



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**STATİN TEDAVİLERİNİN İSKELET KASI, ANKSİYETE,
DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALİ ERDEM BAKİ

DÜZCE-2012



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**STATİN TEDAVİLERİNİN İSKELET KASI, ANKSİYETE,
DEPRESYON VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. ALİ ERDEM BAKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI:
Prof. Dr. SAFİNAZ ATAÖĞLU**

DÜZCE-2012

ÖNSÖZ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince verdiği tüm emekleri, tükenmeyen sabrı ve hoşgörüsü, benimle paylaştığı değerli bilgi ve tecrübeleri, tezim ve tüm çalışmalarımda ki katkıları için değerli hocam Prof.Dr. Safinaz Ataoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum doktor, fizyoterapist, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Rotasyonlarımda bilgi ve yardımlarını esirgemeyen tüm bölümlerin öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Canım Ailem'e ve beni sonsuz sevgi ve özveriyle destekleyen sevgili eşim Neval'e,

Sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Şubat 2012

Dr. Ali Erdem BAKİ

ÖZET

Hiperlipidemi tedavisinde özellikle de LDL kolesterolün düşürülmesinde en etkili, en yaygın kullanılan Hidroksimetilglutaril-koenzim A inhibitörlerin (statinler) çok sayıda çalışmada koroner arter hastalığında mortalite ve morbiditeyi azalttığı, son çalışmalarda da inmeyi önlemede faydalı olduğu bulunmuştur. Kontrollü klinik çalışmalara göre statinler oldukça iyi tolere edilebilmekle birlikte, miyalji, kramp, güçsüzlük gibi semptomlardan kas kuvvet kaybı, rabdomiyolize kadar ilerleyebilen miyopatiye neden olabilmektedir. Ancak statin tedavisi alan hastalarda müsküler performansın incelendiği çok az sayıda çalışma vardır.

Çalışmamızın amacı iki farklı statin tedavisinin diz izokinetik kas gücü, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi üzerine ve müsküler yan etkilerini araştırmaktır.

Hiperkolesterolemi tanılı 63 hasta üç ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin ve 20 mg/gün rosuvastatin tedavisi almak üzere iki gruba randomize edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastaların dominant dizin izokinetik kas kuvvet ölçümleri yapıldı. Müsküler yan etkiler, serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri, anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçekleri değerlendirildi.

Atorvastatin grubunda %12.5, rosuvastatin grubunda %9.6 oranında müsküler yan etki saptadık. Diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde; atorvastatin grubunda 60°/s hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda total iş ve 180°/s hızda ekstansiyon pik tork değerlerinde, rosuvastatin grubunda ise 60°/s hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda total iş değerlerinde istatistiksel anlamlılıkta azalma belirledik. Her iki grupta diz izokinetik kas gücünde azalma saptanan hastaların % 8-10'unda müsküler semptom bulduk. Beck Anksiyete, Beck Depresyon ve Nottingham Sağlık Profili ölçekleri ile değerlendirilen her iki grup hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu.

Sonuç olarak statin tedavisi alan hastalarda risk faktörleri, müsküler şikayetler ve serum kreatin kinaz yüksekliği olmasa da düzenli kontrollerle kas gücü değerlendirmesi yapılmasının faydalı olacağı bu nedenle statin tedavisi alan hastaların tedavileri başlamadan önce ve tedavileri devam ederken en az üçer aylık periyotlarla fiziyatristler tarafından da takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

ANAHTAR KELİMELEER, statinler, müsküler yan etkiler, diz izokinetik kas gücü, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Statins are the most effective medications for reducing elevated concentrations of lowdensity lipoprotein cholesterol. Numerous studies have demonstrated that cholesterol lowering with statin therapy reduces morbidity and mortality from coronary heart disease and also useful in preventing stroke. Statins have been extremely well-tolerated in controlled clinical trails but can produce a skeletal myopathy with symptoms ranging from mild complaints such as myalgia, cramps, and weakness to rhabdomyolysis. Muscle performance has not been carefully examined in statin users.

The aim of the study was to investigate the effects of different two statins on knee isokinetic skeletal muscle strength, patients anxiety, depression, quality of life and also muscle adverse effects of statins.

We conducted the study on 63 patients who had been randomly assigned to treatment with 20 mg/day atorvastatin or rosuvastatin for three months. Patients dominant knee isokinetic muscle strength was tested and also their liver and creatine kinase measurements, muscle-related adverse reactions, anxiety, depression and quality of life levels were evaluated before and after treatment. Muscle related adverse reactions were reported by 12.5% of atorvastatin group and 9.6% of rosuvastatin group. After treatment; in both group total work values in flexion and extension by 60°/s speed, and extension peak torque by 180°/s speed in atorvastatin group statistically reduced compared to values before treatment. In both group muscle symptoms were found in 8-10% of the patients who had reduction in knee isokinetic muscle strength after treatment. There was no statistically difference in both groups anxiety, depression and life quality questionnaire between before and after treatment .

As a result, the muscle strenght of patients treated with statins should be evaluated regularly although they had no muscle complain, elevated creatine kinase levels and also risk factor. So patients who received statin therapy should be concluded by physiatrists before starting and continued treatment for at least three months following periods.

KEY WORDS, statins, muscle adverse effects, knee isokinetic muscle strength, anxiety, depression, life quality

SİMGE VE KISALTMALAR

HMG-Coa	: Üç-hidroksi üç-metil glutaril koenzim A
LDL kolesterol	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
F-aktin	: Filamana benzer Aktin
G-aktin	: Globüler Aktin
SR	: sarkoplazmik retikulum
EHA	: eklem hareket açıklığı
TAE	: Tork Acceleration Energy
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
NCEP ATP	: ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli
SREBP	: Membrana bağlı sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler
VLDL, IDL ve HDL	: Çok düşük, orta ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
ApoE	: Apolipoprotein E
CyP	: Sitokrom P
GTP	: Guanozin trifosfat
Hs-CRP	: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
NO	: Nitrik Oksit
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	: Endotelyal NO Sentaz
SOD	: Süper oksit dismutaz
CoQ10	: Koenzim Q10
MRP-2	: Multi drug protein 2
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
PRİMO	: Prediction of Muscular Risk in Obsevational Conditions

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	5
2.1. İskelet Kası.....	5
2.2. İzokinetik Test ve Rehabilitasyon Sistemi.....	16
2.3 Statinlerin Yapısı ve Özellikleri.....	25
3. Gereç ve Yöntem	46
4. Bulgular	52
5. Tartışma	66
6. Sonuçlar	80
7. Kaynaklar	82
8. Ekler	92

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan vücudunun total ağırlığının yaklaşık yarısını oluşturan kas dokusu içinde en büyük yeri tutan iskelet kaslarının ana fonksiyonu yağ ve karbonhidrat gibi temel kaynaklardan elde edilen kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirerek kuvvet oluşturmaktır. Kuvvet, kasların hareketi ile eklemlerin ve ekstremitelerin hareketine dolayısıyla vücudun hareketine dönüştürülür. Ayrıca iskelet kasları bazal metabolizmaya katkıda bulunur, temel sıcaklığı düzenlemek için ısı üretir, kan glukozunun düzenlenmesinde rol oynar, karbonhidrat, yağ ve proteinler için depo görevi görür, egzersiz sırasında enerji oluşumunu sağlar ve iç organları korur.

Fonksiyonel olarak iskelet kasının gücü; rahat ve maksimal yürüyüş hızı, denge, sandalyeden kalkma süresi, mediven çıkma yeteneği, düşme sıklığı, yetersizlik insidansı ve prevelansı hayatta kalma oranı ile ilişkilendirilmiştir. İskelet kası kuvveti, fonksiyonel durum ile pozitif ve belirleyici bir ilişki içerisindedir. Bu kanıt hayat boyunca kas kuvveti ve kas dayanıklılığını korumanın ve arttırmanın günlük hayattaki kısıtlamaları azaltacağı yolundaki kanıyı güçlendirmektedir.

Polimiyozit ve dermatomiyozit gibi idiopatik inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik, nörolojik, mitokondriyal hastalıklar, endokrin bozukluklar, toksik maddeler, ilaçlar, vaskülitler miyopatilere neden olmaktadır. Edinsel kas hastalıkları içinde en sık görülenler arasında ilaca bağlı miyopatiler önemli yer tutar. İlaça bağlı miyopatiler halsizlik, kas güçsüzlüğü miyalji gibi spesifik olmayan semptomlardan, rabdomiyolize ve buna bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen klinik tablolar oluşturmaktadır. Glukokortikoidler, kolşisin ve lipid düşürücü ilaçlar direkt miyotoksiye, klorokin ve hidrosiklorokin lizozomal enzimlerin inhibisyonu sonucu fosfolipid ve glikojenin lizozomlarda birikmesiyle, D-penisilamin immünolojik mekanizmalarla inflamatuvar miyopatiye, kokain ve eroin iskemik kas kompresyonuna, diüretikler hipokalemiye, fenotiazin distoniye bağlı ve daha birçok ilaç farklı mekanizmalarla toksik miyopatilere neden olmaktadır (1).

Günümüzde uzun süreli ilaç kullanımı nedeniyle, özellikle de sık kullanılan ilaçların yan etki profilleri çok önemli hale gelmiştir. Uzun süreli ilaç kullanımı ileri yaşlarda daha sıktır. Yaşın ilerlemesiyle hem kas kütlelerinin hem de kas gücünün azalması ilaçların miyopati yan etkilerinin daha da önem kazanmasına neden

olmuştur. Uzun süreli, sık kullanılan kolesterol düşürücü ilaçlardan statinlerin iskelet kası üzerine yan etkileri bilinmektedir (2).

Üç-hidroksi üç-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaz inhibitörleri yani statinler, özellikle karaciğerde kolesterol biyosentezinin hız sınırlayıcı basamağını inhibe ederek aynı zamanda kolesterolün hücre içine alınmasını ve katabolizmasını artırarak plazma kolesterol seviyesini düşürürler. Gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olan koroner arter hastalığının gelişiminde serum kolesterolü, özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL kolesterol) seviyesinde ki yükselme önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca diabetes mellitus ve koroner arter hastalığı gibi komorbid durumlarda ve risk eşdeğeri hastalıklarda serum kolesterolü normal popülasyona göre daha düşük seviyede olması gerekmektedir. Statin tedavilerinin koroner arter hastalığı ve buna bağlı mortalite ve morbiditeyi azalttığı birçok çalışmayla kanıtlanmıştır (3). Benzer mekanizmalarla hiperkolesteroleminin iskemik inmede rol oynadığı ve statin tedavilerinin iskemik inmeyi önleyici etkileri gösterilmiştir (4). Ayrıca hiperkolesteroleminin, multiple skleroz ve demans gibi hastalıkların etyolojisinde ki rolü de araştırılmaktadır (5).

Önemli hastalıklara neden olan hiperkolesterolemi çoğunlukla kronik bir süreçtir. Hiperkolesterolemi tedavisinde oldukça yaygın ve uzun süreli kullanılan statin tedavilerinin güvenilirliği ve iyi tolere edilebilmesi bu nedenle çok önemlidir. Çeşitli klinik çalışmalarda statinlerin kısa süreli olduğu kadar uzun süreli tedavilerde de iyi tolere edildiği gösterilmiştir (6).

Statin tedavilerinin yan etkileri ve yan etki sıklığı yaş, cinsiyet, ırk, karaciğer ve renal hastalıklar, diabetes mellitus, hipotiroidi, cerrahi, travma, alkol kullanımı, ağır egzersiz ve çoklu ilaç kullanımı gibi predispozan faktörlerle ilişkili olarak değişmektedir (7). Ayrıca kullanıma giren yeni ve daha potent statinler daha yüksek sıklıkta müsküler yan etkilere sebep olmaktadır. Yapılan çalışmalarda statin tedavileri ile ilişkili yan etkilere yatkınlığı olan hastaların çalışma dışı bırakılması nedeniyle, günlük klinik pratikte yan etkilerin çalışmalarda saptandığından daha yüksek sıklıkta olduğu düşünülmektedir. Statin tedavilerinin olumlu etkilerinin artırılabilmesi, olası yan etkilerinin belirlenmesi, önlenmesi, gerçekçi bir fayda ve

risk değeriendirilmesi yapılabilmesi için, hekim ve hasta eğitimlerinin yapılması ve hastaların düzenli olarak kontrollerle değeriendirilmesi önerilmektedir (8).

Statin tedavilerinin kas toksitesi, karaciğer, renal ve nörolojik yan etkileri çok önemlidir. Statinlere bağılı müsküler sistemde görülen yan etki insidansı % 1-7 arasında değışmektedir. Bu yan etkiler kas krampları, yorgunluk, güçsüzlük, miyalji, miyozit ve çok ender olarak ölümle sonuçlanabilen rabdomiyolizi içermektedir. Müsküler sistemde en sık görülen yan etki miyaljidir. Serum kreatin kinaz seviyelerinin normalin üst sınır değeriinin 10 katından fazlasına yükselmesi ve miyoglobininüri ile sonuçlanan şiddetli kas yıkımı ile karakterize rabdomiyoliz, statin tedavileri ile ilişkili tüm müsküler yan etkilerin ancak % 2-5'i kadarını oluşturur (9). Ayrıca statin tedavisiyle ilişkili periferel nöropati olguları da vardır (10).

Miyopati semptomları; proksimal kaslarda ya da vücutta yaygın olarak aktiviteyle artan kas zayıflığı, hassasiyet, ağrı, güçsüzlük ve gece krampları olarak sıralanabilir. Ağrı çoğunlukla uyluk ve baldırlarda veya her ikisinde olabilir, aralıklarla görülür ve süresi değışkendir. Bu semptomlara serum kreatin kinaz seviyesinde yükselme eşlik ediyorsa durum 'Miyozit' olarak değeriendirilir. Genellikle sıkı egzersiz sonrasında kas semptomları olmadan gözlenen serum kreatin kinaz seviyesi yüksekliği ise 'Asemptomatik Miyopati' olarak isimlendirilir. Yapılan bir çalışmada ise statin tedavisiyle, belirgin miyopati semptomları ve serum kreatin kinaz yüksekliği olmadan kas güçlerinde azalma saptanmıştır. Bu çalışmada kas güçleri izokinetik test sistemleri kullanılarak değeriendirilmiş ve oksidatif yolu kullanan Tip I ve Tip II a kas liflerinin belirgin etkisinin olduğu düşük açısal hızlarda kas güçlerinin anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir (11).

İskelet kaslarının performansı izokinetik test sistemleri yardımıyla niceliksel olarak incelenebilir. Eklem hareket açıklığı sınırlarında sabit bir hızla maksimum gerilimin olduğu kasılma şekli olan izokinetik kontraksiyonu temel alan izokinetik dinamometrik test sistemleri, hem kas gruplarının kuvvetlerini çeşitli hareket hızlarında objektif ve hassas olarak ölçmeye hem de tüm hareket açıklığı ya da belirlenen açılar arasında izometrik ve izokinetik egzersizler yapmaya olanak sağlayan cihazlardır. Bu sistemlerle sonuçlar grafik üzerinde ve sayısal veriler şeklinde elde edilerek hastalar objektif olarak değeriendirilebilir (12). İzokinetik ölçüm yöntemleri hastalar açısından oldukça güvenilirdir. Dinamometrenin

uyguladığı direnç, etkiye tepki prensibiyle hareket genişliğinin her bir noktasında kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşittir ve hasta kas kasılması sırasında karşılayabileceğinden fazla bir dirence maruz kalmaz. Hastanın uyumu testin güvenilirliği için oldukça önemlidir.

Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörü olması nedeniyle, hiperkolesterolemi tanı ve tedavisi hastaların stres ve anksiyetelerini arttırabileceği gibi hiperkolesterolemi tedavilerine bağlı gelişen yan etkiler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkiler. Ailesel hiperkolesterolemi nedeniyle statin tedavisi alan 67 çocuk ve 87 ebeveynin dahil edildiği bir çalışmada, çocuk ve ailelerinin yaşam kalitesi ve anksiyete ile ilgili herhangi bir problem saptanmamış ancak ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili spesifik kaygıda artış gözlemlendiği belirtilmiştir (13).

Biz bu çalışma ile statin tedavisi alan hastalarda iskelet kaslarında ortaya çıkması olası yan etkileri değerlendirmeyi planladık. Statin tedavilerine bağlı gelişen miyopatinin sıklıkla alt ekstremitelerde uyluk ve bacak kaslarını etkilemesi, diz çevresi kaslarının geniş kütleye sahip olması ve diz kaslarının tedavi öncesi, sonrası ve hastalar arasında homojen olarak test etme ve karşılaştırma kolaylığı nedeniyle çalışmada diz fleksiyon ve ekstansiyon kas gruplarının izokinetik kas gücü değerlendirildi. Ayrıca statin tedavisi başlanan hastaların, hiperkolesterolemi ve hiperkolesterolemi ile ilişkili olarak artan hastalık riskleri ve uzun süre ilaç kullanımı nedeniyle olumsuz etkilenip etkilenmediği, tedavi sonrasında ise serum kolesterolünün düşmesi ile bu risklerde ki azalmanın stres, kaygı ve duygu durumlarında meydana getirdiği değişiklikleri saptamak amacıyla hastalar statin tedavisi öncesi ve sonrasında anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ölçekleriyle değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İskelet kası

İnsan vücudunu oluşturan kas dokusu yapısal ve fonksiyonel özellikleri farklı olan, düz kas, kalp kası ve iskelet kası olmak üzere üçe ayrılır. Kas tipleri içinde en büyük kütle vücut ağırlığının yaklaşık %40-45'ini oluşturan iskelet kas kütesidir. Total vücut proteininin yaklaşık %50'si kaslarda bulunur ve bütün protein döngüsünün %25'i kaslarda gerçekleşir. Kaslarda ki proteinin yarısından fazlası güç üretilmesini sağlayan kalın miyozin ve ince aktin kontraktıl liflerde yer alır. İnsan vücudundaki yaklaşık 600 iskelet kasının ana fonksiyonu yağ ve karbonhidrat gibi temel kaynaklardan elde edilen kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirerek kuvvet oluşturmaktır. Bu kuvvet aktif kas liflerinden sarkolemmada bulunan ekstrasellüler protein kompleksleri ve konnektif doku elementlerinin yardımıyla tendonlara dolayısıyla eklemlere, ekstremitelere aktarılır ve vücudun hareketine dönüştürülür. İskelet kasları ayrıca bazal metabolizmaya katkıda bulunur, temel sıcaklığı düzenlemek için ısı üretir, kan glukozunun düzenlenmesinde rol oynar, karbonhidrat, yağ ve proteinler için depo görevi görür, egzersiz sırasında enerji oluşumunu sağlar ve iç organları korur.

İskelet kası kontraktıl proteinler, konnektif doku ve kan damarlarından oluşmaktadır. Ekstremitte kaslarının çoğu, proksimalde origo ve distalde insersiyolar olarak adlandırılan noktalardan tendonlar aracılığı ile tüm kemiği saran özelleşmiş bir konnektif doku olan periosta bağlanırlar. Tendonlar arasında kas lifleri birbirlerine paralel olarak uzanır. İskelet kası çok çekirdekli, 10–100 µm çapında, silindirik, enine çizgilenme gösteren çok uzun demetlerden oluşur. Embriyolojik olarak çok çekirdeklilik tek çekirdekli miyoblastların birleşmesiyle oluşur.

Kas hücresi sarkolemma adı verilen bir hücre zarına sahiptir ve genellikle periferde sarkolemma'nın hemen altında oval çekirdekler bulunur. Karakteristik çekirdek yerleşimi iskelet kasını kalp kasından ve düz kastan ayırmayı sağlar. İskelet kası kasılması istemlidir ve birbirleri üzerinde kayma hareketi yapabilen, kalın miyozin filamanları ve ince aktin filamanlarının karşılıklı hareketiyle ortaya çıkar. Aktini miyozine bağlayan köprülerdeki zayıf etkileşimlerle kayma için gerekli olan güçler elde edilir. Düzenli demetler halinde dizilen iskelet kası lifi kütleleri üzerini epimisyum denilen bir konnektif doku tabakası örter ve bu tabaka tendonlarda dahil

olmak üzere tüm kas boyunca devam eder. En az 150 kas lifinin bir araya gelerek oluşturduğu yapıya fasikül, bunu saran konnektif dokuya da perimisyum adı verilir. Kas lifleri çapları 50–100 mm arasında değişen, uzun, silindirik, birden çok çekirdek içeren tek bir kas hücresinden meydana gelir. Öte yandan her kas lifi de bazal lamina ve retiküler liflerden oluşmuş endomisyum denilen ince bir bağ dokusu tabakası ile kaplanır ve bu tabaka sarkolemmaya kadar devam eder (Şekil 1).



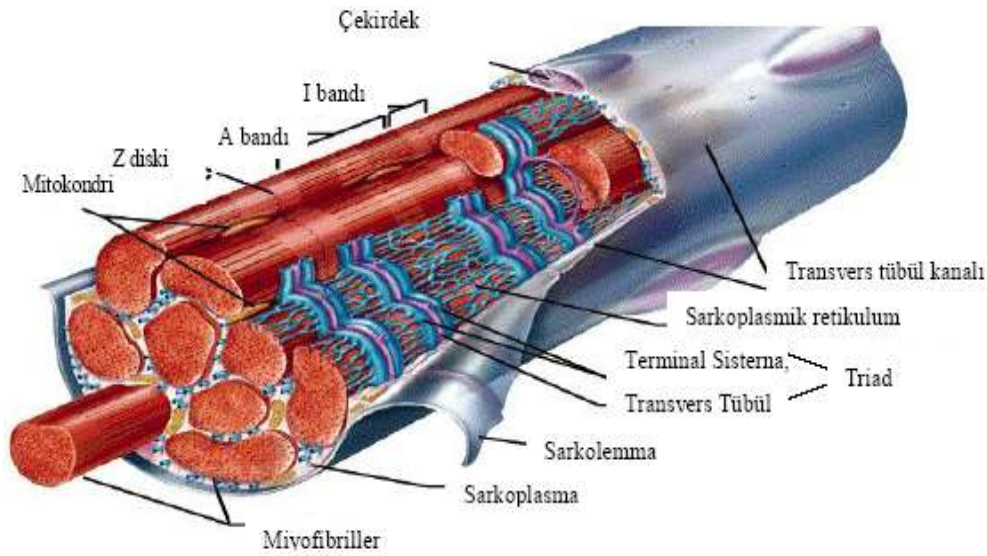
Şekil 1. İskelet Kası Alt Birimleri

Bütün bu konnektif doku tabakalarının önemli rollerinden biri, kas hücre membranından tendona kadar devam etmeleri nedeniyle bir kas hücresinde oluşan gerimin tendona kadar aktarımının sağlanmasıdır. İskelet kası kan damarları lenf damarları ile birlikte kasa bağ dokusunun oluşturduğu septalar içinde girer ve kas lifleri arasında onlara paralel olarak devamlı tipte, zengin bir kapiller ağı oluşturur.

Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında miyofibril içerir. Her miyofibrilde kas kasılmasından sorumlu, yan yana uzanan yaklaşık 1500 miyozin filamanı ve 3000 aktin filamanı bulunur. Bu filamanların kısmen iç içe girmesi birbirini izleyen açık ve koyu bantları oluşturur. Açık bantlar ince filamanların kalın filamanlar üzerine gelmeyen kısımlarından meydana gelir ve polarize ışığa izotropik oldukları için I bandı adını alır. Koyu bantlar ise miyozin filamanları ile aralarına

giren aktin filamanlarının uçlarını içerir ve polarize ışığa anizotropik olduğu için A bandı adını alır.

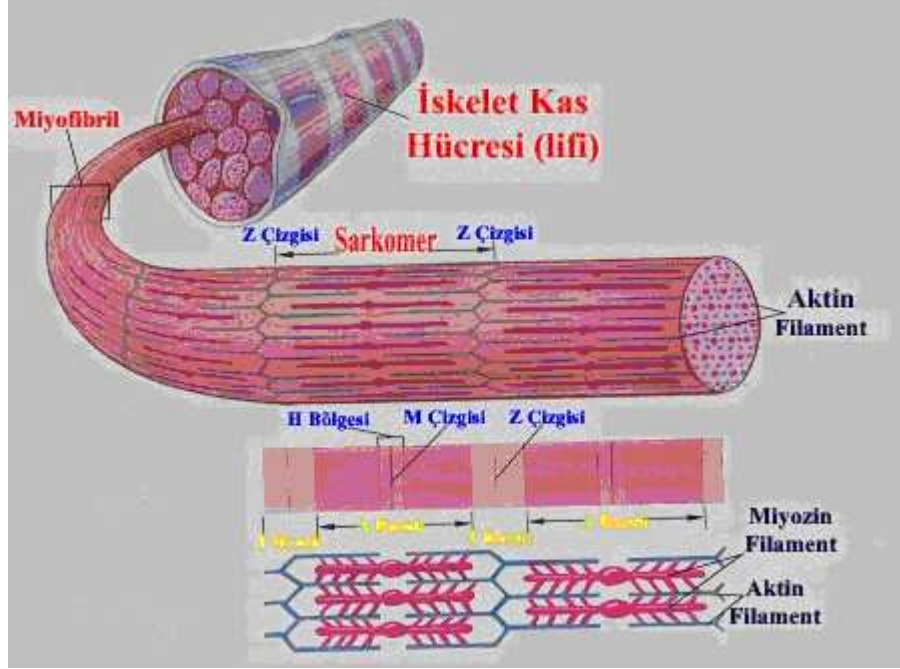
Her I bandının Z çizgisi denilen koyu transvers bir çizgiyle ikiye ayrıldığı gözlenir. Kasılabilir yapının kendini yenileyebilen en küçük parçası olan sarkomer iki Z çizgisi arasında uzanır ve dinlenme halindeki kasta yaklaşık 2,5 μm uzunluğundadır. Her kas lifinin sarkoplazması uzun, silindirik, filamentöz miyofibril demetleri ile doludur. Kas liflerinin uzun eksenine zıt olarak uzanan 1–2 μm çapında miyofibriller birbiri ardına zincir şeklinde yerleştirilmiş sarkomerlerden oluşur. Kas lifinin enine çizgilenme gösteren karakteristik yapısı komşu miyofibrillerdeki sarkomerlerin lateral düzeniyle oluşur. Sarkomerin bu düzeni kalın ve iki tip ince filamanın miyofibrillerin uzun eksenine paralel olarak simetrik şekilde dizilir. Sarkomerin merkezi kısmında A bandı yer alır. Kalın filamanlar ince filamanlar arasında paralel olarak bir uçları Z çizgisine tutunarak uzanır (Şekil 2).



Şekil 2. İskelet Kasının Fizyolojik Yapısı

A bandının ortasında H bandı olarak adlandırılan daha açık bir alan vardır. Burası sadece miyozin molekülünün çubuk benzeri kısımlarından oluşur. H bandı komşu filamanlar arasında lateral bağlantıların bulunduğu M çizgisiyle ikiye ayrılır (Şekil 3). M çizgisinin esas proteini kreatin kinazdır. Kreatin kinaz, kasın kasılması için gerekli olan adenozin trifosfatın sağlanması için bir fosfat grubunun fosfokreatinden adenozin difosfata aktarımında katalizör görevi yapar. Çizgili kas

filamanları aktin, troponin, tropomiyozin ince filamanları oluştururken, miyozin kalın filamanları yapar. Aktin ve miyozin iskelet kasının toplam proteininin % 55'ini oluşturur.



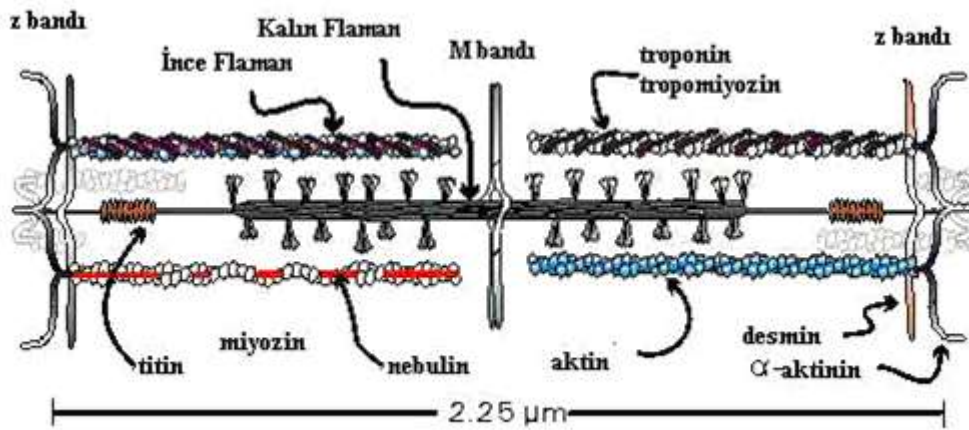
Şekil 3. İskelet Kası Sarkomer, Kalın ve İnce filamanlar

Aktin her 70 nm’de tam bir dönüş yapan bir çift sarmal şekilde birbiri etrafına dolanmış 5-6 nm çapında F-aktin (Filamana benzer Aktin) protein molekülünden oluşur. F-aktin molekülü, sarmalının her döngüsünde ağırlığı 42 kDa olan yaklaşık 13 tane polimerize G-aktin (Globüler Aktin) molekülünden oluşur. Yapısal asimetri gösteren G-aktin molekülüleri, F-aktini oluşturmak üzere polimerize oldukları zaman belirgin polarite gösteren filamanlar oluşturarak arkadan öne bükülürler. Her bir G-aktin molekülüne bir adenosin difosfat molekülü tutunmuştur ve bu adenosin difosfat molekülünün kas kasılması sırasında aktin ve miyozin filamanlarının çapraz köprülerle etkileştiği aktif bölgeler olduğu düşünülmektedir.

