

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MYOKARDİAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI
ÜZERİNE RİVAROKSABANIN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ercan KAHRAMAN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nevzat ERDİL**

MALATYA- 2014

**T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MYOKARDİAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI
ÜZERİNE RİVAROKSABANIN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Ercan KAHRAMAN
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nevzat ERDİL**

Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2013/190 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kalbin Embriyolojisi.....	4
2.2. Kalbin Histolojisi.....	6
2.3. Kalbin Anatomisi.....	7
2.4. Kalbin Fizyolojisi.....	9
2.4.1. Kalbin İleti Sistemi	9
2.5. Koroner Arter Hastalığı.....	15
2.5.1. Aterosklerozda Risk Faktörleri	15
2.5.2. Aterosklerozda patogeneze	17
2.5.3. Myokard İskemisi Fizyopatolojisi ve Sonuçları.....	19
2.6. İskemi ve Reperfüzyon Hasarı.....	19
2.6.1. İskemi.....	20
2.6.2. Myokardın Enerji Metabolizması.....	21
2.6.3. Myokardiyal İskemi.....	22
2.6.4. Reperfüzyon	23
2.7. Koagülasyon Sistem ve Rivaroksaban.....	30
2.7.1. Koagülasyon Sistem	30

2.7.2. Oral Antikoagülanlar	36
2.7.3. Rivaroksaban.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar	42
3.2. Cerrahi Uygulama	42
3.3. İlaç Uygulaması	44
3.4. Hemodinamik Ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi	44
3.5. Nekroz Alanının Ölçülmesi	45
3.6. İstatistik	47
4. BULGULAR	48
4.1. Rivaroksabanın Kalp Hızı Ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri	48
4.2. Rivaroksabanın Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri.....	50
4.3. Rivaroksabanın Nekroz Alanı Üzerine Etkileri.....	51
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
7. ÖZET	59
8. ABSTRACT.....	61
9. KAYNAKLAR.....	63

TEŞEKKÜR

Mesleki deneyimi ile bana her zaman örnek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren ve tezimin hazırlanmasında desteğini gördüğüm başta tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Nevzat Erdil'e, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Bektaş Battaloğlu'na ve diğer bölüm hocalarıma, çalışmalarım esnasında öneri ve tecrübelerinden yararlandığım Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. Ahmet Acet'e ve Doç. Dr. Hakan Parlakpınar'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Özellikle tezimin istatistiksel kısmında yardımını gördüğüm Biyoistatistik Anabilim Dalından Doç. Dr. Cemil Çolak'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bu zor süreçte bana destek olan sevgili oğlum Kaan'a ve eşim Beyza'ya teşekkür ederim.

ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 2.1: Oksijen bileşikleri	25
Tablo 4.1: Rivaroksabanın ortalama kalp hızına etkisi.....	49
Tablo 4.2: Rivaroksabanın ortalama kan basıncına etkisi.....	50
Tablo 4.3 : Rivaroksabanın biyokimyasal parametreler üzerine etkisi.....	51
Tablo 4.4: Rivaroksabanın nekroz sahası üzerine etkisi.....	52
Resim 2.1: Rivaroksabanın kimyasal yapısı.....	38
Resim 3.1: Reperfüzyon aşamasındaki bir deney görüntüsü.....	44
Resim 3.2: Kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızından bir örnek.....	45
Resim 3.3: Langendorff düzeneği.....	46
Resim 3.4: Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın görünümü.....	46
Resim 3.5: Floresan ışık altında risk alanının görünümü.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Primitif Kalp Tüpü.....	5
Şekil 2.2: Koroner arterlerin anatomik pozisyonları.....	8
Şekil 2.3: Kalbi ileti sistemi.....	10
Şekil 2.4: Aterosklerozun evreleri.....	18
Şekil 2.5: Reversible ve irreversible zedelenme.....	21
Şekil 2.6: Oksijen radikallerinin oksidasyonu.....	24
Şekil 2.7: Lökositlerin endotele adhezyonu, agregasyonu ve migrasyonu.....	28
Şekil 2.8: Trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu	31
Şekil 2.9: Pıhtılaşma sistemi	33
Şekil 2.10: Pıhtılaşma şeması ve yeni antikoagulanların etkilediği hedef moleküller.....	37
Şekil 3.11 : Sol koroner arterin bağlanma yeri.....	43
Şekil 4.12: Rivaroksabanın ortalama kalp hızına etkileri.....	49
Şekil 4.13: Rivaroksabanın ortalama kan basıncına etkisi.....	50

KISALTMALAR

OSS	: Otonomik sinir sistemi
SA	: Sinoatrial
AV	: Atrioventriküler
KO	: Kardiyak output
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
MI	: Miyokard infarktüsü
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diabetes Mellitus
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
Ox-LDL	: Okside düşük dansiteli lipoprotein
NO	: Nitrik oksid
ATP	: Adenozin trifosfat
AMP	: Adenozin monofosfat
KDH	: Ksantin dehidrojenazın
KO	: Ksantin oksidaza
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
O_2^-	: Süperoksit anyon
OH	: Hidroksil radikal
H_2O_2	: Hidrojen peroksit
SOD	: Süperoksit dismutaz
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
O_2	: Oksijen
H_2O	: Su
SOD	: Süperoksit dismutaz
NOS	: Nitrik oksit sentaz
DNA	: Deoksiribonükleik asit
vWF	: von Willebrand Faktör
GP	: Glikoprotein
PAF	: Trombosit aktive edici faktörün

TTC	: Trifenil tetrazolyum klorid
OKH	: Ortalama kalp hızları
OAKB	: Ortalama arteriyel kan basıncı
INR	: Uluslararası normalize edilmiş oran
Aptt	: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı
Cl ⁻	: Klor
K ⁺	: Potasyum
Ca ⁺⁺	: Kalsiyum
Mg ⁺⁺	: Magnezyum
CK	: Kreatin Kinaz
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparin
DVT	: Derin ven trombozu
I/R	: İskemi-reperfüzyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı, günümüzde tüm dünyada mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir ve gelişmiş ülkelerde ölüm nedenlerinin yaklaşık yarısı kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlıdır. Kardiyovasküler sistem hastalıkları içinde en sık görülen klinik durum koroner aterosklerotik kalp hastalığıdır. Bu hastalıkta miyokardı besleyen koroner kan akımı klinik ve patolojik belirti verecek kadar azalır. İskemi, bir organı besleyen kan akımının kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. İskemik dokularda enerji anaerobik metabolizma yoluyla sağlanmaya çalışılır ve oluşan metabolitler doku perfüzyonu olmadığından doku içinde birikir. Hipoksi sürdükçe hücre içi asidozis gelişir. Hücre zarındaki ATP bağımlı Na-K ATPaz pompasının fonksiyon kaybı ile hücre içine Ca^{++} , Na^{+} ve su girerek hücresel geçirgenlik bozulur. İskemi sonrasındaki reperfüzyon, inflamatuvar yanıt ile ilişkili intrasellüler adhezyon moleküllü-1 (ISAM-1), interlökin 1-beta (IL-1 β), IL-8, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi birçok transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu tetikler.

Uzun süreli IR sonucunda meydana gelen hücre ölümü, geniş bir infarkt alanı (nekroz) oluşturabilir. Bu nedenle hastanın prognozunu ve ilerdeki yaşam kalitesini belirlemesi açısından hayati öneme sahiptir ve akut koroner sendromlarda miyokardiyal nekrozu önlemek acil tedavi hedefleri arasında olmalıdır(1).

İskemik dokuda kan akımının yeniden sağlanmasına reperfüzyon adı verilir. Reperfüzyon geçici arteryel oklüzyon nedeniyle spontan olarak ya da trombolitik ve balon anjioplastik tedavi sonrasında iatrojenik olarak oluşabilir(2). Reperfüzyon sonrası kan akımının normale döndürülmesi ile metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler sistemik dolaşım ile tüm vücuda yayılır. İskemik sahanın reperfüzyonu ile oluşan en önemli toksik madde serbest oksijen radikalleridir(3). Normal fizyolojik koşullarda, SOR oluşumu ve koruyucu antioksidan mekanizmaların denge halindedir ve eğer antioksidan savunma sistemleri yetersiz olursa reperfüzyon hasarı gelişir. İskemi-

reperfüzyona (IR) bağılı miyokard hasarının patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Aşırı serbest radikal üretimi, hücre içi Ca^{+2} iyon dengesizliği, renin-anjiyotensin sistemi (RAS), nötrofil, trombositler ile kompleman sisteminin reperfüzyon hasarında rolü olduğu gösterilmiştir(4).

Son 50 yılda antikoagulan ilaçlar alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Güncel antikoagulan ilaçlar içinde biyolojik orijinli olan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) farmakolojisi, etkinlikleri, güvenlilikleri ve endikasyonları fazlası ile araştırılmış ve günümüzde en iyi bilinen ilaçlar arasındadır(5). Yeni antikoagulanlar konusundaki araştırmalar genellikle molekül ağırlığı küçük, tek bir hedefe yönelen, laboratuvar izlemi olmayan ve direkt etkili özellikleri olan moleküller üzerine yoğunlaşmıştır. Bu moleküller etkinlik için antitrombine ihtiyaç duymazlar ve hem serbest hem de bağılı faktörleri inhibe edebilirler(6).

Rivaroksabanda son dönemde kullanıma giren oral biyoyararlanımı olan selektif direkt bir faktör Xa inhibitörüdür(7). Oral olarak alımdan sonra 2-4 saat sonrasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır.

Faktör 10 a hem intrinsik hemde ekstrinsik koagülasyon sistemi tarafından aktive edilen bu nedenle pıhtılaşma sisteminde önemli bir yere sahip pıhtılaşma faktörlerinden birisidir. Faktör 10a rivaroksaban tarafından güçlü bir biçimde inhibe edilerek trombin oluşumunu engellenmiş olur. Vitamin K antagonistlerinin aksine rivaroksaban ön görülebilir farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri vardır. Düşük ilaç etkileşimleri olan bu ilaçları sabit dozda rutin koagülasyon monitorizasyonu yapmadan kullanılabilirler(8).

Rivaroksaban 2008 yılında diz ve kalça protezi operasyonları sonrası derin ven trombozu profilaksisi için klinik kullanım onayı almıştır. Günümüzde ise non-valvuler atrial fibrilasyonlu yetişkinlerde sistemik embolilerin ve stroke gelişmesinin önlenmesinde, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisinde ve tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner embolilerin önlenmesinde kullanılmaktadır (9,10). Buna ek olarak rivaroksaban Avrupa birliğinde kardiyak belirteçlerinde yükselme olan akut koroner sendromlu yetişkin hastalarda aterotrombotik olayları önlemede aspirin ile birlikte ve klopidoğrel veya ticlopidin ile birlikte veya tek başına kullanım onayı almıştır(10). Rivaroksabanın kullanım endikasyonlarının giderek artmasının yanında ilacın iskemik alan üzerine olan etkisi ve reperfüzyon sonrası iskemik bölgede yapacağı değişiklikler tam olarak aydınlığa kavuşmuş değildir.

Bu deneysel çalışmamızda *in vivo* olarak sıçanlarda oluşturulan miyokardiyal IR modelinde; Oral faktör 10a inhibitörlerinden rivaroksabanın hemodinamik parametrelere, biyokimyasal belirterçlere ve infarkt alanına etkilerini karşılaştırmalı olarak inceleyerek olayın fizyopatolojik mekanizmalarını açığa çıkarmayı amaçlamış bulunmaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kalbin Embriyolojisi

Üçüncü haftanın ortasına dek besin gereksinimini yalnızca diffüzyonla sağlayan embriyo, bu haftadan sonra daha gelişmiş bir sisteme gereksinim duyar. Kardiyovasküler sistem gelişimi, geç presomit embriyonun splanik mezoderm tabakasındaki mezenkimal hücrelerin çoğalması ve anjiyogenik demetler olarak adlandırılan izole hücre kümelerini oluşturması ile başlar (11).

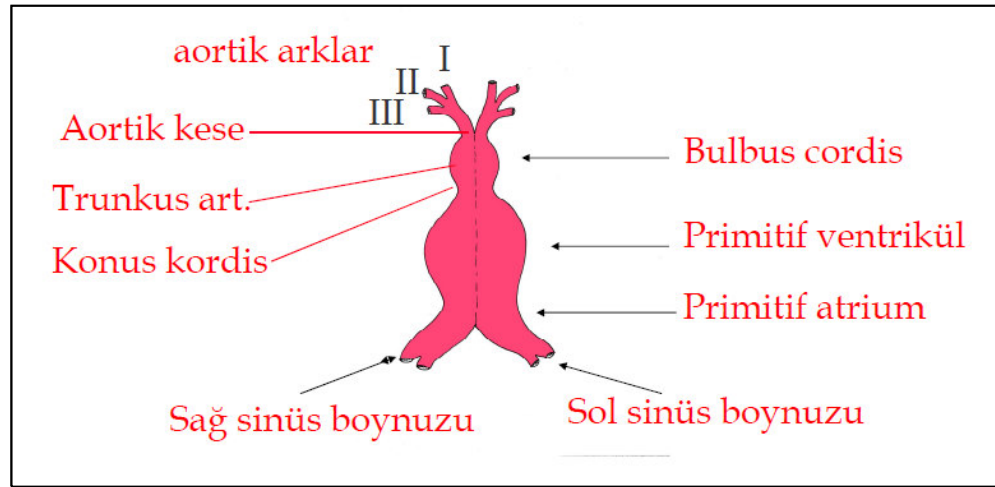
Kardiyovasküler sistem tamamen splanik mezodermden gelişmez. Nöral krista hücreleri de kalbin gelişimine katılır. Nöral krista hücreleri kalbin bölmelenmesinde gerekli olan endokardial yastıkların ve valflerin oluşumuna katılır. Ayrıca aortik ark yapısına da katılırlar.

Embriyo 3-4 haftalıkken, embriyo içi damarların embriyo dışı damarlarla birleşmesi ve kalbin harekete geçmesi ile çok ilkel bir dolaşım başlar. Embriyoda ortaya çıkan damarlar ilk önce simetrik ve ağ şeklindedir. Zamanla bu ağ içersindeki bazı kısımlar gerileyip ortadan kalkınca yetişkindeki asimetric anatomik durum ortaya çıkar (11).

İlk olarak angioblastik kordonlar olarak adlandırılan ikili endotelyal bantlar görülür. Bu kordonlar endotelyal kalp tüplerini oluşturmak üzere kanallaşırlar. Sefalokaudal kıvrılmayla eş zamanlı olarak, yassı embriyonik alan transvers yönde kıvrılır. İki endokardiyal tüp birbirine yaklaşır ve kaynaşır. Kaynaşma sefalik uçtan başlar ve kaudal uca doğru ilerler ve tek endokardiyal tüp şekillenir. Böylece kalp, kaudal uçtan giren venöz kanı birinci aortik arkten dorsal aortaya pompalayan, iç yüzü

endotelle dōşeli dıřı miyokardiyal tabakadan oluřan kesintisiz ve geniř bir tūp halini alır (12).

Geliřen ilkel kalp tūpū, perikardiyal kaviteye doęru giderek būyūr. Bařlangıçta, tūp, perikardiyal bořluęun dorsal kenarına dorsal mezokardium olarak adlandırılan bir mezodermal doku kıvrımı ile asılı kalır. Ventral mezokardium hię oluřmaz. Geliřim ilerledikçe dorsal mezokardium da ortadan kalkar (11).



řekil 2.1:Primitif Kalp Tūpū

Endokardiyal tūplere komřu olan mezoderm giderek kalınlařır ve epimiyokardiyal mantoyu oluřturur. Bu tabaka endotelyal tūpten önceleri kardiyak jōle olarak adlandırılan bir madde ile ayrılır. Daha sonra bu madde endotelden kaynaklanan hūcrelerle istila edilir. Sonuçta, kalp tūpūnūn duvarı 3 tabakadan oluřur:

- Kalbin iç endotel dōřemesini oluşturan endokardium
- Muskuler duvarı oluşturan miyokardium
- Tūpūn dıřını ōrten epikardium ya da visseral perikardium

2.2. Kalbin Histolojisi

Kalp, kanı dolaşım sistemine ritmik kasılmalarla pompalayan kas kitlesinden oluşmuş bir organdır. Kalp üç histolojik tabakadan meydana gelmektedir.

- EndokardiyumT.intima
- MiyokardiyumT.media
- EpikardiyumT.adventisya

Endokardiyum

Endotel, subendotelyal tabaka ve subendokardiyal tabaka olmak üzere üç alt tabakadan oluşmuştur. Endotel tek katlı yassı epiteldir ve damar içermez ve kalbe giren ve çıkan damarların endotelleri ile devamlılık gösterir. Subendotelyal tabaka kollajen ve elastik lifleri, düz kas hücrelerini içeren gevşek bağ dokusudur. Subendokardiyal tabaka en kalın endokardiyum tabakasıdır. Elastik liflerden zengindir. Düz kas, sinir, damar ve Purkinje demetlerini içerir.

Miyokardium

En kalın tunikadır. Kompleks spiraller şeklinde düzenlenen çizgili kalp kası hücrelerinin oluşturduğu tabakadır. Bazı kalp kası hücreleri tipik kontraktıl hücrelerdir. Bazıları endokrin salgılama yaparken bazıları impuls üretmek ve iletmek için özelleşmiş hücrelerdir. Atriumda ince, sol ventrikülde en kalındır. Kalp kası düzenlenimi çok farklılık gösterir. Ventrikllerdeki miyokard erişkinde kompakt iken embriyoda süngerimsi ağ yapısı oluşturur. Ventrikül boşluğunun duvarında birçok embriyonik kas fibrilleri endokardiumla örtülü olarak bulunurlar. Bunlara trabecula carnea adı verilir. En iteki kalp kasları kalbin fibröz iskeletine tutunmaktadır. Kalp hızı, epicard altında vena cava superiorun sağ atriuma açılma yerinde yerleşik SA düğüm (Keith-Flack=pacemaker) ile kontrol edilir. Bu özelleşmiş nodal kalp kası hücreleri kendiliğinden dakikada 70 kez depolarize olur ve oluşan impuls triküspid kapağın hemen yukarısındaki sağ atriumun orta duvarında, subendokardiumda yerleşik olan AV düğüme (Tawara Düğümü) doğru yayılır. Atrioventriküler nodun modifiye kalp kası hücreleri SA noddan aldıkları impulsları atrioventikler hüzme (His Hzmesi, Purkinje Lifleri) yoluyla atriumların miyokardiumuna iletirler. Atrioventriküler hüzmenin fibrilleri, interventriküler septumu geçerek kalp kası hücrelerine ulaşarak

ritmik kasılmayı sağlarlar. Atrioventriküler demet, subendokardium bağ dokusunda büyük modifiye kalp kası hücreleri olan Purkinje fibrillerini oluşturarak yol alırlar. Purkinje lifleri impulsları kalbin apeksindeki kalp kası hücrelerine aktarır. Bu özelleşmiş kalp kası hücreleri daha az miyofibril içerir ve miyofibriller genellikle periferde yerleşimlidir. Kalbin impuls iletilici sistemi, atriumlarla ventriküllerin uyumlu çalışmasını düzenleyen özelleşmiş kalp kası hücreleridir.

