

Simvastatin ve Amlodipin'in Hematolojik Parametreler ve Aorta Üzerine Etkilerinin Araştırılması*

Cennet Gültekin^a Murat Çetin Rağbetli^b Ender Erdoğan^b Nureddin Cengiz^b

^aYüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, Van, TÜRKİYE

^bYüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Van, TÜRKİYE

*Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığınca 2002-TF No'lu proje olarak desteklenmiştir.

Özet: Bu çalışmada, modern toplumlarda sık olarak karşılaşılan hastalıklardan olan hiperlipidemi ve hipertansiyon durumlarında tercih edilen Simvastatinin ve Amlodipinin hematolojik parametreler ve Aort üzerine etkileri araştırıldı. Ratlara altı ay süreyle bu ilaçların verilmesiyle ortaya çıkan toksik etkiler hematolojik açıdan ve primer hedef organ olan aortanın histopatolojik analizleri ile belirlenmeye çalışıldı. Toplam 48 hayvan her gruptan 12 hayvan olacak şekilde dört deneme grubuna ayrılarak altı ay süreyle beslendi. Gruplar; Kontrol, Simvastatin (10mg/kg), Amlodipin (10 mg/kg), Simvastatin+Amlodipin (Simvastatin 10 mg/kg +Amlodipin 10 mg/kg) olarak belirlendi. Kontrol grubuna sadece yem ve su, diğer gruplara yem ve suya ilave olarak belirtilen dozlarda ilaçlar oral yolla verildi. Denemenin başında, üçüncü ayda ve deneme sonunda (altıncı ayda) her gruptan kan örnekleri alınarak hematolojik analizler (RBC (Alyuvar), WBC (akyuvar), Hb (Hemoglobin), Ht (hematokrit), MCHC (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), Tromb.(Trombosit), MCV (Ortalama eritrosit hacmi), MCH (Ortalama hemoglobin konsantrasyonu) ve LY(lenfosit)) gerçekleştirildi. Deneme sonunda her gruptan 8 hayvana otopsi uygulanarak aort makroskobik ve histopatolojik olarak incelendi. Hematolojik analizlerde üçüncü ve altıncı ayda yapılan ölçümler arasında paralel değerler elde edildi. Kontrolle karşılaştırıldığında ilaç uygulanan tüm gruplarda (Simvastatin, Amlodipin, Simvastatin +Amlodipin) RBC, WBC, Hb, Ht, MCHC, Tromb. düzeylerinde artış görülürken, MCV, MCH ve LY düzeylerinde ise anlamlı düşüş gözlemlendi. Aorta örneklerinin makroskobik ve mikroskobik incelenmesi sonucunda ilaç uygulanan tüm gruplarla kontrol grubu arasında her hangi bir farklılık bulunmadı. Sonuç olarak, simvastatin ve amlodipinin yalnız ve kombine olarak ratlara altı ay süreyle verilmesi anlamlı hematolojik değişiklikler yapabilmesi ve bu ilaçların uzun süreli kullanım gerektirmeleri nedeniyle, klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Simvastatin, Amlodipin, Hematolojik, Rat, Yan etki.

Investigation of Effects on the Hematological Parameters and Aorta of Simvastatin and Amlodipin

