

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
KALP MERKEZİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

STATİNLERİN KORONER BYPASS CERRAHİSİ SONRASI
POSTOPERATİF SONUÇLARA ETKİSİ VE
PLEİOTROPİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

DR. ÇAĞDAŞ BARAN
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR. ÜMİT ÖZYURDA

ANKARA
Ağustos, 2010

TUTANAK

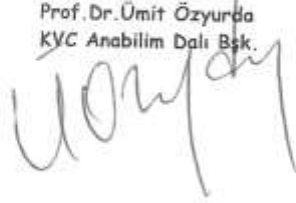
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalımız Araştırma Görevlilerinden Dr.Çağdaş Baran'ın "Statinlerin koroner bypass cerrahisi sonrası postoperatif sonuçlara etkisi ve pleiotropik etkilerinin araştırılması" başlıklı tezi jüri üyelerin tarafından incelenerek , 16/08/2010 Pazartesi günü Öğretim Üyelerinin hazır bulunduğu toplantıda , adayın sözlü savunması alınmış ve tezin yeterli olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Durumu bildirir tutanak tarafımızdan tanzim ve imza edilmiştir.

Prof.Dr.Ümit Özyurda
KVC Anabilim Dalı Bşk.

Doç.Dr.A.Rüçhan Akar
KVC Anabilim Dalı Öğ.Üyesi

Doç.Dr.Mustafa Şırlak
KVC Anabilim Dalı Öğ.Üyesi



KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Ankara 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/Ankara
TELEFON	0312 310 30 10/227
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner bypass cerrahisi sonrası statinlerin postoperatif sonuçlara etkisi ve pleiotropik etkilerinin araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	EUDRACT NUMARASI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ümit Özyurda			
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATORUN UNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATORUN UZMANLIK ALANI				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ				
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Ankara 2 nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ				
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐		
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☒			
BE/ÖY		☐			
DİĞER		☐	Diğer ise belirtiniz:		
İLAC DİŞİ ARAŞTIRMA		☐	Belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.10.2009	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.10.2009	01	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTUGÜNLÜKLERİ	☐	
	PLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER	☐		

Etik Kurul Değerlendirme Formu
28 Nisan 2009 Versiyon No:1

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04-39	Tarih: 16 Kasım 2009
	Prof.Dr.Ümit Özyurda'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, klinik çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
CALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof.Dr.İsmail Hakkı Ayhan	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>İsmail Hakkı Ayhan</i>
Prof.Dr.Ahmet Demirkazık	Tıbbi Onkoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ahmet Demirkazık</i>
Prof.Dr.Ajlan Tükün	Tıbbi Genetik	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ajlan Tükün</i>
Prof.Dr.Nuhan Puralı	Biyofizik	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Nuhan Puralı</i>
Prof.Dr.H.Serdar Öztürk	Biyokimya	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H.Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Bülent Gümüşel	Eczacı-Öğr.Üyesi	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Bülent Gümüşel</i>
Doç.Dr.H.Serap Sivas	Çocuk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H.Serap Sivas</i>
Doç.Dr.Banu Çakır	Halk Sağlığı	Hacettepe Üni. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Yurtdışında
Doç.Dr.Muharrem Özen	Avukat-Öğr.Üyesi	Ankara Üniv. Hukuk Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Muharrem Özen</i>
Öğr.Gör.Dr.Volkan Kavas	Deontoloji	Ankara Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Volkan Kavas</i>
Gülsüm Aslan	Sağlık Mes. Dışı- Emekli	-----	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Rahatsız

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

Kabul ve Onay.....	ii
Etik Kurul Kararı.....	iii
İçindekiler.....	v
Önsöz.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
Şekiller Dizini.....	x
Kısaltmalar.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Ateroskleroz	4
2.1.1. Plak Oluşumunda Temel Mekanizmalar.....	7
2.1.1.1. Köpük Hücre Oluşumu.....	7
2.1.1.2. Lipid Çekirdek Oluşumu.....	11
2.1.1.3. Düz Kas Çoğalması ve Başlık Oluşumu.....	11
2.1.2. Plak Oluşumunda İmmun Mekanizmalar.....	12
2.1.3. Plaklar ve Endotel.....	13
2.2. Dislipidemi.....	14
2.3 Statinler.....	17
2.4 Pleiotropik Etkiler.....	21
2.4.1. Endotel Fonksiyonu Üzerine Olan Etkiler.....	22
2.4.2. Endoteliyal Progenitör Hücreler.....	24
2.4.3. Statinlerin Vasküler İnflamasyon Üzerine Etkisi.....	29
2.4.4. Statinlerin Trombosit Fonksiyonları ve Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi.....	30
2.4.5. Statinlerin Düz Kas Proliferasyonu Üzerine Etkisi.....	32
2.5. Kardiyopulmoner Baypas.....	32
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	35
3.1. Hasta Seçimi.....	35
3.2. Plan.....	37

3.3. Cerrahi Prosedür.....	38
3.4. Parametrelerin Çalışılma Yöntemleri.....	39
3.5. İstatistiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Demografik Veriler.....	42
4.2. Perioperatif Laboratuar Verileri.....	43
4.3. Operatif veriler.....	46
4.4. Postoperatif Veriler.....	47
4.5. EPH miktarları.....	48
4.6. Hastaların 30. gün takip sonuçları.....	52
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	59
7. ÖZET.....	61
8. SUMMARY.....	62
9. REFERANSLAR.....	63

ÖNSÖZ

Yeni zaferlere doğru yol almak için bir sona daha yaklaştım. Kalp cerrahisinin emek ve özverisi sayesinde bugünlerin mutluluğunu yaşıyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği olan tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ümit Özyurda'ya, klinik bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım; Prof. Dr. Tümer Çorapçıoğlu, Prof. Dr. Kemalettin Uçanok, Prof. Dr. Adnan Uysalel, Prof. Dr. Bülent Kaya, Prof. Dr. Neyyir Tuncay Eren, Prof. Dr. Atilla Aral, Prof. Dr. Refik Taşöz, Prof. Dr. Sadık Eryılmaz, Doç. Dr. Levent Yazıcıoğlu, Doç. Dr. Mustafa Şırlak, Doç. Dr. Zeynep Eyileten'e teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın her aşamasında bilgi, deneyim ve azmi ile yol gösterici olan, zorlu süreçlerde benden yardımını esirgemeyen takım kaptanı Doç. Dr. Rüçhan Akar'a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimini bizlere kolaylaştıran değerli ağabeylerim Op. Dr. Serkan Durdu ve Op. Dr. Bahadır İnan'a teşekkür ederim.

Birlikte yola çıktığım ve şanslı hissettiğim değerli arkadaşlarım Dr. Mehmet Çakıcı, Dr. Evren Özçınar, Dr. Amjad Khalil'e, ismini sayamadığım diğer asistan arkadaşlarım ve kalp cerrahisi ailesine teşekkür ederim.

Tez çalışmamda çok-disiplinli anlayışı benimsemiş değerli hocam Prof. Dr. Önder Arslan'a, Uzm. Dr. Klara Dalva'ya ve hemotoloji laboratuvarında yardımını esirgemeyen Şenay İpek'e teşekkür ederim.

Destegini ve anlayışını benden esirgemeyen Gülfem Alp'e teşekkür ederim.

Yanımda olamayan ama hep sonsuz maneviyatını hissettiğim annem ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. Çağdaş Baran

05.08.2010

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yirmi ve Üzeri Yaşlardaki Erişkinlerde Total Kolesterol, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol Düzeylerinin Sınıflandırılması.

Tablo 2. Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'e göre 10-Yıllık Koroner Arter Hastalığı Riski Açısından Sınıflandırma.

Tablo 3. Hiperlipidemi Tedavisi için Güncellenmiş Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III Önerileri.

Tablo 4. Kardiyovasküler Hastalıkları Önlemede Statinlerin Pleiotropik Etkileri.

Tablo 5. Demografik Verilerin Karşılaştırılması.

Tablo 6.1. Lipit Profili ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Tablo 6.2. Kalp, Böbrek, Kanama Profili Testleri ve hsCRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Tablo 7. Operatif Verilerin Karşılaştırılması.

Tablo 8. Postoperatif Süreçte Komplikasyonların Plasebo ve Statin Grupları Arasında Karşılaştırılması.

Tablo 9. EPH Miktarlarının Karşılaştırılması.

Tablo 10. Atrial Fibrilasyonlu ve Sinüs Ritmini Koruyan Hastalarda EPH Miktarlarının Değerlendirilmesi.

Tablo 11. Toplam EPH Miktarlarının Euroscore Risk Gruplarıyla Karşılaştırılması.

Tablo 12. Cinsiyete göre EPH Miktarlarının Karşılaştırılması.

Tablo 13. Preoperatif Risk Faktörü Olarak Hipertansiyon olan Olgularda EPH Miktarlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

Tablo 14. Preoperatif Risk Faktörü Olarak Diabetes Mellitus Saptanan Olgularda EPH Miktarlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

Tablo 15. Hastaların 30-Günlük Takibi Sonrasında Gruplara Göre EF ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Damar İçerisinde Ateroskleroz Gelişimi.

Şekil 2. Geniş Arterlerin Morfolojik Yapısı.

Şekil 3. Aterosklerozdaki Temel Mekanizmalar.

Şekil 4. Aterosklerotik Lezyon Oluşumunun Başlangıcı.

Şekil 5. İnflamasyon.

Şekil 6. Köpük Hücre Oluşumu.

Şekil 7. Fibröz Plak Oluşumu.

Şekil 8. Kompleks Lezyonlar ve Tromboz.

Şekil 9. Statin Grubu İlaçlardan Atorvastatinin Üç Boyutlu, Kimyasal Yapısı.

Şekil 10. Kolesterol Biyoentez Yolağı.

Şekil 11. Vasküler Duvar Hücrelerinde Statinlerin Etkileri.

Şekil 12. Floresan Mikroskopi ile Koloni Şekli Oluşturmuş EPH'lerin Görüntülenmesi.

Şekil 13. Kemik İliğinden EPH Mobilizasyonu.

Şekil 14. EPH Mobilizasyonunu Etkileyen Faktörler.

Şekil 15. Randomizasyon Şematiği.

Şekil 16. Çalışma Planı.

Şekil 17. Sitometrik Analiz; CD 45- ve VEGFR-2 (+) Hücrelerin İşaretlenmesi, CD 133+, CD 34+ Hücrelerin Kapılanması.

KISALTMALAR

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı

EPH: Endoteliyal Progenitör (Öncül) Hücre

FMD: Akım Aracılı Dilatasyon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

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

hsCRP: Yüksek Duyarlılık (High Sensitive) C-Reaktif Protein

IMA: İnternal Mammarian (torasik) Arter

KABG: Koroner Arter Baypas Greftleme

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KPB: Kardiyopulmoner Baypas

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüsü

NO: Nitrik Oksit

PDGF: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü

VEGF: Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

VSMC: Vasküler Düz Kas Hücresi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp ve damar hastalıkları evrensel perspektifte en sık mortalite ve morbidite nedeni olan hastalık grubudur. Aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) olarak adlandırılan hasta alt grubunda; yaşam şeklinin modifikasyonu (diet, egzersiz vb.), medikal tedavi yöntemleri, anjiyografik girişim ve müdahaleler, koroner arter bypass greftleme (KABG) ve diğer sol ventrikül ilişkili operasyonlar ile orta derecede başarılı sonuçlar elde edilmiş olup mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlanarak, hastaların yaşam süreleri uzatılabilmektedir.

Aterosklerozun fizyopatolojisi ile ilgili çalışmalar bilim insanlarını uzun süredir meşgul etmekle birlikte aterom plakları üzerinde yapılmış çalışmalar sonucu değişik teoriler ortaya atılmıştır. Ross ve ark. yapmış oldukları çalışmada aterosklerozun; inflamatuvar bir süreç olduğunu, arteriyel endotelial hasarın ve bu hasar üzerine yapışan trombositlerden salgılanan mediyatörlerin (PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü) düz kas hücre proliferasyonuna yol açarak meydana geldiğini ileri sürmüşlerdir.^{1,2} Günümüzde genellikle bu görüş kabul görmektedir. Hiperlipidemi, koroner ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kolesterol düşürücü ajanlar içinde en etkili ve en güncel grup statinlerdir. Statin grubu ilaçlar kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim A'nın (HMG-CoA) Mevolanat'a dönüşümünü katalizleyen HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler.

Kalbin cerrahi müdahalelerle ilgili tarihi gelişmeleri yarım asırla sınırlı olması nedeniyle yeni araştırma ve gelişmelere halen gereksinim duyulmaktadır. İlk kez 1953 yılında *J. H. Gibbon* tarafından uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) tekniği günümüzde açık kalp cerrahisinde hala etkili bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Teknolojinin getirdiği avantajlarla birlikte sınırlı vakalarda off-pump tekniği de kullanılmaktadır. KPB'a girilen hastalarda birçok mekanizma ve yolağın aktivasyonu ile (kompleman aktivasyonları, iskemi-reperfüzyon hasarı, serbest radikal salınımı, kanın pompa sistemlerinde dolaşması, ısı değişiklikleri vs.) istenmeyen inflamatuvar bir yanıt gerçekleşmekte ve bu yanıtı engellenmeyi hedefleyen yeni farmakolojik ajanlar araştırılmaktadır.

İnflamatuvar bir belirteç olarak kullanılan C-Reaktif Protein (CRP)'nin, kardiyovasküler hastalıklardaki rolü oldukça önemli bulunmuş koroner ateroskleroz ve olay gelişiminin CRP düzeyleriyle bağlantılı olduğu vurgulanmıştır.^{3,4} Son dönemde, sonuçları açıklanan hs-CRP düzeyi 2 mg/L'nin üzerinde olan kalp hastalarında, 20mg rosuvastatinin plaseboyla randomize edildiği JUPITER çalışmasında, rosuvastatinin total mortalitede anlamlı risk azalması sağladığı gösterilmiştir.⁵ Yüksek doz statin kullanılan "ASTEROID" çalışmasında ise, intravasküler ultrasonografi ile yapılan değerlendirmelerde aterosklerotik plak yapısında anlamlı gerilemeler tespit edilmiştir.⁶ Statinler, lipid düzeylerini etkili biçimde düşürerek kardiyovasküler koruma sağlamalarının yanında bu etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkilerinin de varlığı dikkat çekicidir. *Statinlerin pleiotropik etkileri* kısaca; endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri, nitrik oksit sentezinin artması, aterosklerotik plak stabilizasyonu, oksidatif stresin azalması, inflamatuvar mediyatörlerde azalma, antitrombotik etkiler, vasküler inflamasyonun azalması, kardiyak disritmi gelişiminde azalma olarak özetlenebilir.

Koroner bypass cerrahisi gerçekleştirilen hastalarda yapılan bazı "statin" çalışmalarında kolesterol düzeylerinin düşüklüğü ile birlikte bu etkilerinden bağımsız (pleiotropik etkiler) olarak erken dönemde özellikle kalp-akciğer makinasına bağlanmanın da etkisiyle artmış olan proinflamatuvar-inflamatuvar (İnterlökin-1, İnterlökin-6, vasküler endotelyal büyüme faktörü, sedimentasyon, hs-CRP) mediyatörlerde azalma gözlenmiştir. Post-operatif süreçte atriyal fibrilasyon ve aritmi gelişme sıklığında azalma, miyokard infarktüsü (MI) riskinde ve hastane mortalite-morbiditesinde azalma, uzun sağ-kalım gibi farklı olumlu yanlarının olduğundan bahsedilmiş olup halen prospektif randomize planlı geniş çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.⁷

Yapılmış olan primer ve sekonder koruma çalışmalarında; statinlerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve komplikasyon gelişiminin engellenmesi lipid düşürücü etkilerinin dışındaki pleiotropik etkileriyle gerçekleştirdiği anlaşılmış olup, mekanizmaları araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır. Pleiotropik etkilerin hangi mekanizmalarla meydana geldiği konusunda yeterli bilgi olmamakla birlikte bazı çalışmalarda kemik

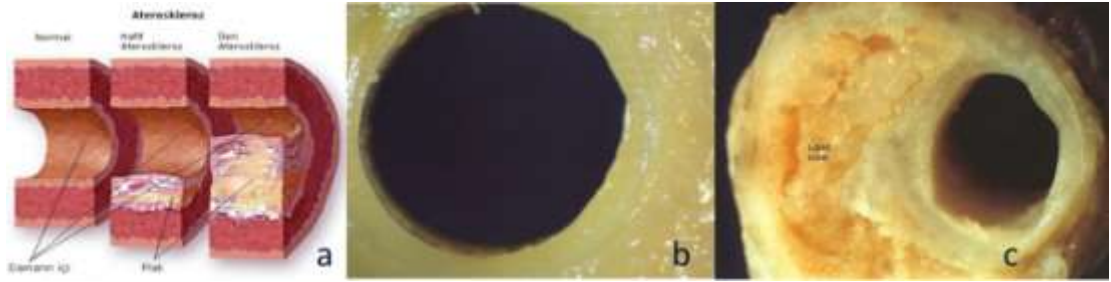
iliğinden köken alan endoteliyal progenitör hücreler (EPH) ya da vasküler öncül hücreler diye adlandırılan hücrelerden bahsedilmektedir. Bu hücrelerin statin kullanan ve KPB'a giren hastalarda kan dolaşımında artış gösterdiğine inanılmaktadır. Hasarlı vasküler bölgelerde endotel yapının iyileştirilmesi, iskemiye ikincil anjiyogenezisin tetiklenmesinde ve diğer olumlu değişimlerde bu hücrelerin etkisi olduğundan bahsedilmektedir. Kemik iliğinin sessiz bölgesinde oluşan EPH'ler çeşitli mediyatör ve proteinlerin (ör: NO, matriks metalloproteinaz-9, sKitL) etkisiyle kemik iliğinin vasküler bölgesine geçerek burada çoğalırlar ve dolaşıma katılmak üzere mobilize olurlar.⁸ EPH'lerin kemik iliğinden mobilizasyonunda kemik iliği stromal hücrelerinden ifade bulan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin de etkili olduğu düşünülmektedir.⁸ Dolaşımda bulunan EPH sayısının azlığı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilecek endotelyal tamir kapasitesinin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur.⁹ EPH'ler kardiyovasküler hastalıkların hücre aracılı tedavisinde ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin önleminde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. Statinlerin bu hücreler üzerine olan etkileri, aralarında ne gibi mekanizmalarla etkileşimler olduğu önemli bir araştırma konusudur.

Gerçekleştirdiğimiz bu prospektif klinik çalışmada, koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastalarda statin kullanımının cerrahi sonrası morbidite-mortalite üzerine olan etkilerini, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız pleiotropik etkilerinden biri olan EPH sayısı ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

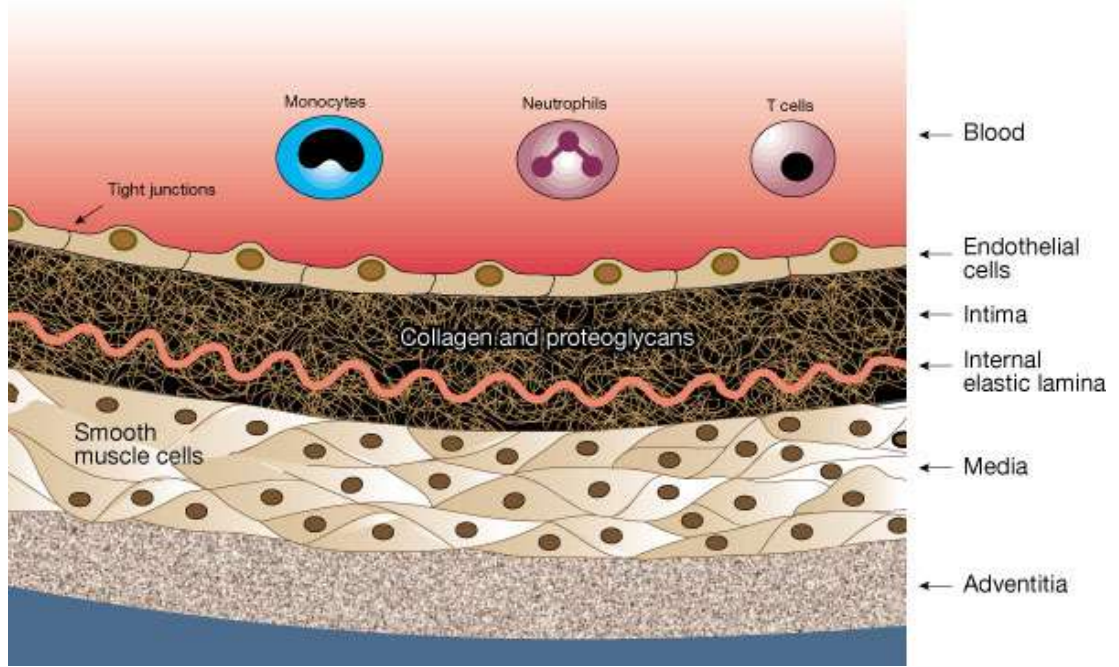
Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar-fibroproliferatif bir yanıttır.^{10,11} Ateroskleroz tanısının konulması için hem yumuşama (*athere* Yunanca bulamaç veya yulaf lapası anlamına gelmektedir) hem de sertleşmenin (*sklerosis* Yunanca sert anlamına gelmektedir) olması gerekir (Şekil 1). Arteriyoskleroz ise arter sertleşmesine yol açan tüm hastalıkları, nativ ateroskleroz, anjiyoplasti sonrası restenoz ve transplantasyona bağlı vasküler hastalığı içeren daha geniş bir terimdir. Bu tanımların hepsinde patolojik süreçler belli ölçüde benzerdir, ancak lipid birikimindeki karışım, düz kas çoğalması ve immun yanıt belirgin olarak farklıdır.¹²



Şekil 1. Damar içerisinde ateroskleroz gelişimi. a) aterosklerotik plak aşamaları; b) normal koroner arter, lümenine %10'luk formal izotonik ile 100mmHg basınç uygulanmış; c) stabil anjinaya neden olan ekzantrik koroner arter stenozu ve lipid çekirdeğin çevresinde stabil plak (b ve c şekilleri, *Atlas of Coronary Artery Disease*, M.J. Davies-1998 Lippincott-Raven Publishers'den alıntılanmıştır.)

