



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2020; 34 (2): 161 - 166
http://www.fusabil.org

Rosuvastatinin Sol Ventrikül Miyosit Kalsiyum ve Potasyum İyon Kanalları Üzerine Akut Etkisi^{*, **}

Orhan ERKAN^{1, a}
Bilge EREN YAMASAN^{1, b}
Tanju MERCAN^{1, c}
Semir ÖZDEMİR^{1, d}

¹ Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı,
Antalya, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0001-7226-2438

^b ORCID: 0000-0002-6525-2503

^c ORCID: 0000-0002-6711-6003

^d ORCID: 0000-0002-4807-7344

Amaç: Statinler, kolesterol sentezinde merkezi rol oynayan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz aktivitesi üzerindeki inhibitör etkileri nedeniyle plazma kolesterol seviyelerini düşürmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Statinlerin, antiinflamatuvar, antioksidatif, antitrombotik ve antiaritmik etkiler olmak üzere bazı pleiotrofik özellikleri de önerilmiştir. Bununla birlikte, üçüncü jenerasyon sentetik bir statin olan rosuvastatinin ventrikül miyositlerin elektriksel aktivitesi üzerindeki doğrudan etkileri hala bilinmemektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 3 aylık erkek wistar türü sıçan kalplerinden izole edilen ventrikül miyositler kullanıldı. Patch clamp amplifikatörünün akım kenetleme modu kullanılarak 1 Hz frekans uyarılarıyla aksiyon potansiyelleri (AP) elde edildi. Potasyum ve kalsiyum akımları, tüm hücre konfigürasyonu kullanılarak kaydedildi.

Bulgular: Rosuvastatinin (1-10 µM) AP repolarizasyon süresini doza bağımlı bir şekilde uzattığı gözlemlendi (n=15-16, sırasıyla). Repolarize edici akımlar için rosuvastatinin, L tipi kalsiyum akımlarını (I_{CaL}) %14.57 ve %17.75 azaltmayla sonuçlanırken (n=10), geçici-dışa doğru potasyum akımındaki (I_{to}) azalma sırasıyla %8.28 ve %27.59 idi (n=10). Kararlı durum K^+ akımı (I_{ss}) önemli ölçüde değişmedi. Ayrıca, her iki akımın inaktivasyon zamanı sabitleri analiz edildi ve rosuvastatinin, I_{to} akımlarının yavaş bileşenini önemli ölçüde azalttı, buna karşın I_{CaL} 'nin inaktivasyon zaman sabitlerini etkilemedi.

Sonuç: Rosuvastatinin, AP'nin repolarizasyonu sırasında rol oynayan fakat süre üzerinde zıt etkileri olan I_{to} ve I_{CaL} akımlarının genliği azaltmasına rağmen, süre anlamlı olarak uzamıştır. Bu durumda I_{to} 'daki azalmanın, I_{CaL} 'deki azalmanın AP süresi üzerindeki karşıt etkisini baskıladığı ve repolarizasyon süresini uzattığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Rosuvastatin, aksiyon potansiyeli, Ca^{2+} akımı, K^+ akımı, miyosit

Acute Effect of Rosuvastatin on Left Ventricular Myocyte Calcium and Potassium Ion Channels

Objective: Statins are widely used to lower plasma cholesterol levels due to their inhibitory effect on 3-hydroxy-3 methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity which is central in cholesterol synthesis. Some pleiotropic properties of statins such as antiinflammatory, antioxidative, and antithrombotic as well as cardiovascular protective effects have been suggested. However, the direct actions of rosuvastatin which is a third generation synthetic statin on electrical activity of ventricular myocytes are still unknown.

Materials and Methods: Ventricular myocytes isolated from rat hearts were used in this study. Action potentials (AP) were obtained with 1 Hz frequency stimuli using the current clamping mode of patch-clamp amplifier. Potassium and calcium currents were recorded using whole-cell configuration.

Results: Rosuvastatin (1-10 µM) prolonged AP repolarization duration in a dose-dependent manner (n=15-16, respectively). For repolarizing currents rosuvastatin resulted in 14.57% and 17.75% (n=10) decrease in L-type calcium current (I_{CaL}) while the extent of decrease in transient-outward potassium current (I_{to}) was 8.28% and 27.59% (n=10) respectively. Steady-state K^+ current (I_{ss}) did not change significantly. Moreover, inactivation time constants of both currents were analyzed and rosuvastatin decreased the slow component of I_{to} currents significantly, whereas it didn't influence the inactivation time constants of I_{CaL} .

Conclusion: Although rosuvastatin reduced the amplitude of both I_{to} and I_{CaL} currents that play contradictory roles during repolarization of AP, the duration was significantly prolonged. It is likely that the suppression of I_{to} surmount the opposite effect of I_{CaL} reduction and prolongs the repolarization of AP.