Otonomik sinir sistemi(OSS), kalp vurumunu başlatmaz. Kalp, OSS'den hem sempatik hem de parasempatik lifler alır. Sempatik lifler kalp ritmini hızlandırırken, parasempatikler yavaşlatır. Kalbin tabanında geniş bir plexus yaparlar.

Epikardiyum

Kalbi saran visseral pericard tabakasıdır. Tek katlı yassı mezotelyum altında gevşek bağ dokusu yapısında lamina propria ve subepikardiumdan oluşur. Subepikardiyal tabakanın gevşek bağ dokusunda koroner damarlar, sinirler ve ganglionlar bulunur. Aynı zamanda kalbin yüzeyinde yağın depolandığı alandır. Kalbe giren ve çıkan damarların köklerinde visseral perikard, paryetal perikardın seröz tabakası ile devam eder. Paryetal perikard ile visseral perikard arasında perikardiyal kavite bulunur. Perikardiyal kavitedeki enfeksiyon, perikardit olarak adlandırılır. Visseral ve paryetal pericard birbirine yapışır ve aralarındaki mesafe daralırsa kalp hareketleri zorlaşır.

2.3. Kalbin Anatomisi

Perikardium denilen özel bir zar torba içerisinde bulunan kalp göğüs boşluğunda mediastinum mediusta iki akciğerin ön-alt kısımları arasında diafragmanın üzerinde bulunur. Kalbin atriumları birbirinden sulcus coronarius ile ventriküller ise sulcus interventricularis anterior ile birbirlerinden ayrılırlar(13). Kalp endokardiyum,, myokardiyum ve epikardiyumdan oluşmaktadır. Myokardiyum yapı itibariyle kısmen çizgili kısmen düz kasa benzer. Kalp kası, birbiri içine girmiş oldukça karışık bir dizilim gösteren kas lifi bantlarından oluşur. Bunlar da sinirlerini düz kas gibi otonom sinir sisteminden alırlar. Kas lifleri birbirlerine bağ dokusu ile bağlanarak huzmeleri, huzmeler de tabakaları oluştururlar. Ventriküllerin kas tabakaları atriumlara göre daha kalın ve daha karışık bir dizilim gösterirler. Sağ ventrikülün duvar kalınlığı sol ventrikülün üçte biri kadardır. Myokardiumda kas lifleri üç tabadan oluşurlar.

Myokartta bir kas lifi kalp iskeletinden başla ve her üç tabakayı oluşturarak yine kalbin iskeletinde son bulur(14).

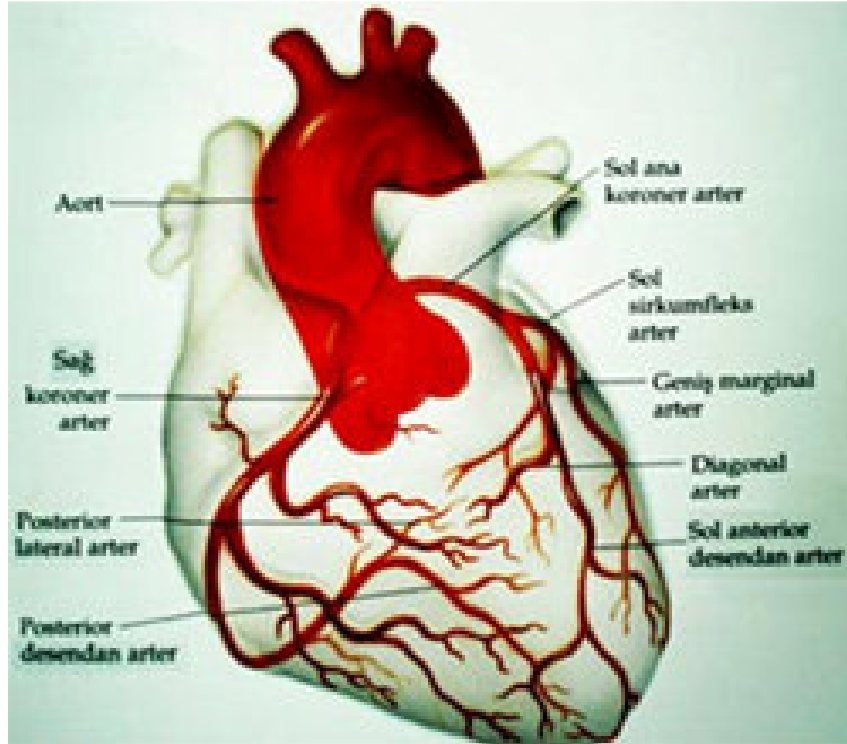
Kalbi aortanın ilk dalları olan a.coronaria dextre ve sinistra besler.

a-A.Coronaria dextra

Sağ sinüs aortadan veya posterior sinüs aortadan çıkar. Sağ ventrikülü ve AV nodu besler. Conus arteriosus ile auricula dextra arasında ve sulcus coronarius içinde sağa doğru uzanarak sulcus interventricularis posteriorun üst ucuna gelir.

b-A.Coronaria Sinistra

Sol sinüs aortadan çıkar ve kalp kasının büyük bölümünü besler. Genellikle a.coronaria dextradan daha kalındır. Septum interventriculare ile sol kalbin hemen hemen tamamını besler. A.Coronaria sinistra auricula sinistra altında kısa bir seyirden sonra r.interventricularis anterior ve r.circumflexus olmak üzere iki dala ayrılır.



Şekil 2.2:Koroner arterlerin anatomik pozisyonları

2.4. Kalbin Fizyolojisi

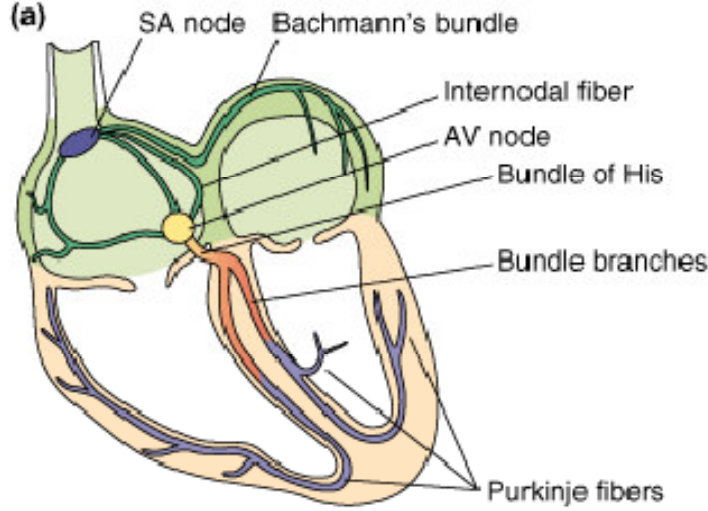
Kalp kası bölünen, bir araya gelen ve tekrar ayrılan kalp kası liflerinden oluşmaktadır. Kalp kasının tipik bir iskelet kası gibi çizgilidir. Kalp kasının tipik miyofibrilleri, iskelet kasındakilerin hemen hemen aynı olan aktin ve myozin filamentleri içerirler (15). Bu filamentler iç içe geçmiştir ve kasılma sırasında iskelet kasında olduğu gibi birbirleri üzerinde kayarlar. Ancak kalp kası, başka bakımlardan iskelet kasından oldukça farklıdır. Kalp kası çizgili (iskelet kası) kas yapısındadır ve aynı mekanizmalar ile çalışır, çizgili kastan farkları şunlardır;

- Tüm kalp kası hücreleri intercalated diskler ile birbirine bağlıdır ve bu sayede fonksiyonel bir bütünlük oluşturur.
- Kalp kası tek tip lif (yavaş kasılan lif tipi) içerir.
- Kalp kendi kendisine uyarı doğurabilen ve bunu tüm kalp hücrelerine yayabilen özel bir ileti sistemine (pace maker) sahiptir.
- Kalp herhangi bir sinirsel bağlantısı olmaksızın uyarı doğurabilir.
- Kalp kası uyarılması için sinirsel impulsa gereksinimi olmayan, kendi uyarılarını kendisi oluşturabilme özelliği olan bir kastır.
- Kalp kası otonom sinir sisteminin etkisi altındadır, ancak bu etki kalpteki uyarıları başlatma değil, kalbin kendiliğinden oluşturduğu kasılmayı düzenleyici niteliktedir.

2.4.1. Kalbin İleti Sistemi

Kalp kasında uyarıların başlatıldığı ve iletiildiği özel bir sistem vardır. Bu sisteme kalbin uyarı ve ileti sistemi denir. Kalp kası hücrelerinin özelleşmesi ile oluşan bu yapılar şunlardır.

- 1) Sinoatrial düğüm
- 2) Atrioventriküler düğüm
- 3) His demeti, His demetinin sağ ve sol dalı
- 4) Purkinje sistemi



Şekil 2.3:Kalbi ileti sistemi

Sinoatrial (SA) düğüm dakikada 70-80, atrioventriküler(AV) düğüm 40-60 His demeti ve Purkinje lifleri ise daha düşük hızlarda (15-40 kez) kendiliğinden impuls oluşturma özelliğindedir (15). Kalbin normal çalışmasında uyarıların çıktığı yer SA düğümüdür, bu nedenle bu düğüme hız belirleyici anlamına gelen pacemaker denilir. SA düğümden çıkan bir aksiyon potansiyeli önce atriumların kasını uyarır sonra AV düğüme gelir. Uyarı AV düğümü geçerken hızı biraz yavaşlar, burada 0,1 saniyelik bir gecikmeye uğrar. Daha sonra uyarı His demetine, His demetinin sağ ve sol dallarına geçerek sağ ve sol ventrikül kasındaki Purkinje sistemine ulaşır. Uyarının atrium kasında yayılması sonucunda atrium sistolü, ventrikül kasında yayılması sonucu ventrikül sistolü meydana gelir. Atriumların sistolü ile atriumlar içlerindeki kanı ventriküllere, ventrikül sistolü ile de ventriküllerin içindeki kan aort ve pulmoner arter içine pompalanır.

Kalbin farklı bölümlerinde sıklıkla AV düğümü ve purkinje liflerinde sinüs düğümünden daha yüksek hızda uyarı doğurabilir. SA nodu dışındaki bu uyarı odaklarına ektopik pacemaker denir. Ektopik uyarılar kalbin çeşitli bölümlerinin kasılma sıralamasını bozar, kalbin pompalayıcı etkisinin zayıflamasına yol açar.

Kalp çalışması serebrum, hipotalamus, medulla oblongata, ve otonom sinir sistemi tarafından farklı seviyelerde düzenlenir. Otonom sinir sisteminin kalp üzerindeki etkileri düzenleyici tarzıdır, kalp çalışmasını hızlandırıcı ya da yavaşlatır

ve kalp atımlarının oluşması için gerekli değildir. Örneğin vücuttan çıkartılan bir kalbin dış ortamda çalışmasına devam etmesi.

Kalbin sinirsel kontrolünde ana merkez medülla oblongatada bulunmaktadır. Bu merkez serebrum ve hipotalamustan vücut ısısı, duygular, düşünceler ve stres hakkında duyuşsal inputlar aldığı gibi aortik ark duvarından ve karotid arter sinüslerinde bulunan baroreseptör ve kemoreseptör-lerden de duyuşsal inputlar alır. Medülla oblongatanın üst bölümü kardiyoakseleratör veya kardiyak hızlandırıcı merkez alt bölümü ise kardiyoinhibitör ve kardiyak yavaşlatıcı merkez olarak isimlendirilir. İkisi birlikte kardioregülatuar merkez olarak isimlendirilir. Sempatik sinir lifleri kardiyak yavaşlatıcı merkezden köken alırlar özel yolları aracılığıyla spinal kordda yol alır ve kalbin bütün bölümlerini daha yoğun da ventrikül kasını innerve ederler (15). Sempatik sistemin nöral uçlarından norepinefrin salgınır. Norepinefrin parasempatik sistemin tersi etkiler sergiler. Sinüs düğümünün ileti hızını artırır, kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilirlik durumunu artırır ve hem atrium hem de ventrikül kasının kasılma kuvvetini artırır. Sonuçta sempatik uyarılma ile kalbin pompalama hızı ve gücü artar.

Parasempatik kontrol vagus siniri ile gerçekleştirilir Vagal sinir uçları kardiyoinhibitör merkezden köken alır vagus siniri aracılığıyla direkt olarak kalbin SA ve AV nodlarına gider, asetilkolin hormonunun salgınmasına yol açar. Asetilkolin SA nodunun ritmini ve uyarıların ventriküllere geçişini yavaşlatır. Sonuçta parasempatik uyarılma ile kalp hızını yavaşlatır.

Kimyasal transmitterler sinir sistemi tarafından kalp aktivitesini düzenlemek için kullanılırlar. Otonom sinir sisteminde oluşan genel bir sempatik aktivite artışı böbreküstü bezlerinin medüller bölümünü etkiler ve böbrekler de kana epinefrin ve nor epinefrin salgılar. Epinefrin ve nor epinefrin kalbin kasılma hızını ve gücünü artırır.

Kalp siklusu sistol olarak isimlendirilen atrium ve ventriküllerin kasılması ve diyastol olarak isimlendirilen atrium ve ventriküllerin gevşemesinden oluşmaktadır. Bir kalp siklusu 0,8 saniye sürer. Bunun 0,5 saniyesi diyastol, 0,3 saniyesi sistoldür. Kalp hızlandıkça bu süreler kısalır, daha çok ta diyastol süresi etkilenir. İnsan vücudu yaklaşık 4-6 litre kan ihtiva eder, fakat her bir tam siklusta bunun çok az bir bölümünü vücuda pompalar. Ağır egzersiz gibi durumlarda kalp her bir siklusta gönderdiği kan

miktarını artırabilir. Kalp küçük bir organ olmasına karşın her gün yaklaşık 7500 litre kan pompalar. Kalpten kanın fırlatıldığı kardiyak siklus dört aşamada gerçekleşir.

- Atrium sistolü; her iki atriumunda kasıldığı ve kanın ventriküllere itildiği devre.
- Ventrikül sistolü; her iki ventrikülünde kasıldığı ve kanın pulmoner arterler ve aortaya itildiği devre.
- Atrium diastolü; ventriküllerin kasılı durumda olduğu, atriumların büyük venlerden gelen kan ile dolmaya başladığı devre.
- Ventrikül diastolü; atriumların sistolü ile ventriküllerin kan ile dolmaya başladığı devre.

Kardiyak output (KO) her bir ventrikülün bir dakikada pompaladığı kan miktarıdır. Genellikle sol ventrikülün pompaladığı kan miktarı ölçülür ve KO sol ventrikül fonksiyonunun bir göstergesi olarak kabul edilir. KO kalp atım hızı ile atım hacminin çarpımına eşittir.

Atım hacmi herbir ventriküler kasılmada pompalanan kan miktarıdır. Atım hacmi diyastol sonu hacim ile sistol sonu hacim arasındaki farktır. Bu durumda;

$$\text{Atım Hacmi} = \text{diyastol sonu hacim} - \text{sistol sonu hacim}$$

Atım hacmi 3 faktöre bağlı olarak değişir.

- Sistolün başlangıcında ventrikülün içerdiği kan miktarı
- Ventriküllerin kasılma gücü
- Ortalama aortik basınç.

Atım Hacmi= diyastol sonu hacim-sistol sonu hacim, formülüne göre ventrikülün her bir kontraksiyon öncesi ve sonrası hacminin değiştirilmesi ile atım hacmi ve dolayısıyla da KO değiştirilebilir. Atım hacmi kasılma gücünün artırılması veya azaltılmasıyla değiştirilebilir. Kasılma gücündeki değişiklikler 2 ana fizyolojik faktör ile gerçekleştirilir;

- Diyastol sonu volümün değiştirilmesi,
- Ventriküllerin sempatik uyarılmasının değiştirilmesi.

Kalp kası liflerinin dinlenme uzunlukları ile kasılma gücü arasında bir ilişki vardır. Bu ilişki ilk olarak 1895 yılında O.Z. Frank ve daha sonrada E.H.Starling tarafından ölçülmüştür. Frank ve Starling diyastol sonu volümü belirleyen ana faktörün kalbe dönen kan miktarı olduğunu bulmuşlardır ve bu olay günümüzde de Frank-Starling kanunu yada Frank-Starling kalp yasası olarak bilinmektedir (15) .

Fizyolojik sınırlar içerisinde diyastol esnasında kalp ne kadar kanla dolarsa, sistolde de o oranda fazla miktarda kan pompalanır. Yani kısaca kalbe ne kadar kan gelirse kalp o kadar kan pompalar. Frank-Starling yasasının altında yatan temel mekanizma kalp kası liflerinin gerildiklerinde kasılma güçlerini artırmaları yatmaktadır. Kalbe venöz dönüşteki herhangi bir artış diyastol sonu hacmi artırır, bu artış ventrikülleri genişletir, kalp kası liflerini gerer, atım hacmini sonuçta da KO' u artırır. Ayrıca sempatik uyarılmanın artması ventrikül kasının kasılma gücünü artırır, böylece ventriküller sistolde daha fazla kan fırlatırlar ve sistol sonu volüm azalır. Normalde her bir sistolde ventrikül içeriğinin % 40 ventrikülde kalır. Egzersiz gibi sempatik uyarılmanın arttığı durumlarda ventriküllerin kasılma gücü artar ve daha fazla kan fırlatılır, sonuçta ventrikülde kalan kan miktarı azalır.

Sistolik basınç ventriküllerin kanı fırlatma aşamasında ulaşılan en yüksek basıncı gösterir. 120 mmHg dır. Diyastolik basınç ise ventriküllerin kanı fırlatmaya başladıkları andaki en düşük basıncı gösterir. 80 mmHg dır. Normal genç yetişkin bireylerde kan basıncı 120/80 mmHg dır.Kan basıncı yaşa göre değişebilir.

Sistemik arterlerdeki kanın basıncı homeostazisi bozacak yüksek ve alçak basınların önleendiği dar bir sınır içerisinde tutulmalıdır. Bu düzenlemede

- vazomotor merkez ve kardiyoregulator merkezler,
- baroreseptörler ve kemoreseptörler,
- Üst beyin merkezler ve düşünceler,
- Hormonlar ve kimyasal maddeler önemli rol oynar.

Kan basıncının düzenlenmesinde önemli olan vazomotor merkez beyin sapının alt bölümlerinde bulunur. Görevi kan damarlarının özellikle de arteriyollerin çapını düzenlemektir. Buradan çıkan sempatik sinir dalları kan damarlarında bulunan düz kaslar üzerinde etki gösterirler. Bu düz kasların daima belirli düzeyde kasılmasını sağlayarak vazomotor tonusu oluşturur ve böylece de normal arteriyel basıncın

oluşumunu sağlarlar. Vazomotor merkezin aktivitesinin artması kan basıncını artırır. Vazomotor merkez çeşitli hormonlar ve CO₂ tarafından uyarılır. Vazomotor merkez kardiyovasküler sistem ile ilgili özel reseptörlerden, üst beyin merkezlerinden ve diğer bölgelerden gelen uyarılardan da etkilenir.

