ارزیابی سطوح سرمی مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی پس از مصرف آترواستاتین در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر

غلامرضا شهسواری[1]، آرام طولابی[2]، امیر رئوفی*[3]

۱- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

۳- استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.

یافته / دوره شانزدهم / شماره ۴ / زمستان ۹۳ / مسلسل ۶۲

چکیده

دریافت مقاله: ۹۳/۹/۱۱ پذیرش مقاله: ۹۳/۱۰/۲

مقدمه: استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بسیاری از بیماریها دخالت دارد. شرایط استرس اکسیداتیو و عدم تعادل آنتی اکسیدان نقش عمده ای در بروز و توسعه بیماری آترواسکلروز دارد. هدف این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی مالون دی آلدئید (**MDA**) بعنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (**TAC**) پس از مصرف آترواستاتین در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه در ۷۵ بیمار مبتلا به گرفتگی عروق کرونر تأیید شده با آنژیوگرافی انجام شد. بیماران بر اساس مدت زمان مصرف آترواستاتین با دوز **mg/day** ۲۰ به سه گروه تقسیم شدند: ۲۵ بیمار با مصرف کمتر از ۶ روز، ۲۷ بیمار با مصرف ۶ تا ۹۰ روز و ۲۳ بیمار با مصرف بیش از ۹۰ روز. اندازه گیری سطوح سرمی **MDA** و **TCA** بترتیب با روش تیوباربیتوریک اسید و بنزی انجام پذیرفت.

یافته‌ها: غلظت سرمی TAC در بیماران با دریافت بیش از ۹۰ روز آترواستاتین ۰/۸۳۰±۰/۱۰۱ mmol/l در قیاس با گروه بیماران با دریافت کمتر از ۶ روز ۰/۶۸۶±۰/۰۷۶ mmol/l بطور معنی داری افزایش دارد (P=۰/۰۰۱) درحالیکه سطوح MDA در این بیماران بترتیب ۰/۴۷۲±۰/۱۱۲ µmol/l و ۰/۷۳±۰/۴۳ µmol/l بطور معنی دار کاهش می یابد (P=۰/۰۲۹).

بحث و نتیجه‌گیری: در نهایت یافته ها اشاره دارد که یک کاهش معنی دار سطوح سرمی **MDA** بعلاوه یک افزایش معنی‌دار **TCA** در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با افزایش مدت زمان دریافت آترواستاتین در کاهش دادن استرس اکسیداتیو این بیماران همراه می باشد.

واژه‌های کلیدی: گرفتگی عروق کرونر، استرس اکسیداتیو، آترواستاتین.

*آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: خرم آباد، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، بیمارستان قلب شهید مدنی، گروه قلب و عروق.

پست الکترونیک: Amir_raoufi@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جوامع بشری محسوب می شود. از علل اصلی مطرح در روند افزایش حوادث ایسکمیک قلبی، افزایش شیوع آترواسکلروز بدنبال تغییر سبک زندگی می باشد. آترواسکلروز طیف وسیعی از اختلالات عملکرد اندوتلیال عروق بوده که گرفتگی عروق کرونر همراه با ایسکمی میوکارد و سکته قلبی تا نارسایی قلب را پوشش می دهد. آترواسکلروز بدنبال وجود یک اختلال اندوتلیالی عروق اصلی قلب و وجود فاکتورهای خطر متفاوتی نظیر هیپرتانسیون، هیپرکلسترولمی، استعمال دخانیات، چاقی (BMI≥۲۵)، سن بالا (سن بیش از ۵۵ سال در خانمها و سن بیش از ۴۵ سال در آقایان) و دیابت شیرین، پلاک های آترواسکلروتیک تشکیل می‌شود (۱). فرضیه اکسیداتیو آترواسکلروز حاکی از این است که تغییرات اکسیداتیو LDL، نقش مهمی در روند آتروژنز دارد. استرس اکسیداتیو با ایجاد آسیب هایی در حد مولکولی نقش عمده ای را در بروز و توسعه بیماریهای مختلف ایفا می کنند. مطالعات بیشماری درانسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده که استرس اکسیداتیو بعنوان عامل پیشبرنده در پاتوژنز برخی بیماریهای تحلیل برنده معمول نظیر دیابت شیرین، سرطان، آسیب های قلبی عروقی، گلوکوم، بیماریهای نوروپاتی و فرآیندهایی همچون پیری محسوب می شود (۴-۲).

استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل بین سیستم های تولید کننده و به دام اندازنده رادیکال آزاد و ترکیبات اکسیدان بوده که با افزایش تولید رادیکال آزاد یا کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی و یا هر دو همراه می باشد. سیستم دفاع آنتی اکسیدانی به دو دسته تقسیم می شوند. یکی دفاع آنتی اکسیدانی غیرآنزیمی که مشتمل بر ملکول های کوچک نظیر ویتامین E، اسکوربات و گلوتاتیون می باشد و دیگری دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی سلول که شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز است. استرس اکسیداتیو در محیط سلولی منجر به تشکیل لیپید پراکسیدهای ناپایدار و واکنشگر می شود. تجزیه پراکسیدهای ناپایدار و مشتق شده از اسیدهای چرب غیر اشباع منجر به تشکیل مالون دی آلدئید می شود (۵). پایه درمان آترواسکلروز درمان بیماریهای زمینه ای همچون هیپرتانسیون، دیابت شیرین و هیپرلیپیدمی می باشد. در زمینه درمان هیپرلیپیدمی نیز می توان از داروهای مختلفی نظیر استاتین (سیمواستاتین، آترواستاتین و لوواستاتین) و فیبرات ها و رزین‌های صفراوی اشاره کرد (۷-۶). استاتین‌ها با مهار HMG COA ردوکتاز نقش بسیار موثر و کلیدی در زمینه کاهش سطح کلسترول تام سرم، کلسترول LDL، تری گلیسیرید (TG) و افزایش سطح کلسترول HDL داشته و به دنبال آن منجر به کاهش خطر ابتلا به حوادث قلبی عروقی می شود (۸). مطالعات حیوانی مختلفی حاکی از این امر هستند که درمان طولانی مدت با استاتین ها به واسطه کاهش میزان فعالیت استرس اکسیداتیو منجر به کاهش تولید مواد اکسیدان و در نتیجه بهبود بهتر بیماران تحت درمان با استاتین ها می گردد (۱۱-۹).

استاتین ها اثرات سلولی متعددی دارند که تعدادی از آنها مستقل از سطح سرمی کلسترول LDL می باشند و از این رو اهمیت ویژه ای را به خود اختصاص داده اند (۱۲). بر طبق مطالعات انتشار یافته، در حالیکه استاتین ها سبب افزایش ساخت نیتریک اکساید می شود منجر به افزایش سطوح کاتالاز، BH_4 و مهار اکسیداسیون LDL شده و همزمان سطوح ویتامین های C ، E و آنتی اکسیدان‌های درونزاد نظیر یوبیکینون و گلوتاتیون را به حالت اول بر می‌گرداند (۱۳). از نتایج فعالیت های مذکور می توان به

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

کاهش میزان استرس اکسیداتیو اشاره نمود به گونه ای که برخی مطالعات حاکی از کاهش سطح سرمی رادیکالهای آزاد گونه‌های اکسیژن بواسطه مصرف استاتین‌ها می باشد (۱۴). اما سوالات متعددی در زمینه مدت زمان دریافت، دوز مصرفی مورد نیاز آترواستاتین و نحوه پاسخ به درمان وجود دارد به گونه ای که در صورت به کارگیری دوز روزانه ۲۰ میلی گرم آترواستاتین به مدت حداقل سه ماه در قیاس با مدت زمان مصرف کمتر از سه ماه، چه تأثیری در زمینه کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو مشاهده می شود. هدف ما در این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی مالون دی آلدئید بعنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با دریافت متفاوت مدت زمان مصرف آترواستاتین با دوز روزانه ۲۰ میلی گرم می باشد.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه مشتمل بر ۷۵ بیمار (۲۲ زن و ۵۳ مرد) با میانگین سنی ۱۰ ±۵۹ مراجعه کننده به بخش قلب بیمارستان شهید مدنی خرم آباد که ابتلای آنها به گرفتگی عروق کرونر با استاندارد طلایی تشخیصی آنژیوگرافی تأیید و اثبات شده بود می باشد. بیماران بر اساس مدت زمان مصرف آترواستاتین روزانه ۲۰ میلی گرم به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول بیماران با دریافت کمتر از شش روز آترواستاتین شامل ۲۵ نفر (۱۸ مرد و ۷ زن) با میانگین سنی ۱۰/۸۸±۶۲/۳، گروه دوم بیماران با دریافت آترواستاتین شش تا نود روز شامل ۲۷ نفر (۱۸ مرد و ۹ زن) با میانگین سنی ۹/۳۵±۵۷/۳ و گروه سوم بیماران با مصرف بیش از نود روز آترواستاتین شامل ۲۳ نفر (۱۷ مرد و ۶ زن) با میانگین سنی۱۰/۷۵±۵۹/۸ می باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل ابتلای بیماران به دیابت شیرین کنترل نشده، بیماری روماتولوژیک فعال و مصرف هورمون های استروئیدی بود.