Keywords: Rosuvastatin, action potential, Ca^{2+} current, K^+ current, myocyte

Giriş

Statinler 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA)'nın mevalonata dönüşmesini katalize eden bir enzim olan HMG-CoA redüktazın aktivitesini inhibe ederek plazma kolesterol seviyesini düşürmede ve koroner arter hastalıklarının tedavisinde sıkça kullanılan farmakolojik ajanlardır (1). HMG-CoA redüktaz inhibisyonu kanda LDL-kolesterol ve total kolesterol seviyesini azaltmasının yanı sıra birçok pleiotrofik etkiye sahiptir (2-4).

* Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TSA-2018-3209 proje numarası ile desteklenmiştir.

** 35th ISHR-ES Meeting, 16-19 Temmuz 2018, Amsterdam – HOLLANDA.

Yazışma Adresi Correspondence

Semir ÖZDEMİR

Akdeniz Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı
Antalya - TÜRKİYE

osemir@akdeniz.edu.tr

Bu kapsamda vasküler duvardaki trombojenik cevapları inhibe eder, oksidatif stress ve inflamasyonu azaltır, aterosklerotik plak stabilitesini artırır ve endotelial fonksiyon düzenlenmesini indükler. Bu pleiotrofik etkilerini çoğunlukla GTPazların prenilasyonunun inhibisyonu vasıtasıyla gerçekleştirmektedir. GTPazlar birçok hücresel süreçte görev almaktadırlar. Statinlerin kolestrolen bağımsız etkileri, farnesilpirofosfat ve geranilpirofosfat gibi isoprenoid ara ürünlerin sentezini engelleme yeteneği ile sağlanır. Küçük GTP'ye bağlanan Rho, Ras ve Rac proteinlerin inhibisyonu statinlerin biyolojik etkilerine aracılık etmede önemli bir role sahiptir (5).

Statinlerin ventriküler aritmi ve atriyal fibrilasyon riskini azaltabildiği ve normal kolesterolemik koşullar altında bile kardiyovasküler hastalıklara sahip kişilerde morbidite ve mortalite oranlarını düşürdüğü ileri sürülmüştür (6, 7). Bu bulgular statinlerin, iskemi ve hipertrofi gibi kalp hasarı oluşturulan modellerde sarkoplazmik retikulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) ve ryanodin reseptörleri (RyR) gibi kalsiyum düzenleyici proteinler ve kasılma fonksiyonlarını etkilediğini ve apoptotik hücre ölümünü azalttığını gösteren deneysel bulgularla da desteklenmiştir (8).

Daha önce bazı statinlerin atrial miyositlerin K^{+} ve L-tipi Ca^{2+} kanal akımlarını (I_{CaL}), aksiyon potansiyelini (AP) ve AP süresini (APD) akut uygulamada değiştirdikleri gösterilmiştir (9). Başka bir çalışmada (10) statinlerin, transmembran iyon kanallarının özelliklerinin değişimi sonucu ventriküler iletim ve uyarılabilirliğini etkilediği bulunmuştur. Bununla birlikte, statinlerin ventriküler aritmi gelişimine katkıda bulunduğu bilinen intrasellüler aşırı Ca^{2+} yüklenmesi ve sarkoplazmik retikulum hasarına yol açan iskemi-indüklü oksidatif stresi azalttığı kanıtlanmıştır (11). Hiperkolesterolemi geçmişi olan tavşanlarda yapılan bir çalışmada pravastatin tedavisinin endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aracılı kardiyak ATP duyarlı K^{+} kanalları üzerine etki ederek hipertrofiyi engellediği gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise tavuk kardiyak hücrelerinde tedavide kullanılan dozdan daha yüksek konsantrasyonda lovastatin uygulamasının I_{CaL} 'i inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Fare ventrikül hücrelerinde yapılan başka bir çalışmada AP plato fazında görevli I_{CaL} , $Kv1.5$ ve $Kv4.3$ akımlarını atorvastatin ve simvastatinin nasıl etkilediği incelenmiş, simvastatinin I_{CaL} akımlarını bloke ettiği ve nanomolar konsantrasyonlarda atorvastatin APD'yi uzatırken, simvastatinin kısalttığını bulmuşlardır (9).

Hidrofilik yapıda üçüncü jenerasyon sentetik bir statin olan rosuvastatin (RSV), hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmasına karşın normokolesterolemik durumda da anti-inflamatuar özellikleri gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda lökosit adhezyonunu azalttığı, trombosit agregasyonunu engellediği, santral kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığı iddia edilen RSV'nin antioksidatif ve kardiyovasküler koruyucu sonuçları da içeren bir takım pleiotrofik etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (14). Bunun yanı sıra, RSV'nin ve atorvastatinin, anti-aritmik özelliklere de sahip olduğu gösterilmiştir (15).