Tropomiyozin, iki polipeptid zincir içeren 40 nm uzunluğunda 70 kDa ağırlığında ince uzun bir moleküldür. Bu moleküller birbirine dolanmış iki F-aktin sarmalı arasında ki oluğun dış kenarları boyunca F-aktinin alt birimleri üzerinde filamanlar oluşturarak ilerleyen baştan sona kadar uzanan moleküllerdir. Dinlenme durumunda tropomiyozin moleküllerinin aktinin aktif bölgelerini kapattığı ve her bir tropomiyozin molekülünü yedi aktif bölgeyi kapatarak aktin ile miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekimi engellediği düşünülmektedir. Tropomiyozin

molekölünün bir ucuna tutunan Troponin, her biri kas kasılması kontrolünde özgün bir rol oynayan, zayıf bağlı üç protein alt biriminden oluşmuş bir komplekstir. Alt birimlerden Troponin T güçlü bir şekilde tropomiyozine tutunur, Troponin C kalsiyum iyonlarını kuvvetli affiniteyle bağlar ve Troponin I aktin miyozin ilişkisini bozar. Bu kompleks tropomiyozini aktine bağlar ve kalsiyum iyonları ile ilişkisi kasılmayı başlatır.

İnce filamana eşlik eden diğer proteinler tropomodülün, A-aktinin ve desmindir. Tropomodülün ince filamanın ucunda, sarkomerin merkezine yönelik olarak yerleşmiştir ve ince filamanın boylamasına yerleşmesini sağlar. A-Aktinin ve desmin proteini ince filamanın Z çizgisine kancalanmasını sağlar. Nebulin diğer sarkomer proteinleriyle birlikte bulunan bir proteindir ve Z çizgisinde A-Aktinin moleküllerinin aktin filamanlarına bağlanmasına yardım eder (Şekil 4).



Şekil 4. Sarkomer Yapısı, İnce ve Kalın Filamanlar

Miyozin ortalama 480 kDa ağırlığında daha büyük bir komplekstir. Birbirine eşit iki ağır zincir (200 kDa) ve iki çift hafif zincir (20 kDa) olarak 6 ayrı polipeptidten oluşur. Miyozinin ağır zincirleri α-sarmal şeklinde birbirine dolanmış iki ağır zincirden meydana gelen ince çubuk benzeri moleküllerdir (150 nm uzunluğunda 2–3 nm kalınlığında). Her ağır zincirin N- ucunda ki küçük globüler uzantılar, ATP bağlamanın yanı sıra ATP'yi hidrolize edecek enzimatik kapasiteye sahip başları oluşturur ve aktin bağlama özelliği sergiler. Böylece çift sarmal miyozin molekülünün bir ucunda yan yana iki serbest baş vardır ve sarmalın devam eden kısmına kuyruk denir. İki tanesi bir başa ait olmak üzere dört hafif zincir de miyozin başının kısımlarıdır ve bu hafif zincirler kas kasılması sırasında başın

fonksiyonunun kontrolüne yardım eder. Her bir kalın filamandaki yüzlerce miyozin molekülü çomağa benzer kısımları üst üste gelecek ve globüler başları bir diğerinin ucuna yönelecek şekilde düzenlenim gösterir. Miyozin molekülünün kuyrukları demet halinde toplanarak filamanın gövdesini oluşturur, birçok baş ise gövdeden dışarı doğru sarkmıştır. Ayrıca her miyozin molekülünün sarmal kısmı başla birlikte yana doğru uzanarak bir kol oluşturur ve bu kollar ve başlara birlikte çapraz köprü denir. Her çapraz köprünün menteşe adı verilen biri başın miyozin filamanından ayrıldığı, diğeri iki başın kolla birleştiği yer olmak üzere iki noktada bükülebilir olduğu düşünülmektedir. Bu menteşeli kollar başların gövdeye yaklaştırılmasını ve uzaklaştırılmasını sağlayarak kasılmaya katılır.

Titin vücudumuzda bulunan en büyük molekül (molekül ağırlığı 3000kDa'un üzerinde) olma özelliğine sahiptir ve miyozin ipliğinin sabitlenmesi ve sağlamlaşmasında görev alan elastik bir proteindir. Z çizgisinden sarkomerin merkezine doğru uzanarak kalın miyozin filamanlarını Z çizgilerine bağlayan ve kas hücresinin iskelet yapısını oluşturan proteinlerdendir.

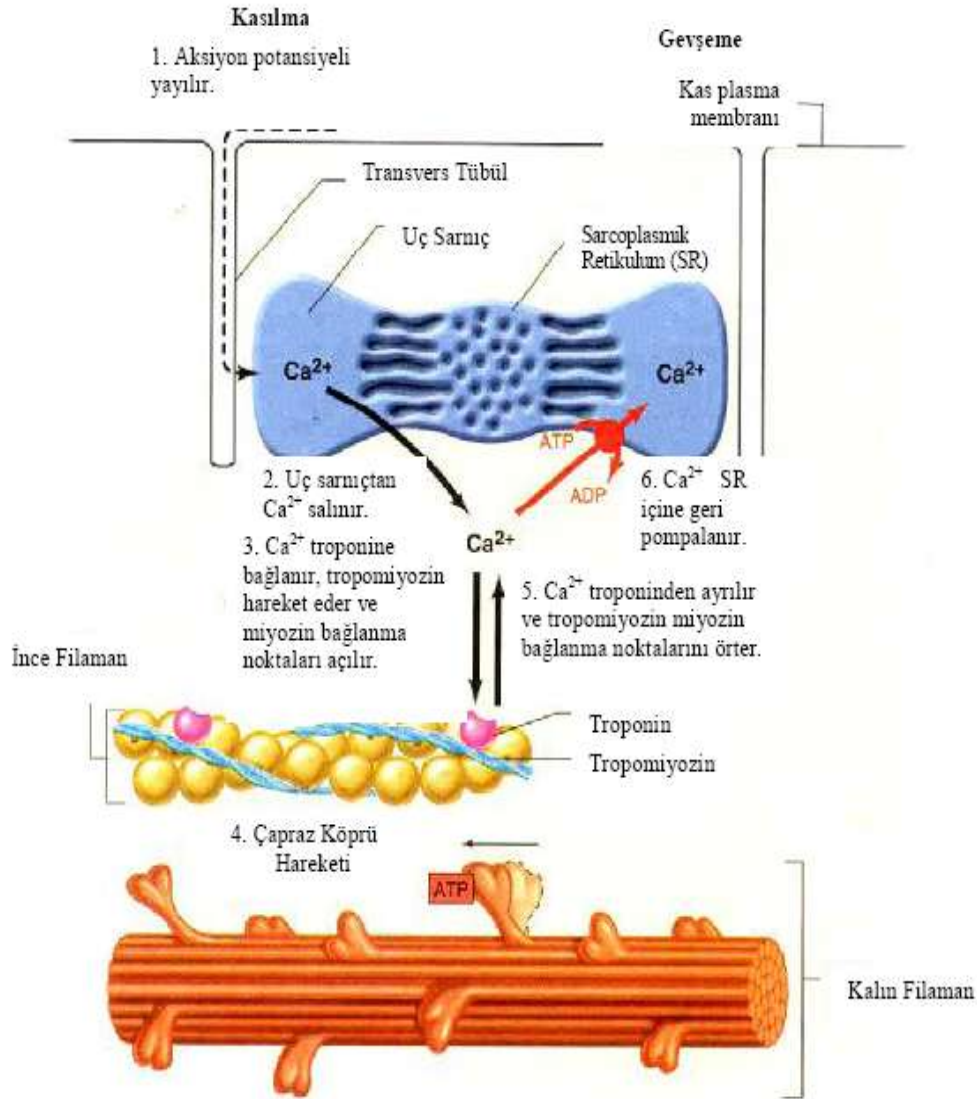
Motor nöron ile onun inerve ettiği kas fibrilleri arasındaki kavşağa motor son plak veya sinir-kas kavşağı adı verilir. Her kas hücresi bir tane sinir kas kavşağına sahiptir. İskelet kaslarını uyaran spinal motor nöronların aksonları, birden çok kas lifini inerve etmek için dallara ayrılır. Bu nedenle bir motor nöronun uyarısına yanıt olarak bu motor nöron tarafından uyarılan tüm kas lifleri kasılır. Bir motor sinir ve bu sinir tarafından uyarılan tüm kas liflerine bir motor ünite (birim) denir. Motor ünite işlevsel kasılma birimidir, çünkü bir motor birim içindeki tüm kas hücreleri bu motor sinir uyarıldığında eşzamanlı olarak kasılmaktadır. Bir motor birimdeki kas liflerinin sayısı değişiktir. Hareketin çok titiz bir şekilde denetlenmesi gerektiği durumlarda motor birimlerdeki kas lifi sayısı, kaba hareketleri denetleyen motor birimlerdeki kas lifi sayısından azdır. El kasları ve göz hareketlerini sağlayan kaslar gibi ince, kesin hareketlerle ilgili kaslarda bir motor birimde 3-6 kas lifi bulunurken bacak kaslarındaki her motor birim başına 120-165 arası kas lifi düşmektedir. Kas lifi içindeki her miyofibril sarkoplazmik retikulum (SR) ile sarılmıştır. SR, hücre içi kalsiyum iyonunun (Ca^{+2}) derişiminin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. T-tübülleri miyofibrillere transvers olarak ilerler ve sarkolemmadan başlayıp kas lifinin bir tarafından diğeri tarafına kadar olan mesafeyi kateder. T tübüller aralarında

dallandır böylece bütün miyofibriller arasında birleştirici T tübül ağlarını oluşturur. SR bir hücre içi ağ iken T tübüleri hücre dışı ortamla temastadır. Dolayısıyla, kas lifini çevreleyen sıvı ile ilişkidirler ve lümenlerinde ekstrasellüler sıvı bulunur. Bu sayede, aksiyon potansiyeli kas lifi membranı boyunca yayıldığında T tübülü boyunca kas lifinin derinliklerine de yayılır. SR, miyofibrillere paralel uzanan longitudinal tübüller ve bunların sonlandığı (T tübüllerine en yakın olan bölümü) terminal sisternalar adı verilen iki büyük parçadan oluşmuştur. Yaklaşık 15 nm'lik bir aralık T tübüllerini SR'den ayırır. Terminal sisterna, iskelet kasının kasılmasında kritik rol oynay Ca^{+2} 'un salınma noktasıdır. T tübülün iki uç sarnıcı (terminal sisterna) ile yaptığı birlikteliğe bir triad adı verilir. SR'nin bu bölümünde, Ca^{+2} 'un tekrar SR'ye geri depolanmasında kritik rol oynayan ve böylece gevşemeyi sağlayan Ca^{+2} pompalayıcı proteinin yani, Ca-ATP az derişimi yüksektir.

Tek bir aksiyon potansiyelinin neden olduğu kısa süreli bir kasılmayı izleyen gevşemeye kas sarsısı adı verilir. Miyozin çapraz köprüleri aktin ince filamanını sarkomerin merkezine doğru çeker ve kas boyu ince filamanların, kalın filamanlar üzerinden kayarak kısalması sonucu hareket oluşur. Buna Kayan Filaman Teorisi denir. Kas sarsısı esnasında Z çizgileri birbirine yaklaşırken, A bandının boyu değişmez, H bandı ve I bandının boyu ise kısalır. Dinlenme durumundaki kasta, Ca^{+2} SR'de depo edilmiştir ve miyofibrilde oldukça az Ca^{+2} bulunur, bu yüzden çok az miyozin çapraz köprüsü aktin ile bağlı durumdadır. Kasta gerimin oluşmadığı dönem dinlenme periyodu olarak adlandırılır. Aksiyon potansiyeli kas lifinin sarkolemması boyunca iletilir ve T-tübüller ile içeri girer, bu SR'den miyoplazmaya Ca^{+2} salınması ile hücre içi Ca^{+2} derişimini arttırır ve sonuç olarak aktin-miyozin tepkileşmesi ile kasılma başlar.

Hücre içi Ca^{+2} derişiminde artış aksiyon potansiyelinden daha sonra başlar ve yaklaşık 20 msn'de doruğa ulaşır. SR'den salınan Ca^{+2} troponin C'ye bağlanması troponin I'nın aktine olan bağlantısını zayıflatır. Bu da tropomiyozinin yatay hareketine izin verir. Bu hareket miyozin başlarına bağlanma noktaları açar, ATP parçalanır, miyozin çapraz köprübaşları ile aktine sıkıca yapışır ve bu başlar miyozin molekülünün geri kalan kısmı üzerinde bükülür. Çapraz köprülerin bükülmesi için gereken enerji ATP'nin, miyozin ATP az enzimi aracılığı ile ADP ve fosfata dönüştürülmesi ile sağlanır (ATP hidrolizi). Ca^{+2} 'un serbestleşmesinden kısa süre

sonra, Ca^{+2} etkin taşıma ile ($\text{Ca}^{+2}\text{-Mg}^{+2}$ ATP az) SR tarafından yeniden depolanır ve uç sarnıçlara sızar ve bir sonraki aksiyon potansiyeli tarafından salıncaya kadar burada depolanır. SR dışındaki Ca^{+2} derişimi yeterince azaldığı zaman miyozinle aktin arasındaki kimyasal etkileşim durur ve kas gevşer. ATP, hem kasılma hem de gevşeme için gerekli enerjiyi sağlar. Ca^{+2} 'un SR içine taşınması inhibe edilirse kas gevşeyemez (Şekil 5).



Şekil 5. Kasılma ve Gevşeme Basamakları

İskelet kası miyozin ATP az etkinliği, kasılma hızı ve diğer nitelikler yönünden değişken liflerden yapılmış heterojen bir dokudur. Lifler hızlı sarsı (Tip II) ve yavaş sarsı (Tip I) kası olarak sınıflandırılabilir. Hızlı ve yavaş lifler oksidatif ve

metabolik yollardaki enzimlerin etkinlikleri açısından farklılık gösterir. Hızlı liflerin çoğunda, glikolitik enzimlerin etkinliği yüksek iken oksidatif enzimlerin etkinliği düşüktür. Bu karakteristik özellik kas lifinde bulunan mitokondri sayısı ile uyum gösterir. Hızlı liflerde, yavaş liflerde bulunan yüksek sayıda mitokondrinin aksine az sayıda mitokondri gözlenir. Hızlı lifler, glikolitik metabolizmaya olan bağımlılıkları nedeniyle çabuk yorulur. Dolayısıyla bunlar sadece ara sıra ve kısa zaman aralıkları için yüksek güç çıktısına ihtiyaç duyulan durumlarda kullanılır. Bunun aksine yavaş lifler metabolik gereksinimlerini oksidatif fosforilasyondan sağlar. Sonuç olarak bu kaslar çok daha yavaş yorulur ve dolayısı ile daha kalıcı etkinlikler (örneğin postürün korunması) için kullanılır.

Bazı hızlı lifler hem yüksek glikolitik hem de yüksek oksidatif kapasiteye sahiptir. Tip II A adı verilen bu tür lifler memelilerde bulunur. Enerjilerini esas olarak oksidatif fosforilasyondan elde eden lifler (yavaş Tip I lif, hızlı Tip II A lif) çok sayıda mitokondri ve yüksek düzeyde oksijen bağlayıcı bir protein olan miyoglobin içerir. Miyoglobinin kırmızı renkte olmasından ötürü bu liflere “kırmızı lifler” de denir. Tip II kas lifleri, Tip I liflere göre daha yüksek güç ortaya çıkarma kapasitesine sahiptir (Tablo 1). Ayrıca kas lifleri motor birimlerinin özelliklerine göre de iki gruba ayrılabilir (Tablo 2).

Tablo 1. İskelet Kas Lifi Tiplerinin Sınıflandırılması

	Tip I: Yavaş oksidatif (kırmızı)	Tip II B: Hızlı glikolitik (beyaz)	Tip II A: Hızlı oksidatif (kırmızı)
Miyozin izoenzimi (ATPaz hızı) SR Ca ⁺² pompalama kapasitesi Çapı (sızma mesafesi) Oksidatif kapasite Mitokondri içeriği Kapiller yoğunluk ve miyoglobin Glikolitik kapasitesi	Yavaş Orta Orta Yüksek Yüksek Yüksek Orta	Hızlı Yüksek Büyük Düşük Düşük Düşük Yüksek	Hızlı Yüksek Küçük Çok yüksek Çok yüksek Çok yüksek Yüksek

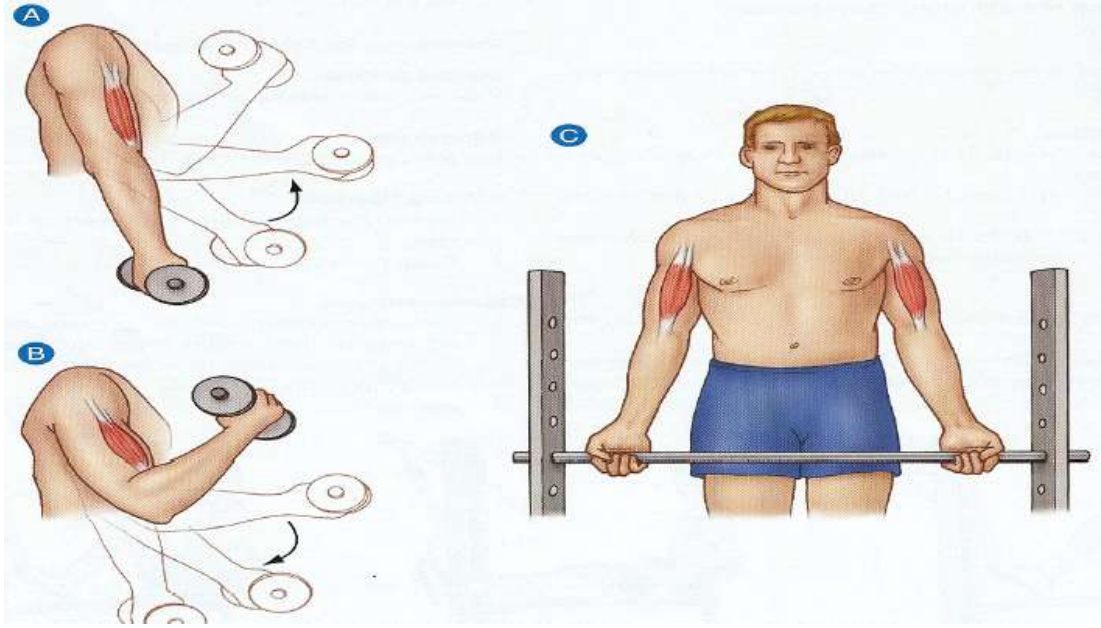
İskelet kasları yaptıkları işlere göre farklı kasılma tipleri ortaya koyarlar. İzometrik kas kasılması uzunluğu sabit kalan fakat tonüsü (gerilimi) artan bir kasılma şeklidir ve dış direnç kasın ürettiği iç gerilimden fazla olduğu için kas boyunda ve eklem açısında değişiklik olmadan kasın gerilimi artar. Kas kasılır ancak boyu değişmez, mekanik bir iş yapılmaz. Yük sabit pozisyonda tutulurken merkezi sinir

sisteminden kasa gelen uyarı, yüke eşit bir gerim oluşmasını sağlayacak düzeydedir. Gerimin kasın oluşturabileceği en yüksek düzeyde olması gerekmez.

Tablo 2. Motor Birimlerin Özellikleri

Özellikleri	Motor Birim Tip I	Motor Birim Tip II
<i>Sinirin özellikleri</i> Hücre çapı İletim hızı Uyarılabilirliği	Küçük Hızlı Yüksek	Büyük Çok hızlı Düşük
<i>Kas hücrelerinin</i> Lif sayısı Lif çapı Birim gücü Metabolik özellikleri Kasılma hızı Yorulabilirliği	Birkaç tane Orta Düşük Oksidatif Orta Az	Çok sayıda Büyük Yüksek Glikolitik Hızlı Fazla

İzotonik kasılma kas boyunun değişmesiyle birlikte gerimin de olduğu kasılma şeklidir, konsantrik ve eksantrik kasılma olarak iki tipi vardır. Konsantrik kasılma dinamik bir kasılma şeklidir. Kas kısaldığında gerim gelişirken eklem hareketi de meydana gelir, yani kısalarak kasılmadır. Bazen insan kas aktiviteleri izometrik ve konsantrik kasılmanın birbiri ardına yapılmasından veya her iki kasılmanın kombinasyonu ile oluşur. Bu şekilde kasın hem boyunun hem de tonüsünün değişmesi izotonik kasılma olarak adlandırılır. Bu tip kasılmada yapılan iş yerçekimine karşı olduğu için pozitifdir. Eksantrik kasılma yük kas kuvvetini aştığında gerim gelişirken kasın uzadığı bir kasılma şeklidir. Gerilim yükten küçük olduğu zaman çapraz köprü döngüleri devam etse bile kas giderek uzar. Kasılma, hareketin yerçekimine bağlı olarak ani bir şekilde gerçekleşmesine engel olur. Eksantrik kasılma dinamik bir kasılma olup kasılma esnasında eklem açısı büyürken kasın boyu uzar ve kasın gerimi artar. Bu tip kasılmada oluşan net gerilim kuvveti, kasın kendi olağan kasılma mekanizması ile oluşturulan kuvvetten daha fazladır. İnsan kas aktiviteleri esnasında genellikle eksantrik kasılmayı konsantrik kasılma takip eder. Kasılmanın bu tipinde yapılan mekanik iş yerçekimi doğrultusunda olduğundan negatifdir. İzotonik kasılmada belirli bir hareket hızı sabit tutmak mümkün olmazken izokinetik kasılmalarda hareketin tümü sabit bir hızda gerçekleştirilir. (Şekil 6).

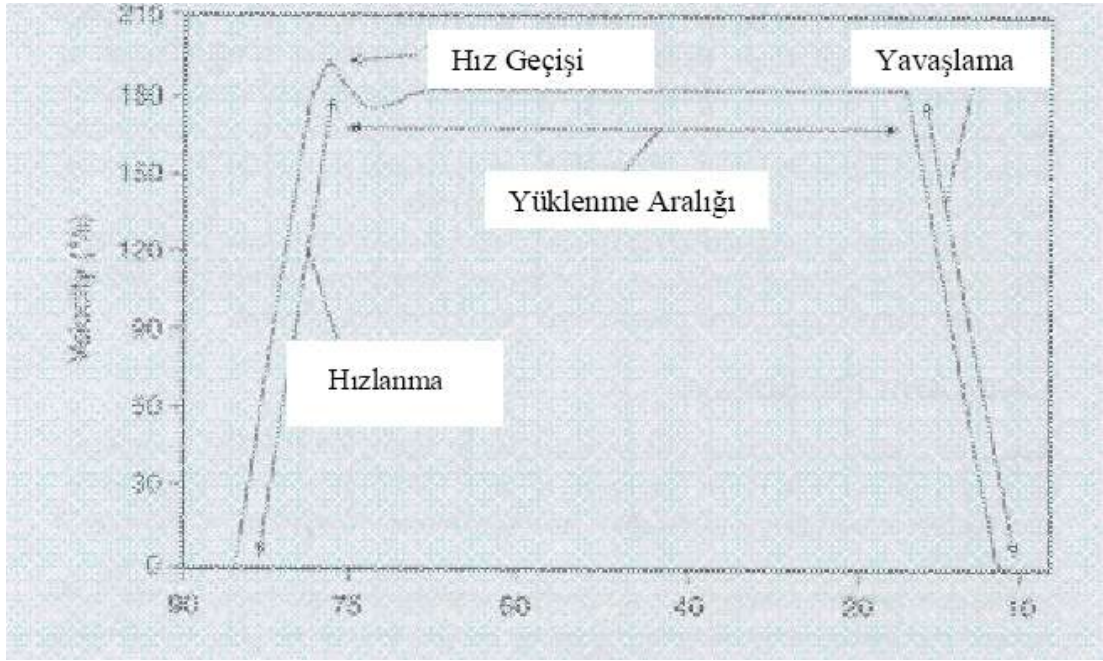


Şekil 6. A- Konsantrik Kasılma, B-Eksantrik Kasılma, C- İzometrik Kasılma.

İzokinetik kasılma belirli bir sabit hızda, kasın tam eklem hareket açıklığı boyunca, bütün gücüyle çalışmasını sağlayan kasılma şeklidir. İzokinetik çalışmalar izometrik egzersizlerin ve dinamik ağırlık çalışmalarının olumlu yönlerini birleştirir. Gücün en az olduğu hareket açılarında bile maksimum yüklenme gerçekleşmesine olanak sağlar. Hareketin her açısında kaslara %100 yük verilebilmesi hareket sisteminin diğer kontraksiyonlarından farklıdır. Bu sayede eklem hareket açıklığı boyunca kasta elde edilen gelişim maksimumdur. Normal eklem hareketinin üzerinde tüm eklem açılarında sabit hızda kasın kısalması ile geliştirilen gerilimin maksimal olması izokinetik kontraksiyonu doğurur. Serbest yüzme sırasındaki kol vuruşu gibi bazı spor performanslarında bu kontraksiyon yaygın olarak kullanılmaktadır (14).

İzokinetik kasılmalarda hareket, hareketin hızlandığı ‘Hızlanma Fazı’, hareketin sabit hız ve eş dirençle yapıldığı ‘İzokinetik Yüklenme Fazı’, hareket tamamlanmadan önce ki ‘Yavaşlama Fazı’ olarak üç ayrı fazda gerçekleşir. İvmelenme ve yavaşlama fazlarında hız sabit olmadığı için bu aşamada yapılan fiziksel aktiviteyi izokinetik olarak kabul edilmez. Her eklem hareketine özgü optimum test hızları bilinmediğinden eklemlerin, izokinetik yüklenme aralığına sahip açısal hızlarının bulunması önem taşımaktadır. İzokinetik dinamometre ile yapılan değerlendirmelerde ölçülen pik tork, iş ve güç parametrelerinin izokinetik aralığa karşılık gelen verilerinin ayrıştırılarak hesaplanması gerekmektedir. Dinamometrenin

hızı arttıkça ivmelenme ve yavaşlama fazlarının süresi uzar ve esas izokinetik yüklenmenin olduğu faz süresi kısalır. Yapılan bir çalışmada diz ekleminin değişik açısız hızlarında gerçekleştirdiği fleksiyon-ekstensiyon hareketi sırasında, bu üç faz dikkate alınmayacak olursa, değerlendirmede önemli yanlışlıkların ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu nedenle verilerin doğru yorumlanabilmesi için özellikle yüksek açısız hızlarda izokinetik yükleme fazının değerlendirmeye alınması önem taşıyabilir (Şekil 7).



Şekil 7. İzokinetik Hareketin Üç Fazı

2.2. İzokinetik Test ve Rehabilitasyon Sistemi

Gelişen teknoloji ile birlikte birçok alanda olduğu gibi kas iskelet sistemi rehabilitasyonu konusunda da önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Kas kuvvetlendirme programlarında izometrik ve izotonik kasılma tipleri kullanılırken bu kasılma tiplerinde kasların eğitilmesi ve rehabilitasyonu konusundaki yetersizlikler, özellikle izometrik egzersizlerin etkilerinin ortaya çıkması için çok tekrarlı ve uzun süre egzersizlere devam etme gereği, izotonik egzersizlerde ise anormal yüklenmeye bağlı kas sakatlıklarının gelişmesi ya da kötüleşmesi, belirli ağırlık ve hareket genişliğinde yalnız istenilen kas gruplarını çalıştırma güçlüğü ve düşük kas gücü varlığı durumlarında yer çekimi ve ekstremitelerin kendi ağırlığı gibi etkili egzersiz yapılmasını zorlaştıran durumlar nedeniyle araştırmacılar izokinetik kasılma tipini kullanmaya başladılar (15,16). İzokinetik egzersizler 1960'lı yıllarda geliştirildi. İlk

olarak James Perrine tarafından tanıtıldı ve 1980’li yıllardan itibaren ise kullanımı daha da yaygınlaşarak 30 yıldan uzun bir süredir test ve performans artırımını sağlamak amacıyla kullanılmaktadır (17).

İzokinetik değerlendirme kas performansının güvenli ve objektif bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar. Değişik hızlarda testlemeler yapılarak kas performansı, agonist ve antagonist kas grupları arasında ki denge çeşitli objektif verilerle değerlendirilebilir (18). Test kontrendikasyonları olarak iyileşmekte olan yumuşak doku yaralanmaları (örneğin cerrahiden hemen sonrası), şiddetli ağrı durumunda, limitli eklem hareket açıklığı, çok fazla ödem ve effüzyon varlığı, eklem instabilitesi, akut strain, sprain ve bazen subakut durumlardır.

Tüm birimleri bilgisayar kontrolünde olan ‘İzokinetik Dinamometre Cihazı’ ile; kas ve iskelet sistemi hastalıklarının tanı ve tedavisinde, sporcuların performanslarını ve kas grupları arasındaki dengesizlikleri, agonist/antagonist oranlarının belirlenmesi ekstremitenin birbiriyle kıyaslanması, dolayısıyla sakatlanma risklerini saptamak, sakatlık sonrasında ise spora dönüş için hazır olup olmadığına karar verilmesinde yardımcı olarak kullanmak, kası her açıda maksimum çalıştırmak, hareketin hızını derece/saniye olarak tespit etmek, kası sabit hızda çalıştırmak, izole kas ve kas gruplarını ayrı ayrı çalıştırmak ve fonksiyonel hızlarda her ekleme özgü hareket yaptırmak mümkündür (19). Dinamik olarak müsküler performansın değerlendirilmesi ve sonuçlarının nicel veriler olarak elde edilmesi önemli konulardan biridir (20). Dinamik kas kontraksiyonu süresince ortaya konan performansın belirlenebilmesi için üretilen güç ve kuvvetin belli bir açısal hızda ölçümü izokinetik dinamometre sistemleri kullanılarak sayısal olarak ortaya konabilmektedir. Değerlendirmede verileri sayısal olarak ortaya koyarak kas gücünü ve yapılan toplam işi objektif biçimde ölçmeye olanak tanıdığı için hastanın veya sporcunun fonksiyonel kapasitesinin tam ve kantitatif olarak değerlendirilmesi ile rehabilitasyonunun yapılmasına, uygun tedavinin düzenlenmesi ve bu tedavideki gelişimin izlenmesine olanak sağlar. Bununla birlikte cihaz ile izometrik ve izotonik egzersizler de yaptırılabilir.