Abstract: In this study hematological effects of Simvastatin and Amlodipin commonly used in developed societies were investigated. Side effects were determined hematological, macroscopic and histopathological analyses by giving these drugs to rats for six months single and in combination. A total of 48 rats were divided into 4 treatment groups (each containing 12) and fed for six months. Groups are Control, Simvastatin 10 mg/kg, Amlodipin 10 mg/kg and Simvastatin 10 mg/kg+Amlodipin 10 mg/kg. Control group was fed only feed and water. Other groups were treated with drugs by orally with doses above and fed with basal diet and water. Blood samples (total blood cell) were taken from animals on third and sixth months of the treatment and blood hematological analyses were performed. Paralell results were obtained in hematological analyses (Hb (Hemoglobin), Ht (Hematocrit), MCHC (Mean corpuscular hemoglobin consantration), RBC (Red blood cell), WBC (White blood cell), MCV (Mean corpuscular volume), MCH (Mean corpuscular hemoglobin), Thromb (Trombocyt) and LY (Lymphocyt)) between 3rd and 6th months of the experiment compared to control, Hb, Ht, and MCHC values were observed higher than control, while RBC, WBC, MCV, MCH, Thromb and LY values were decreased in drugs treated groups (Simvastatin, Amlodipin, Simvastatin plus Amlodipin). As a result, the uses of simvastatin and amlodipin (single and in combination) caused significant hematological changes and degeneration in hemapoetik organs in rats given drugs for six months. At the end of the treatment eight animals were killed for makroskobik and histopathological analyses and aorta samples were analysed microscobically. However, especially, simvastatin can cause antiinflamatuar effects and prevent intimal thickening in aorta samples, but in our study there is no microscobic and histopathologic findings.

As a result, the uses of simvastatin and amlodipin (single and in combination) caused significant hematological changes in rats given drugs for six months and hematological analyses should be repeated at spesific intervals.

Key Words: Simvastatin, Amlodipin, Rat, Hematologic, Side effect.

GİRİŞ

Teknolojik gelişmeler ve sanayileşme, insanların refah düzeyini ve yaşam standardını yükseltmekle birlikte fiziksel aktivasyonunu önemli oranda kısıtlamış, artan refah düzeyine paralel olarak hayvansal ürün tüketiminin artması ile de başta hiperlipidemi ve hipertansiyon olmak üzere kalp-damar problemlerinde yaşla orantılı önemli artışlar görülmüştür. Bu problemlerin çözümüne yönelik çalışmalar sonucunda etkili ilaçlar bulunmuş ve insanların kullanımına sunulmuş olduğundan yan etkilerin bilinmesi gerekmektedir. (1).

Hipolipidemik ilaçların özellikle hiperlipideminin düşürülmesi ve hiperlipideminin sebep olabileceği aterosklerozun ve Koroner Kalp Hastalığı (KKH)'nın önlenmesindeki önemi bilinmektedir. Uzun süreli kullanımı tedaviyi masraflı kılsa da, özellikle 60 yaş üstünde ilaçla tedaviye öncelik verilmelidir. Simvastatin diğer hipolipidemik ilaçlara göre yan etkisinin az olması ve uyum sorununa yol açmaması nedeniyle oldukça fazla tercih edilmektedir (2-4).

Antihipertansif ilaçlar, gerek primer gerekse sekonder nedenlerle yükselmiş olan tansiyonun normal değerlere indirilmesi amacıyla kullanılan ilaçlardır. En sık kullanılan grup gerek kalp gerekse damar düz kas hücrelerinde bulunan iyon kanallarında kalsiyum girişini azaltan (kalsiyum antagonisti, kalsiyum kanal blokörü) ilaçlardır. Bu grupta yer alan Amlodipin vazoselektif (damar düz kaslarına gösterdiği ilgi) özelliği sayesinde son yıllarda en çok tercih edilen bir konumuna gelmiştir. Bu özelliği sayesinde diğer antihipertansif ilaçların gösterdiği yan etkileri göstermediği ileri sürülmektedir.(5)

İnsanlarda hiperlipidemi ve hipertansiyonun birlikte buldukları durumlarda antilipidemik ve antihipertansif ilaçlar uygun kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Gerek antihipertansif gerekse hipolipidemik ilaçlar uzun süreli, bazen ömür boyu kullanım gerektiren ilaçlardır. Bu yüzden bu tür ilaçların yan etkilerinin ve muhtemel kronik toksik etkilerinin (6-8) çok iyi bir şekilde araştırılması gerekmektedir. Ancak simvastatin ve amlodipinin hematolojik parametreler üzerine olan kronik toksik etkilerine dair veriler yetersizdir (9-13). Bu çalışma ile, simvastatin ve amlodipin yalnız ve kombine olarak

altı ay süreyle ratlara uygulanarak ortaya çıkabilecek kronik toksik etkileri; Tam kan örnekleri hematolojik parametreleri açısından ve aort üzerine etkisi histopatolojik olarak incelendi.