Ateroskleroz ve arteriyoskleroz arasında bu ayırımın tanımlanması, özellikle arteriyel hastalıkların çalışıldığı hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda önemlidir. İnsanda tehlikeli olan düz kas ilintili sklerotik bileşen değil lipidle ilişkili ateromatöz bileşendir. Plakı kararsız hale getiren lipid ilişkili bileşen: plak yırtılması ve trombozun eklenmesi ile aterosklerozun insanlarda hayatı tehdit eden komplikasyonların büyük çoğunluğundan sorumludur.¹³

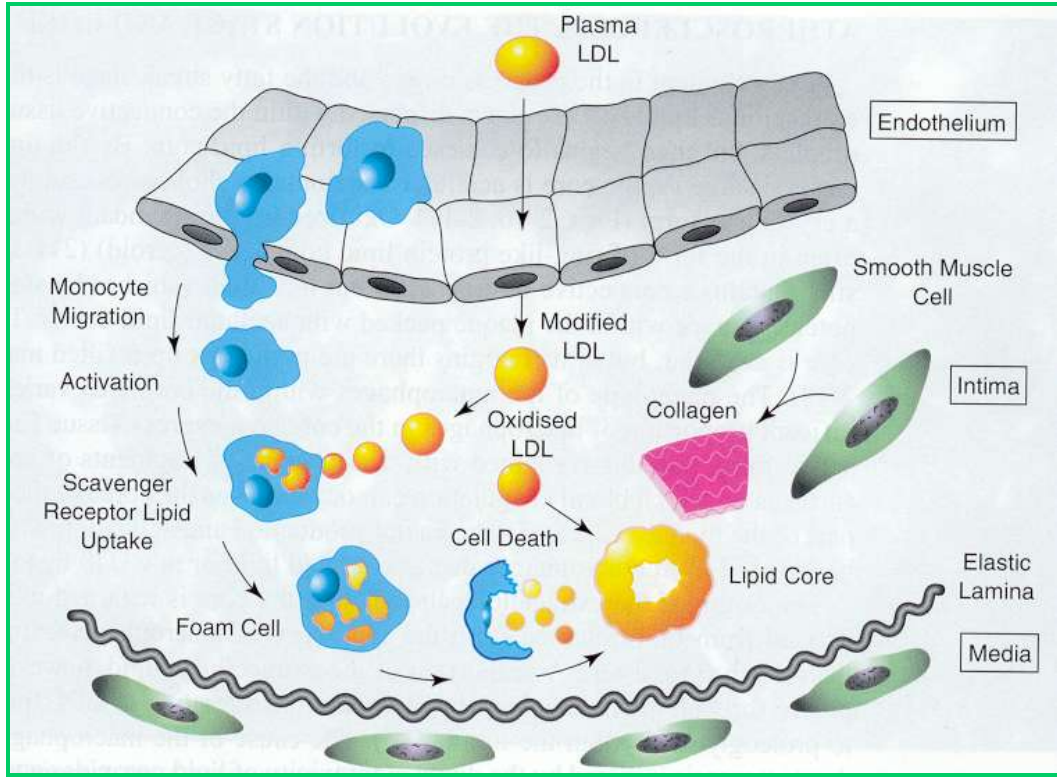
Morfolojik olarak arterler intima, mediya ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur ve şekil 2’de şematize edilerek özetlenmiştir.



Şekil 2. Geniş arterlerin morfolojik yapısı. Geniş arterler intima, mediya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. En içteki intima, tek katlı endotelial hücrelerle sınırlanmıştır ve hemen altında elastik liflerden oluşan internal elastik lamina bulunur. Gerçekte intima tabakası bu şekilde gösterildiğinden çok daha incedir; proteoglikan ve kollajenden oluşan ekstrasellüler konnektif doku matriksinden ibarettir. Ortadaki mediya tabakası düz kas hücrelerini (SMC) içerir. Dıştaki adventisyayı ise, fibroblast and düz kas hücrelerinin bulunduğu konnektif doku oluşturur. (Aldons J. Lusis; Nature 2000; 407, 233-241, doi:10.1038/35025203'den alıntılanmıştır.)

Ateroskleroz aort, iliofemoral, koroner, karotis (bifürkasyon) ve daha az oranda intrakranial arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin fokal intimal hastalığıdır. Altta yatan mediada ve adventisyada özellikle hastalığın ileri dönemlerinde ikincil değişiklikler oluşabilir. Bilinmeyen nedenlerle bazı arterler (internal mamarian arter gibi) ateroskleroza oldukça dirençlidir. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidir.

Plak oluşumundaki temel mekanizmalar şekil 3’de şematize edilerek özetlenmiştir.



Şekil 3. Aterosklerozdaki temel mekanizmalar. (Atlas of Coronary Artery Disease, M.J. Davies-1998 Lippincott-Raven Publishers'den alıntılanmıştır.)

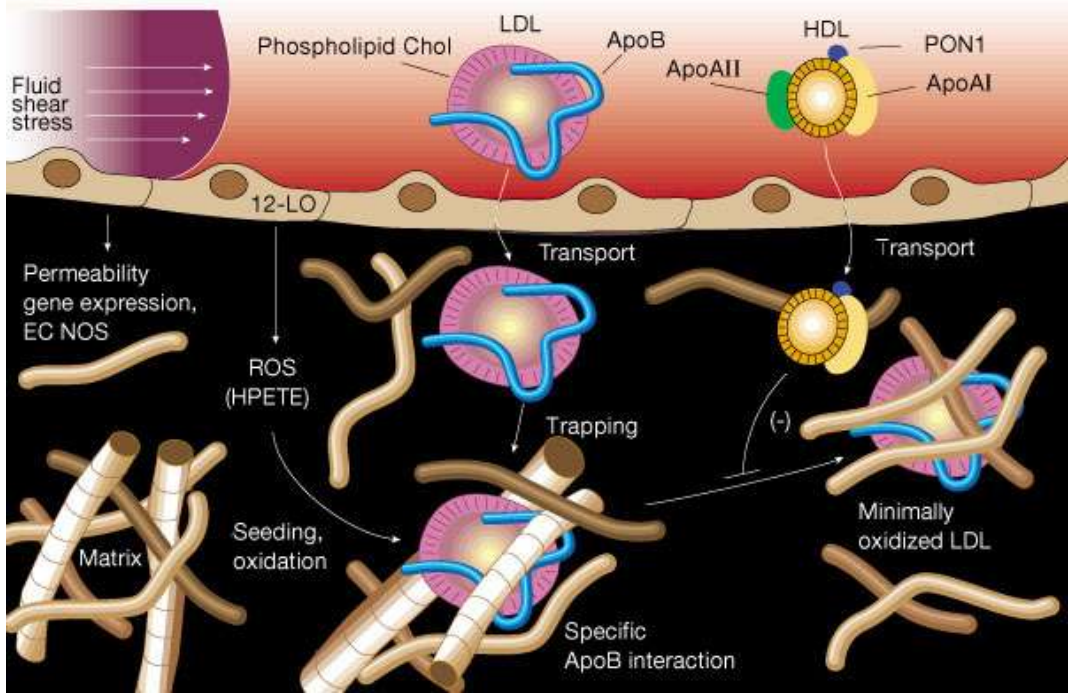
İnsanın koroner arter intimal yüzeyinde birkaç tip plak görülebilir. Bazıları sarı nokta veya çizgi (yağlı yarık çizgi), diğerleri yüzeyden kabaran oval tümsekler olup renkleri beyazla sarı arasında değişir. İnsan otopsilerinden edinilen gözlemler, non-kardiyak nedenlerden ölen farklı yaşlardaki kişilerden oluşan kohortlardaki plaklara dayanılarak, plakların gelişiminin bir dizi basamağı takip ettiği şeklindedir.¹⁴ Beş ile 10 yaş arasındaki çocuklarda yağlı çizgilerin koroner arterlerde sıklıkla bulunması plak gelişiminde ilk basamak olduklarını düşündürür.¹⁵ Tümsek plaklar daha geç yaşlarda açığa çıkar. Yirmili yaşlarda sol ön inen koroner arter proksimali gibi erken yaşlarda yağlı çizgilerin en sık bulunduğu yerlerde görünürler.¹⁵ Orta yaşlardan sonra çoğu kişide tüm plak tiplerinin bulunması plağın ortaya çıkışının tüm hayat boyunca devam ettiğini akla getirir.

2.1.1. Plak Oluşumunda Temel Mekanizmalar:

2.1.1.1. Köpük Hücre Oluşumu

Deneysel modeller ve hastalıkta, plak oluşumunda gözlenen ilk olay monositlerin sağlam endotel yüzeyine yapışmasıdır.² Bu yapışmayı monositlerin intimaya göç etmesi takip eder. İntimada monositler aktive olarak makrofajlara dönüşür ve bölünebilirler. Lipidlerin makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur. Bu gözlemler plazma düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) intimaya kolaylıkla girmesine karşın uygun reseptörler olmadığı için makrofajlar tarafından alınmaması gerektiği şeklinde bir paradoksa neden olmuştur. Bu paradoks şimdi LDL'nin arter duvarındaki hücreler tarafından modifiye edilmesiyle oluşan kimyasal değişikliklerle açıklanmaktadır. LDL molekülündeki ilk küçük değişimler endotel yüzeyi yakınında meydana gelir.¹⁶

Ateroskleroz gelişiminde başlangıç mekanizmalar olarak hemodinamik kuvvetler ve endoteliyal permeabilite artışının rolü şekil 4'de özetlenmiştir.

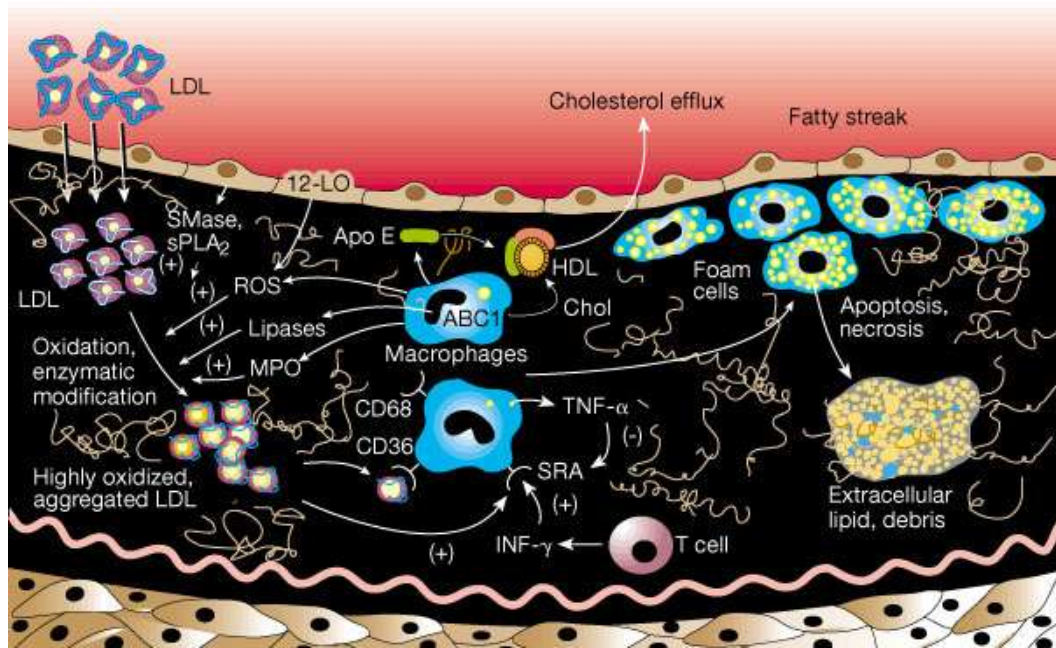


Şekil 4. Aterosklerotik lezyon oluşumunun başlangıcı. Lezyonların belirli bölgelerde oluşmasında endotelial hücreler üzerindeki hemodinamik kuvvetlerin önemli bir rolü vardır. Bu kuvvetler, endotel bariyerinin permeabilitesini etkilemekte ve endotelial hücrelerde nitrik oksit sentetaz (NOS) gibi genlerin ekprese edilmesine neden olmaktadır. Önemli bir başlangıç mekanizma, LDL ve diğer apolipoprotein B (apoB)-içeren lipoproteinlerin matriks ile ilişkiye geçerek birikimidir. LDL, reaktif oksijen türleri ile (ROS) reaksiyona girerek oksidatif modifikasyona uğrar. LDL oksidasyonu, the antioksidan protein serum paraoxonaz (PON1) içeren HDL ile inhibe olur. (Aldons J. Lusis; Nature 2000; 407, 233-241, doi:10.1038/35025203'den alıntılanmıştır.)

Bu ilk değişiklik endotelde vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) gibi monosit adezyonuna aracılık eden moleküllerin ekspresyonuna katkıda bulunan ve minimal modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein (MMLDL) olarak adlandırılan pro-inflamatuvar bir molekül açığa çıkarır.¹⁷ İnterselüler adezyon molekülü (ICAM), monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve makrofaj koloni stimulan kemotaktik protein (MCSF) gibi inflamasyona aracılık eden diğer maddelerde

bir dizi köpük hücrenin oluşumunu makul bir şekilde izah eder. İnsan ve tavşan aterosklerozunda makrofajlar içinde okside LDL gösterilmiştir.²¹

Transgenik ateroskleroz modelleri bu inflamatuvar mediatörlerin önemini göstermektedir. Örneğin apolipoprotein 'knock-out' farelerde lipid diyeti verildiği zaman plak oluşumuna yatkınlığı artmaktadır. İlave olarak MCP-1 veya reseptörü, MCSF, VCAM veya temizleyici reseptörlerin duyarsızlaştırıldığı hayvanlarda aterosklerotik lezyonlar belirgin şekilde azalmaktadır. Bu modellerle monositlerin plaklarda toplanmasında başlıca rol oynayan bir etken olduğu düşünülmüştür.²² Köpük hücre oluşumu şekil 6'da incelenmiştir.



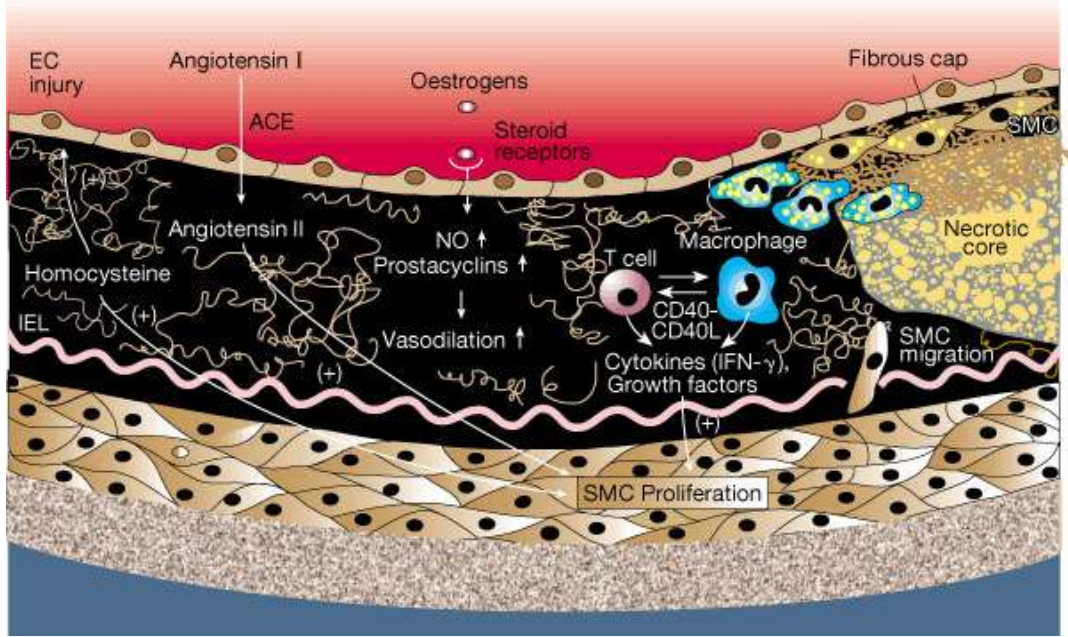
Şekil 6. Köpük hücre oluşumu. Reaktif oksijen türleri ile (ROS) reaksiyona girerek ve sfingomiyelinaz (SMase), sekretuvar fosfolipaz 2 (sPLA2), diğer lipazlar, ve miyeloperoxidaz (MPO) gibi enzimlerin etkisi ile yüksek oranda *oksidize olmuş agrege LDL* damar duvarında yerleşir. Oksidize olmuş agrege LDL, SR-A, CD36 and CD68 gibi makrofaj temizleyici reseptörlerince tanınır. Temizleyici reseptörlerinin ekspresyonu tümör nekrosis faktör- (TNF-) ve interferon- (INF-) gibi sitokinlerce uyarılır. Köpük hücreler, hücredeki fazla kolesterolün ortadan kaldırılması için apolipoprotein E (apoE) salarlar. Ancak köpük hücrelerin ölümü ile gittikçe büyüyen ekstraselüler lipid ve hücresel debri birikimi söz konusudur. (Aldons J. Lusis; Nature 2000; 407, 233-241, doi:10.1038/35025203'den alıntılanmıştır.)

2.1.1.2 Lipid Çekirdek Oluşumu

Lipid çekirdekler intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntıları ve kolesterolle dolan potansiyel boşluklardır. Aktif plaklarda çekirdek kenarında toplanan çok sayıda makrofaj bulunur. Eksprese edilen bir dizi metalloproteinaz muhtemelen kollajen matriksin yıkımında aktif rol alır. Ekstraselüler lipidin bir kısmı doğrudan intimada proteoglikanlara bağlı olan LDL'den kaynaklanabilir.²³ Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Makrofajlar LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilir. Ancak gerçekleşen hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna yönelik ciddi kanıtlar bulunmaktadır.²⁴ MCSF-1 gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi, özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda bulunan TNF- α ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir. Çekirdekteki makrofajların doku faktörü ekprese etmesi arter lümeninde ki bu alanı hayli trombojenik kılar.²⁵

2.1.1.3. Düz Kas Çoğalması ve Başlık Oluşumu

Lipid çekirdekleri olan plakların başlıkları bağ dokusu matriksini üreten düz kas hücrelerinin bulunduğu lakünleri içeren kollajen kafesten oluşmuştur. İntimal düz kas hücreleri apoptozis ile ölmeye eğilimlidirler ve birçok başlık göreceli olarak asellüler kalır. Kollajen depolanması yanı sıra düz kas hücre göçü ve çoğalması düz kas hücrelerinin kendileri de dahil hemen hemen tüm hücreler tarafından üretilen büyüme faktörleri tarafından sürdürülür.²⁶ Damar duvarında biriktiklerinde trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Fibrinojenin intimaya geçtiği ve fibrine dönüştüğü düşüncesi giderek artmaktadır. Bu fibrin genellikle plazminojen aktivasyonu ile uzaklaştırılır. Tüm fibrin-trombin kompleks kalıntıları düz kas hücre çoğalmasının güçlü uyarıcılarıdır. Kollajen birikmesinin bir dizi proteaz tarafından bağ dokusu matriksinin yıkılmasıyla dengelendiği plak başlığının dinamik bir yapıya sahip olduğu görülmektedir.²⁷ Bu dengeyi kontrol eden çok sayıda sitokin bulunmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. Fibröz plak oluşumu. Yüksek homosistein ve anjiotensin II düzeyleri gibi pek çok risk faktörü düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonunu uyarır. Östrojenlerin plazma lipoprotein düzeyleri üzerine olumlu etkisi vardır, NO sentezini indüklerler ve endotelial hücrelerden prostasiklin salınımını uyarırlar. CD40 ve CD40 ligandı (CD40L) arasındaki ilişki T-lenfositleri ile makrofajları uyarır ve IFN-gibi sitokin salınımına neden olur. Sonuç olarak inflamasyon, SMC büyümesi ve matris birikimi gerçekleşir. İntimal SMC hücreleri ekstraselüler matris salarak fibröz başlık oluşumunda önemli rol oynarlar. (Aldons J. Lusis; Nature 2000; 407, 233-241, doi:10.1038/35025203'den alıntılanmıştır.)