Ölçülen eklemin proksimal ve distalindeki eklemlerin sabitlenip hareketleri engellenerek sadece ölçülen eklemden hareketin ortaya çıktığı ‘Kapalı Kinetik Zincir Dinamometre’, ölçülen eklemin proksimalindeki eklem sabit iken distalindeki eklem

serbest bırakılarak distaldeki eklemin ölçülen eklem ile beraber hareket ettiği ‘Açık Kinetik Zincir Dinamometre’ olarak ikiye ayrılabilir.

İzokinetik dinamometre cihazları ile hastaların her iki üst ve her iki alt ekstremitte eklem hareketlerini, üst ekstremitte proprioseptif nöromüsküler fasilitasyon paternlerini ve gövde hareketlerini içeren test ve egzersizler uygulanabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Dinamometre ile Ölçülebilen Eklem Hareketleri

Alt Ekstremitte: 1. Kalça abduksiyon ve adduksiyonu 2. Kalça fleksiyon ve ekstansiyonu 3. Kalça internal ve eksternal rotasyonu 4. Diz fleksiyon ve ekstansiyonu (oturarak veya yüzüstü) 5. Diz internal eksternal rotasyonu 6. Ayak bileği dorsal ve plantar fleksiyonu (yüzüstü veya sırtüstü) 7. Ayakbileği inversiyon ve eversiyonu	Üst Ekstremitte: 1. Omuz fleksiyon ve ekstansiyonu 2. Omuz abduksiyon ve adduksiyonu 3. Omuz internal ve eksternal rotasyonu (90° abduksiyon, oturarak, ayakta, 90° fleksiyonda) 4. Omuz horizontal abduksiyon ve adduksiyonu 5. Dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu 6. El bileği fleksiyon ve ekstansiyonu 7. Önkol pronasyon ve supinasyonu 8. El bileği radial ve ulnar deviasyonu
Üst ekstremitte Proprioseptif Nöromüsküler Fasilitasyon Paternleri: 1. Fleksiyon-adduksiyon/ Ekstansiyon-abduksiyon 2. Fleksiyon- abduksiyon/ Ekstansiyon- adduksiyon	Gövde Hareketleri: Gövde fleksiyon ve ekstansiyonu

İzokinetik test cihazını oluşturan temel parçalar; kuvveti karşılayan ünite, baş, sandalye, kontrol ünitesi ve spesifik parçalardır. Kuvveti karşılayan ünite, hastanın hareket ettirdiği ve sistemle hasta arasındaki bağlantıyı sağlayan büyük ünitedir. Metalik yapıda, üzerinde rakamlar olan ve kilitlenmediği sürece serbestçe döndürülebilen kaldırıcı kolu ve kuvvet sinyallerini elektrik sinyallere çeviren yük hücrelerinden oluşmaktadır. Aktif dinamometre ve motor baş kısmında bulunur. Baş kısmı kuvvet kolunun kontrolünden sorumludur. Aktif dinamometre kuvveti değiştirerek cihazın hızını kontrol eder, açısal hız ve tork ölçümünü yapar. Motor kuvvete konsantrik ve eksantrik direnç uygular. Kontrol ünitesi bilgisayar ve parçalarından oluşur. İzokinetik cihazla yapılan tüm işlemlerin başlatılıp sonlandırılması, hız seçimi, hareket açıları ve testle ilişkili parametrelerin hesaplanması bu sistemle yapılmaktadır. Ekstremitte ve gövde segmentlerinin değerlendirilmesi için kişinin oturacağı koltuk ve çeşitli eklemlerin test ve egzersizi için yerleştirilmesini sağlayan parçalar bulunur.

İzokinetik dinamometre yapılan hareketin hızını kontrol ederken her açıdan uygulanan kuvvete eş direnç uygulamaktadır. Cihazın kaldırıcı koluna uygulanan

kuvvet arttırıldığında cihaz tarafından uygulanan karşı direnç de artar. Yani alet tarafından hareket enerjisi dirence dönüştürülür. Bu sayede izokinetik egzersizler sırasında her eklem açısında kasların, uyguladıkları kuvvete uygun dirençle karşılaşmalarının sağlanması sakatlanma olasılığını en aza indirir. Geleneksel direnç egzersizlerinde ise ekstremitenin gittikçe artan kuvvetlerle karşı karşıya kalması ve aşırı yüklenme sakatlıkların ortaya çıkma olasılığını arttırır.

İzokinetik dinamometre ölçümlerini kişinin yaşı, boyu, vücut ağırlığı, cinsiyeti, spor geçmişi, dominant ekstremitesi ve sakatlık durumu etkilemektedir. İskelet kaslarının tork, hız ve güç karakteristiklerinin değerlendirilmesinde yaş önemli bir faktördür ve dinamik kuvvet 20–30 yaşlarda pik değerine ulaşmaktadır (21). İzokinetik dinamometre ölçümlerinde eklem biyomekanik özelliklerinden ve uzunluk-gerim ilişkisinden dolayı kuvvet üretimi her eklem açısında farklı olmaktadır. İzokinetik dinamometre ile izokinetik kasılma gibi izometrik veya izotonik kasılma tipleri de ölçülebilir. Ayrıca hem konsantrik hem eksantrik kasılmalarda ortaya çıkan kuvvet, iş ve güç üretimi ölçülebilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda kuvvet üretiminin eksantrik kasılmada hem kontraktil hem de kontraktil olmayan elastik komponentlerin kuvvet üretimine katılması nedeniyle konsantrik kasılmaya göre daha çok olduğu gösterilmiştir (18).

İzokinetik test, kas-iskelet sisteminin performansının niteliksel ölçümü yapılarak objektif kuvvet, iş ve güç değerleri ile hastanın ve/veya kişinin izlenmesi ve gelişmesinin kaydedilmesi mümkün olur. Kas gücü değerlendirmesinde kullanılan geleneksel manuel kas testi yöntemi ile sadece hareket genişliğinin belli bir noktasında oluşan kuvvet belirlenebilmekte ve bu nedenle kesin ve güvenilir sonuçlar vermemektedir. Ayrıca iş, güç ve dayanıklılık gibi değişkenler de elde edilememektedir. İzokinetik dinamometrenin uyguladığı direnç daima kişinin kasılma sırasında oluşturduğu kuvvete eşit olması nedeniyle kişi kas kasılması sırasında asla karşılayabileceğinden fazla bir dirençle karşılaşmaz, kişinin zarar görme riski ve egzersiz sonrası kas ağrısı gelişme olasılığı çok azdır. İzokinetik kasılma sırasında kaslar hareket genişliğinin her bir noktasında maksimum kapasitede dinamik olarak yüklendiğinden izokinetik egzersizler çok etkin bir güçlendirme egzersizi türüdür. İzokinetik egzersiz sırasında gelişen ağrı ve yorgunluğa kas uyum sağlayarak kasılma kuvveti ağrıya bağlı olarak azaldığında

cihazın uyguladığı direnç de azalır ve egzersize düşük yoğunlukta devam edilebilir. İzotonik egzersizlerde ise hasta ağrı hissettiğinde egzersize son vermek zorunda kalabilir. Çünkü kas serbest ağırlığı kaldırabilmek için kasılmaktadır, kasılma kuvvetini azaltırsa ağırlığı kaldırması ve hareketi ortaya çıkarması mümkün olmaz. İzokinetik değerlendirme ile kasın zayıf olduğu hareket aralığı saptanabilir ve bu açıda kuvvetlendirme yaptırılabilir. İzokinetik test ekstremite segmentlerinde iki tarafın karşılaştırılmasını, agonist/antagonist kas kuvveti oranlarının belirlenmesi, kasın iş kapasitesi ve dayanıklılığının ölçülmesi gibi değişkenler ile hareketin kinematik analizinin yapılmasını sağlar. Hastaya test veya egzersiz sırasında kendi performansı ile ilgili grafikler monitörden izletilerek veya sayısal sonuçlar gösterilerek uyarı verilebilir. İzokinetik testlerde elde edilen tork eğrisinin şekli bazı hastalıklar için karakteristik özellik taşıyabilir. Bu nedenle test sonuçlarının yorumlanması noninvaziv bir tanı yöntemi olarak düşünülebilir. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Kas gücünü ve tork üretimini belirlemede yüksek güvenilirlik ve doğruluk gösteren bir yöntemdir. İzokinetik kasılmada diğer kasılma çeşitlerine göre nöral aktivasyon tüm hareket aralığı boyunca maksimal olmaktadır.

İzokinetik dinamometre test düzeneği ve cihaz pahalıdır. Test ve egzersizlerin güvenilirliği için test yapılan kişinin uyumu çok önemlidir. Kişinin sisteme uyum göstermemesi halinde sonuçların değeri düşüktür. İzokinetik dinamometrenin kullanılması ve sonuçların yorumlanması için eğitilmiş ve deneyimli çalışanlara ihtiyaç vardır. Büyük kas kütlesi içeren eklemlerde (örn; gövde gibi) sonuçların geçerliliği ve güvenilirliği tartışmalıdır (22). Farklı eklemler için aletin değişik pozisyonlara ayarlanması sırasında ve birden fazla eklemin test edilmesi veya çalıştırılması için vakit kaybı yaşanır.

Hareketi durduran veya durgunluğu harekete çeviren fiziksel nitelik Kuvvet olarak tanımlanır, birimi Newton'dur. Uygulanan bu kuvvetin zamandan bağımsız olarak belirli bir mesafe boyunca uygulanmasıyla iş ortaya çıkar. Birimi Newton-metre veya Joule'dür. Tork, bir nokta ya da eksene uygulanarak döndürme oluşturan kuvvettir, birimi Newton-metre'dir. Birim zamanda yapılan işe güç denir, birimi Watt'dır. Ortaya çıkan güç zamana bağımlıdır. Birim zamanda katedilen rotasyonel mesafe 'Açısal Hız' olarak adlandırılır ve birimi derece/saniyedir ($^{\circ}/sn$) (23).

İzokinetik test cihazıyla yapılan ölçüm ve egzersiz çalışmalarında çeşitli değişkenler kullanılmaktadır. Açılal hız, yapılan testin veya egzersizin amacına yönelik olarak istenilen yüklenme miktarına göre ayarlanır. Yapılan çalışmada eğer kas gücü değerlendirilecekse daha az tekrar (<10), kas endüransı değerlendirilecekse daha çok tekrar (>20) yaptırılmalıdır (24). Setler arasında dinlenme süreleri 30 saniye ile 3 dakika arasında değişebilir. Parcell, bu sürenin en az 60 saniye olması gerektiğini ileri sürmüştür. Bottaro ise 30 saniyenin yeterli olduğunu ifade etmiştir (25,26). Eklem hareket açıklığının tamamında test yapılabilceğı gibi belirli aralıklarda sınırlandırılarak da yapılabilir. Pozisyon, performans değişkenlerinin değerlerini etkileyeceğinden kasın uzunluk-gerim ilişkisi ve kinestetik girdi de dikkate alınarak test edilecek eklem hareketine uygun pozisyon ayarlanmalıdır. Hastanın pozisyonlanmasında izolasyon ve stabilizasyon da dikkate alınması gereken unsurlardandır. İzolasyon (ayırma), bir eklem hareketini yaptıran esas kasların çalışmasının sağlanıp yabancı hareketlerin önlenmesidir. Sabitleme dinamometrenin ekseninin değerlendirilen eklem anatomik eksenine göre ayarlanmasıdır, eksen uygun ayarlanmazsa eklem hareketlerinde gereksiz kısıtlamalar veya anormal hareketler ortaya çıkarak testin güvenilirliğini etkileyeceğinden segmentin diğer vücut kısımlarından bağımsız olarak değerlendirilebilmesi ve izole kas ölçümü yapılabilmesi için hasta kemerlerle uygun şekilde sabitlenmelidir. Örneğin diz ekstansiyonu ve fleksiyonu esnasında sadece kuadriseps ve hamstring kaslarının çalışması sağlanabilmesi için bel ve uyluk kaslarının hareketi önlenmelidir. Yapılan bir çalışmada stabilize ve stabilize olmayan durumlarda diz ekstensiyon torku 60, 180 ve 300°/sn'de ölçülmüş, kas boyunda değişikliğe neden olduğu ve yabancı hareketlerin tork çıkışını azaltıp, pik tork açısını değiştirdiğini görmüşlerdir (27). Test esnasında hastaya sözlü ve görsel uyarılar verilmelidir. İzokinetik dinamometrede tork için belirli alt ve üst limit değerleri belirlenmelidir. Üst limit ulaşılabilcek tork değerlerinden mutlaka yüksek olmalıdır. Alt limit sınırın altında bir tork değeri elde edilirse cihaz hareket boyunca olması gereken eş direnci ortadan kaldırmaktadır. Pozisyonlama, sabitleme, değişik bilgisayar ayarları ve kişiye verilen komutlar gibi birçok faktör test sonuçlarını etkileyeceğinden testi yapan kişinin deneyimi ve becerisi önemlidir ve aynı kişinin testi yapması tercih edilir. Testi yapan kişi bu testi ne amaçla yaptığını bilmelidir.

İzokinetik değerlendirme sabit hızdaki kas kuvvetini ölçmek için yapılır. Doğru sonuç almak için sadece izokinetik yüklenmenin olduğu aralık bulunmalıdır. İzokinetik egzersizler sırasında yapılan hareket; İvmelenme fazı, İzokinetik Yüklenme fazı ve Yavaşlama fazı olmak üzere üç ayrı fazda gerçekleşir. İvmelenme fazı hareketin hızlandığı, yavaşlama fazı ise hareket tamamlanmadan önce hızın azaldığı fazdır ve bu fazlarda hız sabit olmadığı için yapılan fiziksel aktiviteyi izokinetik aktivite olarak kabul etmek bu aletlerle yapılan değerlendirmelerde elde edilen verilerde yanlışlıklara sebep olabilir. Bu nedenle izokinetik dinamometrenin verdiği sonuçların içerisinde sadece izokinetik yüklenme fazına ait olan esas izokinetik verinin ayrıştırılması ve hangi hızlarda gerçekten izokinetik veri elde edildiğinin bulunması gerekmektedir. Bu hızlar bütün eklemlerde birbirinden farklı çıkabileceği gibi aynı eklem için sağ ve sol ekstremiteler arasında da farklılık gösterebilmektedir (28).

Kastan gelen tork kaldıraç kolundan bağlantı noktasına aktarılır ve kaldıraç kolunun uzunluğu ile kas kuvveti torku oluşturur. Bu nedenle aletin hareket ekseninin eklem hareket eksenine uygunsuzluğu torkun hatalı ölçülmesine neden olur. İzokinetik aletlerde egzersiz yapılırken yerçekimi kuvveti bazı hareketlere yardım ederken bazılarının yapılmasını da zorlaştırır. Örneğin, diz ekstansiyonu yerçekimine karşı yapılır, burada ekstremitenin ağırlığı ve aletin kolunun ağırlığı taşınmak zorundadır. Bunun aksine yerçekimi fleksiyon hareketinin daha kolaylaştırarak fleksiyon torkunun ekstensiyon torkuna göre daha yüksek çıkmasına sebep olur. Yer çekiminin bu etkileri dikkate alınmaz ise sonuçlar yanlış çıkacaktır. Hareketin anatomik başlangıcından sonuna kadar olan aralık yani açıklık, eklem hareket açıklığı (EHA) açısındaki değişiklikler toplam iş ve gücü etkileyeceğinden belirli bir ekstremiteye ait ölçümlerin birbirleri ile karşılaştırılabilmesi için EHA değerlerinin de dikkate alınması özellikle önemlidir ve EHA ayarı yapılırken kişinin zorlanmadan tamamlayabileceği hareket aralığı belirlenmelidir.

Hastalara tam olarak ne istendiği, nasıl soluk alacağı, diğer ekstremitenin pozisyonu ve ne yapacağı, hareketin yapılış şekli, maksimum eforu nasıl vereceği, eklem hareketinin tamamlanmasının gerekliliği anlatılmalıdır. Teste başlamadan kişiye uyum için önce birkaç tekrar yaptırılmalıdır. Uyumsuzluk gerçek sonucun alınmasını engeller. Egzersiz veya test sırasında yapılan bir tekrar, eklem hareketinin

tamamının hem agonist hem de antagonist kas grubunun kasılması ile bir kez tamamlamasıdır. Tekrar sayısı ve açısal hız bir arada değerlendirilerek testi yapılan bireyin aerobik kuvvet ve güç bileşenlerini değerlendirmek mümkün olabilir (29). Dinamometrelerde birim zamandaki açısal yer değiştirme olarak tanımlanan açısal hız $0^{\circ}/sn$ ile $500^{\circ}/sn$ arasında değişmektedir. Amaca göre hız ve farklı hızlardaki setlerin sırası belirlenir. Yapılan çalışmalarda hız sırasının kuvvet değişkenlerini (pik tork, iş, güç) önemli derecede etkilemediği gösterilmiştir.

Testin uygulanması sırasında ekstremiteler, makinenin direnci ile karşılaşmadan önce serbest bir ivmelenme fazından geçer. Hareketin tork eğrisinde ekstremiteler tarafından gösterilen direncin aletin direncini aştığı yerlerde özellikle yavaşlama fazında dinamometrenin direncinde meydana gelen artış tork eğrisinde olmaması gereken bir sapmaya neden olur. Aynı sapma benzer şekilde ivmelenme fazının son evresinde de görülebilir. Söz konusu tork eğrisi sapmasının ekstremiteleri dinamometreye bağlayan dirseğin salınımından kaynaklandığı belirtilmektedir. Bu gerçek kas kuvvetini yansıtmayan veri grubu özellikle yüksek açısal hızlarda ortaya çıkar ve elde edilen verilerin analizi yapılırken özellikle göz önünde bulundurulmalıdır.

İzokinetik ölçümlerin doğruluğu için cihazın mutlaka günlük kalibrasyon yapılması ayrıca en az ayda bir kez bilinen ağırlıklarla, ağırlık kalibrasyonunun yapılması gerekir. Çalışmalar öncesinde olası kas sakatlıklarını önlemek için ısınma planlaması harekete ve kişiye uygun olarak yapılmalıdır. Bireylerin ölçüm yapılan cihazı tanımaları amacıyla cihaza özgü ısınma ile birlikte bireylerin uyumu da sağlanmalıdır.

İzokinetik test ve egzersiz çalışmalarının değerlendirilmesinde elde edilen verilerin analizinde en sık kullanılan değişken, kasın veya kas grubunun belirlenen hareket açıklığında oluşturduğu en yüksek tork değeri yani 'Pik Tork'dur. Basitçe tork eğrisindeki en tepe değerdir. Birimi Newton-metre veya foot-pound 'dur. Pik tork öğrenme etkisinden etkilenmez ve izokinetik tüm parametreler arasında doğruluk, kesinlik, güvenilirlik açısından en önemli parametre olarak kabul edilir (30,31). Farklı kas fibrillerin değişik uyarılabilirlik yetenekleri sebebi açısal hızın artmasıyla pik tork düşer (tork-hız ilişkisi). Düşük açısal hızlarda Tip I ve Tip II kas fibrillerinin her ikisi de maksimum olarak uyarılabilirken, hız arttıkça önce yavaş

kasılan Tip I lifler, daha sonra da hızlı kasılan Tip II a lifler pasif duruma geçer. Sadece Tip II b lifler sonuna kadar uyarılabilir (32,33). Çok yüksek açısal hızlarda tork çıkışı sıfıra ulaşabilir. İzokinetik cihazlarla pik torkun olduğu eklem hareket açısı da belirlenebilir. Test hızı artırıldıkça pik tork eklem hareket açıklığının daha ileri bir noktasında oluşur. Pik tork normalde tork eğrisinin ilk üçte birlik kısmında gelişir ve hangi hızla geliştiğini gösteren değer 'Pik Tork Geliştirme Süresi' olarak ifade edilir. Eğer tork eğrisinin orta veya son üçte birlik kısmında geliyorsa kasılmanın başlangıcında pik tork'un gelişmesini engelleyen bir patolojiyi gösterir. Bu durum hastanın ivme yeteneğinin kısıtlandığını ve fonksiyonel aktivitelere dönüş için henüz hazır olmadığını düşündürür. Pik tork değerinin vücut ağırlığına oranlanması verinin kişiye özgü (kilograma göre) hale getirilmesini sağlar ve kişiler arasındaki bireysel farklılıklar değerlendirilebilir. Diğer test değişkenleri de vücut ağırlığına bölünebilir. Belli bir eklem hareket açısında ortaya çıkan tork değeri 'Açıya Özgü Tork', bir seri tekrar sonucunda yapılan pik tork değerlerinin ortalaması alınarak elde edilen ortalama pik tork değeridir. Tekrar edilen hareketlerde ortalama pik tork değeri daha değerli bir değişkendir. Pik tork'un olduğu hız ve zamanda üretilen en yüksek güç değeri 'Pik Güç' olarak ifade edilir. Kas grubunun ilk 1/8 saniyedeki kasılması sonucu ortaya çıkan iş miktarı 'Torkun Hızlanma Enerjisi' (TAE Tork Acceleration Energy) verilerin değerlendirmelerinde önemli bir değişkendir ve yapılan çalışmalarda hızlanma enerjisinde görülen sapmaların çeşitli patolojiler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tork eğrisinin inen kısmını 'Güç Kaybetme Hızını' tanımlar, normalde tork eğrisinin inen bölümü düz veya dışbükey olmalıdır.

İzokinetik dinamometrelerde yapılan iş Tork-EHA eğrisinin altında kalan alandır. Birimi newton-metre'dir. 'Ortalama Güç', yapılan toplam işin, işi gerçekleştirmek için gereken zamana bölünmesi ile elde edilir. Birimi watt'dır. İzokinetik test esnasında ortaya çıkan kuvvet hıza bağlı olarak değişir. Hız arttıkça kuvvet azalır. Agonist kas aktivasyonu ile antagonist kas aktivasyonu zamanı arasındaki oran 'Resiprokal İnervasyon Zamanıdır'. Bazı patolojilerde bu zamanda gecikme görülür. İzokinetik dinamometre ile yapılan ölçümlerde sadece izokinetik aralığa ait veri grubunun yorumlanabilmesi için hareketin izokinetik olmadığı ivmelenme ve yavaşlama evrelerine ait veri grubu değerlendirmeye alınmamalıdır.

Elde edilen veriler yorumlanırken, bir ekstremitenin diğeri ile karşılaştırılabilir, %10-15'i aşan farklar asimetri olarak kabul edilir, ancak tek başına bu değişken her zaman karar vermek için yeterli olmayabilir. Agonist ve antagonist kaslar arasındaki ilişkinin karşılaştırılması kas gruplarındaki kuvvet farklarını ortaya çıkarabilir. Birçok fonksiyonel aktivite sırasında kullanılan konsantrik ve eksantrik kasılmalar karşılaştırıldığında eksantrik kasılmanın, konsantrik kasılmadan % 30 daha fazla olması beklenir. Eksantrik kasılma sırasında kas kuvvetinin düşük kaydedilmesi genellikle bir patolojinin göstergesidir. Karşılaştırmalar eklem hareketlerine özgü de yapılabilir ve eklem instabilitelerinin yorumlanmasında faydalıdır. Bazı durumlarda toplam kinetik zincir ünitesi olarak bacak veya kol kuvvetinin tamamı da değerlendirilebilir ancak fonksiyon kaybı agonist diğer kaslar tarafından kompanse edilebileceğinden, ekstremitenin kuvvetinin karşılaştırmasında herhangi bir patoloji saptanmayabilir.

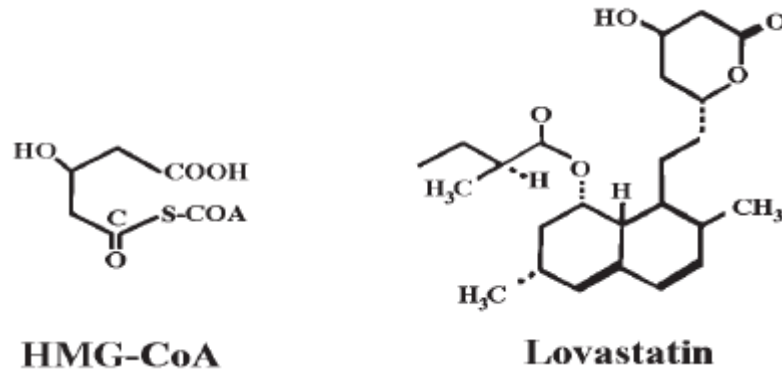
Endurans Oranları ile kas yorgunluğu ve toparlanması değerlendirilebilir. Değerlendirme yapılırken kişilerin kas kuvvetine etki eden faktörlere ait standartların belirlenmesi ile ilgili zorluklar nedeniyle normal değerlerin kullanılması tartışmalı olmasına rağmen özgül nüfusa ait normal değerlerin kullanımı testlerde veya rehabilitasyon programlarında yol gösterici olabilir.

İzokinetik çalışmalar hareketin açısal hızına göre yavaş (0-60 °/sn), orta (60-180 °/sn) hızlı (180-300 °/sn) ve fonksiyonel (300-600 °/sn) olarak sınıflandırılabilir. Yavaş açılardaki çalışmalarda, daha yüksek hızlara göre, daha geniş eklem hareket açıklığında daha fazla kuvvet artışı saptandığı rapor edilmiştir (34). Yüksek hızlarda yapılan kas çalışmalarında, kasın yüksek hız gerektiren aktivitelerdeki maksimal kuvveti artmakta, motor öğrenme yanıtı gelişmekte ve eklem kompresyon güçleri artmaktadır. Egzersiz uzmanları, izokinetik egzersizleri değişik hızlarda kullanarak değişik aktivitelere yakın çalışma olanağı elde edebilmektedirler.

2.3 Statinlerin Yapısı ve Özellikleri

Hiperlipidemi tedavisinde ilk akla gelen ve en yaygın kullanılan hidroksimetil glutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaz inhibitörü, Statinler 1980'li yıllardan itibaren kullanıma girerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitede ciddi azalma sağlamış ve günümüzün vazgeçilmez ilaçları haline gelmiştir.

Yetmişli yıllarda kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağın HMG-CoA redüktaz enziminin oluşturduğunun anlaşılmasından sonra Japon bilim adamları Akira Endo ve Masao Kuroda bu enzimin inhibe edilmesiyle kolesterol sentezinin önemli ölçüde bloke edilebileceği hipotezi üzerine çalışmaya başladılar. Ancak dönemin şartlarında sentetik olarak böyle bir molekül oluşturmak mümkün görünmüyordu. HMG-CoA redüktaz enziminin sentezlediği mevalonat, çoğu organizmanın hücre zarında veya hücre iskeletinde bulunan bileşiklerin sentezinde kullanılan bir hammadDEDİR. Buradan yola çıkarak “Doğada bulunan bazı mikroorganizmalar, sterol veya diğer mevalonik asit türevleriyle beslenen diğer mikroorganizmalardan korunabilmek amacıyla HMG-CoA redüktaz inhibisyonu yapan metabolitler üretiliyor olmalı” hipotezini araştırmaya başladılar (35). Bu mikroorganizmaları bulabilmek için 6000 mikroorganizmanın incelenmesi gerekti. Nihayet 1976 yılında *Penicillium citrinum* adlı mantar türünden izole ettikleri ve mevastatin ismini verdikleri madde HMG-CoA redüktazı başarıyla inhibe ediyordu. Devam eden araştırmalar sonunda 1979 yılında Alberts ve arkadaşları tarafından insanda kullanımı uygun olduğu saptanan ve *Aspergillus Terreus*’dan izole edilen Lovastatin (Şekil 8) patent aldı ve ticari olarak pazarlanan ilk statin olarak tarihe geçti (36).



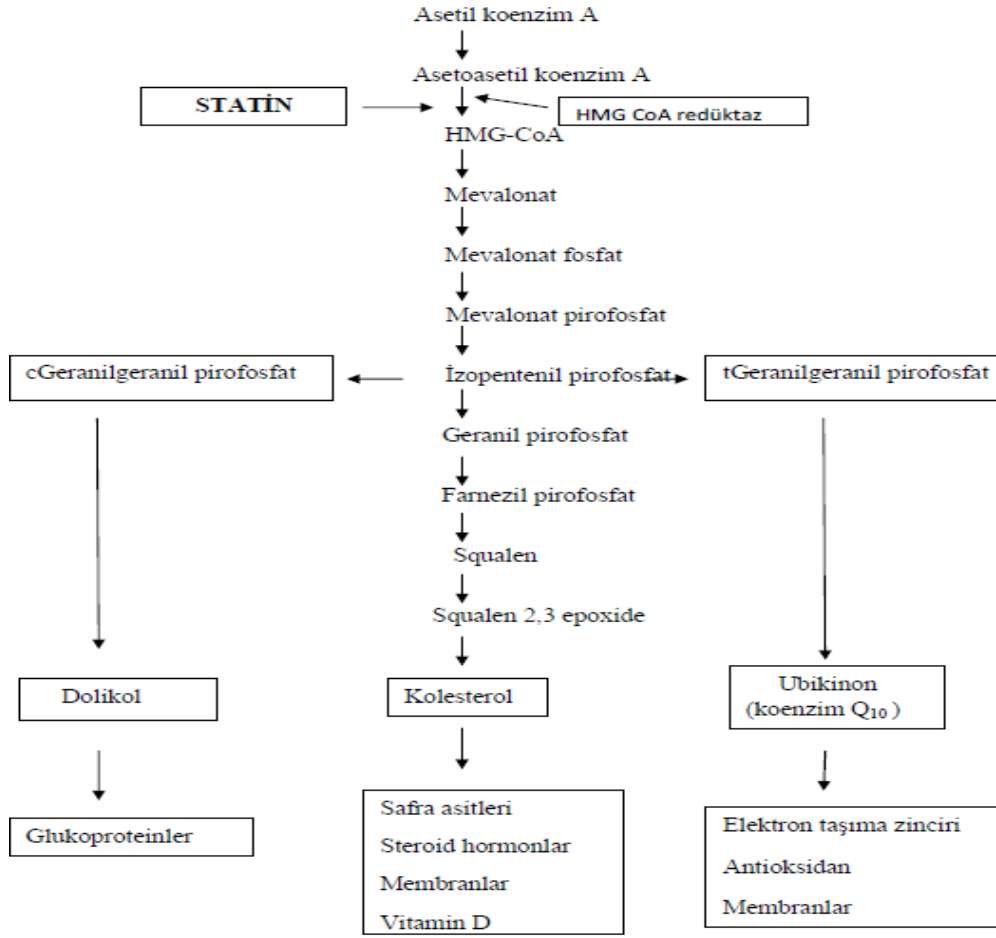
Şekil 8. Statin ve Lovastatin'nin Kimyasal Yapısı

Lovastatin ve sonrasında 1986 yılında kullanıma giren simvastatinle yapılan klinik çalışmalarda beş yıl gibi kısa bir sürede statin tedavilerinin koroner arter hastalığı morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede azalttığı gösterildi. Daha sonrasında pravastatin, fluvastatin, serivastatin gibi moleküller arka arkaya Amerikan Gıda ve İlaç Dairesinden (FDA) onay alarak piyasaya verildi. Yeni statin molekülleri

geliştirilmesi ve bu moleküllerle yapılan çalışmalar LDL kolesterol değerinin ne kadar düşük olursa, kalp damar sağlığı açısından o kadar iyi olacağı yönünde sonuçlar veriyordu.

