

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

**KARDİYOPULMONER BYPASS ALTINDA KORONER
ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA PREOPERATİF ROSUVASTATİN
KULLANIMININ PERİOPERATİF MİKROALBUMİNÜRİ
İLE İLİŞKİSİ**

**DR.SERKAN SEÇİCİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

MALATYA-2011

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

**KARDİYOPULMONER BYPASS ALTINDA KORONER
ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA PREOPERATİF ROSUVASTATİN
KULLANIMININ PERİOPERATİF MİKROALBUMİNÜRİ
İLE İLİŞKİSİ**

**DR.SERKAN SEÇİCİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BEKTAŞ BATTALOĞLU**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2010/69 proje numarası ile desteklenmiştir.**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLolar DİZİNİ	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
I- GİRİŞ VE AMAÇ	1
II- GENEL BİLGİLER	
2.1 İmmün Sistem ve Kardiyopulmoner Bypass'a İnflamatuar Yanıt	2
2.2 Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamatuar Yanıt	3
2.3 Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Sistemik İnflamatuar Yanıt	12
2.4 İnflamatuar Yanıtın Kontrolü	13
2.5 Mikroalbuminüri	16
2.6 Statinler	19
III- GEREÇ VE YÖNTEM	26
IV- BULGULAR	29
V- TARTIŞMA	36
VI- SONUÇ	40
VII- ÖZET	41
VIII- SUMMARY	42
IX- KAYNAKLAR	43

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 4.1 Grupların Demografik Özellikleri

Tablo 4.2 Hastaların preoperatif hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

Tablo 4.3 Hastaların operatif verileri

Tablo 4.4 Hastaların postoperatif verileri

Tablo 4.5 Hastaların perioperatif CRP değerleri

Tablo 4.6 Perioperatif idrarda mikroalbumin kreatinin oranları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Statinlerin Etki Mekanizması

Şekil 4.1 Perioperatif CRP Değerleri

Şekil 4.2 Perioperatif idrarda mikroalbumin/kreatinin oranları

KISALTMALAR DİZİNİ

KPB : Kardiyopulmoner Bypass

NO : Nitrik Oksit

KABG: Koroner Arter Bypass Greft

SIRS : Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu

SIRAB : Bypass Sonrası Sistemik İnflamatuvar Yanıt

MAC : Membran Atak Kompleksi

ADP : Adenozin Difosfat

IL : İnterlökin

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

C : Kompleman

ICAM-1 : İnterselüler Adezyon Molekülü-1

VCAM : Vasküler Adezyon Molekülü

PAF : Trombosit Aktive Edici Faktör

PSGL-1 : P-Selektin Glikoprotein Ligand-1

PECAM-1 : Trombosit-Endotelial Hücre Adezyon Molekülü-1

MCP-1 : Monosit Kemoatraktan Protein-1

PSGL-1 : P-selektin Glikoprotein Ligand-1

MBL : Mannan-Binding-Lectin

KAH : Koroner Arter Hastalığı

eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

PDGF : Trombosit Türevli Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

1953 yılında ilk kez uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) kalp cerrahisinde standart bir yöntem olarak hala önemini korumaktadır. Teknik ve enstrumanlardaki gelişmeye rağmen KPB hala sistemik inflamatuvar cevaba neden olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın fizyolojik olmayan yüzeylerle teması, cerrahi travma, çeşitli organlarda oluşan iskemi/reperfüzyon hasarı, vücut ısısındaki değişimler, endotoksemi ve cerrahi stres oluşan sistemik inflamatuvar cevabın bazı nedenleridir (1, 2).

İnflamasyonun en erken ortaya çıkan özelliği plazma proteinlerine karşı artmış kapiller geçirgenliktir (1). Kapiller geçirgenliğin en sensitif göstergelerinden biri olan mikroalbuminüri (2), kapiller permeabiledaki hızlı değişimleri göstermektedir. Mikroalbuminüri travma, cerrahi, iskemi/reperfüzyon hasarı, akut pankreatit gibi akut durumun başlangıcından bir saat gibi kısa bir süre sonra gözlenebilir (1). Kardiyopulmoner bypass da kapiller permeabilite artışı ve mikroalbuminüriye sebep olan inflamatuvar kaskadı aktive etmektedir.

Statinler olarak bilinen 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri en etkili antihiperlipidemik ajanlardır. Statinlerin aynı zamanda lipid düşürücü etkilerinden bağımsız pleotropik adı verilen etkileri vardır. Bu etkiler; endotel fonksiyonlarını düzeltmesi, nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını arttırması, plak stabilizasyonu ve vasküler inflamasyonu azaltması olarak sayılabilir.

Yapılan birçok çalışmada açık kalp cerrahisine giden hastalarda statin kullanımının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (3, 4). Yine yapılan çalışmalarda, KPB ile koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi uygulanan elektif vakalarda preoperatif statin tedavisinin sistemik inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir (5, 6).

Bu çalışmada KPB ile KABG cerrahisi yapılan hastalarda rosuvastatin kullanımının perioperatif mikroalbuminüri üzerine olan etkileri araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.İMMÜN SİSTEM VE KARDİYOPULMONER BYPASS'A İNFLAMATUAR YANIT

1950'lerde kalp akciğer makinasının geliştirilmesi, beraberinde kardiyak kateterizasyonda yaşanan gelişmeler açık kalp cerrahisini uygulanabilir kılmış, kalp hastalarının tedavilerine katkıda bulunmuş ve hayat beklentilerini arttırmıştır (7). Kardiyopulmoner bypass fizyolojik olmayan bir ortam sunmakta, hastalar fizyolojik değişikliklere maruz kalmakta, bu da kimi hastalarda ciddi ve ağır yan etkiler ile sonuçlanabilmektedir (8, 9). Kardiyopulmoner bypass mükemmel olmaktan uzaktır. Ancak ekstrakorporal dolaşıma karşı oluşan inflamatuvar yanıtın anlaşılmaya başlanması, bypass makinesini destekleyecek metodların ve ajanların geliştirilmesi ile beraber kompleks cerrahi girişimlere rağmen hastaların hayatta kalım oranları artmıştır.

İmmün cevap, çeşitli patojenlere karşı organizmaya koruma sağlar. Bu korumayı sağlayan immün sistem kalıtsal ve edinsel olarak ikiye ayrılır. Sonuç inflamasyondur. Kalıtsal immünite çeşitli immünolojik mekanizmalara bağlıdır, herhangi bir enfeksiyöz ajana karşı spesifik yanıt oluşturmaz veya aynı antijenle tekrar karşılaşması yanıtı değiştirmez. Kalıtsal sistem; fagositik (nötrofiller, monosit/makrofajlar ve natural killer hücreleri) ve endotelial hücreleri, kompleman, sitokinler ve akut faz proteinleri gibi faktörleri içerir. Edinsel immün cevap T ve B lenfositler tarafından düzenlenir. Antijeni tanır ve antijene spesifik cevap üretirler. Bu iki immünite arasında önemli ortak noktalar vardır ve birbirlerinin etkilerini arttırırlar.

Kanın KPB ünitesinin nonendotelial yüzeyi ile teması, iskemi ve reperfüzyon hasarı, KPB esnasında birçok organın hipoperfüzyonu inflamatuvar cevabı başlatır ve agreve eder (10). Kalıtsal ve edinsel immünitenin aktivasyonu ile ortaya çıkan

kompleks inflamatuvar yanıt KPB'ye eşlik eder. Kardiyopulmoner bypass aynı zamanda geçici immündefisit oluşturan hücrel ve hümoral elemanları indükler.

2.2.KARDİYOPULMONER BYPASS VE İNFLAMATUAR YANIT

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz koşulların benzer bir konak cevabını indüklediği gösterilmiş. 1992 yılında oluşturulan bir konsensusla çeşitli etkenlere karşı üretilen bu genel yanıt 'sistemik inflamatuvar yanıt sendromu' (systemic inflammatory response syndrome-SIRS) olarak adlandırılmıştır (11, 12). Tanı için aşağıdaki klinik bulgulardan iki veya daha fazlasının gerekliliği zorunlu kılınmıştır:

1-Vücut ısı $> 38^{\circ}\text{C}$ veya $< 36^{\circ}\text{C}$

2-Kalp hızı > 90 atım/dakika

3- $\text{P}_a\text{CO}_2 < 32$ mmHg veya solunum sayısı > 20 /dakika

4-Lökosit sayısı > 12.000 hücre/ mm^3 veya < 4.000 hücre/ mm^3 , veya immatür nötrofillerin %10'dan fazla olması

Bu tanım etrafında tartışmalar devam etsede, kritik hastalara uygun bir yaklaşıma olanak sağlamakta (13) ve artan organ disfonksiyonu ile beraber fizyolojik kötüye gidişin habercisi olabilmektedir. Genellikle KPB'nin tüm vücutta inflamatuvar yanıt oluşturduğu kabul edilir (14, 15). Daha ağır formlarında, pulmoner, renal, GIS, SSS ve miyokardiyal disfonksiyon, koagülopati ve hemoliz, artmış enfeksiyon riski ve lökositoz gibi klinik manifestolar ile sonuçlanan hasarlanmalar gözlenebilir (15).

Bypass sonrası sistemik inflamatuvar yanıt (SIRAB-Systemic Inflammatory Response After Bypass) tanı kriterlerine KPB'nin eklenmesi ile ortaya atılan bir tanıdır. SIRAB için tanı kriterleri, daha önce belirtilen hemodinamik ve hematolojik tanı kriterlerine ek olarak spesifik inflamatuvar markerlardan oluşmaktadır. Stroke veya mezenterik infarkt gibi end organ hasarının inflamatuvar fenomene mi (mikroemboli, hiperdinamik sirkülasyon, vb.) yada KPB sırasındaki suboptimal perfüzyona mı bağlı olduğunu açıklamak oldukça güçtür.

Kardiyopulmoner bypass sonrası inflamatuvar yanıt için spesifik kriterler tanımlanana kadar, insidans ve prevalansından ayrıca morbidite ve mortalite üzerine olan etkilerinden kesin ve net bir şekilde bahsetmek oldukça güç olacaktır.

Kardiyopulmoner bypass'ın sistemik inflamatuvar yanıtı indüklediği kabul edilmiş olmasına rağmen (16), insidans ve inflamatuvar yanıtın derecesi değişkendir; birçok hastada hafif yan etkiler oluşurken (8, 9), nadir olarak ağır hemodinamik değişiklikler oluşmakta ve organ yetmezliği gelişmektedir (16, 17). Hastalarda yanıtın derecesi öngörülemez. Kardiyopulmoner bypass süresinin, önemli olmamakla birlikte, sıklıkla yanıtın derecesini etkilediği düşünülmektedir (17). Bununla birlikte, pediatrik cerrahide, yaşlı veya zayıf hastalarda, uzun süren ve kompleks cerrahi uygulanan hastalarda SIRAB'ın yan etkilerinin morbiditeye büyük etkisi bulunmaktadır (18, 19).

2.2.1.Sistemik İnflamatuvar Yanıtın Başlaması

Bir seri travmanın hücrel ve humoral kan elemanlarını etkilemesi ile SIRAB ortaya çıkar. Bu proses esnasında mikroemboli, hemostaz bozulması gözlemlenir ve sonuç olarak tüm vücutta bir inflamatuvar cevap oluşur. Bu reaksiyon sitokinlerin endotel hücreleri aktive etmesi ardından nötrofillerin etkilenmesi ile oluşup gelişir. Kardiyopulmoner bypass'ın yan etkileri kanın non endotel yüzey ile temasına bağlanmaktadır. Fakat arteriyel akım paterninin değişmesi, shear stres, doku iskemisi ve reperfüzyonu, hipotermi, anemi ve kullanılan antikoagülan ajanlar gibi diğer faktörler de doku hasarının ve inflamatuvar yanıtın oluşmasında önemli role sahiptir (20). Bu yanıt KPB'nin sonlandırılmasından sonra da devam edebilir ve inflamatuvar yanıtın derecesine bağlı olarak çok farklı derecelerde klinik yan etkiler oluşturabilir (21).

2.2.2.Hücrel Komponentler

2.2.2.1.Eritrositler

Doku oksijenizasyonun büyük çoğunluğu eritrositlerdeki hemoglobin molekülleri ile sağlanmaktadır. Kardiyopulmoner bypass, eritrositlerin bütünlüğünde

ve fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır. Shear stres eritrositlerde mekanik hasar oluşturur, hücre yüzeyindeki iyonik pompa indüklenir ve intrasellüler anormal akümülyasyon oluşur. Bu da mikrosirkülyasyonun sağlanması için önemli olan eritrosit deformabilitesini azaltır. Sonrasında membran distorsiyonunun sonucu olarak eritrositler membran atak kompleksinin (MAC) hedefi olur (15). Plazmadaki serbest hemoglobin onkotik basınç ve viskoziteyi arttırarak doku hasarına neden olabilir. Ayrıca hemoglobin otooksidasyonu ile sitotoksik serbest oksijen radikalleri salınır. Eritrositler lizisi sonucu açığa çıkan adenosin difosfat (ADP), hemostazda rol oynayan eritrosit fonksiyonlarını etkileyebilir (22). Eritrositlerden açığa çıkan potasyum aritmilere neden olabilir. Priming solüsyon ile yapılan hemodilüsyon eritrositlerin agregasyon yeteneğini önemli ölçüde azaltır. Bu da farklı sinyal yolları ile endotelial aktivasyonu tetikleyerek doku oksijenasyonunu tehlikeye atabilir.

Kardiyopulmoner bypass hematopoezi de etkileyebilir. İnflamatuar mediatörler eritropoetin prodüksiyonunu up ve down regüle edebilir (23, 24).

2.2.2.2.Vasküler Endotelial Hücreler

Normal koşullarda vasküler endotelial hücreler intravasküler substratın ekstravasküler alana geçişini regüle eden hareketsiz bir yüzeye sahiptir. Bu hücreler KPB, hipoksi, cerrahi manipülyasyon, sitokinler (İnterlökin (IL)-1 beta ve tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa), trombi, C5a ve lipopolisakkarid (endotoksin) ile stimülyasyona oldukça duyarlıdır (25, 26). Aktive olan endotel hücre yüzeyinde lökositlerin adezyonunu sağlayan E-selektin, intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunu arttırır (27, 28). ICAM-1 istirahatteki endotel hücrelerinden düşük seviyede sentezlenir fakat IL-1 ve TNF-alfa gibi stokinlere cevap olarak üretimi arttırılır. VCAM-1 istirahatteki endotel hücrelerinde sentezlenmez, fakat IL-1, IL-4 ve TNF-alfa tarafından indüklenir (29, 30). IL-1 beta ve TNF-alfa, prostaglandin-12 (prostasiklin) ve nitrik oksit (NO) üretimini arttırır (31). Vasküler permeabilite artar ve böylelikle lökosit migrasyonu kolaylaşır. Endotel hücreleri ayrıca vücuttaki en önemli vazokonstrüktör olan endotelin-1 ve diğer vazoaktif mediatörleri (histamin, norepinefrin ve bradikinin) üretirler (32).