Özetle, statinlerin genel olarak kardiyak iyon kanalları üzerine etkisini gösteren çalışmaların sınırlı olmasının yanında, özellikle RSV'nin kalp kası üzerine elektrofizyolojik etkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hormonlar, ilaçlar veya metabolizmada meydana gelen bir değişim bu akımları etkileyeceği (16) göz önüne alınarak RSV'nin de kalp kasının elektrofizyolojik özelliklerini etkileyerek iyon akımları üzerine doğrudan etki etmesi beklenmektedir. Bu çalışmada amacımız, RSV'nin iyonik akımlar ve AP üzerine etkilerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları: Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun onayı (protokol no: 2017/05/003) alınmış olup, 250 ile 300 g ağırlığında üç aylık wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bakım ve Üretim Ünitesinden tedarik edilen sıçanlar her kafeste en fazla 4 hayvan bulunacak şekilde yem ve su kısıtlaması olmaksızın 12 saat gündüz 12 saat gece döngüsünde tutuldu. Bu çalışma akut bir çalışma olduğundan gruplandırma hücre seviyesinde, uygulama öncesi ve sonrası olarak tasarlandı. RSV verilmeden önceki hücreler kontrol grubu, bunun ardından farklı iki dozda ($1 \mu M$ ve $10 \mu M$) RSV uygulandı.

Hücre İzolasyonu: Sıçanların kalpleri anestezi altında (sodyum pentobarbital 50 mg/kg) hızlı bir şekilde çıkarıldıktan sonra Langendorff sistemine bağlandı. Perfüzyon sistemine asılan kalpler önce kalsiyumsuz perfüzyon solüsyonu (mM: 137 NaCl; 5.4 KCl; 1.2 $MgSO_4$; 1.2 KH_2PO_4 ; 5.8 HEPES; 20 glikoz olan ve pH 7.2 dengesinin sağlanması için %95 O_2 -%5 CO_2 ile gazlanan) ile 5 dakika yıkandı. Daha sonra, kalbin üzerinden 20-25 dakika süresince aynı solüsyon içinde hazırlanan 0.7 mg/mL kollajenaz (Collagenase A Roche) ve 0.05 mg/mL proteaz (Sigma tipi XIV) karışımı geçirilip uygun kıvama ulaşıldığında, sol ventrikül küçük bir kabın içine alındı ve makasla ince bir şekilde dilimlendi. Hücreler $100 \mu m$ 'lik ince bir filtreden geçirilerek bir tüpün içerisine alındıktan sonra birkaç yıkama işleminden geçirildi. Ortamdaki hücrelerin Ca^{2+} adaptasyonu yaklaşık 5 dakikalık zaman aralıkları ile kademeli artışlarla sağlandı ve yaklaşık bir saat dinlendirildikten sonra elektrofizyolojik deneylerin uygulamasına geçildi.

Elektrofizyolojik Kayıtlar: Akımlar ve AP'ler patch-clamp amplifikatörünün tüm hücre konfigürasyonu ile kaydedildi. AP, amfi akım kenetleme modunda iken miyositlerin 1Hz frekansındaki 1-3 ms'lik akım pulsları ile uyarılmasıyla elde edildi. Elde edilen AP'lerin repolarizasyon fazlarının %25,50,75,90'a ($APD_{25,50,75,90}$) ulaşma süreleri değerlendirildi. I_{CaL} kaydı için, membran potansiyeli $-70 mV$ düzeyinde kenetlenen hücrelere $-45 mV$ 'luk ön-puls uygulanarak Na^{+} akımları inaktif duruma getirildikten sonra, $0 mV$ seviyesinde 300 ms depolarizasyon pulsu uygulandı. Her uygulama öncesinde kararlı yanıt alınıncaya kadar kayıtlar tekrarlandı ve kararlı yanıtı takiben RSV uygulamasına geçildi. Böylece ilaçtan bağımsız olarak akımda zamana bağlı olarak ortaya çıkabilecek

değişiklikler (run-down gibi) bertaraf edildi. I_{CaL} genliği, maksimum akım ve pulsun sonundaki akım arasındaki fark alınarak hesaplandı. Akım yoğunluğu, hücrenin akım değeri ölçüm yapılan hücrenin kapasitansına bölünerek hesaplandı. Geçici dışarı-doğru K^+ akım (I_{to}) ölçülümü için dinlenim zar potansiyeli -70 mV düzeyinde kenetlenen hücrelere $+60$ mV değerinde 3 s'lik depolarizasyon pulsu uygulanarak kaydedildi. I_{to} 'nun genliği, akımların tepe değerlerinden 3 s'lik pulsun son bölümündeki akım değerleri çıkarılarak hesaplandı. Daha sonra akımların değeri hücre kapasitansına bölünerek akım yoğunluğu hesaplandı.