İlk olarak 1988 yılında yayınlanan ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) önerilerinde, sonuçlanan klinik çalışmalar doğrultusunda hedeflenen LDL değerleri zamanla daha düşük noktalara çekildi. Bugün gelinen noktada koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda hedef LDL düzeyi <100 mg/dl, opsiyonel hedef ise <70 mg/dl olarak önerilmektedir (37). LDL hedeflerinin aşağılara çekilmesi doğal olarak daha potent statinlere ihtiyaç duyulmasına neden oldu ve devam eden araştırmalar sonucunda, ilk olarak diğer moleküllerden daha fazla LDL düşüşü sağlayan atorvastatin, sonrasında ise mevcut statinler arasında miligram eşdeğer olarak LDL düşürme potansiyeli en yüksek olan rosuvastatin kullanıma sunuldu. Günümüze kadar geliştirilen statinlerden lovastatin, simvastatin ve pravastatin fungal kaynaklı HMGCoA redüktaz inhibitörleri iken, atorvastatin, fluvastatin, cerivastatin, pitvastatin ve rosuvastatin tamamen sentetik bileşiklerdir (38).

HMG-CoA redüktaz enzimi, HMG-CoA'nın mevalonata çevrildiği de-novo kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan reaksiyonu katalizler (Şekil 9). Tüm statin molekülleri, yapılarında sahip oldukları HMG benzeri yapıda Dihidroksiheptenoic Asit zinciriyle HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak bu enzimin aktif bölgesine bağlanırlar ve kompetitif bir inhibisyona neden olurlar. Bu inhibisyon ile Asetil CoA'dan Mevalonik Asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Diğer yandan statinler karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederek kan kolesterol düzeyini değiştirirler. Sonuç olarak LDL reseptör geninin ekspresyonunda artışa sebep olurlar. Hepatositler içindeki serbest kolesterol miktarının azalmasına cevap olarak membrana bağlı sterol düzenleyici element bağlayıcı proteinler (SREBP) proteazlar tarafından membrandan ayrılır ve çekirdeğe transloke olurlar. Ardından transkripsiyon faktörleri LDL reseptör geninin sterole cevap veren bölümüne bağlanarak transkripsiyonun ve LDL reseptör sentezinin artmasına sebep olur. Ayrıca LDL reseptörlerinin yıkımı da azaltılır (39). Hepatosit yüzeyindeki LDL reseptör sayısının artması kandan daha fazla LDL alınması ve kan LDL düzeyinin düşmesine sebep olur.



Şekil 9. Kolesterol ve Ko-Metabolitlerinin Sentezi

Bazı çalışmalarda statinlerin LDL kolesterol prekürsörleri olan çok düşük ve orta dansiteli lipoproteinlerin (VLDL ve IDL kolesterol) kandan uzaklaşmasını artırarak ve karaciğer VLDL kolesterol üretimini azaltarak da LDL kolesterol seviyelerini düşürdükleri belirtilmektedir (40).

VLDL ve IDL kolesterolün Apolipoprotein E (ApoE) yönünden zengin olduğu bilinmektedir. LDL reseptörleri ApoB100 ve ApoE'ye yanıt veren reseptörlerdir. Bu sebeple statinlerle LDL reseptör sayı artışının uyarılması bu LDL prekürsörlerinin serumdan temizlenmesini arttırmaktadır (41). Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltırken, diğer yandan da periferik dolaşımdaki LDL kolesterolün hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir. Statinler ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü (HDL kolesterol) arttırırken, trigliserit konsantrasyonunu düşürürler (42). Statinlerin aterojenik

lipoproteinleri azaltmalarıyla ilgili ikincil mekanizmalar karaciğerde ApoB100 sentezini baskılamaları ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin sentez ve salınımlarını azaltmalarıdır (43).

Tüm statinlerin ortak olarak sahip oldukları dihidroksiheptenoik asit zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir. Bu yapısal farkların sebep olduğu HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara ulaşma oranı, periferik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon ve eliminasyon hızı gibi özellikler statinlerin etkileri arasında farklılık göstermelerine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için HMG-CoA redüktaz enziminin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması, sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir (44).

Statinlerin kimyasal yapıları kabaca üç parçaya ayrılabilir. Birinci parça hedef enzimin substratı olan HMGCöA analöğü kısım, substrat analöğü olan kısma kovalent bağlı olan ve statini enzime bağlama işlevini gören kompleks bir hidrofobik halka yapısı ikinci kısım ve ilaçların çözünme özelliklerini, dolayısıyla pek çok farmakokinetik özelliklerini belirleyen halka yapılarına bağlı yan gruplardır.

Günümüzde klinik kullanımda yedi ayrı statin bulunmaktadır. Pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin ve lovastatin başlıca statinlerdir (Tablo 4). Genellikle statinler oldukça güvenli ve iyi tolere edilen ilaçlardır ancak cerivastatin 2001 yılında yan etkilerinden dolayı Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanımdan kaldırılmıştır (45). Simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin nispeten lipofilik bileşikler iken, pravastatin ve rosuvastatin sırasıyla hidroksil ve metan sülfonamid grupları sebebiyle daha hidrofilik yapıdadırlar (46).

Statinler lipid düşürücü ilaçların en güçlü sınıfını oluşturur. LDL-kolesterol düzeyini belirgin olarak düşürürler (%18-55). Ayrıca HDL-kolesterol seviyesinde hafif, orta düzeylerde (%5-15) artış sağlayabilirler. Yine trigliserid düzeylerinde %7 ile %30 arasında bir azalma sağlayabilirler (Tablo 5) (47).

Endojen kolesterol sentezinin büyük çoğunluğu karaciğerde yapılır ve statinlerin etki ettikleri yer olduğu için kısmen hepatoselektiftirler. Bu hepatoselektif etkiye katkıda bulunan mekanizma statinlerin çözünürlük profili tarafından yönetilir.

Lipofilik statinler için hepatosit membranından etkin ilk geçiş eliminasyonu öncelikle pasif difüzyonla gerçekleşirken, hidrofilik statinler için ana mekanizma taşıyıcı yoluyla alınmadır (48).

Tablo 4. Güncel Kullanımda Statinlerin Önerilen Dozları

Statin tipi	Genel ismi	Marka ismi	Erişkinler İçin Önerilen Günlük Doz	
			Başlangıç	Maksimum
Lipofilik	Atorvastatin	Lipitor	10 mg/dl	80 mg/dl
	Fluvastatin	Lescol	20 mg/dl	80 mg/dl
	Simvastatin	Zocor	20 mg/dl	80 mg/dl
	Pitavastatin	Livalo	1 mg/dl	4 mg/dl
	Lovastatin	Mevakor	20 mg/dl	80 mg/dl
		Altoprev	20 mg/dl	60 mg/dl
Hidrofilik	Pravastatin	Pravakol	40 mg/dl	80 mg/dl
	Rosuvastatin	Crestor	10 mg/dl	40 mg/dl

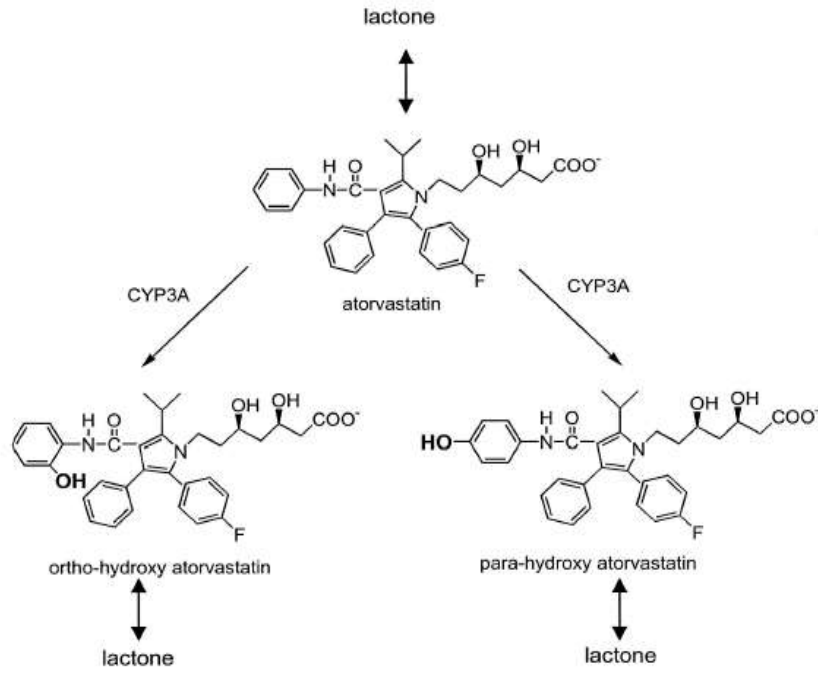
Lipofilitate etkin hepatik geçişle birlikte ilacın karaciğer dışı doku membranlarından geçişini de kolaylaştırır. Bu özellik hidrofilik statinlerin daha hepatoselektif olduğunu ortaya koyar. Gerçekte hidrofilik yapıda bir statin olan pravastatinin düz kas hücre proliferasyonunu az etkilemesinin sebebi, olasılıkla ilacın hücrelere girişinin az olmasındandır (49).

Tablo 5. Statinlerin Onaylı Dozlarda Serum Lipitleri Üzerindeki Etkileri

Statin	HDL Kolesterol % düşüş	LDL Kolesterol % artış	Total Kolesterol % düşüş	Trigliserit % düşüş
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	2-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	19-32	19-25
Lovastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Lovastatin XL	14-41	9-13	18-29	10-25
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	25-24
Rosuvastatin	45-63	8-24	33-46	10-36
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34

Statinler karaciğerde sitokrom P450 (CyP450) enzim ailesi tarafından metabolize edilirler. İnsanda en fazla sayıda ilacı metabolize eden CyP3A4 izoenzimdir ve atorvastatin, simvastatin ve lovastatinin yıkımında rol alır (50). Her üç ilaç da ön ilaç olup, inhibitör etkilerinin bir kısmı aktif metabolitleri tarafından oluşturulur. Atorvastatinin aktif metaboliti 2-hidroksi atorvastatin ve 4-hidroksi

atorvastatin (Şekil 10), simvastatinin aktif metaboliti β -hidroksi asiti'dir (51). Fluvastatin büyük oranda CyP2C9 izoenzimi tarafından metabolize edilirken, pravastatin, pitavastatin ve rosuvastatin CyP450 sisteminde metabolize olmazlar. Birçok ilaç CyP450 sistemini ve özellikle CyP3A4 izoformunu inhibe ettiği için günümüzde CyP450 sistemiyle metabolize edilen statinlerin ilaç etkileşimi sebebiyle kas toksisitesi oluşturma riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. İlaç etkileşimleri plazma statin düzeyini artırarak toksik etkilerin oluşma riski arttırmaktadır.



Şekil 10. Atorvastatinin Metabolik Yapısı ve Metabolitleri.

Statinlerin çoğu ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra safra yoluyla atılırlar (52). Bu sebeple karaciğer disfonksiyonu statinle uyarılan miyopati için risk faktörüdür ve statin reçete edilirken hasta öyküsünde karaciğer hastalığı olup olmadığına dikkat edilmesi önerilmektedir. Pravastatin büyük bir kısmı hem karaciğer hem de böbrekten değişmemiş ilaç şeklinde atılır ve diğer statinlerde olduğu gibi hepatik disfonksiyonu olan hastalarda farmakokinetik özellikleri değişir (53). Rosuvastatin büyük oranda değişmeden böbrek ve karaciğer yoluyla atılır ancak farmakokinetiği hafif veya orta dereceli karaciğer bozukluklarında değişmez (54). Statinlerin yaygın şekilde klinik kullanıma girmesinin ardından yapılan çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalarda elde edilen verilerle, statinlerin lipid düşürücü etkilerinin dışında olası faydalı etkilerinin olabileceği ortaya konmuştur. Bunlar

sıklıkla pleiotrofik etkiler olarak adlandırılır. Statinlerin pleiotrofik etkilerinin çoğu mevalonat oluşumunun ve mevalonat yolağı sırasında ortaya çıkan izoprenoidler ve squalen üretiminin engellenmesi sonucunda oluşur. Özellikle izopreneoid metabolitlerinde azalma sonucunda moleküler uyarı iletiminde önemli roller oynayan guanozin trifosfat (GTP) bağlayıcı proteinler olan Ras, Rho ve Rac gibi bioaktif proteinlerin düzeylerinde değişimler olur. Bu protein grupları hücre yapısının bütünlüğü, proliferasyonu, adezyonu, hücre göçü ve apoptozis gibi hücresel işlevlerin kontrolünü sağlayan sinyal yollarında anahtar işlevi görürler (55).

Statinler endotelial fonksiyonun düzeltilmesi, aterosklerotik plağın stabilitesinin artması, oksidatif stresin azaltılması ve vasküler inflamasyonun azalmasına katkıda bulunarak kardiyovasküler olayların riskini azaltırlar. Ayrıca koagülatif ve fibrinolitik süreçte rol oynarlar. İyi bilinen ve kanıtlanmış koruyucu etkilerinden birisi de gelişebilecek kardiyovasküler hastalık için güçlü ve bağımsız bir risk indikatörü olan yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerini azaltmasıdır. Aterosklerotik hastalık riskinin belirlenmesi yönünden hs-CRP ve lipoproteinlerin birlikte değerlendirilmesi lipidlerin tek başına değerlendirilmesinden daha kıymetlidir (56,57).

Yapılan retrospektif çalışmalarda statinlerin birçok hastalıkla ilgili olası faydalı etkileri ortaya konmuştur. Bunların başında ateroskleroz gelmektedir, ayrıca böbrek patolojilerinde, otoimmün hastalıklarda ve sepsiste faydalı etkileri olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Ek olarak statinlerin nöroprotektif etkilere sahip oldukları, alzheimer hastalığı, iskemik inme ve beyin tümörlerinde faydalı olabilecekleri belirtilmektedir. Bu nöroprotektif etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilecek çeşitli etkiler ve mekanizmalar halen araştırılmaktadır (58).

Nöronal ve endotelial patofizyolojide önemli rol oynayan Nitrik Oksit (NO) serebral iskemi, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, tümörler ve travma gibi merkezi sinir sistemi ile ilgili pek çok bozuklukta 'Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz' (iNOS) enziminin aşırı aktivasyonu ile toksik miktarda üretilebilir. Rat astrosit, mikrogliya ve makrofajlarında iNOS 'ın uyarımı sonucunda NO üretiminin lovastatin uygulanmasıyla azaldığı saptanmıştır (59). Endotel fonksiyonları normal şartlarda, vazodilatör etkili olan NO ile vazokonstriktör olan endotelin-1 arasında denge halindedir. Endotelial disfonksiyon bu iki medyatör arasında dengesizlik oluşması

şeklinde kendini gösterebilir. Statinler ‘Endotelyal NO Sentaz’ (eNOS) aktivitesini dolayısıyla NO üretimini arttırırken endotelin-1 sentezini de azaltarak bu dengesizliğin düzelmesine yardımcı olabilirler (60,61). Elde edilen bulgular statinlerin, alzheimer hastalığı, inme, parkinson hastalığı gibi patolojilerde aynı anda iNOS sentezini inhibe edip, eNOS’ı upregüle ederek kuvvetli bir sinerjetik nöroprotektif etki ile serebrovasküler dolaşımı iyileştirdiklerini göstermektedir.

Statinlerin beyindeki immünolojik ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynayan, serebral iskemi esnasında lökosit göçü ve yapışmasını uyaran ayrıca doku faktörü ekspresyonu ve trombosit aktive edici faktörü artırarak trombogenezi arttıran interlökin 1 β , TNF α ve interlökin 6 gibi sitokinlerin makrofajlardan salınmalarını azaltarak olası yıkıcı etkilerini zayıflattıkları düşünülmektedir (62).

Kolesterol biyosentezi sırasında oluşan izoprenoidler olarak bilinen pek çok ara ürün (izopentil pirofosfat, geranil pirofosfat, 3,3-dimetilalil pirofosfat, ve farnesil pirofosfat) hücre içi ikincil mesajcı sistemleri, adezyon moleküllerini ve lökosit aktivasyonunu uyarak inflamasyonu aktive ederler. Statinler izoprenoidlerin oluşumunu azaltırlar ve iskemi sonrasındaki inflamasyonu sınırlarlar. Hiperkolesterolemik hayvanlarda statinlerin koroner endotelde nötrofil adezyonunu inhibe ettiği ve lökosit endotel etkileşimini azalttığı gösterilmiştir (63). Statinlerin adezyon molekülleri ve diğer inflamatuvar reseptörlerin aktivite ve ekspresyonlarını düzenleyerek olası nörolojik hasarı azalttığı düşünülmektedir.

Birçok çalışmada, statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikal hasarında kısmi düzelme sağladığı saptanmıştır. Lovastatin lökositlerin uyardığı LDL oksidasyonunu azaltmakta ve süper oksit dismutaz (SOD) enzimini korumaktadır. Fluvastatin LDL’nin ekzojen oksidasyonunu yavaşlatırken, atorvastatin birçok oksidatif sistemde lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterildi. Simvastatin tedavisi alan hiperkolesterolemili kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla antioksidan özelliği olan α tokoferolün arttığı saptanmıştır (64).

Statin tedavisi başlama endikasyonu konulduğunda öncelikli olarak statin tedavisi kullanımı için kontrendikasyon oluşturacak bir durumun var olup olmadığı ve olası yan etkilerinin nasıl takip edileceği belirlenmelidir. Genel olarak statinlerin yan etkileri klinikte fazla görülmemekle birlikte bazı yan etkilerin kolaylıkla gözden

kaçırılabilceğı söylenebilir. Randomize kontrollü çalışmaların dahil edildiğı bir meta-analizde kabul edilemeyecek kadar yüksek seviyede rabdomiyoliz riski nedeniyle piyasadan çekilen “cerivastatin” hariç tutulduğunda, statinlere bağı herhangi bir nedenle tedaviyi bırakan hasta oranının %5.6 olduğı ve bu değerin plasebodan farksız olduğı ($p=0.80$) saptanmıştır. (65).

Statinlerin doz-yanıt ilişkisi doğru orantılı olmamakla birlikte, toksisite ile doz arasında ise doğru orantılı bir ilişki vardır. Statinlerin çok çeşitli yan etkileri vardır ancak bu yan etkilerin birçoğı hafif ve geçicidir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal yakınmalar, kas ağrıları ve hepatotoksitedir. Nadir olarak miyopati, döküntü, periferik nöropati, uyku problemleri, konsantrasyon bozukluğu görülebilir. Statin tedavilerinin dikkat edilmesi gereken başlıca yan etkileri; karaciğer toksitesi, kas toksitesi, renal yan etkiler ve nörolojik yan etkiler olarak sıralanabilir (66).

Çeşitli statinlerin piyasaya çıkarılmadan önce yapılan kontrol çalışmalarında, karaciğer transaminazlarının normal üst limitlerinin üç katından daha fazla yükselme insidansı, dozdan bağımsız olarak %1’e varan oranda gözlendi bununla birlikte bu artışlar karaciğer disfonksiyonunun veya hasarının göstergesi değildir. Ayrıca yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda 20- 40 mg dozlarda lovastatin, simvastatin ve pravastatin’in aktif ilaç formları uygulanan gruplarda, hepatik transaminazların yükselme insidansında anlamlı artış gözlenmiştir (67). Ciddi karaciğer patolojisi oldukça nadir olarak görülebilir ve olasılıkla idiyosenkratiktir. Statin tedavisi kullanım için kronik karaciğer hastalığı, kompanze siroz, non alkolik yağlı karaciğer ve steatohepatit, kontrendikasyon oluşturmamaktadır. Klinik çalışmalarda belirtilen güvenilirlik verileri sebebiyle başlangıçta bazal transaminaz düzeyi ölçüldükten sonra tedavinin başlaması veya doz arttırımın ardından 3- 6 ay sonra tekrar ölçüm yapılması yeterlidir. Transaminazlarda üç kattan daha fazla artış olması tedavinin kesilmesini gerektirir. Eğer transaminaz seviyeleri normal ise her altı veya oniki aydan önce çalışılması gerekli görülmemiştir (66).

Statin kullanımıyla ilişkili, klinik olarak en anlamlı yan etki miyopatidir ve tüm statinler miyopati ve rabdomiyoliz ile ilişkilidir. ‘Miyopati’ terimi iskelet kasının liflerinde ya da konnektif dokusunda, biyokimyasal, elektriksel veya diğer patolojik değişikliklere bağı oluşan, primer hastalığı ifade eder. Sinir sistemi disfonksiyonu yoktur. Miyopatiler genetik, infeksiyöz, otoimmün veya toksik

nedenlere bağılı olarak gelişebilmektedir (Tablo 6). Toksik miyopatiler çoğunlukla alkol ve ilaç kullanımına bağılı olarak gelişir ve sorumlu tutulan birçok ilaç vardır (Tablo 7) (68). Yüksek metabolik hızda kan akışına sahip olan iskelet kası, toplam vücut ağırlığının %45'ini oluşturur ve dolaşımdaki ilaçların %13 ila %98'ini bağlama kapasitesine sahiptir.

Tablo 6. Miyopatilerin Etiyolojilerine Göre Sınıflandırılması

Endokrin - Hipertiroidi - Hipotiroid miyopati - Hiperparatiroidizm - Kortikosteroid miyopatisi	Konjenital Musküler Distrofiler - Duchenne musküler distrofi - Becker musküler distrofi - Ekstremité kuşak Tipi musküler distrofi - Fasiyoskapulohumeral musküler distrofi - Miyotonik musküler distrofi
İnflamatuvar Miyopatiler - Polimiyozit - Dermatomyozit - Sarkoidoz İnfeksiyöz Miyopatiler - Trişinozis - Sistiserkozis - HIV/AIDS	Strüktürel Miyopatiler - Santral kor hastalığı - Nemaline rod miyopati - Miyotübüler miyopati - Konjenital lif tipi orantısız miyopati
Toksik Miyopatiler - Alkolik miyopati - İlaça bağılı miyopati . Statinler . Klofibrat . Kolşisin . Klorokin . Siklosporin . Gemfibrozil vb.	Metabolik Miyopatiler - Glikojenezler - Kas fosforilaz eksikliği - Fosfofruktokinaz eksikliği - Asit maltaz eksikliği - Zincir kırıcı enzim eksikliği

Genellikle ilaçların yüksek düzeydeki plazma konsantrasyonlarında kaslar üzerindeki toksik etkileri bilinmektedir. Miyopati semptomları kaslarda zayıflık, hassasiyet, ağrı, güçsüzlük, gece krampları, tendonlarda ağrı olarak sıralanabilir. Semptomlar sıklıkla proksimal kaslarda ya da tüm vücutta yaygın olarak görülür. Aktiviteyle şikayetler artar. Ağrı çoğunlukla uyluk ve baldırlarda veya her ikisinde olur. Sıklıkla ağrı aralıklarla görülür ve süresi değişkendir. Hastalar miyopatiye neden olan ilaçları kullanmaya devam ettikçe semptomlar ilerler. Eğer bu semptomlara kreatin kinaz seviyelerinde yükselme eşlik ediyorsa durum 'Miyozit' olarak değerlendirilir. Kas biyopsileri inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve immünolojik hücre aktivitesini gösterir. Kas hücresinde histopatolojik olarak inflamatuvar hücre infiltrasyonu olmaksızın parsiyel dejenerasyon, nukleuslar ve

çizgilenmenin kaybolmasını gösterebilmektedir. Kas biyopsilerinde mitokondrial disfonksiyon, artmış lipid depolanması ve ragged red lifleri görülür (69). Asemptomatik miyopati diğer kas semptomları olmadan kreatin kinaz seviyesi yüksekliği varlığında ve genellikle sıkı egzersiz sonrasında görülebilir (Tablo 8).

Tablo 7. Miyopatiye Neden Olan İlaçlar ve Toksinlerden Bazıları

1-Kortikosteroidler
2-Lipid düşürücü ajanlar; Klofibrat, Bezafibrat, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler)
3-Antiviral ajanlar; Zidovudin (AZT) İnterferon a-2a ve 2b
4-Non-depolarizan blokan ajanlar: Pankuronyum, vekuronyum, atrakuronyum
5-Antiretroviral ajanlar; Klorokin Siklosporin-A D-Penisilamin Altın
6-Kemoterapötikler: Vinka alkaloidleri, vinkristin, vinblastin, v.s. Doksorubisin
7-Antibiyotikler; Penisilin, Metronidazol, sülfonamidler
8-Nöropsikiyatrik ilaçlar; Na-Valproat, Klorazepin, Haloperidol, Risperidon, Olanzapin
9-Antitiroid ilaçlar; metimazol, propyl
10-Toksik maddeler; Eroin, Kokain, Toluen, Organofosfatlar, Yılan zehirleri, Alkol
11-NSAİİ; fenilbutazon, niflumik asit
12- Diğer; Kolşisin, L-Triptofan, Amiodaron, Ranitidin, Baryum, Propofol, Germanium, Prokainamid, Hidralazin, e-Aminokaproik asit, Emetin, Fosfolipaz A2 inhibitörleri, Vitamin E, Pentaboran, propofol

Statinlere bağlı miyopatinin en şiddetli olgusu kreatin kinaz seviyelerinde şiddetli yükselme ile birlikte, iskelet kası hücrelerinin akut nekrozu ve kas yıkımı sonucu bu yıkım ürünlerinin dolaşıma katılmasını içeren rabdomiyolizdir (8). Rabdomiyoliz renal fonksiyonlarda bozulma ve ölüm ile ilişkilidir. Miyoglobülinüri kas hücresi yıkımının en belirgin sonucudur ve vakaların %15 ila %33'ünde böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (70).

Tablo 8. Miyopati Terminolojisi

Terim	Tanımlama
Miyopati	Müsküler patolojilerin tamamını içeren genel terim
Semptomatik Miyopati	Kas güçsüzlüğü, ağrı ve diğer kas kaynaklı şikayetler
Miyozit	Kas güçsüzlüğü, ağrı ve diğer kas kaynaklı şikayetler; kreatin kinaz yüksekliği
Asemptomatik Miyopati	Hasta şikayetleri olmaksızın kreatin kinaz yüksekliği

Şiddetli kas yıkımı ve miyoglobinüri zamanında tedavi edilmez ise elektrolit dengelerinde bozulma, asidoz, akut böbrek yetmezliği, aritmi, kalp yetersizliği ve ölüm ile sonuçlanabilir.

Şiddetli miyopatinin yüksek sıklıkta ortaya çıkması sebebiyle 90'lı yılların ortalarında simvastatinin yüksek dozunun üretimi durdurulmuş ve aynı nedenle 2001 yılında cervastatin piyasadan kaldırılmıştır. Bu dönemden itibaren statinlerin yan etkileri daha dikkatle incelenmeye başlanmış ancak rabdomiyoliz insidansındaki bu artışın sadece bu ilaçlara spesifik olduğu görülmüştür (71). Amerikan Ulusal Lipid Derneği (NLA), Kas Uzmanlığı Panelinde, geniş kapsamlı rabdomiyoliz terimi yerine mutlak kreatin kinaz seviyesinin kullanılmasını önermiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Kreatin Kinaz Yükselme Seviyeleri

Seviye	Tanımlama
Hafif kreatin kinaz yükseliği	< 10 x Normal değerin üst limiti
Orta kreatin kinaz yükseliği	10 x < Normal değerin üst limiti < 50 x
Belirgin kreatin kinaz yükseliği	≥ 50 x Normal değerin üst limiti

Miyopatiden şüphelenildiği durumlarda plazma kreatin kinaz düzeyi kontrol edilmelidir, çünkü kas ağrısından şikayet eden hastaların çoğunda ağrı statin kaynaklı miyopatiden kaynaklanmamaktadır. Miyopatiden şüphelenildiğinde kreatin kinaz düzeyi tipik olarak normal değerinin on katı ve üzerinde olması beklenir ancak kreatin kinaz değeri bakılamıyorsa statin ve miyopatiye katkı yapabilecek diğer ilaçlar kesilmelidir. Rabdomiyoliz mutlaka ekarte edilmeli ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir. Miyopatiye predispozan ilaçların kombine kullanıldığı tedaviler dışında miyopati gelişiminin nadir olması ve miyopatiye predispozan ilaçların kombine olarak başlandıktan aylar veya yıllar sonra da ortaya çıkabileceği için rutin kreatin kinaz takibi yapmak gereksizdir. Ancak genel bir kural olarak, statinler, miyopatiye predispozan ilaçlardan herhangi biriyle birlikte kullanılacaklarsa, maksimum dozlarının %25' inden daha az dozda verilerek miyopati riski azaltılır.

Tek başlarına kullanıldıklarında da miyopatiye sebep olabilen fibratlar ve niasin, statinler ile birlikte kullanıldığında, olasılıkla iskelet kaslarında sterol sentezinin aşırı baskılanması sebebiyle miyopati gelişme riskini artırır (farmakodinamik etkileşim). Statinlere bağlı hepatotoksite ve miyotoksite,

beraberinde CyP450 enzim sistemiyle metabolize olan ilaç kullanan hastalarda daha sık görülür. CyP3A4 tarafından metabolize edilen makrolid antibiyotikler (Eritromisin), azol grubu içeren antifungaller (itakonazol), siklosporin ve proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar ile statinler arasındaki farmakokinetik etkileşim plazmada statinlerin ve aktif metabolitlerinin miktarlarının artmasına sebep olur. Atorvastatin, cerivastatin, lovastatin ve simvastatin öncelikle CyP3A4 tarafından metabolize edilir, cerivastatin ayrıca CyP2C8 ile de yıkılabilir (72).