Medulla oblongatanın üst bölümü kardiyoakseleratör veya kardiyak hızlandırıcı merkez alt bölümü ise kardioinhibitör ve kardiyak yavaşlatıcı merkez olarak isimlendirilir. İkisi birlikte kardiyoregülatuar merkez olarak isimlendirilir. Kardiyoregülatuar merkez KO'yu etkileyerek kan basıncını etkiler. Çalışması Vazomotor merkezi etkileyen benzer faktörlerce düzenlenir

Aortik ark, karotid arter, boyun ve toraks bölgesindeki arterlerin duvarlarında basınca duyarlı reseptörler bulunur. Bunlara baroreseptörler denir. Baroreseptörler arter basıncı hakkında beyin sapındaki merkezlere özel sinir dallarıyla sürekli bilgi gönderirler. Arter basıncı yükseldiğinde baroreseptörler gerilir ve uyarı oluşur, beyin sapında bulunan kardiyak yavaşlatıcı merkez uyarılır, kardiyak hızlandırıcı merkez inhibe edilir. Sonuçta KO azalır, arteriyoller genişler ve kan basıncı düşer. Arter basıncı düştüğünde tersi olaylar ile arter basıncı yükseltilir

Baroreseptörlerin yakınında düşük oksijen, yüksek CO₂ ve hidrojen iyon konsantrasyonlarına duyarlı kemoreseptör adı verilen özel reseptörler de bulunur. O₂ konsantrasyonu düşerse veya CO₂ ve H iyon konsantrasyonları yükselirse arteriyel basıncı düşürülür ve kemoreseptörler uyarılır. Buradan kalkan uyarılar vazomotor merkeze gönderilir, vazomotor merkez uyarılır. Böylece kan damarları vazokonstriksiyona uğrar, arteriyel kan basıncı artar. Kan basıncının artmasıyla kan akımı da artar.

Kan basıncının düzenlenmesinde pek çok hormon kan basıncını etkiler, Örneğin renin-anjiyotensin sistemi birkaç saat içerisinde kan basıncını değiştirebilir. Böbreklere giden kan miktarı azaldığında, böbreklerden salınan renin hormonunun salgısı artar, renin anjiyotensinojenden anjiyotensin I i oluşturur, anjiyotensin I kan yoluyla akciğerlerden geçerken konverting enzim tarafından anjiyotensin II ye dönüştürülür, anjiyotensin II kısa süre etkili güçlü bir vazokonstriktördür. Ayrıca anjiyotensin II böbreklerden aldosteron adı verilen bir başka hormonu da salgılatır. Aldosteron böbreklerden suyun geri emilimini artırarak kan miktarının, kan akımının ve kan basıncının artırılmasına katkıda bulunur (15).

Bu hormonal ayarlamaların yanında böbrekler kan volümünü ayarlayarak kan basıncının düzenlenmesine katkıda bulunurlar. Eğer kan basıncı artarsa böbrekler daha fazla kanı filtre ederler ve bu da sonuçta idrarla daha fazla sıvı ve madde atılımına neden olur.

2.5. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması sonucu gelişir. Koroner ateroskleroz yaşamın oldukça erken dönemlerinden itibaren başlar ve hayat boyu devam eder. Başlangıç noktası koronerler ve diğer arteriyel yatakta yağlı çizgilenmelerdir (16).

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de hastaneye yatışların ve ölümlerin en önemli sebebidir. Miyokard infarktüsünün (MI) yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; KAH'dan ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (17).

Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur. Risk faktörlerinin azaltılması, KAH'ın neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için en önemli yapılması gereken yaklaşımdır. KAH'nın en önemli nedeni olan aterosklerozdur. Damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteriyoskleroz" olarak adlandırılan arteriyel hastalıklar ailesinin bir parçası olup, arteriyosklerozun en sık ve en önemli formunu oluşturmaktadır. Koroner AS, çocukluk çağından itibaren damarlarda yağlı çizgilenme ile başlayarak, değişik risk faktörlerinin de etkisiyle progresif olarak ilerler. Bu risk faktörlerinin başlıcaları; sigara, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, erkek cinsiyet ve ailede erken yaşta aterosklerotik hastalık öyküsü olmasıdır.

2.5.1. Aterosklerozda Risk Faktörleri

Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan bireylerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflatuvar bir yanıt başlatır.

- Yaş

Yaş önemli bir etkidir. Ateroskleroz erken çocukluk döneminde başlasa da iskemik kalp hastalıklarının ortaya çıkışı geç yaşlarda olmaktadır.

- Cinsiyet

Kadınlar menapoza kadar ateroskerozdan az veya çok korunmuşlardır.35-55 yaşları arasında MI nadirdir. Bu yaşlar arasında kadınlarda MI erkeklere oranla beş kat az görülür¹⁸. Ancak menapoz sonrası giderek bu oran dengelenir.

- Ailesel Predispozisyon

Ateroskeroz ve iskemik kalp hastalıklarında iyi tanımlanmış bir ailesel yatkınlık vardır. Bazı durumlarda bu HT ve diyabet gibi diğer risk faktörlerini ailesel kümelenmesiyle ilgilidir. Diğerlerinde ise ileri derecede yüksek kan lipid seviyeleri ile sonuçlanan lipoprotein metabolizmasının herediter bozuluklarıdır.

- Hiperlipidemi

Ateroskeroz için evrensel olarak kabul edilmiş risk faktörüdür. Verilerin çoğu özellikle hiperkolesterolemiyi göstermektedir. Fakat onun kadar belirgin olmamakla birlikte hipertrigliseridemi de rol oynayabilir. Ayrıca HDL ile semptomatik ateroskeroz arasında ters ilişki vardır. HDL ne kadar yüksekse iskemik kalp hastalığı riski de o kadar düşüktür.

- Hipertansiyon

Her yaşta ateroskeroz için önemli bir risk faktörüdür. Kan basıncı 160/95 mmHg üzerinde olan 45-62 yaşındaki erkekler kan basıncı 140/90 mmHg ve altında olanlardan iskemik kalp hastalığı için beş kat daha fazla risk taşırlar (18).

- Sigara

Diğer önemli bir ateroskeroz risk faktörüdür. Son yıllarda kadınlarda ateroskeroz insidansındaki artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

- Diabetes

Diabetes hiperkolesterolemiyi uyarır ve bariz olarak ateroskeroza eğilim oluşturur. Diğer faktörler aynı olduğunda diabetiklerde MI insidansı non diabetiklere oranla 2 kattır (18).

- Diğer Faktörler

Bunlar daha belirsiz ve ölçümü daha güç riskler olduğu için minör risk faktörleri de denir. Bunlar arasında; Yetersiz fiziksel aktivite, A tipi kişilik yapısı, oral kontraseptif kullanımı, şişmanlık, hiperürisemi, hiperhomosisteinemi

2.5.2. Aterosklerozda patogenezi

Temelde aterom denilen lümene doğru büyüyen, alttaki media tabakasını zayıflatan ve bir dizi komplikasyona yol açan intimal plaklarla karakterizdir¹⁸. Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıttır (19). Her arter etkilenebileceği halde esas hedefler aort ile koroner ve serebral arterlerdir. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arterial lezyonlara trombüs eklendiğinde iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan myokard infarktüsü gelişir. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (18).

- LDL'nin oksidasyonu

Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelial geçirgenliğin arttığı, arteriyel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL oksidasyonu, makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (20). Okside düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması ile LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümü artmaktadır (21).

- Endotel Disfonksiyonu

Okside LDL partiküllerinin endotele migrasyonu sonucu izlenir. Nitrik oksid (NO) yapımı ve salınımında azalma, Endotelin yapımında artma sonucunda vazodilatör kapasitede azalma ve trombosit agregasyonunda artma ile kendini gösterir (22).

- Köpük hücre oluşumu

Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Brown ve Goldstein, makrofajların temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlardaki Ox-LDL'yi içlerine alabildiğini göstermişlerdir (23). Oluşan bu hücreler

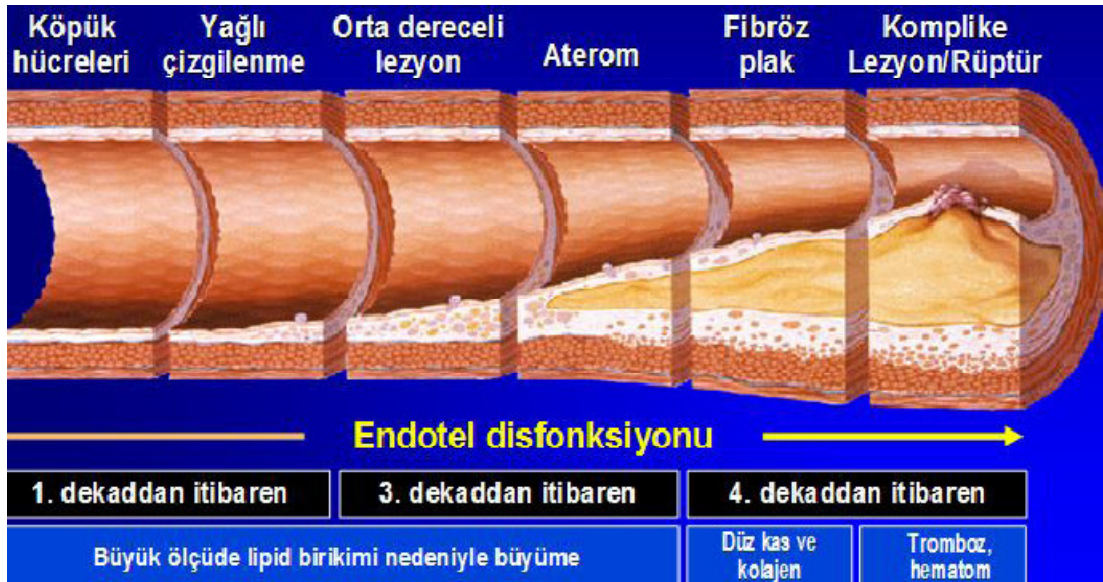
tümör nekrozis faktör alfa, metalloproteinazlarıinflatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgırlar (22).

- Lipid kor oluşumu

Lezyon ilerlemeye başladıkça hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin muhtemel iki kaynağı vardır; ya dolaşımdaki LDL'nin direkt olarak intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin daha çok bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta meydana gelen lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada bahsettiğimiz lipid çekirdeği üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

Fibröz başlık oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların üretmiş olduğu bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücre sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyon fibroaterom olarak adlandırılır.



Şekil 2.4: Aterosklerozun evreleri

2.5.3. Myokard İskemisi Fizyopatolojisi ve Sonuçları

Myokardial iskemi, perfüzyonun azalması durumudur, bu sırada myokardiyum için sağlanan oksijen onun metabolik ihtiyacını karşılayamaz. Bu dengesizlik KAH belirtilerine neden olur.

Ateroskleroz endotel işlevini değiştirir ve damarların genişleme yeteneğini bozabilir. Bir koroner arterde sabitleşmiş stenoz olması halinde distaldeki damar yatağında istirahat halinde maksimum derecede genişler. Ancak gereksinimin arttığı durumlarda stenoz damarın genişlemesini kısıtlayacaktır. Böylece arz talep dengesi bozulacak ve iskemi gelişecektir. Yırtılan bir aterosklerotik plağa ikincil akut koroner tromboz, akut koroner spazm veya koroner emboli koroner kan akımını sınırlayabilir ve dinlenim sırasında da iskemi oluşur (24).

İskemi sırasında kalp işlevinde görülen ilk bozulma myokardial gevşemenin bozulmasıdır.(diastolik disfonksiyon), bunu kasılmanın bozulması takip eder.(sistolik disfonksiyon) Göğüs ağrısı ve iskeminin elektrokardiyografik değişiklikler iskemik yanıtın geç dönemlerinde ortaya çıkar (24). İskemi geçici ise disfonksiyon kısa sürer. Ancak uzun süren iskemilerde myokardial hibernasyon, şok veya enfarktüse yol açabilir.

Kan akımı oklüzyonu sonrasında myokardial hasarın boyutu büyük ölçüde oklüzyon süresine ve kollateral damarların varlığına bağlıdır. Koroner oklüzyondan 15-20 dakika gibi bir sürede enfarktüs başlar. Koroner arterlerden sonra, saniyeler içinde önceden var olan kollaterallerde kan akımı arter ve enfarkt boyutunun kısıtlanmasına çalışılır.

Koroner arter hastalıklarında klinik koroner kan akımındaki azalmanın şiddeti ve oluşan olayın akut veya kronik oluşuna göre şekillenmektedir. Asemptomatik dönemden akut myokard enfarktüsüne kadar geniş bir klinik karşımıza çıkabilmektedir.

2.6. İskemi ve Reperfüzyon Hasarı

Bir organın damar yatağında bulunan arterlerde kan akımının kısmen veya tamamen kesilmesi sonucu iskemi tablosu oluşmaktadır. İskemiye uğrayan bölgedeki hücre ve dokular daha önceden sürdürdükleri aerobik metabolizmayı sağlayamadıkları için anaerobik metabolizma yoluyla gerekli enerjiyi sağlamaya çalışırlar. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu olmadığından dokuda birikir,

kan akımının normale döndürülmesiyle (reperfüzyonla) buradaki metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve kan ile tüm vücuda yayılırlar (25).

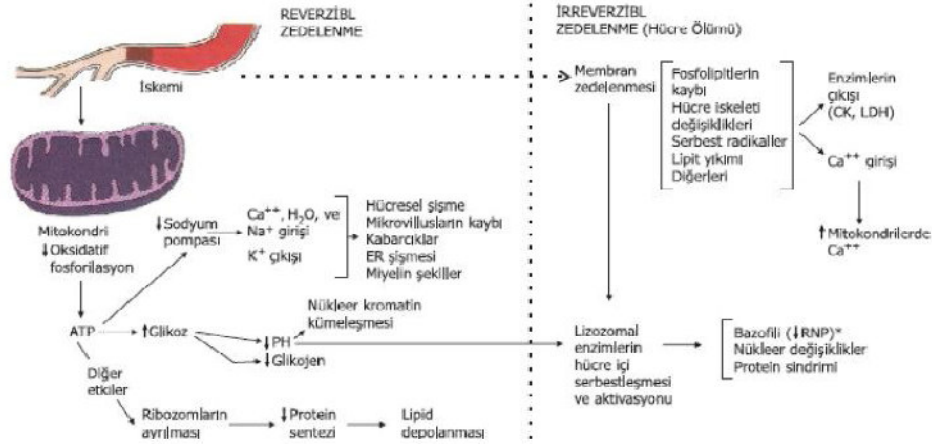
İskemi reperfüzyon hasarında olay geçici minimal hasardan kalıcı doku nekrozuna kadar gidebilen geniş bir spektrumda meydana gelebilmektedir. İskemi reperfüzyon hasarının mekanizması tam olarak bilinmemekte ama multifaktorial bir mekanizma ile meydana geldiği ve humoral ve hücrel kaskat sistemlerinin hem inflamatuvar ve hem de koagülatif mekanizmaları kullanarak oluşturdukları düşünülmektedir (26). Reperfüzyon hasarı üzerine ilk çalışma 1973 yılında Hearse ve ark. tarafından yapılmıştır. Burada iskemik rat kalplerinde oksijene bağımlı enzim salınımının reperfüzyon hasarında önemli rolü olduğu belirtilmiştir (27).

2.6.1. İskemi

İskemi, perfüzyon yetersizliğine bağlı olarak, dokuya gerekli olan oksijen ve diğer metabolitlerin dolaşım tarafından karşılanamaması ve meydana gelen artık ürünlerin yine dolaşım ile buradan uzaklaştırılamaması olarak tanımlanır. Hipoksi ise dokuya yetersiz oksijen ulaşması şeklinde tarif edilebilir. Hipoksinin en sık görülen nedeni iskemidir (28). İskemiye bağlı hasarın şiddeti, hipoperfüzyonun süresi ve miktarı ile orantılı olup, hücrenin tipi, yaralanmaya karşı hassasiyeti, differansiasyonu, kan ihtiyacı ve metabolizmasına göre farklılık gösterir (29). Uzun süreli doku iskemisinde; hücrel şişme, asidoz, hücre içikalsiyum/sodyum oranında artış, hipoksantin seviyesi artışı, adenosin trifosfat (ATP) / fosfokreatin ve glutation düzeyi azalması, adenosin sinyal aktivitesi artışı, membran potansiyel değişiklikleri, iskelet bütünlüğü kaybı ve nükleotid fosfohidrolizi gibi hücre metabolizması ve iskelet yapısını ilgilendiren birçok değişim meydana gelir (30). Hipoksi, öncelikle mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu etkileyerek, ATP ve fosfokreatin depolarında azalmaya neden olur. Sonuç olarak ATP bağımlı hücre zarı pompalarında fonksiyon bozukluğu meydana gelir. Bu da hücrel şişmeyle sonuçlanır. Sonrasında, ribozomların granüllü endoplazmik retikulumdan ayrılması ve polizomlardan monozomların oluşumu ile protein sentezinde azalma oluşur. Hipoksi düzelmez ise mitokondri fonksiyonunda kötüleşme ve membran geçirgenliğinde artışa bağlı hücrel şişme ve fosfolipidden zengin dansiteler ile karakterize morfolojik bozulma görülür.

Kritik iskezi zamanı, doku canlılığının sürdürebildiği maksimum iskezi süresi olarak tarif edilir. Hücrenin metabolik aktivitesi ve adaptasyon mekanizmalarına göre

kritik iskemi süresi farklılık göstermekle birlikte uzun süreli iskemide geri dönüşümsüz hasar ve nekroz kaçınılmazdır. Hipoksi sonucunda gelişen mitokondri fonksiyon bozukluğu ve hücre zarı hasarının doku oksijenasyonunun yeniden sağlanmasına rağmen düzeltilememesi geri dönüşümsüz hasarın en önemli göstergesidir (31).



Şekil 2.5: Reversible ve irreversible zedelenme

Geri Dönüşümsüz Hasar Mekanizmaları

1. Membran fosfolipid kaybı: Hücre zarı membran fosfolipidleri, hem yıkım artışı hem de sentez azalması sonucunda azalır.
2. Hücre iskelet anormallikleri: Hücre zarının iskeletten ayrılıp yırtılması, artmış hücre içi kalsiyum ile aktifleşen proteazlar ve hücre şişmesi sonucu oluşur.
3. Toksik oksijen radikalleri
4. Lipid yıkım ürünleri

Bu hasar mekanizmalarıyla 4 ana sistem olan hücre zarı bütünlüğü, oksidatif fosforilasyon, protein sentezi ve hücrenin genetik yapısı etkilenir.

2.6.2. Myokardın Enerji Metabolizması

Kalp kasında substratların enzimatik katabolizması serbest enerji üretilmesiyle sonuçlanır, ve bu enerji enzimler, membran proteinleri, trigliseritler ve glikojen sentezi ile kasılma olarak kullanılır. Oksidatif fosforilasyon ile yağ asitleri, karbonhidratlar ve

bazı durumlarda amino asitleri dahi kullanılabilme yeteneğindedir. Fizyolojik duruma göre kalp enerji üretiminde en etkin substratı seçer. Normalde kullanılan yağ asitleri yerine kalbin iş yükünün arttığı durumlarda karbonhidrat oksidasyonuna geçebilir (32).