Solüsyonlar ve Kimyasallar: Patch-clamp deneylerinde hücreler normal tyrode çözeltisi (mM): 137 NaCl, 5.4 KCl, 0.5 $MgCl_2$, 1.5 $CaCl_2$, 11.8 HEPES ve 10 glikoz, pH:7.40 ile perfüze edildi. Tüm hücre patch-clamp için pipet solüsyonu içeriği (mM): 120 K-aspartate, 20 KCl, 10 NaCl, 10 K-HEPES, 5 MgATP (pH: 7.2). Bununla birlikte I_{CaL} ölçümleri için, K^+ pipet ve dış solüsyonda Cs^+ ile değerlendirildi ve 10 mM EGTA eklendi. K^+ akımı kaydı sırasında Ca^{2+} akımları 250 μM kadmiyum klorür ile bloke edildi. RSV (AstraZeneca) DMSO içerisinde çözülür, burada deneysel çözeltilerdeki DMSO'nun son dilüsyonunun %0.01'den küçük olmasına özen gösterildi.

İstatistiksel Yöntem: Veriler Clampfit 10.2 yazılımı kullanılarak analiz edilmiş ve sonuçlar ortalama $\pm$ SEM olarak sunuldu. Tüm istatistiksel karşılaştırmalar Graphpad-Prism programında analiz edildi. Grupların karşılaştırılması için eşleştirilmiş örneklem (paired) t-testi uygulandı ve P değerlerinin 0.05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

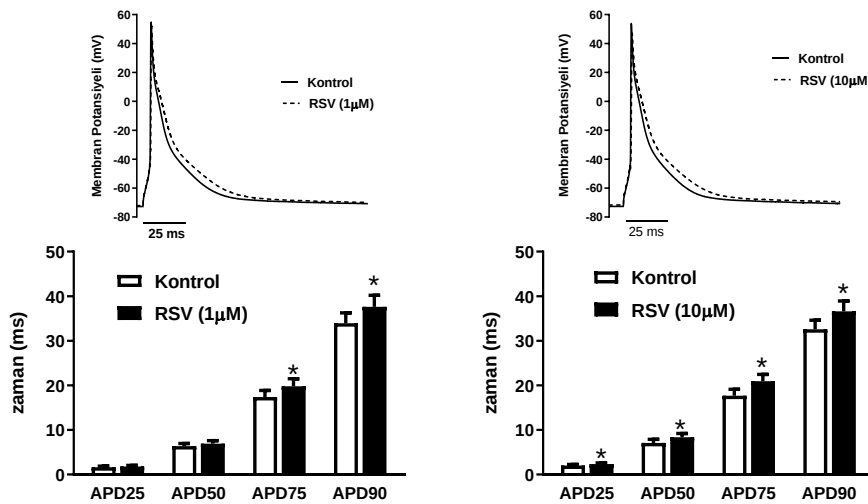
İlk aşamada AP'nin karakteristik özelliklerine RSV'nin bir etkisi olup olmadığını test etmek için

deneyler yapıldı. Tek hücre AP'sinin özellikle repolarizasyon fazında RSV'ye bağlı ve uygulanan dozla orantılı belirgin bir değişim gözlemlendi (Şekil 1). İki farklı dozda RSV uygulandığında (1-10 μM), APD dozla orantılı olarak artan biçimde uzadığı gözlemlendi. Miyositlere 1 μM RSV uygulaması ile sadece APD₇₅ ve APD₉₀ değerlerinde uzama olurken, 10 μM RSV uygulandığında ise APD₂₅, APD₅₀, APD₇₅, APD₉₀ ile temsil edilen AP repolarizasyon sürecinin tümü uzadı. Buna karşılık AP'nin genlik ve dinlenim zar potansiyeli RSV uygulaması ile değişmedi.

İkinci aşamada AP'nin repolarizasyon fazında gözlenen bu uzamanın hangi iyonik akımlardaki değişikliklerden kaynaklandığını belirlemek için deneyler tasarlandı. Sıçan AP'sinde repolarizasyon süreci temel olarak K^+ akımları ve I_{CaL} akımlarıyla ilişkili olduğundan, RSV'nin bu akımlar üzerine etkisi araştırıldı.

