalendi KV. (2004) *Oxidative stress and antioxidants in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction.* Clin Chim Acta. Oct;348(1-2): 131-7.

Shiga, N., Hirano, K., Hirano, M., Nishimura, J., Nawata, H., Kanaide, H. (2005) *Long-term inhibition of RhoA kinase attenuates contractility by enhancing endothelial NO production in an intact rabbit mesenteric artery.* Circ. Res. 96, 1014–1021.

Simić D, Mimić-Oka J, Pljesa M, Milanović D, Radojević S, Ivanović B, Kalimanovska-Ostrić D, Matić D, Simić T. (2003) *Time course of erythrocyte antioxidant activity in patients treated by thrombolysis for acute myocardial infarction.* Jpn Heart J. Nov;44(6): 823-32.

Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. (2001)*Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial.* Lancet. Feb 24;357(9256): 577-81.

Solberg LA, Strong JP (1983) *Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies.* Arteriosclerosis 3: 187-198.

Southern PA and Garth P (1988) *Free radicals in medicine I. Chemical nature and biologic reactions,* Mayo Clin Proc, 11, 381-389. 187.

Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, Gerlach RF, Rego EM, Tanus-Santos JE (2006)*Anti-inflammatory effects of atorvastatin: Modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene.* Atherosclerosis. Aug 26;

Surekha RH, Srikanth BB, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy A (2007) *Oxidative stress and total antioxidant status in myocardial infarction.* Singapore Med J. Feb;48(2):137-42.

Stryer HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. (1992) *A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.* Circulation 85:391-405.

Snyder SH, Brecht DS. (1992) *Biological roles of nitric oxide.* Scientific American. 70: 68-77.

Takano T, Soltoff SP and Murdaugh Mandel LJ(1985) *Intracellular respiratory dysfunction and cell injury in short term anoxia of rabbit renal proximal tubules,* J Clin Invest, 76, 2377-2384

- Takemoto, M. Liao, J.K (2001)** *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors.* Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 21, 1712–1719.
- Tamai O, Matsuoka H, Itabe H, et al. (1997)** *Single LDL-apheresis improves endothelium – dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans.* Circulation 95: 76-82.
- Tamura A, Watanabe T, Nasu M. (2003)** Effects of atorvastatin and pravastatin on malondialdehyde-modified LDL in hypercholesterolemic patients. Circ J. Oct;67(10):816-20
- Taylor SG, Weston AH. (1988)** *Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium.* Trends Pharmacol Sci, 91: 272-274,
- Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, et al. (2000)** Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. Lancet 356: 1871-5.
- Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. (1995)** *Beneficial effects of cholesterol – lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease .* N Engl J Med; 332: 481-487
- TTB, İzmir Tabip Odası, Tıpta Temel Bilimler Kolu, Sonbahar Okulu. (1994)** ENDOTEL, 16-21 Ekim, Seferhisar- İzmir.
- Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. (1994)** *Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project.* Circulation. 90: 583-612
- Türkiye Klinikleri J- Med. Sci. (1998)**18: 77-84.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J (1992)** *Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure.* Lancet, 339: 572-5.
- Voet D and Voet J (1985)** *Biochemistry*, Newyork Wiley

Wagner AH, Koehler T, Rueckschols U, Just I, Hecker M. (2000) *Improvement of nitric oxide-dependent vasodilation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation.* Arterioscler Thromb Vasc Biol 20: 61-9.

Walker ARP. *Cholesterol: How low is low enough?* BMJ (1999)318: 538

Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, Ahlbory K, Bäumer AT, Linz W, Böhm M, Nickenig G (2002) Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Feb 1;22(2): 300-5.

Wennmalm A, Benthin G, Peterson AS (1992)*Dependence of the metabolism of nitric oxide(NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin* . Br J Pharmacol; 106: 507-508.

Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamecercy I, Schroder R. *Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study.*

Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al (1998) *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies Coronary Prevention.* Eur Heart J 19: 1434-1503.

Yoshida M. (2003) *Potential role of statins in inflammation and atherosclerosis.* J Atheroscler Thromb.;10(3): 140-4.

9.ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında İstanbul Üsküdar'da doğdu. İlköğrenimini İstanbul'da orta ve lise tahsilini Konya'da tamamladı. 1989- 95 yılları arasında Trabzon'da Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimini başarıyla bitirdi. S.Ü.M.T. Fakültesi Biyokimya ABD'ye doktora öğrencisi olarak girdi. Evli ve 3 çocuk babasıdır. Yabancı dili İngilizcedir.

10. TEŞEKKÜR

Tezin hazırlanması esnasında her türlü desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof.Dr.İdris MEHMETOĞLU'na, tez danışmanım sayın Prof.Dr.Sadık BÜYÜKBAŞ'a, anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyesi ve yardımcılarına ve ana biyokimya laboratuvarı ile araştırma laboratuvarında çalışan tüm personelimize teşekkür ederim.