MATERYAL ve METOD

DeneySEL çalışma Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Etik kurulunun 17.06.2003 tarih, 2003/0310 sayılı ve Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Neuroscience Araştırma Biriminin 18.10.2003 tarih 2002/15

sayılı izinleri ile Y.Y.Ü. Neuroscience Birimi laboratuvarında gerçekleştirildi.

Bu çalışmada her biri 12 rattan oluşan dört farklı grup oluşturuldu: Birinci Grup (Kontrol grubu=12 adet): Bu hayvanlara altı ay boyunca normal yem ve su verildi, hiç bir uygulama yapılmadı. ikinci Grup (Simvastatin grubu=12 adet): Bu hayvanlara altı ay boyunca her gün 10 mg/kg dozunda (6) su ile (oral yolla) simvastatin verildi. Üçüncü Grup (Amlodipin grubu=12 adet): Bu hayvanlara altı ay boyunca her gün 10 mg/kg dozunda (4, 7, 14) su ile (oral yolla) amlodipin verildi. Dördüncü Grup (Simvastatin + Amlodipin grubu=12 adet): Bu hayvanlara altı ay boyunca her gün 10 mg/kg simvastatin ve 10 mg/kg amlodipin su ile (oral yolla) verildi (9). Ağırlıkları 190-245 gr ve 12 haftalık 48 adet Sprague-Dawley ırkı erkek ratlar denemenin üç gün öncesinde tartılarak her grup için özel tasarlanan kafeslerine alındılar. Oda koşullarında (22°C) barındırılan ratlara şehir şebeke suyu ve Van yem Sanayii'nin ürettiği standart peletler altı ay süreyle verildi. İlaçlar içme suyu içinde verileceği için her ratın içme suyu ihtiyacı belirlendikten sonra hesaplanan ilaç miktarı içme suyuna karıştırıldı. Deneme için ilaçlar Simvastatin (Lipovas) isimli ilaç İlsan İlaç ve Ham Madde San. AŞ. (Gebze/Kocaeli) firmasından, Amlodipin (Amlokard) isimli ilaç Sanovel firmasından (İstanbul) sağlandı.

Hayvanların tümünden çalışmanın öncesinde, üçüncü ayında ve çalışma sonunda hafif eter anestezisi yapıldıktan sonra direkt kalbe girilerek beşer ml kan alındı ve hematolojik parametreler (RBC, WBC, Hbg, Ht, MCV, MCH, MCHC, Tromb, LY düzeyleri) Coulter cihazı (Stks, USA) ile belirlendi.

Çalışma sonunda her gruptan en az sekiz hayvana otopsi yapıldı. Otopside aort dokusundan alınan doku örnekleri histopatolojik incelemeler için %10'luk tamponlu formalinde tespit edildi. Daha sonra hazırlanan parafin bloklardan beş mikron kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen Eozin (HE) yöntemine göre boyandı. Gerekli görülenler ayrıca Gieson, Masson Trikrom yöntemlerine göre boyanarak tüm preparatlar ışık mikroskopunda incelendi. Gerekli görülenlerin histopatolojik HE boyası ile orjinal büyütme ($\times 63$ büyütmede) fotoğrafları çekildi.

Tüm gruplara ait ortalama, standart sapma, standart hata ve standart hata ortalaması belirlendi. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi. Aynı grubun kendi içindeki değişimleri (sıfırncı, üçüncü ve altıncı aydaki verileri) tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve bunu takiben Student's-t Paired testi ile analiz edildi. Varyans analizi sonucu $p < 0.05$ çıkan tüm parametreler için önemliliğın hangi çalışma grupları tarafından oluştuğunu anlamak için de Duncan's multiple range test'e göre harflendirme yapıldı.

BULGULAR

Denemenin üçüncü ve altıncı ayında yapılan hematolojik analizlerde ilaç uygulanan tüm gruplarda kontrole göre RBC, WBC, Hb, Ht ve MCHC, Tromb düzeylerinde artış, MCV, MCH ve LY düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Ayrintılar tablo 1'de verilmiştir.