Bir tip K^+ akımı olan I_{to} akımında anlamlı bir azalma olduğu ve azalma miktarının uygulanan RSV'nin dozuna bağlı olarak sırasıyla %8.28 ve %27.59 olduğu belirlendi (n=10). Pulsun sonundan ölçülen kararlı durum K^+ -akımları (I_{ss}) ise RSV uygulamasıyla anlamlı bir değişim göstermedi. Şekil 2'de I_{to} akımında RSV'nin uygulanan dozuna bağlı değişim gösterildi.

Ayrıca, Şekil 3'te gösterildiği gibi K^+ akımlarının altında yatan geçici dışı doğru K akımlarının hızlı ve yavaş bileşenleri ($I_{to,fast}$, $I_{to,slow}$) ve I_{ss} tanımlamak için $+60$ mV'da akımın azalma fazı eksponansiyel bir fonksiyona fit edildi (17,18). Bu işlemin sonucunda I_{fast} , I_{slow} ve I_{ss} akım bileşenlerinin genlikleri olan A_{fast} , A_{slow} ve A_{ss} hesaplandı. Daha sonra, azalma fazının hızlı ve yavaş zaman sabitleri belirlendi. 10 μM RSV uygulaması, $I_{to,fast}$ ve $I_{to,slow}$ bileşenlerinin genliklerinde

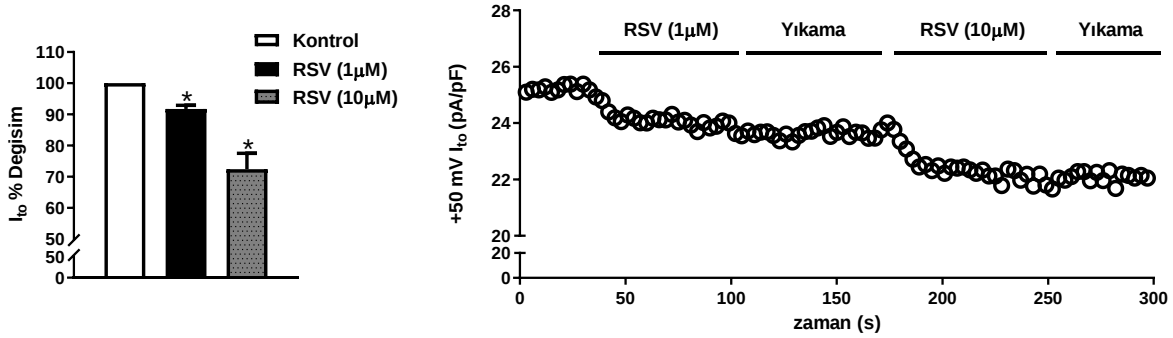


Şekil 1. RSV'nin ventriküler miyositlerin APD üzerine etkisi. AP repolarizasyon süresinde 1 μM ya da 10 μM RSV'nin uygulanmasıyla konsantrasyona bağlı artış belirlendi. APD'deki değişikliklerin derecesi repolarizasyonun %25, %50, %75 ve %90'ına ulaşma süresi (APD25, APD50, APD75 ve APD90) olarak ölçüldü. Veriler ortalama $\pm$ SEM şeklinde verilmiştir (*P<0.05 vs Kontrol değeri, n=15-16).

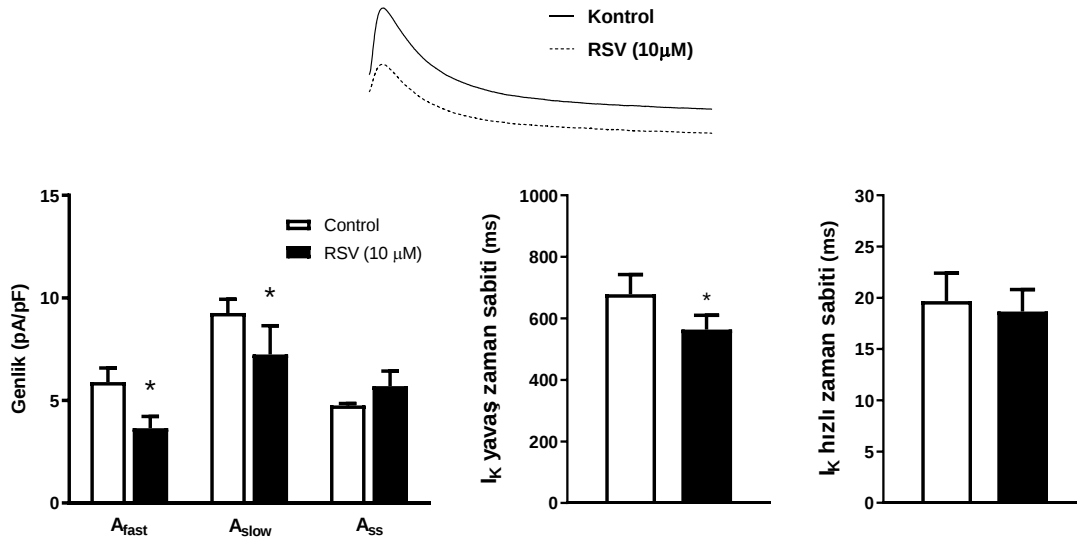
sırasıyla %38.31 ve %21.82 oranında bir azalmaya neden olurken, I_{ss} genişliğinde %19.78 oranında bir artışa neden oldu ($n=10$). $I_{to,fast}$ 'de belirgin bir azalma meydana gelmesine rağmen I_{ss} bileşenindeki artış anlamlı seviyeye ulaşmadı. Zaman sabiti açısından bakıldığında, kontrol ve 10 μ M RSV uygulaması yavaş zaman sabitini anlamlı olarak azaltırken, hızlı zaman sabitindeki azalmanın ise anlamlı seviyede olmadığı belirlendi (kontrol ve RSV uygulaması, yavaş zaman sabitini 678.74 ± 63.98 ms'den 563.62 ± 46.47 ms'ye hızlı