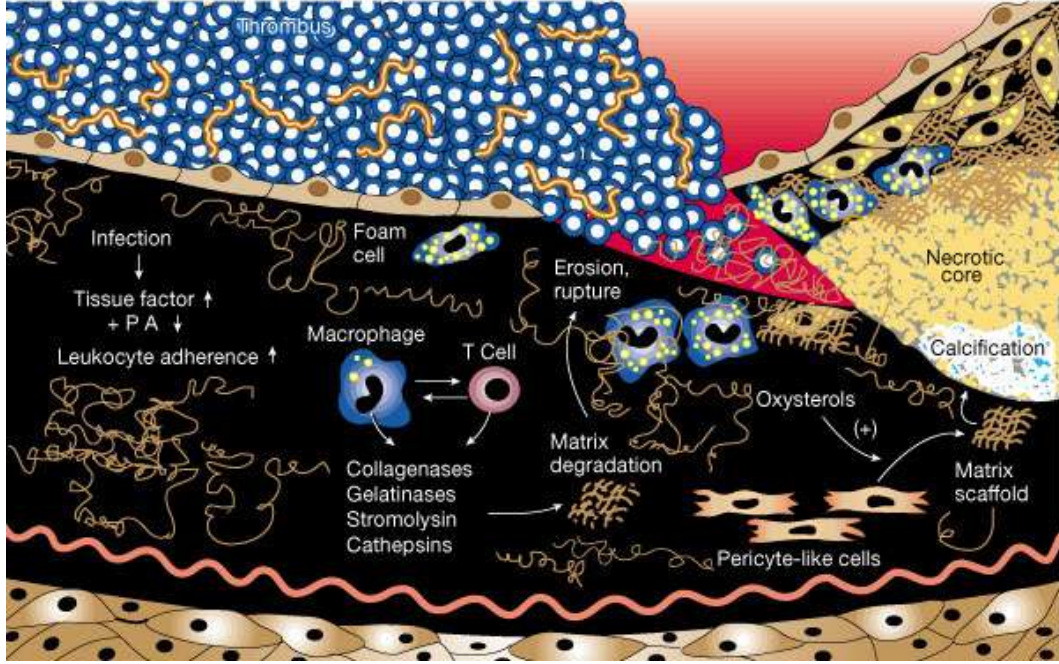
2.1.2 Plak Oluşumunda İmmun Mekanizmalar

Plaklar, fonksiyonları kısmen interferon-gama yoluyla düz kas hücre çoğalmasını etkileyen T-lenfositler içermektedir.²⁸ Plaklarda bulunan CD40L⁺ lenfositler CD40⁺ makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar. Deneysel modellerde CD40L'nin blokajı plak oluşumunu azaltmaktadır.²⁹ Plaklardaki lenfositlerin önemli bir kısmı potansiyel olarak sitotoksik olup perforinler ve granzimler üretirler ve düz kas hücreleri ile makrofajların ölmesine katkıda bulunabilirler. Plağın kendisinde bulunmamalarına karşın komşu adventisyada çok sayıda B-lenfosit mevcuttur. Okside LDL oldukça antijenik olup B-lenfositler

plazmada ölçülebilen ve aterosklerotik sürecin aktivite veya yaygınlığının bir belirteci olabilecek otoantikörler üretirler.³⁰

2.1.3. Plaklar ve Endotel

Plak oluşumunun erken dönemlerinde endotel yüzeyi sağlamdır. Subendotelyal bağ doku matriksine temas edilemez ve dolayısıyla trombositler damar duvarına yapışık değildir. Endotelin yapısal olarak sağlam olması fonksiyonlarının normal olacağı manasına gelmez. Daha ileriki plak formları oluşunca ise az miktarda endotelin kaybolduğu küçük odaklar da olur. (Şekil 8) Bu soyulma hasarı bağ dokusunu açığa çıkararak trombositlerin bir sıra tabaka şeklinde damar duvarına yapıştığı oluşumun açığa çıkmasına izin verir. Soyulma hasarına yönelik bir kanıt endotel hücre döngüsünün artmasıdır. Oluşan trombüsler ultramikroskopik olmakla beraber aterosklerotik arterlerde endotel kararsızlığını gösterirler. Gözlemsel çalışmalar endotel hücre kaybının makrofajların yakınlığıyla ilişkili olduğu şeklindedir.³¹ Makrofajlar endotel hücre apoptozisini indüklemeleri yanı sıra endotel hücresinin damar duvarına gevşek olarak bağlı kalmasına neden olan bir proteolitik enzim üretirler.³²



Şekil 8. Kompleks lezyonlar ve tromboz. İnce fibröz başlıklı zayıf plaklar; kollajenaz, jelatinaz, stromolizin ve kathepsin gibi proteinazlar ve matriks sekresyonunun inhibisyonu sonrasında gerçekleşen matriks degradasyonu ile oluşurlar. Plak destabilizasyonu ve tromboz pek çok faktör nedeniyle gerçekleşebilir. Bunlar arasında sistemik etki ile akut faz proteinlerinin salınımına neden olan enfeksiyon, lokal olarak etki eden doku faktörü ekspresyonu ve plazminojen aktivatör (PA) ekspresyonunun azalması sayılabilir. Kalsifikasyon aktif ve regüle bir süreçtir. İntimadaki perisit-benzeri hücrelerden salınan kalsiyum fosfat birikimi ile karakterizedir. Plak rüptürü ve nekrotik çekirdekdeki doku faktörünün ortaya çıkması ile trombositler ile fibrin arasında cross-bağlantılar oluşur ve trombus formasyonu ile sonuçlanır.

formation of a thrombus, consisting of adherent platelets and fibrin crosslinks, usually results from plaque rupture, exposing tissue factor in the necrotic core. (Aldons J. Lusis; *Nature* 2000; 407, 233-241, doi:10.1038/35025203'den alıntılanmıştır.)

2.2. Dislipidemi

Koroner kalp hastalığı sanayileşmiş batılı ülkelerdeki önde gelen morbidite nedenlerinden biridir. Hiperkolesterolemi, bu hastalığın oluşmasında önde gelen bir risk faktörüdür.³³ Hiperkolesterolemili hastalarda serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin, morbiditeyi ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı, çok sayıda, geniş kapsamlı, çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda ve girişim çalışmalarında gösterilmiştir.^{34,35}

LDL kolesterol düzeylerinin %1 oranında yükselmesinin, koroner kalp hastalığı riskini %2 oranında artırdığı hesaplanmıştır.³⁶ Sonuç olarak, yüksek

kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, koroner kalp hastalığına ait istenmeyen sonuçların gelişme riskinde anlamlı azalmalarla bağıntılıdır. NCEP (National Cholestereol Education Program- Ulusal Kolesterol Eğitim Programı), Amerika’da dislipideminin tanısı, değerlendirilmesi ve tedavisi için kapsamlı bir klavuz hazırlamak amacıyla, 1985’te yürürlüğe konmuştur.^{33,37} En son NCEP klavuzuna göre, total kolesterol düzeyleri en az 240 mg/dl veya LDL-kolesterol düzeyleri en az 160 mg/dl olan hastalar, aterosklerotik bir hastalığın gelişmesi açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir. (Tablo 1).

Tablo 1. Yirmi ve Üzeri Yaşlardaki Erişkinlerde Total Kolesterol, HDL-Kolesterol ve LDL-Kolesterol Düzeylerinin Sınıflandırılması.

Lipoprotein	Düzy (mg/dl)	Sınıflandırma
LDL-kolesterol	< 100	Optimal
	100-129	İstenen
	130-159	Sınırdı yüksek
	160-189	Yüksek
	≥ 190	Çok yüksek
Total kolesterol	< 200	İstenen
	200-239	Sınırdı yüksek
	≥ 240	Yüksek
Trigliserid	< 150	Normal
	150-199	Sınırdı yüksek
	200-499	Yüksek
	≥ 500	Çok yüksek
HDL-kolesterol	< 40	Düşük
	≥ 60	Yüksek

Koroner arter hastalığı riski LDL-kolesterol düzeyleri yüksek hastalarda en fazla olduğundan, güncel kolesterol tedavi klavuzlarının ana hedefi LDL-kolesterol düzeylerinin düşürülmesidir. NCEP erişkin tedavi paneli 3 (NCEP ATP III) olarak 2004 yılında yeni bir risk sınıflandırması klavuzu yayınlanmıştır.³⁸ (Tablo 2 ve 3)

Tablo 2. Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III'e göre 10-Yıllık Koroner Arter Hastalığı Riski Açısından Sınıflandırma.

Risk kategorisi	10 yıllık KAH riski
KAH veya eşdeğeri hastalık varlığında	> %20
2 veya daha fazla risk varlığında	≤ %20
Yok veya 1 risk varlığında	< %10 (genellikle)

Tablo 3. Hiperlipidemi Tedavisi için Güncellenmiş Uluslararası Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III Önerileri.

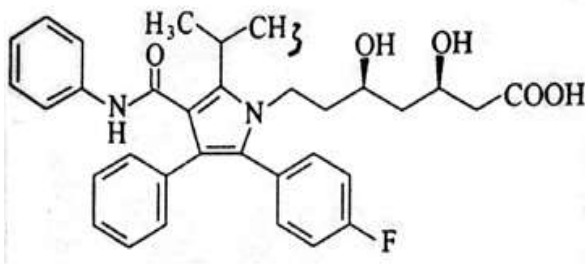
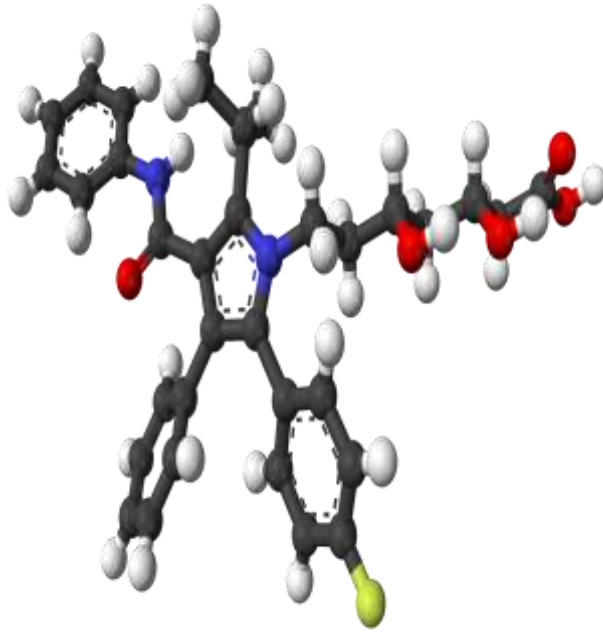
KAH risk kategorisi	Önerilen hedefler LDL (mg/dl)	Opsiyonel hedefler LDL (mg/dl)	İlaç tedavi eşiği LDL (mg/dl)
Yüksek risk: KAH veya eşdeğeri	< 100	< 70	≥ 100
Hafif yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski % 10-20	< 130	< 100	≥ 130
Orta derecede risk: ≥ 2 risk faktörü ve 10 yıllık KAH riski < % 10	< 130		≥ 160
Düşük risk: yok veya 1 risk faktörü varlığı	< 160		≥ 190

NCEP klavuzu kolesterol düzeylerinin düzenlenmesine, 20 yaş ya da daha ileri yaştaki bütün erişkinlerde açlık lipoprotein profilinin (total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri) en az her 5 yılda bir, tam olarak ölçülmesiyle başlanmasını önermektedir. Ayrıca yine bu zamanlarda, koroner kalp hastalığına ilişkin risk faktörleride değerlendirilmelidir. (Sigara, Hipertansiyon, Düşük HDL-kolesterol düzeyleri; 40 mg/dl nin altı, ailede erkekte 55 bayanda 65 yaş altı koroner kalp hastalığı öyküsü, yaş; erkeklerin 45 ve üstü bayanların 55 ve üstü)

Koroner kalp hastalığı gelişmiş olanlar ya da koroner kalp hastalığı risk eşdeğeri (örn. Diğer aterosklerotik hastalıklar, diyabetes mellitus ya da 10 yıllık riskin %20'nin üstünde olmasına yol açan birden çok risk faktörü) bulunanlar, koroner kalp hastalığı riski en fazla olan hastalardır. En az 2 risk faktörü bulunan hastalar, koroner kalp hastalığının gelişmesi açısından yüksek risk altındadır ve bu nedenle de, hiçbir koroner risk faktörü olmayan ya da yalnızca 1 tane koroner risk faktörü bulunan hastalara göre daha agresif şekilde tedavi edilmelidir. Buna karşılık, HDL-kolesterol düzeylerinin yüksek (60 mg/dl'nin üzerinde) olması, koruyucu etki gösterir ve koroner kalp hastalığı riskini azaltan bir etkiye sahiptir. Kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalar beslenme eğitimi, fiziksel aktivitenin artırılması, riskin azaltılması ve ilaç tedavisinden yarar görebilir. Safra asidi reçineleri, niasin ve HMG-KoA redüktaz inhibitörleri primer ve sekonder korumada etkilidir.^{39,40} Onaltı primer ve sekonder koruma çalışmasına ait verilerin birleştirilerek değerlendirildiği bir metaanaliz, bazı HMG-KoA inhibitörlerinin LDL-kolesterol düzeylerini ortalama %30 oranında düşürdüğünü ve total mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir.⁴¹

2.3. Statinler

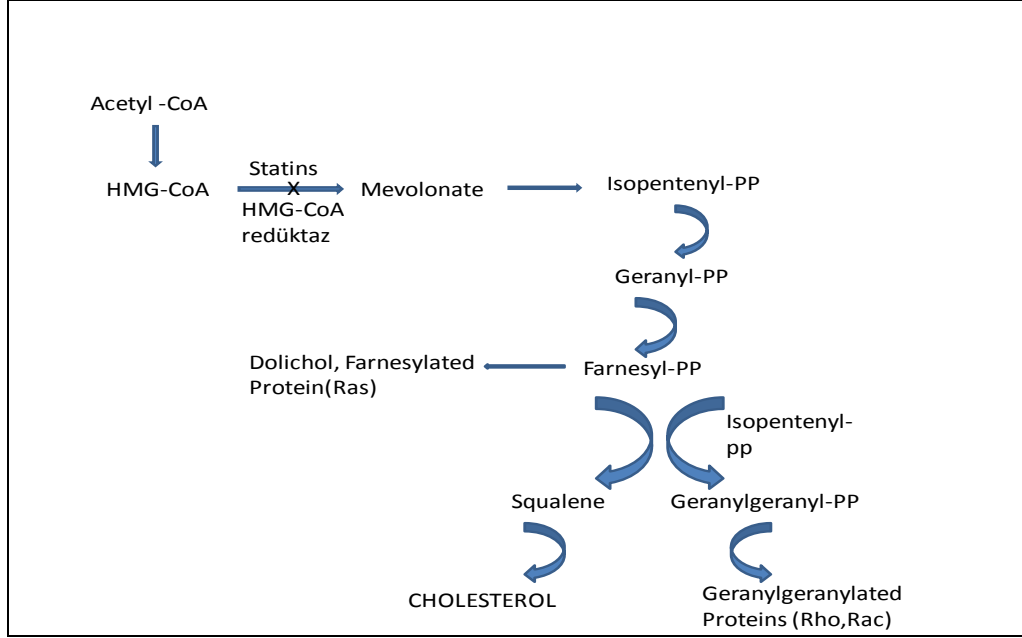
Hiperkolesteroleminin ilaçla tedavisi diyetle tedaviye göre daha etkilidir.⁴² Statinlerin LDL kolesterol seviyelerini düşürerek ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı ve kardiyovasküler olaylar üzerinde olumlu etkileri olduğu kanıtlanmıştır. İlk olarak 1979 yılında lovastatin, *Aspergillus terreus* ve *Monascus ruber* türlerinden yapılan iki ayrı çalışma sonucunda mevinolin ve monacolin K adlarıyla üretilmiştir.^{43,44} Bugün HMG-KoA redüktaz inhibitörü olarak altı form bulunmaktadır: Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin ve Simvastatin. (Şekil 9)



Şekil 9. Statin grubu ilaçlardan atorvastatinin üç boyutlu, kimyasal yapısı.

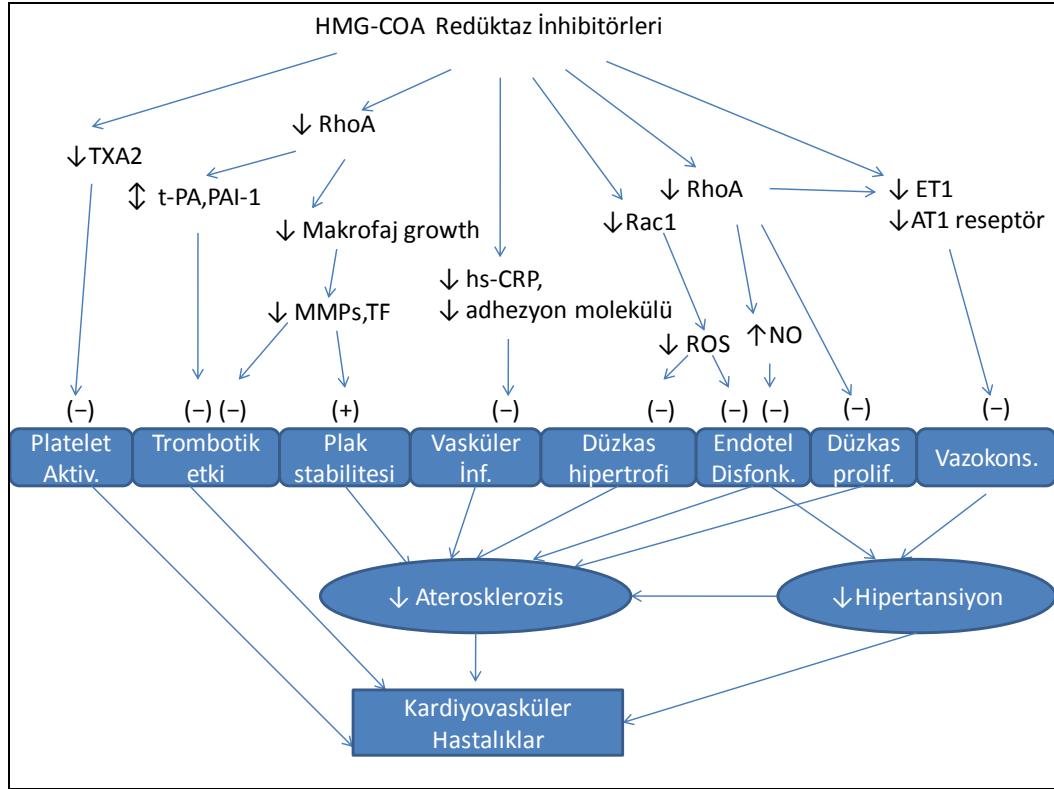
Ortalama olarak HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin dozunun ikiye katlanması LDL kolesterolde ek % 6-7'lik bir azalma yapar. Kolesterolün çoğu gece sentezlediği için, HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin çoğu günde bir defa gece verilir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri başlandıktan 6 hafta sonra lipid profili tekrarlanmalıdır ve diyet değişikliği desteklenmelidir. Statinler HMG-KoA redüktazı inhibe etmelerinin yanında, farnesil pirofosfat ve

geranilgeranilprofosfatı da içeren kolesterol biyosentez yolundaki diğer arabulucuları da inhibe eder.⁴⁵ (Şekil 10)



Şekil 10. Kolesterol biyosentez yolağı. Statinler ile 3-hidroksi-3metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktazın inhibisyonu isoprenoidler ve kolesterolün sentezini azaltır.

Protein izoprelinasyonundaki azalma, inflamasyonda, düz kas hücre hipertrofinde ve trombojenitede azalma yaptığı gibi endotelial fonksiyonlarda iyileşme ile sonuçlanır.⁴⁵ (Şekil 11)



Şekil 11. Vasküler duvar hücrelerinde statinlerin etkileri. Endotelial fonksiyonların iyileştirilmesini, düz kas hücre proliferasyonu ve hipertrofisinin inhibisyonunu, aterosklerotik plakların iyileştirilmesinin artırılmasını, oksidatif stresin azaltılmasını, trombotik cevaptan korunmayı, vasküler inflamasyonun azaltılmasını içeren statinlerin kolesterolden bağımsız etkileri. ET-1, endotelin 1'i; AT1, anjiyotensin reseptör tip 1'i; TF, doku faktörünü; t-PA, doku plazminojen aktivatör inhibitörünü ve TXA2, tromboksan A2'yi işaret eder.