2.2.2.3.Nötrofiller

Kardiyopulmoner bypass esnasında nötrofiller güçlü olarak aktive olurlar (33). Kallikrein ve C5a başlıca agonistlerdir. Kardiyopulmoner bypass esnasında erken dönemde üretilen C5a nötrofil kemotaksisi, degranülasyonu ve süperoksit salınımı için kuvvetli kemotaktik proteindir (34). IL-1-beta, IL-8, TNF-alfa, C5b-9, faktör XIIa, histamin, heparin, araşidonik asid metabolizması ürünleri, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A2 diğer agonistler arasında sayılabilir (35).

Kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL1-beta, TNF-alfa ve adezyon moleküllerinin etkisi ile nötrofiller inflamasyon ve yara alanlarına yönelirler. Trombin, KPB esnasında endotelial hücrelerde PAF üretimini uyarır (36). Trombin ve PAF endotelial hücrelerde P-selektin ekspresyonunu uyarır (37), dolaşımdaki IL1-beta ve TNF-alfa ise endotelial hücrelerde E-selektin sentez ve ekspresyonunu uyarır (38). Vazokonstrüksiyon lokal damar yataklarında kan akımını azaltarak nötrofillerin migrasyonuna imkan tanır. L-selektinler transmigrasyon öncesi endotelial hücrelerin müsin benzeri glikoproteinine zayıf olarak bağlanır (37). P-selektin ve E-selektin lökosit üzerindeki antijenlere zayıf olarak bağlanır. Selektinin bağlanması nötrofillerin yavaşça yuvarlanmasına sonra durmasına neden olur (27). Endotelial hücreler tarafından eksprese edilen ICAM-1 tarafından kuvvetli bağlanma sağlanır. Lökosit ve endotelial hücreler tarafından eksprese edilen trombosit-endotelial hücre adezyon molekülü-1 (PECAM-1) lökositlerin transmigrasyonunu düzenler (39). Nötrofillerin adezyon reseptör ekspresyonu kemoatraktanlara cevabı kişiler arasında çeşitlilik gösterebilir (40). Diabet varlığı, oksidatif stres ve genetik faktörler sellüler ve solubl adeziv reseptör ve sitokinlerin ekspresyonunu etkiler, bunlar nötrofil adezyon ve granül içeriklerinin salınımını etkiler (41, 42).

Nötrofiller güçlü proteolitik ve sitotoksik madde içeren depolara sahiptir. Aktive olmuş nötrofiller süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekil oksijen molekülleri ve azot ara ürünleri üretir (43). Ayrıca nötrofiller araşidonik asit metabolitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve trombosit aktive edici faktör

(PAF) üretirler. Bu sitotoksik ve vazoaktif ajanlar dolaşıma katılarak KPB ve cerrahi ile ilişkili SIRS oluşumunu etkiler.

2.2.2.4.Monositler

Periferel monositler sistemik inflamatuvar prosese katkıda bulunmaktadır. Migratuvar, kemotaktik, pinositik ve fagositik özellikleri vardır. Migrasyonun ardından doku makrofajlarına dönüşürler ve spesifik ve nonspesifik immün yollarda rol oynarlar. Hasarlanmanın ardından bir saat gibi kısa bir sürede toplanabilirler. Bu da monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve C5a tarafından yönetilir (44). Aldıkları sinyallere göre makrofajlar hem pro- hem de anti-inflamatuvar özellik gösterebilir. Bu hücreler inflamasyonun hem indüksiyonunda hem de rezolüsyonunda görev alabilirler.

Nötrofil ve monositleri inflamasyon sahalarına yönlendiren IL-1 beta ve TNF-alfa'nın major kaynağı monositlerdir (45). Monositler tarafından üretilen diğer sitokinler IL-8, IL-1 alfa, IL-6 ve IL-10'dur.

2.2.2.5.Trombositler

Kardiyopulmoner bypass, trombosit fonksiyonunda ve sayısında geçici bir defisit oluşturarak, postoperatif dönemde hemostazın bozulmasına yol açar (46). Normal plateletler, hasar görmüş endotel hücrelerine veya subendotelyal tabakaya adezyon özelliğine sahiptir. Adezyon, endotel yüzeyindeki von Willebrand faktör ile plateletlerdeki glikoprotein (GpIb) reseptörleri arasında köprü formasyonu ile oluşur. Fibrinojene bağlanabilen GpIIb/IIIa kompleksi gibi farklı proteinlere maruziyet sonrası plateletler değişikliğe uğrar. Fibrinojen platelet adezyonu için önemli bir kofaktördür ve irreversibl agregasyonun oluşması esnasında plateletlerin birbirine bağlanabilmesi için gereklidir. Protein kompleksi olan trombospondin tarafından agregat stabilize edilir. Aynı zamanda vazokonstrüksiyon ve platelet agregasyonu yapan tromboksan A2 salınır.

Kardiyopulmoner bypass esnasında çeşitli faktörler plateletlerde değişiklik oluştururlar. Bunlar; fiziksel faktörler (47) (hipotermi ve shear stress vb.), nonendotelyal yüzeyle temas (48), kullanılan ilaçlar ve salınan endojen kimyasallar

(49, 50) olarak sıralanabilir. Priming solüsyonla yapılan hemodilüsyon ile bir miktar erken trombositopeni oluşturulur. Mekanik hasar, KPB ünitesine adezyon ve organlardaki sekestrasyon %30 ile %50 arasındaki platelet düşüşünü açıklayabilir. Trombositlerin KPB'ye cevabı kompleks ve multifaktöriyeldir. Bunlar; bypass esnasında trombositlerin hızlı tüketimi, agonistlere karşı azalmış reaktivite, plazmada alfa granül konsantrasyonunda artış ve agregre olan trombositlerden salınan tromboksan A₂ metabolitlerinde artış olarak sayılabilir. Küresel şekil ve psödopodların gelişmesi gibi morfolojik değişiklikler KPB'nin sonucu olarak görülür (51). Tam mekanizması açıklanamasa da KPB sonrası bypass süresi ile ilişkili olarak kanama zamanının uzadığı gözlenir (52). Glikoprotein IIb/IIIa kompleksinde defisit olan hastaların plateletleri yabancı yüzeylere yapışmamaktadır ve ekstrakorporal sisteme yapışan proteinler primer olarak GpIIb reseptör fragmanlarından oluşmaktadır. Buradan yola çıkılarak ekstrakorporal sirkülasyondan en çok etkilenen adheziv glikoproteinin GpIIb/IIIa kompleksi olduğu iddia edilmektedir (53).

Kardiyopulmoner bypass esnasında aktive edilen plateletler lökositlerle konjugat oluştururlar. Aktive plateletlerden eksprese edilen P-selektin P-selektin glikoprotein ligand-1 (PSGL-1)'e bağlanarak lökositlerle konjügasyon formasyonuna katkıda bulunur. Aktive plateletler P-selektin/PSGL-1 adezyon yolunu kullanarak monositleri stimüle ederler ve proinflamatuvar stokinler olan IL-1 β , IL-8 ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1)'in sekresyonuna katkıda bulunurlar (54, 55). P-selektin aynı zamanda doku faktörü ekspresyonunu ve monositlerden fibrin salınımını indükleyerek trombus oluşumuna katkıda bulunur (56, 57).

Vasküler endotele yapışan aktive plateletlerin nötrofil adezyon ve transmigrasyonunda önemli rolü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır. Endotelyal hücreler CD40 olarak bilinen adezyon molekülünü eksprese ederler, platelet yüzeyinde de bağlanma molekülü olan CD40L eksprese edilir. Bu transmembran ligand proteini yapısal olarak TNF-alfa ile ilişkilidir ve endoteliumdan kemokinlerin sekresyonunu, diğer adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Plateletlerin endotele bağlanması ile sekresyona uğrayan IL-8 ve MCP-1 nötrofiller ve monositler için kemotaktik moleküllerdir. Dolayısıyla endotelyuma bağlı aktive

plateletlerin, nötrofil ve monositlerin kümelenmesini sağlamak gibi bir özellikleri de vardır (58).

2.2.3.Koagülasyon Sistemi

Koagülasyon kaskadının aktivasyonu intrinsik veya ekstrinsik yoldan olabilir. İntrinsik yol, kanın hasar görmüş damar duvarındaki kollajen ile temasının ardından veya kanın yabancı yüzeyle karşılaşmasının ardından faktör XII'nin aktivasyonu ile başlar ve faktör XI, IX, X ve trombin aktivasyonunun ardından oluşan fibrin ile sonlanır. Ekstrinsik yol kanın nonvasküler doku hücreleri ile temasıyla başlar. Ardından sentezlenen doku faktörü faktör VII'ye bağlanır ve aktive eder. Faktör X aktive edilir. Faktör Xa'nın üretilmesinin ardından intrinsik yolda olduğu gibi kaskad devam eder.

Koagülasyonun aktivasyonu ile fibrinolitik sistem de koaktif edilir. Böylelikle pıhtı oluşumu sınırlanır ve pıhtının hasarlı bölge ile lokalize kalması sağlanır. Kardiyopulmoner bypass hem pıhtı oluşumunu hem de fibrinolitik yolu aktive eder. Proses sadece fibrin formasyonu ve platelet aktivasyonuna öncülük etmekle kalmaz aynı zamanda vasküler endoteli de aktive eder. Vasküler endotelin trombin ile aktivasyonu sonrası selektinlerin üretimi, artmış lökosit adezyonu ile sonuçlanır. Faktör VIIa-doku faktör kompleksi ve faktör Xa'nın hücreleri aktive ettiği ve bunun da trombin ile aktivasyona benzer sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir (59, 60). Kardiyopulmoner bypass ile faktör XIIa ve kallikrein seviyelerinin yükselmesi, fibrinolitik aktivitenin artışı ile sonuçlanır. Bununla beraber postoperatif kanama zamanı uzar, kan kaybı artar ve platelet adezyon ve agregasyonunda azalma görülür (61, 62).

2.2.4.Humoral Komponentler

Kardiyopulmoner bypass'ın yan etkilerinin, kanın nonendotelial yüzeyle teması sonucu oluşan inflamatuvar cevaba sekonder olarak ortaya çıktığı düşünülmekteydi. Bu cevabın da koagülasyonun aktivasyonu, kallikrein sistemi,

fibrinoliz ve kompleman sistemi ile yönetildiğine inanılmaktaydı (63). Fakat sitokinlerin ve bu hümorale kaskadın endotelial hücreler ve nötrofil adezyonundaki rolü yeni anlaşılmaktadır (64).

2.2.4.1.Kompleman Sistemi

İnflamatuvar prosese katılan en önemli immünolojik mekanizmalardan biri de kompleman sistemidir. Kompleman sistemi ısıya dayanıklı 30'dan fazla proteinden oluşur (65). İnflamatuvar mediatör olarak antijenik partiküllerin opsonizasyonunda ve patojenlerin membran hasarında görev alır. Serum proteinlerinin %5-10'unun kompleman komponentlerinden oluştuğu keşfedilince kompleman sisteminin önemi daha iyi anlaşılmıştır. Kompleman sistemi ortak terminal dizi ile sonuçlanan başlıca üç farklı yoldan aktive olur. Bunlar klasik, lektin ve alternatif yollardır. Bu yollardaki komponentler normal olarak inaktif prekürsörlerde bulunurlar; bir kere aktive olunca kompleman komponenti dizideki bir sonraki komponenti bir sonraki birkaç moleküle ayırmak üzere enzim olarak etki eder. Her bir prekürsör iki veya daha fazla fragmana ayrılır. Major fragman (genellikle b ile gösterilir) biyolojik olarak aktif bölgeye sahiptir, biri hücre membranına bağlanma veya kompleksi tetiklemek için, diğeri ise diğeri kompleman komponentlerinin enzimatik parçalaması içindir. Bu sistem sıkı bir kontrol mekanizması gerektirir. Bu yüzden kompleman sistemindeki proteinlerin yarısı regülatuar moleküllerdir.

Klasik ve alternatif yolların her ikisi de, C3 komponentini aktif olan C3a ve C3b fragmanlarına ayıran C3 konvertaz oluşumu ile sonuçlanır. Klasik kompleman yolu, C1'in bir alt ünitesi olan C1q'ya bağlanan immün kompleksleri meydana getirmek için antijen ve antikorların karşılıklı etkileşimleriyle aktive edilir. Klasik yol, klasik C3 konvertaz olan C4b2a oluşumu ile sonuçlanır. Alternatif yol bir feedback bağlantısı içerir. C3b faktör B ve D ile etkileşime girer, alternatif C3 konvertaz olan C3bBb oluşur. C3 alternatif yolun hem substratı hem de komponentidir. Alternatif yolu başlatan C3b ya klasik yolun ürünü olarak (Kompleman aktivasyonu için pozitif feedback döngüsüne yol açar) yada C3'ün spontan aktivasyonu ile oluşur. Bu da kompleman sisteminin sürekli tetiklendiği

anlamına gelir. Tüm kaskadın aktivasyonundan korunmak için alternatif C3 konvertazı inaktive edecek proteinlerin üretilmesi hücreler için önemlidir.

Lektin yolu C1q'nun yerini alan opsonin, mannan-binding-lectin (MBL) ve fikolinler dışında klasik yol ile benzerdir. Bu yol MBL'nin patojen yüzeye bağlanması ile aktive olur. Aktive olan MBL bağımlı proteazlar C4 ve C2'yi, klasik yolda olduğu gibi C3 konvertaza bağlanacak olan C4b ve C2b'ye ayırırlar.

Kompleman sisteminde son yol litik veya terminal yoldur. Bu yol, hem klasik hem alternatif C3 konvertaz tarafından oluşturulan C3b tarafından başlatılır. C3b, C5'i aktive ederek çözünebilir bir molekül olan C5a ve hücre yüzeyine yapışan C5b oluşumunu sağlar. C6, C7, C8'in hücre yüzeyine bağlanması ve C9'un polimerizasyonu ile membranda por oluşturarak hücre lizisine yol açabilen MAC oluşturulur. MAC; iyonların ve suyun hücre içine akmasına izin veren transmembran kanalların oluşumunu sağlar, böylelikle hücre osmotik ve kimyasal dengesini koruyamaz (59, 66).