zaman sabitini 19.67 ± 2.74 ms'den 18.66 ± 2.15 ms'ye, $n=10$ ve $P<0.05$).

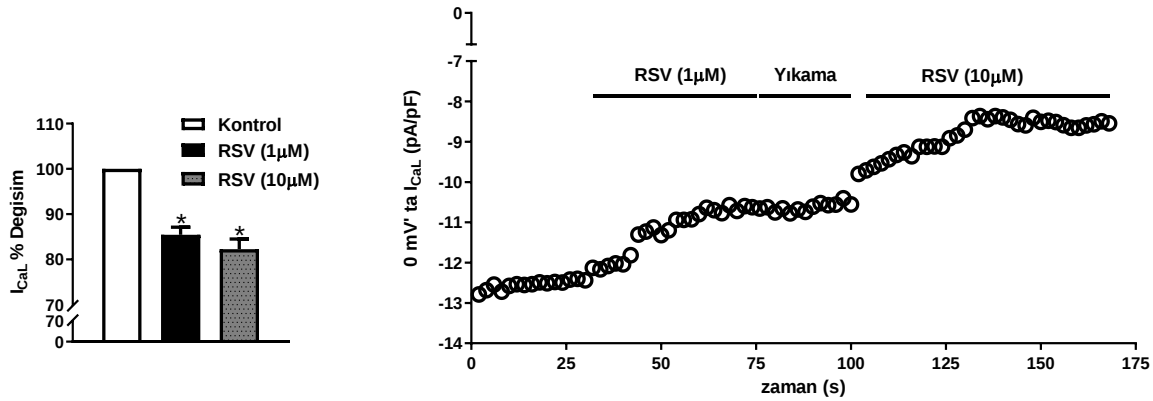
Son olarak, RSV'nin kardiyak AP repolarizasyon fazında etkili diğer bir akım olan I_{CaL} üzerine etkisini incelendi. Şekil 4'te görüldüğü gibi bu akımın RSV uygulamasını takiben doza bağlı olarak %14.57 ve %17.75 oranında azaldığı tespit edildi ($n=15$). Buna karşılık RSV I_{CaL} 'nin inaktivasyon zaman sabitlerini etkilemedi.



Şekil 2. RSV uygulaması, I_{to} konsantrasyona bağlı azalmayla sonuçlandı. Sol panel, I_{to} akımındaki yüzde azalmayı ve sağ panel, RSV'nin yokluğunda ve varlığında zamanın bir fonksiyonu olarak I_{to} 'daki azalmanın durumunu göstermektedir. Akımlar depolarizan pulsun $+60$ mV'ye kenetlendiği 3 s süreli protokol ile kaydedildi. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir. * $P<0.05$ vs. bazal kontrol değerleri ($n= 10$ kayıt).



Şekil 3. $+60$ mV'de 3 s'lik puls ile elde edilen K^+ akım trasesinin azalma fazı iki terimli üstel fonksiyon ve akımın sonundaki inaktive olmayan bir bileşenle temsil edildi. Hızlı, yavaş ve kararlı durumdaki akımların ortalama genlik değerleri A_{fast} , A_{slow} , A_{ss} olarak verilmiş, buna karşılık inaktivasyon zaman sabitleri hızlı ve yavaş olmak üzere iki terimle ifade edilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir. * $P<0.05$ vs. bazal kontrol değerleri ($n= 10$ kayıt).