از تمام بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر نمونه خون ناشتا جمع آوری و پس از جداسازی سرم، نمونه‌ها در ۸۰°C- تا زمان انجام آزمایش نگهداری گردید. اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) با استفاده از روش اصلاح شده Buege و Aust صورت پذیرفت (۱۵). در این روش ابتدا ml ۱ از سرم را با ml ۱ از تری کلرواستیک اسید ٪۲۰ w/v در M ۰/۶ HCL افزوده، پس از مخلوط نمودن، در g۲۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردید. سپس ml ۰/۳ از محلول M ۰/۱۲ تیوباربیتوریک اسید در M ۰/۲۶ Tris با pH=۷ را به ml ۱/۵ از محلول رویی سانتریفوژ شده افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه در حرارت ۱۰۰ درجه سانتیگراد انکوبه شد. پس از خارج نمودن، لوله ها را خنک نموده و جذب آنها در طول موج ۵۳۵ نانومتر قرائت گردید. غلظت MDA با استفاده از ضریب خاموشی $۱/۵۶\times۱۰^{۵}\ M^{-1}cm^{-1}$ محاسبه و نتایج بر حسب میکرو مولار (µM) گزارش شده است. سنجش ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC) سرم با استفاده روشFRAP ارائه شده توسط بنزی و همکاران انجام شد (۱۶). در این روش، توانایی پلاسما در احیای یون فریک اندازه گیری می شود. در PH اسیدی، زمانی که کمپلکس Fe^{III}-TPTZ به فرم Fe^{II} احیا می گردد، رنگ آبی تولید می‌گردد که در طول موج ۵۹۳ نانومتر دارای حداکثر جذب است. این واکنش غیر اختصاصی است و هر نیم واکنشی که تحت این شرایط، پتانسیل احیای کمتری از نیم واکنش Fe^{III}/Fe^{II}-TPTZ داشته باشد، باعث احیای Fe^{III}-TPTZ می شود. در صورتی که یک ترکیب احیا کننده موجود باشد، شرایط آزمایش برای احیای کمپلکس و ایجاد رنگ آبی مطلوب است. در این روش مقدار زیادی Fe^{III} بکار برده

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

می‌شود و بنابراین عامل تعیین کننده سرعت تشکیل Fe^{II}-TPTZ و رنگ آبی، تنها قدرت احیا کنندگی نمونه مورد آزمایش است. به همین دلیل با این روش می توان مقدار هر ترکیب آنتی اکسیدانی را که دارای خاصیت احیا کنندگی باشد، را تعیین نمود. مقادیرTAC نمونه ها با ترسیم منحنی استاندارد با استفاده از سولفات آهن با غلظتهای µmol ۱۰۰۰-۱۰۰ بدست آمد. در این روش مقدار هر ترکیب آنتی اکسیدانی که دارای خاصیت احیا کنندگی باشد، تعیین می شود.

برای ارزیابی تغییرات متغیرهای بین گروههای تحت مطالعه، یک ANOVA یکطرفه توسط مقایسه‌های چندتایی Post-hoc با استفاده از آزمون Tukey انجام پذیرفت. مقادیر $P\leq$۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. مطابق رأی کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه، نمونه گیری فقط با اخذ رضایت کتبی آگاهانه بیماران مبنی بر دادن نمونه خون جهت انجام آزمایشات تخصصی صورت پذیرفت.

یافته‌ها

مقادیر سرمی MDA گروههای مورد مطالعه در جدول۱آمده است مطابق نتایج حاصل، با افزایش مدت زمان مصرف آترواستاتین میزان MDA سرمی کاهش می یابد بنحوی که این اختلاف بین بیماران با دریافت دارو کمتر از ۷ روز در قیاس با مصرف بیش از ۹۰ روز به لحاظ آماری معنادار می باشد (P=۰/۰۲۹).