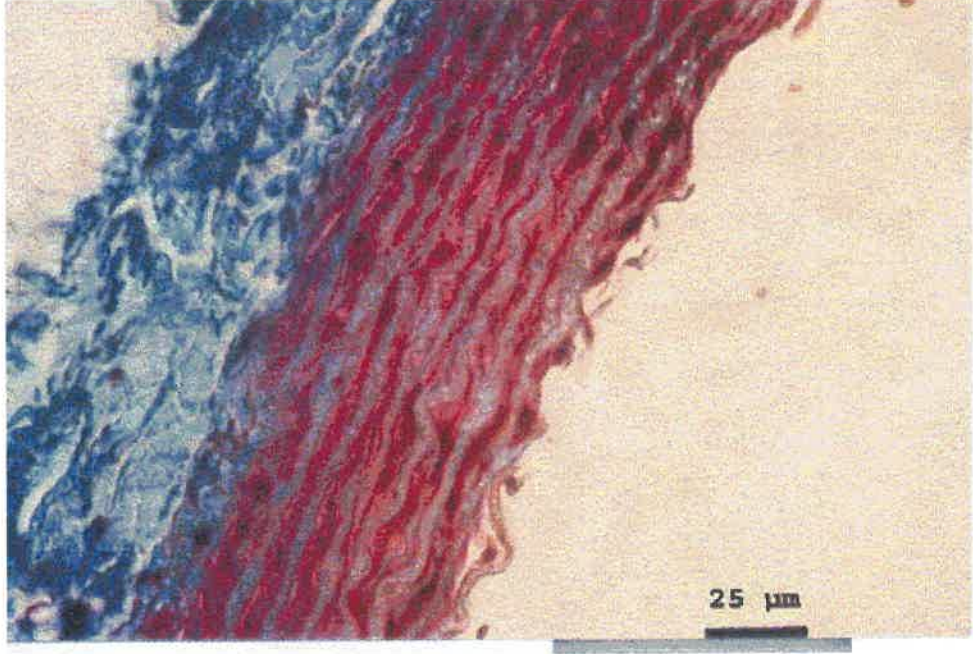
Tablo 1: Çalışma Gruplarımıza Göre Elde Ettiğimiz Hematolojik Parametreler

Parametreler	Aylar	Kontrol n=12	Simvastatin n=12	Amlodipin n=12	Simvastatin+Amlodipin n=12
RBC (10 ⁶ /mm ³)	3.ay	7.28±0.24b	8.39±0.08a	8.81±0.09a	8.92±0.09a
	*6.ay	8.05±0.22	8.64±0.09	8.75±0.13	8.55±0.18
WBC (10 ³ /mm ³)	3.ay	6.48±0.82 b	12.21±1.12 a	13.51±0.73 a	12.06±0.89 a
	***6.ay	5.93±1.07 b	9.53±1.18 a	9.44±0.85 a	8.84±0.49 a
Hb (g/dl)	3.ay	13.88±0.55 b	15.70±0.12 a	15.78±0.20 a	16.10±0.24 a
	6.ay	15.70±0.35	15.64±0.30	15.67±0.19	15.50±0.32
Ht (%)	3.ay	40.58±1.01 b	42.85±0.40 a	43.58±0.42 a	44.10±0.50 a
	* 6.ay	44.29±1.04	44.83±0.54	43.90±0.57	43.35±1.00
MCV (μ ³)	3.ay	55.82±0.81 a	51.08±0.22 b	49.50±0.20 c	49.38±0.06 c
	6.ay	55.11±0.76 a	51.82±0.16 b	50.17±0.38 c	50.65±0.26 bc
MCH (pg)	3.ay	19.08±0.45 a	18.73±0.07 a	17.86±0.07 b	18.00±0.09 b
	6.ay	19.59±0.40 a	18.08±0.27 b	17.92±0.15 b	18.13±0.10 b
MCHC (%)	3.ay	34.14±0.60 b	36.65±0.19 a	36.13±0.13 a	36.46±0.18 a
	6.ay	35.53±0.21	34.93±0.57	35.70±0.24	35.81±0.21
Tromb. (10 ³ /mm ³)	3.ay	798.40±63.92 b	819.33±30.41 b	910.16±39.86 ab	961.33±22.38 a
	** 6.ay	750.20±43.32	721.90±67.28	773.80±66.25	817.63±31.56
LY(len.) (%)	3.ay	82.12±2.57 a	69.05±1.76 b	65.50±1.47 b	69.25±2.61 b
	6.ay	79.77±1.46 a	76.68±1.42 ab	70.43±1.55 c	70.92±2.99 bc