Şekil 4. RSV, I_{CaL} üzerine doz bağımlı etkisi. Sağ panel, RSV yokluğunda ve varlığında zamanın bir fonksiyonu olarak I_{CaL}, genişliğindeki azalma. Sol panel, 1 μM ve 10 μM RSV ile yıkandıktan sonra I_{CaL} genişliğindeki yüzde değişim. Veriler ortalama ± SEM olarak verilmiştir. *P<0.05 vs. bazal kontrol değerleri (n=15 kayıt).

Tartışma

Bu çalışmada üçüncü jenerasyon sentetik statin olan RSV'nin farklı dozlarda (1 ve 10 μM) uygulanması sonucunda kalp kasının elektrofizyolojik özelliklerinde meydana getireceği değişimleri ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda kalp kası hücrelerinde AP ve iyonik akımlar kaydedilmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar, mikromolar konsantrasyonda uygulanan RSV'nin sıçan ventriküler miyositlerinde I_{CaL} ve I_{to} iyon akımlarını baskıladığını göstermektedir. Dahası, RSV'nin inhibitör etkisinin konsantrasyona bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. I_{CaL}'in baskılanması sonucunda APD'nin kısalması beklenmesine rağmen (19, 20), akut RSV uygulanmasının I_{CaL} yanında I_{to} akımının da genişliği azaltması nedeniyle APD'nin istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamasına neden olmuştur. Plante ve ark. (21)'nin HEK293 hücrelerinde yaptıkları çalışmada RSV'nin AP'nin repolarizasyonunda görev alan başka bir K⁺ kanalı olan hızlı aktiviteli gecikmiş-doğrultucu K⁺ kanal akımlarını (I_{Kr}) engellediği ve APD'yi uzattığı rapor edilmiştir. Feng ve ark. (22), insan indüklü pluripotent kök hücrelerinde (hiPSC) yaptıkları çalışmada RSV'nin human ether-a-go-go-related gene (hERG) kanal ekspresyonlarını azalttığını ve hERG akımlarını engelleyerek kardiyak repolarizasyonu geciktirdiğini tespit etmiş, bu değişimlerin APD ve düzeltilmiş QT aralığında anlamlı bir uzamaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise repolarizasyonda görev alan dışa doğru K⁺ akımlarını detaylı olarak incelediğimizde I_{to,fast} ve I_{to,slow} bileşenlerinde anlamlı bir azalma gözlenirken inaktive olmayan kuyruk akımlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Aynı zamanda yavaş zaman sabitinde meydana gelen azalma dışarı çıkan net pozitif yük miktarını da azaltarak APD uzamasına neden olabilecek başka bir göstergedir. Bu durumda I_{to,fast} ve I_{to,slow} bileşenlerinin baskılanmasının yarattığı etkinin daha üstün olduğu ve dolayısıyla AP repolarizasyon süresi üzerinde I_{CaL}'nin azalmasının yarattığı karşıt yöndeki etkiyi bertaraf ettiği söylenebilir.

Bu durumun oluşması iki nedenle mümkündür; i) sıçan kardiyak AP repolarizasyon fazında I_{to}, I_{CaL}'den daha baskındır, ii) akımların süreleri kıyaslandığında I_{to}'nun çok daha uzun bir süre devam ettiği ve % genlik değişimi çok büyük olmasa bile taşınan yük miktarının I_{CaL}'ye göre çok daha fazla olacağı bilinmektedir. Sonuç olarak I_{to} akımında gözlenen değişimlerin, I_{CaL} akımındaki azalmaya bağlı fakat karşıt etkiye yol açması beklenen değişimlerden daha baskın olmasından dolayı, RSV uygulamasının ventrikül miyositlerinde APD'yi net olarak uzattığını söylemek mümkündür.

Daha önce deneysel diyabet modelinde yapılan bir çalışmada (18) 5 haftalık kronik RSV tedavisinin, diyabetle bozulduğu görülen kardiyak AP'nin repolarizasyon süresini, iyon akımlarını ve hücre içi Ca²⁺ regülasyonunu önemli ölçüde düzelttiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada (18), moleküler bulguların da desteğiyle HMG-CoA redüktazın RSV ile uzun süreli inhibisyonunun diyabetik kalp yetmezliğini düzeltici etkisi olduğu ve bu etkinin, RhoA ve ilişkili kinazlar aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise Xufang Sun ve ark. (23) 6 haftalık C57BL6 farelerinde koroner arter ligasyonu ile oluşturulan miyokard hasarı sonrası RSV'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisini incelemişlerdir. RSV'nin enflamatuar sitokin ekspresyonuna (IL-6, IL-9) aracılık ederek kardiyomiyosit hasarını hafiflettiği sonucuna varmışlardır. Ancak, literatürdeki mevcut bulgular RSV uygulamasının kalp miyositleri üzerine direkt etkileri hakkında kesin bir kanaate ulaşmak için yeterli değildir. Diğer statinlerin kardiyak dokulardaki akut etkileri çoğunlukla incelenmiş olmakla birlikte, klinik olarak yaygın bir şekilde kullanılan RSV'nin etkilerinin hücre düzeyinde detaylı olarak araştırıldığı herhangi çalışma bulunmamaktadır. RSV'nin kalp miyositleri üzerindeki akut etkilerini gösteren çalışmanın bulguları bu maddenin hücresel düzeydeki olası etki mekanizmaları hakkında bilgi sağlamakta ve böylece literatürdeki önemli bir eksikliği kapatmaktadır.