Bu etkilerin lipid düşürülmesinin ötesinde klinik önemleri saptanmışken, statinler ve LDL'den bağımsız etkileri arasında en güçlü ilişki, C-reaktif protein ile ölçülen sistemik inflamasyondaki azalmadır.⁴⁶

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Nadiren hepatosellüler hasar ve rabdomiyolizis olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde minimal artışlara neden olabilir, değerler üç katı aşmadıkça kesilmemelidir. Hepatik fonksiyonlar ilacın kesilmesiyle geri dönüşlüdür, daha düşük doz veya başka bir ajan denenebilir. HMG-KoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte belirgin artmış CPK'nın (Kreatin Fosfokinaz) eşlik ettiği (normal limitlerinin 10 katından daha fazla) miyozit (yaygın kas ağrısı ve güçsüzlüğü) nadiren görülür, gemfibrozil, immunosüpresif ajanlar, makrolid antibiyotikler ve antifungal tedavinin eş zamanlı kullanımı riski arttırmaktadır.⁴⁷

Statin grubu ilaçların primer ve sekonder koruma çalışmalarıyla kardiyovasküler hastalıklar üzerine olan etkileri netleştirilmeye çalışılmıştır. Önceki olay ve anjiyografik sekonder önleme çalışmaları kardiyovasküler olaylarda azalmayı gösterse de, 4S çalışması (Scandinavian simvastatin Survival Study) tüm bu nedenlere bağlı ölümleri azaltan ilk çalışmadır.⁴⁸⁻⁵⁰ Tüm nedenlere bağlı ölümlerde %30'luk bir azalma gözlenmiştir, ayrıca miyokard infarktüsü, koroner anjiyoplasti veya baypas ameliyatı gereksinimi, inme veya geçici iskemik atak ve hospitalizasyon ihtiyacında da azalma gözlenmiştir. Yine CARE (Cholesterol And Recurrent Events Study) çalışmasında pravastatin kullanan hastalarda koroner kalp hastalığı mortalitesi ve ölümcül olmayan myokard infarktüsü geçirme oranında anlamlı düşüşler sağlanmıştır.^{51,52} ASTEROID çalışmasında yapılan IVUS takiplerinde statinlerin aterosklerotik plakların gelişimini engelleyici etkilerine ilaveten yüksek dozlarda plakları regresyona uğratabilecekleri gösterilmiştir.⁶ MIRACL (The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study) çalışmasında akut koroner sendrom sonrası hemen statin tedavisinin başlanmasının rekürren iskemik olayların erken önlenmesi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.⁵³

Post-CABG çalışması ortalama LDL kolesterol değeri 95 mg/dl çıkan agresif tedavi alan hastalarla, ortalama LDL değeri 135 mg/dl olan ılımlı tedavi alan hastalar arasında yapılan karşılaştırma sonucu olarak; ılımlı gruba göre agresif tedavi alan hastalarda daha az by-pass greft hastalığı ilerlemesi olmuştur.⁵⁴ Uzun dönem (7.5 yıl) kardiyovasküler olay riski % 24 azalmıştır ve agresif şekilde tedavi edilen grupta mortalite %35 azalmıştır. Bu çalışma yoğun şekilde LDL düşürülmesi ile (100mg/dl'den az) ek yarar sağlandığının gösterilmesinde bir ilktir.⁵⁵

2.4. Pleiotropik Etkiler

Statinlerin kolesterol düzeylerini düşürerek kardiyovasküler hastalıklarda birincil ve ikincil koruma yapmalarının yanında bu etkilerinden bağımsız olarak yapmış olduğu faydalı etkilere “*Pleiotropik Etkiler*” (pleiotropi: birden fazla, değişik etkilere sahip olma) denmektedir.

Kardiyovasküler Hastalıkları Önlemede Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Tablo 4. Kardiyovasküler Hastalıkları Önlemede Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Vasküler Etkileri	Antitrombotik Etkiler	Diğer Etkiler
* Endotele bağımlı vazodilatatör yanıtı artırır	* Tromboksan sentezini azaltır	* CRP seviyelerini azaltır
* Endotelial NO sentezini aktive eder	* Trombosit agregasyonunu azaltır	* ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörleri ile kullanıldığında ortalama kan basıncında daha fazla düşüş sağlanır
* Plak stabilizasyonunu destekler	* Doku faktör/ekstrinsik yol inhibitör üretimini azaltır	* Proteinüriyi azaltır
* Makrofajlar içerisinde kolesterol birikimini bloke eder	* Plazma fibrinojen konsantrasyonunu azaltır	* Antioksidan etkilidir
* Endotelial hücrelere monosit adezyonunu azaltır	* Plazma viskozitesini düzeltir	* Kardiyak disritmi gelişimini azaltır
* Düz kas hücresi üzerine antiproliferatif etkilidir	* Plazmiojen Aktivatör İnhibitör-1 aktivitesini azaltır	
* Neointimal kalınlaşmayı süprese eder	* Trombosit ile ilişkili okside-LDL aktivitesini azaltır	
	* Trombosit bağımlı trombin jenerasyonunu azaltır	

Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pekçok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir (Demans, Kanser, Osteoporoz).⁵⁶ Pek çok klinik çalışmadan elde edilen sonuçlar, statin tedavisinin bu yararlı etkilerinin, kolesterol düşürücü etkisinden daha önce ortaya çıktığını düşündürmektedir.⁵⁷⁻⁶¹

2.4.1. Endotel Fonksiyonu Üzerine Olan Etkiler

Damar endoteli, damar duvarının hücresel bileşimini ve kasılma durumunu düzenleyen önemli bir otokrin ve parakrin organdır. Hiperkolesterolemi endotelin fonksiyonunu bozar ve endotel disfonksiyonu aterosklerozun, anjiyografik bulguların ortaya çıkmasından daha önce oluşan en erken bulgularındandır.⁶² Endotel disfonksiyonunun önemli bir özelliği, nitrik oksid (NO) sentez, salınım ve aktivitesindeki bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan asetilkolinin oluşturduğu paradoksal vazokonstriksiyondur. Akut plazma LDL-kolesterol aferezi

vazokonstriksiyonu tersine çevirir, bu durum statinlerin endotel fonksiyonunu iyileştirici etkilerinin kısmen de olsa serum kolesterol düşürücü etkilerinden kaynaklandığını düşündürür.⁶³

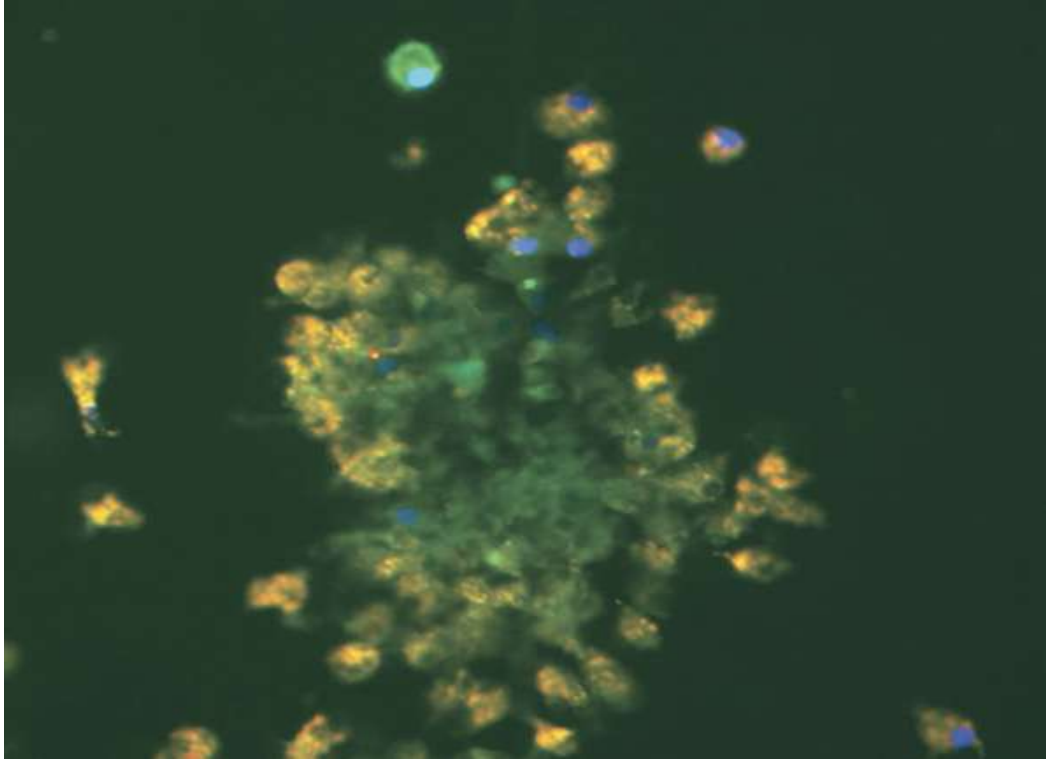
Bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, endotel fonksiyonundaki iyileşmenin, serum kolesterol düzeylerinde belirgin azalma olmadan önce ortaya çıkması, endotel fonksiyonu üzerinde, kolesterolü düşürmenin ötesinde başka etkilerin de olabileceğini düşündürmüştür.⁶⁴ Statinler, endotel üzerinde pek çok olumlu etki oluşturabilir ve ateroskleroz risk faktörlerinin varlığında endotel disfonksiyonunu azaltabilirler. Bu görüşün doğruluğunu araştırmak amacı ile tümünde periferik arter tıkanıklığı olan 10 normokolesterolemik, 10 hiperkolesterolemik hastada statinlerin endotel fonksiyonu üzerindeki etkilerini inceleyen bir güncel pilot çalışma yapılmıştır.⁶⁵ Bu çalışmadaki tüm hastalara 3 ay süre ile günde 40 mg simvastatin verildiğinde, hem normokolesterolemik hem de hiperkolesterolemik hastaların total kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı düşüşler olmuştur. Ayrıca her iki grupta, ağrısız ve total yürüme mesafelerinde artış gözlenmiştir. Ek olarak, 3 aylık tedaviden sonra, akım-aracılı dilatasyon (FMD) normokolesterolemik grupta %153, hiperkolesterolemik grupta %180 artmıştır. Simvastatin, alındıktan 3 saat sonra her iki grupta, kollajen ve ADP (Adenozin Difosfat) ile uyarılan trombosit agregasyonunu inhibe etmiştir. 3 aylık tedaviden sonra hiperkolesterolemik gruptaki hastaların kollajen ve ADP uyarımlı trombosit agregasyonuna daha az duyarlı hale geldikleri gözlenmiştir. Simvastatin tedavisi her iki grupta periferik tıkaçıcı hastalıkta klinik iyileşme sağlamıştır. Bu veriler, bu etkinin endotel fonksiyonunun düzelmesine bağlı olduğunu düşündürmüştür.

Statinlerin endotel fonksiyonunu düzeltici etkilerinde olası bir diğer mekanizma, antioksidan etkileridir. Bu bağlamda, bir diğer güncel çalışmada, kararsız anginalı 37 hastada pravastatinin lipid peroksidasyonu ve endotel fonksiyonu üzerine, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız etkileri araştırılmıştır. Randomizasyon sonrası hastalara günde 40 mg pravastatin veya plasebo verilmiş. Hastaların tümünde hastaneye yatışlarının ikinci gününde ve 10 gün sonra, lipid peroksidasyonunun ve plak kararsızlığının bir göstergesi olan malondialdehid düzeyleri, brakiyal arter FMD değerleri ve kan lipid düzeyleri

ölçülmüştür. Her iki grupta da malondialdehid düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı, ancak sadece bir grupta FMD değerlerinin anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Her iki grupta da serum lipid düzeyleri değişmemiştir. Pravastatin tedavisi FMD'yi 10 gün içinde ve daha kan lipid düzeylerinde belirgin bir azalma olmadan arttırmıştır. Bu durum, akut koroner sendromun erken döneminde statinlerin pleiotropik etkilerinin ortaya çıktığını düşündürmüştür. Bu bulgular, statinlerin, plazma kolesterolündeki azalmadan bağımsız olarak endotel disfonksiyonu üzerinde olumlu etki yapabileceğini göstermektedir.^{66,67} Yapılan bir diğer çalışmada, yeni bir kolesterol emilim inhibitörü olan ezetimibe ile simvastatinin LDL-kolesterolü düşürücü etkileri ve endotel fonksiyonu ile endotel progenitor hücre sayısı üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Dört haftalık simvastatin (10mg/gün) veya ezetimibe (10 mg/gün) tedavisi sonrasında kronik kalp yetersizlikli tüm hastalarda LDL-kolesteroldeki azalma benzer düzeylerde iken, radyal arter FMD'nin sadece simvastatin alanlarda belirgin olarak düzeldiği görülmüştür. Benzer şekilde, hücre dışı süperoksid dismutaz aktivitesi sadece simvastatin alanlarda artmış olup aktif endotelial progenitor hücre sayısı da yine simvastatin grubunda daha seyretmiştir.⁶⁸ Statinlerin, endotel hücrelerindeki reaktif oksijen türlerini azaltmalarını sağlayan yeni bir antioksidan mekanizma tanımlanmıştır: bir antioksidan enzim olan tiyoredoksinin statinler tarafından S-nitrozilasyonu enzimin antioksidan aktivitesini arttırarak hücre içindeki reaktif oksijen türlerini anlamlı derecede azaltmaktadır.⁶⁹

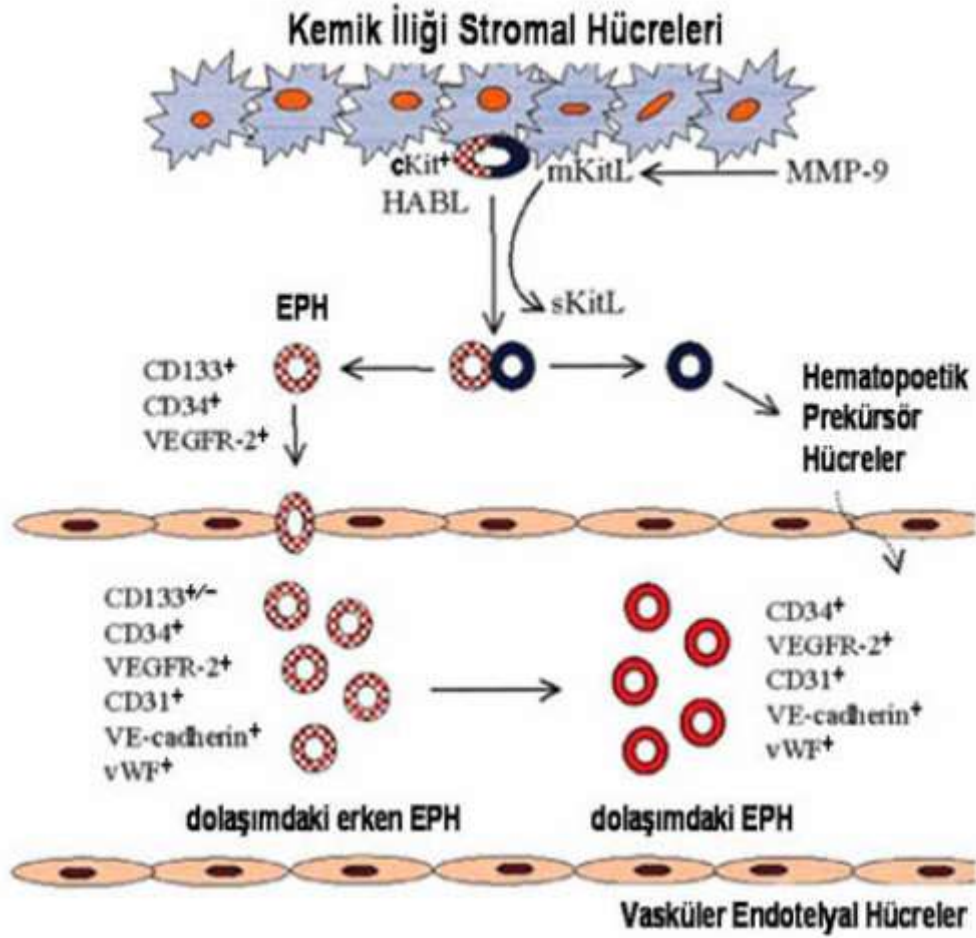
2.4.2. Endotelial Progenitör Hücreler

Endotelial progenitör hücreler (EPH) (Şekil 12) kardiyovasküler hastalıkların tedavi yöntemleri arasında yakın bir zamanda yerini almaya adaydır.



Şekil 12. Floresan mikroskopi ile koloni şekli oluşturmuş EPH' lerin görüntülenmesi.
(Roberts N. Ann Thorac Surg 2007;83:598–605'den alıntılanmıştır.)

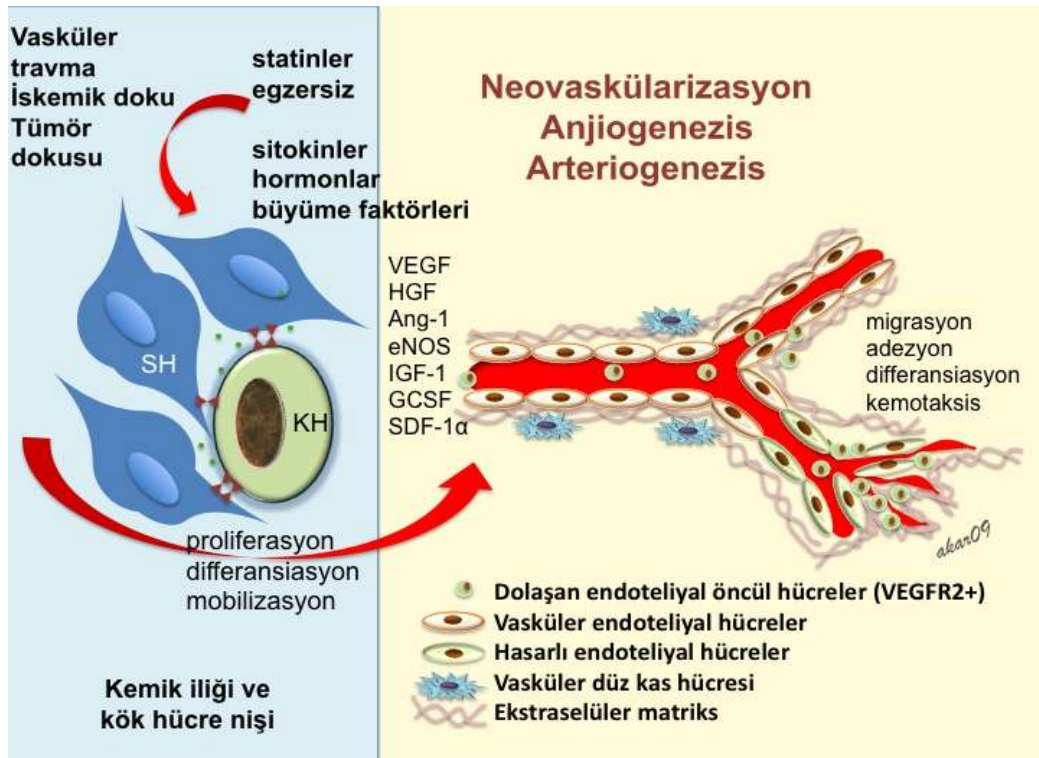
Doğum sonrası süreçte de fonksiyonlarını devam ettirdikleri kanıtlanan EPH'ler kemik iliğinde olgunlaşıp, dolaşıma çıkarak kardiyovasküler hasarın olduğu bölgelerde yoğunlaşıp hasarın tamir edilmesinde merkezi rol alırlar. (Şekil 13) EPH'ler kemik iliğinden ayrıldıktan sonra hücre yüzey belirteçlerinde birtakım değişiklikler geçirerek olgun endotel hücrelere dönüşebilirler. Günümüzde EPH'lerle ilgili hem klinik hemde deneysel çalışmalar oldukça artmıştır. Ancak EPH'lerin olgunlaşmasını, göçünü ve hasarlı bölgeye yerleşmesini sağlayan mekanizmalar hala araştırma konusudur. EPH'leri endotel hücrelerle ve hematopoetik kök hücrelerle bir takım ortak hücre yüzey belirteçleri taşımaktadırlar. Yapılan araştırmalarda EPH'lerin yüzey antijeni olarak CD34 ve CD133 taşıdıkları tespit edilmiştir. Endoteliyal progenitör hücreler olgunlaştıkça üzerindeki CD133 belirtecini kaybetmekte ve endotel hücrelere dönüşmektedirler.⁷⁰



Şekil 13. Kemik iliğinden EPH mobilizasyonu. EPH mobilizasyonu bir çok faktörle düzenlenen kompleks bir mekanizmadır. Membrana bağlı Kit ligandını (mKitL) çözünür Kit ligandına (sKitL) çeviren matris metalloproteinaz-9 (MMP-9)'un aktivasyonu bu mekanizmanın erken bir basamağını oluşturur. Daha sonra genel hematopoetik ve anjioblast prekürsör hücrelerinin (hemanjioblast, HABL) de dahil olduğu c-Kit-pozitif kök ve progenitor hücreler kemik iliği mikro ortamında vasküler bölgeye doğru hareket ederler. Bu yer değişikliği hücreleri aktive ederek sessiz haldeki hücreleri çoğalan hücrelere çevirir. Kemik iliğindeki ve sonradan dolaşıma katılan erken EPH'ler CD133/CD34/VEGFR2/CD31/VE-cadherin/von Willebrand faktör(vWf) belirteçlerini taşırlar. Fakat EPH'ler dolaşımda olgunlaştıkça üzerlerindeki CD133 belirtecini kaybederler.(M.Hristov, Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation and homing Arteriosclerosis, Thorombosis, And Vascular Biology, 2003;23:1185.)