1- * : p<0.05; **: p<0.01 ***: p<0.001, kontrol hariç her uygulama grubunun üçüncü ve altıncı ay değerlerinin karşılaştırılmasıdır (paired samples T test).

2- Duncan's multiple range teste göre aynı satırda farklı harf taşıyan gruplar arasındaki fark önemlidir (p<0.05).

Histopatolojik incelemede tüm gruplardan rastgele seçilen sekiz hayvana otopsi uygulandı. Hayvanların aort örneklerinde gerek makroskopik olarak gerekse ışık mikroskobu ile yapılan incelemede belirgin bir patolojik bozukluk gözlenmedi (Resim). Ayrıca kontrol grubu ile ilaç uygulamalarının yapıldığı gruplar arasında da önemli bir fark tespit edilmedi.



Resim: Aorta duvar yapısı normal histolojik katmanları ile, tunika adventisya mavi kollagen lifleri, tunika media kırmızı renkte kas lifleri ve arada gri renkte elastik lamelleir belirgin en içte ise endotel sarımsı renkte izlenmektedir. Boya: Masson trikrom, büyüme: x63.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ratlara altı ay süreyle simvastatin ve amlodipin tek tek ve kombine verilmesi sonucunda yapılan hematolojik analizlerde üçüncü ve altıncı ayda yapılan ölçümler arasında paralel değerler elde edilmiştir. Kontrolle karşılaştırıldığında ilaç uygulanan tüm gruplarda (Simvastatin, Amlodipin, Simvastatin +Amlodipin) RBC, WBC, Hb, Ht, MCHC, Tromb. düzeylerinde artış görülürken, MCV, MCH ve LY düzeylerinde ise anlamlı düşüş gözlemlendi. Aorta örneklerinin makroskobik ve mikroskobik incelenmesi sonucunda ilaç uygulanan tüm gruplarla kontrol grubu arasında herhangi bir farklılık bulunmadı.

Plazma lipid düzeyinin yükselmesi olayı hiperlipidemi olarak adlandırılır. Bu durum damarların intima tabakası altında lipid birikmesi ve buna bağlı olarak ortaya çıkan bir arter hastalığı olan ateroskleroza yol açması açısından çok önemlidir. Sanayileşmiş ülkelerde ateroskleroz çok yaygındır ve bir çok kalp hastalığının oluşumu için en önemli risk faktörüdür (15, 16). Ateroskleroza önlemek veya azaltmak için kullanılan simvastatin diğer antilipidemik ilaçlarla kıyaslandığında kalsiyum antagonistleri, diüretik ve beta blokörlerin aksine kalp, beyin, böbrek kan akımını ve diğer organlardaki doku perfüzyonunu azaltmazlar. Karbonhidrat ve lipid metabolizmasına olumlu etkileri vardır. Sempatolitiklerden daha az aortostatik hipotansiyon yapmaları ve ekzersize toleransı azaltmamaları nedeniyle tercih edilirler.

Hipertansiyonluların kullandığı amlodipin ise yan etki olarak renal tubullerden sodyum atımını artırdığı, renal tubullerden sodyum geri emilimini önlemesiyle natriüretik ve diüretik özelliklerinin olduğu belirlendiğinden iatrojenik kökenli hipernatremi tedavisinde çok etkilidir (17). Yan etki olarak baş ağrısı, yüzde kızarma, baş dönmesi, ayak bileği ödemi, yorgunluk gibi DHP (Dihidropridin) türevi ilaçların ortak yan etkilerini gösterirler (10). Amlodipin tedavisinin akut hepatiti indüklediğini (11), apoptosis oluşumunda da artma yapabildiğini (7), metabolik asidoz yapabildiğini, leukopeni, trombositopeni yapabildiğini ve platelet agregasyonunu önlediğini (18) ve Metabolik asidoz yapabildiğini belirten yayınlar da mevcuttur.