Kompleman sisteminin aktive olmasının birçok etkisi vardır. Öncelikle C3a, C4a ve C5a gibi önemli anaflatojenik proteinler üretilir. Bu moleküller mast hücreleri ve bazofillerin reseptörleri üzerinden etki göstererek bu hücrelerin degranülasyonuna ve histamin de dahil olmak üzere büyük oranda inflamatuvar mediatör salınımına neden olurlar. Ayrıca düz kas ve endotelyumu direkt olarak etkileyerek kas kontraksiyonuna ve vasküler permeabilitede artışa neden olurlar. C5a'nın kemotaktik ve nötrofil ve diğer myeloid hücreleri aktive eden özelliği vardır. Böylelikle C5a bu hücrelerin toplanmasına ve lizozomal enzimlerin, reaktif oksijen moleküllerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar (67). Aynı zamanda C4b ve daha da önemlisi C3b için reseptörler bulunur. Kompleman kaplı partiküllerin ve immün komplekslerin temizlenmesinde de rol alırlar.

Kompleman yolun aktivasyonu KPB'den kısa bir süre sonra alternatif yol ile olur. Kanın nonfizyolojik yüzey ile teması ve sonrasında iskemi-reperfüzyon ile indüklenir. Protamin uygulanması ve ardından heparin-protamin kompleksinin oluşması klasik yolu aktive eder. Bu esnada hücre hasarı oluşur, endotel ve lökosit

aktivasyonu gerçekleşir, histamin açığa çıkar, vasküler permeabilite artar ve yaygın inflamatuvar cevap oluşur (68).

2.3.KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASI SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT

Kardiyopulmoner bypass sonrası oluşan inflamatuvar reaksiyonlar kardiyojenik şok ve endotoksemiye neden olabilir (69). Kardiyojenik şok SIRAB'a katkıda bulunur, aynı zamanda uzamış nonpulsatil perfüzyon veya sirkülatuar arrest periyodları diffüz end-organ iskemisi ile sonuçlanabilir (70). End-organ hipoksik hasarı; endotelial hücrelerden, dolaşımdaki monositlerden ve doku makrofajlarından bu cevabı yöneten sitokinler ve serbest oksijen radikalleri salınımına neden olur. Şok nedeni ile resüste edilen ve hipoksik end-organ reperfüzyonu gerçekleşen hastalarda da sistemik iskemi/reperfüzyon hasarının bir formu oluşmaktadır (69).

Kardiyopulmoner bypass ve sistemik iskemi-reperfüzyon epizodları ile oluşan inflamatuvar aktivasyonun bir başka formu endotoksemidir. Endotoksinin KPB'den sonra sistemik dolaşımda yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (71). Endotoksin hem kompleman hem de endotelial hücre aktivasyonunun potent stimülatörüdür. Bu stimülasyon ile yüzey adezyon moleküllerinde ve doku faktöründe upregülasyon olur (72). Endotoksin makrofajlardan TNF salınımının agonistidir. Bu da neden bazı hastalarda KPB sonrası sitokin konsantrasyonunun arttığını açıklayabilir. Kardiyopulmoner bypass sonrası endotokseminin kesin mekanizması bilinemesede, KPB'nin neden olduğu sistemik stres ve splanknik iskemi sonucu gastrointestinal sistemden bakteri translokasyonu ile açıklanmaya çalışılmaktadır (73). Sonuç olarak geçici endotoksemi KPB sonrası sistemik inflamasyona katkıda bulunur.

Endotoksin aynı zamanda KPB sonrası bazen görülen hiperdinamik sirkülasyon ve bununla ilişkili olan sistemik vasküler rezistansta düşüşle bağlantılıdır. Bu durum sepsis veya endotokseminin erken safhasıyla benzerdir (74).

Endotoksinin miyokardiyal depresan etkisinin, β -1 reseptör desensitizasyonu yaparak adrenerjik stimülasyona cevabı azaltması sonucu ortaya çıktığı düşünülüyordu. Yeni bilgiler, inotropik regülasyondaki endotoksin nedeni ile oluşan defekte G proteinlerin (Guanin nucleotide binding proteins) rol oynayabileceği yönündedir (75).

2.4.İNFLAMATUAR YANITIN KONTROLÜ

Yaşanan gelişmelerle beraber kalp cerrahisi, mortalitesi düşmüş olmasına rağmen postoperatif morbiditesi yüksek olan bir cerrahi tekniktir. Cerrahi esnasında oluşan inflamatuvar aktivite birçok komplikasyondan sorumludur. Bu komplikasyonlar ateş, taşikardi, hipotansiyon gibi hafif formlarda olabileceği gibi beyin, kalp, akciğer ve böbreklerde gözlenen geçici organ disfonksiyonuna kadar uzanabilir. İyi bir miyokardiyal koruma ve organ perfüzyonu humoral aktivasyonun zararlı etkilerinin ortaya çıkma ihtimalini azaltacaktır. İnflamatuvar yanıtın önlenmesi veya tedavi edilmesi için optimal strateji kan elemanları ile kontakt aktivasyon oluşturmayan bir KPB ünitesi oluşturmak olmalıdır. Çünkü uygulanacak olan anti-inflamatuvar ajanlar hastaların postoperatif enfeksiyonlara yatkınlığını arttırmaktadır.

Kalp cerrahisinde multifaktöriyel olarak gelişen inflamatuvar yanıtın önlenmesi amacıyla çeşitli yöntemler uygulanır.

2.4.1.Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin fizyolojik etkileri çok çeşitli ve yaygındır. Anti-inflamatuvar özellikleri vardır, ayrıca sıvı-elektrolit dengesini, karbondioksit, protein ve lipid metabolizmasını etkilerler. Kortikosteroidlerin in vitro C3 ve C5 konvertaz oluşumunu inhibe ettiği gösterilmiş fakat KPB esnasında oluşan kompleman aktivasyonunu inhibe ettiğine dair çelişkili sonuçlar mevcuttur (76). Kortikosteroidler lökosit aktivasyonunu, plazminojenden plazmin oluşumunu, fosfolipaz A2'yi inhibe eder, böylelikle proinflamatuvar lökotrienlerin ve

prostoglandinlerin oluşumu azalır. Yüksek doz bolus verilen kortikosteroidlerin inflamatuvar prosesi değiştirdiği fakat hastalara herhangi bir klinik fayda sağlamadığı gösterilmiştir. Steroidler postoperatif pulmoner kompliyanstaki azalmayı engelleyemezler ve gecikmiş ekstübasyona neden olabilirler (77). Ayrıca steroidler enfeksiyon yatkınlığını arttıırırlar.

2.4.2.Aprotinin

Aprotinin sığır akciğerinden elde edilen kompleks polipeptid yapılı bir serin proteaz inhibitörüdür. Tripsin, kimotripsin, plasmin, kallikrein, ürokinaz gibi bir çok proteinazı inhibe eder (78, 79, 80). Daha önce çok çeşitli klinik durumlarda kullanılan aprotinin, 1963 yılında ilk kez açık kalp cerrahisinde kullanılmıştır (81).

Aprotininin hemostatik özelliği vardır. Hemostatik özelliğini plasmin ve kallikrein inhibisyonu ile fibrinolizi kısıtlayarak, ayrıca platelet fonksiyonlarını koruyarak gösterir. Aprotinin yüksek dozlarda da anti-inflamatuvar etki göstermektedir. Bu etki kompleman aktivasyonunun azalması, endotelial hücre aktivasyonunun azalması, platelet ve lökosit kontakt aktivasyonunun azalması, granülositlerden adezyon moleküllerinin upregülasyonunun önlenmesi, sistemik proinflamatuvar mediatörler olan IL-6 ve IL-8'in azaltılması ile ilişkilidir (82, 83, 84).

Yapılan çalışmada yüksek doz aprotinin kullanımının, koroner bypass cerrahisi sonrası kognitif defisit insidansını azalttığı (85), transfüzyon ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (86). Ayrıca inme ve atriyal fibrilasyon riskini azalttığı iddia edilmektedir.

2.4.3.Termoregülasyon

Normotermik KPB'da dolaşımdaki sitokinlerin, diğer hücrel ve sıvı mediatörlerin arttığı gösterilmiştir. Hipotermide ise bu mediatörlerin yapımı, salınımı (87) ve nötrofillerin endotele adezyonu azalmaktadır (88). Fakat hipoterminin tüm bu yararlı etkileri hastaların tekrar ısıtılması ile kaybolmaktadır (89).

2.4.4.Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorların kullanımının, nötrofil adezyonunu engellediği, akciğer disfonksiyonunu azalttığı, vasküler permeabiliteyi azalttığı gösterilmiştir (90, 91).

2.4.5.Modifiye Ultrafiltrasyon

Kardiyopulmoner bypass'ın sonlandırılması esnasında ultrafiltrasyon kullanımının, hemodilüsyonu, doku ödemi ve dolaşımdaki inflamatuvar mediatörleri azaltarak sonuçları olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (92). Ultrafiltrasyon özellikle renal yetmezliği olan hastalarda KPB esnasında su, potasyum ve protein artıklarını uzaklaştırmada etkin olarak kullanılabilir.

2.4.6.Lökosit Filtrasyonu

Lökosit filtreleri ile dolaşımdaki lökosit sayısını azaltmak, inflamatuvar prosesi modifiye etmenin bir başka yoludur. Bazı çalışmalarda akciğer disfonksiyonunu azalttığı, sonuçları olumlu etkilediği gösterilmişken (93, 94), bazı çalışmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır (92) ve postoperatif periyotta immün sistemi olumsuz etkilediği iddia edilmiştir.

2.4.7.Perfüzyon Devrelerinin Kaplanması

Perfüzyon devrelerinin heparin ile kaplanması, uygulanacak heparin miktarını azaltır, pompa sisteminin biyolojik uyumluluğunu arttırır (95, 96, 97). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe eder, kompleman, platelet aktivasyonunu ve transfüzyon ihtiyacını azaltır (98). Yapılan çalışmalarda heparin kaplı devre kullanımının postoperatif respiratuvar, hemostatik ve nörolojik

komplasyonları azalttığı gösterilmiştir. Biyolojik uyumluluğu arttırmak amacı ile yeni yüzey kaplamaları geliştirilmektedir.

2.5.MİKROALBUMİNÜRİ

İdrarla bir miktar albumin atılımı normal olarak kabul edilmektedir. İdrarla günlük albumin kaybının 30-300 mg (20-200 mikrogram/dakika) arasında olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Mikroalbuminürinin, tip I ve tip II diabetes mellitusda (DM) klinik proteinürinin ve kronik renal yetmezliğin habercisi olduğu bilinmekteydi. Son yıllarda kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu ve akut inflamatuvar durumlarla ilişkili olduğu bulundu.

Testin 24 saatlik idrarda çalışılması daha doğru sonuçlar verebilecek olsa da klinik kullanımı sınırladığından, testin spot idrarda çalışılması daha yaygın kabul görmüştür. Spot idrar tetkiklerinde idrar albumin konsantrasyonu idrarın yoğunluğundan etkileneceğinden, idrar yoğunluğunun etkisini ortadan kaldırmak için albumin/kreatinin oranı kullanılmaktadır. İdrar yoğunluğundaki değişiklik her iki parametreyi de benzer şekilde etkilediğinden oran etkilenmemektedir.

2.5.1.Diabetik Nefropati

Persistan proteinüri ve progresif renal yetmezlik diabetik nefropatinin özellikleridir. Bu durum diabetik hastalarda yaygın bir komplasyonudur ve tip I diabetik hastalarda hayat beklentisini %30-40 azaltmaktadır. Persistan proteinürisi olan hastalarda diabet ve hipertansiyon kontrolü renal fonksiyonlardaki kötüye gidişi tam olarak durduramasa da yavaşlatmaktadır.

Proteinürinin ortaya çıkışından önce albumin atılımının subklinik artışı, mikroalbuminüri, saptanabilir (99). Prospektif alışmalar (100, 101, 102) diabetik nefropati gelişiminde mikroalbuminürinin önemli bir marker olduğunu göstermiştir. Bu bulgunun erken dönemde saptanması sonrası yapılacak olan hipertansiyon ve

diabet kontrolü diabetik nefropati gelişimini yavaşlatabilir veya diabetik nefropatiden renal yetmezliğe doğru olan irreversible gidişi durdurabilir (103). Bu yüzden tip I diabetik hastaların yılda bir kez idrarla albumin atılımını kontrol ettirmeleri önerilmektedir. Mikroalbuminürik hastalarda, persistan proteinüri gelişimini önlemek için kan şekeri kontrolü sağlanmalıdır. Artmış albumin atılımı devam ederse ACE inhibitörü terapisi başlanmalıdır.

2.5.2.İnflamasyon ve Travma

Yapılan çalışmalar akut inflamatuvar durumların mikroalbuminüri ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mikroalbuminüri sepsisin erken ortaya çıkan özelliklerinden biridir. Miyokardiyal infarktüs sonrası ortaya çıkan mikroalbuminürinin artışı infarkt sahası ile orantılıdır (104). Akut pankreatitte, yüksek üriner albumin seviyeleri daha sonra gelişecek olan ağır tablo ile ilişkilidir (105). Mikroalbuminüri, serumdaki CRP artışından çok daha önce oluşur. Albumin atılımı cerrahi işlemin 30. dakikasında başlar ve komplikasyon olmadığı takdirde 1 ila 48 saat içerisinde sonlanır. Cerrahi travma ile oluşan mikroalbuminürinin ve transkapiller albumin kaçışının aynı anda olması, glomerüler permeabilitedeki değişikliklerin, sistemik vasküler permeabilitedeki değişiklikleri yansıttığı hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (106). Yapılan çalışmalar mikroalbuminürinin, akut ve kronik durumlarda oluşan artmış vasküler permeabilite ile bağlantılı olduğunu göstermiştir.

2.5.3.Kardiyovasküler Hastalık

Üriner albumin atılımının vasküler endotelial fonksiyonla olan yakın bağlantısı, mikroalbuminüriyi vasküler hastalıklarda muhtemel bir marker yapmıştır (107). Kapiller albumin kaçışına neden olan, bozulmuş insülin aktivitesine bağlı olarak gelişebilen endotelial disfonksiyon kardiyovasküler hastalıklara predispozisyonun belirteçlerinden biri olabilir (108).

Mikroalbuminürinin kardiyopulmoner mortalite ile olan ilişkisi son dönemde oldukça ilgi çekmiş, mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalıkları da kapsayan

bir risk faktörü olduğu ve tarama testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir (109).