Kalbin temel enerji kaynağı karbonhidratlar (glikoz, laktat) ve serbest yağ asitleridir. Yeterli oksijen varlığında bu maddelerle ATP sentezi gerçekleştirilir. Elde edilen enerjinin %60-70'ı kasılmada %10-15 kadarı hücre membranına karşı konsantrasyon gradiyentinde kullanılır. Enerji kaynağı ne olursa olsun etkin kullanılması için oksijen gereklidir. Oksijen olmadığında ATP sağlanmasında iki yol mevcuttur; glikoliz ve kreatin fosfatın kullanılması. Glikoliz bilindiği gibi anaerobik şartlarda 1 mol glikozdan sadece 2 mol ATP sağlayabilir

2.6.3. Myokardiyal İskemi

İskemi genel olarak miyokardın gereksiniminden daha az oksijenlenmesi olarak tanımlanabilir. Dokuya gelen oksijen seviyelerinde azalma başladığında oksidatif fosforilasyonun sağlanması zorlaşır ve dokunun ATP ihtiyacının karşılanması için anaerobik sistem çalışmaya başlar. Bu şekilde dokuya enerji sağlanmaya çalışılırken hücredeki ATP nin azalması hücreden adenin nükleotidinin kaybına neden olur. Eğer koroner kan akımındaki azalma devam ederse hücre içi adenin nükleotidleri progressif olarak kaybedilir, intrasellüler ve intramiyokardial kalsiyum birikmesiyle hücre ölümüne hatta nekroza kadar gider. Eğer miyosit hücre organelleri irreversibl olarak bozulmadan reperfüze olursa geri dönüşüm olabilir. Bazen de adenin nükleotidleri yeniden sentezleneceği için hücre ATP seviyeleri normale gelip tamamlanıncaya kadar günler geçebilir. Bu dönemde kontraktıl fonksiyonlar bozulur. Bu bozulma kasılmada temel rol oynayan Ca seviyelerinin azalmasıyla kontraktıl proteinlerin reversibl hasarıyla ilgilidir. 1-2 haftalık sürede miyokardial hasar kademeli olarak düzelir. Bu canlı fakat disfonksiyone miyokard stunning olarak adlandırılır (33). Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na⁺,K⁺-ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Na⁺ ve Ca⁺⁺ iyon konsantrasyonları artar (34). Hücre içinde Ca⁺⁺ iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir (35). Nitekim yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflatuar sitokinlerin lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde kullanımı devam ettiği

için ATP'den adenosin monofosfat (AMP) ve adenosin oluşur. Adenosin, hızla hücre dışına diffüze olur ve inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik aside metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD+) dir. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle KDH, KO'a dönüştüğünden hipoksantin ürik aside dönüşümü KO tarafından gerçekleşir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır.

2.6.4. Reperfüzyon

İskemi reperfüzyon periyodunda miyokardial hasar birçok nedene bağlı olarak gelişebilmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalar daha çok iskemi sırasında oluşan hücresel hasarın mekanizmaları ve bunların azaltılmasına yönelik olmuştur. Oysa asıl hasara neden olan reaksiyonlar reperfüzyon sırasında oluşmakta ve iskemik nedenlerden tamamen farklıdır (36).

İskemi reperfüzyon hasarının fizyopatolojisinde çeşitli hücresel ve humoral olaylar rol oynamaktadır. Bunlar

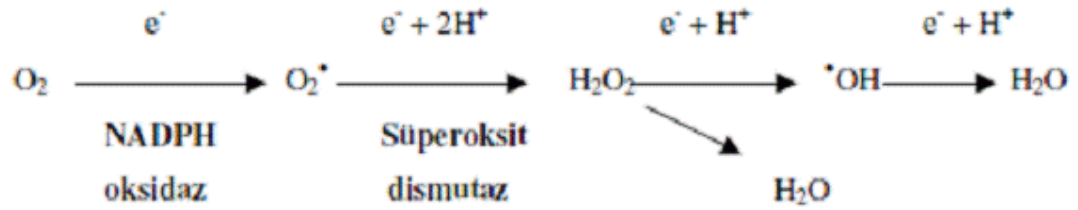
1. Serbest oksijen radikalleri (SOR)
2. Polimorf nüveli lökositler
3. Kompleman sistemi
4. Renin-Angiotensin sistemi
5. Trombositler
6. Endotel disfonksiyonu

Serbest oksijen radikalleri

Serbest radikal, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür. Dış orbitalde iki ile bölünmeyen elektron varlığı, atom veya molekülü reaktif kılar. Bunlar stabil olmadığından çok kısa ömürlüdür. Paylaşılmamış elektrona sahip olduklarından kararsız halledirler ve başka moleküllerle eşleşme ve kararlı hale gelme eğilimindedirler. Bulunduğumuz çevrede ve organizmada fiziksel etkenler ve kimyasal olaylar sürekli serbest radikal oluşmasına neden olurlar.

İskemi reperfüzyon hasarından serbest oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. İskemi reperfüzyon hasarında süperoksit anyon (O_2^-), hidroksil radikal ($\cdot OH$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi toksik SOR üretiminde artış olduğu bilinmektedir. Bu oluşan serbest oksijen radikalleri bir çok biyolojik molekül ile reaksiyona girme eğilimindedirler. Bu oluşan kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan yıkıcı etki antioksidan mekanizmalar ile giderilir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır (37).

Canlı organizmalarda aerobik ortamda serbest radikallerin en önemli kaynağının moleküler oksijen olduğu kabul edilmektedir. Diğer serbest radikal kaynakları olarak NO, endoplazmik retikulum, aktive nötrofiller, mitokondrial elektron transport sistemi, peroksizom ve plazma membranıdır. Aerobik şartlarda normal metabolizma sırasında oksijen (O_2)'nin %98'i su (H_2O)'ya indirgenmektedir. Geriye kalan %2'lik kısım ise süperoksit (O_2^-) ve Hidroksil ($\cdot OH$) radikaline dönüşür. (Dormandy TL. An approach to free radicals. Lancet; 2: 1010-1014 1983)

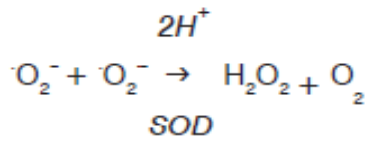


Şekil 2.6: Oksijen radikallerinin oksidasyonu

Reaktif Oksijen Bileşikleri	Reaktif Olmayanlar
O_2^- : Süperoksit	H_2O_2 : Hidrojen Peroksit
$^{\bullet}OH$: Hidroksil	O_2 : Singlet Oksijen
HO_2^- : Hidroperoksil	$HOCl$: Hipokloröz Asit
RO^- : Alkoksil	$ONOO^-$: Peroksinitrit Radikali
$ROO^{\bullet}$: Peroksil	O_3 : Ozon
NO^- : Nitrik Oksit	$LOOH$: Lipid Hidroperoksit
NO_2^- : Azot Dioksit	

Tablo 2.1:Oksijen bileşikleri (25)

Süperoksit ($O_2^{\bullet}$) radikali: Oksijen molekülüne bir elektronun ilavesiyle oluşur. Serbest radikal hasarına karşı koruyucu antioksidan bir enzim olan ve oksidan hasar oluşumu ile birlikte artan süperoksit dismutaz (SOD) aracılığı ile H_2O_2 'ye indirgenir

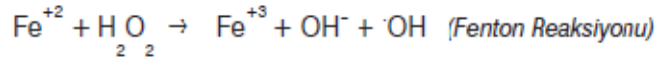
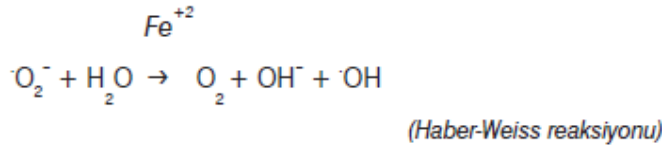


Süperoksit çok toksik olmayan bir serbest radikaldir. Diğer oksijen bileşiklerinin oluşumunda anahtar rol oynar. Zayıf oksidan etkisine karşın düşük pH değerlerinde protonlanarak daha reaktif olan hidroperoksid radikalini oluşturur.

Hidroperoksit ($HO_2^{\bullet}$) radikali: Hidroperoksit biyolojik membranları kolay geçebilmesi ve yağ asitleri ile direkt etkileşime girebilmesi yönünden önemlidir. Süperoksitten daha reaktiftir.

Hidrojen peroksit (H_2O_2): Oksijenin, 2 e- ve 2 H+ ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur. Biyolojik sistemlerde ise süperoksit oluşumu yoluyla sıklıkla meydana gelmektedir. Burada iki süperoksit molekülü iki hidrojenle reaksiyona girerek H_2O_2 ve O_2 oluşur.

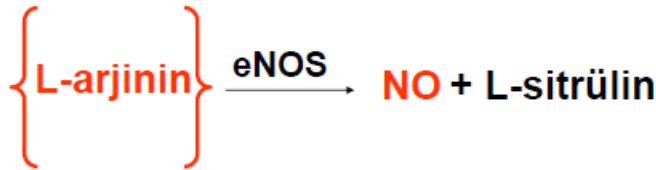
Hidrojen peroksit serbest radikal olmamakla birlikte serbest oksijen radikalleri içinde sayılan ve serbest radikal biyokimyasında önemli rol oynayan bir üründür. Metal iyonlarının yokluğunda stabil, zayıf oksidan, zayıf redüktan, biyolojik membranları kolayca geçebilen ve uzun ömürlü bir oksijen bileşiğidir. Metal iyonlarının varlığında ise kolaylıkla parçalanır ve OH radikali oluşumuna neden olur. Bu reaksiyona Fenton reaksiyonu denir. Süperoksit radikalinin varlığında ise Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidroksil radikali oluşturur (38).



Hidroksil (•OH) radikali: En reaktif ve kısa ömürlü olan radikaldir. Hücrede oluştuğu yerden daha uzağa gidemez ve hemen çevre dokularda oldukça büyük hasara yol açar.

Nitrik oksit (NO•) radikali: NO molekül ağırlığı düşük, gaz tabiatında oldukça reaktif bir moleküldür. Yağda çözünür ve biyolojik membranlardan kolaylıkla geçer. Yarılanma ömrü çok kısa (3-5sn) olduğundan nitrit veya nitrata hızla okside olur. Bunlar NO• radikalının stabil son ürünleridir.

Nitrik oksit endotel hücresi, sinir hücresi, düz kas hücresi, makrofaj ve trombosit gibi çeşitli hücrelerde sentezlenir. Bu hücrelerde nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-Arginin'den sentezlenir. Sonuçta L-Sitrülin ve NO oluşur.



NO kardioprotektif önemli bir moleküldür. Ancak bu etkisi doza bağlıdır. Düşük dozda faydalı olduğu görünürken, yüksek dozda zararlıdır. Normalde, NO'nun küçük

miktarı endotelial NOS tarafından üretilir ve vasküler tonusu regüle eder. İskemi reperfüzyon hasarında NO sentezi artar ve NO'nun toksik etkileri ortaya çıkar. Kısaca iskemi reperfüzyon hasarında önemli bir role sahiptir (39).

Reperfüzyon döneminde oluşan serbest radikallere bağlı olarak, hücrenin temel yapı ve fonksiyonlarında değişik derecelerde hasar oluşmaktadır. Bu hasara en fazla duyarlı olan yapılar membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleridir (40). Hasar meydana gelmeye başlayınca hücrede membran potansiyelleri bozulmakta enzim fonksiyonlarında azalma olmakta ve geçirgenlik artarak hücre bütünlüğünün bozulmasına kadar gitmektedir.

Serbest radikallerin diğer hedefi hücrenin protein yapılarıdır. Amino asitlerden bazıları oksidasyona daha fazla maruz kalabilmektedir. Terminal sülfidril grubu bulunduran (metionin, sistein) amino asitlerle aromatik amino asitlerdir. (tirozin, histidin, fenilalanin) Serbest radikallerin DNA üzerine etkileri pürin ve primidin bazlarına olan etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Serbest radikaller DNA'nın yapı taşı olan nükleik asitlerden özellikle guanidin bazını etkileyerek hücrede yapısal bozukluk oluşturmakta ve mutasyonlar meydana gelmektedir (41).

Polimorf nüveli lökositler

Reperfüzyon hasarının en önemli hücresel elemanı nötrofillerdir. Aktive olmuş nötrofiller, hücre zarlarındaki nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH)-oksidaz enzimi aracılığı ile moleküler oksijeni süperoksit iyonuna indirgerler. Süperoksit, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen perokside dönüşür. Hidrojen peroksit, klorür iyonlarının mevcudiyetinde, nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik asite indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir (42).

Reperfüzyonun başlamasından kısa bir zaman sonra, hasarlanmış miyokardda nötrofil aktivasyonu ve birikmesi gerçekleşir (43).

Nötrofiller serbest oksijen radikallerinin, proteazların (miyeloperoksidaz, kollagenaz, elastaz gibi) ve pro-inflamatuar mediatörlerin (LTB₄, PAF gibi) salıverilmesini sağladığından reperfüzyon hasarının gelişiminde önemlidir (44). Sonuçta

bir kısır döngü oluşur ve pro-inflamatuar mediatörler de tehlikeye sokulan miyokardiyum içerisine nötrofillerinin filtrasyonunu artırır.

Kompleman aktivasyonu ve sitokinlerin davranışları

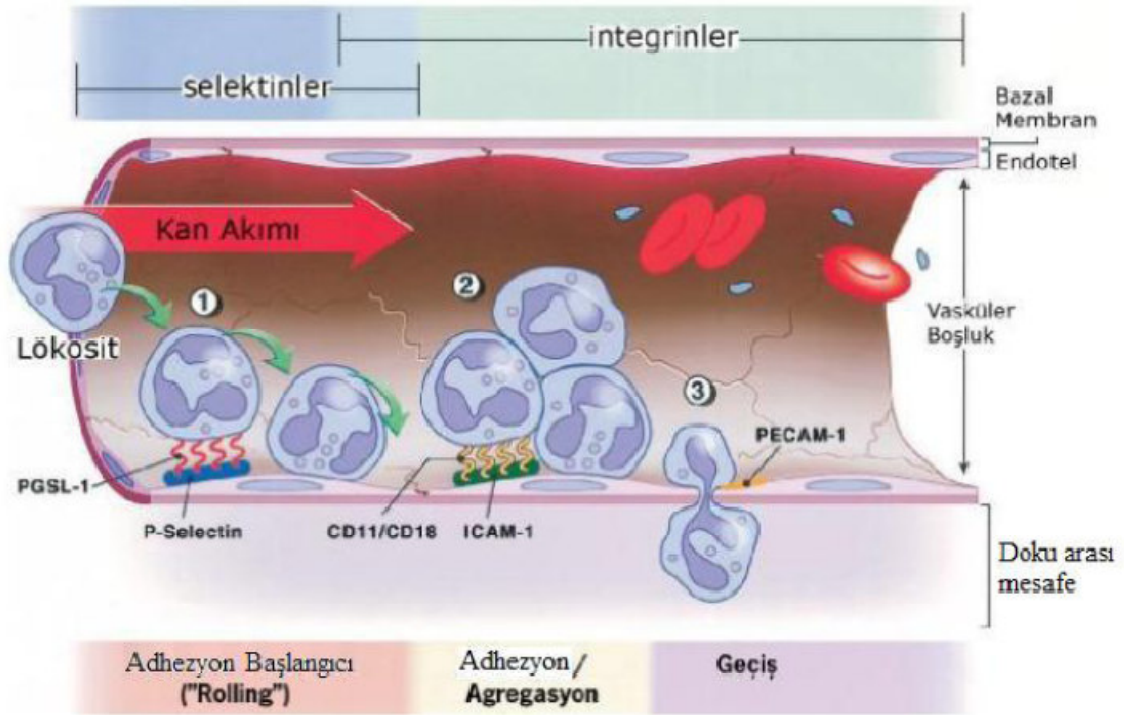
Reperfüzyon sırasında kompleman sistemi aktive olur. Kompleman sisteminin aktivasyonundan sonra proinflamatuar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a iC3b ve C5b-9 dur. C3a ve C5a anaflatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, makrofaj inflamatuvar protein MIP-2, MIP-1a, MIP-1b, monosit kemoatraktan protein MCP-1, TNF-a, IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak inflamatuvar yanıtı amplifiye eder. Kompleman tarafından sentezi uyarılan lökosit adhezyon molekülleri şunlardır (45).

Vasküler hücre adhezyon molekülü 1 (VCAM-1)

İnterselüler adhezyon molekülü 1 (ICAM-1)

E-selektin

P-selektin



Şekil 2.7: Lökositlerin endotele adhezyonu, agregasyonu ve migrasyonu

Kompleman faktörleri PAF ve histamin salınması ve hücre permeabilitesinin artması yoluyla direkt hücre hasarına neden olur. Buna ilave olarak, kompleman faktörleri, özellikle C5a, süperoksit üretimi ve nötrofil adheransının güçlü uyarıcılarıdır.

Deneysel oluşturulan miyokardial iskemide C1 esteraz inhibitörünün reperfüzyondan önce uygulanmasıyla C1q depozisyonunun önlendiği ve miyokardial nekrozda azalma olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de bugün kompleman antagonistleri ve antioksidanlar benzer deneysel çalışmalarda kullanıldığında kompleman antagonistlerinin iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada daha etkin olduğu ve dolayısıyla altta yatan mekanizmanın daha çok kompleman sistemine bağlı olduğunu düşündürmektedir (46).

Renin-Anjiotensin-Aldesteron Sistemi

Renin- anjiotensin- aldesteron sisteminin ürünü olan angiotensin-II, miyositlerde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa yol açarak pozitif inotropik etkinin yanısıra diyastolik fonksiyonları bozar ve koroner vazokonstriksiyona neden olur. Bu etkileriyle miyokardiyal reperfüzyon döneminde gelişen hasara katkıda bulunur (47). Patolojik düzeylerde, Anjiotensin-II kardiyotoksiktir ve miyosit nekrozuna neden olur.

Trombositler

İskemi reperfüzyon döneminde aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göçeder ve birikirler. Trombositler ve trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar (48).

Endotel hücresinin rolü

Oksidatif stres endotel hücrelerinin aktivasyonuna ve işlevlerinin bozulmasına neden olur. Endotel hücreleri SOR için potansiyel hedef konumundayken diğer taraftan da SOR üretim kaynağıdır. Endotel, mikrovasküler homeostazdan sorumlu olan endotelin (ET) ve NO'yu üretir. İskemi reperfüzyon hasarında endotelin/NO oranı endotelin lehine bozulur. Sonuçta arteriyel vazokonstriksiyon, venlerde vazodilatasyon olur⁴⁸.

Nitrik oksitlerin radikal olarak reaktivitesi düşüktür, ancak metal içeren bileşikler ve radikaller ile büyük bir hızla tepkimeye girerler. Özellikle lipid radikallerle tepkimeye girmesi NO'ya antioksidan bir etki kazandırır. Fizyolojik derişimde üretilen NO, esas olarak oksihemoglobin tarafından nitrata (NO₃⁻) oksitlenerek aktivitesi sonlandırılır. Oksijen radikallerindeki durumun aksine, nitrik oksidi ortamdan temizleyen herhangi bir özel enzim yoktur. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz enziminin indüksiyonu sırasında NO derişiminin artması ile oksidasyonu da hızlanır ve çeşitli reaktif nitrojen oksit türleri oluşur. Bu reaktif türler NO'in dolaylı etkilerinden sorumludur ve hücrel moleküllerin nitrozilasyonuna, nitrasyonuna, nitrozasyonuna yol açarak, proteinlerin ve enzimlerin aktivitelerinin sonlanmasına neden olabilirler (49).