EPH'ler kemik iliğinin vasküler bölgesinde depolanırlar ve sabit bir hızda dolaşıma katılırlar. Aynı zamanda bu depo gereksinim halinde dolaşıma gerektiği kadar EPH sağlayan bir rezervuar görevi de görür. Endotelial progenitor

hücrelerin dolaşıma katılmalarını körükleyen birçok patolojik ve fizyolojik olay mevcuttur.(Şekil 14) Bu olaylar sırasında ortaya çıkan aracı moleküller kemik iliğini uyararak EPH dolaşıma doğru mobilize ederler. Bu olaylar içinde EPH'lerin dolaşıma katılmalarını arttıran en önemli sebep doku iskemisi ve hasarıdır. Bu patolojilerde hasarlı dokudan salınan medyatörler (ör: VEGF-A, GM-CSF) kemik iliğinin sessiz bölgesinde yer alan EPH öncüllerini uyararak onların EPH dönüşümünü hızlandırır.⁷¹



Şekil 14. EPH Mobilizasyonunu Etkileyen Faktörler. Kemik iliğinden köken alan ve vasküler dokular üzerinde etki gösteren endotelial öncül hücreler fizyolojik ve patolojik uyarılarla aracılığıyla dolaşıma katılırlar. (Akar ve ark. 2009)

Kemik iliğinin sessiz bölgesinde oluşan EPH çeşitli medyatör ve proteinlerin (ör: NO, matriks metalloproteinaz-9, sKitL) etkisiyle kemik iliğinin vasküler bölgesine geçerek burada çoğalırlar ve dolaşıma katılmak üzere mobilize olurlar.⁷² Bunların yanı sıra EPH'lerin kemik iliğinden mobilizasyonunda kemik iliği stromal hücrelerinde eksprese edilen endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesinin de etkili olduğu düşünülmektedir.

Dolaşımda bulunan EPH sayısının azlığı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilecek endotelial tamir kapasitesinin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur.⁷³ Asahara ve Shi, yaptıkları deneylerle kemik iliği kaynaklı hematopoetik progenitör hücrelerin endotelial hücreye embriyonik dönemin dışında da dönüşebildiğini, iskemi sonrası endotel bütünlüğünün tekrar sağlanmasında ve yeni kapiller oluşumunda bizzat rol aldıklarını bularak vaskülogenez ile ilgili yaygın kanıyı değiştirmişlerdir.^{74,75}

Günümüzde EPH'ler kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi alternatifini olma noktasındadır. Kardiyak hasar nedeniyle dolaşımda bulunan hemotopoetik progenitör hücreler (HPH) bu bölgeye göç ederek hasarlı bölgede farklılaşırlar, sıklıkla çalışmalarda bu farklılaşma kardiyomiyositler yönündedir.^{76,77} Quaini ve ark. progenitör hücrelerin büyük oranda atriyal dokuda yerleştiklerini göstermişlerdir.⁷⁷ Dokusal atriyal değişiklikler nedeniyle oluşan atriyal fibrilasyonun bugüne kadar bu etkileşime neden olup olmadığı bilinmemektedir. Yine Cesari ve ark. kapak ve koroner arter patolojisi olan hastalarda cerrahi işlem sonrası erken dönemdeki akut inflamatuvar cevap belirteçleri olan interlökinler (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10), yüksek duyarlı akut faz reaktanı (hsCRP), vasküler endotelial büyüme faktörü, NT-proBNP ile EPH'ler (CD34⁺, CD133⁺) arasında ki korelasyondan bahsetmişlerdir. Gelecekte yeni çalışmalara gereksinim duyulmakla birlikte EPH mobilizasyonunun kardiyak rejenarasyona katkı sağladığını öngörmüşlerdir.⁷⁸

In vitro ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen veriler, statinlerin, yeni damarların oluşumu (neovaskülarizasyon) ve EPH farklılaşmasının arttırılmasında anahtar rolü oynayan bir sitokin olan vasküler endotel büyüme faktörü kadar etkili olduğunu göstermektedir.⁷⁹ Statinler, iskeminin uyardığı neovaskülarizasyonu arttıran, karotis balon hasarı sonrasındaki re-endotelizasyonu hızlandıran ve iskemi sonrasında kardiyak fonksiyonları düzelten, dolaşımdaki EPH sayısını da arttıırırlar.⁸⁰⁻⁸²

Statinlerin dolaşımdaki EPH düzeyini arttırdığını ve bunların iskemik alanlara doğru mobilizasyonunu hızlandırdıklarını gösteren bir çalışmada, stabil koroner arter hastalığında 4 hafta 40 mg/gün atorvastatinin 1. haftada EPH sayısını 1.5 kat, 4. haftada 3 kat arttırdığı gözlenmiştir.⁸³ Atorvastatin tedavisinin, dolaşımdaki

hematopoetik kök hücre sayısını artırmadığı ancak endoteldeki bazı prekürsör hücre gruplarının EPH'lere dönüşümünü arttırdığı dikkati çekmiştir.⁸³ Bu gözlenen anjiyojenik etkiler, genelde kullanılan daha düşük statin dozlarında da gözlenmiş olup, bu anjiyojenik etkilerin kolesterol düzeyinden bağımsız olduğu belirlenmiştir.⁸⁴

Ancak, EPH, iyi tanımlanmamış bir hücre popülasyonudur. Dolaşımdaki bu hücreler vasküler endotel hücrelerinin veya kemik iliği kaynaklı progenitor hücrelerin de-diferansiye şekli de olabilir. Bu nedenle, EPH ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.4.3. Statinlerin Vasküler İnflamasyon Üzerine Etkisi

Statinlerin, aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar hücrelerin sayısını azaltarak inflamasyonu azaltıcı etki gösterdikleri bildirilmiştir.⁸⁵ Mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, intersellüler adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinin, P-selektin sentezinin ve lökosit adhezyonunun azaltılmasında etkili olabilir.⁸⁶

Yüksek duyarlılıklı CRP, bir klinik inflamasyon belirtecidir.⁸⁷ CRP, lezyon oluşumu ve plak kırılabilirliğine katkıda bulunarak aterogenez ve inflamasyonu uyarıcı etki gösterir. Ayrıca, CRP, aterosklerotik plaklardaki LDL kolesterole bağlanarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabilir. Bağlanan CRP, aterosklerotik lezyonları tetikleyici etkisi olduğu bildirilen komplemanı aktifleyerek etkili olur. CRP'nin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, kompleman aktivasyonu ve hücresel adezyon moleküllerini arttırdığı, eNOS sentezini azalttığı, bu şekilde tromboz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna meyil oluşturduğu gösterilmiştir.⁸⁸

CRP ile ilgili henüz aydınlatılamayan diğer bir nokta da insanlardaki üretimin kaynağıdır. Bugüne kadar, CRP'nin sadece karaciğerde, mikrobik infeksiyon, doku hasarı ve otoimmün hastalıklara yanıt olarak sentezlendiği varsayılıyordu. Ancak, güncel çalışmalar, CRP sentezleyen başka hücrelerin de bulunduğunu göstermiştir. İnsan koroner arter düz kas hücreleri, inflamatuvar sitokinlerle uyarıldıklarında CRP sentezleyebilir, ancak umbilikal ven endotel hücrelerinde CRP sentezi gösterilememiştir.⁸⁹

Statin tedavisi, hiperkolesterolemik hastalarda hsCRP düzeylerini düşürür. İnfarkt sonrasında pravastatinle uzun dönem tedavi CRP düzeylerini düşürmüştür. Bu çalışmada, tedavi öncesi CRP düzeyleri açısından pravastatin ve plasebo alan gruplar arasında fark görülmezken, 5 yıl sonra pravastatin grubunun CRP düzeylerinin, plasebodan %21,6 daha düşük olduğu görülmüştür. Üstelik pravastatin alanlarda görülen CRP'deki bu düşüşün LDL-kolesterol düzeylerindeki düşüşle ilişkili olmadığı gözlenmiştir.⁹⁰

İnsan adipozitlerinin de in vitro sistemde ve inflamatuvar koşullarda CRP salgılayabildiği ve bunun statinlerle düzenlenebileceği gösterilmiştir. Bu durum, statinlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan olumlu etkilerini kısmen açıklayabilir. Statinlerin, hsCRP düzeylerini azaltıcı etkilerinin lipid düşürücü etkileri ile bağlantılı olup olmadığını söyleyebilmek için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir.⁹¹

2.4.4. Statinlerin Trombosit Fonksiyonları ve Plak Stabilitesi Üzerine Etkisi

Trombositler akut koroner sendromların gelişiminde çok önemli rol oynarlar. Mekanizması net olarak anlaşılamamakla birlikte, statinlerin trombosit fonksiyonlarını etkiledikleri gözlenmiştir.⁹²

Endotelial NO'nin iyi bilinen etkilerinden biri trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir. Statinler, zaman ve doza bağımlı bir şekilde trombositlerin uyarılmasını azaltarak tip 2 diyabetik hastaların plazma protrombin fragman F1+2 düzeylerini düşürürler, bu etkileri kolesterol düzeylerinden bağımsızdır, ayrıca doku faktörü bağımlı trombin sentezini de baskırlar.⁹³ Yine yapılan bir araştırmada, statinlerin, tromboz ve vasküler inflamasyonu artıran endotel hücre granülleri olan Weibel Palade cisimciklerinin hücre dışına çıkışını azalttığını ortaya koymuştur.⁹⁴

İnsan aortik endotel hücreleri simvastatinle 24 saat muamele edildikten sonra trombinle uyarılmış ve ortama saldıkları von Willebrand faktörü miktarı ölçülmüştür. Bu çalışmada, simvastatinin farelerde miyokard infarktüsüne olan etkileri de incelenmiştir. Simvastatin, ekzositozun düzenlenmesinde kritik bir faktör olan N-ethylmaleimide duyarlı faktörü S-nitrozile eden NO sentezini uyurarak, trombinin uyardığı Weibel-Palade cisimciklerinin hücre dışına çıkışını azaltmıştır. Simvastatin tedavisi ayrıca, NO sentezleyebilen farelerde miyokard

infarktüsünün genişliğini de %58 oranında azaltırken, NO sentezleyemeyen endotelial NO sentaz (eNOS) knockout farelerde bu etki görülmemiştir. Yine simvastatinin, Weibel-Palade cisimciklerinin içinde bulunan P-selektinle kısmen uyarılan, iskemik reperfüze miyokardda endotel eksositozu ve nötrofil infiltrasyonunu baskıladığı gözlenmiştir, ancak yine, eNOS knockout farelerde bu etki görülmemiştir. Endotel eksositozunun inhibisyonu, statinlerin vasküler inflamasyonu azaltıcı, trombozu inhibe edici ve iskemik miyokardı koruyucu etkilerinin ortaya çıkışında yeni bir mekanizma olarak ortaya atılmıştır. Yapılan bir in vivo çalışmada, rosuvastatinin apoE^{-/-} farelerde arter hasarı sonrası vasküler yeniden yapılanma ve tromboz üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Rosuvastatin tedavisi alan farelerde, neointimal alan ve luminal stenoz şiddeti anlamlı düzeyde azalmıştır ve bu etkiler sistemik lipid düşürücü etkiden bağımsızdır.⁹⁵

Plak rüptürü, akut koroner sendrom oluşumunda önemli bir süreçtir. Statinlerin plak stabilize edici etkilerinden çeşitli mekanizmalar sorumlu olabilir. Aterosklerotik lezyonlarda, kandan fibröz bir başlık ile ayrılan lipid çekirdeğin içinde trombojenik maddeler bulunur. Aktive makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazları gibi proteolitik enzimler, bu fibröz başlığı özellikle arter duvarına bağlandığı hassas noktadan zayıflatabilir. Statinler tarafından lipid düzeylerinin düşürülmesi, lipid çekirdeğin fizyokimyasal özelliklerini etkileyerek, aterosklerotik lezyonlarda makrofaj birikimini azaltarak, aktive makrofajlarda matriks metalloproteinazlarının sentezini azaltarak plak stabilitesine katkıda bulunabilir.⁹⁶

Nitekim statinler, matriks metalloproteinazları ve doku faktörü sentezini, hem kolesterolle ilişkili hem de kolesterolden bağımsız mekanizmalarla inhibe ederler. Kolesterolden bağımsız mekanizmalarla inhibisyon ya da direkt makrofaj etki çok daha erken görülür.⁹⁷ Bu nedenle, statinlerin plak stabilize edici etkilerinin, lipid, makrofaj ve matriks metalloproteinazlarını azaltarak oluşturdukları söylenebilir. Yapılan bir çalışmada koroner arter hastaları iki gruba ayrılarak grupların birine 18 ay süre ile 40 mg pravastatin, diğerine 80mg atorvastatin verildi. Ateroskleroz intravasküler ultrasonografi ile değerlendirildi. Aterom volümünde tedavi öncesine göre oluşan değişikliğin yüzdesi ölçüldü. Atorvastatinin, pravastatine oranla koroner aterosklerozun ilerlemesini yavaşlattığı, atorvastatin grubunda

aterom volümünde tedavi öncesine göre fark izlenmezken, pravastatin alanlarda hastalığın ilerlediği görülmüştür. Atorvastatin grubunda gözlenen bu olumlu farkın bu hastalarda LDL-kolesterol ve CRP düzeylerindeki azalma ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir.⁹⁷

Statinlerin bu etkileri ile plakların rüptüre yatkınlığını azaltarak akut koroner sendrom sıklığını azaltabilir ve tekrarlayan koroner iskemi riski olan hastalarda olayların azalmasını açıklayabilir.

2.4.5. Statinlerin Düz Kas Proliferasyonu Üzerine Etkisi

Statinler, vasküler düz kas hücre (VSMC) göçünü ve çoğalmasını inhibe eder, bu hücrelerde apoptozisi uyarırlar.⁹⁸ Bu hücrelerde apoptozun statinlerle uyarılmasının etkisinin yararlı veya zararlı olduğu henüz kesin değildir. Anjiyoplasti sonrası gelişen restenozda, neointima proliferasyonunun inhibisyonu ve neointimal hücre sayısının apoptozla azaltılması ilginç hedeflerdir. Bu nedenle, statin tedavisinin restenoz üzerine olan etkilerini araştıran çok sayıda deneysel ve klinik çalışma yapılmış ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İleri aterosklerotik lezyonlarda intimadaki VSMC kollajen sentezleyerek plağı stabilize eder ve rüptürünü önler. Ancak, plak alanına ya da restenotik lezyonlara komşu mediadaki VSMC, apoptozu uyaran ajanlarla temas etmemelidir. Son yapılan çalışmalar, neointimal hücrelerin, mediadaki VSMC 'lere kıyasla apoptoza daha duyarlı olduklarını ortaya koymuştur.⁹⁹

2.5. Kardiyopulmoner Baypas

Kalp cerrahisinde kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinası denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise “kardiyopulmoner baypas” (KPB) denir. Böylece ameliyat yapmak için kansız ve hareketsiz uygun bir alan sağlanmış olur. Günümüz anlamında kalp akciğer makinası kullanılarak kardiyopulmoner baypas ile yapılan ilk intrakardiyak cerrahi, 1951 yılında Dennis ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir.¹⁰⁰ Atrium sekundum defekti nedeniyle opere edilen bu ilk hasta ek kardiyak defektler, ikinci hasta ise masif hava

embolisi nedeniyle kaybedilmişlerdir.¹⁰¹ İlk başarılı açık kalp operasyonu ise 1953 yılında John Gibbon tarafından yapılmış ve atriyal septal defekt (ASD) onarımı gerçekleştirilmiştir.¹⁰² Kalp akciğer makinasıyla ilk başarılı operasyonlar serisi 1955’de John Kirklin’e aittir.¹⁰³

KPB da ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir. Kalp akciğer makinasının temel bileşenleri; kalpten veya büyük venlerden kanı toplayan venöz kanüller, cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici sistem, kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent), venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör, kanın soğutulup ısınmasını sağlayan bir ısı değiştirici makina, kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa, sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre sistemi, oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller, sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitör sisteminden oluşur.

Bu sistemler genelde polietilen, polikarbonat, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden imal edilmektedir. Kanın yabancı yüzeylere teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkiler en aza indirilmiş olmasına rağmen birçok organ ve sistem üzerinde oluşturduğu olumsuzluklar nedeniyle cerrahi başarıyı gölgelemektedir.

Kanın endotel içermeyen yabancı yüzeylere teması, cerrahi travma, değişik organlarda oluşan iskemi-reperfüzyon, vucut sıcaklığındaki değişiklikler, kompleman aktivasyonu, endotoksin, sitokin ve adezyon moleküllerinin salınımı sonucu lökosit aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri, araziidonik asit metabolitleri, platelet aktive edici faktör ve endotelin gibi çeşitli maddelerin oluşumuyla KPB esnasında sistemik bir inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.^{104,105}

KPB uygulanan hastalarda sitokin oluşumu ve düzeyleri ile ilgili birçok araştırma yapılmış olup TNF- α , IL-6 ve IL-8 için myokard kaynak olarak

gösterilmesine karşın IL-10 karaciğerden salınmaktadır. Akut faz reaktanı olarak bildiğimiz CRP karaciğerde sentez edilmektedir ve proinflamatuvar sitokinlerden olan IL-6 ile TNF- α 'nın kontrolü altındadır. TNF- α ve IL-6'nın yüksek düzeylerde seyretmesi ateroskleroz ve trombozis riskini artırmaktadır, düşük HDL ve artmış trigliserit düzeyleri CRP, IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki artış ile birliktedir ve koroner arter hastalığı ile arasında paralellik bulunmaktadır.¹⁰⁶ KPB'dan sonra sitokin düzeylerindeki artışlar saatler içinde başlar ve TNF- α 24 saat, IL-6 3-5 gün, IL-8 24 saat, IL-10 birkaç saat süresince dolaşımda kalırlar.