2.5.4.Mikroalbuminüri Ölçümünün Uygulamaları

Daha önce de belirtildiği gibi mikroalbuminüri, yeni başlayan diabetik nefropatinin indikatörü olarak kendisine yer bulmuştur. Vasküler permeabiliteyi gösteren sensitif bir marker olmasına rağmen birçok fenomeni yansıtabilir. Fakat albumin atılımı hastalığın ağırlığını ve progresyonunu değerlendirmede kullanılabilir.

İnflamasyona neden olan travma, sepsis ve cerrahi gibi durumların ardından vasküler permeabilite artar. Kapillerden interstisiyel alana albumin ve sıvı kaçağı, kapiller ve hücre arasındaki boşluğu dolayısıyla oksijen ve substratın katetmesi gereken mesafeyi arttırır. Unkomplike vakalarda bu durum geçicidir ve vasküler permeabilitenin normale dönmesi ile interstisiyel alandaki sıvı birkaç saat içerisinde kaybolur. Artmış kapiller kaçağın olduğu hastalarda, kapiller ve hücre arasındaki mesafe oksijen dağılımını tehlikeye atacak kadar artar sonuç olarak tekli veya çoklu organ yetmezliği ortaya çıkar (110). Elektif aortik cerrahide, ameliyatın dördüncü saatindeki idrar albumin atılımının, daha sonra gelişebilecek pulmoner disfonksiyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır (111). Travma sonrası idrar albumin atılımında da benzer sonuçlar bulunmuştur (112). Artmış kapiller kaçağın erken fark edilmesi tedavi protokolüne ve intravenöz uygulanacak mayilerin seğimine yön verecektir.

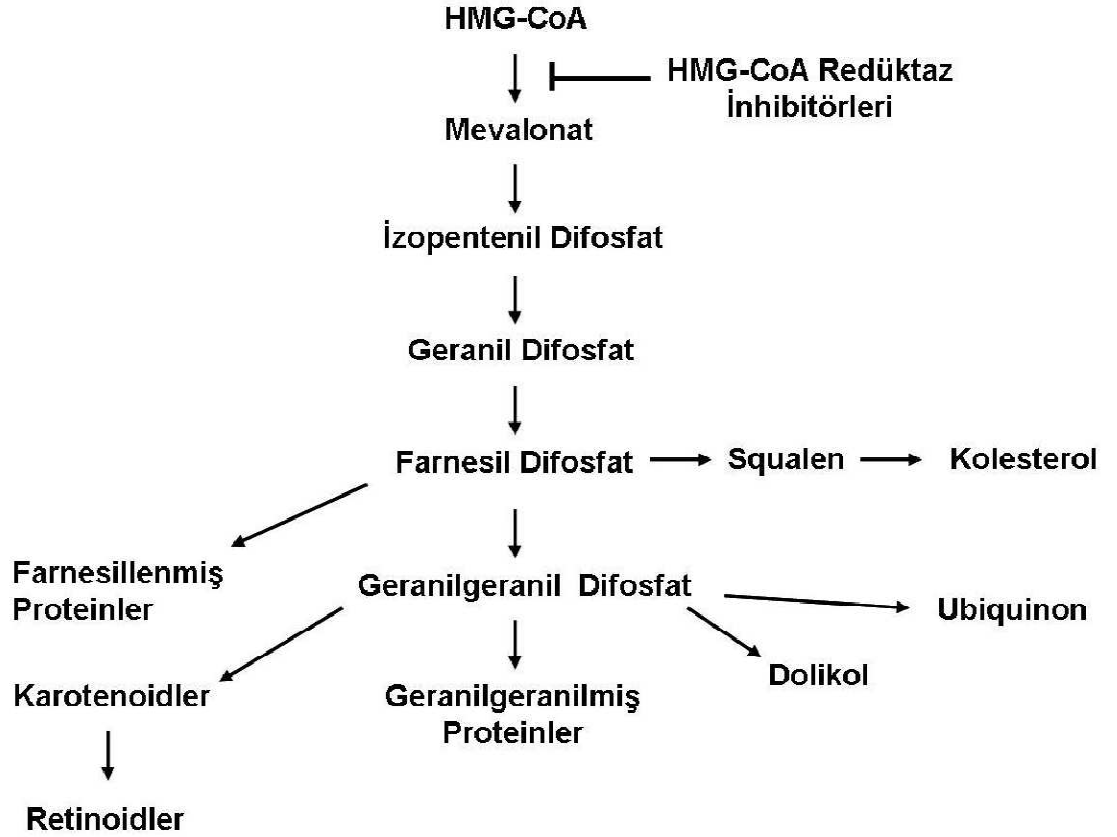
İnflamatuar kaskadı aktive eden KPB kullanımı da vasküler permeabilite artışı ve mikroalbuminüri ile sonuçlanır. Yapılan çalışmalarda mikroalbuminürinin KPB sonunda maksimum seviyeye ulaştığı, sonrasında azalarak 24. saatte preoperatif seviyeye yaklaştığı gösterilmiştir (1, 2).

2.6.STATİNLER

Ateroskleroz, kardiyovasküler hastalığın temelinde yatan major risk faktörlerinden biridir. Ateroskleroz gelişimi birçok nedene bağlı olsa da artmış serum kolesterol seviyesi ile artmış aterosklerotik hastalık arasında güçlü bir ilişki vardır (113, 114). Yapılan çalışmalarda statinlerin, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz ile koroner arter hastalığı (KAH) insidansını da azalttığı gösterilmiştir (115, 116). Doza bağımlı olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinde %20-60 arasında bir düşüş saptanmıştır. Statin terapisi ile yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri artarken, trigliserid seviyesi düşmüştür. 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enziminin kompetitif inhibitörleri olarak işlev gören statinler, HMGCöA'nın, kolesterolleri de içeren sterollerin bir prekürsörü olan mevalonata dönüşmesini engellerler (Şekil 2.1).

Statinler ilk olarak bir küf olan *Penicillium citrinium*' dan izole edilmişler ve 1976'da Endo ve meslektaşları tarafından kolesterol sentezi inhibitörü olarak tanımlanmışlardır (117). HMGCöA redüktaz enzimi, HMGCöA'nın mevalonata çevrildiği ve de novo kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan reaksiyonu katalizler. Bu enzimin statinler tarafından yarışmalı inhibisyonu hepatositlerde kolesterol sentezini baskılar. Hücre içindeki kolesterol miktarının azalması hepatosit yüzeyinde LDL reseptörü ekspresyonunu artırır. Sonuçta dolasımdan daha fazla LDL kolesterol çekilir ve dolaşımdaki LDL konsantrasyonu azalır (118).

Şekil 2.1. Statinlerin etki mekanizması



Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar:

1. Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, pravastatin.
2. Sentetik statinler: Serivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar:

1. Hidrofilik statinler: Pravastatin, rosuvastatin.
2. Lipofilik statinler: Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin.

Oral olarak kullanılırlar. Lipofilik statinler daha çok prodrug olarak veya hidrofilik statinler aktif şekilde barsak mukozasından emilerek enterohepatik sıklusa girerler. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar. Statinlerin karaciğerden ilk-

geçiş eliminasyonu yüksek ve yarı ömürleri kısadır. Emilen miktarın %80-85'i safra ile geri kalan kısmı renal sistemden atılır.

Statinler primer, heterozigot ailesel ve ailesel olmayan hiperkolesterolemi ve kombine hiperlipidemi durumlarında artmış total kolesterol, LDL kolesterol, apolipoprotein B ve trigliserid seviyelerinin düşürülmesinde diyetle ek olarak kullanılırlar (119). Bugün statinler, dislipidemi tedavisinde sıklıkla reçete edilmektedir ve bu gruptan ülkemizde bulunan ajanlar: atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin ve rosuvastatindir.

2.6.1.Statinlerin Pleiotropik Etkileri

1990'lı yılların başlarında yapılan çalışmalarda, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların altgrup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinin dışında bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimler olabileceğini düşündürmüştür. Kolesterol düşüşünden bağımsız olan bu etkiler "pleiotropik etkiler" olarak isimlendirilir. Yapılan meta-analizler de, statinlerle tedavi edilen hastaların, diğer kolesterol düşürücü ilaçlarla tedavi edilenlere göre kolesteroldeki düşme seviyesi benzer olmasına rağmen daha az myokard infarktüsü geçirme riskine sahip olduğunu göstermektedir (120, 121). Yine statinlerin iskemik myokardı koruyucu etkinliklerinin olduğu da belirtilmektedir (122).

Statinlerin kolesterolden bağımsız (Pleiotropik) vasküler etkileri endotelial işlevin düzelmesi, aterosklerotik plak kararlılığının artması, oksidatif stresin ve inflamasyonun azalması, trombojenik yanıtın baskılanması gibi başlıklar altında değerlendirilebilir. Statin pleiotropisinin altında yatan mekanizma izoprenoidlerin, hücre içi sinyal molekülleri için lipid eklentileri olarak işlev gören downstream mevalonat ürünlerinin baskılanmasını içerir. Özellikle, doğru membran yerleşimi ve işlevi izoprenilasyona bağımlı olan, küçük GTPaz ailesinden Rho, Ras ve Rac proteinlerinin baskılanması, statinlerin pleiotropik etkilerine aracılık etmesinde rolü olduğuna inanılmaktadır.

2.6.1.1.Statinlerin Endotel Fonksiyonuna Etkisi

Endotel hücreleri vasküler sistemin hemostazında rol oynayan, hücresel bütünlüğün sürekliliğini sağlayan ve vasküler sistemin tonüsünü düzenleyen önemli bir otokrin ve parakrin organdır. Çeşitli endojen ve ekzojen faktörler nedeniyle vasküler endotelin fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan dislipidemi, sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon ve yetersiz fiziksel aktivite endotel disfonksiyonuna yol açarak aterojenik süreci başlatır. Bu faktörlerden birisi olan hiperkolesterolemi ile endotelyal fonksiyon bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz gelişiminin ilk ve en önemli göstergesidir (123, 124). Endotelyal fonksiyon bozukluğunun en önemli karakteristiği ise endotel hücrelerinden salgılanan Nitrik Oksid (NO) yapımındaki, salınımındaki ve etkinliğindeki azalmadır. Vasküler relaksasyon sağlayan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) platelet agregasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ve endotel-lökosit ilişkisinde de aterojenitenin engellenmesinde rol alır. Disfonksiyone endotelde nitrik oksit salınımı bozulmuştur.

Statinler plazmada LDL düzeylerini düşürmek ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerini artırmak suretiyle (125) endotel fonksiyonu düzeltebilir. Endotelyal nitrik oksit sentaz aktivitesini arttırarak (126, 127) ya da oksidatif stresi azaltarak (128), NO biyoyararlanımını arttırmaktadır. Ayrıca LDL, HDL ve çok düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu engelleyerek antioksidan özellik gösterir (129). Statinlerin, endotelyal disfonksiyona neden olan hipoksi ve okside LDL varlığında eNOS aktivitesini düzelttikleri gösterilmiştir (130, 131). Statinler aynı zamanda doku plasminojen aktivatör yapımını arttırır (132) ve potent bir vazokonstrüktör ve mitojen olan endotelin-1 yapımını inhibe ederler (133).

2.6.1.2.Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonu

Vasküler düz kas hücre proliferasyonu, anjiyoplasti sonrası restenoz, tranplant vaskülopatisi ve venöz greft oklüzyonu gibi vasküler lezyonların patogenezindeki temel olaydır (134). Yapılan çalışmalar, statinlerin transplantla

ilişkili arteriyoskleroz gibi vasküler proliferatif hastalıkları azalttığını göstermiştir (134). Aterosklerozun aksine transplantla ilişkili arterioskleroz lipid metabolizmasındaki bozukluktan ziyade immünolojik bir olaydır (135). Mevalonat ve ara ürünleri izoprenoidler hücre proliferasyonu için gerekli maddelerdir. Statinlerin yaptığı izoprenoid inhibisyonu, vasküler düz kas hücrelerinde trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ile indüklenen DNA sentezini azaltmaktadır. İn vivo ve in vitro koşullarda, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu %70-80 oranında azalttığı gösterilmiştir.

2.6.1.3. Statinler ve Trombosit Fonksiyonları

Trombositlerin akut koroner sendrom gelişiminde kritik bir rolü vardır (136). Akut koroner sendromu olgularının çoğunluğunda plak rüptürü ve vasküler hasar alanında trombus formasyonu sorumludur (137, 138). Hiperkolesterolemi trombosit aktivasyonundaki artışla ilişkilidir (139, 140). Bu anormallikler kolesterol/fosfolipid oranındaki artış ile bağlantılıdır. Diğer potansiyel mekanizmalar tromboksan A2 biyosentezinde, trombosit α_2 -adrenerjik reseptör dansitesinde ve trombosit sitozolik kalsiyumundaki artış olarak sıralanabilir (141, 142).

Statinlerin trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (143, 144). Potansiyel mekanizma tromboksan A2 üretiminde azalma ve trombosit membranındaki kolesterol içeriğinin modifikasyonunu içermektedir (145, 146). Statin kullanan hastalarda trombosit ve eritrosit membranlarındaki kolesterol içeriği düşmüştür. Bu durum söz konusu hücrelerin trombojenik potansiyelinde azalmaya neden olabilir. Ayrıca, hayvan çalışmalarında, statin tedavisi ile hasarlı damarlarda trombosit agregasyonunun inhibe olduğu ve trombus oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (147, 148). Deneysel çalışmalarda statinlerin doku faktörü ekspresyonunda azalma sağladığı ve böylece hemostazın koagülasyon aleyhine işlemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

2.6.1.4.Statinler ve Plak Stabilitesi

Ateromatöz plakların rüptüre olması ve trombüsün buna eklenmesi akut koroner sendromun major sebeplerinden biridir (149, 150). Aterosklerotik lezyon, lipid çekirdeğinin içinde kan akımı ile ilişkisi fibröz bir kapsülle kesilmiş yüksek oranda trombojenik materyaller içerir (151). Fibröz kapsüldeki fissür, erozyon ve ülserasyon plak rüptürüne neden olur ve tromboz oluşur (152). Kollajen fibröz kapsülün ana komponentidir. Makrofajlar kollajen içerikli fibröz kapsülü aşındırabildiğinden aterosklerotik plak gelişiminde ve stabilitesinin sağlanmasında önemli rol oynarlar (153, 154). Aktive makrofajlardan salınan matriks metalloproteinaz (MMP) gibi proteolitik enzimler fibröz kapsül duvarını zayıflatır, fibröz kapsülün arterial duvar ile birleşen kısmını daha kolay hasarlanmasına neden olabilir. Zayıflamış fibröz kapsül, plak instabilitesine, rüptürüne ve trombus oluşumuna neden olur ve bu da akut koroner sendrom ile sonuçlanır (155).