Miyokardial iskemi ve reperfüzyon

Miyokardial iskemi kalbin beslenmesi için gerekli oksijenin taşınmasını sağlayan kan akımında azalmayla ortaya çıkar (50). Bu hücrel seviyede mitokondrial enerji üretiminde azalmaya neden olur. Böylece ATP nin azalmasıyla laktat gibi farklı intrasellüler metabolitlerin oluşup birikmesi meydana gelir. Bu metabolik değişiklikler hücre içi pH ın azalmasına ve bu da Na ve Ca un artarak ATP tüketiminin daha da fazlalaşmasına neden olur. Hücre membranındaki iyon pompası ve kanallarının bozulması sonucunda da hücrenin uyarılabilmesi kaybolur. Eğer bu süreçte koroner kan akımı düzelirse tüm metabolik değişiklikler geri dönebilir. Fakat kan akımının restore edilmesi uzun süreli bir iskemi sonrası olursa irreversibl değişiklikler meydana gelebilir. En önemli reperfüzyon injury nedeni olarak da sitozolik Ca yüklenmesi ve reaktif oksijen substratların oluşmasıdır. Bunlar da mitokondrial disfonksiyonun daha da kötüleşmesine sebep olurlar.

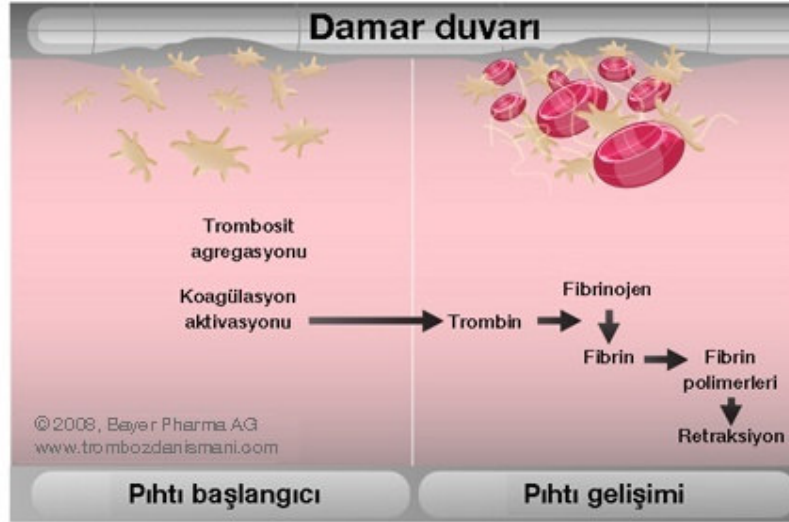
2.7. Koagülasyon Sistem ve Rivaroksaban

2.7.1. Koagülasyon Sistem

Hemostaz kan kaybının önlenmesi anlamına gelir. Bir bölgede kanama olduğu zaman çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır

1. Damar spazmı
2. Trombosit tıkaç oluşumu
3. Koagülasyon faktörlerinin salınımı sonucu kan pıhtısı oluşumu

4. Fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılması (51).



Şekil 2.8: Trombosit agregasyonu ve pıhtı oluşumu (52).

Damar Spazmı

Damar hasar gördükten 1-2 saniye sonra vazokonstrüksiyon gelişir. Bu kasılma;

- Lokal myojenik spazm
- Hasarlı doku ve trombositlerden kaynaklanan lokal hümorale faktörler
- Nörolojik refleksler sonucunda meydana gelir.

Vasküler hasar ne kadar şiddetli ise vasokonstrüksiyon da o kadar şiddetli olur. Bu vasokonstrüksiyon dakikalar hatta saatlerce sürebilir. Bu süre içerisinde trombosit tıkaç oluşumu ve kan pıhtısı oluşumu gerçekleşir.

Trombosit tıkaç oluşumu

Normalde endotelde sentezlenen NO ve prostoglandin I2 trombositlerin endotele yapışmasını önler. Damar hasar gördüğünde dolaşımdaki trombositlerin reseptörleri

aracılığıyla zedelenen endotele yapışmalarına adezyon adı verilir. Damar zedelenmesi sonucu trombositler, von Willebrand Faktör (vWF) ve buna özgü bir reseptör olan trombosit glikoprotein (GP) Ib/IX kompleksi ile subendotelyal bölgedeki kollajen ve fibronektine bağlanarak bölgeye yayılırlar (53,54). Trombositlerin yüzeyindeki kollajen reseptörleri olan GP IIb/IIIa aktive olur ve böylece tromboksan A2 (TXA2) ve trombosit aktive edici faktörün (PAF) salgılanması gerçekleşir. Trombosit aktivasyonu GP IIb/IIIa üzerindeki fibrinojen reseptörlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Fibrinojenler bu reseptöre bağlanarak trombositlerin birbirine yapışarak agregasyonu oluşturmalarına ve böylece trombosit tıkaçının büyümesine ve sağlamlaşmasına neden olurlar (53,54).

Hasarlanan damar duvarı, trombositlerden kaynaklanan aktivatör maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan proteinler pıhtılaşma sürecini başlatırlar.

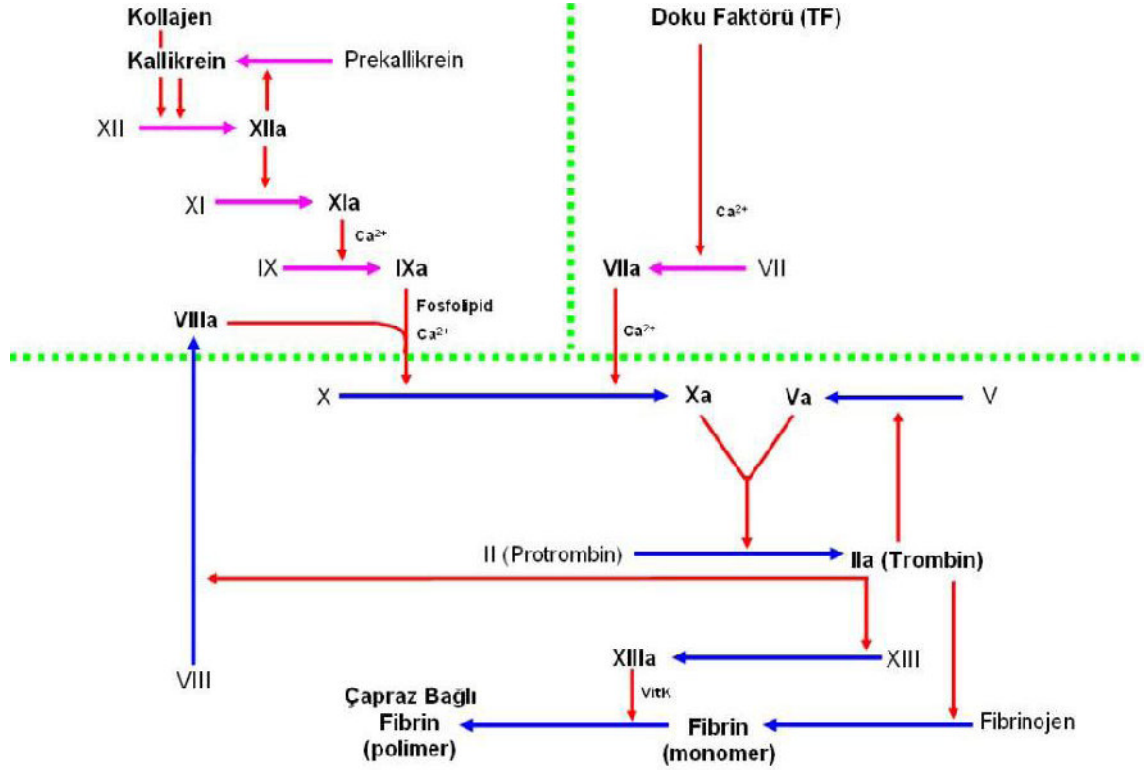
Pıhtı oluştuktan sonra iki ayrı yönde gelişim gösterebilir;

- Fibroblastlarca istila edilerek bağ dokuya dönebilir
- Pıhtı eriyebilir (55)

Kan ve dokularda kan pıhtılaşması üzerine etkileyen 50 den fazla önemli madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara prokoagülan denir. Diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara da antikoagülan denilmektedir. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmaması bu iki grup arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz; ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar uyarılarak antikoagülanlara baskın hale gelirler ve pıhtı oluşur.

Damar zedelenmesi ya da dolaşımda bulunan özel aktivatörlerin etkisi ile protrombin aktivatörü oluşur. Protrombinin trombine çevrilmesine neden olur. Protrombin aktivatörü üç yolla oluşur;

1. Damar duvarı zedelenmesi sonucu doku faktörü ve doku tromboplastini salınmasıyla başlayan ekstrinsek yol
2. Kanın kollajenle teması sonucu başlayan intrinsek yol
3. Faktör X'un katkısı ile protrombinden trombinin geliştiği ortak yol (53,54)



Şekil 2.9:Pıhtılaşma sistemi (56)

Pıhtılaşmanın Başlamasında Ekstrensik Mekanizma

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstrensik mekanizma damar duvarı veya ekstrasvasküler dokuların travmaya uğraması ile aktive olur. Doku faktörü salınımı. Travmatize dokudan doku faktörü ya da doku tromboplastini denilen çeşitli faktörler kompleksi salınır. Bu kompleks başlıca doku membranlarından gelen fosfolipidler ile önemli bir proteolitik enzim içeren bir lipoprotein kompleksinden oluşur. Aktif faktör 10' un protrombin oluşumu üzerine etkisi, faktör 5' in rolü. Aktif faktör 10 hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipidleriyle yada trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte faktör 5 ile birleşerek protrombin aktivatörü denen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde bu protrombini trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta protrombin aktivatörü kompleksi içindeki faktör 5 inaktifdir, fakat pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında trombinin proteolitik etkisiyle faktör 5 aktive olur. Bu daha sonra protrombin aktivasyonunu güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece son protrombin aktivatör kompleksinde aktif faktör 10 protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar, aktif faktör 5 bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve fosfolipidler ise

olayı daha da hızlandırırlar. Bu işlem bir kez başladıktan sonra trombinin faktör 5 üzerinden pozitif feedback etki ile tüm olayı hızlandırır (57).

Pıhtılaşmanın Başlamasında İntrensik Mekanizma

Protrombin oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması sonucu başlar ve sonra şekil 2.9'da gösterilen reaksiyonlar zinciri ile devam eder. Kanın travmaya uğraması faktör 12 nin aktivasyonuna ve trombosit fosfolipidlerinin salınmasına neden olur. Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarında ki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir. Bunlar faktör 12 ve trombositlerdir. Faktör 12 kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeye temas ettiğinde yeni bir konfigürasyon alarak aktif faktör 12 denen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı zamanda kanın travmaya uğraması trombositlerinde kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan trombosit faktör 3 denen lipoproteini içeren trombosit fosfolipidleri ortama salınır. Faktör 11 in aktivasyonu. Aktif faktör 12, faktör 11 i enzimatik olarak aktive eder ki intrensek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca yüksek molekül ağırlıklı kininojene gereksinim vardır ve prekallikrein ilede hızlandırılır. Faktör 9 un aktif faktör 11 tarafından aktivasyonu. Aktif faktör 11 sonra enzimatik yol ile faktör 9 u aktive eder. Faktör 10 un aktivasyonu- faktör 7 nin rolü. Aktif faktör 9, faktör 8, trombosit fosfolipidleri ve travmatize trombositlerden salınan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör 10 u aktive ederler. Faktör 7 veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır. Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif faktör 10 un etkisi- faktör 5 in rolü. İntrensek yolun bu aşaması ekstrensik yolun son aşamasının aynısıdır. Yani aktif faktör 10, faktör 5 ve trombosit veya doku fosfolipidleriyle birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur. Bunu takiben protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve şekilde daha önce bahsedildiği gibi pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiştir olur.

Protrombinin Trombine Dönüşümü

Kan damarlarının yırtılması ya da kandaki bazı özel aktivatör maddelerin hasarlanması sonucu oluşan protrombin aktivatörü daha sonra ortamda yeterli kalsiyum varlığında, protrombinin trombine dönüşmesine neden olur. Bunu takip eden basamakta trombin 10–15 sn içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Bu tabloya göre kan pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör genellikle protrombin aktivatörün oluşumudur. Trombositler protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositler üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir. Bu bağlanma pıhtılaşmanın gerekli olduğu dokuda protrombinden trombin oluşumunu hızlandırır. Protrombin karaciğerde sürekli olarak sentezlenir. Pıhtılaşma için vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Karaciğerde protrombin üretimi azalırsa plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın altına düşer. Daha sonra tartışılacak olan diğer dört pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin K vitaminine ihtiyacı vardır. Bu yüzden K vitamin eksikliği ya da normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir.

Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü-Pıhtı Oluşumu

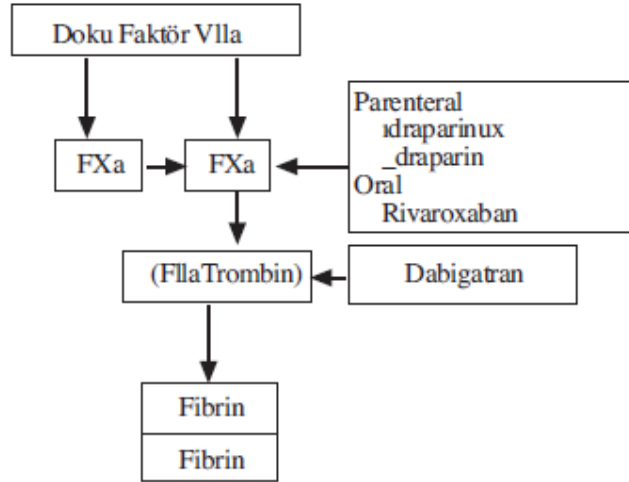
Fibrinojen plazmada 100–700 mg/ dl miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonunda azalır. Büyük moleküler yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen interstisyel sıvılara geçer. koagülasyon işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu içinde interstisyel sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerin permeabilitesi patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine geçer ve plazma tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılarda pıhtılaşır. Trombin, proteolitik etkisi olan protein yapısında bir enzimdir. Fibrinojen üzerine etkisiyle her bir fibrinojen molekülünden dört küçük molekül molekül ağırlıklı peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir

molekül olan fibrin monomeri oluşturur. Böylece fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının retikulumunu oluşturacak olan uzun fibrin iplikçiklerine polimerize olurlar. Bu polimerizasyonun ilk aşamasında fibrin monomer molekülleri zayıf nonkovalan hidrojen bağları ile bir arada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Birkaç dakika içinde fibrin retikulumu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. Fibrin stabilize edici faktör adı verilen normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de salınan bir madde bu işlemi sağlar. Fibrin stabilize edici faktörün fibrin iplikçikleri üzerine etki gösterebilmesi için öncelikle kendisinin aktive edilmesi gerekir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin stabilize edici faktörde aktive eder. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında kovalan bağlar ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısı kuvvetlendirir.

2.7.2. Oral Antikoagülanlar

Son 50 yılda antikoagulan ilaçlar alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Güncel antikoagulan ilaçlar içinde biyolojik orijinli olan heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) farmakolojisi, etkinlikleri, güvenlilikleri ve endikasyonları fazlası ile araştırılmış ve günümüzde en iyi bilinen ilaçlar arasındadır (5).

Yeni antikoagulanlar konusundaki araştırmalar genellikle molekül ağırlığı küçük, tek bir hedefe yönelen, laboratuvar izlemi olmayan ve direkt etkili özellikleri olan moleküller üzerine yoğunlaşmıştır. Bu moleküller etkinlik için antitrombine ihtiyaç duymazlar ve hem serbest hem de bağlı faktörleri inhibe edebilirler. Ancak bu küçük moleküllerin en önemli sorunları nötralize edici ajanların olmamasıdır. Fakat yarılanma ömürlerinin kısa olması bir avantaj olarak görülmektedir. (6)



Şekil 2.10: Pıhtılaşma şeması ve yeni antikoagulanların etkilediği hedef moleküller

2.7.3. Rivaroksaban

Rivaroksaban oral biyoyararlanımı olan selektif direkt bir faktör Xa inhibitörüdür (7). Oral olarak alımdan sonra 2-4 saat sonrasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Rivaroksabanın plazma yarılanma ömrü genç hastalarda 5-9 saat ileri yaşı hastalarda ise 11-13 saattir. Rivaroksabanın farmakodinamik etkileri ilacın plazma konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir (7). Rivaroksaban sitokrom P450 enzimini inhibe etmez ve ilacın bir çok eliminasyon yolu vardır. Rivaroksabanın sıkça kullanılan ilaçlarla etkileşimi bulunmamaktadır (7). Vitamin K antagonistleri uzun yıllardır sadece oral olarak kullanılan antikoagülanlardır. Etkili olmalarına rağmen ilacın etkinliğinin başlaması ve dengeye ulaşmasının uzun sürmesi, ilaçlarla ve çeşitli gıdalarla etkileşime girmesi sebebiyle ön görülemeyen farmakodinamik yanıtlara neden olmaktadır. Bu nedenle rutin kontrol ve doz ayarlanması gerektirmektedir (8). Son yıllarda tek bir pıhtılaşma faktörünü hedef alan oral antikoagülanlar geliştirilmiştir. Faktör 10a pıhtılaşma sisteminde merkezi bir rol oynar ve intrinsik ve ekstrinsik pıhtılaşma sisteminin her iki tarafından da aktive edilir. FXa, protrombini protrombinaz kompleksi aracılığıyla direkt olarak trombine dönüştürür ve sonunda bu reaksiyon fibrin pıhtı oluşumuna ve trombin ile trombositlerin aktivasyonuna neden olur (58).

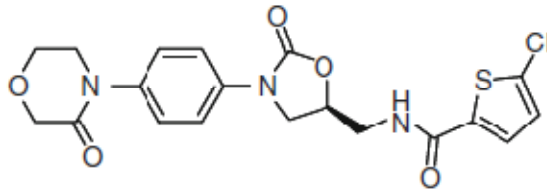
Klinik ve preklinik çalışmalar göstermiştir ki faktör 10a ve trombin antikoagülasyon için uygun hedeflerdir. Klinik çalışmalar göstermiştir ki; direk faktör

10a inhibitörleri ve direk trombin inhibitörleri, tromboembolik hadiseler karşısında etkinlik ve güvenlik bakımından vitamin K antagonistleri gibi geleneksel olarak kullanılan antikoagülanlar ve düşük molekül ağırlıklı heparin kadar etkilidir (8).

Vitamin K antagonistlerinin aksine bu direk oral antikoagülanların ön görülebilir farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri vardır. Düşük ilaç etkileşimleri olan bu ilaçları sabit dozda rutin koagülasyon monitorizasyonu yapmadan kullanılabilirler (8). Rivaroksaban 2008 yılında diz ve kalça protezi operasyonları sonrası derin ven trombozu profilaksisi için klinik kullanım onayı almıştır. Günümüzde ise non-valvüler atrial fibrilasyonlu yetişkinlerde sistemik embolilerin ve stroke gelişmesinin önlenmesinde, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisinde ve tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner embolilerin önlenmesinde kullanılmaktadır (9,10). Buna ek olarak rivaroksaban Avrupa birliğinde kardiyak belirtilerinde yükselme olan akut koroner sendromlu yetişkin hastalarda aterosklerotik olayları önlemede aspirin ile birlikte ve klopidoğrel veya ticlopidin ile birlikte veya tek başına kullanım onayı almıştır (10).