مطابق نتایج حاصل از جدول ۱، مقادیر سرمی TAC گروههای مورد مطالعه، با افزایش مدت زمان مصرف آترواستاتین سطوح سرمی TAC بالا می رود بنحوی که این مقادیر بین گروه با دریافت دارو کمتر از ۷ روز در قیاس با مصرف بیش از ۹۰ روز اختلاف معنادار دارد (P=۰/۰۰۱).

میانگین مقادیر ESR در گروهها، جدول۱، با افزایش مدت زمان مصرف آترواستاتین کاهش نسبی نشان می دهد که اختلاف این مقادیر از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد (P=۰/۲۰). نتایج توزیع فراوانی آزمایش CRP تقریباً بصورت ۱۴/۳٪ مثبت و ۸۵/۷٪ منفی در تمامی گروههای مورد مطالعه یکسان بدست آمد.

جدول ۱. میزان سطوح سرمی متغیرهای کمی سنجش شده در گروههای مورد مطالعه بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با مدت زمان متفاوت مصرف آترواستاتین ۲۰ mg/day. مقادیر متغیرها بصورت (میانگین± انحراف معیار) بوده و مقادیر P* =۰/۰۰۱ و P** =۰/۰۲۹ نسبت به همدیگر دارای اختلاف معنادار می باشد.

گروهها	MDA (µM)	TAC (mM)	ESR(mm/hr)
کمتر از ۶ روز (۲۵ نفر)	۰/۷۳۰ ± ۰/۴۳۰ **	۰/۶۸۸ ± ۰/۰۷۵*	۱۶/۹ ± ۱۳/۳
۶ الی ۶۰ روز (۲۷ نفر)	۰/۳۷۷ ± ۰/۵۹۷	۰/۱۷۵ ± ۰/۷۶۰	۹/۵ ± ۱۵/۶
بیش از ۶۰ روز (۲۳ نفر)	**۰/۱۱۲ ± ۰/۴۷۲	*۰/۱۰۱ ± ۰/۸۳۲	۱۰/۱۸ ± ۱۱/۲

بحث و نتیجه گیری

هیپر لیپیدمی، هیپرکلسترولمی و در مجموع دیس لیپیدمی از مهمترین فاکتورهای خطر جهت ابتلا به آترواسکلروز محسوب می شوند. داروهای استاتینی مشتمل بر لوواستاتین، آترواستاتین، فلوواستاتین، پراواستاتین، سیمواستاتین و رسوواستاتین، آنالوگ ساختمانی HMG-COA و مهار کننده آنزیم تنظیمی مسیر بیوسنتز کلسترول می باشند. این داروها موثرترین کاهنده های کلسترول تام،

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

کلسترول LDL و تری گلیسیرید و افزایش کسترول HDL هستند. اثرات دیگر این داروها شامل کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عروقی مرتبط با ضایعات آترواسکلروزی پایدار شده می باشد (۱۷).

نتایج حاصل از مطالعه ای که بواسطه درمان دارویی با آترواستاتین به مدت حداقل ۱۲هفته و با دوز ۴۰ میلی گرم روزانه، حاکی از اثرات واضح استاتین ها در زمینه کاهش فعالیت استرس اکسیداتیو می باشد (۱۸). مطالعات مشابه در این زمینه، پرواستاتین با دوز درمانی ۴۰ میلی گرم (حداقل به مدت ۱۲ هفته) نیز اثرات مشابهی داشته است (۲۱-۱۹). مطالعات دیگر در این زمینه نیز حاکی از کاهش معنادار سطح سرمی MDA در بیماران تحت درمان با دوز بالای سیمواستاتین و آترواستاتین حداقل به مدت ۶ ماه می باشد (۲۵-۲۲). اگر چه در مطالعات متعدد نقش استاتین ها در زمینه کاهش فرآیند استرس اکسیداتیو، کاهش سطح سرمی MDA، کاهش فسفولیپیدهای اکسیده و رادیکالهای آزاد اکسیژن تایید شده است (۲۶). اما سوالات متعددی در زمینه مدت زمان مصرف، دوز دریافتی مورد نیاز استاتین و نحوه پاسخ به درمان وجود دارد. بدین منظور در این مطالعه ارزیابی سطوح سرمی مالون دی آلدئید و ظرفیت تام آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با دریافت متفاوت مدت زمان مصرف آترواستاتین با دوز روزانه ۲۰ میلی گرم انجام پذیرفت.