Bütün bu sistemik inflamatuvar yanıtın zararlı etkilerinden korunmak için; kortikosteroid, aprotinin, östrojen, adenoazin, sodyum nitropursid, fosfodiesteraz inhibitörleri, amiodaron, amlodipin, E-C vitamini, Allopurinol gibi çeşitli ilaçlar denenmiş ve kullanılmıştır.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Statin terapisinin, elektif olarak yapılan KABG operasyonundan sonra IL-6 düzeylerinde düşüşe neden olduğu ve insan endoteli ile vasküler düz kas hücrelerinde inflamatuvar faktörlerin transkripsiyonunu düzenlediği gösterilmiştir.^{111,112} Liakopoulos ve ark. preoperatif statin kullanımının kullanmayan gruba göre kardiyak cerrahi ve kardiyopleji sonrası 1. 4. 10. 24. saatlerde alınan pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlere (TNF- α IL-6, IL-8; IL-10) etkisinin olduğunu göstermiştir. Baypas esnasında sağ atriumdan aldıkları biyopsilerde iskemi-reperfüzyon hasarını gösteren myokardiyal IkB- α 'nın fosforilasyonun engellendiğini vurgulamışlardır.¹¹³

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hasta Seçimi:

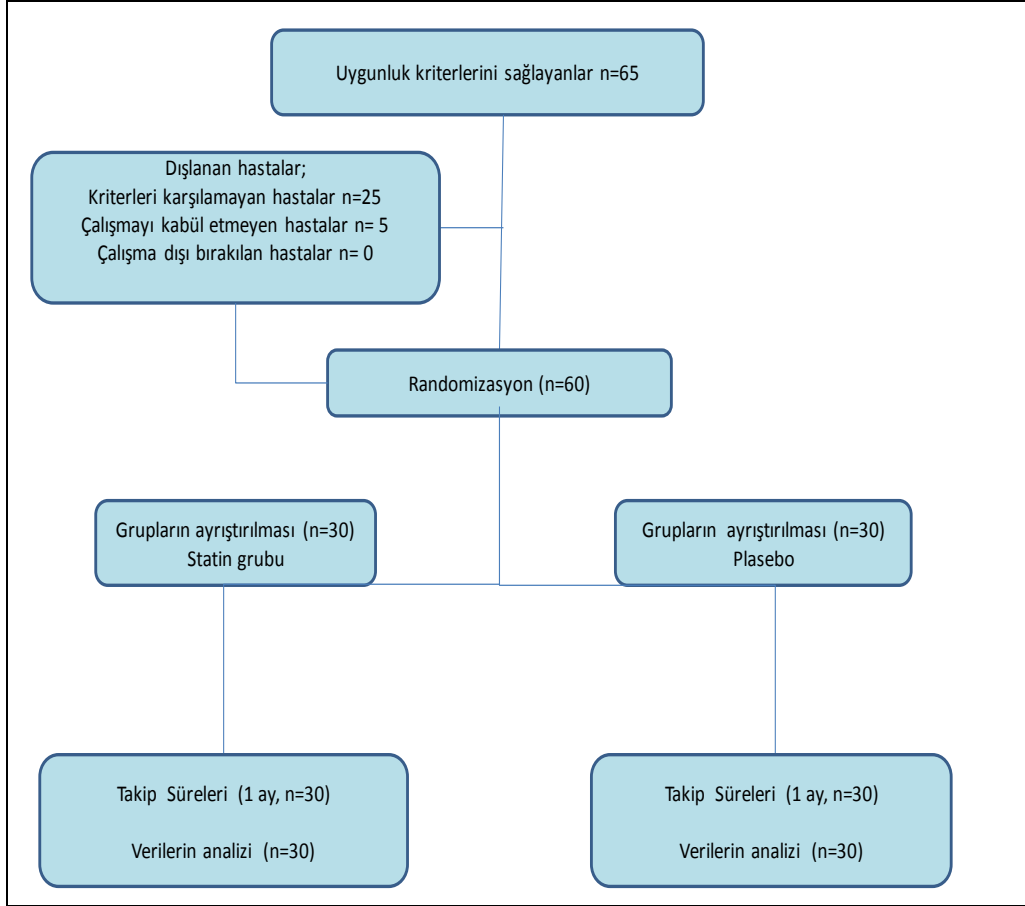
Çalışma, 16.11.2009 tarihli Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Etik Kurulu tarafından onay verilerek prospektif randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olarak başlatılmıştır. Çalışmaya 01.02.2010 ile 01.06.2010 tarihleri arasında 60 hasta alınmıştır. Çalışma hakkında tüm hastalar bilgilendirilmiş ve gönüllü yazılı onam formları alınmıştır. Bu hastalar 40 mg/gün atorvastatin alan ve almayan hasta grubu olarak uygunluk kriterlerine göre operasyondan iki hafta öncesinde randomize edilmiştir.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. İzole koroner kalp hastalığı tespit edilmiş operasyon kararı alınan hastalar.
2. Araştırmaya katılmayı isteyen ve bilgilendirilmiş onam formu imzalamış hastalar.
3. Ortalama yaşam ömrü beklentisi 1 yıldan uzun olan hastalar.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

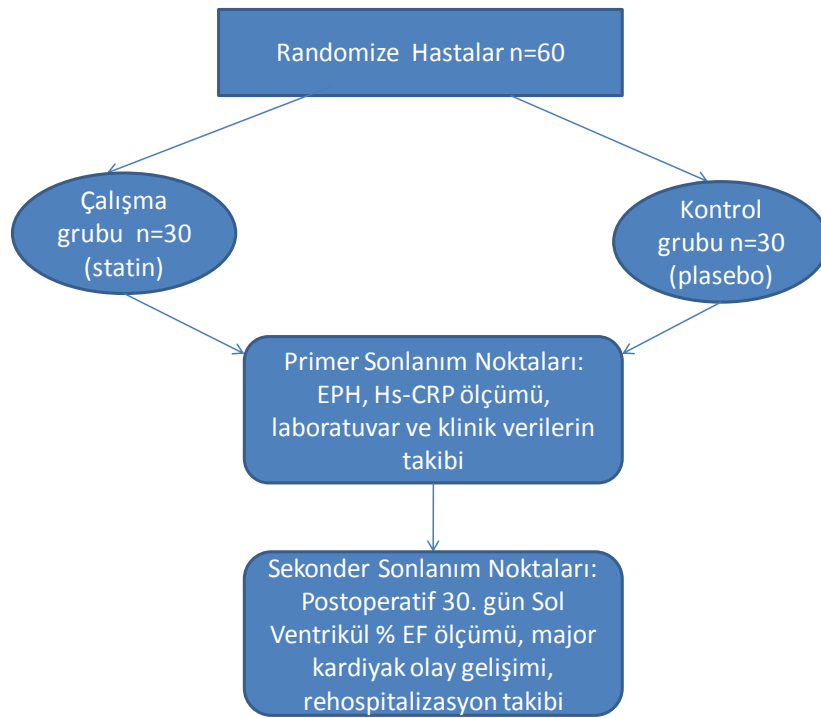
1. Statin grubu ilaçlara karşı yan etki-duyarlılık gelişmiş hastalar,
2. Karaciğer Fonksiyon Testleri bozuk olan, primer karaciğer hastalığı tespit edilmiş hastalar (HBV-HCV),
3. Kronik diyaliz bağımlısı olan bypass adayı hastalar,
4. Koroner bypass dışında diğer kardiyak cerrahi prosedür uygulanan hastalar,
5. İkinci kardiyovasküler operasyonu olan hastalar,
6. Kronik hastalığı bulunan ve/veya steroid kullanan hastalar,
7. Otuz yaş altı, 75 yaş üstü hastalar,
8. Ailesel dislipidemisi olan hastalar,
9. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olan hastalar.



Şekil 15. Randomizasyon şematığı

3.2. Plan:

Koroner arter hastalığı bulunan ve operasyon kararı alınan bu hastalardan preoperatif, postoperatif 6.saat, postoperatif 1.gün ve postoperatif 5.gün kan örnekleri alınmıştır. EPH sayımı için 5cc kan edta'lı tüpe periferik venden santrifüj edilmek üzere alınmış, tam kan, biyokimyasal parametreler, hsCRP ve kardiyak enzimler için kanlar alınmıştır. Kardiyak olay gelişimi ve cerrahi sonrası klinik komplikasyonlar takip edilmiştir.



Şekil 16. Çalışma Planı

3.3. Cerrahi Prosedür:

Tüm hastalar elektif olarak operasyona alındı. Operasyona alınacak hastalara, operasyon öncesi premedikasyon amacıyla Midazolam (Dormicum® 5 mg/5 ml ampul, Roche, Türkiye) 2mg i.v, Sefazolin sodyum (Cefamezin® 1000 mg Flakon, Fujisawa-Eczacıbaşı, Türkiye) i.v uygulanmıştır. Genel anestezi amacıyla 5 mg Midazolam i.v, 20 mg Etomidat i.v (20 mg), 500 mcg Fentanyl i.v (Fentanyl®, Janssen-Cilag, Türkiye), %1-1.5 İzofluran inhaler ve 4 lt/dk O₂ kullanılmıştır. Operasyona başlamadan önce tüm hastalara radial arter kateteri ve internal juguler ven kateteri konularak monitorizasyon sağlandı. İdrar sondası ve rektal ısı probu yerleştirildi. Midsternal insizyon ve mediyan sternotomi yapıldı. Perikard açıldı. LİMA, safen ve uygun vakalarda radial arter greftleri hazırlandı. Sonra 300 Ü/kg sistemik heparin yapıldı. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atriyal aurikuladan sağ atriya atriyal kanüller yerleştirilerek kanülasyon yapıldı. Aort köküne kardiyopleji kanülü konuldu. Pompaya girildi. CPB’da hematokrit % 20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 30 dakikada bir bakılan ACT değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Kros-klemp konulmasını takiben antegrad soğuk kan kardiyoplejisi (1:4 oranında) verildi. Sistemik ve topikal hipotermi ile birlikte anoksik hipotermik kardiyoplejik arrest sağlandı. Miyokard korunması, krosklemp sonrası aort kökünden antegrad olarak verilen 15–20 ml/kg ve daha sonra her 20 dk’da bir 10–15 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Graft olarak LİMA, safen ven ve Allen testi ile değerlendirildikten sonra uygun vakalarda nondominant koldan alınan radial arter kullanıldı. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra hastalar ısıtıldı ve kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar yan klemp yardımıyla yapıldı. Sonra pompa desteği azaltılarak çıkıldı. Heparin her 100 Ü için 1–1.3 mg protamin ile nötralize edildi. Dekanülasyon sonrası anatomik plana uygun olarak kapatılan hasta yoğun bakım ünitesine alındı.

3.4. Parametrelerin Çalışılma Yöntemleri:

Ankara Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında:

- Biyokimyasal parametreler, Roche Modüler Analitik ile
- Tam Kan, Beckman Coulter LH 780 laser metodu ile
- Kardiyak Markerlar, Beckman Coulter Access 2 kemiluminesans ile analiz edildi.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Anabilim Dalı-Hematoloji laboratuvarında:

- Akım Sitometrik Analiz ile EPH ölçümü;

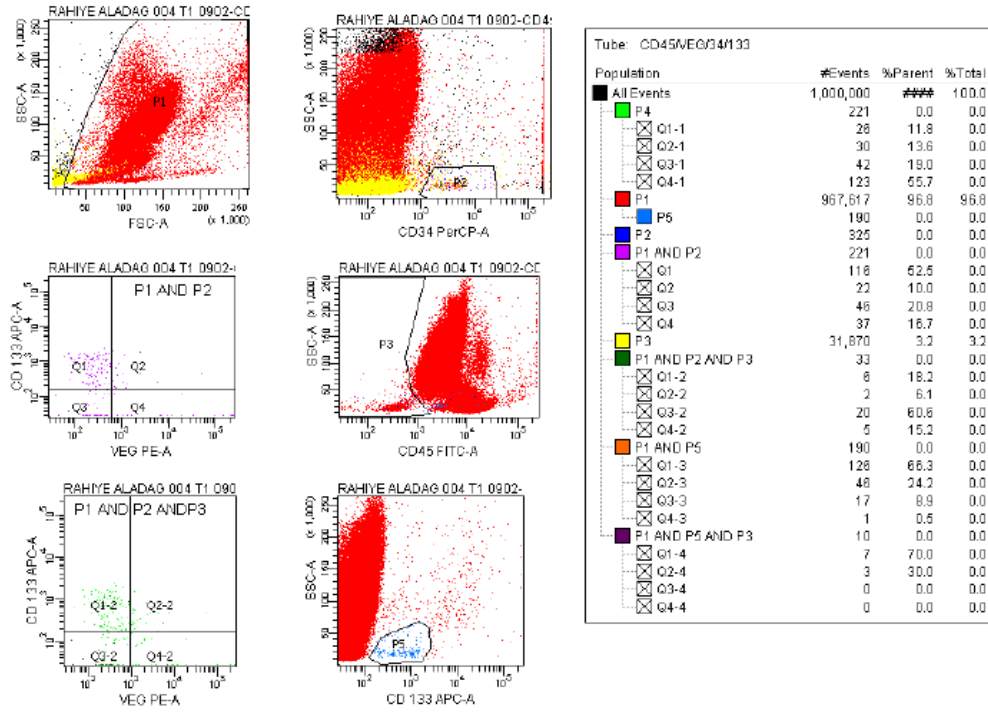
Flow Cytometric Analiz (Akım Sitometrik Analiz)

Çevre kan örneğindeki lökositlerin konsantrasyonları PBS (Phosphate Buffered Saline) kullanılarak 5×10^6 hücre/ μL olacak şekilde ayarlanır. Her bir tüpe 200 μL hücre süspansiyonu dağıtılır. Tüpe 20 μL anti CD45FITC, 10 μL anti anti-VEGFR-2PE, 20 μL anti-CD34PerCP ve 5 μL anti antiCD133APC; monoklonal antikorlar eklenir. 30 dakika oda ısısında karanlıkta enkübe edilir. Enkübasyon sonrasında “BD FACS Lysing” solüsyonu ile 10 dk oda ısısında karanlıkta yapılan enkübasyon ile eritrositlerin lizisini takiben, FCS(Fetal Calf Serum) içeren PBS ile 2 kez 300g de 5 dk yıkama işlemi uygulanır. Son yıkama işlemini takiben hücre pelleti 500 μL yıkama solüsyonu ile resüspanse edilir ve bekletilmeden Akım Hücre Ölçerde verilerin toplanması işlemine geçilir. Veri toplamaya başlamadan önce cihaz açılıp, laboratuvar çalışanları tarafından “BD Cytometer Setup Tracking(CTS) Beads” kullanılarak cihazın günlük kontrolleri yapılır ve cihazın kullanıma hazır hale gelmesi sağlanır. Çalışma tamamlandıktan sonra tüpteki hücrelerin dağılımları kontrol edilerek, gerekli düzenlemelerin yapılmasını takiben her bir tüpten 1×10^6 hücre sayılacak şekilde toplanıp veriler kaydedilir.

Verilerin analizi

Toplanan hücrelerin CD45-SSC nokta grafiği üzerindeki dağılımları kullanılarak CD45 (-) olan hücreler işaretlenir, CD45 (-) olan hücreler arasında VEGFR2 ifade eden EPH işaretlenir, işaretlenen hücrelerdeki CD34 ve CD133 ifadeleri değerlendirilir. Eş zamanlı olarak aynı örneklerde CD45 zayıf+/+ olan hücreler de analize dahil edilerek total CD34 sayımları da yapılır. İşlemde BD FACS Diva Software kullanılmaktadır.

FACSDiva Version 6.1.2



Şekil 17. Sitometrik Analiz; CD 45- ve VEGFR-2 (+) hücrelerin işaretlenmesi, CD 133+, CD 34+ hücrelerin kapılanması.

3.5. İstatistiksel Analiz

Hastaların istatistiksel verilerinin analizinde SPSS for Windows 11,5 yazılımı kullanılmıştır. Parametrik verilerde ortalama $\pm$ standart sapma değerleri verilerek bağımsız *t* testi uygulandı, normal dağılım koşulları sağlanmayan verilerde nonparametrik testler uygulanarak gruplar arasındaki farklılık analiz edildi. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım koşulları sağlanmayan veriler için Mann Whitney U testi kullanıldı. EPH sayılarının gruplar-arası diğer parametrelerle analizlerinde one-way ANOVA testi kullanıldı. Tüm sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler:

Çalışmaya alınan hastaların preoperatif demografik verileri Tablo-5’de özetlenmiştir. Çalışma hastaları plasebo (n=30 hasta) ve statin alan (n=30) grup olarak değerlendirildiğinde; demografik verilerin istatistiksel olarak analizinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. (Tablo 5)

Tablo 5. Demografik Verilerin Karşılaştırılması.

Veriler	Plasebo Grubu (n=30)	Statin Grubu (n=30)	P değeri
Yaş	62.2 ± 8.1	60.8 ± 8.6	0.51
Erkek	18 (% 60)	19 (% 63.3)	0.79
Diabetes Mellitus	10 (% 33.3)	8 (% 22.7)	0.57
Hipertansiyon	17 (%56.7)	20 (% 66.7)	0.42
Pre-Op. EF %	48.7 ± 7.8	49.4 ± 7.2	0.98
Sol atrium çapı (mm)	40.6 ± 2.2	40.9 ± 2.0	0.47
Euroscore			
I (düşük risk)	14 (%46.7)	13 (% 43.3)	0.45
II (orta risk)	7 (% 23.3)	9 (%30)	
III (yüksek risk)	9 (% 30)	8 (% 26.6)	
NYHA			
Klas I	1 (% 3.3)	1 (% 3.3)	0.79
Klas II	18 (%60)	17 (% 56.7)	
Klas III	11 (% 36.7)	11 (% 36.7)	
Klas IV	-	1 (% 3.3)	
<i>İlaç Kullanımı</i>			
β bloker	16 (% 52.8)	14 (% 47.2)	0.74
Ace İn. veya ARB	17 (%56.7)	20 (% 66.7)	0.42

EF= Ejeksiyon Fraksiyon, NYHA= Newyork Heart Association, ARB= Angiotensin Receptor Blocker

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.2. Perioperatif Laboratuvar Verileri:

Çalışmaya alınan hastaların ameliyat öncesi, ameliyattan sonra 24. saat ve 5. gündeki biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Yüksek doz statin kullanan hasta grubunda total kolesterol ve LDL değerleri her üç zaman içinde kullanmayan gruba göre anlamlı düzeyde farklı olduğu tespit edilmiştir. HDL kolesterol değerlerinden ise 24. saatteki değerde anlamlılık tespit edilmiştir.

Karaciğer fonksiyon testlerinden birisi olan AST, statin alan grupta preoperatif dönemdeki değeri almayan gruba göre yüksek ve anlamlı çıkmıştır. Fakat bu yükseklik normal AST değerleri içinde kalmıştır. (Normal AST değeri < 37 UI/L) Postoperatif 24. saat ve 5. gündeki ALT değerleri statin grubunda anlamlı artışlar göstermekle birlikte kardiyopulmoner baypasın katkısıyla ilk 24. saatte pik yaparak 5. günde normal aralığına gelmiştir. Kardiyak enzimlerden CK-MB kütle düzeyleri statin almayan grupta 24. saatte anlamlı artış göstermiştir.

İnflamatuvar belirteci olan yüksek duyarlıklı akut faz reaktanı (hsCRP) değerleri statin almayan gruba göre daha düşük seyretmiş olup 3 farklı zaman diliminde ölçümleri anlamlı çıkmıştır. Diğer labortuvar testlerinde (GGT, Kreatinin, Troponin I, PT, INR, APTT) anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. (Tablo 6.1, Tablo 6.2.)

Tablo 6.1. Lipit Profili ve Karaciğer Fonksiyon Testleri Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Plasebo Grubu (n = 30)	Statin Grubu (n = 30)	P değeri
Total-Kolesterol (mg/dL)			
Preoperatif	167.8 ± 29	138.0 ± 25.7	< 0.001
Post-operatif 24. saat	105.4 ± 12.8	89.1 ± 13.5	< 0.001
Post-operatif 5. gün	153.2 ± 21.1	135.6 ± 22.3	0.003
HDL-Kolesterol (mg/dL)			
Preoperatif	39.8 ± 7.2	40.4 ± 5.9	0.298
Post-operatif 24. saat	26.4 ± 4.2	31.3 ± 5.8	0.006
Post-operatif 5. gün	34.1 ± 5.5	33.8 ± 5.2	0.738
LDL-Kolesterol (mg/dL)			
Preoperatif	116.1 ± 20.8	89.6 ± 23.2	< 0.001
Post-operatif 24. saat	73.9 ± 16.3	47.8 ± 21.1	< 0.001
Post-operatif 5. gün	109.9 ± 19.8	82.2 ± 23.5	< 0.001
AST (UI/L)			
Preoperatif	19.7 ± 5.8	23.3 ± 5.6	0.005
Post-operatif 24. saat	66.8 ± 29.9	56.0 ± 28.0	0.206
Post-operatif 5. gün	35.1 ± 17.0	30.6 ± 14.9	0.505
ALT (UI/L)			
Preoperatif	24.1 ± 5.8	22.9 ± 6.3	0.167
Post-operatif 24. saat	27.4 ± 20.2	38.2 ± 21.9	0.015
Post-operatif 5. gün	22.1 ± 15.7	32.8 ± 16.2	0.002
GGT (UI/L)			
Preoperatif	30.2 ± 10.4	29.8 ± 8.7	0.935
Post-operatif 24. saat	38.7 ± 23.4	37.4 ± 21.7	0.876
Post-operatif 5. gün	33.57 ± 25.4	45.5 ± 40.7	0.424

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 6.2. Kalp, Böbrek, Kanama Profili Testleri ve hsCRP Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	Plasebo Grubu (n=30)	Statin Grubu (n=30)	P değeri
Troponin I (ng/mL)			
Preoperatif	0.01 ± 0.0	0.01 ± 0.0	0.900
Post-operatif 24. saat	2.3 ± 2.2	1.4 ± 1.8	0.208
Post-operatif 5. gün	0.7 ± 1.4	0.6 ± 1.2	0.200
CK-MBkütle(ng/mL)			
Preoperatif	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.4	0.148
Post-operatif 24. saat	10.6 ± 8.0	7.4 ± 7.7	0.014
Post-operatif 5. gün	2.9 ± 3.3	4.4 ± 5.9	0.865
Kreatinin (mg/dL)			
Preoperatif	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.2	0.621
Post-operatif 24. saat	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.109
Post-operatif 5. gün	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.629
PT (sn.)			
Preoperatif	10.6 ± 0.9	10.6 ± 0.8	0.609
Post-operatif 24. saat	11.0 ± 1.0	11.5 ± 1.2	0.195
Post-operatif 5. gün	10.6 ± 2.0	11.0 ± 1.5	0.887
INR			
Preoperatif	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.0	0.595
Post-operatif 24. saat	0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.1	0.155
Post-operatif 5. gün	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.1	0.515
APTT (sn.)			
Preoperatif	24.6 ± 4.9	25.1 ± 4.9	0.784
Post-operatif 24. saat	24.7 ± 2.8	26.1 ± 3.3	0.106
Post-operatif 5. gün	23.6 ± 3.1	24.9 ± 3.4	0.140
hsCRP (mg/L)			
Preoperatif	2.2 ± 1.5	0.8 ± 1.4	< 0.001
Post-operatif 24. saat	96.0 ± 3.6	72.9 ± 12.1	< 0.001
Post-operatif 5. gün	11.4 ± 4.1	4.3 ± 4.7	< 0.001