Kimyasal Yapısı Ve Etki Mekanizması

Rivaroksabanın (5-chloro-N-thiophene-2-carboxamide) Resim(rivaroksabanın kimyasal yapısı) moleküler ağırlığı 435,88 olup düşük çözünürlükte ve yüksek geçirgenlikte bir bileşiktir. Rivaroksaban direk, spesifik faktör 10a inhibitörüdür (59).



Resim 2.1: Rivaroksabanın kimyasal yapısı

İn vitro çalışmalar faktör 10a'nın, rivaroksaban tarafından kompetitif olarak diğer serin proteazlara göre 1000 kat daha fazla selektif olarak inhibe edildiğini göstermiştir (59). Rivaroksaban güçlü bir biçimde protrombinaz aktivitesini ve pıhtı bağımlı faktör 10a aktivitesini inhibe eder (60). Rivaroksabanın plazmada endojen faktör 10a'yı doz bağımlı olarak inhibe ettiği görülmüştür (59,60). Fondaparinux gibi

indirekt faktör 10a inhibitörlerinin aksine rivaroksabanın antikoagülan etkisi için kofaktör gerektirmemektedir (61). Rivaroksaban tarafından neredeyse trombin oluşumu tamam doz bağımlı olarak inhibe edilir (62). Buna ek olarak rivaroksaban kan pıhtısının permabilitesini ve eriyebilirliğini trombin oluşumunu azaltarak artırır (63). Ancak rivaroksaban hazırda bulunan trombin aktivitesi üzerine etki göstermez (64).

Farlere, sıçanlara ve tavşanlara profilaksik olarak verildiğinde venöz ve arterial sistemde istikrarlı antitrombotik etki elde edilmiştir (65). Önemlisi bu modellerde antitrombotik etkide kanama zamanı önemli ölçüde uzamamıştır (66).

Diğer direk oral antikoagülanlarda olduğu gibi acil durumlarda kullanılabilecek bir antidot rivaroksaban için bulunmamaktadır. Protrombin kompleks konsantreleri gibi güçlü hemostatik ajanlar kullanılarak rivaroksabanın antikoagülan etkisi tersine çevirilmesi yönünde araştırmalar yapılmıştır. Sağlık gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalarda üç ve dört faktörlü protrombin kompleks konsantreleri ile rivaroksabanın etkileri geri çevirilebilir. Örneğin trombin oluşumunun inhibisyonu engellemesi ve protrombin zamanında uzamasının durması gibi (67,68).

Absorbsiyon, Biyoyararlanım Ve Biyofarmasötik Profili

Plazmadaki rivaroksaban konsantrasyonu yüksek performanslı likit kromatografik yöntem ile tespit edilebilir. Bu yöntemle yüksek doğrulukta geniş bir aralıkta plazma konsantrasyonu tespit edilebilir (69). Rivaroksaban oral yolla hızla absorbe edilerek 2-4 saatte maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (70,71). Rivaroksaban tekrarlanan dozlarda birikime neden olmaz (71). Sağlıklı deneklerde yapılan çalışmalarda 10mg dozunda rivaroksaban aç karnına veya tok karnına fark etmeksizin neredeyse tamam yakın absorbe edilmiştir. 10 mg dozunda rivaroksabanın yemeklerle birlikte alımı konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alanı veya Cmax değerini etkilememiştir. Bunun aksine 20 mg rivaroksabanda açlık koşullarında biyoyararlanım %66 olarak bulunmuştur. 20 mg rivaroksaban yemeklerle birlikte alındığında konsantrasyon zaman eğrisinde %39'luk artışa sebep olan emilimi tama yaklaştırmıştır. Buna ek olarak gıda türlerinin rivaroksaban farmakokinetiği üzerine etkisi yoktur (72).

Proteinlere Bağlanma Ve Dağılım

Sıçanlarda rivaroksaban doku ve organlara heterogen olarak dağılım göstermiş olup sadece orta düzeyde doku afinitesi sergilemiştir ve kan beyin bariyerini geçmemiştir (73). Ratlarda yapılan çalışmalarda rivaroksaban plasental bariyeri orta düzeyde geçmiştir. Anne sütüne ise alınan dozun %2 oranında salgılanmıştır. Rivaroksaban plazma proteinlerine %92-95 gibi yüksek oranda ve geri dönüşümlü olarak bağlanır (73). Albümin ilacın serumdaki ana bağlayıcı proteindir. Proteinlere bu kadar yüksek bağlanması nedeniyle rivaroksaban dializ ile plazmadan temizlenemez.

Metabolizma Ve Eliminasyon

Rivaroksabanın eliminasyonu iki ana yol ile olmaktadır. Bunlardan birincisi değişmemiş ilaç olarak renal yolla atılım ikincisi ise metabolik olarak ilacın eliminasyonudur. Rivaroksaban dozunun %36'sı aktif ilaç olarak üriner yolla atılır. %30'u renal sekresyon ile %6'sı ise glomeruler filtrasyon ile atılmaktadır (74). İn vivo ve in vitro ilaç etkileşim çalışmaları göstermiştir ki rivaroksabanın renal olarak aktif salgılanmasında rol alan taşıyıcılar P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) (75,76). İlaç dozunun yaklaşık üçte ikisi ise metabolik olarak yıkıma uğrar. Rivaroksaban birkaç sitokrom P450 enzimi tarafından ve sitokrom enzimlerinden bağımsız enzimler ile metabolize edilir (77). Rivaroksabanın plazma yarılanma ömrü genç hastalarda 5-9 saat ileri yaşlı hastalarda ise 11-13 saattir (78). PT'deki uzama ile plazma rivaroksaban konsantrasyonu arasında doğru orantı mevcuttur. Rivaroksaban rutin koagülasyon takibi gerektirmez. INR, vitamin K antagonistlerinin aktivitesinin ölçümü için geliştirilmiştir ve rivaroksaban için kullanılmamalıdır. Anti-Faktör Xa kromojenik tayinleri geliştirilmiştir ve artık ticari hale gelmiştir. Gerekirse, yalnızca Neoplastin kullanılarak hemostatik durum PT ile değerlendirilebilir.

Farmakodinamik parametreler ilacı kullanan insanların demografik yapısından etkilenmektedir. Yaşlı deneklerde faktör 10 a inhibisyonu ve PT değerindeki uzama genç gruptakilerine göre daha fazladır. Ancak 24 saat içerisinde bazal değere geri döndüğü tespit edildi (79). Vücut ağırlığı, cinsiyet, etnik yapı rivaroksabanın farmakodinamiği etkilemediği gösterilmiştir (80,81).

Sonuçta rivaroksaban hakkında yapılan geniş faz 1 ve faz 2 çalışmaları ve takibinde yapılan toplumsal model araştırmaları göstermiştir ki; rivaroksabanın tahmin edilebilirli farmakodinamik ve farmakokinetik etkileri mevcuttur ve bu etkiler demografik faktörlerden etkilenir. Farmakodinamik parametreler; sağlıklı gönüllülerde, tromboembolik endikasyon nedeniyle rivaroksaban kullanan hastalarda, kalça ve diz protezi operasyonu sonrası DVT proflaksisi nedeniyle ilaç kullananlarda, DVT tedavisi ve akut koroner sendrom nedeniyle rivaroksaban kullanan hastalarda rivaroksabanın plazma düzeyiyle yakından ilgilidir (82,83).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

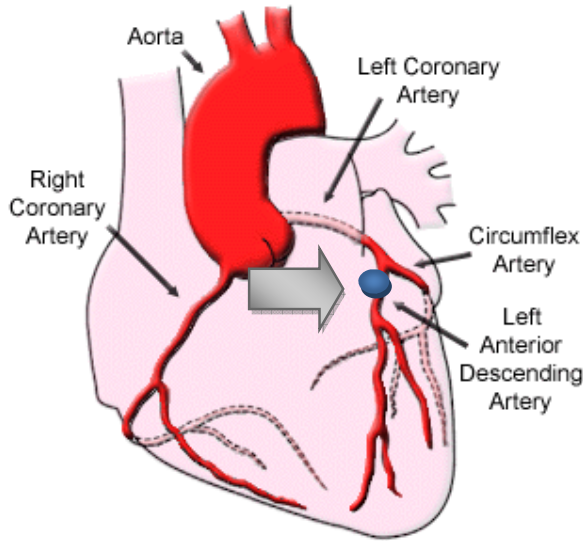
3.1. Deney Hayvanları ve Gruplar

Deneylere başlamadan önce, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan 2013/A-43 nolu etik kurul onay raporu alındı. Deneylerde İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezince üretilen Wistar-Albino cinsi, 250-350 gr ağırlığında 40 adet erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlara standart şartlarda (12 saat gün ışığı, 12 saat karanlık, havalandırılmalı, sabit ısı odalarda), özel kafeslerde bakıldı. Beslemede 8mm'lik standart sıçan pelet yemi kullanıldı. Deney modeli her grupta onbeş hayvan ve sham grubunda on hayvan olacak şekilde üç grup olarak planlandı; Kontrol (Grup 1), Rivaroksaban (Grup 2), Sham (Grup 3)

3.2. Cerrahi Uygulama

Denekler, 1.2-1.4g/kg üretanın (Sigma-Aldrich 3050 Spruce Street Saint Louis Missouri 63103 USA) intraperitoneal olarak verilmesiyle anestezi edildi. Yapay solunum için trakea, kanülasyonu yapıldı. Karotid artere konulan bir kanül, transdüser ve bir kaydedici (Bipoca MP-100 Data system) yardımıyla kan basıncı, kalp hızı ve EKG kayıtları alındı.

Göğsün sol tarafına 1-1.5 cm uzunluğunda bir insizyon yapıldıktan sonra, ciltaltı dokuları ve göğüs kasları geçilerek, sternumun 2 mm solunda dördüncü kosta kesilerek sol torakotomi yapıldı. Toraks açıldığı anda, içerideki negatif basıncın ortadan kalkması nedeniyle, solunumun devamı ve normal pCO_2 , pO_2 ve pH değerlerini korumak amacıyla, ventilasyon cihazıyla (Harvard Animal Rodent Ventilator) 1.5ml/100g'lık hacim ve 60 atım/dk'lık bir hızla oda havası verilerek pozitif basınçlı solunum uygulanmaya başlandı. Perikardiyum yavaşça sıyrılarak kalp serbestleştirildi. Daha sonra göğsün sağ tarafına nazıkçe basılarak kalp dışarı alındı. 10 mm'lik, yuvarlak uçlu iğneyle 6/0 ipek sütur sol ana koroner arterin altından miyokard dokusunu da hafifçe içine alacak şekilde hızlıca geçildi.



Şekil 3.11: Sol koroner arterin bağlanma yeri

Daha sonra kalp yeniden göğüs içine yerleştirilerek 20 dk stabilizasyon için beklenildi. Lambeth Conventions'da (200) belirlenen değerlendirme kriterleri göz önüne alınarak bu işlemlere bağlı herhangi bir aritmi görülmesi ya da ortalama kan basıncının oklüzyon öncesi 70 mm Hg'nin altına düşmesi halinde denek çalışma dışı bırakıldı. Konulmuş olan sütürün uçları 1mm çap ve 1cm boyda ufak bir plastik tüp içinden geçirildi. 20 dk stabilizasyon periyodu sonunda damarın altından geçirilmiş olan ip, plastik tüp ve bir klemp yardımıyla sıkıştırılarak damarın kapatılması ile iskemi (oklüzyon), tekrar açılması ile de reperfüzyon sağlandı (Resim 1). Nekroz alanı ölçüm çalışmalarında 30 dk iskemi 120 dk reperfüzyon uygulandı. Deney sonunda hayvanın vena kava inferiorundan kan alınarak ötenazi yapıldı.



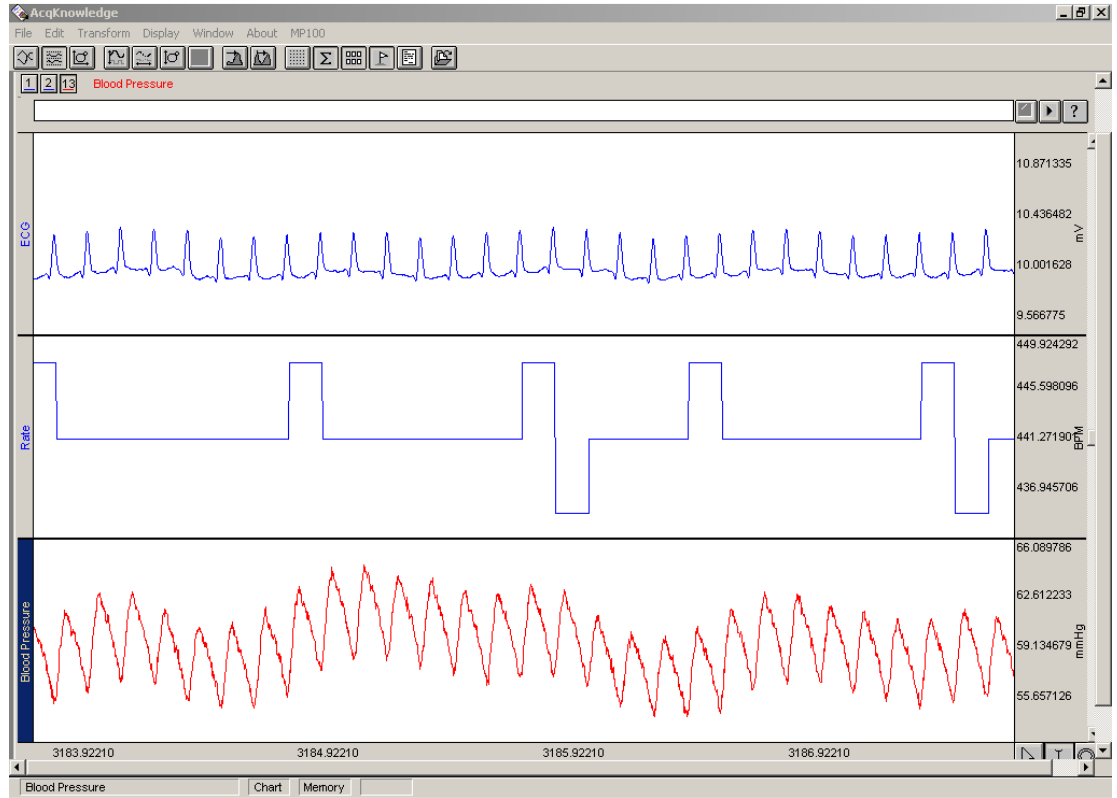
Resim 3.1: Reperfüzyon aşamasındaki bir deney görüntüsü

3.3. İlaç Uygulaması

Rivaroksaban verilecek gruba, deney öncesinde on gün süreyle 3 mg/kg/gün dozunda gavaj yöntemiyle 12 saat aralarla oral yoldan rivaroksaban verildi. On gün sonunda ilaç dozlarını tamamlayan denekler deneye alındı.

3.4. Hemodinamik Ve Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hazırlık sırasında ve oklüzyon-reperfüzyon dönemlerinde EKG, kan basıncı ve kalp hızı kaydedildi. Ayrıca ortalama arteriyal kan basıncı ve kalp hızları değerlendirildi (Resim 2). Ortalama kan basıncı hesaplaması sistolik kan basıncı değerlerinin % 40'ı, diastolik kan basıncı değerlerinin % 60'ı toplanarak yapıldı. İşlem bitiminde deneklerden kan alındı. Alınan kan santrifüj edildi. Deneylerin sonunda plazmada PT, aPTT, Glukoz, Total protein, Albümin, CK, Na⁺, Cl⁻, K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺ değerlerine bakıldı.



Resim 3.2: Kaydedilen EKG, kan basıncı ve kalp hızından bir örnek

3.5. Nekroz Alanının Ölçülmesi

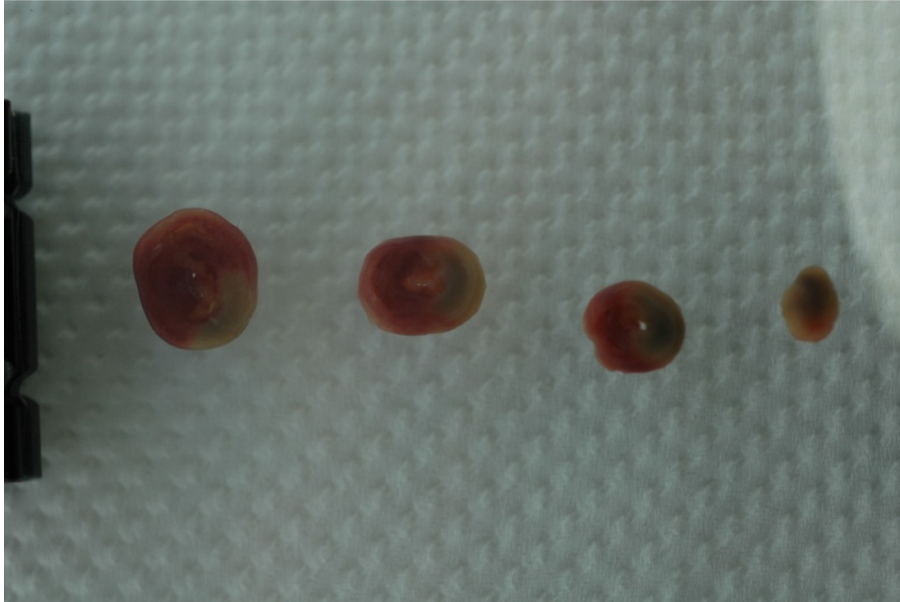
Her deneyin sonunda kalpler hızlıca yerlerinden çıkarılıp Langendorff düzeneğine asıldı. (Resim 3) Koroner arterlerin içerisinde kalan kanın yıkanması için serum fizyolojik ile perfüze edildi. Koroner arterin çevresinde bulunan ipek sütür yeniden sıkıştırıldı. 1-10 μmol çaplı, % 0.5'lik floresan partikül (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA, USA) süspansiyonundan 2 ml infüzyon perfuzatından verilerek floresan partikülleri tutmayan kısım risk zone (area at risk) olarak belirlendi. Kalpler Langendorff düzeneğinden alınıp tartılarak donduruldu. Daha sonra, 2 mm kalınlığında dilimlendi ve %1'lik trifenil tetrazolyum klorid (TTC) içeren pH'sı 7.4 olan tamponda 37 °C'de 15 dk süreyle inkübe edildi. TTC; dokuda NADH, dehidrogenazlar ve diaforazlar bulunduğu formazan pigmentlerini indirger. Dokuda canlılığını koruyan alanlar, bu enzimler ve kofaktörlerini içermelerinden dolayı koyu kırmızı renkte boyanırken, nekrotik bölge ise bunları içermediklerinden boyanmazlar (84). Boyamadan sonra kalp dilimleri birbirinden 2 mm uzaklığı olan iki cam levhanın arasına konuldu. Nekrotik bölge sınırları (TTC negatif doku) (Resim 4) ve risk zone

(ultraviyole ışığı altında floresan partikülleri tutmayan alan) (Resim 5) bir şeffaf asetat üzerine kopyalandı. İnfarkt alanları ve risk zonu bilgisayar destekli Image Tool 2,0 (Version 2.0 alpha 2 December,1997 Script Language Reference Manual) programı kullanılarak ölçüldü. Alanların dilim kalınlıkları ile çarpılmasıyla hesaplanan hacimler, her bir kalp için tüm dilimlerin toplanmasıyla hesaplandı. İnfarkt miktarı risk zonunun yüzdesi olarak ifade edildi.