Statinlerin lipid düşürücü etkisi, plak boyutunu küçülterek veya lipid çekirdeğin fizyokimyasal özelliklerini düzenleyerek plak stabilitesinin sağlanmasına katkıda bulunabilir (156, 157). Lipid düşüşüyle oluşan plak boyutundaki değişiklik hem minimaldir, hem de uzun bir süre gerektirir. Lipid düşüşünün klinik faydaları muhtemelen aterosklerotik lezyonda makrofaj akümüülasyonunun inhibisyonuna ve aktive makrofajlardan MMP üretiminin inhibisyonuna bağlıdır (158). Statinlerin MMP ve doku faktörü ekspresyonunu inhibe etmeleri kolesterol bağımlı ve bağımsız mekanizmalarla sağlanır (159, 160). Kolesterolden bağımsız etkileri yada direkt makrofajlar üzerine olan etkileri daha kısa sürede ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak statinlerin plak stabilize edici özellikleri lipid, makrofaj ve MMP düşürücü etkilerini kombinasyonu ile oluşmaktadır (161).

2.6.1.5.Statinler ve Vasküler İnflamasyon

Ateroskleroz, aterosklerotik lezyonlarda T lenfositleri, monositler ve makrofajların bulunmasıyla karakterize olan kompleks bir inflamatuvar süreçtir (162). Aterom içindeki makrofajlar ve T lenfositler tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler, endotel fonksiyonunu, düz kas hücre proliferasyonunu,

kollajen degradasyonunu ve trombozisi modifiye edebilir (155). Monositlerin endotele adezyonu ve sonrasında subendotelyal yüzeye penetrasyonu ateroskleroze erken fazını oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar, statinlerin aterosklerotik plaklarda bulunan inflamatuvar hücreleri azaltabilme yeteneklerinin onların antiinflamatuvar özelliklerinden kaynaklandığını göstermiştir (145). Mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamasa da, ICAM-1 ve P-selektin gibi adhezyon ve kemotaktik moleküllerin inhibisyonunu içerebileceği düşünülmektedir (163).

C reaktif protein (CRP), bir klinik inflamasyon göstergesidir. CRP, lezyon oluşumu ve plak kırılganlığına katkıda bulunarak aterogenez ve inflamasyonu uyarıcı etkide bulunabilir. Yüksek CRP düzeyleri, sağlıklı insanlarda artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. CRP düzeyi koroner arter hastalarında, koroner iskemisi olan hastalarda ve miyokard infarktüsü geçiren hastalarda oldukça yüksektir. Statin tedavisinin hiperkolesterolemisi olan hastalarda CRP düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir. Sonuç olarak yapılan çalışmalar statinlerin vasküler ve sistemik inflamasyonu düşürmede etkili olduklarını göstermektedir (164, 165, 166).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Ekim 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında elektif olarak koroner arter bypass greft (CABG) uygulanan 40 hasta üzerinde yapılmıştır. T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü İlaç Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu'ndan alınan 24.09.2010 tarih ve 78 sayılı onay sonrası tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı gönüllü onamları alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Grup I(n:20): Preoperatif 7 gün süreyle 20mg/gün rosuvastatin tedavisi alan hastalar çalışma grubunu ve Grup II(n:20): Preoperatif herhangi bir antihiperlipidemik tedavi almayan hastalar kontrol grubunu oluşturdu.

Acil operasyona alınan hastalar, böbrek veya karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar, proteinürisi olan hastalar, ek hastalığı olanlar (DM, KOAH, KBY vb.), ejeksiyon fraksiyonu %35'in altında olanlar, son 30 gün içinde MI geçirmiş olanlar, operasyon öncesi enfeksiyon öyküsü olan, steroid veya immünomodülatör ilaç kullanımı öyküsü olan, intraoperatif veya postoperatif steroid uygulanan, ek kapak cerrahisi yapılan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anestezi: Tüm hastalara standart bir anestezi protokolü uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ radial artere 20 G branül yerleştirildi. Anestezi induksiyonu 1 mg/kg % 2 lidokain (Aritmal, Biosel), 0,2-0,3 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 5 µg/kg fentanil (Fentanyl Citrate, Abbott) ve 0.1 mg/kg vekuronyum (Norcuron, Organon) ile sağlandı. Tüm olgular manuel olarak (% 100 O2) solutuldu, tam kas gevşemesi takip edilerek entübe edildi ve end-tidal karbondioksit basıncı 35-40 mmHg (Oksijen akım oranı %45, tidal volüm: 6-10 mL/kg, frekans:10-12/dk) olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı (Drager, Cato edition, Lübeck, Almanya). Anestezi idamesi hemodinamik duruma göre 10-30 µg/kg fentanil ve 0.1-0.3 mg/kg/saat midazolam ile sağlandı. Antibiyotik profilaksisi

için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum i.v. yoldan yapıldı. Operasyon süresince standart olarak; insizyon öncesi, sternotomi öncesi ve KPB başlangıcında fentanil 3 µg/kg uygulandı.

Kardiyopulmoner Bypass ve miyokardiyal koruma: Kardiyopulmoner bypass için roller pompa (Stöckert S5, Münih, Almanya), heparin kaplı olmayan oksijenatör (Trillium Affinity NT Oxygenator, Minneapolis, ABD), polivinilklorit tubing set, iki aşamalı venöz kanül kullanıldı. Prime volüm 1600 mL ringer laktat, 150 ml mannitol, 1 g sefazolin sodyum ve 2500 IU heparin ile sağlandı. Hafif sistemik hipotermi (33-34 °C) ve 2,4 L/dk/m² non-pulsatil pompa akımı kullanıldı. Kardiyopulmoner bypass boyunca, hematokrit % 22-25 arasında tutuldu ve ortalama arter basıncı 50-70 mmHg arasında sabitlenmeye çalışıldı. Antikoagülasyon, KPB'nin başlamasından hemen önce ve aktive pıhtılaşma zamanı > 480 sn olacak şekilde heparin ile sağlandı. Miyokard, aortik kros klemp takiben, 4:1 kan-kristaloid oranı ile kombine edilmiş antegrad ve retrograd soğuk kan kardiyoplejisi aracılığı ile korundu. Sıcak kan kardiyoplejisi, aortik klempin kaldırılmasından birkaç dakika önce verildi. Bütün distal ve proksimal anastomozlar kros-klemp boyunca yapıldı. Rektal ısı 36 °C'ye ulaştığında ve kardiyak veriler optimal seviyede olduğunda KPB sonlandırıldı. Kardiyopulmoner bypass'ın sonlandırılmasında her bir 100 IU heparin dozu için 1,3 mg protamin kullanılarak nötralize edildi. Hematokrit düzeyi KPB boyunca % 20 ve postoperatif periyotta % 25'ten az olması durumunda kan transfüzyonu uygulandı. Kardiyopulmoner bypass boyunca anestezi gereksinim 0,1 mg/kg midazolam + 200 µg fentanil (100 µg KPB başlangıcında ve 100 µg ısınma periyodu sırasında) + 6 mg vekuronyum ile sağlandı.

Cerrahi teknik: Tüm olgularda median sternotomi ile operasyonlar gerçekleştirildi. Bütün operasyonlarda distal ve proksimal anastomozlar krossklemp altında yapıldı. Krossklemp kaldırılmadan önce retrograd sıcak kan kardiyoplejisi verildi. Tüm olgularda greft olarak sol ön inen arterin revaskülarizasyonunda sol internal mammaryan arter, diğer koroner damarların revaskülarizasyonunda uygun vakalarda radyal arter ve diğerlerinde safen ven tercih edildi.

Radial arter kullanılan olgularda preoperative dönemde Allen testi yapıldı. Ameliyathanede her iki kolun kollateral dolaşımı pulse oximetri ile tekrar

değerlendirildi ve 10 saniyede oksimetrik olarak dolaşımı normale dönen hastalarda radial arter çıkarıldı. Allen testi pozitif veya pulse oksimetri ile yapılan değerlendirmede kapiller dolaşım iyi olmayan hastalarda radial arter çıkarılmadı.

Kan Örneklerinin Alınması: Tüm hastalardan arteriyel monitorizasyon amacı ile yerleştirilen kanül vasıtasıyla anestezi indüksiyonundan önce (CRP1), hastanın yoğun bakıma alınışının 6. saatinde (CRP2) ve postoperatif 24. saatte (CRP3) kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 3000 devir/dakika hızla 5 dakika süreyle santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı ve numuneler aynı gün çalışıldı. CRP değerleri nefelometrik yöntemle (Delta Radim Group, Roma, İtalya) ölçüldü.

İdrar Örneklerinin Alınması: Tüm hastalardan, mikroalbumin/kreatinin oranı (MAKO) değerlendirilmesi amacı ile anestezi indüksiyonu sonrası idrar sondası takıldığı anda (MAKO1), KPB'nin başlangıcından önce (MAKO2), KPB'nin sonlandırıldığı anda (MAKO3), yoğun bakıma alındıktan 6 saat sonra (MAKO4) ve postoperatif 24. saatte (MAKO5) olmak üzere toplam beş kez spot idrar örneği alındı. Örnekler -20 °C'de saklandı ve tüm örnekler tamamlandıktan sonra çalışıldı. İdrarda mikroalbumin nefelometrik yöntem ile (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Almanya), idrarda kreatinin spektrofotometrik yöntem ile (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) ölçüldü.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programında yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve sayı ile yüzde değerler olarak verildi. Bağımsız örneklerde, iki grubun ortalamasının karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Ayrıca kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmasında; Yates'in düzeltilmiş ki-kare testi ile Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Demografik Veriler:

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1’de özetlenmiştir. Her iki grupta sol ana koroner hastalığı yoktu. Demografik verilerin istatistiksel analizinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.1. Grupların Demografik Özellikleri

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
Yaş	57,80±9,47	60,10±10,62	0,47
BMI	27,62±2,85	26,63±4,80	0,43
Kadın Cinsiyet	0	3(%15)	0,23
Sigara Kullanımı	5(%25)	6(%30)	0,90
EF	54,6±7,11	56±6,41	0,51
LMCA	-	-	-

BMI: Vücut kitle indeksi, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LMCA: sol ana koroner arter hastalığı

Preoperatif Laboratuvar Bulguları:

Preoperatif dönemde yapılan tam kan sayımında lökosit sayısı rosuvastatin grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.2). Fakat bu yükseklik normal lökosit değerleri içinde kalmıştır ($4,3\text{bin/uL} < \text{lökosit} < 10,3\text{bin/uL}$). Diğer parametreler kıyaslandığında, hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profilleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.2. Hastaların preoperatif hematolojik ve biyokimyasal parametreleri

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	14,83±1,34	14,26±1,86	0,27
Hematokrit (%)	42,30±3,51	42,76±4,84	0,73
Lökosit (bin/uL)	7,40±2,05	8,66±1,63	0,03
Trombosit	252,80±87,17	262,55±56,52	0,67
BUN (mg/dl)	17,65±4,64	18,15±5,08	0,74
Kreatinin (mg/dl)	1,26±1,59	0,84±0,11	0,24
ALT (U/L)	28,30±14,10	28,95±11,28	0,87
AST (U/L)	22±4,66	24,80±6,69	0,13
Total Kolesterol (mg/dl)	193,9±49,14	186,25±42,54	0,60
LDL (mg/dl)	124,20±49,70	121,36±37,61	0,84
HDL (mg/dl)	34,7±6,22	35±7,19	0,88

Bulgular ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

İntraoperatif Bulgular:

Gruplar arasında KPB süresi, kros-klemp süresi ve distal anastomoz sayıları açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların operatif verileri

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
KPB süresi (dk)	75,40±19,57	76,30±20,69	0,88
Kros-klemp süresi (dk)	65,40±17,67	63,35±17,70	0,71
Distal anastomoz sayısı	2,50±0,51	2,50±0,60	1

Bulgular ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Postoperatif Bulgular:

Hastaların ventilasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süreleri, ilk 24 saatte drenaj miktarı, yapılan eritrosit transfüzyonu, düşük debi sendromu ve atriyal fibrilasyon oranları Tablo 4.4’de verilmiştir. Her iki grupta kanama nedeni ile revizyon ve erken mortalite görülmedi. Rosuvastatin grubunda atriyal fibrilasyon görülme oranı daha yüksek bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer verilerde anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 4.4. Hastaların postoperatif verileri

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
Ventilasyon süresi (saat)	5,95±1,73	6,25±1,83	0,59
Drenaj miktarı (ml/24 saat)	432,50±179,38	502,50±315,17	0,39
Revizyon	-	-	-
İnotrop İhtiyacı	3(%15)	3(%15)	0,90
Atriyal Fibrilasyon (AF)	3(%15)	5(%25)	0,69
Transfüzyon (ünite)	0,35±0,58	0,30±0,57	0,78
Yoğun bakım kalış süresi (gün)	2,30±0,57	2,20±0,41	0,52
Stroke	-	-	-
Erken Mortalite	-	-	-
Hastanede kalış süresi (gün)	6,95±0,22	7,35±1,03	0,10

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

CRP Değerleri:

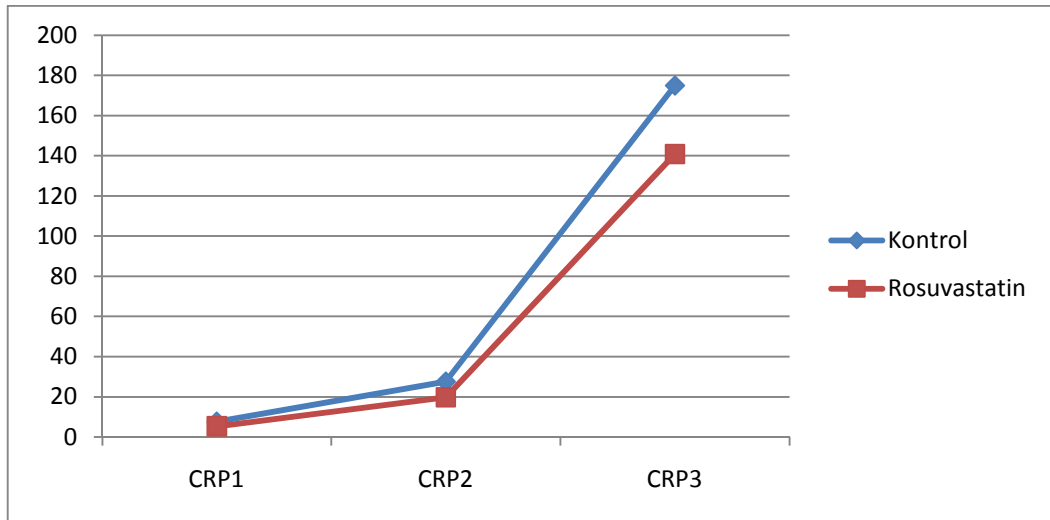
Anestezi indüksiyonundan önce (CRP1), yoğun bakımdaki 6. saatte (CRP2) ve postoperatif 24. saatte (CRP3) ölçülen CRP değerleri Tablo 4.5’de ve Şekil 4.1’de verilmiştir. Rosuvastatin grubunda CRP değerleri daha düşük olsada, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 4.5. Hastaların perioperatif CRP değerleri