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.3. Operatif veriler:

Operatif veri olarak; gerçekleştirilen koroner arter bypass greft sayısı, toplam kardiyopulmoner bypass süresi ve kros-klemp süreleri açısından plasebo ve statin grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Operatif Verilerin Karşılaştırılması

	Plasebo Grubu (n = 30)	Statin Grubu (n = 30)	P değeri
Greft Sayısı			
2 greft	9 (30.0)	4 (13.3)	0.279
3 greft	14 (46.6)	16 (53.3)	
4 greft	7 (23.3)	10 (33.3)	
Toplam KPB süresi (dk.)	76.0 ± 15.0	81.1 ± 13.4	0.222
Kros-klemp süresi (dk.)	31.4 ± 7.9	34.4 ± 7.0	0.111

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.4. Postoperatif Veriler

Postoperatif erken dönemde statin almayan grupta atriyal fibrilasyona giren hasta sayısı olarak daha yüksek bulunmuş ve istatistiki anlamlılık göstermiştir. Diğer verilerde anlamlı fark gözlenmemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Postoperatif Süreçte Komplikasyonların Plasebo ve Statin Grupları Arasında Karşılaştırılması

Veriler	Plasebo Grubu (n = 30)	Statin Grubu (n = 30)	P değeri
Revizyon	2 (6.7)	-	0.49
Drenaj Toplamı (mL.-ilk 24 s.)	525.5 ± 94.1	480.5 ± 117.7	0.081
Post-Operatif Miyokard İnfarktüsü	1 (3.3)	-	1
Düşük Debi Sendromu	1 (3.3)	1 (3.3)	-
Derin Sternal Enfeksiyon	2 (6.7)	-	0.49
Serebrovasküler Olay	-	-	-
Renal Yetmezlik	-	-	-
Uzamış Entübasyon	1 (3.3)	-	1
Postoperatif Atriyal Fibrilasyon	7 (23.3)	1 (3.3)	0.02
Ventriküler Aritmi	1 (3.3)	-	1
Hastanede Kalış Süresi (Gün)	7 ± 1.1	6.6 ± 1.2	1
Geçici Pace Gereksinimi	1 (3.3)	-	1
Mortalite	-	-	-

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.5. EPH miktarları

EPH miktarları preoperatif (T1 = 1.zaman) , postoperatif 6. saat (T2 = 2.zaman ve 5. gün (T3 = 3.zaman) olacak şekilde üç farklı zamanda ölçülmüştür. Yapılan karşılaştırmalarda kardiyopulmoner baypas sonucu her iki grupta anlamlı artışlar olmakla birlikte statin alan gruptaki hücre miktarları plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. (Tablo 9)

Tablo 9. EPH Miktarlarının Karşılaştırılması.

Veriler	Plasebo Grubu (n = 30)	Statin Grubu (n = 30)	P değeri	%95 güven aralığı
EPH (h/100 µL)				
Preoperatif	158.6 ± 3.8	230.2 ± 2.2	< 0.001	-80.2 & -62.8
Postoperatif 6.saat	219.5 ± 6.6	500.5 ± 6.8	< 0.001	-299.9 & -261.0
Postoperatif 5.gün	178.3 ± 2.6	303.6 ± 7.9	< 0.001	-142.0 & -108.2

Bulgular sayı ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Atriyal fibrilasyona giren hastalar ile girmeyen diğer hastaların EPH sayıları arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmada erken operatif dönemde anlamlı farklılık bulunmuştur. (Tablo 10)

Tablo 10. Atriyal Fibrilasyonlu ve Sinüs Ritmini Koruyan Hastalarda EPH Miktarlarının Değerlendirilmesi.

	Atriyal Fibrilasyon (0:yok, 1:var)	N	Ortalama	Standart Sapma (±)	P değeri
EPH Preoperatif	0	52	197.9	40.4	0.030
	1	8	171.1	26.8	
EPH Postoperatif 6. saat	0	52	376.6	144.5	0.019
	1	8	252.1	114.0	
EPH Postoperatif 5. Gün	0	52	247.3	70.8	0.068
	1	8	199.6	59.9	

Bulgular sayı ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Toplam EPH sayılarının (EPH 1. zaman:T1, 2. zaman:T2 ve 3. zaman:T3) Euroscore (I-II-III) ile olan ilişkileri değerlendirildiğinde her üç grupta arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. (Tablo 11)

Tablo 11. Toplam EPH Miktarlarının Euroscore Risk Gruplarıyla Karşılaştırılması.

Değişken	Euroscore	Euroscore	Ortalama Değerleri	Standart Sapma (±)	P değeri
EPH; T1	1	2	196.5	12.7	0.960
		3	193.0	12.5	0.936
	2	1	192.2	12.7	0.960
		3	194.4	14.0	0.998
	3	1	356.4	12.5	0.936
		2	375.8	14.0	0.998
EPH; T2	1	2	350.8	46.8	0.910
		3	359.9	45.9	0.992
	2	1	241.6	46.8	0.910
		3	253.3	51.7	0.880
	3	1	228.2	45.9	0.992
		2	240.9	51.7	0.880
EPH; T3	1	2	196.5	22.6	0.864
		3	193.0	22.1	0.817
	2	1	192.2	22.6	0.864
		3	194.4	24.9	0.576
	3	1	356.4	22.1	0.817
		2	375.8	14.0	0.998

Bulgular sayı ve ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Yine EPH sayılarıyla gruplardaki Cinsiyet, Hipertansiyon, Diabetes Mellitus arasındaki anlamlılık analiz edilmiş olup anlamlı bir fark bulunmamıştır. (Tablo 12,13,14)

Tablo 12. Cinsiyete göre EPH Miktarlarının Karşılaştırılması.

	Cinsiyet (0:Kadın,1:Erkek)	N	Ort.	Standart Sapma ($\pm$)	P değeri
EPH_T1	0	23	194.0	41.0	0.956
	1	37	194.6	39.5	
EPH_T2	0	23	339.8	135.0	0.390
	1	37	372.5	153.3	
EPH_T3	0	23	239.5	74.1	0.906
	1	37	241.8	69.9	

Bulgular sayı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 13. Preoperatif Risk Faktörü Olarak Hipertansiyon olan Olgularda EPH Miktarlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

	Hipertansiyon (0:Yok, 1:Var)	N	Ortalama	Standart Sapma ($\pm$)	P değeri
EPH_T1	0	23	187.7	35.9	0.312
	1	37	198.5	41.9	
EPH_T2	0	23	338.5	141.4	0.375
	1	37	373.3	149.6	
EPH_T3	0	23	223.5	64.7	0.135
	1	37	251.7	73.3	

Bulgular sayı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 14. Preoperatif Risk Faktörü Olarak Diabetes Mellitus Saptanan Olgularda EPH Miktarlarının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.

	Diabetes Mellitus (0:Yok, 1:Var)	N	Ortalama	Standart Sapma (±)	P değeri
EPH_T1	0	42	196.8	37.4	0.476
	1	18	188.7	45.4	
EPH_T2	0	42	372.2	145.9	0.326
	1	18	331.3	147.2	
EPH_T3	0	42	239.7	64.0	0.864
	1	18	243.7	86.8	

Bulgular sayı ve ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

4.6. Hastaların 30. gün takip sonuçları:

Hastalarda sekonder sonlanım noktası olarak taburcu olduktan sonra ortalama 30. güne kadar olarak belirlendi. 30 günlük takiplerinde yeni gelişen major kardiyak olaylar ve yeniden hasteneye yatışları kayıt altına alındı, sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonları (EF %) ölçüldü. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.(Tablo 15)

Tablo 15. Hastaların 30-Günlük Takibi Sonrasında Gruplara Göre EF ve Klinik Verilerinin Değerlendirilmesi.

Veriler	Plasebo Grubu (n = 30)	Statin Grubu (n = 30)	P değeri
30.gün Kardiyak Olay Gelişimi (MI, AF, VT, KKY (inotrop, IABP)	2	0	0.49
30. gün Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonlarındaki Değişimler (%)	53.2 ± 8.7	54.3 ± 7.5	0.89

Bulgular sayı ve % olarak veya ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Gerçekleştirilen bu klinik araştırmada yüksek doz statin kullanımının, koroner baypas cerrahisi sonrası EPH sayılarındaki artışa, inflamasyon parametrelerinde düşmeye neden olduğu gösterilmiştir. EPH sayılarındaki artış miyokardiyal hasar ve disritmi gelişiminde azalmayla birlikte gerçekleşmiştir. Bu sonuçlar koroner bypas cerrahisinde kardiyovasküler korunma açısından önemli bir bulgu olarak yorumlanabilir.

Koroner arter baypas cerrahisi, cerrahi deneyimle birlikte tıbbi teknolojik gelişmelerle paralellik göstermiştir. Hastaların yaşam sürelerinin ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi için bu zorlu süreçte büyük ve gayretli çalışmalar devam etmektedir. Yapılmış olan çalışmalara rağmen kalp cerrahisinin kısa geçmişide göz önünde bulundurulduğunda, diğer cerrahi bölümlere oranla operasyon sonrası gelişen ritm bozuklukları, düşük kalp debisi, akciğer yetmezliği, sistemik inflamatuvar cevap gelişimi, enfeksiyon gelişimi gibi komplikasyonlar hala yüksektir. Sanayileşmeyle birlikte bozulmuş kolesterol düzeyleri tüm dünyada toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmiş olup morbidite ve mortalite oranlarını artırmışlardır.³³

Kolesterol düşürücü ilaçlardan statin grubu ilaçların ateroskleroz gelişimini engelleyici etkileri yapılmış olan birçok primer ve sekonder koruma çalışmalarıyla gösterilmiştir. Yapılmış olan ‘‘ASTEROID’’ çalışmasında yüksek doz statin kullanımı sonrası yapılan intravasküler USG’de plak yapısında duraklama ve gerileme tespit edilmiştir.⁶ Post-KABG çalışmasında yüksek doz statin kullanan hastalarda greft açıklığının daha iyi olduğu ve LDL düzeyinin 100mg/dl’nin altına çekilmesi gerektiğine ilk defa değinilmiş olup statinlerle kalp cerrahisi arasındaki ilk bağlantılar kurulmuştur.^{54,55} Harold L. Lazar, koroner arter baypas greftleme yapılacak olan hastalarda LDL düzeylerinin 100mg/dl’nin altında tutulması hatta yüksek riskli hasta gruplarında 70 mg/dl’nin altında olması gerektiğini vurgulamış olup statinlerin CRP düzeyleri üzerine olan ve diğer kardiyoprotektif etkilerinin araştırılması gerekliliğinden bahsetmiştir.¹¹⁴ Retrospektif olarak yapılmış olan bir çalışmada koroner baypas cerrahisine alınan hastalarda 30 günlük takip sonucu mortalite ve inme geçirme oranları statin

kullanmayan grupta daha yüksek bulunmuştur.¹¹⁵ Ujjaini ve ark. KABG yapılacak olan hasta gruplarında LDL düzeyleri 100 mg/dl'nin üstünde olan hastalara statin başlanması gerekliliği ve takiplerinde kullanımının güvenli olduğu bir çalışmayı yayınlamışlardır.¹¹⁶

Yapılmış olan prospektif bir çalışmada, koroner arter cerrahisi uygulanan hastalarda perioperatif olarak kullanılan statinlerin kardiyovasküler koruma ve disritmi gelişimini engelleme etkilerinin doz bağımlı olduğu vurgulanmıştır.¹¹⁷ Koroner baypas cerrahisi yapılırken hastaların kalp akciğer makinasına bağlanmasıyla meydana gelen inflamatuvar yanıt oluşumu biz cerrahların istemediği bir durumdur, bunun için birçok antiinflamatuvar ajan denenmiş olmakla birlikte henüz net bir sonuca ulaşılamamıştır. Vücudun doğal kendini savunma mekanizması olarak vermiş olduğu bu inflamatuvar yanıtın ne kadar erken uzaklaşırsa operasyon sonrası gelişebilecek komplikasyonlardan o kadar az etkilenmiş oluruz. Bu konuda proinflamatuvar ve inflamatuvar mediyatörler araştırılmış olup özellikle hsCRP düzeylerindeki artış inflamatuvar yanıtta önemli bir belirteç olarak kalp cerrahisindeki yerini almıştır. Non spesifik bir inflamasyon belirteci olmasına rağmen KPB'a giren hastalarda erken dönemde ciddi artışlar göstermiştir.

Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein, inflamatuvar süreçte karaciğerde hepatositler tarafından sentezlenmekle birlikte IL-6 ile yakın ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır.¹¹⁸ CRP düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla olan bağlantısına değinilmiş ve yeni bir risk belirteci olarak kabul edilmiştir.¹¹⁹ Okside LDL kolesterol ve LDL fosfolipitlerinin arteriyel aterom plağı içine geçerek interlökin-6 (IL-6) ve diğer inflamasyon mediyatörlerinin salınımına neden olması, karaciğerde CRP ve diğer akut faz reaktanlarının üretimini arttırarak aterom gelişimine katkıda bulunmaktadır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, kardiyovasküler olay gelişimi ile CRP düzeyleri arasındaki ters orantıya değinilmiş olup statin grubu ilaçların bu konudaki önemi vurgulanmıştır.⁵

Statin grubu ilaçlar, tüm bu kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkilere sahiptirler. Endotel fonksiyonları üzerinde iyileştirici, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını engelleyici, plak stabilizasyonunu üzerine olumlu, vasküler inflamasyonu azaltıcı, vazokonstriksiyonu ve trombosit

aktivasyonunu azaltıcı etkileri olduğu ve bunları statinlerin farnesil pirofosfat ve geranilgeranilprofosfatı da içeren içeren kolesterol biyosentez yolundaki diğer arabulucuları inhibe etmesiyle meydana geldiği vurgulanmıştır.⁴⁵ Yine LDL kolesteroldeki düşüş nedeniyle dolaylı olarak hsCRP sentezinde azalmanında vasküler inflamasyon üzerine olumlu etkileri olduğu vurgulanmıştır. Anjiyogenezis ve kardiyak disritminin önlenmesi statinlerin güncel araştırma konusu olan diğer pleiotropik etkileridir. Çoğu klinik çalışmadan elde edilen sonuçlar, statin tedavisinin bu yararlı etkilerinin, kolesterol düşürücü etkisinden daha önce ortaya çıktığını düşündürmektedir.^{57,60}

Statin grubu ilaçların, yeni bir hücre popülasyonu olarak tanımlanan EPH miktarları üzerine olan etkileri güncel merak konusu olup bu konuyla ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır. Statin grubu ilaçlarla bu hücre popülasyonu arasındaki bağlantı; pleiotropik etkilerin belki de bu hücreler aracılığıyla olabileceğini aklımıza getirebilir. EPH'ler kemik iliğinde olgunlaşıp, dolaşıma çıkarak kardiyovasküler hasarın olduğu bölgelerde yoğunlaşıp hasarın tamir edilmesinde merkezi rol alırlar. EPH'ler kemik iliğinden ayrıldıktan sonra hücre yüzey belirteçlerinde birtakım değişiklikler geçirerek olgun endotel hücrelere dönüşebilirler. Dolaşımda bulunan endotel progenitör hücre sayısının azlığı ile kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açabilecek endotelial tamir kapasitesinin düşüklüğü arasında korelasyon bulunmuştur.⁷³

Asahara ve Shi, yaptıkları deneylerle kemik iliği kaynaklı hematopoetik progenitör hücrelerin endotel hücreye embriyonik dönemin dışında da dönüşebildiğini, iskemi sonrası endotel bütünlüğün tekrar sağlanmasında ve yeni kapiller oluşumunda bizzat rol aldıklarını bularak vaskülogenez ile ilgili yaygın kanıyı değiştirmişlerdir.^{74,75} Akar ve ark., iskemik kardiyomiyopati ve periferik arteriyel hastalığı olan hastalarda otolog kemik iliği mononükleer hücre tedavisini başarıyla uygulamışlardır.^{120,121} Quaini ve ark. progenitör hücrelerin büyük oranda atriyal dokuda yerleştiklerini göstermişlerdir.⁷⁷ Dokusal atriyal değişiklikler nedeniyle oluşan atriyal fibrilasyonun bugüne kadar bu etkileşime neden olup olmadığı bilinmemektedir.

Statinlerin dolaşımdaki EPH düzeyini arttırdığını ve bunların iskemik alanlara doğru mobilizasyonunu hızlandırdıklarını gösteren bir çalışmada, stabil koroner

arter hastalığında 4 hafta 40 mg/gün atorvastatinin 1. haftada EPH sayısını 1.5 kat, 4. haftada 3 kat arttırdığı gözlenmiştir.⁸³ Statinlerin kemik iliğinden köken alan ve dolaşımda bulunan EPH'ler ile düz kas progenitör hücreleri üzerine olan etkilerine bakılmış olup yalnızca EPH miktarlarında anlamlı artış tespit edilmiştir.¹²² Akut myokard infarktüsü geçirmiş hastalarda yüksek doz statin tedavisi sonrası 4. ayda EPH sayılarında standart tedavi alan hasta grubuna göre anlamlı farklılık tespit edilmiştir.¹²³ EPH'lerin kardiyopulmoner bypass ile olan ilişkileride güncel merak konusu olup KPB sonrası EPH miktarları araştırılmıştır. Sağlıklı endotel, fiziksel ve kimyasal uyarılarla; vasküler tonusun regülasyonu, hücresel adhezyon, tromborezistans, düz kas hücre proliferasyonu ve vasküler duvarda inflamasyon gibi geniş bir fizyolojik aktivite göstermektedir. Özellikle, endotelyal hücreler kardiyopulmoner bypas esnasında aşırı duyarlaşır ve hasarlanırlar. Bunun nedeni, cerrahi prosedür gereği kalbin durdurulması ve kansız/haraketsiz bir ortam oluşturulması amacıyla sağlanan hipoksiye bağlıdır. Bunlara ek olarak cerrahi manüplasyon yada hemodinamik kesilme stresi nedeniyle oluşan fiziksel travma ve inflamatuvar uyarı, sitokin/endotoksinlerin korunmasız endotel üzerine tekrarlayan hasarı sayılabilir.¹²⁴ Ayrıca kardiyopulmoner bypass sonrası endotel hücrelerdeki apoptozis tespit edilebilir.¹²⁵

Sonuç olarak, endotelde bütünlük ve fizyolojik fonksiyon kaybı olabilir. Bunlar da kapiller permeabilite de artış, lökosit ekstravazasyonu, postoperatif vasküler tonusta hasara neden olabilirler. Tüm bunlar solunum yetmezliği ve myokardiyal disfonksiyon gibi organ yetmezliğine katkıda bulunabilirler.¹²⁵ Bu nedenle kardiyoplumoner bypass eşliğinde yapılan koroner bypass cerrahisinde prognoz belirlenebilmesi için hasarlı damardaki re-endotelizasyonun nasıl hızlıca geliştiğinin tanımlanması önemlidir. Klasik olarak bilinen, olgun endotelyal hücrelerin lokal replikasyonu ile hasarlı bölgelerde onarımın yapıldığıdır ancak bu durumun belli bazı patolojik koşullara bağlı olduğu bilinmektedir.^{126,127} Kardiyopulmoner bypass öncesi risk gruplandırılması yapılan bir çalışmada EPH sayılarının yüksek riskli hasta grubunda düşük risk grubu olan hastalara oranla daha düşük çıktığı gözlenmiştir ve bunun hastalarda gelişebilecek olan peroperatif komplikasyonlarla bağlantısına dikkati çekmişlerdir.¹²⁸ Neil ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada kardiyak cerrahi sonrası artmış olan EPH

mobilizasyonu ve diğer sitokinlerle olan korelasyonları değerlendirilerek potansiyel tedavi amacı olabileceği vurgulanmıştır.¹²⁹ Yapılmış olan orijinal bir çalışmada statin kullanan hastalarda kardiyak cerrahi sonrasında diğer sitokinlerle olan ilişkileri incelenmiş olup statin alan hastalarda artmış olan EPH sayılarına dikkat çekilmiştir.¹³⁰

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bizim yapmış olduğumuz randomize prospektif plasebo kontrollü iki yönlü paralel klinik çalışmada (60 hasta); plasebo grubuna göre preoperatif ($p<0.0001$), postoperatif 6. saatte ($p<0.0001$) ve posoperatif 5. günde ölçülen EPH sayıları statin grubunda anlamlı çıkmıştır. Her iki grupta da operasyon sonrası artış gözlenmesi (statin grubunda daha fazla olmakla birlikte) KPB'nda hücre miktarları üzerine olumlu etkilerinin olduğunu vücudun endojen olarak hücre sel onarım mekanizmalarını işlettiğini göstermiştir. hsCRP düzeyleri statin grubunda daha düşük ($p<0.0001$) idi. LDL kolesterol ($p<0.0001$) ve total kolesterol ($p<0.0001$ pre-op) ($p<0.0001$ 24.saat) ($p=0.003$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlıydı. HDL kolesterol düzeylerinde 24. saat ($p=0.006$) haricinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. AST değeri ($p=0.005$) preoperatif dönemde statin kullanan hasta grubunda anlamlı yükseklik göstermekle birlikte normal değerler içinde seyretmiştir. (AST < 41 UI) ALT değerleri kardiyopulmoner baypasında etkisiyle postoperatif 24.saat ($p=0.015$) ve 5. günde ($p=0.002$) statin lehine artış göstermiş olup yine 5. günde kabul edilen normal sınırlara ulaşmıştır.