Pravastatin ve lovastatin CyP3A4 sistemiyle yaygın olarak metabolize edilmedikleri için, predispozan ilaçlardan biriyle kullanıldıklarında miyopati oluşma riski olasılıkla daha azdır. Ancak bu ilaçlar için de miyopati olguları rapor edildiği için herhangi bir statinle kombine tedavi yapılırken kar zarar ilişkisi iyi değerlendirilmelidir.

Kullanılan statin dozu ve kullanım süresi ile birlikte miyopati gelişiminde diğer risk faktörleri de önemlidir. Statin kullanımına bağlı miyopati gelişmesinde hasta ile ilişkili risk faktörleri tanımlanmıştır (Tablo 10). İleri yaş, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksinin düşük olması, böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, eşlik eden sistemik hastalık varlığı, aşırı alkol alımı, birlikte başka ilaçların kullanılması bu risk faktörleri arasında sayılabilir (73). Genetik yatkınlıkların test edilmesi medikal tedavide hasta ile ilişkili faktörlerden bir tanesi olabilir ve ilaç seçiminde etkinlik ve güvenilirliği etkileyebilir.

Tablo 10. Statin Kullanımına Bağlı Miyopati için Hasta ile İlişkili Risk Faktörleri

İleri yaş
Kadın cinsiyet
Vücut kitle indeksinin düşük olması
Sistemik hastalıklar (Ör; Diabetes Mellitus)
Böbrek veya karaciğer fonksiyonlarında bozukluk
Hipotiroidi
Alkolizm
Aşırı fiziksel aktivite
Major cerrahi ya da travma
Eşlik eden enfeksiyon
Diyet (Ör; aşırı greyfurt suyu, kızılçık suyu alınması)
Daha önceden kas hastalığı olması
Daha önceden lipid düşürücü tedaviyle miyopati öyküsünün olması
Ailede kas hastalığı olması
Ailede daha önceden lipid düşürücü tedaviyle miyopati öyküsünün olması
Genetik faktörler (Ör; strom p450 enzim sisteminde polimorfizm, genetik kas hastalığı)

Genetik faktörler ve spesifik genlerin varlığı statin ile ilişkili miyotoksiteyi etkilediği belirlenmiştir. Statine bağlı miyopati gelişimine katkıda bulunan genetik risk faktörleri, ilaç metabolizması ve kas metabolizması ile ilişkilidir. Vladutiu ve çalışma grubu tarafından yapılan çalışmada miyopati semptomu olan 85 hastanın %60'ından fazlasında SLCO1B1 geninin C allelinde varyasyonlar saptanmıştır. Organik anyon taşıyıcı polipeptidlerin kodlanmasından sorumlu SLCO1B1 geni statinlerin karaciğere uptake regülasyonu üzerinde etkilidir ve bu gendeki mutasyonların, simvastatine bağlı gelişen miyopati ile oldukça yüksek oranda ilişkili olduğu saptanmış ancak aynı ilişki atorvastatin ile yapılan çalışmada gösterilememiştir. Statin kullanımına bağlı miyopati gelişen 110 hastanın dahil edildiği diğer bir çalışmada, hastaların %10'unda ilişkili genlerde mutasyonların gösterilmesi, statin kullanan hastalarda miyopati gelişmesinde genetik faktörlerin etkili olduğunu düşündürmektedir (Tablo 11) (74).

Oh J. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, kas semptomlarıyla tanımlanmış statin intoleransı olan 133 hasta ile 158 kontrol hastasını karşılaştırılmış ve spesifik koenzimlerden Koenzim Q10'un (CoQ10) genomik indirgenme ve varyasyonu ile statin intoleransı risk artışı arasında ilişki saptanmıştır (75).

Tablo 11. Statin Kullanımına Bağlı Miyopati ile İlişkili Genetik Risk Faktörleri

Gen	Polimorfizm/Mutasyon	Sonuç
CYP2C8 (servastatin)	475delA	Homozigotlarda rabdomyoliz
CYP2D6 (fluvastatin)	CYP2D6*3, 5	Homozigotlarda ilaç toleransında azalma
CYP2D6 (simvastatin)	CYP2D6*4	Simvastatin ilişkili miyopati
CYP3A5 (lovastatin, pravastatin, simvastatin, atorvastatin)	CYP3A5*1, *3, *5	Kas hasarı riskinde artma
SLCO1B1 (simvastatin)	İntron 11, tek nükleotid polimorfizm	Orta derecede miyopati, serum kreatin kinaz düzeylerinde artış
ABCB1 (atorvastatin, simvastatin)	Çeşitli mutasyonlar	Statinlerin plazma düzeylerinde artma
COQ2 (birçok statinle)	Koenzim Q2 polimorfizm	İlaç intoleransında artış
CPT2 (birçok statinle)	S113L	Homozigot ve heterozigotlarda rabdomyoliz
AGRT1 (birçok statinle)	İntron 3, tek nükleotid polimorfizm	Tedavi sırasında serum kreatin kinaz düzeyinde değişimler

Statin kullanımına bağlı miyopatinin altında yatan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamıştır. Azalmış kolesterol sentezine bağlı iskelet kası hücrelerinin

membranlarında oluşan instabilitenin miyopati gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak statin olmayan lipid seviyesini düşürücü ilaçların (bunlardan en önemlisi fibratlar), farklı mekanizmalarla miyopati gelişimine yol açması ve squalen inhibisyonu aracılığıyla kolesterol sentezini azaltan ilaçların miyopati yapmaması bu görüşü desteklememektedir (76).

Statinlerin, Na/K ATP az, Na/Ca ve Na/Ca ATP az pompa aktivitesi üzerinden iskelet kası membran fizyolojisini bozma eğilimi gösterdiği ve hücre çoğalmasının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (77). Ayrıca statinlerin membran akışkanlığını, membranın elektriksel elemanlarını ve NA/K pompası yoğunluğunu ve hücre yüzey reseptör sinyal transdüksiyon kaskadını değiştirerek, eksitasyon ve kontraksiyonu birleştirerek iskelet kası membran fizyolojisini etkilediği bildirilmiştir (78,79). Düzenleyici proteinleri aktive ederek hücrenin devamlılığını, büyümesini ve apoptozunu düzenleyen İzoprenoidler ve CoQ10'un azalmasına bağlı mitokondriyal fonksiyon bozukluklarının miyopatiye neden olabileceği düşünülmektedir (80).

HMG-CoA redüktaz inhibisyonu ile statinler doz bağımlı olarak kas iskelet kası hücresinin apoptozunu harekete geçirip miyopati gelişmesine neden olabilirler. CoQ10 elektron transport zincirinin birinci ve ikinci komplekslerinde bulunan esansiyel bir kofaktör, mitokondrilerde ve lipid membranlarında oksidatif stresi engelleyen önemli bir antioksidandır. Nikotin amidi, adenosin di nükleotide ve flavin adenosin di nükleotide indirgeyerek aerobik olarak ATP substratlarına bağlar. Bu hücresel enerji akımıdır. CoQ10 plazmada LDL-kolesterolün taşıyıcılığı görevini de üstlenmesi nedeniyle LDL-kolesterolün seviyesiyle CoQ10 seviyesi doğru orantılıdır. İnvitro ve invivo çalışmalarda miyoblastlarda CoQ10'un statinlerin indüklediği apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (81,82). Deneysel olarak HMG-Co A redüktazın selektif inhibisyonundan kısa bir süre sonra çeşitli hücre tiplerinde CoQ10 sentezinin bozulduğu ve birçok araştırmada statinlerin serum CoQ10 konsantrasyonlarını azalttığı saptanmıştır.

Dolaşımdaki lipoproteinler CoQ10 için birincil protein taşıyıcısı gibi görülmektedir. Laaksonen ve arkadaşları 4 hafta boyunca statin tedavisi boyunca serum LDL kolesterol düzeylerinin ve CoQ10 serum düzeylerinin birbirine paralel şekilde azaldıklarını tesbit ettiler (83). Bunun tam tersi olarak başka bir çalışmada 4

haftalık statin tedavisinde serum CoQ10 ve LDL oranlarının değişmediği, 12 haftalık tedavide ise serum LDL düzeyinde belirgin bir şekilde azalma (-25%) buna karşılık serum CoQ10 seviyesinde (-52%) dūřme saptanmıştır. Bunlara karşın uzun sūreli statin tedavisinin sekonder CoQ10 eksikliğine neden olduğu tam olarak açık değildir. Bařka bir çalışmada serum ubiquinon ve LDL oranlarının 6 haftalık simvastatin tedavisi sonrası değişiklik olmadığını gōsterilmiřtir. Dięer bir çalışmada serum CoQ10 ve LDL oranlarının statin tedavisi sonrasında yūkseldięi bildirilmiştir (84). Sonuç olarak uzun sūreli statin tedavisi ile sekonder CoQ10 eksikliği arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte, CoQ10'un statin miyopatilerinde biyokimyasal ve klinik yararlarından dolayı hastaların tedavisinde destekleyici olarak kullanılması ōnerilmektedir.

Statinlerin kas hūcresine geçiři yapısal formasyonlarına baęlıdır. Lipofilik statinler pasif diffūzyon ile geçerken, hidrofilik statinler (pravastatin,rosuvastatin) ise karacięerde transport proteini olarak gōrev yapan ve substratı bilirubin glukronat olan multi drug protein 2 (MRP-2) ile hareket ederler. Dubin Johnson ve Rotor Sendromu gibi hastalıklarda MRP-2 geninde mutasyonlar saptanmıřtır. Bu nedenle artmıř hidrofilik statin serum seviyelerinde miyopati riskindeki yūkselmenin MRP-2 ile baęlantılı olabileceęi dūřūn÷lmektedir.

Statinler primer olarak karaciğerde metabolize edilirler. Karacięer metabolizmasında Sitokrom p450s (Cyp 450) olarak isimlendirilen çok sayıda çeşitli enzim, sistem boyunca bir ilacın geçişini yōnetir ve aynı zamanda ilacın diğer enzimlerle etkileşimini kontrol eder. Cyp 450 en būy÷k oranda insan karaciğerinde bulunur aynı zamanda gastrointestinal sistemde ve bōbrekte de gōr÷l÷r. Lipofilik statinler Cyp3A4 altgrubu tarafından metabolize edilirler. Cervastatin dışındaki diğer lipofilik statinler gastrointestinal trakt ve karaciğerde gōr÷len ilk geçiş yıkımı yoluyla metabolize edilirler. Eęer ilk geçiş metabolizması ve Cyp 450 sistemi, yarışan ilaçlarla ya da aynı yolağı kullanan yiyeceklerle inhibe edilirse statin toksisitesi %5'den %100'e kadar yūkselebilir (85). Bu nedenle statinlerin miyotoksik etkilerinin kombine ilaç kullanımlarında belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri, fibratlar, antifungaller ve greyfurt suyu Cyp3a4 enzim subgrup yoluyla çeşitli statinlerin bilinen enzim inhibitōrlerinden sadece bir kaçıdır. Cyp3A4'un statinler ile birlikte kullanılan diğer ilaçların kombinasyonu nedeniyle

ortaya çıkan yan etkilerin sonucu olarak inhibe olabileceği düşünülmektedir. Örneğin, Cyp3A4'ü inhibe eden siklosporin ile hidrofilik bir statin olan ve Cyp450 sistemi aracılığıyla metabolize edilmeyen pravastatinin birlikte kullanımında ortaya çıkan miyopati, bu ilaçların etkileşimine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (86). İtraconazole, diltiazem ve mibefradil gibi glikoprotein P inhibitörlerinin statin ile ilişkili miyotoksisiteyi tetiklediği bildirilmiştir (87). Bu ilaçların statinler ile birlikte statin metabolizması ile aynı olan glukuronidasyon yolunun inhibisyonuna katıldığı düşünülmektedir. Gemfibrozilin statin asitlerinin glukuronidasyon yolağını ve aktif statin asitlerini arttırarak kas hastalıklarını artırdığı düşünülmektedir (88). Ayrıca gemfibrozil Cyp2c8 aktivitesini inhibe ederek tüm statin konsantrasyonlarının arttırır (89). Bu enzimin cerivastatinin metabolizmasına katılması nedeniyle gemfibrozilin indüklediği cerivastatinin konsantrasyonu simvastatin konsantrasyonundan daha fazla olduğu saptanmıştır.

Fenofibrat ve diğer fibratlar, glukuronidasyon metabolizmasında ve Cyp3A4 enziminin inhibisyonunda oldukça zayıf bir etkiye sahiptir. Bu nedenle statin ve diğer fibratlar arasında ki etkileşiminin farmakodinamik olduğu düşünülmektedir. Bezafibrat, klofibrat ve siprofibrat, piruvatı asetil ko enzim A'ya geri dönüşümsüz olarak dönüştüren 'piruvat dehidrogenaz' enzim kompleksini aktive ederler. Bu aktivasyon glikozun oksidasyonunu sınırlandırarak yağ asidi oksidasyonunu artırır. Fibrata bağlı trigliserit düzeyinin düşmesi, yüksek düzeylerde yağ asitleri ve aminoasitlerden oluşmuş proteinlerin enerji kaynağı olarak kullanımı ve artmış protein degradasyonu gelişen miyopati ve rabdomiyolizden sorumludur (90).

Kas güçsüzlüğü ağrı ve benzeri şikayetler ile başvuran ve statin tedavisi aldığı belirlenen hastalar, öncelikli olarak bu şikayetlere neden olabilecek diğer faktörlerin belirlenebilmesi için ayrıntılı bir anamnez alınmalı ve özgeçmişleri sorgulanmalı ve mutlaka kas güçsüzlüğü ve zayıflığına neden olabilecek diğer sorunlar ekarte edilmelidir (Tablo12). Öncelikli olarak yapılması gerekli kan testleri içerisinde hemogram (anemi ve diğer kan tablosunu etkileyebilecek hastalıklar için), kreatin kinaz (miyopati için) ve tiroid fonksiyon testleri (hipotiroidi, hiperlipidemi ve kreatin kinaz yüksekliğinin önemli bir nedeni olmakla birlikte statine bağlı miyopati gelişiminde predispozan faktörler arasındadır) mutlaka ölçülmedir. Ayrıca böbrek fonksiyon testleri ve idrar myoglobin düzeyleri de, rabdomiyoliz riskini belirlemek

açısından, bu hastalar da değerlendirilmelidir (91). Yüksek miyogloblin seviyeleri miyositlerdeki hasarı gösteren diğer bir belirteçtir ve sıklıkla yüksek kreatin kinaz seviyeleri ile birlikte. Hasarlı hücrelerden açığa çıkan myoglobin renal tübüllerde birikerek renal hasara sebep olabilir.

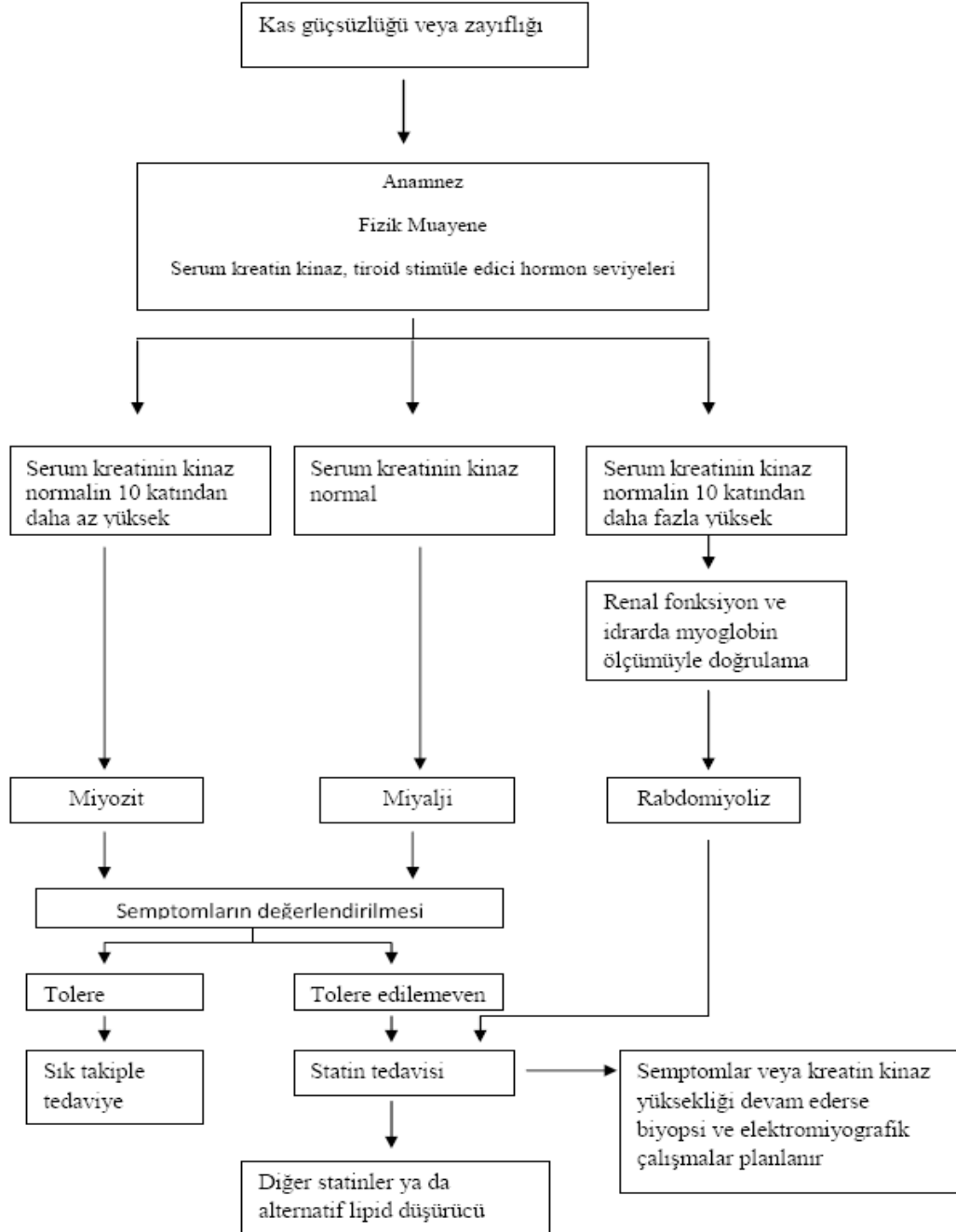
Tablo 12. Statine Bağlı Miyopati ve Kreatin Kinaz Yüksekliğinde Ayırıcı Tanı

Kas Semptomları	Kreatin Kinaz Yüksekliği
Aşırı egzersiz Viral hastalıklar Vitamin D eksikliği Hipo-hipertiroidizm Hipoparatiroidizm Fibromiyalji Polimyalji romatika Polimiyozit Sistemik lupus eritematozus Tendon ya da eklem bozuklukları Travma Nöbet Periferik arter hastalıkları İlaç kullanımı Glukokortikoid Antipsikotikler Antiretroviraller Uyarıcı ilaçlar (kokain, amfetamin)	Fiziksel aktivite Hipotiroidi Metabolik ya da inflamatuvar miyopatiler Alkolizm Nöropati veya radikülopati İdiyopatik Nöbet Travma İlaç kullanımı Uyarıcı ilaçlar Antipsikotikler

İskelet kasındaki primer fosfodiester olan ‘gliserofosfokolin’ lipid tabakanın yıkımı sonucu olarak hücre membranının dönüşümünde anahtar rol oynar. Musküler distrofileri içeren diğer kas bozukluklarında da fosfodiester yüksekliği rapor edilmiştir. Statin kullanımına bağlı miyopatilerde kolesterol sentezindeki azalma ya da myosit membran dönüşüm hızının artmasına bağlı olarak, bu metabolitlerin yükselebileceği düşünülmüştür ve kas semptomları olmadan statine bağlı artmış fosfodiester yüksekliği saptandı (92). Fosfodiester testleri statin kullanımına bağlı olarak yan etki görülebilecek hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

Statin tedavilerine bağlı gelişen miyopati tanısı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucunda ön plana çıkmış ise statin tedavisi kesilmeli, semptomların sürekliliği ve kan kreatin kinaz seviyeleri takip edilmelidir. Semptomlar geriledikten sonra statin tedavisi eğer mutlak endikasyon ise tekrar, düşük dozlarla başlanmalı ve ilacın tolere edilip edilemediği gözlenmelidir. Yapılan testlerde serum kreatin kinaz değeri normalin on katından daha az yükseklikte olduğu hastalarda semptomlar gözlenerek ve serum kreatin kinaz seviyeleri takip edilerek

statin tedavisine devam edilebilir. Ancak hastada mevcut semptomların devam etmesi ya da artması veya kreatin kinaz seviyelerinin normalin on katından daha fazla olması durumunda ilaç mutlaka kesilmelidir, gereğinde diğer statin türleri ya da alternatif kolesterol düşürücü tedaviler gözden geçirilmelidir. Statin tedavisinin kesilmesine rağmen semptomlar ve kreatin kinaz yüksekliği devam ediyorsa kas biyopsisi veya elektromiyografik incelemeler yapılmalıdır (Şekil 11) (93).



Şekil 11. Statin Kullanımına Bağlı Miyopatide Tanı ve Tedavi

Bazı hastalarda ise klinik semptom ve kreatin fosfokinaz enzim yüksekliği olmadan yapılan kas biyopsilerinde patolojik değişiklikler görülebilir ve biyopsi bulguları elektromiyografik çalışmalarla uyumluluk göstermeyebilir (94). Bu bilgiler doğrultusunda statin kullanımına bağlı miyopatinin patofizyolojisinin daha net olarak anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

Fenton ve Haber–Weiss reaksiyonları aracılığıyla oluşan reaktif oksijen türevleri, rabdomiyolizde görölen nefrotoksitenin oluşumunda hızlandırıcı rol oynamaktadır. N-asetil sisteinin destek tedavisi olarak verilmesi (600mg x 2) böbrek üzerinde koruyucu etkileri saptanmıştır (95). Rabdomiyolizin başlangıcında ve tedavisinde antioksidanların akut ya da devamlı olarak alınmasıyla böbreğin göreceği zararı ne kadar azaltılabileceği konusunda net bir sonuca ulaşılammıştır ve bu konu daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. Rabdomiyolizin en önemli komplikasyonları akut tübüler nekroz, hipokalsemi, hiperkalemi, metabolik asidoz, hiperürisemi, kardiyomiyopati, dissemine intravasköler koagölasyon ve solunum yetersizliğidir.

3. GEREÇ VE YÖTEM

Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Poliklinikleri'ne çeşitli şikayetlerle başvuran ve yapılan tetkikler sonucunda hiperkolesterolemi tanısı konan, 30 ile 65 yaş arası toplam 70 hasta alındı. Hastaların 34'ü kadın, 36'ü erkekti.

Güncel hiperkolesterolemi tedavisinde en çok kabul gören kılavuz National Cholesterol Education Program (NCEP) tarafından hazırlanan yüksek kan kolesterolü tedavi kılavuzudur (Adult Treatment Panel, ATP III). Bu kılavuzda Framingham koroner arter hastalığı risk değerlendirmesine göre düşük risk grubunda olan hastaların serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolünün 160 mg/dl'nin altında olması hedeflenmektedir. Serum LDL kolesterolü 160 mg/dl ile 189 mg/dl arasında olan hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilmekte ve ilaç tedavisi opsiyonel bırakılmaktadır. İlaç tedavisi başlanması gereken serum LDL kolesterol sınır değeri ise 190 mg/dl olarak belirlenmiştir. On yıl içinde koroner arter hastalığı gelişme riski % 10'un altında saptanan orta derece de düşük risk grubu hastalarda LDL kolesterol seviyesi 160 mg/dl ve üzerinde ise lipid düşürücü ilaç tedavisi başlanmaktadır. Koroner arter hastalığı risk değerlendirmesine göre orta derecede yüksek risk ve yüksek risk grubunda olan hastalara son güncellemelere göre ilaç tedavi başlanması gereken LDL kolesterol seviyesi 100 mg/dl ve üzeri olarak belirlenmiştir.

NCEP ATP III tedavi kılavuzu kriterlerine göre düşük risk grubu hiperkolesterolemi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba alınan 35 hastaya 20 mg/gün atorvastatin, ikinci gruba alınan 35 hastaya ise 20 mg/gün rosuvastatin tedavisi başlandı. Tedaviye üç ay süreyle devam edildi. Atorvastatin tedavisi alan hastaların serum LDL kolesterol değerleri 160 mg/dl ile 195 mg/dl (ortalama 170.3 mg/dl) arasında, rosuvastatin tedavisi alan hastaların serum LDL kolesterol değerleri ise 164 mg/dl ile 190 mg/dl (ortalama 173.6 mg/dl) arasında idi.

Çalışmaya aldığımız hastaların; cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı, eğitim düzeyi, mesleği, medeni durumu, çocuk sayısı gibi demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, sistemik ve lokomotor sistem muayeneleri yapıldı. Her iki gruptaki tüm hastaların rutin laboratuvar sonuçları değerlendirildi. Statin tedavisi öncesi ve üç aylık tedavi sonrasında kas hasarının göstergesi olan

serum kreatin kinaz değerine ve olası karaciğer toksitesini belirlemek için karaciğer fonksiyon testlerine bakıldı. Tedavi öncesi tüm hastaların kan değerleri normal sınırlarda idi.

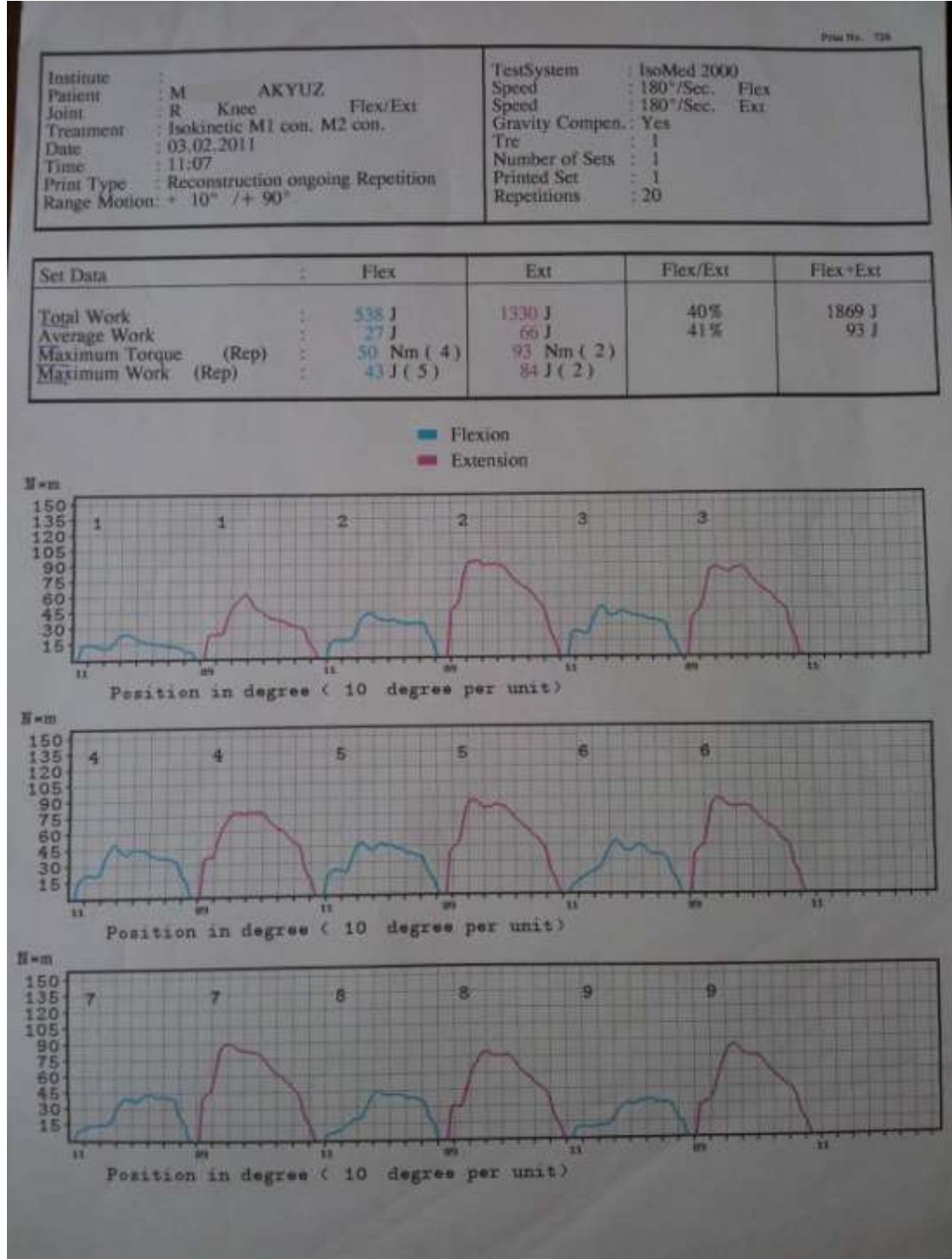
Statin tedavisi dışında ilaç kullananlar, daha önce lipid düşürücü ilaç (statinler, fibratlar, gemfibrozil) alanlar ve kortikosteroid gibi miyopatiye neden olabilecek ilaçları kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperparatiroidi gibi endokrin, sistemik ve metabolik hastalıkları olanlar, polimiyozit, dermatomiyozit gibi inflamatuvar ve diğer kas hastalığı olanlar, nöromüsküler ve nörolojik hastalıkları olanlar, romatoid artrit, osteoartrit gibi romatolojik hastalıkları olanlar ve malignensi hastaları çalışmaya alınmadı. Her iki alt ekstremiteye yönelik travma, kalça ve diz cerrahi öyküsü olanlar, alt ekstremitede kırık, yumuşak doku yaralanması, şiddetli ağrı, eklem hareket kısıtlılığı, effüzyon, eklem instabilitesi gibi izokinetik test için kontrendikasyon oluşturan durumlar da çalışma dışı bırakıldı. Her iki alt ekstremitede kas gücü muayenesi manuel kas testiyle (kaslarda hareketin olmadığını gösteren sıfırdan başlayarak, normal olarak değerlendirilen 5 değerine kadar sayısal değerler verilen derecelendirme sistemidir) değerlendirildi. Kas gücü 5 olan hastalar çalışmaya dahil edildi, diğer değerler çalışmaya alınmadı.