مقادیر ESR با افزایش دریافت آترواستاتین بمدت سه ماه در قیاس با مصرف کمتر از ۷ روز، ۳۳٪ کاهش نسبی نشان داد که بیانگر کاهش نسبی التهاب در بیماران تحت درمان با افزایش دریافت آترواستاتین می باشد گرچه از لحاظ آماری تفاوت معناداری در بین گروههای مورد مطالعه نداشت. مقادیر سرمی MDA بعنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در فاز چربی، در بیماران با دریافت کمتر از ۶ روز آترواستاتین در قیاس با گروه بیماران با دریافت آترواستانین بیش از ۹۰ روز بطور معنی داری کاهش نشان می دهد. در صورتیکه سطوح سرمی TAC با افزایش مدت زمان دریافت آترواستاتین بیشتر می شود بنحوی که این اختلاف بین بیماران با دریافت کمتر از ۶ روز و گروه بیماران با مصرف آترواستاتین بیش از ۹۰ روز از لحاظ آماری معنادار بود. شاخص ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم برخلاف تعیین یک آنتی اکسیدان خاص، برآیند تعامل بین تمام اجزاء آنتی اکسیدان دارای پتانسیل احیاء متفاوت و بیانگر قدرت کلی تمامی آنتی اکسیدان های شناخته شده و ناشناخته موجود در پلاسما می باشد. نتایج حاصل از این مطالعه که به واسطه درمان دارویی با آترواستاتین (با دوز۲۰ میلی گرم روزانه و به مدت حداقل ۱۲هفته) انجام شد، حاکی از اثرات واضح آترواستاتین در زمینه کاهش تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و کاهش فعالیت استرس اکسیداتیو بواسطه کاهش تولید محصولات مسیر استرس اکسیداتیو (سطح سرمی مالون دی آلدئید) می باشد. نتایج حاصل از این پژوهش با دیگر یافته های منتشر شده سایر محققین در این زمینه همخوانی دارد. در مطالعه ای که بر روی ۴۳ بیمار با افزایش سطح کلسترول پلاسما به مدت ۱۲ هفته صورت گرفت به این نکته اشاره شد که فلوواستاتین با مصرف میزان ۸۰ میلی گرم در روز علاوه بر اثر بر روی کاهش سطوح لیپیدی پلاسما، استرس اکسیداتیو و سطوح نشانگرهای التهابی را کاهش و عملکرد اندوتلیال را بهبود می بخشد (۲۷). در پژوهشی با تیمار دراز مدت رت‌های دیابتی با فلوواستاتین، حاکی از کاهش سطح شاخص های استرس اکسیداتیو و در نتیجه بهبود عملکرد عصبی سمپاتیک قلبی می باشد (۲۸). بطور مشابه در مطالعه ای با تیمار ده هفته ای رت های دیابتی با سیمواستاتین بهبود اختلال

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

عملکرد قلبی عروقی ایجاد شده که این اثر به کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش زیست فراهم نیتریک اکساید نسبت داده می شود (۲۹). برخی مطالعات در ارتباط با مدت زمان مصرف استاتین حاکی از کاهش معنادار سطح سرمی MDA در بیماران تحت درمان بمدت حداقل ۶ ماه با دوز بالای سیمواستاتین و آترواستاتین می باشد (۲۲،۲۳). بنابراین یافته‌های حاصل از این مطالعه اشاره به مصرف آترواستاتین با دوز روزانه ۲۰ میلی گرم به مدت حداقل سه ماه در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با اثرات معنی دار در بهبود شاخص های استرس اکسیداتیو در قیاس با مصرف دوزهای بالاتر این دارو می باشد که در نتیجه عوارض جانبی مصرف آن هم به مراتب کمتر خواهد بود.

در مجموع از نتایج بدست آمده از این پژوهش می توان نتیجه گیری نمود که در بیماران مبتلا به گرفتگی عروق کرونر با دریافت بیش از سه ماه آترواستاتین با دوز ۲۰mg/day کاهش معناداری در شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین افزایش معناداری در ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم همراه می باشد که بیانگر اثر آنتی اکسیداتیو و ضد التهابی آترواستاتین در این بیماران است. برآیند این فرایند ها بیانگر اثر محافظتی آترواستاتین در بروز و گسترش روند آترواسکلروز می باشد.