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
CRP1	7,70±5,43	5,33±4,32	0,13
CRP2	27,60±15,36	19,72±11,01	0,70
CRP3	174,90±88,55	140,87±70,51	0,18

Bulgular ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

Şekil 4.1. Perioperatif CRP Değerleri



Mikroalbumin Kreatinin Oranları:

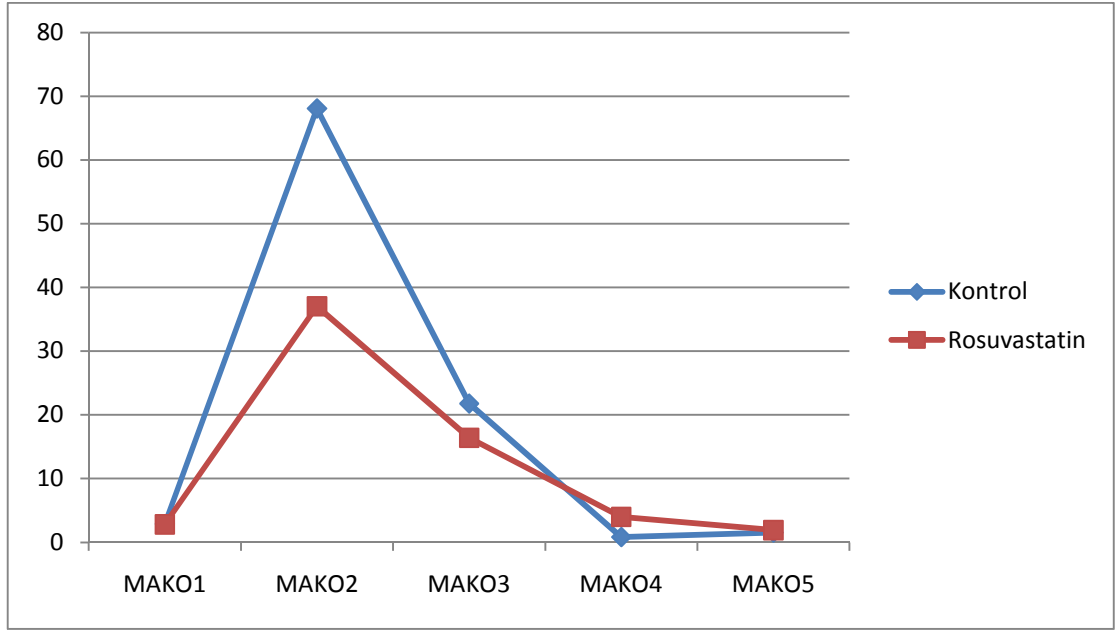
Ölçülen mikroalbumin/kreatinin oranları (MAKO) Tablo 4.6'da ve Şekil 4.2'de verilmiştir. Kardiyopulmoner bypass başlangıcından önce ve sonlandırıldığı anda ölçülen mikroalbumin/kreatinin oranları rosuvastatin grubunda daha düşük bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yoğun bakımda 6. saatte ölçülen mikroalbumin/kreatinin oranı kontrol grubunda daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir.

Tablo 4.6. Perioperatif idrarda mikroalbumin kreatinin oranları (MAKO)

Veriler	Kontrol Grubu	Rosuvastatin Grubu	P değeri
MAKO1	2,89±5,99	2,82±4,09	0,96
MAKO2	68,08±132,56	37,50±42,21	0,33
MAKO3	21,78±20,20	16,39±4,98	0,25
MAKO4	0,84±0,67	3,98±5,01	0,009
MAKO5	1,53±1,46	1,92±1,23	0,36

Bulgular ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir

Şekil 4.2. Perioperatif idrarda mikroalbumin kreatinin oranları (MAKO)



5. TARTIŞMA

Kardiyopulmoner bypass, koroner bypass cerrahisinde, cerrahi sırasında çalışmayı kolaylaştırması ve kansız bir cerrahi saha sağlaması nedeni ile vazgeçilmez bir unsur olarak hala önemini korumaktadır. Yaşanan gelişmelere rağmen KPB, sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu provoke etmektedir. Kanın fizyolojik olmayan yüzey ile teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, endotoksemi ve cerrahi travma SIRS'ın muhtemel nedenleri arasındadır. Bu inflamatuvar reaksiyon, respiratuvar yetmezlik, miyokardiyal disfonksiyon, renal ve nörolojik disfonksiyon, kanama bozuklukları, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve son olarak çoklu organ yetmezliğine katkıda bulunabilir (167). Sistemik inflamatuvar yanıtı azaltabilmek amacı ile yeni farmakolojik ajanlar, KPB üniteleri ve bileşenleri ve cerrahi teknikler denenmiş ve denenmeye devam etmektedir.

3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG CoA) redüktaz inhibitörü olarak bilinen statinler, dislipidemi ve koroner arter hastalığı tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan geniş çalışmalar, koroner arter hastalarında statin tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığını göstermiştir (115, 168). KABG cerrahisi uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda, statin tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı, anti-inflamatuvar etkisinin olduğu ve kardiyovasküler sonuçları olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (3, 6).

Biz de çalışmamızda preoperatif dönemde 7 gün rosuvastatin kullanımının, kapiller permeabilite artışına dolayısı ile sistemik inflamatuvar cevabın göstergesi olan mikroalbuminüri üzerine olan etkisini araştırdık.

Koroner bypass cerrahisi öncesinde, hem fazla ilaç kullanımından hem de statinlerin nadir görülen karaciğer yetmezliği ve rabdomiyoliz gibi yan etkilerinden sakınmak amacı ile statin kullanımı preoperatif dönemde kesilebilmektedir. Bu durum edinilen yeni bilgilerle tezat oluşturmaktadır. Koroner bypass cerrahisi sonrası safen ven greftlerinin oklüzyon oranları 10 yıllık dönemde yaklaşık olarak %40 civarındadır. Post-KABG hastalarında yapılan 20 yıllık gözlemsel bir çalışmada her beş hastadan birinin tekrar KABG cerrahisi geçirdiği,

diğer %7 hastada ise koroner anjiyoplasti girişiminin uygulandığı gösterilmiştir (169). Bu tür progresif aterosklerotik obstruktif değişiklikler özellikle hiperlipidemili hastalarda siktir. Post-KABG çalışmasında agresif statin tedavisi ile LDL düzeyinin 100mg/dl'nin altına çekilmesinin anjiyografik olarak saptanan ateroskleroz progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (170). Agresif tedavi alan grupta daha az revaskülürizasyon prosedürü uygulanmıştır. Bu durum statinlerin hiperlipidemiye tedavi etmesinin yanında endotelial hücre fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemesi ve düz kas hücre proliferasyonunun inhibe etmesi ile açıklanmaktadır. Ayrıca postoperatif dönemde başlanan statin tedavisinin unstabil anjina, MI, aritmi, stroke ve kardiyak ölüm gibi postoperatif komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (171, 172).

Preoperatif statin tedavisinin koroner bypass cerrahisine giden hastalarda, bypasslı alanlarda postoperatif miyokardiyal perfüzyonu arttırdığı (173), IL-6 ve IL-8 gibi stokinlerin salınımını ve venöz endoteliuma nötrofil adezyonunu azalttığı gösterilmiştir (174, 175). Postoperatif trombositoz ve trombotik komplikasyonlar daha az bulunmuştur (176). Preoperatif statin tedavisi, postoperatif enfeksiyon riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (177). Datani ve arkadaşları (178) preoperatif statin kullanımının postoperatif 60 günlük takipte aritmi, ölüm, MI ve unstabil anjina riskini azalttığını, 1 yıllık takipte ise aritmi, unstabil anjina ve ölüm riskini azalttığını göstermişlerdir.

Mannacio ve arkadaşlarının (179) yaptıkları çalışmada preoperatif 7 gün 20 mg/gün rosuvastatin kullanan hastalarda postoperatif dönemde inotrop kullanımının daha az, CRP düzeylerinin daha düşük ve miyokardiyal hasarın daha az olduğu gösterilmiş ve hastanede kalış süresi daha az bulunmuştur.

IL-6 ateş, taşikardi, lökositoz, bozulmuş vasküler permeabilite ve akut faz proteinlerinin artmış üretiminden oluşan akut faz cevabının düzenlenmesinden sorumludur. Plazma IL-6 düzeyleri ile oluşan inflamatuvar yanıtın derinliği arasında bir korelasyon vardır. Chello ve arkadaşları (6) statin kullanan hastalarda postoperatif dönemde IL-6 düzeylerini statin kullanmayanlara kıyasla daha düşük bulmuşlardır. Ancak sistemik inflamatuvar yanıtın zayıflatılması klinik sonuçların olumlu yönde etkileneceği anlamına gelmeyebilir. Ali ve arkadaşları (180) preoperatif statin kullanımı ile hastane mortalitesi, perioperatif MI riski, stroke riski ve diğer

komplifikasyonlar arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır. Van de Visse ve arkadaşlarının (181) yaptıkları çalışmada statin kullanımının postoperatif artmış pulmoner kapiller permeabiliteyi etkilemediği gösterilmiş, yapılan farklı çalışmalarda ise statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak artmış vasküler kaçağı azalttığı gösterilmiştir (182, 183)

Çalışmamızda üriner mikroalbumin/kreatinin oranları her iki grupta artmış ve KPB sonlandırıldığı anda maksimum düzeye ulaşmıştır. Bu durum her iki hasta grubunda da, kapiller permeabilite artışına neden olan ve mikroalbuminüri ile sonuçlanan sitokin salınımının olduğunu göstermektedir. Kardiyopulmoner bypass başlangıcında ve sonlandırıldığı anda bakılan mikroalbumin/kreatinin oranları kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yoğun bakımda 6. saatte bakılan mikroalbumin/kreatinin oranları kontrol grubunda daha düşük bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir. Bu durum rebound fenomeni ile açıklanabilir.

İnflamatuvar koşullar altında vasküler kaçağın major nedeni kortikal aktin flamenleri ile junctional proteinler arasındaki etkileşimin bozulmasıdır. RhoA/Rho kinaz sinyal yolu da bariyer disfonksiyonuna neden olan bağımsız yollardan biridir. RhoA ve Rho kinaz aktivasyonu hücre kontraksiyonu ve gap formasyonu ile sonuçlanır (184). RhoA/Rho kinaz sinyalinin inhibisyonu trombin, hidrojen peroksit, bakterial toksinler, lökositler ve okside LDL gibi çeşitli vazoaktif ajanlarca indüklenmiş vasküler hiperpermeabiliteyi azaltır (185). Statinler rho aktivasyonunu inhibe ederler, ayrıca eNOS aktivitesini artırırlar. Endotelial nitrik oksit üretiminin azalması da endotel disfonksiyonuna neden olur. Laufs ve arkadaşlarının (186) yaptıkları çalışmada statin tedavisinin kesilmesinin ardından rho ekspresyonunda ve aktivasyonunda artış, eNOS aktivitesinde ve endotelial nitrik oksit üretiminde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu durum rebound fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Çalışmamızda operasyon günü hastalara rosuvastatin verilmedi. Postoperatif 6. saatte çıkan bu sonucun, statin tedavisinin kesilmesi ile dolaşımdaki rosuvastatin düzeyinin suboptimal seviyelere inmesi ve rebound fenomeninin ortaya çıkması ile oluştuğunu düşünmekteyiz. Van de Visse (181) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada statin tedavisinin kardiyak veya vasküler cerrahide pulmoner kapiller permeabiliteye etkisi araştırılmış fakat anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durumu statinlerin

permeabilitedeki hafif artışlara etkili olmadığı, operasyon günü statin kullanılmaması ile dolaşımdaki statin seviyesinin suboptimal olması ve çalışmalarında, diğer çalışmalara kıyasla düşük doz statin kullanılmış olması ile açıklamaya çalışmışlardır. Jacopson (183) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada simvastatinin vasküler kaçağı önlediği ve anti-inflamatuar etkisi olduğu gösterilmiş fakat bu deneysel hayvan çalışmasında yüksek doz (20mg/kg) simvastatin kullanılmıştır.

Nonspesifik bir laboratuvar bulgusu olan CRP, karaciğerden salınmakta ve enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyon gibi durumlarda yapımı tetiklenmektedir. Mannacio ve arkadaşları (179) rosuvastatin kullanan grupta postoperatif CRP düzeylerini daha düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda ise postoperatif 24. saatte CRP düzeylerinde her iki grupta da ciddi artış mevcuttu, fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hastaların postoperatif verileri karşılaştırıldığında inotrop ihtiyacı, ventilasyon süreleri, yoğun bakım kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri benzer bulundu. Ali ve arkadaşlarının (180) yaptıkları çalışmada çalışmamıza benzer olarak statin kullanımının postoperatif sonuçları etkilemediği gösterilmiştir.