Statin tedavisinin kas üzerine olası yan etkilerini araştırmak için tedavi öncesinde ve tedaviden üç ay sonra hastaların, güçsüzlük, yorgunluk, kas spazmı, kas ağrısı varlığı, yeri ve vizüel analog skala (VAS) kullanılarak ağrı şiddeti sorgulandı. VAS kullanımı basit, etkili, geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş bir ağrı şiddet ölçüm skalasıdır. Hastalara bu skalayı nasıl kullanacakları tarif edildi. Olgulardan, tedavi öncesi ve sonrasında sıfır'dan (ağrı yok) 10'a kadar (dayanılmaz ağrı) rakamların gösterildiği 10 santimetrelik skalada ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi.

Hastaların izokinetik diz testi İsomed 2000 bilgisayar kontrollü izokinetik dinamometre cihazı ile değerlendirildi (Şekil 12). Hastaların dominant dizlerine (hastaların hepsinin dominant dizi sağ taraftı), 60 derece/saniye ve 180 derece/saniye hızlarında, diz fleksiyon ve ekstansiyon sırasında gerçekleştirilen toplam iş, ortalama iş, maksimum iş ve maksimum tork ölçümleri yapıldı (Şekil 13). İzokinetik diz testi hastalar oturur pozisyondayken uygulandı, hasta ve dinamometrenin pozisyonu ayarlandı.



Şekil 12. İsoMed 2000 Bilgisayar Kontrollü İzokinetik Dinamometre Cihazı



Şekil 13. İzokinetik Test Sonrası Elde Edilen Sonuçlar

Oturma pozisyonu için belin yaklaşık 85 derecede olduğu dik oturuş pozisyonu seçildi. Stabilizasyonun sağlanması için gövde ve bacadan kemerler

takıldı. Ayrıca tüm hastaların test sırasında yandan kavrama yapması sağlandı. Cihazdan femur lateral epikondiline doğru rotasyon aksisi hizalandı. Direnç pedinin alt ucu medial malleolun üst ucuna değecek şekilde yerleştirildi. Pedi pozisyonlarken deneğin ayağını rahatça dorsofleksiyona getiriyor olabilmesine ve pedin kemerinin aşırı sıkı olmamasına dikkat edildi. Sonrasında cihazın yönlendirmesiyle hastanın dizi tam düz şekle getirilerek anatomik sıfır noktası ayarlandı. Bu pozisyonda iken hastaların dizi yapabildikleri en fazla ekstansiyon ve fleksiyon açılarına getirilerek eklem hareket açıklıkları belirlendi. Oturur pozisyondayken diz testi sırasında, yerçekimi fleksör kas grubu için yardımcı olurken, ekstansör kas grubu için ters yönde etki etmektedir. Bu sebeple hastaların dizi anatomik sıfır noktasına getirilerek rahatça cihaza taşımaları istendi. Bu sırada hastaların bacaklarının ve kaldıraç kolunun ağırlığı hesaplanarak yerçekimi düzeltilmesi yapıldı.

Test protokolü ayarlanırken hareket tipi konsantrik/konsantrik olarak seçildi. Test 60 derece/saniye ve 180 derece/saniye hızlarda gerçekleştirildi. 60 derece/saniye hızda beş tekrar, 180 derece/saniye hızda yirmi tekrar uygulandı. Her iki hızda yapılan testlerden önce hastalara deneme amacıyla dört tekrarlı test yaptırıldı. Setler arasında hastaların 15-20 saniye istirahat etmesine izin verildi. Test sırasında tüm hastaların ortaya çıkardıkları güç eğrisini ekranda görmeleri sağlanarak görsel geri bildirim etkisi standardize edildi.

Hiperkolesterolemi tanısı konup, statin tedavisine başlanması ve üç aylık tedavi süresi içinde, tanının, tedavinin ve olası yan etkilerin hastalar üzerinde yapacağı stres ve kaygıyı, duygu durumları ve yaşam kalitelerinde meydana gelebilecek değişiklikleri saptamak amacıyla hastalar statin tedavisi öncesi ve tedavi sonrasında Beck Depresyon Envanteri, Beck Anksiyete Envanteri ve Nottingham Sağlık Profili ölçekleriyle değerlendirildi.

Türkçe versiyonu kullanılan Beck Depresyon Envanteri, depresif hastaların sıklıkla gösterdiği semptomların, depresyona özgü tutum ve davranışların klinik alandan gözlenerek bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Toplam 21 kendini değerlendirme cümlesi içerir ve dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında puan alır. Depresyon tanısının konulmasında verilen puan dağılımına göre 11-17 puan hafif düzeyde depresyonu, 18-29 puan orta düzeyde depresyonu, 30-63 puan ise ciddi düzeyde depresyonu göstermektedir.

Hastaların anksiyete belirtilerinin sıklığı Beck Anksiyete Envanteri'nin Türkçe versiyonu kullanılarak belirlendi. Beck Anksiyete Envanteri, 21 maddeden oluşan, 0-3 arası puanlanan, en yüksek skoru 36 olan, Likert tipi değerlendirme ölçeğidir. Toplam puanın yüksekliği kişinin yaşadığı anksiyetenin yüksekliğini gösterir. Ölçekte 0-21 puan arası düşük anksiyete, 22-35 puan arası orta derece anksiyete, 36 puan ve üstü ise yüksek derece de anksiyete olduğunu göstermektedir.

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla, Nottingham Sağlık Profili'nin Türkçe versiyonu kullanıldı. Nottingham Sağlık Profili, hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendirir. Enerji düzeyi (3 madde), ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), uyku (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde) ve sosyal izolasyon (5 madde) olmak üzere altı bölüm, toplam 38 sorudan oluşur. Sorular evet/hayır şeklinde yanıtlanır. Ankette o andaki yakınmalar sorgulanır. Belirli alanlara verilen pozitif yanıtlar şiddeti değerlendirmede kullanılır veya alt kategorinin toplamı bir profil olarak verilebilir.

İstatistiksel analizler SPSS bilgisayar programı (ver. 18.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sayısal verilerin gruplar içerisindeki normal dağılımı histogram eğrileri kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal veriler karşılaştırılırken Paired Samples T test; bağımsız iki grupta ise Independent Samples T test kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) veya çeyreklik (kuartil) dilimler olarak ifade edildi ve tedavi öncesi ve sonrası sayısal veriler karşılaştırılırken Wilcoxon sign testi; bağımsız iki grupta ise Mann Whitney U testi uygulandı. Bağımsız iki grupta isimsel veriler karşılaştırılırken ki-kare testi bağımlı grupta ise Mc Nemar testi kullanıldı. İsimsel veriler sıklık ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. İstatistiksel olarak, 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Araştırma öncesinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'na başvurularak etik onay alındı. Çalışmaya katılan bireyler çalışmanın amacı, yöntemi, beklenen yararları, olası tehlikeleri konusunda bilgilendirildi.

4. BULGULAR

Hiperkolesterolemi tanısı konan 30 ile 65 yaş arası 70 hasta randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba alınan 35 hastaya 20 mg/gün atorvastatin, ikinci gruba alınan 35 hastaya ise 20 mg/gün rosuvastatin tedavisi başlandı ve tedaviye üç ay süreyle devam edildi. Üç ay sonunda ki değerlendirmede, üç hastanın ilacını düzenli kullanmaması, dört hastaya ise tedavi sonrası ulaşılabilmesi nedeniyle tedaviye alınan yedi hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tedavi öncesi her iki grubun cinsiyet, yaş, boy, ağırlık ve vücut kitle indeksleri değerlendirildi. Çalışmayı tamamlayan atorvastatin grubunda ki 32 hastanın 17'si erkek (%53.1), 15'i kadın (%46.9) olup yaş ortalaması 52 ± 10 idi. Rosuvastatin grubunun ise 16'sı erkek (%51.6), 15'i kadın (%48.4) olan 31 hastanın yaş ortalaması 52 ± 10 olarak bulundu. İki grubun cinsiyet ve yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 13). Atorvastatin tedavisi alan hastaların boy ortalaması 164 ± 6 cm, rosuvastatin tedavisi alan hastaların ise 165 ± 8 cm idi. Atorvastatin grubunun vücut ağırlık ortalaması 80.8 ± 18.1 kg, rosuvastatin grubunun ise 83.8 ± 11.9 kg olarak saptandı. Atorvastatin tedavisi alan hastaların vücut kitle indeks ortalaması 30.9 ± 4.1 kg/m², rosuvastatin tedavisi alanların ise 29.9 ± 6.3 kg/m² olarak hesaplandı. İki grubun boy, ağırlık, vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ayrıca her iki grubun diğer demografik özellikleri olan medeni durumu, çocuk sayısı, eğitim durumu ve meslekleri Tablo 13'de gösterilmiştir.

Atorvastatin tedavisi alan 32 hastanın, rosuvastatin tedavisi alan 31 hastanın tedavi öncesi ve üç aylık tedavi sonrası kramp, güçsüzlük hissi ve yorgunluk şikayeti olup olmadığı araştırıldı. Kramp varsa; hangi kas bölgesinde ve ne sıklıkta görüldüğü belirlendi.

Tedavi öncesi atorvastatin grubunda bir hastanın her iki alt ekstremitesinde, bir hastanın ise sol alt ekstremitesinde (%6.2), özellikle baldır kaslarında, haftada bir iki kez tekrarlayan kramp şikayeti vardı. Üç aylık tedavi sonrasında sol baldır bölgesinde kramp olan hastanın şikayeti tamamen gerilerken diğer hastanın kramp şikayeti devam etti ve sıklığında değişiklik olmadı (Tablo 14).

Tablo 13. Hastaların Demografik Özellikleri

	Atorvastatin Grubu (N:32)	Rosuvastatin Grubu (N:31)	P
Cinsiyet (n, % erkek)	17 (% 53.1)	16 (% 51.6)	0,904
Yaş (yıl)	52 ± 10	52 ± 10	0,961
Boy (cm)	164 ± 6	165 ± 8	0,791
Ağırlık (kg)	80.8 ± 18.1	83.8 ± 11.9	0,442
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	29.9 ± 6.3	30.9 ± 4.1	0,462
Eğitim Durumu (n, %)			
Okuma yazma bilmiyor	3 (% 9.4)	2 (% 6.2)	
İlk öğretim mezunu	21 (% 65.6)	20 (% 64.5)	
Lise mezunu	6 (% 18.8)	4 (% 1.9)	
Üniversite mezunu	1 (% 3.1)	2 (% 6.5)	
Diğer	1 (% 3.1)	3 (% 9.7)	
Meslek (n, %)			
Ev kadını ve işsiz	15 (% 46.9)	15 (% 48.4)	
İşçi	2 (% 6.3)	7 (% 22.6)	
Memur	3 (% 9.4)	1 (% 3.2)	
Emekli	9 (% 28.1)	4 (% 12.9)	
Diğer	3 (% 9.4)	4 (% 12.9)	
Medeni Durum (n, %)			
Evli	30 (% 93.8)	29 (% 93.5)	
Bekar	0	1 (% 3.2)	
Dul	2 (% 6.3)	1 (%3.2)	
Çocuk Sayısı	3 (0-10)	3 (0-8)	

Sayısal veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Atorvastatin grubunda tedavi sonrasında; tedavi öncesi kramp şikayeti olmayan bir hastada (%3.1) her iki alt ekstremitte uyluk bölgesinde, günde bir kez tekrarlayan kramp şikayeti ortaya çıktı. Bu hastanın kramp dışında güçsüzlük hissi, yorgunluk ve kas ağrısı şikayeti yoktu. Tedavi sonrası kramp gelişen bu hastanın serum kreatin kinazı tedavi öncesine göre iki kat arttı ancak bu değer normal sınırlar içinde idi ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında %25, ortalama iş miktarında %10, maksimum iş ve pik tork değerinde %5, 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve pik tork miktarında %15, 180°/s açısal hızda ekstansiyon pik tork değerinde %5 azalma saptandı (Tablo 14).

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası kas kramp sıklığında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.99) (Tablo 14).

Tedavi öncesi rosuvastatin grubunda bir hastada (%3.2) sol alt ekstremitte baldır bölgesinde, haftada birkaç kez tekrarlayan kramp şikayeti vardı. Üç aylık tedavi sonrasında bu hastanın kramp sıklığında ve yerinde değişiklik olmadı.

Tedavi sonrasında rosuvastatin grubunda tedavi öncesi kramp olmayan bir hastada (%3.2) her iki alt ekstremitte baldır bölgesinde, haftada bir kaç kez tekrarlayan kramp şikayeti ortaya çıktı. Bu hastanın tedavi sonrası güçsüzlük hissi, yorgunluk, kas ağrısı şikayetleri yoktu, serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Hastanın 60°/s ve 180°/s açısız hızda diz fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü ölçümünde belirgin değişiklik görülmedi (Tablo 14).

Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası tedavi öncesine göre kas kramp sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.705) (Tablo 14).

Tablo 14. Kramp sıklığı, Güçsüzlük Hissi ve Yorgunluk Değerleri

	Tedavi Öncesi [ortanca (25-75 persentil)]	Tedavi Sonrası [ortanca (25-75 persentil)]	P
Kramp sıklığı			
Atorvastatin	0 (0-1.75)	0 (0- 2)	0.99
Rosuvastatin	0 (0- 2)	0 (0- 2)	0.705
Güçsüzlük hissi			
Atorvastatin	0 (0-0)	0 (0-0)	0.875
Rosuvastatin	0 (0-0)	0 (0-0)	0.789
Yorgunluk			
Atorvastatin	0 (0-0)	0 (0-0)	0.825
Rosuvastatin	0 (0-0)	0 (0-0)	0.855

Atorvastatin grubunda tedavi öncesi güçsüzlük hissi ve yorgunluk şikayeti olan hasta yoktu. Tedavi sonrası bir hastada güçsüzlük hissi, yorgunluk şikayeti ile birlikte tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti oldu (%3.1). Bu hastanın istirahat ve hareket VAS skoru sıfırdan ikiye yükseldi, serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi, diz fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü ölçümlerinde de belirgin değişiklik olmadı. Tedavi sonrası başka bir hasta da ise sadece yorgunluk (%3.1) saptandı. Serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testleri normal

sınırlarda olan bu hastanın, diz fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü ölçümlerinde değişiklik olmadı (Tablo 14).

Tedavi sonunda atorvastatin grubunda tedavi öncesine göre güçsüzlük hissi ve yorgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Rosuvastatin grubunda tedavi öncesi güçsüzlük hissi ve yorgunluk şikayeti olan hasta yoktu. Tedavi sonrası bir hastada (%3.2) güçsüzlük, yorgunluk ve tüm vücutta, özellikle de her iki uylukta daha belirgin olmak üzere yaygın ağrı şikayeti ortaya çıktı. Bu hastanın tedavi sonrası istirahat VAS skoru sıfırdan dörde, hareket VAS skoru sıfırdan beşe yükseldi, serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik yoktu. Hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %25, maksimum iş ve pik tork değerinde %10, $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve pik tork miktarında %25, $180^\circ/\text{s}$ açısal hızda ekstansiyon da yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %10, pik tork değerinde %5 azalma saptandı. Bu grupta tedavi sonrası başka bir hasta da ise (%3.2) sadece güçsüzlük hissi oldu, serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olup ağrı şikayeti yoktu. Bu hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %50, maksimum iş ve pik tork değerinde % 30, $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve ortalama iş miktarında %25, pik tork miktarında %10, $180^\circ/\text{s}$ açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve pik tork miktarında %10 azalma görüldü (Tablo 14).

Tedavi sonunda rosuvastatin grubunda güçsüzlük hissi ve yorgunluk açısından tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası kas ağrısı olup olmadığı, kas ağrısı varsa ağrının lokalizasyonu, VAS ile istirahat ve hareket durumundaki ağrı şiddeti değerlendirildi. Tedavi öncesi her iki grubun kas ağrısı, istirahat ve hareket VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (kas ağrısı $p:0.649$, VAS istirahat $p:0.189$, VAS hareket $p:0.819$) (Tablo 15).

Atorvastatin grubunda tedavi öncesi yirmi sekiz hastanın ağrı şikayeti yoktu. Tüm vücutta yaygın ağrısı olan bir hastanın istirahat ve hareket VAS skoru iki, boyun ağrısı olan bir hastanın istirahat ve hareket VAS skoru dört, her iki kolda

ağrısı olan bir hastanın istirahat ve hareket VAS skoru iki, sırt ağrısı olan bir hastanın ise istirahat ve hareket VAS skoru üç olmak üzere toplam dört hastanın ağrı şikayeti vardı (%12.5). Tedavi sonrası; tedavi öncesi tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti olan hastanın istirahat VAS skoru ikiden üçe, hareket VAS skoru ikiden dörde, her iki kolda ağrı şikayeti olan hastanın ise istirahat VAS skorunda değişiklik olmazken, hareket VAS skoru ikiden dörde yükseldi. Bu iki hastanın tedavi sonrası serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testlerinde, diz fleksiyon ve ekstansiyon izokinetik kas gücü ölçümlerinde belirgin değişiklik yoktu. Atorvastatin grubunda tedavi öncesi boyun ağrısı ve sırt ağrısı olan hastaların tedavi sonrası ağrı şikayeti ortadan kalktı.

Tablo 15. Kas Ağrısı, İstirahat VAS ve Hareket VAS Değerleri

	Tedavi Öncesi [ortanca (25-75 persentil)]	Tedavi Sonrası [ortanca (25-75 persentil)]	P
Kas ağrısı			
Atorvastatin	1.5 (0-3)	1.5 (0-3)	0.99
Rosuvastatin	1.5 (0-3)	1.5 (0-3)	0.317
VAS istirahat			
Atorvastatin	0 (0-2)	0 (0-2.75)	0.141
Rosuvastatin	1 (0-3)	2 (0-3)	0.190
VAS hareket			
Atorvastatin	3 (0-4)	2 (0-4)	0.172
Rosuvastatin	3 (0-4)	2 (0-4)	0.375

*: $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. $N_{\text{ator}}=32$; $N_{\text{rosu}}=31$

Atorvastatin grubunda tedavi öncesi ağrı şikayeti olmayan yirmi sekiz hastanın yirmi altısında tedavi sonrası yine ağrı şikayeti görülmedi. Tedavi öncesi ağrı şikayeti olmayan bir hastada tüm vücutta yaygın ağrı oluştu, bu hastanın istirahat VAS skoru üç, hareket VAS skoru dört idi. Diğer bir hastada ise her iki uylukta ağrı şikayeti ortaya çıktı, bu hastanın ise istirahat ve hareket VAS skoru üç olarak belirlendi (%7.1). Bu iki hastanın serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik yoktu. Yaygın ağrı şikayeti ortaya çıkan hastanın diz fleksiyon ve ekstansiyon izokinetik kas gücü ölçümlerinde belirgin değişiklik görülmezken, uyluk bölgesinde ağrı şikayeti ortaya çıkan hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %25, maksimum iş ve pik tork değerinde %10, 60°/s açısal hızda

ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve pik tork miktarında %10, 180°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve pik tork miktarında %10 azalma saptandı.

Sonuç olarak atorvastatin grubunda tedavi öncesi ve sonrası ağrı şikayetleri (p:0.99), istirahat VAS ve hareket VAS skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (VAS istirahat p:0.141, VAS hareket p:0.172) (Tablo 15).

Rosuvastatin grubunda tedavi öncesi yirmi sekiz hastanın ağrı şikayeti yoktu. Her iki el ve el bileğinde ağrısı olan bir hastanın istirahat ve hareket VAS skoru üç, sağ omuzda ağrısı olan bir hastanın istirahat ve hareket VAS skoru iki, sırt ağrısı olan bir hastanın ise istirahat VAS skoru üç, hareket VAS skoru dört olmak üzere toplam üç hastanın ağrı şikayeti vardı (%9.6). Tedavi sonrası her iki el ve el bileğinde ağrısı olan hastanın hem istirahat hem de hareket VAS skoru üçten beşe yükseldi. Sağ omuzda ağrısı olan hastanın tedavi sonrası istirahat VAS skoru ikiden üçe, hareket VAS skoru ise ikiden dörde yükseldi. Her iki hastanın serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testlerinde, diz fleksiyon ve ekstansiyon izokinetik kas gücü ölçümlerinde belirgin değişiklik saptanmadı. Sırt ağrısı olan bir hastanın tedavi sonrası ağrısı geriledi.

Rosuvastatin grubunda tedavi öncesi ağrı şikayeti olmayan yirmi sekiz hastanın yirmi beşinde tedavi sonrası yine ağrı şikayeti olmadı. Tedavi öncesi ağrı şikayeti olmayan bir hastada belde, bir hastada sol dizde, bir hastada ise her iki uyluk bölgesinde daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti görüldü (%10.7). Bel ağrısı olan hastanın istirahat VAS skoru iki, hareket VAS skoru beş, diz ağrısı olan hastanın istirahat VAS skoru üç ve hareket VAS skoru dört olarak belirlendi. Bu iki hastanın serum kreatin kinaz, karaciğer fonksiyon testlerinde, diz fleksiyon ve ekstansiyon izokinetik kas gücü ölçümlerinde belirgin değişiklik görülmedi. Özellikle her iki uylukta daha belirgin olmak üzere yaygın ağrısı olan hastanın aynı zamanda güçsüzlük hissi ve yorgunluk şikayeti de vardı. Bu hastanın tedavi sonrası istirahat VAS skoru dört, hareket VAS skoru beş olarak belirlendi, serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik yoktu, ancak diz izokinetik kas gücü ölçümünde 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %25, maksimum iş ve pik tork değerinde %10, 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve pik tork

miktarında %25, 180°/s açısal hızda ekstansiyon da yapılan toplam iş ve ortalama iş miktarında %10, pik tork değerinde %5 azalma saptandı.

Sonuç olarak rosuvastatin grubunda tedavi öncesi ve sonrası ağrı şikayetleri (p:0.317), istirahat VAS ve hareket VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (VAS istirahat p:0.19 VAS hareket p:0.375) (Tablo 15).

Her iki grupta ki hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Her iki grupta tüm hastaların tedavi öncesi serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

Tedavi sonrası atorvastatin grubunda yirmi hastanın (%62.5) serum kreatin kinaz seviyesinde artış oldu. Serum kreatin kinaz seviyesi yükselen bu hastalarda serum kreatin kinaz yüksekliğine yol açacak herhangi bir yoğun fiziksel aktivite, travma ve diğer öyküler yoktu. Bu yirmi hastanın on üçünde (%40.6) serum kreatin kinaz değeri normal sınırlar içinde hafif seviyede yükseldi. Beş hastada (%15.6) yine normal sınırlar içinde iki-üç kat arttı. İki hastada (%6.25) ise normal üst sınır değerinin iki katı üzerinde bulundu ancak tedavi öncesi ve tedavi sonrası güçsüzlük hissi, yorgunluk ve kas ağrısı şikayeti yoktu. Bu iki hastadan birinde tedavi sonrası diz izokinetik kas gücü ölçümünde 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve maksimum iş miktarında %25, pik tork değerinde %10, 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş ve pik tork miktarında %10, 180°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve pik tork miktarında %10, azalma saptandı. normalin iki katına çıkan diğer hastada ise diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde değişiklik yoktu. Atorvastatin grubunda tedavi öncesi ve sonrası kreatin kinaz değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ancak bir hasta hariç klinik bulgu yoktu (p:0,005) (Tablo 16).

Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası sekiz hastanın (%25.8) serum kreatin kinaz seviyesinde artış vardı. Serum kreatin kinaz seviyesi yükselen bu hastalarda atorvastatin grubunda olduğu gibi serum kreatin kinaz yüksekliğine yol açacak öyküler yoktu. Kreatin kinazı yükselen sekiz hastadan dört hastanın (%12.75) artışı normal sınırlar içinde hafif seviyede idi, üç hastada (%9.67) normal sınırlar içinde iki-üç kat artış vardı. Rosuvastatin grubunda sadece bir hastada serum kreatin kinaz değeri normalin üst sınır değerinin hafif üzerinde saptandı. Bu hastanın tedavi öncesi ve sonrasında güçsüzlük hissi, yorgunluk, kas ağrısı şikayeti, diz izokinetik kas gücü

ölçümlerinde belirgin değişiklik yoktu. Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası serum kreatin kinaz değerleri ortalamasında %14.5 oranında artış saptanmakla birlikte bu artış istatistiksel anlamlılıkta değildi ve klinik bulgu da yoktu (p:0.264) (Tablo 16).

Tablo 16. Serum Kreatin Kinaz ve Karaciğer Fonksiyon Testleri

	Tedavi Öncesi [ortanca (25-75 persentil)]	Tedavi Sonrası [ortanca (25-75 persentil)]	P
Serum Kreatin Kinaz			
Atorvastatin	71.5 (49.3-116.0)	100.5 (60.3-160.0)	0.005*
Rosuvastatin	75.0 (45.0-121.0)	109.0 (46.0-148.0)	0.264
Aspartat Aminotransferaz			
Atorvastatin	17.5 (14.0-22.8)	22.0 (17.0-27.8)	0.004*
Rosuvastatin	18.0 (12.0-22.0)	22.0 (20.0-27.0)	0.001*
Alanin Aminotransferaz			
Atorvastatin	19.5 (17.0-25.0)	18.0 (14.0-24.8)	0.112
Rosuvastatin	22.0 (19.0-28.0)	22.0 (16.0-25.0)	0.121

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde normal sınır değerinin üzerinde saptanan hasta yoktu ancak on iki hastanın (%37.5) alanin aminotransferaz (ALT), on altı hastanın ise (%50) aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde hafif seviyede artış saptandı ancak bu hastalarda kramp, güçsüzlük hissi, yorgunluk ve ağrı şikayeti yoktu. Atorvastatin grubunda tedavi sonrası alanin aminotransferaz testinde (ALT p:0.112) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi ancak aspartat aminotransferaz testinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış belirlendi (AST p:0.004) (Tablo 16).

Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası karaciğer fonksiyon testlerinde normal sınır değerinin üzerinde saptanan hasta olmadı, ancak yedi hastanın (%22.5) alanin aminotransferaz, yirmi hastanın (%62.5) aspartat aminotransferaz düzeyinde hafif seviyede artış görüldü yine bu hastalarda kramp, güçsüzlük, yorgunluk ve ağrı şikayeti yoktu. Rosuvastatin grubunda atorvastatin grubunda olduğu gibi tedavi sonrası alanin aminotransferaz testinde (ALT p:0.121) tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi. Ancak aspartat aminotransferaz testinde atorvastatin grubundan daha yüksek anlamlılıkta istatistiksel artış belirlendi

(AST p:0.004). Ancak her iki grupta tüm hastalarda tedavi öncesi ve sonrası karaciğer fonksiyon testleri normal değerler içinde idi (Tablo 16).

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrasında izokinetik test ile elde edilen diz fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü değerleri karşılaştırıldı.

Tedavi öncesine göre atorvastatin grubunda tedavi sonrası sekiz hastanın 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında; sekiz hastada %10-30 arasında artış oldu, dört hastada ise tedavi sonrası belirgin değişiklik görülmedi, üç hastada (%9.375) %1-10 arasında, yedi hastada (%21.8) %10-30 arasında, dokuz hastada (%28.1) %30-50 arasında ve bir hastada (%3.1) ise %71 oranında azalma saptandı. Atorvastatin grubunda 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarı tedavi sonrası istatistiksel anlamlılıkta azaldı (p:0,004) (Tablo 17).

Tablo 17. Atorvastatin Grubunda İzokinetik Test ile Elde Edilen Değerler

Atorvastatin n:32	Tedavi Öncesi [ortanca (25-75 persentil)]	Tedavi Sonrası [ortanca (25-75 persentil)]	P
60°/s fleksiyon pik tork değeri (Nm)	58,5 (39,2-84,7)	57,0 (42,0-77,0)	0.791
60°/s fleksiyonda yapılan toplam iş (J)	238,0 (159,0-328,0)	188,0 (98,5-249,7)	0.004*
60°/s fleksiyonda yapılan ortalama iş (J)	45,5 (22,7-54,7)	42,0 (30,0-69,0)	0.416
60°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	97,0 (69,7-122,7)	96,0 (78,0-122,0)	0.652
60°/s ekstansiyonda yapılan toplam iş (J)	398,0 (312,0-469,0)	307,0 (205,7-367,5)	0.002*
60°/s ekstansiyonda yapılan ortalama iş (J)	72,0 (54,0-98,0)	72,5 (48,0-90,75)	0.381
180°/s fleksiyon pik tork değeri (Nm)	54,0 (34,0-66,0)	46,0 (30,0-64,0)	0.030*
180°/s fleksiyonda Yapılan toplam iş (J)	502,0 (193,7-711,0)	460,0 (259,0-751,0)	0.505
180°/s fleksiyonda Yapılan ortalama iş (J)	26,0 (16,5-38,2)	25,0 (13,0-37,0)	0.186
180°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	80,5 (52,7-92,2)	76,0 (55,0-99,0)	0.984
180°/s ekstansiyonda Yapılan toplam iş (J)	817,0 (541,0-1180,0)	766,5 (455,5-1091,2)	0.299
180°/s ekstansiyonda Yapılan ortalama iş (J)	48,0 (30,0-66,0)	40,0 (27,2-55,0)	0.388

Nm: Newton-metre J:Joule *: p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında; dört hastada %10 artış görüldü, iki hastada belirgin değişiklik saptanmadı, dört hastada (%12.5) %1-10, beş hastada (%15.6) %10-30 arasında, on dört hastada (%43.7) %30-50 arasında ve üç hastada (%9.3) ise %50-60 oranında

azalma bulundu. Atorvastatin grubunda 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında tedavi sonrası öncesine göre anlamlı azalma belirlendi (p:0,002) (Tablo 17).