İnsanlarda hiperlipidemi ve hipertansiyonun birlikte olduğu durumlarda antilipidemik ve antihipertansif ilaçlar uygun kombinasyonlar şeklinde kullanılmaktadır. Klinik olarak en sık kullanılan kombinasyonlar simvastatin, verapamil, enalapril (12, 21, 22), diltiazem (22, 23), irbesartan (24) ve ramipril (25) olup, bu kombinasyonlardan istenilen ölçüde verimli sonuçlar elde edilse de toksikolojik açıdan bakıldığında CYP3A₄ enzimini inhibe etmeleri nedeniyle simvastatine bağlı toksik etkiler (rhabdomyoliz, hepatitis, akut renal yetmezlik) rapor edilmiştir. Simvastatin ve amlodipin kombinasyonlarının uzun süreli kullanımlarının hematolojik tabloda oluşturduğu değişimlere dair yeterince çalışma olmaması bizi bu çalışmayı yapmaya kanalize etti. Simvastatin ve amlodipin antiaterojenik ve angiografik yararlı etkileri bildirilse de (8, 26,27) kardiyak transplantlılarda rhabdomyoliz riski taşıdığı için bu grup hastalarda dikkat edilmesi gerekmektedir (18). Özellikle bu ilaçların kronik kullanım gerektirdiklerinden kronik toksik etkilerinin üzerinde özellikle durulması gerekmektedir (2, 3). Bu doğrultuda çalışmamızı ratlarda kronik toksik etkilerin gözlenmesi için altı aylık bir sürece yayıldı ve klinik uygulamalarda 10 mg/kg'lık yüksek dozajı tercih edildi (4, 6, 7, 9, 14).

Tüm bu bilgiler doğrultusunda çalışmanın başlangıcında, üçüncü ayında ve altıncı ayında yapılan hematolojik analizlerde ilaç uygulanan tüm gruplarda kontrole göre RBC, WBC, Hb, Ht, MCHC ve Tromb. parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, MCV, MHC ve LY düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Ratlardaki hematolojik parametrelerdeki referans aralığının genişliğide gözönüne alındığında (28), hematolojik parametrelerdeki değişimler referans değerleri içinde bulunmasına rağmen istatistiksel önem arz etmektedir. WBC düzeyi artışı (29-32) yangısel reaksiyonlara bağlanabilir. Bu tür hayvanların ilaçlara karşı gösterdikleri refleksin bir sonucu olarak gelişen hemokonsantrasyon veya dehidratasyon nedeniyle gelişen relatif polisitemiden kaynaklanabileceği düşünüldü (33). Özellikle bu ilaçların aort üzerine etkili olması sebebiyle aortta histopatolojik incelemelerde bulunuldu (34). Aortun histopatolojik incelemesinde kontrol grubu ile diğer gruplar arasında belirgin bir farklılık tespit edilmezken herhangi bir değişim de gözlenmemesi,

normotansif ve normolipidemik ratlar kullanılmasına bağlanmıştır.

Sonuç olarak simvastatin ve amlodipin verilen ratlarda altı aylık izleme sonucunda hematolojik parametrelerdeki değişimlere rağmen, aortta ciddi histopatolojik değişimler olarak ortaya konamamıştır. Ama yine de bu ilaçların tek tek ve kombine olarak uzun süreli kullanımlarının takib edilmesi ve daha ileri tetkikler yapılarak konunun klinik çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