Atriyal fibrilasyon açık kalp cerrahisinden sonra görülen en yaygın komplikasyonlardan biridir ve artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Kardiyak anestezi, miyokardiyal koruma ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen hasta popülasyonundaki yaş artışına bağlı olarak hala insidansı yüksektir. Statinlerin anti-inflamatuar etkilerinin kalp cerrahisi sonrası AF riskindeki düşüşle bağlantılı olduğu iddia edilmektedir. ARMYDA-3 çalışmasında (187) preoperatif 7 gün 40mg/gün atorvastatin kullanımının postoperatif AF riskini %61 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yine Mannacio ve arkadaşları (179) rosuvastatin kullanan hasta grubunda AF insidansını daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda rosuvastatin grubunda AF oranı daha yüksekti. Rosuvastatin grubunda 5 hastada (%25) AF gelişirken, kontrol grubunda 3 hastada (%15) AF gelişti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Diğer çalışmaların aksine Miceli ve arkadaşlarının (188) yaptıkları çalışmada, preoperatif statin kullanan hastalarda, çalışmamıza benzer olarak, AF insidansı daha yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızda preoperatif 7 gün 20mg/gün rosuvastatin kullanımı ile ventilasyon süresi, inotrop ihtiyacı, atriyal fibrilasyon, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

CRP seviyelerinde her iki grupta postoperatif 1. günde ciddi bir artış söz konusu iken anlamlı bir fark bulunamadı. Mikroalbuminüri/kreatinin oranları karşılaştırıldığında yoğun bakımda 6. saatteki mikroalbuminüri/kreatinin oranı kontrol grubunda daha düşük bulundu. Diğer saatlerde bakılan mikroalbuminüri/kreatinin oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bu durumun operasyon günü hastalara rosuvastatin verilmemesine bağlı olarak ortaya çıkan rebound fenomenine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak çalışmamızda preoperatif statin kullanımı ile azalmış inflamatuvar cevap ve morbidite arasında bir ilişki bulunamadı. Daha geniş serileri içeren prospektif randomize kontrollü çalışmaların değerli olabileceği kanısındayız.

7.ÖZET

‘Kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif rosuvastatin kullanımının perioperatif mikroalbuminüri ile ilişkisi’

Amaç: Kardiyopulmoner bypass, kapiller permeabilite artışı ile sonuçlanan sistemik inflamatuvar bir yanıtı neden olur. Mikroalbuminüri artmış kapiller permeabilitenin en sensitif göstergelerinden biridir. Bu çalışmada anti-inflamatuvar etkisi gösterilmiş olan rosuvastatinlerin, kardiyopulmoner bypass (KPB) eşliğinde koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda mikroalbuminüriye etkisini araştırdık.

Metot: Etik kurulu ve hasta izinleri alındıktan sonra prospektif olarak 40 hasta çalışmaya alındı. Hastalar kontrol grubu (n:20) ve koroner bypass cerrahisi öncesinde 7 gün 20mg/gün rosuvastatin kullanmış hastalardan oluşan rosuvastatin grubu (n:20) olarak ikiye ayrıldı. Postoperatif birinci güne kadar mikroalbuminüri ve C-reaktif protein düzeyleri belirli saatlerde ölçüldü.

Bulgular: Gruplar arasında KPB ve kross klemp süreleri, inotrop ihtiyacı, kan transfüzyonu miktarı, ekstübasyon zamanları ve hastaneden taburculuk süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Üriner albumin/kreatinin oranları her iki grupta cerrahi öncesi dönemde düşüktü, fakat KPB sonunda maksimum düzeye ulaştı. CRP her iki grupta da cerrahi sonrası artış gösterdi. Her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Fakat yoğun bakımda 6. saatte ölçülen albumin/kreatinin oranı kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Sonuçlar: Çalışmamızda koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda, preoperatif rosuvastatin kullanımı ile postoperatif azalmış inflamatuvar yanıt arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, sistemik inflamatuvar yanıt, rosuvastatin, mikroalbuminüri

8.SUMMARY

‘Relationship between rosuvastatin pretreatment and microalbuminuria in patients having coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass’

Objective: Cardiopulmonary bypass (CPB) causes systemic inflammatory response and often accompanied by increased capillary permeability. Microalbuminuria is a sensitive sign of increased capillary permeability. The aim of this study was to evaluate whether or not rosuvastatin (RSV), which are proved to have antiinflammatory effects, attenuates microalbuminuria after coronary artery bypass grafting surgery (CABG) performed using CPB.

Methods: This study has been performed prospectively with 40 patients after institutional ethics committee approval and written informed consent. The patients have been divided into two groups as control group (n=20) and rosuvastatin group (n=20) who had RSV 7 day (20 mg/d) before elective coronary artery bypass surgery. Microalbuminuria and serum C-reactive protein were measured at several time points until the first postoperative morning.

Results: The demographic data and preoperative characteristics of the patients were similar. There were no significant differences between the two groups regarding to CPB, crossclamp and the operation periods, inotropic supports, blood transfusion amounts, extubation times and time to discharge from hospital. The urinary albumin/creatinine ratio was low in both groups before surgery, but reached a maximum level at the end of CPB. Serum C-reactive protein increased after the operation in both groups. There were no statistical differences between groups. The urinary albumin/creatinine ratio measured in the intensive care unit 6 hours after the respective time points was significantly lower in control group($p<0,05$).

Conclusion: Preoperative rosuvastatin treatment is not associated with a reduction in the inflammatory response measured in the present study after coronary surgery.

Key words: Cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response, rosuvastatin, microalbuminuria.

9.KAYNAKLAR:

1. C. Scott Brudney, MB, ChB, FRCA, Peter Gosling, PhD, FRCPath, and Mav Manji, MB, ChB, MRCP, FRCA Pulmonary and Renal Function Following Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Systemic Capillary Leak. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Vol 19, No 2 (April), 2005: 188-192.
2. Aimo Harmoinen, Liisa Kaukinen, Timo Porkkala, Matti Tarkka & Seppo Kaukinen. Off-pump surgery does not eliminate microalbuminuria or other markers of systemic inflammatory response to coronary artery bypass surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2006; 40: 110-116.
3. Wei Pan, MD; Tatjana Pintar, MD; James Anton, MD; Vei-Vei Lee, MS; William K. Vaughn, PhD; Charles D. Collard, MD. Statins Are Associated With a Reduced Incidence of Perioperative Mortality After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2004;110:II-45-II-49.
4. Domingo A. Pascual, MD, PhD, Jose M. Arribas, MD, Pedro L. Tornel, MD, PhD, Francisco Marín, MD, PhD, Clara Oliver, MD, Miguel Ahumada, MD, Jesus Gomez-Plana, MD, Pedro Martínez, MD, PhD, Ramón Arcas, MD, PhD, and Mariano Valdes, MD, PhD. Preoperative Statin Therapy and Troponin T Predict Early Complications of Coronary Artery Surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;81:78–84.
5. Alberto Radaelli, Claudia Loardi, Maria Cazzaniga, Giulia Balestri, Caterina DeCarlini, M. Grazia Cerrito, Elena Negro Cusa, Luca Guerra, Stefano Garducci, Danilo Santo, Lorenzo Menicanti, Giovanni Paolini, Arianna Azzellino, Maria Luisa Lavitrano, Giuseppe Mancina, Alberto U. Ferrari. Inflammatory Activation During Coronary Artery Surgery and Its Dose-Dependent Modulation by Statin/ACE-Inhibitor Combination. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:2750-2755.
6. Chello M, Patti G, Candura D, Mastrobuoni S, Di Sciascio G, Agro F, Carassiti M, Covino E. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 2006;34:660.
7. Edmunds LH. Cardiopulmonary bypass after 50 years. *N Engl J Med* 2004;351(16):1603-1606.
8. Miedzinsky L, Karen G. Serious infectious complications of open heart surgery. *Can J Surg* 1987;30:103-107.
9. Kirklin J, McGriffin D. Early complications following cardiac surgery. *Cardiovasc Clin* 1987;17:321-343.

10. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Chest* 1997;112:676-692.
11. Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med* 2002;30(3):706-708.
12. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
13. Muckart DJ, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients. *Crit Care Med* 1997;25(11):1789-1795.
14. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: a current review. *Aust J Cardiac Thorac Surg* 1992;1:46-52.
15. Westaby S. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1983;38:321-325.
16. Sablotzki A, Muhling J, Dehne MG, et al. Treatment of sepsis in cardiac surgery: role of immunoglobulins. *Perfusion* 2001;16:113-120.
17. Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-1720.
18. Elliot M. Perfusion for pediatric open heart surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990;2:332-340.
19. Kirklin J. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass [editorial comment]. *Ann Thorac Surg* 1991;51:529-531.
20. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):341-354.
21. Holmes JH IV, Connolly NC, Paull DL, et al. Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes. *Inflamm Res* 2002;51(12):579-583.
22. Scmid-Schonbein H, Born G, Richardson P, et al. ADP release from red cells subjected to high shear stress. In: Scmid-Schonbein H, Teitel P, eds. *Basic aspects of blood trauma*. The Hague, The Netherlands: Nijhoff, 1979:99.
23. Krafte-Jacobs B. Anemia of critical illness and erythropoietin efficiency [editorial]. *Intensive Care Med* 1997;23:137-138.

24. Frey B, Duke T, Horton SB. Nucleated red blood cells after cardiopulmonary bypass in infants and children: is there a relationship to the systemic inflammatory response syndrome? *Perfusion* 1999;14:173-180.
25. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, et al. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med* 2002;30(5 Suppl):S302-S312.
26. Patel KD, Cuvelier SL, Wiehler S. Selectins: critical mediators of leukocyte recruitment. *Semin Immunol* 2002;14(2):73-81.
27. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76(2):301-314.
28. Ehrhardt C, Kneuer C, Bakowsky U. Selectins—an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;56(4):527-549.
29. Rice GE, Bevilacqua MP. An inducible endothelial cell surface glycoprotein mediates melanoma adhesion. *Science* 1989;246(4935): 1303-1306.
30. Masinovsky B, Urdal D, Gallatin WM. IL-4 acts synergistically with IL-1 beta to promote lymphocyte adhesion to microvascular endothelium by induction of vascular cell adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990;145(9):2886-2895.
31. Hajjar KA, Esmon NL, Marcus AJ, Muller WA: Vascular function in hemostasis, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al: *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; p 1451.
32. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, et al. The endothelial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol* 2006;5:4.
33. Dreyer WJ, Smith CW, Entman ML: Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:763.
34. Smolen JE, Boxer LA: Functions of neutrophils, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al (eds): *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 761.
35. Klempner MS, Dinarello CA, Gallin JI: Human leukocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin Invest* 1978; 61:1330.
36. Fantone JC: Cytokines and neutrophils: neutrophil-derived cytokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997;p 373.
37. Warren JS, ward PA: The inflammatory response, in Beutler E, Collier BS, Litchman MA, et al (eds): *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 67.
38. Mantovani A, Dejana E, Introna M, Bussolino F: Cytokines and endothelial cells, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 323.
39. Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul; 1995:25-60.

40. Ilton MK, Langton PE, Taylor ML: Differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:930.
41. Chello M, Mastroroberto P, Cirillo F, et al: Neutrophil-endothelial cell modulation in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14:373.
42. Matata BM, Galiñanes M: Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1.
43. Babior BM: Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med* 2000; 109:33.
44. Wehlin L, Vedin J, Vaage J, et al. Peripheral blood monocyte activation during coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Scand Cardiovasc J* 2005;39(1-2):78-86.
45. Tocci MJ, Schmidt JA: Interleukin-1: structure and function, in Remick DG, Friedland JS (eds): *Cytokines in Health and Disease*, 2nd ed. New York, Marcel Dekker, 1997; p 1.
46. Ferraris VA, Ferraris SP, Singh A, et al. The platelet thrombin receptor and postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1998;65(2):352-358.
47. Boldt J, Knothe C, Welters I, et al. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996;62(1):130-135.
48. Gemmell CH, Ramirez SM, Yeo EL, et al. Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: identification of platelet-derived microparticles and activated platelet binding to leukocytes as material-induced activation events. *J Lab Clin Med* 1995;125(2):276-287.
49. Day JR, Landis RC, Taylor KM. Heparin is much more than just an anticoagulant. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(1):93-100.
50. Weerasinghe A, Taylor KM. The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66(6):2145-2152.
51. Jung G, Razafindranaibe F, Elkouby A, et al. Modifications of platelet shape changes and ATP release during cardiopulmonary bypass. *Haemostasis* 1995;25(4):149-157.
52. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass, acquired transient platelet defect associated with alpha granule release. *Blood* 1980;56:824-834.

53. Kondo C, Tanaka K, Takagi K, et al. Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO J* 1993;39(3):M550-M553.
54. Neumann FJ, Marx N, Gawaz M, et al. Induction of cytokine expression in leukocytes by binding of thrombin-stimulated platelets. *Circulation* 1997;95(10):2387-2394.
55. Weyrich AS, Elstad MR, McEver RP, et al. Activated platelets signal chemokine synthesis by human monocytes. *J Clin Invest* 1996;97(6):1525-1534.
56. Celi A, Pellegrini G, Lorenzet R, et al. P-selectin induces the expression of tissue factor on monocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(19):8767-8771.
57. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992;359(6398):848-851.
58. Henn V, Slupsky JR, Grafe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature* 1998;391(6667):591-594.
59. Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. *Thromb Haemost* 2001;86(1):51-56.
60. Esmon CT, Taylor FB Jr, Snow TR. Inflammation and coagulation: linked processes potentially regulated through a common pathway mediated by protein C. *Thromb Haemost* 1991;66:160-165.
61. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65(3):712-718.
62. Cramer EM, Lu H, Caen JP, et al. Differential redistribution of platelet glycoproteins Ib and IIb-IIIa after plasmin stimulation. *Blood* 1991;77(4):694-699.
63. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C'3a and C'5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497-503.
64. Pober J, Cotran R. Cytokines and endothelial cell biology. *Physiol Rev* 1990;70:427-451.
65. Paul WE. *Fundamental immunology*. New York: Raven Press, 1993.
66. Muller-Eberhard H. The membrane attack complex. *Semin Immunopathol* 1984;73:93-141.

67. Gerard C, Gerard NP. C'5a anaphylatoxin and its seven transmembrane-segment receptor. *Annu Rev Immunol* 1994;12: 775-808.
68. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11(3):355-366.
69. Boyle E, Pohlman T, Johnson M, et al. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;64:531-537.
70. Verrier ED, Shen I. Potential role of neutrophil anti-adhesion therapy in myocardial stunning, myocardial infarction, and organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* 1993;8:309-312.
71. Nilsson L, Kulander L, Nystrom S, et al. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:777-780.
72. Crossman D, Tuddenham E. Procoagulant functions of the endothelium. In: Warren J, ed. *The endothelium: an introduction to current research*. New York: Wiley-Liss, 1990:119-128.
73. Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, et al. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994;57:376-382.
74. Taylor K. SIRS—the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1607-1608.
75. Campbell K, Forse R. Endotoxic rat atria show G-protein based deficits in inotropic regulation. *Surgery* 1993;114:471-479.
76. Moore FDJ, Warner KG, Assousa S, et al. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988;208:95-103.
77. Anderson LW, Baek L, Thomsen BS, et al. Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anesth* 1989;3:544-549.
78. Day JR, Taylor KM, Lidington EA, et al. Aprotinin inhibits proinflammatory activation of endothelial cells by thrombin through the protease-activated receptor 1. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131(1):21-27.
79. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, et al. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1-10.