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası 180°/s açısal hızda fleksiyon pik tork değerinde; on hastada %10-20 arasında artış görüldü, dört hastada belirgin değişiklik saptanmadı, altı hastada (%18.75) %1-10 arasında, dört hastada (%12.5) %10-30 arasında, yedi hastada (%21.8) %30-50 arasında azalma bulundu. Atorvastatin grubunda 180°/s açısal hızda fleksiyon pik tork değeri miktarında tedavi sonrası öncesine göre anlamlı azalma saptandı (p:0.030) (Tablo 17).

Tedavi sonrası atorvastatin grubunda tedavi öncesine göre 60°/s açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork, 60°/s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan ortalama iş ve 180°/s açısal hızda ekstansiyon pik tork, 180°/s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan toplam ve ortalama iş miktarları hafif seviyede azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 17).

Atorvastatin grubunda tedavi sonrası 60°/s ve 180°/s açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü değerlerinde azalma saptanan bir hastada her iki uylukta, günde bir kez kramp şikayeti ve serum kreatin kinaz değerinde normal sınırlar içinde iki kat yükselme, bir hastada ise tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti ortaya çıktı. İzokinetik kas gücü ölçüm değerlerinde azalma saptanan bir hastada serum kreatin kinaz testi normal sınır değerinin iki kat üzerine yükselirken, iki hastada normal sınırlar içinde tedavi öncesine göre iki kat artış, yedi hastada ise hafif düzeyde artış belirlendi.

Tedavi öncesine göre rosuvastatin grubunda tedavi sonrası 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında; altı hastada %10-50 arasında değişen oranda artış görüldü, iki hastada belirgin değişiklik saptanmadı, dört hastada (%12.9) %1-10 arasında, altı hastada (%19.3) %10-30 arasında, on üç hastada (%41.9) %30-50 arasında azalma bulundu. Rosuvastatin grubunda 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı azalma görüldü (p:0,047) (Tablo 18).

Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında; on hastada %10-50 arasında değişen oranlarda artış görüldü, bir hastada ise belirgin değişiklik saptanmadı, üç hastada (%9.67) %1-10 arasında, sekiz hastada (%25.8) %10-30 arasında, dokuz hastada (%29.0) %30-50

arasında azalma bulundu. Rosuvastatin grubunda 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarı tedavi sonrası öncesine göre istatistiksel anlamlılıkta azaldı (p:0,041) (Tablo 18).

Tablo 18. Rosuvastatin Grubunda İzokinetik Test ile Elde Edilen Değerler

Rosuvastatin n:31	Tedavi Öncesi [ortanca (25-75 persentil)]	Tedavi Sonrası [ortanca (25-75 persentil)]	P
60°/s fleksiyon pik tork değeri (Nm)	58,0 (39,0-75,0)	54,0 (37,0-67,0)	0.928
60°/s fleksiyonda yapılan toplam iş (J)	178,0 (145,0-250,0)	159,0 (108,0-231,0)	0.047*
60°/s fleksiyonda yapılan ortalama iş (J)	36,0 (27,0-46,0)	37,0 (22,0-50,0)	0.736
60°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	116,0 (64,0-147,0)	111,0 (76,0-138,0)	0.487
60°/s ekstansiyonda yapılan toplam iş (J)	366,0 (274,0-474,0)	360,0 (233,0-441,0)	0.041*
60°/s ekstansiyonda yapılan ortalama iş (J)	76,0 (45,0-105,0)	73,0 (55,0-99,0)	0.164
180°/s fleksiyon Pik tork değeri (Nm)	39,5 (26,5-54,2)	39,0 (26,0-54,0)	0.592
180°/s fleksiyonda Yapılan toplam iş (J)	287,0 (154,0-425,2)	267,0 (115,0-435,0)	0.727
180°/s fleksiyonda Yapılan ortalama iş (J)	17,0 (6,7-25,7)	15,0 (7,0-25,0)	0.525
180°/s ekstansiyon pik tork değeri (Nm)	65,0 (44,0-85,0)	60,0 (41,0-85,5)	0.724
180°/s ekstansiyonda Yapılan toplam iş (J)	622,0 (412,0-939,0)	609,0 (388,2-930,2)	0.758
180°/s ekstansiyonda Yapılan ortalama iş (J)	31,0 (22,0-46,0)	31,0 (22,0-51,2)	0.445

Nm: Newton-metre J:Joule *: p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Tedavi sonrası rosuvastatin grubunda 60°/s açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork, fleksiyonda yapılan toplam iş, ekstansiyonda yapılan ortalama iş, 180°/s açısal hızda, fleksiyon ve ekstansiyon pik tork, 180°/s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarları hafif seviyede azalmakla birlikte istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu (p>0.05) (Tablo18).

Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası 60°/s ve 180°/s açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon kas gücü değerlerinde azalma saptanan bir hastada güçsüzlük hissi ve yorgunluk ile birlikte özellikle her iki uylukta daha belirgin olmak üzere yaygın ağrı şikayeti, bir hastada ise sadece güçsüzlük hissi görüldü. Bu iki hastanın serum kreatin kinaz ve karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin değişiklik yoktu. İzokinetik kas gücü ölçüm değerlerinde azalma saptanan iki hastanın serum kreatin kinaz

testinde normal sınırlar içinde tedavi öncesine göre iki kat artış, iki hastada ise hafif artış belirlendi.

Atorvastatin ve rosuvastatin grubunda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanan hem 60°/s açısal hızda fleksiyonda (p:0.398) hem de 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş değerinde azalma miktarı (p:0.105) iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermedi (p>0.05).

Statin tedavisi öncesi ve sonrasında her iki grupta ki hastalar Beck Depresyon Ölçeği, Beck Anksiyete Ölçeği ve Nottingham Sağlık Profili ile değerlendirildi.

Tedavi öncesinde Beck Anksiyete Ölçeği ile değerlendirilen atorvastatin grubunda bir hastada ciddi seviyede, beş hastada orta seviyede, yirmi altı hastada ise hafif seviyede olmak üzere tüm hastalarda anksiyete saptandı. Üç aylık atorvastatin tedavisi sonrası ciddi anksiyete saptanan hastanın anksiyetesi orta derece anksiyeteye geriledi. Orta derecede anksiyete saptanan bir hastanın anksiyetesi hafif anksiyeteye, bir hastanın anksiyetesi ise ciddi anksiyete dönüştü. Diğer üç hastanın anksiyetesi ise azalmakla birlikte yine orta derecede kaldı. Hafif anksiyete saptanan bir hastanın anksiyetesi orta derece anksiyeteye yükselirken diğer hastaların anksiyetesinde değişiklik olmadı. Atorvastatin grubunda tedavi sonrası anksiyete değerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülmedi (p:0.849) (Tablo19).

Tablo 19. Beck Anksiyete Ölçeği ile Elde Edilen Değerlerin Karşılaştırılması

Beck Anksiyete Ölçeği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Atorvastatin n:32	14.4 ± 9.2	14.2 ± 10.5	0.849
Rosuvastatin n:31	14.1 ± 11.9	14.5 ± 12.2	0.784

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Rosuvastatin grubunda tedavi öncesi iki hastada ciddi seviyede, altı hastada orta seviyede, yirmi üç hastada ise hafif seviyede olmak üzere tüm hastalarda anksiyete saptandı. Üç aylık rosuvastatin tedavisi sonrası ciddi anksiyete saptanan iki hastanın anksiyetesinde belirgin değişiklik olmadı. Orta seviyede anksiyete saptanan dört hastanın anksiyetesi hafif anksiyeteye gerilerken, iki hastanın anksiyetesi ise ciddi anksiyeteye dönüştü. Hafif seviyede anksiyete saptanan iki hastanın anksiyetesi orta seviyeye yükseldi. Beş hafif anksiyeteli hastanın anksiyetesi azalırken, on beş

hastada değişiklik görölmedi. Rosuvastatin grubunda tedavi sonrası anksiyete değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0.748) (Tablo 19).

Atorvastatin grubunda tedavi öncesinde on yedi hastada depresyon saptanmadı. On üç hastada hafif depresyon, iki hastada ise orta seviyede depresyon bulundu. Tedavi sonrasında orta seviyede depresyon bulunan iki ve hafif depresyon bulunan on hastada değişiklik görölmedi. Hafif depresyonu olan bir hastada orta seviyede depresyon bulunurken, iki hastanın depresyonu geriledi. Tedavi öncesi depresyon saptanmayan iki hastada hafif seviyede, bir hastada ise orta seviyede depresyon ortaya çıktı. Atorvastatin grubu depresyon değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p:0.242) (Tablo 20).

Tablo 20. Beck Depresyon Ölçeği ile Elde Edilen Değerlerin Karşılaştırılması

Beck Depresyon Ölçeği	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Atorvastatin n:32	10.2 ± 7.2	11.6 ± 8.2	0.242
Rosuvastatin n:31	18.0 ± 12.3	18.3 ± 11.9	0.827

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Rosuvastatin grubunda tedavi öncesinde on hastada depresyon bulunmadı. On bir hastada hafif depresyon, on hastada ise orta seviyede depresyon göröldü. Tedavi sonrasında orta seviyede depresyon bulunan sekiz ve hafif depresyon bulunan yedi hastada değişiklik yoktu. Hafif depresyon bulunan iki, orta seviyede depresyon bulunan iki hastanın depresyon skoru artarken seviyeleri değişmedi. Hafif derece depresyon saptanan bir hastanın ise depresyonu geriledi. Rosuvastatin grubunda depresyon değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görölmedi (p:0827) (Tablo 20).

Nottingham Sağlık Profili ile tedavi öncesi ve sonrasında yaşam kaliteleri değerlendirilen atorvastatin grubunda tedavi öncesi on üç hasta %10'luk değer ve altında, on altı hasta %10-25 arasında, üç hasta %25-50, sadece bir hasta ise %50-75'lik değer arasında idi.

Tedavi sonrası %10 ve altı değerdeki beş hastada, %10-25 arası değerdeki beş hastada %10 artış, %10-25 arası değerdeki bir hastada ise %20 artış belirlendi. Yaşam kalitesi skoru %25-50 ve %50-75 değerleri arasında olan dört hastada belirgin değişiklik gözlenmezken, %10-25 arasında bulunan bir hastada %10, bir hastada %20 iyileşme göröldü.

Atorvastatin tedavi sonrası yaşam kalitesi skorunda %20 kötüleşme saptanan bir hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde 60°/s açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve maksimum iş miktarında %30, pik tork değerinde %10, 60°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, maksimum iş miktarında %20, pik tork miktarında %10, 180°/s açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş, ortalama iş ve pik tork miktarında %20, azalma saptandı. Yaşam kalitesi ölçeği skorunda %10 artış görülen dört hastanın anksiyete ve depresyon skorlarında hafif artış, üç hastanın sadece anksiyete skorunda hafif artış belirlendi. Bir hastada ise tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti ortaya çıktı, istirahat ve hareket VAS skorları sıfırdan ikiye yükseldi. Atorvastatin grubunda tedavi sonrası Nottingham Sağlık Profili değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu (p:0.127) (Tablo 21).

Tablo 21. Nottingham Sağlık Profili ile Elde Edilen Değerlerin Karşılaştırılması

Nottingham Sağlık Profili	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Atorvastatin n:32	10.7 ± 7.8	11.8 ± 8.6	0.127
Rosuvastatin n:31	13.0 ± 8.6	12.5 ± 8.4	0.423

Değerler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

Nottingham Sağlık Profili ile tedavi öncesi ve sonrasında yaşam kaliteleri değerlendirilen rosuvastatin grubunda tedavi öncesi sekiz hasta %10'luk değer ve altında, on dört hasta %10-25 arasında, yedi hasta %25-50, iki hasta ise %50-75'lik değer arasında idi.

Tedavi sonrası %10-25 arası değerde iki, %25-50 arası değerde bir hastada %10 artış, %10-25 arası değerde bir hastada %20 artış belirlendi. Yaşam kalite skoru %10-25 arası değerde iki, %25-50 arası değerde bir hastada %10, %25-50 arası değerde bir, %50-75'lik değer arasında bir hastada ise %20 azalma belirlendi.

Rosuvastatin tedavisi sonrası yaşam kalitesi skorunda %20 kötüleşme saptanan bir hastanın diz izokinetik kas gücü ölçüm değerinde hafif azalma, %10 kötüleşme saptanan iki hastanın anksiyete, depresyon skorlarında artış, sol omzunda ağrı şikayeti olan bir hastanın ise istirahat ve hareket VAS skorlarında artış saptandı. Rosuvastatin grubunda Nottingham Sağlık Profili değerlerinde tedavi sonrası, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.423) (Tablo 21).

5. TARTIŞMA

Primer olarak iskelet kasını etkileyen farklı hastalıklardan oluşan bir grubu temsil eden miyopatiler, hastanın hareket kabiliyetini, kendine bakımını ve bağımsızlığını etkileyen önemli bir özürllük sebebidir. Genetik bozukluklar, otoimmünite, inflamatuvar hastalıklar, enfeksiyonlar, metabolik, nörolojik, mitokondriyal hastalıklar, endokrin bozukluklar, vaskülitler, toksik maddeler ve ilaçlar miyopatilere neden olmaktadır. Edinsel kas hastalıkları içinde en sık görülenler arasında ilaca bağlı miyopatiler önemli yer tutar.

Kardiyovasküler hastalıkları ve ölümü önlemede etkinliği kanıtlanmış ve hiperlipidemi tedavisinde en yaygın olarak kullanılan statinler, miyopati yapan ilaçlardır. Statin kullanımına bağlı oluşan miyopati, statin intoleransının ve statin tedavisinin kesilmesinin önemli bir klinik nedenidir. 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde gemfibrozil ile kombine edilen serivastatin tedavisi sonucu rabdomiyoliz ve böbrek yetmezliğine bağlı otuz bir ölüm vakası meydana gelmiştir. Bunun üzerine serivastatin piyasadan çekilmiş ve statin miyotoksitesi önem kazanmıştır (96,97).

Statinlere bağlı müsküler sistemde görülen yan etkiler kas krampları, yorgunluk, güçsüzlük, miyalji, miyozit, ölümle sonuçlanabilen ve çok nadir görülen rabdomiyolizi içermektedir.

Gaist ve ark. hiperlipidemi tedavisi alan 17219 hastayı, tedavi almayan hiperlipidemili ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırmışlar. Çalışmalarında statin kullanımının normal popülasyona göre miyopati riskini sekiz kat arttırdığını bulmuşlar, farmakolojik tedavi almayan grupta ise hiperlipidemi ile miyopati arasında ilişki saptamamışlardır (98).

Randomize kontrollü çalışmalarda statin tedavisiyle ilişkili miyopatinin %1,5 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir (99,100). Daha önceki çalışmalarda statin monoterapisi alan hastalarda miyopati sıklığı %0.1-0.2 iken, birden fazla ilaç tedavisinde ve birden fazla risk faktörü olan hastalarda bu oran %1-7'ye yükselmiştir (101).

Bruckert ve ark. en az üç ay süreyle yüksek doz statin tedavisi alan (fluvastatin 80 mg, atorvastatin 40 ve 80 mg, pravastatin 40 mg, simvastatin 40 ve 80 mg) 7924 hastayı gözlemsel olarak takip ettikleri çalışmalarında (Prediction of

Musculer Risk in Obsevational Conditions: PRIMO) %10.49 oranında müsküler semptom rapor etmişlerdir. Müsküler semptom saptanan hastalarda tetikleyici faktör olup olmadığı sorgulanmış, 832 hastanın %41'inde semptomları tetikleme potansiyeli olan faktör saptanmıştır. En sık görülen tetikleyici faktör; alışkanlık dışı fiziksel efor ve yeni bir ilaç kullanımı olarak belirlenmiştir (102).

Graham ve ark. 252460 lipid düşürücü ilaç tedavisi alan hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında; statin monoterapisine bağlı rabdomyoliz insidansının ortalama yıllık her 10000 kişi başına 0,44 iken, statin ve fibrat kombine tedavisinde 5,98 olduğu ve özellikle diabetes mellitusu olan yaşlı hastalarda insidansın daha da arttığını bildirmişlerdir (103). Fibratlar gibi statinler ile aynı yolla metabolize olan ilaçların birlikte kullanılması miyopati riskini arttırmaktadır (104). Nikotinik asit, siklosporin, azol antifungaller (ketokonazol, itraconazol, flukonazol), makrolid antibiyotikler, HIV proteaz inhibitörleri, verapamil, amiadaron, çok miktarda greyfurt suyu ve alkol tüketimi de riski arttıran diğer ajanlardır (105).

El-Salem ve ark. farklı statin tedavilerini yüz seksen aya kadar farklı srelerde kullanan 345 hasta ve 85 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada, müsküler yan etkilerde diabetes mellitus ve inmenin istatistiksel olarak önemli bir risk artışı yaptığını, ancak tiroid disfonksiyonu, karaciğer, böbrek ve kardiyovasküler hastalıklar ile korelasyon olmadığını bulmuşlardır (106).

Bruckert ve ark. alışmalarında daha önce lipid düşürücü ilaç kullanımına bağlı kas ağrısı, açıklanamayan kramp öyküsü, daha önce saptanmış kreatin kinaz yüksekliği, tedavi edilmemiş hipotiroidi, geçmişinde fibromiyalji benzeri semptomları olanları önemli klinik belirleyiciler olarak tanımlamışlar. Mevcut ya da gerilemiş depresyon ve böbrek fonksiyon bozukluğunun risk üzerine etkisi olmadığını ancak statinler ile birlikte üç aydan uzun süre kullanılan antidepresanların müsküler semptom riskini arttırdığını saptamışlardır (102).

Yapılan birçok çalışmada komorbid hastalıkların ve birden fazla ilaç kullanımının statin miyopati riskini arttırdığı saptanması nedeni ile, biz her hangi bir hastalığı olanları, öyküsünde lipid düşürücü ilaçları (statinler, fibratlar, gemfibrozil), üç aydan uzun süre kortikosteroid ve miyopatiye neden olabilecek diğer ilaçları kullananları çalışmaya almadık.

Birçok çalışmada statin tedavileri ile ilişkili miyopati sıklığının; statinin tipi, tedavi süresi ve tedavi dozuna bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir.

Yapılan invivo ve invitro çalışmalarda lipofilik statinlerin (simvastatin, atorvastatin, lovastatin), hidrofilik statinlerinlere (pravastatin, rosuvastatin, fluvastatin) göre daha yüksek oranda miyopati yaptığı gözlenmiş ve lipofilik bileşiklerin kas dokusuna daha kolay penetre olmasının neden olabileceği ileri sürülmüştür (107). Ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün yan etki raporlama sistemine göre 2002-2004 yılları arasında miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz en çok rosuvastatinle, miyalji en az fluvastatinle, miyozit en az atorvastatinle, rabdomiyolizin ise en az pravastatin ile görüldüğü bildirilmiştir (108).

Biz çalışmamızda tedaviye aldığımız hastalarda bir gruba lipofilik olan atorvastatin, diğer gruba hidrofilik olan rosuvastatin başlayarak ilaçların yan etkilerini ve bu iki grup ilaç arasında yan etki farkı olup olmadığını araştırdık.

Vaklavas ve ark. statin kullanımına bağlı miyopati ile ilgili çalışmaları değerlendirdikleri bir metaanalizde; atorvastatinin 164 hastada 80 mg dozda ortalama 1.5 yıl süreyle kullanımında, 1538 hastada 80 mg atorvastatinin ortalama 4 ay kullanımında miyopati olgusuna rastlanmazken, 5168 hastada 10 mg atorvastatinin ortalama 3,3 yıl kullanımıyla bir rabdomiyoliz olgusu, 2365 hastada 80 mg atorvastatinin ortalama 4,9 yıl kullanımı sonunda iki rabdomiyoliz, yedi miyopati olgusu rapor etmişler. Plasebo grubuna göre ilaç kullanan hastalarda serum kreatin kinaz düzeylerinde anlamlı bir fark bulmamışlardır (109).

El-Salem ve ark. çalışmalarında, statin kullanım süresinin (>10 ay), müsküler yan etkilerde istatistiksel olarak önemli bir risk artışı ile ilişkili olduğunu, ancak yan etki olasılığı ile statin dozu arasında korelasyon olmadığını bulmuşlardır (106).

Biz çalışmaya aldığımız iki gruba da aynı doz (20 mg/gün) ve aynı süre (üç ay) statin tedavisi uyguladık. Verdiğimiz 20 mg/gün statin dozu bizim hastalarımız için ortalama bir tedavi dozuydu. Üç ay süre ise hiperkolesterolemi tedavisinde başlangıç tedavisi için yeterli olup devam dozunun ayarlanması, yan etkilerin değerlendirilmesi ve hiperkolesterolemi için alınabilecek diğer tedbirlerin gözden geçirilmesi için uygun bir süre idi.

Schech ve ark. çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamasına rağmen statin tedavisi alan kadınlarda rabdomiyoliz riskinin iki kat arttığını

gözlemişler ve yüksek doz statin tedavisinin kadınlarda risk faktörü olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşamamasını vaka sayısının az olmasına bağlamışlar (110).

Hippisley-Cox ve ark.'nın statin tedavisine yeni başlayan 225922 hasta ve 1778770 kontrol hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında statin grubunda orta ve ciddi miyopati riskinin kadınlarda üç kat erkeklerde ise yaklaşık altı kat, statin ile birlikte kortikosteroid tedavisi alan erkeklerde iki kat, kadınlarda üç kat, tip bir diabetes mellituslu kadınlarda beş kat arttığını saptamışlar, hipotiroidi, kronik karaciğer hastalığı, tedavi altında hipertansiyonun kadınlar için önemli risk faktörü olduğunu, erkekler için ise risk faktörü olmadığını bulmuşlardır (111). Bruckert ve ark.'nın yaptığı çalışma da ise; müsküler semptomu olan ve olmayan iki grup arasında cinsiyet oranında anlamlı fark belirlenmemiştir (102). El-Salem ve ark. da yan etki olasılığı ile cinsiyet arasında korelasyon saptamamışlardır (106).

Çeşitli yayınlarda kadın cinsiyet statine bağlı miyopati için risk faktörleri arasında yer almakla birlikte yapılan birçok çalışmada kadın ve erkek cinsiyet arasında miyopati sıklığı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmamızda her iki grupta cinsiyet dağılımı eşit olup, hastaların atorvastatin grubunda %46.9'u, rosuvastatin grubunda ise %48.4'ü kadın idi. Tedavi sonrası kramp, güçsüzlük, yorgunluk ve ağrı gibi müsküler semptomları ortaya çıkan hastaların atorvastatin grubunda %66'sı, rosuvastatin grubunda ise %50'si kadın idi. Atorvastatin grubunda 60°/s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında azalma saptanan hastaların %50'si kadın, rosuvastatin grubunda ise bu oran %43.5 ile %45 olarak belirlendi. Bu azalma miktarının %30 ve üzerinde olduğu alt gruplar değerlendirildiğinde kadın cinsiyet oranı atorvastatin grubunda %60'a yükseldi, rosuvastatin grubunda ise değişiklik olmadı. İki grup arasında müsküler semptomların cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu, ancak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre yan etki olasılığı atorvastatin grubunda kadınlarda daha fazla idi, ancak istatistiksel anlamlılıkta değildi. Rosuvastatin grubunda ise kadın ve erkeklerde yan etki olasılığı eşitti. Çalışmamızın sonuçlarına göre yan etki açısından birçok çalışmada olduğu gibi cinsiyet dağılımında fark olmadığını gördük.

El-Salem ve ark. çalışmalarında ileri yaş (>60 yaş) hastalarda, müsküler yan etkilerde istatistiksel olarak önemli bir risk artışı saptamışlardır (134). Schech ve ark. da çalışmalarında statin tedavisi alan ileri yaş hastalarda özellikle de 65 yaş ve üzerinde, daha genç hastalara göre rabdomiyoliz riskinde dört kat artış belirlemişlerdir (106). Bruckert ve ark. ise çalışmalarında müsküler semptomu olan ve olmayan iki grup arasında ortalama yaş, alt yaş grupları (dörtte birlik alt gruplar) ve 65 yaş üzerindeki hastalarda önemli fark bulmamışlar ve müsküler semptomlar için yaşı risk faktörü olmadığını göstermişlerdir (102).

Birçok çalışmada ileri yaş özellikle de 65 yaş ve üzeri statin miyopatisi için risk faktörü olarak belirtilirken, bazı çalışmalarda ise miyopati riski açısından yaşı risk faktörü olmadığı saptanmıştır. 30 ile 65 yaş arası hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda her iki grup hastaların yaş dağılımı arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. Yaş ortalaması 52 ± 10 olan atorvastatin grubunda tedavi sonrası müsküler yan etki saptanan hastaların yaş ortalaması 53 ± 9 olarak belirlendi. Bu grupta tedavi sonrası $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında azalma saptanan hastaların yaş ortalaması 50.5 ± 11 , $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında azalma saptanan hastaların yaş ortalaması ise 49.8 ± 10 olarak belirlendi. Yaş ortalaması 52 ± 10 olan rosuvastatin grubunda tedavi sonrası müsküler yan etki saptanan hastaların yaş ortalaması 55.5 ± 4 olarak belirlendi. Bu grupta tedavi sonrası $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda fleksiyonda yapılan toplam iş miktarında azalma saptanan hastaların yaş ortalaması 52.8 ± 8 , $60^\circ/\text{s}$ açısal hızda ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında azalma saptanan hastaların yaş ortalaması ise 54.5 ± 6 olarak belirlendi. Rosuvastatin grubunda müsküler yan etki saptanan hastaların yaş ortalaması atorvastatin grubundan daha yüksekti. Ancak müsküler yan etki olan ve olmayan hastaların yaş dağılımı arasında ve iki grupta müsküler yan etkileri olan hastaların yaş dağılımı arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. Çalışmamızda ileri yaş grubunda hastaların olmaması nedeni ile yaşı bir risk faktörü olarak belirlememiş olabiliriz.

El-Salem ve ark. düşük vücut kitle indeksinin statin miyopatisi için istatistiksel anlamlılıkta önemli bir risk faktörü olduğunu bulmuşlar, ayrıca vücut kitle indeksinde her bir kg/m^2 artışın yan etki olasılığını %11 azalttığını saptamışlardır (106). ACC/AHA/NHLBI danışma panelinde de ince vücut yapısı

statin miyopatisi için risk faktörü olarak belirlenmiştir (105). Bruckert ve ark. ise çalışmalarında müsküler yan etkisi olan ve olmayan grup arasında demografik olarak sadece vücut yağ oranında önemli fark saptamışlar ve müsküler semptomu olan grupta vücut yağ oranını daha düşük bulmuşlar. Ancak vücut kitle indeksi ve obezitede buna paralel bir farklılık gözlememişlerdir (102).

Çalışmamızda her iki grubun vücut kitle indeksi arasında istatistiksel anlamlıkta fark yoktu. Her iki grupta tedavi sonrası müsküler yan etki saptanan hastaların vücut kitle indeksleri arasında da istatistiksel anlamlilikte fark saptamadık. Her iki grupta hastaların vücut kitle indeksleri (vücut kitle indeks ortalaması atorvastatin grubunda 30.9 ± 4.1 kg/m², rosuvastatin grubunda 29.9 ± 6.3 kg/m²) çok düşük olmadığı için vücut kitle indeksini hem risk faktörü olarak saptamadık hem de gruplar arasında fark bulamadık.

Statin monoterapisi alan hastalarda kas ağrısı %1 ile %7 arasında, kas ağrısı, hassasiyet, güçsüzlük ile birlikte serum kreatin kinaz seviyesinde on kat artış sıklığı %0.5 olarak, gözlemsel çalışmalarda ise statin kullanımına bağlı olarak miyalji %5 ile %10 arasında rapor edilmiştir.

Bruckert ve ark. çalışmalarında hastaların %10,5'inde miyalji belirlemişler ve bu hastalar arasında miyalji semptomunu en çok atorvastatin grubunda (%14,9) saptamışlardır (102). Kashani ve ark. da toplam hasta sayısı 48138 olan 21 çift kör randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri metaanalizde, statin kullanan hastalar ile plasebo grubu hastalar arasında miyalji görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptamamış, bununla birlikte atorvastatin kullananlarda miyalji görülme oranı (%5,1) plaseboya göre yüksek bulunmuştur (112). Kırk dört klinik çalışma verisinin dahil edildiği, atorvastatin, plasebo ya da diğer statinler ile tedavi edilen 16495 hiperlipidemik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise miyalji atorvastatin grubunda %1.9, plasebo grubunda %0.8, diğer statinlerin kullanıldığı grupta ise %2.0 sıklığında verilen ilaç dozundan bağımsız olarak saptanmıştır (113). Tamamlanmış 49 çalışmanın verileri analiz edilerek 80 mg ile 10 mg atorvastatin tedavisinin güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 14236 hastalık çalışmada, miyalji sıklığı %1.5, %1.4 ve %0.7 (sırasıyla 80 mg, 10 mg ve plasebo) olarak belirlenmiştir (114).

Rosuvastatin güvenilirliği ile ilgili bir çalışmada 5-40 mg rosuvastatin tedavisi alan 12400 hastada miyalji insidansı %3.1 olarak saptanmıştır (115).

Bruckert ve ark. çalışmalarında statin tedavisine bağlı ağrı saptadıkları hastaların %60'ında yaygın, %25.9'unda baldır ve uylukta, %24.2'sinde tüm alt ekstremitede, %9.6'sında sadece uylukta, %8.2'sinde sadece baldırda, %8.9'unda gövdede, %7.9'unda kol ve ön kolda ağrı belirlemişler ve bu hastaların %80'inden fazlasında statin tedavisi öncesinde benzer semptomların olmadığını saptamışlardır (102).