Farmakolojik hedefleri ortak olmasına rağmen, statinler, farklı etkinlik, güvenlik ve pleiotrofik etkilerine bağlı olarak birbirlerinden önemli farklılıklar göstermektedir. Dolayısıyla, RSV'nin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin detaylı olarak

araştırılması ve diğer statinler ile arasındaki farklılıkların daha iyi açıklanabilmesi için, in vivo parametrelerin de incelendiği karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Nolan JA, Skuse P, Govindarajan K, et al. The influence of rosuvastatin on the gastrointestinal microbiota and host gene expression profiles. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol* 2017; 312: G488-497.
2. Mital S, Liao JK. Statins and the myocardium. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 377-384.
3. Keating GM, Robinson DM. Rosuvastatin: A review of its effect on atherosclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8: 127-146.
4. Zhou R, Ma P, Xiong A, et al. Protective effects of low-dose rosuvastatin on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulation of DDAH-ADMA-NO pathway. *Cardiovasc Ther* 2017; 35: e12241.
5. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1712-1719.
6. Zheng X, Hu SJ. Effects of simvastatin on cardiac performance and expression of sarcoplasmic reticular calcium regulatory proteins in rat heart. *Acta Pharmacol Sin* 2005; 26: 696-704.
7. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease_Clinical Benefits and Possible Mechanisms. *N Engl J Med* 1995; 332: 512-521.
8. Kang L, Fang Q, Hu SJ. Regulation of phospholamban and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase by atorvastatin: Implication for cardiac hypertrophy. *Arch Pharm Res* 2007; 30: 596-602.
9. Vaquero M, Caballero R, Gómez R, et al. Effects of atorvastatin and simvastatin on atrial plateau currents. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42: 931-945.
10. Schulz R. Pleiotropic effects of statins: Acutely good, but chronically bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1292-1294.
11. Tavackoli S, Ashitkov T, Hu Z-Y, et al. Simvastatin-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury is mediated by activation of ATP-sensitive K⁺ channels. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 53-58.
12. Lee TM, Lin MS, Chou TF, Tsai CH, Chang NC. Effect of pravastatin on left ventricular mass by activation of myocardial KATP channels in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 2004; 176: 273-278.
13. Renaud JF, Schmid A, Romey G, Nano JL, Lazdunski M. Mevinolin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis, drastically depresses Ca²⁺ channel activity and uncouples excitation from contraction in cardiac cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8007-8011.
14. Mahalwar R, Khanna D. Pleiotropic antioxidant potential of rosuvastatin in preventing cardiovascular disorders. *Eur J Pharmacol* 2013; 711: 57-62.
15. Ikeda Y, Young LH, Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 649-656.
16. Carmeliet E. K⁺ channels and control of ventricular repolarization in the heart. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 19-28.
17. Xu H, Guo W, Nerbonne JM. Four kinetically distinct depolarization-activated K⁺ currents in adult mouse ventricular myocytes. *J Gen Physiol* 1999; 113: 661-677.
18. Ozturk N, Yaras N, Ozmen A, Ozdemir S. Long-term administration of rosuvastatin prevents contractile and electrical remodelling of diabetic rat heart. *J Bioenerg Biomembr* 2013; 45: 343-352.
19. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization [Internet]. *Physiol Rev* 2005; 85: 1205-1253.
20. Tamargo J, Caballero R, Gómez R, Valenzuela C, Delpón E. Pharmacology of cardiac potassium channels [Internet]. *Cardiovasc Res* 2004; 62: 9-33.
21. Plante I, Vigneault P, Drolet B, Turgeon J. Rosuvastatin blocks hERG current and prolongs cardiac repolarization. *J Pharm Sci* 2012; 101: 868-878.
22. Feng PF, Zhang B, Zhao L, et al. Intracellular Mechanism of Rosuvastatin-Induced Decrease in Mature hERG Protein Expression on Membrane. *Mol Pharm* 2019; 16: 1477-1488.
23. Sun X, Xu D, Li L, Shan B. Effects of rosuvastatin on post-infarction cardiac function and its correlation with serum cytokine level. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10: 10690-10696.