Teşekkür: İç Hastalıkları (Hematoloji) Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. İmdat DİLEK'e makaleye olan tenkit ve katkıları, Kardiyoloji Um.Dr.Müntecep AŞKAR'a ilaç temini için, Projeye maddi desteklerinden ötürü Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına'na teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Ziversmit DB (1979) *Atherogenesis; a postprandial phenomon*, *Ciculation*; 60; 473-85.
2. Marz W, Wollschlager H, Klein G, Nei BA and Wehling M (1999) *Koroner kalp hastalığı bulunan bir hasta popülasyonunda simvastatin ile karşılaştırmalı olarak atorvastatin ile sağlanan düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düşürücü tedavinin güvenilirliği (TARGET TANGİBLE Çalışması)*, *The American Journal of Cardiology*, 1999, July 1, 84, 1-8
3. Isusi E, Aspichueta P, Liza M, Hernandez LM, Diaz C, Hernandez G and et all (2000) *Short and long term effects of atorvastatin, lovastatin and simvastatin on the cellular metabolism of cholesteryl esters and VLDL secretion in hepatocytes*, *Atherosclerosis*, 2000, 153, 283-294.
4. Karaca I, Akbulut M, İlkay E, Üstündağ B, Özbay Y ve Arslan N (1999) *Hiperlipidemik hastalarda simvastatinin etkinliği ve güvenilirliği*, *T Klin Kardiyoloji* 1999, 12, 100-103.
5. Kayaalp O (2000a) *Antihipertansif İlaçlar* In "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji" Ed. by Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 1. cilt, 8. baskı 423-471
6. Çalışkan S, Çalışkan M, Kuralay F and Onvural B (2000) *Effects of simvastatin therapy on blood and tissue ATP levels and erythrocyte membrane lipid composition*, *Res Exp Med(Berl)*, 2000, Feb, 199 (4), 189-194.
7. Sharifi AM and Schiffrin EL (1998) *Apoptosis in vasculature of spontaneously hypertensive rats effect of an angiotensin converting emzyme inhibitor and a calcium channel antagonist*, *American Journal of Hypertansion*, 11, 1108-1116.
8. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, Mundt S, Hassing H, Patel S and et all (2001) *Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, 115-121.
9. Mital S, Magneson A, Lake KE, Liao J, Forfia PR and Hintze TH (2000) *Simvastatin acts*