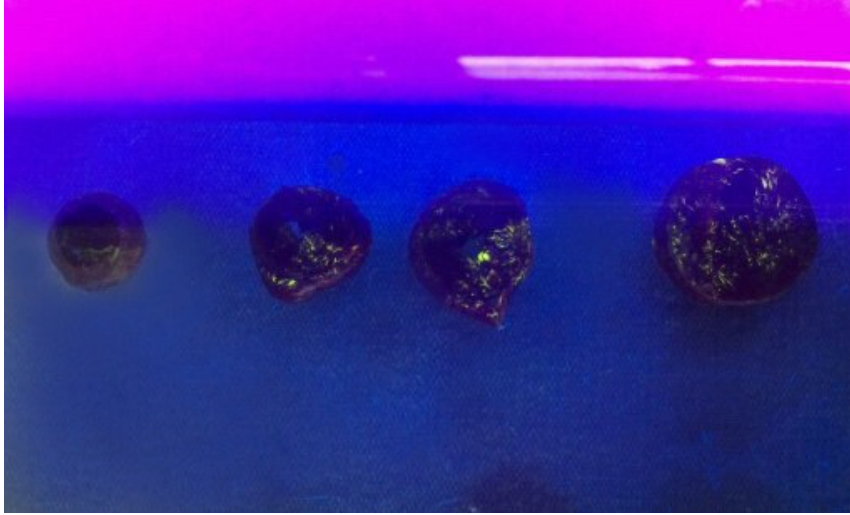
Resim 3.3: Langendorff düzeneği



Resim 3.4: Kalp dilimlerinde nekrotik sahanın görünümü



Resim 3.5: Floresan ışık altında risk alanının görünümü



3.6. İstatistik

Grup verilerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simironov testiyle yapıldı. Veriler ortalama ($\pm$ standart sapma) olarak özetlendi. Varyansların homojenliği Levene testiyle yapıldı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması tek yönlü varyans analizi ve bağımsız örneklerde t testiyle yapıldı. Çoklu karşılaştırmalar ise varyanslar homojen olduğu için Tukey testiyle yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Rivaroksabanın Kalp Hızı Ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri

Ortalama kalp hızları (OKH) karşılaştırıldığında; iskemi öncesi dönem ve iskemi sonrası dönemlerde, rivaroksaban verilen grup ile iskemi-reperfüzyon (I/R) grubu ve sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.(Tablo 2)

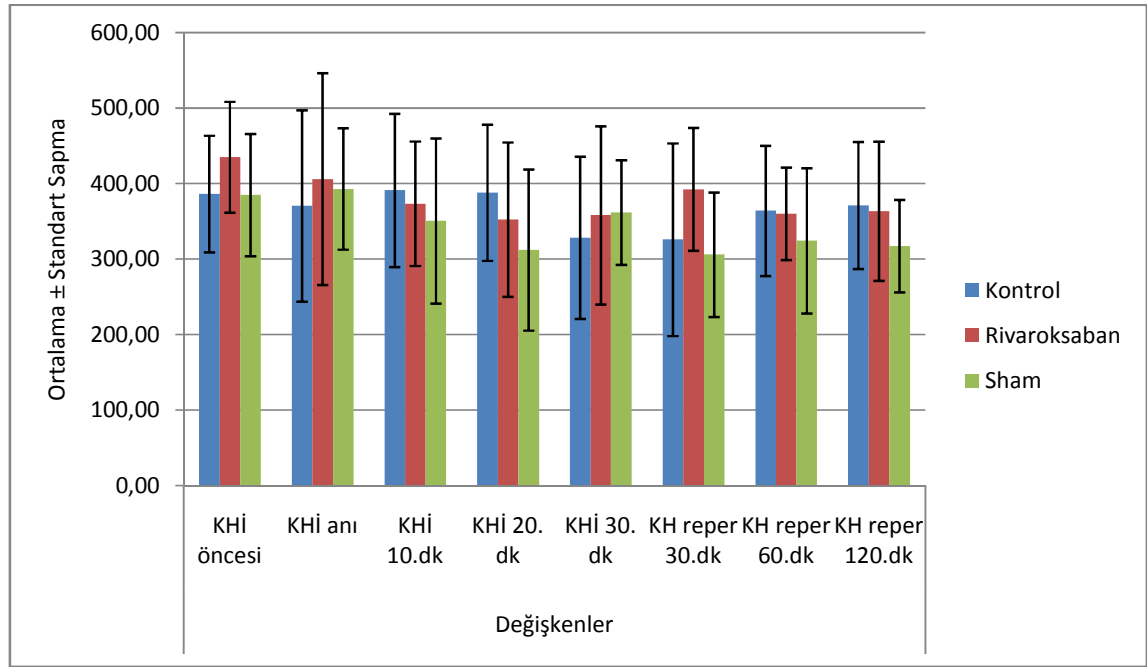
Ortalama arteriyel kan basıncı (OAKB) açısından, iskemi öncesi dönem ve iskemi dönemlerinde I/R grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Reperfüzyonun 30. Dakikasında OAKB’da kontrol ve rivaroksaban verilen grupta sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Reperfüzyonun 60 ve 120. dakikalarında I/R grubunda sham grubuna göre OAKB’da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanmış olup rivaroksaban verilen grup ile sham grubu arasında bu dönemde hiçbir anlamlı fark bulunamamıştır.(Tablo 3)

Tablo 4.1: Rivaroksabanın ortalama kalp hızına etkisi

Değişkenler	I/R (n=15)	Rivaroksaban (n=15)	Sham (n=10)	P değeri
Kalp Hızı İskemi öncesi	386,33±77,13	435±73,4	385±80,97	0,154
Kalp Hızı iskemi anı	370,53±126,68	406,0±140,29	393,0±80,32	0,729
Kalp Hızı İskemi 10.dk	391,06±101,44	373,46±82,41	350,6±109,38	0,596
Kalp Hızı İskemi 20. dk	388,0±90,15	352,33±102,23	312,1±106,61	0,183
Kalp Hızı İskemi 30. dk	328,4±107,4	358,0±118,0	361,8±69,25	0,659
Kalp Hızı reperfüzyon 30.dk	325,8±127,5	392,6±81,43	305,9±82,27	0,083
Kalp Hızı reperfüzyon 60.dk	364,0±86,15	360,13±61,16	324,3±96,02	0,441
Kalp Hızı reperfüzyon 120.dk	371,0±84,12	363,4±92,22	317,3±61,1	0,258

^aI/R ile Sham arasındaki fark anlamlı (p<0,05); ^b Kontrol ile RV arasındaki fark anlamlı(p<0,05);

^cRV ve Sahm arasındaki fark anlamlı (p<0,05); Veriler, ortalama±standart sapma olarak özetlendi.

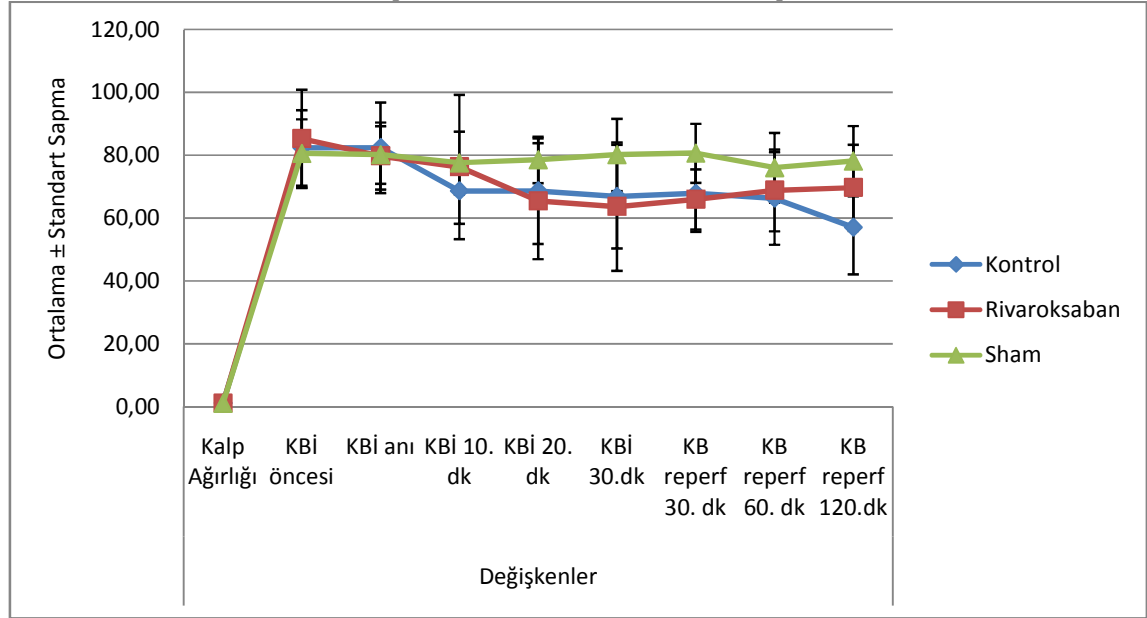
**Şekil 3.12:** Rivaroksabanın ortalama kalp hızına etkileri.

Tablo 4.2: Rivaroksabanın ortalama kan basıncına etkisi

Değişkenler	I/R (n=15)	Rivaroksaban (n=15)	Sham (n=10)	P değeri
Kalp Ağırlığı	1,15 ± 0,16	1,13±0,14	1,05±0,103	0,29
Kan basıncı İskemi öncesi	82,33±12,01	85,26±15,58	80,5±10,93	0,663
Kan basıncı iskemi anı	82,4±14,4	79,73±10,68	80,1±9,15	0,81
Kan basıncı iskemi 10. dk	68,6±10,36	76,26±22,97	77,5±9,99	0,314
Kan basıncı iskemi 20. dk	68,6±16,79	65,4±18,44	78,5±7,41	0,131
Kan basıncı iskemi 30.dk	66,86±16,51	63,66±20,38	80,1±11,47	0,065
Kan basıncı reperfüzyon 30. Dk	67,86±12,21 ^a	65,93±9,59 ^c	80,6±9,4	0,004
Kan basıncı reperfüzyon 60. Dk	66,26±14,73 ^{a,b}	68,8±12,99	76,6±11,13	0,051
Kan basıncı reperfüzyon 120.dk	57,00±14,91 ^a	69,66±13,71	78,1±11,19	0,002

^aI/R ile Sham arasındaki fark anlamlı (p<0,05); ^b I/R ile RV arasındaki fark anlamlı(p<0,05);

^cRV ve Sham arasındaki fark anlamlı (p<0,05); Veriler, ortalama±standart sapma olarak özetlendi.

**Şekil 4.13:** Rivaroksabanın ortalama kan basıncına etkisi

4.2. Rivaroksabanın Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkileri

Rivaroksaban verilen grupta sham grubuna göre INR (Internasyonal normalized ratio) değerinin istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Yine rivaroksaban verilen grupta aPTT ([Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı](#)) değeri kontrol ve sham grublarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı.(Tablo 4)

Rivaroksaban verilen grupta Cl-(klor) ve Ca++(kalsiyum) değerleri I/R grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı. Ca++ değeri I/R grubunda sham grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu.

I/R grubunda K+(potasyum),Mg++ (magnezyum) ve CK (kreatin kinaz) değerleri sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Rivaroksaban verilen grupta ise K+ ve CK değerlerinde sham grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunamamıştır. Ancak rivaroksaban verilen grupta Mg++ değeri sham grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.(Tablo 4)

Tablo 4.3 : Rivaroksabanın biyokimyasal parametreler üzerine etkisi

Değişkenler	I/R (n=15)	Rivaroksaban (n=15)	Sham (n=10)	P değeri
INR	1,19±0,47	1,45±0,41 ^c	0,935±0,101	0,009
aPTT	40,74±9,62	65,24±23,62 ^{c,b}	38,81±9,79	<0,001
Glukoz	285,2±159,78	427,6±189,99	342,4±102,52	0,064
Total protein	5,53±0,85	5,14±0,77	5,41±0,6	0,375
Albümin	0,733±0,117	0,673±0,103	0,72±0,091	0,289
CK	7003,2±3656 ^a	6147,33±2871,93	3473,9±2448,98	0,026
Na	137,86±4,43	135,2±3,42	137,4±2,5	0,125
Cl	109,33±3,26	105,86±4,67 ^b	107,5±1,5	0,04
K	6,33±1,49 ^a	5,47±1,33	4,95±0,68	0,032
Mg	5,49±1,6 ^a	5,47±1,3 ^c	3,06±0,4	<0,001
Ca	11,72±1,65 ^a	10,11±1,17 ^b	9,53±0,32	<0,001

^aI/R ile Sham arasındaki fark anlamlı (p<0,05); ^b Kontrol ile RV arasındaki fark anlamlı(p<0,05);

^cRV ve Sham arasındaki fark anlamlı (p<0,05); Veriler, ortalama±standart sapma olarak özetlendi.

4.3. Rivaroksabanın Nekroz Alanı Üzerine Etkileri

Rivaroksaban verilen grupta nekroz alanı, nekroz/risk alanı ve nekroz/total kalp alanı; I/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış olarak saptandı (p<0,05). Risk alanı açısından ise I/R grubu ile rivaroksaban uygulanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.(Tablo 5)

Tablo 4.4: Rivaroksabanın nekroz sahası üzerine etkisi

Değişkenler	I/R (n=15)	Rivaroksaban (n=15)	P değeri
Total Kalp Alanı	3.122±0,427	3,411±0,42	0,072
Risk alanı	1,686±0,143	1,732±0,13	0,367
Nekroz Alanı	1,072±0,791	0,93±0,088	<0,0001
Nekroz/Risk Alanı	63,133±4,307	53,466±5,717	<0,0001
Nekroz/Total Kalp Alanı	36,00±8,000	27,133±3,681	0,001

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemidir ve gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır⁸⁵. Teknolojinin ilerlemesi, bilgi birikiminin artması, ileri ve erken tanı yöntemlerinin gelişmesi, hastalıkları daha hızlı ve etkili biçimde tedavi etmemizi sağlamaktadır. Ancak özellikle organ iskemisi temelinde meydana gelen hastalıklarda sadece iskemi değil tedavi sonrası gelişen reperfüzyon hasarında önemli bir problemidir.

Vitamin K antagonistleri uzun yıllardır sadece oral olarak kullanılan antikoagülanlardır. Etkili olmalarına rağmen ilacın etkinliğinin başlaması ve dengeye ulaşmasının uzun sürmesi, ilaçlarla ve çeşitli gıdalarla etkileşime girmesi sebebiyle ön görülemeyen farmakodinamik yanıtlara neden olmaktadır. Bu nedenle rutin kontrol ve doz ayarlanması gerektirmektedir⁸.

Son yıllarda tek bir pıhtılaşma faktörünü hedef alan oral antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bunlardan bir tanesi de rivaroksabandır. Rivaroksaban oral biyoyararlanımı olan selektif direkt bir faktör Xa inhibitörüdür⁷. Rivaroksabanın farmakodinamik etkileri ilacın plazma konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir.

Rivaroksaban 2008 yılında diz ve kalça protezi operasyonları sonrası derin ven trombozu profilaksisi için klinik kullanım onayı almıştır. Günümüzde ise non-valvüler atrial fibrilasyonlu yetişkinlerde sistemik embolilerin ve stroke gelişmesinin önlenmesinde, derin ven trombozu ve pulmoner emboli tedavisinde ve tekrarlayan derin ven trombozu ve pulmoner embolilerin önlenmesinde kullanılmaktadır^{9,10}.

Buna ek olarak rivaroksaban Avrupa birliğinde kardiyak belirteçlerinde yükselme olan akut koroner sendromlu yetişkin hastalarda aterotrombotik olayları önlemede aspirin ile birlikte ve klopidoğrel veya ticlopidin ile birlikte veya tek başına kullanım onayı almıştır¹⁰.

Bu çalışmada, OKH karşılaştırmasında I/R grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hemodinamik parametrelerden OAKB'nın değerlendirilmesinde iskemi anı ve iskemi dönemlerinde I/R grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi. (Tablo 3)

Reperfüzyonun 30, 60 ve 120. dakikalarında I/R grubunda sham grubuna göre OAKB'da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanırken; rivaroksaban verilen grupta reperfüzyonun 30. dakikasında sham grubuna göre anlamlı bir düşme saptanmış ancak 60. ve 120 dakikalarda sham grubuna göre OAKB'da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme görülmemiştir.(Tablo 3)

Rivaroksaban verilen grupta nekroz alanı, nekroz alanı/risk alanı, nekroz alanı/total kalp alanı oranları; OAKB'nı ve OKH'nı düşürmeden I/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,05$). Ayrıca I/R grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında risk alanı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Risk alanının her iki grupta da benzer bulunması, koroner arterlerin perfüze ettiği alanların anatomik dağılıma uygun olarak bağlandığını gösterdiği için deney modelinin her iki grupta da benzer olduğunu göstermektedir.

Doku nekrozu sonrasında plazma K^+ ve CK değerlerinde yükselme beklenmektedir. Hücreler hasarlandıkça, hücre içindeki yüksek miktarlardaki K^+ ekstraselüler bölmeye serbestlenir. Bu durum şiddetli kas hasarında ya da eritrosit lizisinde olduğu gibi yüksek oranlarda doku haraplandığında anlamlı hiperkalemiye yol açabilir¹⁵. K^+ ve CK değerlerinde I/R grubunda sham grubuna göre anlamlı bir artış saptanması doku nekrozu olduğunun göstergesidir. Rivaroksaban grubunda K^+ ve CK değerlerinde sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olmaması, rivaroksabanın doku hasarını azalttığını göstermektedir.

Hipoksinin ilk etkisi hücrenin aerobik solunumu yani mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyonu üzerinedir. Oksijen basıncının azalması sonucu hücre içi ATP üretim belirgin olarak azalır. ATP azalmasının hücre içi birçok sistem üzerine etkisi olur¹⁸. Bunun sonucu olarakta doku hasarı ve asidoz ortaya çıkmaktadır. İskemi sonrası

gelişen asidoz sonrasında Ca^{++} 'un plazma proteinlerine bağlanması azalmakta ve sonuçta plazma serbest Ca^{++} düzeyi yükselmektedir. Ca^{++} parametresinde I/R grubunda sham grubuna kıyasla görülen artış I/R deneklerinde bu parametrelerin yükselmesinde asidozunda etkili olmuş. Rivaroksaban verilen grupta Ca^{++} değerinin I/R grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptanması iskemi sonrası gelişen asidozun rivaroksaban verilen grupta I/R grubuna göre daha az olduğunu göstermektedir.

Plazmada HCO_3^- konsantrasyonu artınca Cl^- kayması diye tanımlanan olayla Cl^- miktarında azalma görülür (15). Cl^- oranı rivaroksaban verilen grupta I/R grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmış olup bunun nedeni rivaroksaban verilen grupta plazma HCO_3^- düzeyini artırması olabilir. Oluşan alkaloz durumunda plazmadaki serbest Ca^{++} albümine bağlanması artar ve plazma Ca^{++} seviyesi düşmeye başlar. Rivaroksaban verilen grupta plazma Ca^{++} değerinin I/R grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanması plazmada oluşan alkalozun sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Mg^{++} değeri açısından hem rivaroksaban verilen grupta hem de kontrol grubunda sham grubuna oranla anlamlı bir artış görülmüştür. Koroner iskemi sonrasında renal perfüzyon bozulmasına bağlı olarak GFR azalması olmuş olabilir ve bunun sonucunda plazma Mg^{++} değeri her iki grupta artmış olabilir.