تشکر و قدردانی

از حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان جهت انجام این طرح تقدیر و تشکر می گردد. هم‌چنین از همکاری صمیمانه خانم تهذیبی مسئول بخش آنژیوگرافی و آقای نیازی کارشناس آزمایشگاه بیمارستان شهید مدنی قدردانی می شود.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

References

1. Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. Circ J. 2002; 66: 529 -533.
2. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. Postgrad Med J. 2003; 79: 195-200.
3. Yemisci B, Yigit U, Agacha A. Variability of serum oxidative stress biomarkers relative to biochemical data and clinical parameters of glaucoma patients. Mol Vis. 2010; 16: 1260-1271.
4. Strzyzewski KW, Piorunska-Stolzmann M, Majewski W, Kasprzak M, Strzyżewski W. Effect of surgical treatment on lipid peroxidation parameters and antioxidant status in the serum of patients with peripheral arterial disease. Dis Markers. 2013; 35: 647-652.
5. Davignon J, Jacob RF, Mason RP. The antioxidant effects of statins. Coron Artery Dis. 2004; 15(5): 251-258.
6. Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Revera G. Implications of oxidative stress and homocysteine in the pathophysiology of essential hypertension. J Cardio Yasc Pharmacol. 2003; 42(4): 453-461.
7. Malloy MJ, Kane JP. Basic and clinical pharmacology: Anti lipid agent. 2009; 11: 612-613.
8. Athyros VG, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Pleiotropic effects of statins clinical evidence. Curr Pharm Dis. 2009; 15(5): 479-489.
9. Hiroyuki M, Yuichiro S, Noriko O, Masayoshi Y, Makoto K, Terunao A, et al. Fluvastatin ameliorates the hyperhomocysteinemia induced endothelial dysfunction: The antioxidative properties of Fluvastatin. Circ J. 2005; 69: 475-480.
10. Tavridou A, Efthimiadis I, Efthimiadis A, Manolopoulos VG. Simvastatin-induced changes in circulating oxidized low-density lipoprotein in different types of dyslipidemia. Heart Vessels. 2010; 25: 288-293.
11. Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, Jayachandran M, Asai Y, Kano H, et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. Atherosclerosis. 2001; 155: 347-357.
12. Liao J, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89-118.
13. Tousoulis D, Antoniades C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, Trikas A, Stefanadis C. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2005; 7(7): 1126-1132.
14. Tousoulis D, Andreou I, Tsiatas M, Miliou A, Tentolouris C, Siasos G, et al. Effects of rosuvastatin and allopurinol on circulating endothelial progenitor cells in patients with congestive heart failure: the impact of

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

inflammatory process and oxidative stress. Atherosclerosis. 2011; 214(1): 151-157.
15. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Meth in Enzymol. 1978; 52: 302-310
16. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. Analyt Biochem. 1996; 239: 70-76.
17. Shishehbor M, Brennan M, Aviles R, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. Circulation. 2003;108: 426-431.
18. Larosa J, Grundy S, Waters D, Shear C, Barter P, Fruchart J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005; 352: 1425-1435.
19. Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS. Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2013; 231(1): 8-14.
20. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and 10-year cardiovascular outcomes. Prospective results from the Bruneckstudy. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2007; 27: 1788-1795.
21. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. Br J Clin Pharmacol. 2012; 73(4): 518-535.
22. Tavridou A, Efthimiadis A, Efthimiadis I, Paschalidou H. Antioxidant effects of simvastatin in primary and secondary prevention of coronary heart disease. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 485-489.
23. Brea D, Roquer J, Serena J, Segura T, Castillo J. Oxidative stress markers are associated to vascular recurrence in non-cardioembolic stroke patients non-treated with statins. BMC Neurol. 2012; 3: 65-69.
24. Tsimikas S, Brilakis E, Miller E, Mc Connell J, Lennon R, Kornman K, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005; 353: 46-57.
25. Singh U, Devaraj S, Jialal I, Siegel D. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2008; 102(3): 321-325.
26. Nissen S, Tuzcu E, Schoenhagen P, Brown B, Ganz P, Vogel R, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 1071-1080.
27. Ky B, Burke A, Tsimikas S, Wolfe ML, Tadesse MG, Szapary PO. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. J Am Colle Cardi. 2008; 51(17): 1653-1662.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]

28. Matsuki A, Nozawa T, Igarashi N, Sobajima M, Ohori T, Suzuki T, et al. Fluvastatin attenuates diabetes-induced cardiac sympathetic neuropathy in association with a decrease in oxidative stress. Circul J. 2010; 74: 468-475.
29. Tawfik HE, El-Remessy AB, Matragoon S, Martin G, Caldwell RB, Caldwell RW. Simvastatin improves diabetes-induced coronary endothelial dysfunction. J Pharmacol Experim Therapeu. 2006; 319: 386-395.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-01]