- synergistically with ACE inhibitors or amlodipine to decrease oxygen consumption in rat hearts*, J Cardiovasc Pharmacol, 2000, Aug, 36 (2), 248-254.
10. Suzuki M, Yamanaka K, Nabata H and Tachibana M (1993) *Long term effects of amlodipine on organ damage, stroke and life span in stroke prone spontaneously hypertensive rats*, Eur J Pharmacol, Apr1, 228 (5-6), 269-274.
 11. Khemissa-Akouz F, Ouguergouz F, Sulem P, Tkoub el M and Vaucher E (2002) *Amlodipine induced acute hepatitis*, Gastroenterol Clin Biol, Jun-Jul, 26 (6-7), 637-638.
 12. Kanathur N, Mathai MG, Byrd RPJr, Fields CL and Roy TM (2001) *Simvastatin-diltiazem drug interaction safely resulting in rhabdomyolysis and hepatitis*, Tenn Med, 2001, Sep, 94 (9), 339-341.
 13. Mehregan DR, Mehregan DA and Pakideh S (1998) *Chelitis due to treatment with simvastatin*, Cutis, 1998, Oct, 62 (4), 197-198.
 14. Lantuejoul S, Brambilla E, Brambilla C and Devovassoux G (2002) *Statin-induced fibrotic nonspecific interstitial pneumonia*, Eur Respir J, 2002, Mar, 19 (3), 577-580.
 15. Koşay S, Oktay Ş (1992) *Antihipertansif İlaçlar* In "Farmakoloji İlaç Uygulamalarında Temel Kavramlar" Ed by İsmet Dökmeci, Nobel Tıp Kitabevleri, 233-241, Çapa, İstanbul.
 16. Kayaalp O (2000b) *Hipolipidemik İlaçlar* In "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji" Ed. by Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti, 1. cilt, 8. baskı, 567-587, Ankara.
 17. Malaterre HR, Kallee K and Daver LMH (1999) *Hyponatremia and amlodipine therapy*, Cardiovascular Drugs and Therapy, 1999, 13, 171-172.
 18. Kusus M, Stopleton DD, Lertora JJ, Simon EE and Dreischbach AW (2000) *Rhabdomyolysis and acute renal failure in a cardiac transplant recipient due to multiple drug interactions*, Am J Med Sci, 2000, Dec, 320 (6), 394-397.
 19. Mitani H, Bandah T, Ishikawa J, Kimura M, Tatsuka T and Hayashi S (1996) *Inhibitory effects of fluvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on the increase in vascular ACE activity in cholesterol-fed rabbits*, Br J Pharmacol, 1996, Nov, 119 (6), 1269-1275.
 20. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, Cocharron JL, Ingino CA, Guinazu G and et all (2000) *Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined*, Am Heart J, 2000, Oct, 140 (4), 684-689.
 21. Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W and et all (2000) *Longterm effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis: The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT)*, Circulation, Oct, 10, 102 (15), 1748-1754.
 22. Azie NE, Broter DC, Becker PA, Jones DR and Hall SD (1998) *The interaction of diltiazem with lovastatin and pravastatin*, Clin Pharmacol Ther, 1998, Oct, 64 (4), 369-377.
 23. Marumo H, Satah K, Yamamoto A, Kaneto S and Ichihara K (2001) *Simvastatin and atorvastatin enhance hypotensive effect of diltiazem in rats*, Yakugaku Zasshi, 2001, Oct, 121 (10), 761-764.
 24. Marino MR, Vachharojani NN and Hadjilambri OW (2000) *İrbesartan does not affect the pharmacokinetics of simvastatin in healthy subjects*, J Clin Pharmacol, 2000, Aug, 40 (8), 875-879.
 25. Meyer BH, Scholtz HE, Muller FO, Luus HG, Rey N, Seibert-Grafe M and et all (1994) *Lack of interaction between ramipril and simvastatin*, Eur J Clin Pharmacol, 1994, 47 (4), 373-375.
 26. Marche P, Herembert T and Zhu DL (1997) *Pharmacologic treatment of aterosklerozis: beyond lipid lowering therapy*, Int. J. Cardiol, 1997, Dec 31, 62(2), 17-22.
 27. Palinski W (2001) *New evidence for beneficial effects of statins unrelated to lipid lowering*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21, 3-5.
 28. Canadian Council on Animal Care, *Guide to the care and use of experimental animals, volume 1*, 86

29. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, Vazsar LT, Qiu D, Pearl RG and et all (2002) *Simvastatin attermates smooth muscle neointimal proliferation on pulmoner hypertension in rats*, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2002, 166, 1403-1408.
30. Fetkovska N, Ulicna L and Jakubouska Z (1993) *Inhibition of trombocyte activity in atherogenesis and thrombogenesis using isrodipine and other calcium antagonists*, Vnitr Lek, 1993, Apr, 39 (4), 326-333.
31. Nebe B, Halehausen C, Rychly J and Urbozsek W (2002) *Impaired mechanisms of leukocyte adhesion in vitro by the calcium channel antagonist mibefradil*, Cardiovaskuler Drugs and Therapy, 2002, 16, 183-193.
32. Pruefer D, Scalia R and Lefer AM (1999) *Simvastatin inhibits leukocyte-endothelial cell interactions and protects against inflamatory processes in normocholesterolemic rats*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, Dec, 19 (12), 2894-2900.
33. Kürşat T *Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhis, Eritrosit bozuklukları ve testleri*, 18
34. Chen Z, Fukutomi T, Zago AC, Ehlers R, Detmers PA, Wright SD and et all (2002) *Simvastatin reduced neointimal thickening in low density lipoprotein receptor deficient mice after experimental angioplasty without changing plasma lipids*, Circulation, 2002, Jul2, 106 (1), 20-23.

Yazışma: Doç.Dr. Murat Çetin Rağbetli

Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji & Embriyoloji
Anabilim Dalı, Van.

E-mail: Ragbetli@yyu.edu.tr