80. Pruefer D, Makowski J, Dahm M. et al. Aprotinin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions after hemorrhage and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 2003;75:210-215.
81. Tice DA, Reed GE, Clauss RH, et al. Hemorrhage due to fibrinolysis occurring with open heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963;46:673-676.
82. Ege T, Arar C, Canbaz S, et al. The importance of aprotinin and pentoxifylline in preventing leukocyte sequestration and lung injury caused by protamine at the end of cardiopulmonary bypass surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52(1):10-15.
83. Asimakopoulos G, Thompson R, Nourshargh S, et al. An anti-inflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120(2):361-369.
84. Asimakopoulos G, Kohn A, Stefanou DC, et al. Leukocyte integrin expression in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000;69(4):1192-1197.
85. Harmon DC, Ghorri KG, Eustace NP, et al. Aprotinin decreases the incidence of cognitive deficit following CABG and cardiopulmonary bypass: a pilot randomized controlled study. *Can J Anaesth* 2004;51(10):1002-1009.
86. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(3):442-448.
87. Menasche P, Peynet J, Heffner-Cavaillon N, et al: Influence of temperature on neutrophil trafficking during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92:II-334.
88. Menasche P, Peynet J, Lariviere J, et al. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions? *Circulation* 1994;90:275-279.
89. Johnson M, Haddix T, Pohlman T, et al. Hypothermia reversibly inhibits endothelial expression of E-selectin and tissue factor. *J Card Surg* 1995;10:428-435.
90. Pane J, Perry M, Granger DN. Leukocyte endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. *Br J Pharmacol* 1999;91:521-530.
91. Biao Z, Zhanggang X, Hao J, et al. The in vitro effect of desflurane preconditioning on endothelial adhesion molecules and mRNA expression. *Anesth Analg* 2005;100(4):1007-1013.
92. Kappor MC, Ramachandran TR. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Cardiac Anaesth* 2004;7:113-128.

93. Alexiou C, Tang AA, Sheppard SV, et al. The effect of leucodepletion on leucocyte activation, pulmonary inflammation and respiratory index in surgery for coronary revascularisation: a prospective randomised study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26(2):294-300.
94. Olivencia-Yurvati AH, Ferrara CA, Tierney N, et al. Strategic leukocyte depletion reduces pulmonary microvascular pressure and improves pulmonary status post-cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 2003;18:23-31.
95. Gu YJ, van-Oeveren W, Akkerman C, et al. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:917-922.
96. Jones D, Hill R, Hollingsed M, et al. Use of heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:566-568.
97. Fosse E, Moen O, Johnson E, et al. Reduced complement and granulocyte activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;58:472-477.
98. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, et al. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome. *Scand Cardiovasc J* 2002;36(4):241-246.
99. Parving H-H, Oxenboll B, Svedsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A longitudinal of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100: 550-5
100. Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argiropoulos A, Mahmoud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1982; I: 1430-2
101. Mogensen CE, Christensen C. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *New Engl J Med* 1984; 311: 89-93
102. Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svedsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 26: 406-410, 1984
103. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic ephropathy. *Kidney Int* 1987; 31: 673-89
104. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 508-13

105. Shearman CP, Gosling P, Walker KJ. Is low level proteinuria an early predictor of acute pancreatitis? *J Clin Path* 1989; 42: 1132-5
106. Gosling P, Shearman CP, Gwynn BR, Simms MH, Bainbridge ET. Microproteinuria: response to operation *Br Med J* 1988; 296: 3338-9
107. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K & al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26
108. Yudkin JS. Hyperinsulinemia, insulin resistance, microalbuminuria and risk of coronary heart disease. *Ann Med* 1996; 28: 433-8
109. Haffner S, Stern M, Gruber M & al. Microalbuminuria a potential marker for increased cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-31
110. Zikria BA, Bascom JU. Mechanisms of multiple system organ failure. In: Zikria BA, Oz MO, Carlson RW, eds. *Reperfusion Injuries and Capillary Leak Syndrome*. Futura Publishing Company, New York 1994; 443-92
111. Smith CT, Gosling P, Sanghera K & al. Microproteinuria predicts the severity of systemic effects of reperfusion injury following infrarenal aortic aneurysm surgery. *Ann Vasc Surgery* 1994; 8: 1-5
112. Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalised vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma* 1994; 36: 1-5
113. Kastelein JJ. The future of best practice. *Atherosclerosis*. 1999; 143(suppl 1):17–21.
114. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990;322:1635–1641.
115. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
116. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr. 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.

117. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, ML-236C new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976; 29: 1346- 1348
118. Hobbs HH, Brown M., Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolaemia. *Hum Mutat.* 1992; 1 445–466
119. Çelebioğlu B, Özer E. Kardiyopulmoner by-pass ve sistemik inflamatuvar yanıt. *Hacettepe tıp dergisi* 2004; 35;18- 26.
120. Brown BG, Zho XQ, Sacco DE, Albers JJ. “Lipid lowering and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease”. *Circulation* 1993; 87: 1781-1791.
121. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. “Tenyear mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease”. *N Eng J Med.* 1990; 322: 1700-1707.
122. Wright DG, Lefler DJ. “Statin mediated protection of the ischemic myocardium”. *Vascul Pharmacol*, Apr-May; 2005; 42 (5-6): 265-70.
123. Liao JK, Bettmann MA, Sandor T, Tucker JI, Coleman SM, Creager MA. “Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis” *Circ. Res.* 1991; 68: 1027-1034
124. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK. “Molecular biology of atherosclerosis” *Int J Cardiol.* 62 (Suppl 2): 1997: 23-29.
125. Paoletti R, Bolego C, Cignarella A. “Lipid and non-lipid effects of statins” *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 365-88.
126. Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK. “Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors” *Circulation.* 1998; 97: 1129-1135.
127. Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefler DJ, Sessa WC, Walsh K. “The HMG-Co A reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals” *Nat Med.* 2000; 6: 1004-1010.
128. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M, Nishi H, Inoue N, Yokoyama M. “Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-Co A reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits” *Atherosclerosis.* 2001; 154: 87-96.

129. Paumelle R, Staels B. Cross-talk between statins and PPARalpha in cardiovascular diseases: clinical evidence and basic mechanisms. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 73-8.
130. Dulak J, Loboda A, Jazwa A, Zagorska A, Dorler A, Alber H, Dichtl W, Weidinger F, Frick M, Jozkowicz A. "Atorvastatin affects several angiogenic mediators in human endothelial cells" *Endothelium*. 2005: Sep-Dec 12 (5-6): 233-41.
131. Laufs U, La Fata V, Liao JK. "Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down regulation of endothelial nitric oxide synthase". *J Biol Chem*. 1997; 272: 31725-31729.
132. Essig M, Nguyen G, Prie D, Escoubet B, Sraer JD, Friedlander G. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells: role of geranylgeranylation and Rho proteins. *Circ Res*. 1998;83: 683-690.
133. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J, Sanchez-Pascuala R, Hernandez G, Diaz C, Lamas S. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest*. 1998;101:2711-2719.
134. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ. Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation*. 1998; 98:82-89.
135. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med*. 1995; 333:621-627.
136. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, FitzGerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med*. 1986;315:983-989.
137. Lacoste L, Lam JY, Hung J, Letchacovski G, Solymoss CB, Waters D. Hyperlipidemia and coronary disease: correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation*. 1995;92: 3172-3177.
138. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation*. 1989;80: 198-205.
139. Opper C, Clement C, Schwarz H, Krappe J, Steinmetz A, Schneider J, Wesemann W. Increased number of high sensitive platelets in hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, and after incubation with cholesterol. *Atherosclerosis*. 1995;113:211-217.

140. Tremoli E, Colli S, Maderna P, Baldassarre D, Di Minno G. Hypercholesterolemia and platelets. *Semin Thromb Hemost.* 1993; 19:115–121.
141. Baldassarre D, Mores N, Colli S, Pazzucconi F, Sirtori CR, Tremoli E. Platelet alpha 2-adrenergic receptors in hypercholesterolemia: relationship between binding studies and epinephrine-induced platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther.* 1997;61: 684–691.
142. Le Quan Sang KH, Levenson J, Megnien JL, Simon A, Devynck MA. Platelet cytosolic Ca₂ and membrane dynamics in patients with primary hypercholesterolemia: effects of pravastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15: 759–764.
143. Huhle G, Abletshauser C, Mayer N, Weidinger G, Harenberg J, Heene DL. Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor. *Thromb Res.* 1999; 95: 229–234.
144. Hale LP, Craver KT, Berrier AM, Sheffield MV, Case LD, Owen J. Combination of fosinopril and pravastatin decreases platelet response to thrombin receptor agonist in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18: 1643–1646.
145. 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.
146. Lijnen P, Echevaria-Vazquez D, Petrov V. Influence of cholesterol lowering on plasma membrane lipids and function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 1996;18: 123–136.
147. Alfon J, Royo T, Garcia-Moll X, Badimon L. Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*
148. Alfon J, Fernandez de Arriba A, Gomez-Casajus LA, Merlos M. Alternative binding assay of gp iib/iii_a antagonists with a nonradioactive labeling method of platelets. *Thromb Res.* 2001;102:247–253.
149. Fuster V. Elucidation of the role of plaque instability and rupture in acute coronary events. *Am J Cardiol.* 1995;76:24C–33C
150. Chesebro JH, Zoldhelyi P, Fuster V. Pathogenesis of thrombosis in unstable angina. *Am J Cardiol.* 1991;68:2B–10B.
151. Fernandez-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Mailhac A, Weng D, Shah PK, Badimon L. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23: 1562–1569.

152. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis: evolving concepts. *Circulation*. 1990;82: II-47–59.
153. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994;90: 775–778.
154. Shah PK, Falk E, Badimon JJ, Fernandez-Ortiz A, Mailhac A, Villareal-Levy G, Fallon JT, Regnstrom J, Fuster V. Human monocytederived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*. 1995;92: 1565–1569.
155. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91: 2844–2850.
156. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, Shiomi M, Aikawa M. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:993–999.
157. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res*. 2000; 47:648–657.
158. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases, and tissue factor in vivo, and in vitro. *Circulation*. 2001;103:276–283.
159. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, Hill CC, Enomoto M, Hirouchi Y, Shiomi M, Aikawa M. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation*. 2001;103:993–999.
160. Bourcier T, Libby P. HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20: 556–562.
161. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001; 103:926–933.
162. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J*. 1999; 138:S419–S420.

163. Niwa S, Totsuka T, Hayashi S. Inhibitory effect of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on the expression of adhesion molecules on human monocyte cell line. *Int J Immunopharmacol.* 1996;18: 669-675.
164. Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2001;49:281-287.
165. Musial J, Undas A, Gajewski P, Jankowski M, Sydor W, Szczeklik A. Anti-inflammatory effects of simvastatin in subjects with hypercholesterolemia. *Int J Cardiol.* 2001;77:247-253.
166. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation.* 2001;103:1191-1193.
167. D. Paparellaa, T.M. Yaua, E. Young. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002 Feb;21(2):232-44.
168. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
169. Van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome. *Eur Heart J* 2002;23:543-9.
170. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
171. Werba JP, Tremoli E, Massironi P, Camera M, Cannata A, Alamanni F, Biglioli P, Parolari A. Statins in coronary bypass surgery: rationale and clinical use. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2132-40.
172. Lazar HL. Role of statin therapy in the coronary bypass patient. *Ann Thorac Surg* 2004;78:730-40.
173. Dotani MI, Morise AP, Haque R, Jain AC, Gupta N, Gibson CM. Association between short-term simvastatin therapy before coronary artery bypass grafting and postoperative myocardial blood flow as assessed by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 2003;91:1107-9.

174. Brull DJ, Sanders J, Rumley A, Lowe GD, Humphries SE, Montgomery HE. Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2001;88:431-3.
175. Liakopoulos OJ, Dorge H, Schmitto JD, Nagorsnik U, Grabedunkel J, Schoendube FA. Effects of preoperative statin therapy on cytokines after cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006;54:250-4.
176. Christenson JT. Preoperative lipid-control with simvastatin reduces the risk of postoperative thrombocytosis and thrombotic complications following CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15:394-9.
177. Coleman CI, Lucek DM, Hammond J, White CM. Preoperative statins and infectious complications following cardiac surgery. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1783-90.
178. Datani MI, Elnicki M, Jain AC, et al: Effect of preoperative statin therapy and cardiac outcome after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2000; 86:1128–1130
179. Mannacio VA, Iorio D, De Amicis V, Di Lello F, Musumeci F. Effect of rosuvastatin pretreatment on myocardial damage after coronary surgery: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 Dec;136(6):1541-8.
180. Intiaz S, Alia, Karen J, Butha Preoperative statin use and outcomes following cardiac surgery. *Int J Cardiol*. 2005 Aug 3;103(1):12-8.
181. Van de Visse EP, van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW, Girbes AR, Groeneveld AB. Effect of prior statin therapy on capillary permeability in the lungs after cardiac or vascular surgery. *Eur Respir J*. 2006 May;27(5):1026-32.
182. Van Nieuw Amerongen GP, Vermeer MA, Ne`gre-Aminou P, Lankelma J, Emeis JJ, van Hinsbergh VW. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000; 102: 2803–2809.
183. Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma S-F, Tuder RM, Garcia JG. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L1026–L1032.
184. Essler M, Amano M, Kruse HJ, Kaibuchi K, Weber PC, Aepfelbacher M. Thrombin inactivates myosin light chain phosphatase via Rho and its target Rho kinase in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 21867–21874.
185. Van Hinsbergh VW, van Nieuw Amerongen GP. Intracellular signalling involved in modulating human endothelial barrier function. *J Anat* 2002; 200: 549–560.

186. Ulrich Laufs, Matthias Endres, Florian Custodis, Karen Gertz, Georg Nickenig, James K. Liao and Michael Böhm. Suppression of Endothelial Nitric Oxide Production After Withdrawal of Statin Treatment Is Mediated by Negative Feedback Regulation of Rho GTPase Gene Transcription. *Circulation* 2000;102:3104-3110.
187. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery. Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study. *Circulation* 2006;114: 1455–61.
188. Antonio Miceli, MD, Carlo Fino, MD, Brenno Fiorani, MD, Mark Yeatman, FRCS, Pradeep Narayan, FRCS, Gianni D. Angelini, FRCS, and Massimo Caputo, MD. Effects of Preoperative Statin Treatment on the Incidence of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1853-8.