Statin grubunda 24. saatte CK-MB kütle ($p=0.01$) ölçüm düzeyleri plasebo grubuna göre daha düşük çıkması statinlerin kardiyovasküler koruma üzerine olumlu etkisi olarak yorumlanabilir. Hastaların postoperatif takiplerinde erken dönemde (postop. 24 saat <) AF giren hasta sayısı statin grubunda 1 (%3.3) iken plasebo grubunda 7 (%23.3) ($p=0.02$) hasta olmuştur. Preoperatif sol atrium çaplarında anlamlı fark yoktu. Yine bu AF hastalarının preoperatif EPH ($p=0.03$) ve postoperatif 6.saat EPC ($p=0.01$) sayıları diğer hasta grubuna göre kıyaslandığında anlamlı çıkması dikkat çekicidir.

EPH miktarlarının Euroscore, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus ile arasındaki anlamlılık analiz edilmiş olup fark bulunmamıştır. Diğer operatif ve postoperatif veriler arasında anlamlılık bulunmamıştır. Hastaların ikincil sonlanım noktası olarak 30 günlük takiplerinde plasebo grubunda iki hasta (düşük debi&disritmi) yeniden hastaneye yatmış olup anlamlı fark bulunmamıştır. 30.

günde Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonları (%) hesaplandı (53.2 ± 8.7 plasebo) (54.3 ± 7.5) ($p=0.89$). Statin grubunda ortalama EF artışı % 1.1 fazla olsada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak statin kullanımı, koroner arter baypas cerrahisi sonrası kardiyovasküler koruma sağlayabilir. Erken dönemde oluşabilecek komplikasyonları azaltmada faydalı olabilir. Dolaşımda artmış olan endotelial progenitör hücrelerin hasarlı damar endotelinde tamir için alternatif bir mekanizma ve pleiotropik etkilerle bu hücrelerin ilişkili olabileceği söylenebilir.

7. ÖZET

“Statinlerin Koroner Bypass Cerrahisi Sonrası Postoperatif Sonuçlara Etkisi ve Pleiotropik Etkilerinin Araştırılması”

Amaçlar: Statinlerin koroner arter hastalığı üzerine olan olumlu etkileri primer ve sekonder koruma çalışmalarıyla gösterilmiştir. Ancak koroner bypass cerrahisine alınan hastalarda pleiotropik etkilerinin araştırıldığı çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu tez çalışmasının amacı, kardiyopulmoner bypass tekniği kullanılarak koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda agresif statin tedavisinin endotelial progenitor hücrelere (EPH) olan pleiotropik etkilerinin ve erken dönem klinik sonuçlarla ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma elektif olarak koroner arter bypass cerrahisi yapılan 60 hastada randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak gerçekleştirildi. Cerrahiden iki hafta önce bir gruba 40mg/gün atorvastatin (n=30, çalışma grubu) diğer gruba ise plasebo (n=30, kontrol grubu) verildi. Preoperatif, postoperatif 6. ve 24. saatlerde ve postoperatif 5. günlerde EPH miktarları periferik venden alınan kan örneklerinde araştırıldı. EPH ölçümü akım sitometrik analiz yöntemiyle antijen kapılama tekniğiyle CD45-, CD34+, CD133+, VEGFR-2+ işaretli hücreler seçilerek gerçekleştirildi. Ayrıca hastaların kardiyak belirteçleri, biyokimyasal profilleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, yüksek duyarlılıklı C Reaktif Protein (hs-CRP) ve koagülasyon profilleri kaydedildi. Klinik ve operatif veriler de prospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışma grubunda, kontrol grubuna göre preoperatif, postoperatif 6. saat ve 5. gün EPH (h/100 µL) miktarları anlamlı olarak yüksek bulundu (*preoperatif*: 230.2 ± 2.2 'ye karşı 158.6 ± 3.8 ; $p < 0.001$; *postop 6. saat*: 500.5 ± 6.8 'e karşı 219.5 ± 6.6 , $p < 0.001$; ve *post-op 5. gün*: 303.6 ± 7.9 'a karşı 178.3 ± 2.6 , $p < 0.001$). hs-CRP düzeyleri (mg/L) çalışma grubunda, kontrol grubuna göre preoperatif, postop 24. saat ve 5. gün anlamlı olarak daha düşüktü (*preoperatif*: 0.8 ± 1.4 'e karşı 2.2 ± 1.5 , $p < 0.001$; *postop 24.saat*: 72.9 ± 12.1 'e karşı 96.0 ± 3.6 , $p < 0.001$; ve *postop 5. gün*: 4.3 ± 4.7 karşı 11.4 ± 4.1 , $p < 0.001$). Komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, postoperatif 24. saatteki CK-MB düzeyleri (ng/mL) statin grubunda plasebo grubuna göre daha düşüktü. (10.6 ± 8.0 'e karşı 7.4 ± 7.7 ; $p = 0.01$). Atriyal fibrilasyona (AF) giren hasta sayısı kontrol grubunda çalışma grubundan anlamlı olarak daha fazla idi (%23.3'e karşı %3.3, $p = 0.02$). Postoperatif AF'na giren hastaların diğer hastalara oranla preoperatif ve 6. saat EPH sayıları (h/100µL) anlamlı olarak düşüktü (*preoperatif*: 171.1 ± 26.7 'e karşı 197.9 ± 40.3 , $p = 0.03$; *6.saat*: 252.1 ± 114.0 'e karşı 376.6 ± 144.4 , $p = 0.01$). Postoperatif birinci ayda ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarında anlamlı bir farklılık saptanmadı (% 54.3 $\pm$ 7.6'ya karşı % 53.2 $\pm$ 8.7, $p = 0.89$).

Sonuçlar: Atorvastatin, koroner baypas cerrahisi sonrası, inflamatuvar mediyatör olan hs-CRP düzeylerinde düşme, miyokardiyal hasar ve AF gelişiminde azalma sağlamaktadır. Pleiotropik etkilerinden EPH sayılarındaki artış sorumlu olabilir. EPH miktarlarındaki artış sistemik inflamatuvar yanıt açısından vücudun endojen bir kardiyovasküler korunma mekanizması olabilir ve bu özelliği yeni hücre tedavii yöntemlerinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Statin, Koroner Arter Bypass Cerrahisi, Endotelial Progenitor Hücre, Pleiotropik Etki.

8. SUMMARY

“ The Effects of Statins on Postoperative Outcomes after Coronary Bypass Surgery and Investigating the Pleiotropic Effects ”

Aims: The salutary effects of statins on coronary heart disease have been demonstrated in primary and secondary prevention studies. However, the number of studies investigating the pleiotropic effects of statins in patients undergoing coronary bypass surgery is limited. The aim of this thesis were to investigate the effects of statin therapy on endothelial progenitor cells (EPCs) and to search for any relationship between the pleiotropic effects of statins and the postoperative outcomes in patients undergoing coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass (CPB).

Material and methods: A randomized, double blind, placebo-controlled trial was performed in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery using CPB. The patients were randomly assigned to a fixed dose of atorvastatin 40 mg daily ($n = 30$, study group) or placebo ($n = 30$, control group) two weeks before surgery. EPC count was determined by flow cytometry on the basis of the surface expression of CD45-, CD34+, CD133+, and VEGFR-2+. Furthermore, plasma levels of cardiac markers, biochemical profile, liver and renal function tests, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and coagulation profiles were determined pre- and postoperatively (at 6th and 24th hours and on 5th day). Clinical and operative data were also recorded prospectively.

Results: At any time point, EPC count (cells/100 μ L) was significantly higher in study group than in control group, respectively (*preoperative*: 230.2 ± 2.2 vs. 158.6 ± 3.8 , $p < 0.001$; *postop-6th hour*: 500.5 ± 6.8 vs. 219.5 ± 6.6 , $p < 0.001$; and *postop-5th day*: 303.6 ± 7.9 vs. 178.3 ± 2.6 , $p < 0.001$). The mean plasma hs-CRP levels (mg/L) were significantly lower in study group than in controls, respectively (*preoperative*: 0.8 ± 1.4 vs. 2.2 ± 1.5 , $p < 0.001$; *postop-24th hour*: 72.9 ± 12.1 vs. 96.0 ± 3.6 , $p < 0.001$; and *postop-5th day*: 4.3 ± 4.7 vs. 11.4 ± 4.1 , $p < 0.001$).

With regards to postoperative complications; plasma CK-MB level (ng/mL) was significantly lower in the study group compared to controls at postop 24th hour (10.6 ± 8.0 vs. 7.4 ± 7.7 , $p = 0.01$). The prevalence of atrial fibrillation (AF) was significantly higher in the control group than in the study group (23.3 % vs. 3.3 %, $p = 0.02$). For preoperative time-point and 6th hour the mean EPC count (cells/100 μ L) was significantly lower in patients who developed AF postoperatively compared with those who did not (*preoperative*: 171.1 ± 26.7 vs. 197.9 ± 40.3 , $p = 0.03$; *postop 6th hour*: 252.1 ± 114.0 vs. 376.6 ± 144.4 , $p = 0.01$). No significant difference was detected in left ventricular ejection fraction measured on the postoperative 30th day (54.3 ± 7.6 % vs. 53.2 ± 8.7 %; $p = 0.89$).

Conclusions: Atorvastatin leads to a decrease in the production of inflammatory mediators such as hs-CRP, and reduction in the amount of myocardial damage and the development of AF after coronary bypass surgery. An increase in EPC count may be responsible from these pleiotropic effects. Furthermore, EPC behaviour may represent an endogenous cardiovascular protection mechanism that may be used for future cellular therapies.

Key Words: Statin, Coronary Artery bypass Surgery, Endothelial Progenitor Cell, Pleiotropic Effect.

9. REFERANSLAR

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-126.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362:801-809.
3. Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:778-784.
4. Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H et al. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:369-375.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359:2195-2207.
6. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556-1565.
7. Liakopoulos OJ, Choi YH, Haldenwang PL et al. Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of over 30,000 patients. *Eur Heart J* 2008; 29:1548-1559.
8. Heissig B, Hattori K, Dias S et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109:625-637.
9. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593-600.
10. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-853.
11. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-474.
12. Davies MJ. Coronary artery remodelling and the assessment of stenosis by pathologists. *Histopathology* 1998; 33:497-500.

13. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671.
14. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9:I19-I32.
15. Wissler RW. An overview of the quantitative influence of several risk factors on progression of atherosclerosis in young people in the United States. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Med Sci* 1995; 310 Suppl 1:S29-S36.
16. Steinberg D, Witztum JL. Lipoproteins and atherogenesis. Current concepts. *JAMA* 1990; 264:3047-3052.
17. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92:945-951.
18. Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, Lipton BA et al. Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans. *Am J Pathol* 1992; 140:291-300.
19. Rayment NB, Moss E, Faulkner L et al. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res* 1996; 32:1123-1130.
20. Annex BH, Denning SM, Channon KM et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:619-622.
21. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:441-448.
22. Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB et al. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. *Circulation* 1999; 99:2310-2316.
23. Guyton JR, Klemp KF. Development of the atherosclerotic core region. Chemical and ultrastructural analysis of microdissected atherosclerotic lesions from human aorta. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1305-1314.
24. Ball RY, Stowers EC, Burton JH et al. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114:45-54.
25. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V et al. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques:

- effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99:1780-1787.
26. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69:S30-S37.
 27. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
 28. Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991; 64:5-15.
 29. Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling. *Nature* 1998; 394:200-203.
 30. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-887.
 31. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1678-1689.
 32. Yang JJ, Kettritz R, Falk RJ et al. Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase. *Am J Pathol* 1996; 149:1617-1626.
 33. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 34. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS et al. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2:933-936.
 35. Gotto AM, Jr. The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). A return to a landmark trial. *JAMA* 1997; 277:595-597.
 36. Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 Suppl A:5A-10A.
 37. Cleeman JJ, Lenfant C. The National Cholesterol Education Program: progress and prospects. *JAMA* 1998; 280:2099-2104.
 38. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-732.

39. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279:1615-1622.
40. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996; 335:1001-1009.
41. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. JAMA 1997; 278:313-321.
42. Grundy SM. Cholesterol management in the era of managed care. Am J Cardiol 2000; 85:3A-9A.
43. Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. J Antibiot (Tokyo) 1979; 32:852-854.
44. Alberts AW, Chen J, Kuron G et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. Proc Natl Acad Sci U S A 1980; 77:3957-3961.
45. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21:1712-1719.
46. Balk EM, Lau J, Goudas LC et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review. Ann Intern Med 2003; 139:670-682.
47. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. Arch Intern Med 2003; 163:553-564.
48. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383-1389.
49. Kjekshus J, Pedersen TR. Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Am J Cardiol 1995; 76:64C-68C.
50. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1995; 345:1274-1275.
51. Sacks FM, Moye LA, Davis BR et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary

- events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97:1446-1452.
52. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998; 98:2513-2519.
 53. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-1718.
 54. Knatterud GL, Rosenberg Y, Campeau L et al. Long-term effects on clinical outcomes of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation in the post coronary artery bypass graft trial. Post CABG Investigators. *Circulation* 2000; 102:157-165.
 55. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 56. Calabro P, Yeh ET. Multitasking of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor: beyond cardiovascular diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6:36-41.
 57. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-1158.
 58. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
 59. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-696.
 60. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-1080.

61. Larosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1425-1435.
62. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
63. Tamai O, Matsuoka H, Itabe H et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation* 1997; 95:76-82.
64. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95:1126-1131.
65. Grodzinska L, Starzyk D, Bieron K et al. Simvastatin effects in normo- and hypercholesterolaemic patients with peripheral arterial occlusive disease: a pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96:413-419.
66. Karatzis E, Lekakis J, Papamichael C et al. Rapid effect of pravastatin on endothelial function and lipid peroxidation in unstable angina. *Int J Cardiol* 2005; 101:65-70.
67. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001; 88:1306-1307.
68. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111:2356-2363.
69. Haendeler J, Hoffmann J, Zeiher AM et al. Antioxidant effects of statins via S-nitrosylation and activation of thioredoxin in endothelial cells: a novel vasculoprotective function of statins. *Circulation* 2004; 110:856-861.
70. Peichev M, Naiyer AJ, Pereira D et al. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood* 2000; 95:952-958.
71. Tepper OM, Sealove BA, Murayama T et al. Newly emerging concepts in blood vessel growth: recent discovery of endothelial progenitor cells and their function in tissue regeneration. *J Investig Med* 2003; 51:353-359.
72. Heissig B, Hattori K, Dias S et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell* 2002; 109:625-637.

73. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348:593-600.
74. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275:964-967.
75. Shi Q, Rafii S, Wu MH et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood* 1998; 92:362-367.
76. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med* 2001; 7:430-436.
77. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP et al. Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med* 2002; 346:5-15.
78. Cesari F, Caporale R, Marcucci R et al. NT-proBNP and the anti-inflammatory cytokines are correlated with endothelial progenitor cells' response to cardiac surgery. *Atherosclerosis* 2008; 199:138-146.
79. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108:391-397.
80. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108:399-405.
81. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation* 2002; 105:3017-3024.
82. Werner N, Priller J, Laufs U et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1567-1572.
83. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; 103:2885-2890.
84. Walter DH, Zeiher AM, Dimmeler S. Effects of statins on endothelium and their contribution to neovascularization by mobilization of endothelial progenitor cells. *Coron Artery Dis* 2004; 15:235-242.
85. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr., Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1-10.

86. Scalia R. Statins and the response to myocardial injury. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5:163-170.
87. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965.
88. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. *Circulation* 2004; 109:II11-II14.
89. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108:1930-1932.
90. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230-235.
91. Calabro P, Chang DW, Willerson JT et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1112-1113.
92. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N et al. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res* 1999; 95:229-234.
93. Fenton JW, Brezniak DV, Ofosu FA et al. Statins and thrombin. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5:115-120.
94. Yamakuchi M, Greer JJ, Cameron SJ et al. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit endothelial exocytosis and decrease myocardial infarct size. *Circ Res* 2005; 96:1185-1192.
95. Schafer K, Kaiser K, Konstantinides S. Rosuvastatin exerts favourable effects on thrombosis and neointimal growth in a mouse model of endothelial injury. *Thromb Haemost* 2005; 93:145-152.
96. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001; 103:993-999.
97. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352:29-38.
98. Erl W. Statin-induced vascular smooth muscle cell apoptosis: a possible role in the prevention of restenosis? *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005; 5:135-144.

99. Erl W, Hristov M, Neureuter M et al. HMG-CoA reductase inhibitors induce apoptosis in neointima-derived vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2003; 169:251-258.
100. DENNIS C, SPRENG DS, Jr., NELSON GE et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg* 1951; 134:709-721.
101. DENNIS C. Perspective in review. One group's struggle with development of a pump-oxygenator. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1985; 31:1-11.
102. GIBBON JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-185.
103. KIRKLIN JW, DUSHANE JW, PATRICK RT et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30:201-206.
104. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112:676-692.
105. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-244.
106. Mendall MA, Patel P, Asante M et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78:273-277.
107. Massoudy P, Zahler S, Freyholdt T et al. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:566-574.
108. Landis RC, Asimakopoulos G, Poullis M et al. The antithrombotic and antiinflammatory mechanisms of action of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:2169-2175.
109. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP et al. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1490-1495.
110. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1661-1667.
111. Brull DJ, Sanders J, Rumley A et al. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001; 88:431-433.

112. Dichtl W, Dulak J, Frick M et al. HMG-CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:58-63.
113. Liakopoulos OJ, Dorge H, Schmitto JD et al. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 54:250-254.
114. Lazar HL. Should all patients receive statins before cardiac surgery: are more data necessary? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:520-522.
115. Pan W, Pinter T, Anton J et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2004; 110:II45-II49.
116. Khanderia U, Townsend KA, Eagle K et al. Statin initiation following coronary artery bypass grafting: outcome of a hospital discharge protocol. *Chest* 2005; 127:455-463.
117. Ouattara A, Benhaoua H, Le MY et al. Perioperative statin therapy is associated with a significant and dose-dependent reduction of adverse cardiovascular outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009; 23:633-638.
118. Kushner I, Jiang SL, Zhang D et al. Do post-transcriptional mechanisms participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 762:102-107.
119. Shah SH, Newby LK. C-reactive protein: a novel marker of cardiovascular risk. *Cardiol Rev* 2003; 11:169-179.
120. Akar AR, Durdu S, Arat M et al. Five-year follow-up after transepical implantation of autologous bone marrow mononuclear cells to ungraftable coronary territories for patients with ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36:633-643.
121. Durdu S, Akar AR, Arat M et al. Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation for patients with Rutherford grade II-III thromboangiitis obliterans. *J Vasc Surg* 2006; 44:732-739.
122. Kusuyama T, Omura T, Nishiya D et al. The effects of HMG-CoA reductase inhibitor on vascular progenitor cells. *J Pharmacol Sci* 2006; 101:344-349.
123. Leone AM, Rutella S, Giannico MB et al. Effect of intensive vs standard statin therapy on endothelial progenitor cells and left ventricular function in patients with acute myocardial infarction: Statins for regeneration after acute myocardial infarction and PCI (STRAP) trial. *Int J Cardiol* 2008; 130:457-462.

124. Clermont G, Vergely C, de GC et al. [Cellular injury associated with extracorporeal circulation]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2002; 51:38-43.
125. Aeber H, Kirchner S, Keyser A et al. Endothelial apoptosis is induced by serum of patients after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18:589-593.
126. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267:10931-10934.
127. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007; 115:1285-1295.
128. Choi YH, Neef K, Reher M et al. The influence of pre-operative risk on the number of circulating endothelial progenitor cells during cardiopulmonary bypass. *Cytotherapy* 2010; 12:79-87.
129. Roberts N, Xiao Q, Weir G et al. Endothelial progenitor cells are mobilized after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:598-605.
130. Spadaccio C, Pollari F, Casacalenda A et al. Atorvastatin increases the number of endothelial progenitor cells after cardiac surgery: a randomized control study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 55:30-38.