INR değerinde ise rivaroksaban verilen grupta sham grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Ancak I/R grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında INR değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Rivaroksaban verilen grupta aPTT değeri hem I/R grubuna hem de sham grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bulunan bu sonuç ile korole olarak Perzborn ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları çalışma sonucuna göre Rivaroksaban doz bağımlı olarak plazma koagülasyon testlerinden aPTT'yi ve özellikle de PT'yi uzatmaktadır. Ancak PT ve aPTT rivaroksabanın farmakodinamik etkilerini ölçmek için uygun testler değildir.

Her ne kadar çalışmamızda plazma P^h değeri ölçülmemiş olsada Rivaroksaban verilen grupta plazma Ca^{++} ve Cl^- değerlerinin I/R grubuna kıyasla düşük saptanması Rivaroksaban verilen grupta asidozun I/R grubuna göre daha az olduğunu göstermektedir. Bunun sonucu olarakta doku nekrozunun göstergeleri olan plazma K^+ ve CK değerlerinde yükselme olmamıştır. Plazma Ca^{++} değerinde ise asidozun

azalmasına bağlı olarak I/R grubuna kıyasla düşme görölmüşür. Rivaroksaban verilen grupta asidozun daha az olmasının sebebi renal kaynaklı olabilir.

Böbrekler H^+ atılımının düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Böbrekler asidik veya bazik idrar atılmasını sağlayarak asit-baz dengesini kontrol ederler (15). Rivaroksabanın eliminasyonunda alınan ilacın %36'sı renal yolla değişmeden atılmaktadır (74). Rivaroksaban atılırken renal düzeyde H^+ ve HCO_3^- dengesi üzerine etkisi olabilir. Bu nedenle rivaksabanın renal tübüler etkisinin incelenmesi I/R hasarını azaltıcı etkisinin aydınlığa kavuşturulmasında önemlidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Reperfüzyonun 30,60 ve 120. Dakikalarında I/Rnda sham grubuna göre OAKB'da istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptanırken; Rivaroksaban verilen grupta reperfüzyonun 30. Dakikasında sham grubuna göre anlamlı bir düşme saptanmış. Rivaroksaban verilen grupta nekroz alanı I/R'na göre istatistiksel olarak anlamlı olarak azalmıştır. OKH karşılaştırmasında I/R ile rivaroksaban verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmamıştır

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde ise; Cl^- oranı rivaroksaban verilen grupta I/Rna oranla düşük saptanmıştır. CK ve K^+ değerlerinde I/R grubunda doku hasarıyla korele olarak sham grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde bir artış saptanırken; bu iki parametre açısından sham grubu ile rivaroksaban verilen grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ca^{++} değeri kontrol gurubunda sham grubuna göre artmış olarak saptanırken; rivaroksaban verilen grupta ise kontrol gurubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Mg^{++} değeri açısından hem rivaroksaban verilen grupta hem de kontrol gurubunda sham grubuna oranla anlamlı bir artış görülmüştür.

K^+ ve CK değerlerinde I/Rnda sham grubuna göre anlamlı bir artış varken rivaroksaban grubunda sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artışın olmaması, rivaroksabanın doku hasarını azalttığını göstermektedir. K^+ ve Ca^{++} parametrelerinde I/R grubunda sham grubuna kıyasla görülen artış I/R deneklerinde bu parametrelerin yükselmesinde asidozunda etkili olabileceğini düşündürmektedir. Organizmada görülen asidoz durumunda hem K^+ hem de Ca^{++} değerinde yükselme

olduğu iyi bilinmektedir. Plazmada HCO_3^- konsantrasyonu artınca Cl^- kayması diye tanımlanan olayla Cl^- miktarında azalma görülür. Rivaroksaban uygulanan grupta Cl^- değeri sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup bunun nedeni rivaroksaban verilen grupta plazma HCO_3^- düzeyini artırması olabilir. Oluşan alkaloz durumunda plazmadaki serbest Ca^{++} albümine bağlanması artar ve plazma Ca^{++} seviyesi düşmeye başlar. Rivaroksaban verilen grupta plazma Ca^{++} değerinin I/R'na oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptanması plazmada oluşan alkalozun sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Sonuç olarak Rivaroksaban kullanan hastalarda koagülasyon testlerinde bozulma olduğu ve bu hasta grubunda kanama yönünden dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır. Yapmış olduğumuz çalışma; Rivaroksaban kullanan hastalarda herhangi bir koroner arter hastalığı gelişmesi durumunda Rivaroksabanın kardiyak hasarlara karşı koruyucu olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber Rivaroksabanın etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için klinik ortamlarda daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

MYOKARDİAL İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE RİVAROKSABANIN ETKİLERİ

7. ÖZET

Amaç: İskemik dokunun kanlandırılmasından sonra ortaya çıkan reperfüzyon hasarının tedavisine yönelik bilimsel çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Son dönemde kullanıma giren oral faktör 10a inhibitörü olan rivaroksabanın iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkisi yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Giderek kullanım alanı genişleyen bu ilacın iskemi reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerinin bilinmesi ilacın klinik kullanımına ışık tutacaktır.

Metot: Deneylerde Wistar-albino cinsi, 250-350 g ağırlığında erkek sıçanlar kullanıldı. Denekler Sham grubu (n=10), I/R grubu (n=15) ve Rivaroksaban uygulanan grup (n=15) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Nekroz oluşturmak için sol koroner arterin inen dalına 30 dk iskemi-iki saat reperfüzyon uygulandı. EKG değişiklikleri, kan basıncı ve kalp hızı deneyboyunca kaydedildi. Nekrotik doku, Trifenil Tetrazolyum Klorid (TTC) boyası ile tayin edildi. Nekroz ve risk sahasının hacmi Image Tool 2,0 program aracılığı ile hesaplandı.

Bulgular: Rivaroksaban verilen grupta OKH ve OAKB’da belirgin bir değişiklik olmadan nekroz alanı azalmış olarak bulunmuştur. Ayrıca rivaroksaban uygulanan grupta doku nekrozunun göstergeleri olan K ve CK değerleri I/R na göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlar, rivaroksabanın myokardial iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir rol oynadığını desteklemektedir. Rivaroksabanın myokardial doku hasarını iskemi

sonrasında plazmda oluşan asidozu düzelterek yapmış olabilir. Asidozun düzelmesi renal tubuler düzeyde H⁺ atılımı üzerine rivaroksabanın etkilerine baēlı olabilir. Bu nedenle rivaroksabanın renal etkilerinin daha derinlemesine araştırılması ilacın I/R hasarı üzerine dzeltici etkilerinin aıklanmasına ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: Rivaroksaban, iskemi-reperfüzyon, nekroz

THE EFFECTS OF RIVAROXABAN ON MYOCARDIAL ISCHEMIA- REPERFUSION INJURY

8. ABSTRACT

Objective: The scientific studies for the treatment of reperfusion injury after perfusion of ischemic tissue have been increasing day by day. We haven't seen any study for the effects of oral factor inhibitor 10a rivaroxaban, recently came into use, on ischemia-reperfusion injury. That is known the effects of this medicine on ischemia reperfusion injury, with ever-expanding field of use, is to throw light on the clinical practices.

Method: In the experiments, Wistar-albino-breed male rats weighing 250-350 g have been used. The subjects have been divided into three groups as: the Sham group (n=10), I / R group (n=15) and Rivaroxaban treated group (n = 15). In order to create necrosis, we have performed 30-mins ischemia and two hours-reperfusion to descending branch of the left coronary artery. The ECG changes, blood pressure and heart rate have been recorded throughout the experiment. The necrotic tissue has been determined by triphenyltetrazolium chloride (TTC) dye. By using the Image Tool 2.0 program, we have calculated the necrosis and volume of the risk of field.

Diagnosis: We have found that the area of necrosis is to decrease among the group treated with rivaroxaban. Without significant changes at AHR and AABP. Also, relatively I / R value, the CK and K values being indicators of tissue necrosis are found to be statistically significantly lower among the group treated with rivaroxaban.

Results: We have the idea that these results support rivaroxaban having an important role of myocardial ischemia-reperfusion injury. Rivaroxaban might domyocardial tissue damage by correcting acidosis occurring in post-ischemia plasma. The improvement of acidosis, in level of renal tubular, might be due to the effects of rivaroxaban on H^+ excretion.

Therefore, more in-depth researches of the renal effects of rivaroxaban might throw light on the explanation of its improving effects on I / R injury.

Key words: Rivaroxaban, ischemia-reperfusion, necrosis.

9. KAYNAKLAR

- 1-Comparison of the protective effects of ferulic acid and its drug-containing plasma on primary cultured neonatal rat cardiomyocytes with hypoxia/reoxygenation injury. *armacogn Mag.* 2013 Jul;9(35):202-9. doi: 10.4103/0973-1296.113264
- 2-Birincioğlu M. İskemi-reperfüzyon aritmilerine ACE inhibitörleri, Glutation ve indometazinin etkileri. *Uzmanlık Tezi.* 1996.
- 3-Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı. Edirne: Ekim 2004; cilt 1,197.
- 4-A.L. Moens, M.J. Claeys, J.P. Timmermans, C.J. Vrints. Myocardial ischemia / reperfusion - injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International Journal of Cardiology* 2005;100: 179– 190.
- 5- Fareed J, Iqbal O, Cunanan J, Demir M, et al. Chaining trends in anti-coagulant therapies. Areheparins and oral anti-coagulants challenged? *IntAngiol.* 2008;27(3):176-92
- 6-Farede J, Hoppensteadt DA, Fareed D, Demir M et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost.* 2008;34(1):58-73.
- 7-Wolfgang Mueck • Jan Stampfuss • Dagmar Kubitza • Michael Becka, Clinical Pharmacokinetic and pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban *Clin Pharmacokinet* DOI 10.1007/s40262-013-0100-7

- 8-Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e44S–88S.
- 9-Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto_ (rivaroxaban) Prescribin Information; 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022406s004lbl.pdf
Accessed 23 Jul 2013
- 10-Bayer Pharma AG. Xarelto_ (rivaroxaban) Summary of Product Characteristics; 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (Accessed 23 Jul 2013)
- 11-Moore K., Persaud T.V.N.,Çeviri Editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H. İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri,Ankara, 2002.
- 12-.Langman’s Medical Embriology, Türkçe çeviri, Çeviri editörü: Başaklar C., Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2005
- 13-Gray,H.: Anatomy of Human Body.29th edition Lea and Febiger,Philadelphia,1973
- 14-Tortora, G.J: Principle of Human Anatomy. Fourth edition. Harper and Row Publisher, Newyork,1986.
- 15-Guyton AC, Hall JE. Heart and Circulation system. In: Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia WB Saunders 2006
- 16- Perk J, Rosengren A, Dallongeville J, Prevention of Cardiovascular Disease: Risk Faktor Detection and Modification. In: Camm AJ,Lüsher TF,Serruys PW editörs.ESC Textbook 2007;243-267
- 17-Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991, 83:356-62.
- 18-Kumar Cotran Robbins Basic Pathology 2000,283
- 19-Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst’s The Heart. Fuster V, Alexander RW, O’Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001: 1065-93.

- 20-Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001, 29:358-62.
- 21-Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003, 168:99-106.
- 22-.Kalp ve damar cerrahisi Ekim2004 cilt II 1337-1339
- 23-Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997, 272:20963-6.
- 24-Cecil Essentials of Medicine five edition 2002 82-83
- 25-Ege T. Kalp ve damar hastalıklarında iskemi-reperfüzyon hasarı. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. I.Baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004. s.197-215.
- 26-Albert J. Chong, Timothy H. Pohlman, Craig R. Hampton, Akira Shimamoto, Nigel Mackman and Edward D. Verrier Tissue factor and thrombin mediate myocardial ischemia-reperfusion injury *Ann Thorac Surg* 75:649-655, 2003
- 27- Hearse DJ, Humphrey SM, Chain EB. Abrupt reoxygenation of anoxic potassium-arrested perfused rat heart: A study of myocardial enzyme release. *J Mol Cell Cardiol* 5(4): 395-407 1973
- 28-Siemionow M, Arslan E. Ischemia/reperfusion injury: a review in relation to free tissue transfers. *Microsurgery*. 2004;24:468-75.
- 29- Cell Injury, Cell Death and Adaptations. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N (eds) Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8th Edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2007: 1-29
- 30-.Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull*. 2005; 139: 73-74.
- 31-Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. The molecular events underlying ischemia/reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2002;34: 2518-9.
- 32-G. W. Goodwin, C. S. Taylor, and H. Taegtmeier, Regulation of energy metabolism of the heart during acute increase in heart work, *J Biol Chem* 273: 29530-29539, 1998
- 33-Kusuoka H, Marban E: Cellular mechanisms of myocardial stunning (review). *Annu Rev Physiol*: 54:243, 1992

- 34-Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. *Free Radic Res Commun* 7: 255-64 1989
- 35-Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 32 Suppl: 33-42 1992
- 36- Piper HM, Meuter K and Schäfer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury *Ann Thorac Surg*;75:644-648 2003
- 37-Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci*;899:136-47. 2000
- 38-Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach* Lippincott Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland 1996
- 39-Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*; 215(1-2): 145-152 2000
- 40- Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The Am J Orth Surg*;161: 488-503. 1991
- 41-Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. *Clin Biochem*; 26: 359-370. 1993
- 42-Damjanov I, Linder J. Cell injury and cellular adaptations. *Anderson's Pathology. Tenth Edition. Volum 1: 357-365. 1996*) (Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol*; 255: H1269-H1275 1988
- 43-Dreyer WJ, Michael LH, West MS, Smith CW, Rothlein R, Rossen RD, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. Insights into time course, distribution, and mechanism of localization during early reperfusion. *Circulation*; 84(1): 400-411 1991
- 44-Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation*; 91(6): 1872-1885 1995

- 45-Thrane AS, Skehan JD, Thrane PS. A novel interpretation of immuneredundancy and duality in reperfusion injury with important implications for intervention in ischaemic disease. *Med Hypotheses*; 68: 1363-1370. 2007
- 46-Ibrahim SI, Chan RK, Hechtman HB. Ischemia-reperfusion injury. 761-7. Shepro D. *Microvascular Research*, Elsevier New York 2006.
- 47-Neves LA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RA. Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res*; 30: 801-809. 1997
- 48-García-Villalón AL, Amezcua YM, Monge L, Fernández N, Salcedo A, Diéguez G. Endothelin-1 potentiation of coronary artery contraction after ischemia-reperfusion. *Vascul Pharmacol*; 48:109-114 2008
- 49-Phillips L, Toledo AH, Lopez-Neblina F, Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury. *J Invest Surg*; 22: 46-55. 2009
- 50-.Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ Mitochondria: a target for myocardial protection. *Pharmacol Ther* 89: 29-46. 2001
- 51-Guyton AC, Hall JE. Hemostasis and Coagulation. In: *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia WB Saunders 2006:457-467
- 52.<http://www.trombozdanismani.com/scripts/pages/tr/image.php?category=haemostasis&image=fibrinolysis-clot-formation>
- 53-Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A Temel Pediatri. S. Anak editör. Hemorajik ve Trombotik Hastalıklar: Hemostaz. Güneş Tıp Kitabevleri. 2010; 1000-1005.
- 54- Rizza C, Lowe G. Haemophilia & Other Inherited bleeding Disorder. In: Bruce Bennett editor. *Normal Haemostasis*. W. B. Saunders Company. 1997; 1-30.
- 55- Brass LF: Thrombin and platelet activation. *Chest* 124(3 suppl):18s, 2003
- 56-Roberts HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS,

Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1409- 35

57-Çavuşoğlu H., Cecil Essentials of Medicine. 5.ed Normal Hemostaz 2002, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. İstanbul. 449.

58-Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. J Thromb Haemost.2005;3:1843–53

59-Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. J Thromb Haemost. 2005;3:514–21

60-Depasse F, Busson J, Mnich J, et al. Effect of BAY 59-7939—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—on clot-bound Factor Xa activity in vitro [abstract no. P1104]. J Thromb Haemost. 2005;3 Suppl 1

61-Samama MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. Thromb Res. 2011;127:497–504

62-Gerotziafas GT, Elalamy I, Depasse F, et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct Factor Xa inhibitor rivaroxaban. J Thromb Haemost. 2007;5:886–8

63-Varin R, Mirshahi S, Mirshahi P, et al. Effect of rivaroxaban, an oral direct Factor Xa inhibitor, on whole blood clot permeation and thrombolysis: critical role of red blood cells [abstract no.1064]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114

64-Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:412–21.

65-Biemonst BJ, Perzborn E, Friederich PW, et al. Prevention and treatment of experimental thrombosis in rabbits with rivaroxaban (BAY 59-7939)—an oral, direct Factor Xa inhibitor. Thromb Haemost. 2007;97:471–7

66-Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005;3:514–21.

67-Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573–9.

68-Levi M, Moore T, Castillejos C, et al. Effects of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates on the pharmacodynamics of rivaroxaban. *J Thromb Haemost.* 2013;11:167: Abstract OC 36.5

69-Rohde G. Determination of rivaroxaban—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;872:43–50.

70-Kubitza D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:412–21.

71-Rohde G. Determination of rivaroxaban—a novel, oral, direct Factor Xa inhibitor—in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008;872:43–50.

72-Stampfuss J, Kubitza D, Becka M, et al. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:549–61

73-Weinz C, Buete Horn U, Daehler HP, et al. Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats and dogs. *Xenobiotica.* 2005;35:891–910.

74-Weinz C, Schwarz T, Kubitza D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor, in rats, dogs and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1056–64.

75-Gnoth MJ, Buetehorn U, Muenster U, et al. In vitro and in vivo P-glycoprotein transport characteristics of rivaroxaban. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;338:372–80.

76-Mueck W, Kubitza D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:455–66

77-Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee. FDA Advisory Committee Briefing

Document;2009.<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM181524.pdf>
Accessed 23 Jul 2013

78-Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. Dose-escalation study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in healthy elderly subjects. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:2757–65.

79-Kubitza D, Becka M, Roth A, et al. The influence of age and gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban— an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Clin Pharmacol*. 2013;53:249–55.

80-Kubitza D, Becka M, Zuehlendorf M, et al. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:218–26.

81-Jiang J, Hu Y, Zhang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of single doses of rivaroxaban—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in elderly Chinese subjects. *Thromb Haemost*. 2010;103:234–41.

82-Mueck W, Borris LC, Dahl OE, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 2008;100:453–61

83-Mueck W, Lensing AW, Agnelli G, et al. Rivaroxaban: population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deepvein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:675–86.

84-Suski M, Olszanecki R, Stachowicz A, Madej J, Bujak-Giżycka B, Okoń K, Korbut R. *Biochim Biophys Acta.* The influence of angiotensin-(1-7) Mas receptor agonist (AVE 0991) on mitochondrial proteome in kidneys of apoE knockout mice. 2013 Aug 27;1834(12):2463-2469. doi: 10.1016/j.bbapap.2013.08.008.

85- Chockalignam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, et al. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol.* 2000;16:231-235