Çalışmamızda tedavi sonrası müsküler semptom saptanan hasta oranı atorvastatin grubunda %12.5, rosuvastatin grubunda ise %9.7 idi. Atorvastatin grubunda müsküler yan etki görülen hastaların %25'inde yaygın ağrı ile birlikte güçsüzlük hissi ve yorgunluk, %25'inde her iki uyluk bölgesinde ağrı vardı. Rosuvastatin grubunda ise müsküler semptomu olan hastaların %33.3'ünde özellikle her iki uylukta daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı ile birlikte güçsüzlük hissi ve yorgunluk saptandı. Sonuç olarak her iki grupta yaygın ağrının görüldüğü hastalarda, yaygın ağrıya yorgunluk ve güçsüzlük hissinin eşlik ettiğini gördük. Çalışmamızda ağrı şikayetinin atorvastatin grubunda daha fazla olduğunu ancak yaygın ağrı şikayeti olan hasta sayısı iki grupta eşit olmasına rağmen rosuvastatin grubunda daha yüksek sıklıkta olduğunu bulduk.

Toplam hasta sayısının 83858 olduğu ve 30 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği başka bir metaanalizde ise statin kullanan kırk dokuz hastada miyozit, yedi hastada rabdomiyoliz görülürken, bu oran plasebo grubunda kırk dört hastada miyozit, beş hastada rabdomiyoliz olarak gözlenmiştir (116). Bu sonuçlara göre statin miyopatisinin oldukça nadir olduğu söylenebilir ancak bu çalışmalarda, çalışma öncesi hastalarda statin intoleransının saptanması ve biyokimyasal anormalliklerin çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle miyotoksite oranının düşük olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Tamamlanmış 49 çalışmanın verileri analiz edilerek 80mg ile 10 mg atorvastatin tedavisinin güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 14236 hastalık çalışmada ise, grupların hiçbirinde rabdomiyoliz olgusu görülmemiştir (114).

Kırk dört klinik çalışma verisinin dahil edildiği, atorvastatin, plasebo veya diğer statinler ile tedavi edilen 16495 hiperlipidemik hastanın değerlendirildiği çalışmada sadece atorvastatin tedavisi alan bir hastada kreatin kinaz, normalin üst sınır değerinin on katı üzerine yükselmiştir (113).

Rosuvastatin güvenilirliği ile ilgili bir çalışmada 5-40 mg rosuvastatin tedavisi alan 12400 hastada serum kreatin kinaz konsantrasyonu normalin üst sınır değerinin on katına yükselme insidansı %0.4 olarak bulunmuş ve rabdomiyoliz vakasına rastlanmamıştır (115).

Çalışmamızda diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olması, hastaların çok yaşlı olmaması, başka bir hastalığının ve ilaç kullanımının olmaması, tedavi süresinin kısa ve tedavi dozunun düşük olması nedeniyle her iki grupta da rabdomiyoliz vakası saptamadık. Bu da 30-65 yaş arası, başka bir hastalığı olmayan tek başına, düşük doz ve kısa süreli statin tedavisi ile rabdomiyoliz gibi ölümcül, nadir görülen yan etkinin ortaya çıkmayabileceğini göstermektedir.

Statin miyopatisi ile ilgili yapılan çalışmalarda tedavi ile ilişkili müsküler semptomlar, saptandığı bölgeler ve görülme sıklığını birlikte rapor eden çalışma sayısı oldukça azdır.

Bruckert ve ark. müsküler semptomu olan hastaların %57.9'unda (tüm hastaların %6'sı) diğer müsküler semptomlarla birlikte kramp saptamışlar, ancak sadece %13.1'inde (tüm hastaların %1.3'ü) tek semptom olarak kramp bulmuşlardır (102).

Biz atorvastatin grubunda müsküler semptomu olan hastaların %25'inde her iki alt ekstremitte uyluk bölgesinde, rosuvastatin grubunda ise müsküler semptomu olan hastaların %33.3'ünde her iki alt ekstremitte baldır bölgesinde kramp şikayeti belirledik. Atorvastatin grubunda kramp şikayeti olan hastalarda diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde de azalma saptadık. Bu nedenle kramp semptomunun miyopati açısından önemli bir bulgu olduğu sonucuna vardık. Kramp şikayetini, atorvastatin grubunda daha çok uyluk bölgesinde, rosuvastatin grubunda ise baldır bölgesinde belirledik ancak diğer çalışmalarda kramp şikayetinin hangi bölgelerde görüldüğüne dair belirgin bir bilgi saptayamadık.

Bruckert ve ark.'nın çalışmalarında diğer semptomlarla birlikte güçsüzlük ve efor sırasında güç kaybı oranı %26.6 olarak rapor edilmiştir. Sadece güçsüzlük, yorgunluk ve egzersiz sırasında güç kaybı ise hastaların %1'inde görülmüştür.

Çalışmamızda atorvastatin grubunda müsküler semptomları olan hastaların %25'inde yorgunluk ve güçsüzlük hissi vardı ve bunlara yaygın ağrı eşlik ediyordu, %25'i ise sadece yorgunluk şeklinde görüldü. Bu hastaların diz izokinetik kas gücü

ölçümlerinde değişiklik saptanmadı. Rosuvastatin grubunda ise müsküler semptomu olan hastaların %33.3'ünde güçsüzlük, yorgunluk ile birlikte yaygın ağrı, %33.3'ünde ise sadece güçsüzlük şikayeti bildirildik. Bu iki hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde değişen oranlarda azalma saptadık. Sonuç olarak atorvastatin grubunda daha fazla hastada yorgunluk, rosuvastatin grubunda ise daha fazla hastada güçsüzlük hissi saptadık ve rosuvastatin grubunda bu hastaların diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde de azalma bildirildik.

Phillips ve ark. dört vakalık olgu sunumlarında statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastalarda serum kreatin kinaz düzeylerinin normal düzeylerde kaldığını bildirmişlerdir (117). Lamperti ve ark. on sekiz tane statin kullanımına bağlı miyopati gelişen hastanın üç tanesinde anlamlı derecede serum kreatin kinaz yüksekliği olduğunu saptamışlardır (118).

Tamamlanmış 49 çalışmanın verileri analiz edilerek 80mg ile 10 mg atorvastatin tedavisinin güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 14236 hastalık çalışmada, normalin üst sınır değerinin on katı üzerinde serum kreatin kinaz sıklığı 80 mg atorvastatin grubunda %0.47, 10 mg atorvastatin grubunda %0.21, plasebo grubunda ise %0 olduğu bulunmuştur (114).

Çalışmamızda tedavi sonrası her iki grupta da serum kreatin kinaz seviyesi normal üst sınır değerinin on katı ve üzerine çıkmadı. Atorvastatin grubunun %6.2'sinde serum kreatin kinaz seviyesi normal üst sınır değerinin iki-üç kat üzerine yükseldi. Bu hastaların yarısında diz izokinetik kas gücü ölçümünde azalma saptadık. Diğer yarısında ise klinik bulgu yoktu, bunu asemptomatik miyozit olarak değerlendirdik. Bu hastaların cinsiyet dağılımı arasında farklılık yoktu. Atorvastatin grubunda tedavi sonrası serum kreatin kinaz değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulduk. Rosuvastatin grubunda ise sadece bir hastada normalin üst sınır değerinin hafif üzerine yükseldi bu hastada klinik bulgu yoktu ve bu grupta serum kreatin kinaz değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar bize atorvastatinin serum kreatin kinaz seviyesini önemli oranda arttırdığını ve miyozit görülme olasılığının olduğunu, ancak rosuvastatin tedavisinin serum kreatin kinaz seviyesi üzerine yan etkisinin önemli olmadığını ve buna bağlı klinik bulguların görülmediğini gösterdi. PRİMO çalışmasında hastalarda serum kreatin kinaz ölçülmemiş, ancak öyküde serum kreatin kinaz yüksekliği müsküler

semptomlar için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu nedenle subklinik kreatin kinaz yüksekliğinin statine bağlı müsküler semptomlara yatkınlık oluşturabileceği düşünülmüştür (102).

Statinlerin en önemli yan etkileri müsküler sistemle birlikte karaciğerde görülmekte (119) ve genellikle hastaların %0.5-%2'sinde doza bağımlı olarak karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme saptanmaktadır (120,121). Statinlerin en ciddi hepatik yan etkisi akut karaciğer yetmezliğidir. Akut karaciğer yetmezliğinin genel popülasyonda insidansı yaklaşık 1:130.000, statin ile ilişkili akut karaciğer yetmezliğinin insidansı ise 1:114.000 olarak belirlenmiştir (122). Akut karaciğer yetmezliği öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik minör artış olduğuna dair kanıt bulunmamış ve karaciğer fonksiyon testlerinin rutin takip edilmesine gerek görülmemiştir (123).

Rosuvastatin ile yapılan kontrollü bir çalışmada alanin aminotransferaz istatistiksel olarak anlamlı yükselmiş ve bu tüm dozlarda benzer saptanmıştır (5 mg doz 1317 hastada %0.5, 10 mg doz 7726 hastada %0.1, 20 mg doz 3882 hastada %0.1, 40 mg doz 3957 hastada %0.3). Aynı çalışmada 10-20 mg pravastatin kullanan kontrol grubunda ise anlamlı alanin aminotransferaz istatistiksel anlamlılıkta benzer oranda yüksek (%0.2) bulunmuştur (115).

Tamamlanmış 49 çalışmanın verileri analiz edilerek 80 mg/gün ile 10 mg/gün atorvastatin tedavisinin güvenilirliğinin karşılaştırıldığı 14236 hastalık çalışmada, karaciğer fonksiyon testleri normal üst sınır değerinin üç katı ve üzerinde görülme sıklığı 80 mg/gün atorvastatin ile %0.6, 10 mg/gün atorvastatin ile %0.1 ve plasebo ile %0.2 olarak saptanmıştır (114).

Çalışmamızda tedavi sonrası her iki grupta aspartat aminotransferazda tedavi öncesine göre normal sınırlar içinde olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı yükselme oldu. Yüksek oranda karaciğerde ve sitoplazmada bulunan alanin aminotransferazda yükselme saptamamamız yanında iskelet kasında da yüksek oranda bulunan ve % 60-80'i mitokondride yerleşen aspartat aminotransferaz enziminde belirlediğimiz yükselmenin statinlerin iskelet kasında ki miyopatik etkilerine bağlı olabileceği sonucuna vardık. Tüm hastaların karaciğer fonksiyon testlerinin normal değerlerde olması ise kullandığımız statin dozunun düşük olmasına, hastaların başka bir hastalığının ve ilaç kullanımının olmamasına bağlı olabilir.

El-Salem ve ark. çalışmalarında müsküler yan etki saptadıkları (%21) hastaların 15'inde (toplam kohortun %3.2'si) manuel kas gücü muayenesi ile hem alt hem de üst ekstremitede, bilateral ve daha çok proksimal kas kuvvetinde hafif şiddette (manuel kas testine göre 4+) azalma belirlemişlerdir. Kontrol grubu ve müsküler semptomu olmayan hastalarda ise kas kuvvetinde azalma bulunmamıştır. Kas kuvvetinde azalma saptanan iki hastada aynı zamanda normalin üst sınır değerinin 2-3 kat üzerinde serum kreatin kinaz yüksekliği saptamışlardır (106).

Phillips ve ark.  alışmalarında iki atorvastatin, bir simvastatin ve bir lovastatin tedavisi alan dört hastada kalça abduksiyon ve fleksiyon kas kuvvetinde azalma ile birlikte kas biyopsilerinde mitokondrial disfonksiyonun kanıtı olan sitokrom oksidaz ile boyanmayan anormal lipid lifleri ve depoları ile dağınık kırmızı lifler saptamışlardır. Statin tedavisi kesildikten sonra yapılan kontrollerde kas kuvvetlerinde ki azalma ve biyopsi bulgularının gerilediği görülmüştür. Bu dört hastada miyopati varlığına rağmen serum kreatin kinaz seviyelerinde yükselme saptanmamıştır (117).

Dobkin ve ark. statin tedavisi başladıktan 3-12 ay sonra yürüme güçlüğü başlayan; sekiz inmeli ve başka nörolojik hastalıkları olan on hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında, hastalarda miyalji, egzersiz ile tetiklenen ağrı ve güçsüzlük şikayeti bulunmamış. Hastaların muayenesinde inmeli hastaların sağlam tarafında proksimal kas kuvveti 4/5 değerinde, diğer hastalarda ise bilateral proksimal ekstremit  ve boyun fleksör kasları 4/5 değerinde saptamışlar, hastaların ayakta durmakta ve yürümekte zorlandığını belirlemişlerdir. Laboratuvar testleri normal olan hastaların 6 haftalık dirençli egzersiz tedavisi sonrası kas gücü ve mobilitelerinde düzelme olmamış. Statin tedavisi kesildikten üç ay sonra hastaların tamamında proksimal kas gücü 5/5 ve mobilitelerinde düzelme saptamışlardır (124).

Üç ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin tedavisi alan yirmi altı hastanın izokinetik test ile kas performansının değerlendirildiği bir çalışmada tedavi sonrasında 60 /s açısal hızda fleksiyon ve ekstansiyon pik tork değerleri ile 180 /s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda elde edilen total iş miktarında tedavi sonrası öncesine göre anlamlı derecede azalma saptandığı belirtilmiştir. Kas kuvvetinde ki bu azalmanın statin tedavisine bağlı olarak CoQ10'un azalması ve mitokondriyal fosforilasyonun bozulması sonucunda enerji üretiminde asıl olarak

oksidatif yolu kullanan ve izokinetik kas kontraksiyonunda düşük açısal hızlarda daha aktif olan Tip I ve Tip II a kas liflerinin etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (11).

Statinlerin kas kuvveti ve egzersiz toleransı üzerine etkisiyle ilgili yeterli çalışma ve veri bulunmamaktadır. Statinlerin yaşlı hastaların kas gücünü azalttığını ve aerobik egzersiz sırasında enerji metabolizmasını değiştirdiğini düşündüren kanıtlar vardır (125).

Çalışmamızda kas kuvveti ile ilgili daha önce yapılan az sayıda çalışmayla uyumlu sonuçlar bulduk. Her iki grupta istatistiksel anlamlılıkta azalma saptadığımız 60°/s açısal hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda yapılan toplam iş miktarında iki grup arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. Ancak atorvastatin grubunda istatistiksel anlamlılıkta azalma saptadığımız 180°/s açısal hızda fleksiyon pik tork değerinde rosuvastatin grubunda anlamlı azalma bulunmadı. Diz izokinetik kas kuvvetinde azalmayla birlikte müsküler semptom saptanan hastalarda da iki grup arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. Ancak her iki grupta diz izokinetik kas kuvvetinde azalma saptanan hastaların % 8-10'unda müsküler semptom ve atorvastatin grubunda sadece bir hastada klinik olarak anlamlı kreatin kinaz yüksekliği vardı. Bu nedenle statin tedavisi alan hastalarda risk faktörleri, müsküler şikayetler ve kreatin kinaz yüksekliği olmasa da düzenli kontrollerle kas gücü muayenesi yapılmasının faydalı olacağı sonucuna vardık.

Statin kullanımına bağlı miyopatinin altında yatan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamıştır. İskelet kası hücre membranında azalmış kolesterol sentezine bağlı oluşan instabilite, membranın akışkanlığı, elektriksel elemanları ve Na/K ATP az, Na/Ca ve Na/Ca ATP az pompa aktivitesi üzerinden fizyolojisinin bozulması ve hücre çoğalmasının azalması, izoprenoidler ve CoQ10'un azalmasına bağlı mitokondriyal fonksiyon bozuklukları statin miyopatisinin başlıca nedenleri arasında düşünülmektedir. İlaç ve kas metabolizması ile ilişkili genetik faktörlerin ve spesifik genlerin varlığı da statin ile ilişkili miyotoksiteyi etkilediği belirlenmiştir.

Çalışmamızda oksidatif kapasitesi yüksek olan Tip I ve Tip II kas liflerinin maksimal aktive olduğu düşük açısal hızlarda (60°/s) daha belirgin olan kas kuvvet kaybı belirledik. Ayrıca karaciğer dışında kas dokusunda da yüksek oranda ve hücresel düzeyde % 60-80'i mitokondri yapısında bulunan aspartat aminotransferaz

enziminde saptadığımız yükselme nedeni ile, kolesterolün kometaboliti ve oksidatif fosforilasyonun önemli bir elemanı olan CoQ10'un statinlerin kolesterol sentezini inhibe etmesi sonucunda azalmasına bağlı oluşan mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun miyopatiye sebep olabileceği sonucuna vardık.

Ölümcul hastalıkların başında gelen kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörü olması nedeniyle, hiperkolesterolemi tanı ve tedavisi hastaların stres ve anksiyetelerini arttırabileceği gibi hiperkolesterolemi tedavilerine bağlı gelişen yan etkiler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemektedir.

Agostini ve ark. 315'i statin tedavisi alan 756 ileri yaştaki hastaların (>65 yaş) kas dayanıklılığı, kognitif ve depresif semptomlarını değerlendirdikler çalışmada, statin tedavisi alan hastaların (ortalama statin kullanım süresi 727 gün) günlük daha fazla ilaç kullanmalarına (statin grubu ortalama 6.6 ilaç/gün, kullanmayanlar 4.6 ilaç/gün) ve daha fazla kardiyak, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığa sahip olmalarına rağmen, sandalyeden beş kez kalkıp oturma testi, iz sürme testi (kognitif fonksiyon) ve depresyon skorlarında statin kullanmayanlardan daha iyi olduklarını saptamışlardır (142).

Ailesel hiperkolesterolemi nedeniyle statin tedavisi alan 67 çocuk ve 87 ebeveynin dahil edildiği bir çalışmada, çocuk ve ailelerinin yaşam kalitesi ve anksiyete ile ilgili herhangi bir sorun saptanmamış ancak ailesel hiperkolesterolemi ile ilişkili spesifik kaygıda artış gözlendiği belirtilmiştir (13).

Yaygın anksiyete bozukluğu olan 27 hasta ile 24 kişiden oluşan kontrol grubunun lipid düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada kolesterol ve trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak anksiyete şiddeti ve hastalık süreleri ile lipid düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (127).

Yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresyonun birlikte olduğu durumlarda kan lipid düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise yaygın anksiyete bozukluğuna eşlik eden depresyon grubunda kolesterol ve trigliserid düzeyleri anksiyete bozukluğu, majör depresyon ve kontrol gruplarına göre daha yüksek, HDL kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuş ve kan lipid düzeylerinin arttığı sonucuna varılmıştır (128).

Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası her iki grup arasında Beck Anksiyete Ölçeği, Beck Depresyon Ölçeği ve Nottingham Sağlık Profili değerleri arasında istatistiksel anlamlılıkta fark saptamadık. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu bulunmaması sebebiyle hastalık tanısının anksiyete ve depresyon üzerine etkisi tam olarak değerlendirilemedi. Ancak diz izokinetik kas güçlerinde azalma ve müsküler yan etkilere rağmen hastaların tedavi sonrası yaşam kalitesi skorlarında tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlılıkta fark bulunmadı.

Sonuç olarak statin tedavileri miyalji, kramp, güçsüzlük gibi semptomlardan kas kuvvet kaybı, rabdomiyolize kadar ilerleyebilen miyopatiye neden olabilmektedir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak statin tedavisi kullanan hastalarda % 9.6-12.5 oranında müsküler yan etki belirledik. Ayrıca diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde istatistiksel anlamlılıkta kuvvet kaybı saptadık. Ancak diz izokinetik kas gücünde azalma saptanan hastaların % 8-10'unda müsküler yan etki vardı. Statin tedavisi alan hastalarda risk faktörleri, müsküler şikayetler ve serum kreatin kinaz yüksekliği olmasa da düzenli kontrollerle kas gücü değerlendirmesi yapılmasının faydalı olacağı bu nedenle hastaların tedavileri başlamadan önce ve tedavileri devam ederken en az üçer aylık periyotlarla fiziyatristler tarafından da takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık

6. SONUÇLAR

Hiperkolesterolemi tanısıyla üç ay süreyle 20 mg/gün atorvastatin tedavisi alan 32 hasta ve 20 mg/gün rosuvastatin tedavisi alan 31 hasta üzerinde yaptığımız çalışmamızda müsküler yan etki saptadığımız hastaların cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları ve vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel anlamlılıkta fark yoktu. Ancak rosuvastatin grubunda müsküler yan etki görülen kadın erkek hasta oranı eşit iken, atorvastatin grubunda kadın hastalarda daha yüksek oranda müsküler yan etki belirledik.

Çalışmamızda atorvastatin grubunda %12.5, rosuvastatin grubunda ise %9.6 oranında müsküler yan etki saptadık. Atorvastatin grubunda görülen müsküler semptomların %25'i yorgunluk ve güçsüzlükle birlikte yaygın ağrı ve kas gücünde azalma, %25'i her iki uyluk bölgesinde ağrı, %25'i alt ekstremitte uyluk bölgesinde kramp ile birlikte kas gücünde azalma, %25'i ise yorgunluk şeklinde görüldü. Rosuvastatin grubunda ki müsküler semptomların ise %33.3'ü güçsüzlük, yorgunluk ve özellikle her iki uylukta daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın ağrı, %33.3'ü her iki baldırda kramp, %33.3'ü güçsüzlük hissi ile birlikte diz izokinetik kas gücünde azalma olarak belirlendi. Ayrıca atorvastatin grubunda iki hastada asemptomatik miyozit görülürken, rosuvastatin grubunda sadece bir hastada kreatin kinaz değeri normalin üst sınırının hafif üzerine yükseldi. Tedavi öncesi ve sonrası her iki grup tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ise normaldi.

Çalışmamızda diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde; atorvastatin grubunda 60°/s hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda total iş ve 180°/s hızda ekstansiyon pik tork değerlerinde, rosuvastatin grubunda ise 60°/s hızda fleksiyonda ve ekstansiyonda total iş değerlerinde istatistiksel anlamlılıkta azalma belirledik. Ancak her iki grupta diz izokinetik kas gücünde azalma saptanan hastaların sadece % 8-10'unda müsküler semptom ve atorvastatin grubunda bir hastada kreatin kinaz yüksekliği saptadık.

Başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın gelişiminde önemli bir risk faktörü olması nedeniyle, hiperkolesterolemi tanı ve tedavisi hastaların stres ve anksiyetelerini arttırabileceği gibi hiperkolesterolemi tedavilerine bağlı gelişen yan etkiler hastaların yaşam kalitelerini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle statin tedavisi öncesi ve sonrasında her iki grupta ki hastaları Beck ve Anksiyete, Depresyon ve Nottingham Sağlık Profili ölçekleri ile değerlendirdik.

Atorvastatin grubunda tedavi öncesi bir hastada ciddi, beş hastada orta seviyede, rosuvastatin grubunda ise iki hastada ciddi, altı hastada orta seviyede olmak üzere tüm hastalarda anksiyete saptandı. Üç aylık tedavi sonrası her iki grup anksiyete değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik belirlenmedi ($p>0.05$).

Atorvastatin grubunda tedavi öncesinde on üç hastada hafif, iki hastada ise orta seviyede depresyon, rosuvastatin grubunda ise on bir hastada hafif, on hastada ise orta seviyede depresyon görüldü. Tedavi sonrası her iki grup depresyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik belirlenmedi ($p>0.05$).

Nottingham Sağlık Profili ile yaşam kaliteleri değerlendirilen hastalardan atorvastatin grubunda tedavi sonrası yaşam kalitesi skorunda tedavi öncesine göre kötüleşme saptadığımız bir hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde %10-20 azalma, yedi hastanın anksiyete ve depresyon skorlarında hafif artış, bir hastada ise tüm vücutta yaygın ağrı şikayeti ortaya çıktı. Atorvastatin grubunda tedavi sonrası Nottingham Sağlık Profili değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu. Rosuvastatin grubunda ise tedavi sonrası yaşam kalitesi skorunda tedavi öncesine göre kötüleşme saptadığımız bir hastanın diz izokinetik kas gücü ölçümünde %10 azalma, iki hastanın anksiyete ve depresyon skorlarında artış, bir hastada ise daha önce mevcut olan omuz ağrısının şiddetinde artış belirledik. Rosuvastatin grubunda da tedavi sonrası Nottingham Sağlık Profili değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik yoktu ($p>0.05$).

Sonuç olarak statin tedavileri miyalji, kramp, güçsüzlük gibi semptomlardan kas kuvvet kaybı, rabdomiyolize kadar ilerleyebilen miyopatiye neden olabilmektedir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak statin tedavisi kullanan hastalarda % 9.6-12.5 oranında müsküler yan etki belirledik. Ayrıca diz izokinetik kas gücü ölçümlerinde istatistiksel anlamlılıkta kuvvet kaybı saptadık. Ancak diz izokinetik kas gücünde azalma saptanan hastaların % 8-10'unda müsküler semptom vardı. Statin tedavisi alan hastalarda risk faktörleri, müsküler şikayetler ve serum kreatin kinaz yüksekliği olmasa da düzenli kontrollerle kas gücü değerlendirmesi yapılmasının faydalı olacağı bu nedenle hastaların tedavileri başlamadan önce ve tedavileri devam ederken en az üçer aylık periyotlarla fizyatristler tarafından da takip edilmesi gerektiği sonucuna vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Yılmaz S. İlaça bağlı miyopatiler. *Uludağ Tıp Derg.* 2008;34(3):129-133.
2. Evans M, Rees A. Effects of Hmg-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle. *Drug Saf.* 2002;25 (9):649-663.
3. Güleç S. Statinlerin etkinliği. *Arch Turk Soc Cardiol.* 2007;35(1):8-14.
4. Türkel Y, Terzi M. Statinlerin nöroloji pratiğindeki yeri. *J Exp Clin Med.* 2009;26:55-61.
5. Amarenco P. Hypercholesterolemia, lipid-lowering agents, and the risk for brain infarction. *Neurology.* 2001;57:35-44.
6. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the Hmg-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf* 2000;23(3):197-213.
7. Arora R, Liebo M, Maldonado F. Statin induced myopathy: the two faces of Janus. *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11:105-112.
8. Di Stasi SL, et al. Effects of statins on skeletal muscle: a perspective for physical therapists. *Phys Ther.* 2010;90:1530-1541.
9. Ucar M, Mjorndal T, Dahlqvist R, et al. Hmg-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf.*2000;22 (6):441-457.
10. Gaist D, Jeppesen D, Andersen M, et al. Statins and the risk of polyneuropathy: a case control study. *Neurology.* 2002;58 (9):1333-1337.
11. Öztürk GT. Atorvastatin kullanan hastalarda kas performansının izokinetik test ile değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi, Ankara 2010.
12. Davis GJ. A compendium of isokinetics in clinical usage and rehabilitation techniques. 4th edition. Onalaska, WI:s&s publishing, 1992.
13. De Jong S, et al. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. *Acta Pædiatr* 2003;92:1096-1101.
14. Say Ö. İzokinetik ve izometrik egzersizlerin elektromyografi üzerine etkisi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Egzersiz Fizyolojisi Yüksek Lisans Tezi, İstanbul 2004.

15. Akgün N. Egzersiz Fizyolojisi. 4. Baskı. Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova-İzmir 1992.
16. Bandy WD, Sanders B. Therapeutic Exercise Techniques for Intervention. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001.
17. Brown LE. İsokinetics in Human Performance. Human Kinetics. USA 2000.
18. Foss ML, Keteyan SJ. Fox's Physiological Basis for Exercise and Sport. 6th ed. WCB McGraw-Hill. Boston 1998.
19. Pincivero DM, Lephart SM, Karunakara RA. Reliability and precision of isokinetic strength and muscular endurance for the quadriceps and hamstrings. Int J Sports Med. 1997;18(2):113-117.
20. Deans N. An investigation into the reliability and validity of isokinetic dynamometry. Southern Cross University. 2000.
21. Larsson L, Grimby G and Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. J Appl Physiol: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 1979; 46 (3):451-456.
22. Wrigley T, Strauss G. Strength Assessment by Isokinetic Dynamometry. Physiological Tests for Elite Athletes. Human Kinetics. 2000;155-198
23. Lanza IR, Towse TF, Caldwell GE, et al. Effect of age on human muscle torque, velocity, and power in two muscle groups. J. Appl. Physiol. 2003;95:2361-2369.
24. Brown LE and Weir JP. ASEP procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power. JEPonline. 2001; 4(3): 1-21
25. Parcell AC, Sawyer RD, Tricoli VA. Et al. Minimum rest period for strength recovery during a common isokinetic testing protocol. Med Sci Sports Exerc. 2002;34(6):1018-1022.
26. Bottaro M, Russo A, Oliveira RJ. The effects of rest interval on quadriceps torque during an isokinetic testing protocol in elderly. JSportsSciMed. 2005;4:285-290.
27. Weir JP, Housh TJ, Johnson GO et al. Allometric scaling of isokinetic peak torque: A Nebraska wrestling study. Eur. J. Appl. Physiol. 1999;80:240-248.

28. Kurdak SS, Özgünen KT, Adaş Ü et al. Analysis of isokinetic knee extension/flexion in male elite adolescent wrestlers. *JSportSciMed*. 2005;4:489-498.
29. Findley BW, Brown LE, Whitehurst M, et al. The influence of body position on load range during isokinetic knee extension/flexion. *JSportSciMed*. 2006;5:400-406.
30. Thorstensson A, Grimby G, and Karsson JF. Velocity relations and fiber composition in human knee extensor muscles. *J Appl Physiol*. 1976; 40(1):12–16.
31. Gür H, Gransberg L, VanDyke D, Knutsson E. Relationship between in vivo muscle force at different speeds of isokinetic movements and myosin isoform expression in men and women. *Eur J Appl. Physiol*. 2003;88:487–496.
32. Bompa TO. Dönemleme, Antrenman Kuramı ve Yöntemi. Bağırhan Yayınevi. Ankara. 2003.
33. Bruce SA, Phillips SK and Woledge RC. Interpreting the relation between force and crosssectional area in human muscle. *Med Sci Sport Exerc*. 1997;29(5):677-683.
34. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Physiology*. 5nd edition. Elsevier Mosby, USA. 2004.
35. Endo A. The origin of the statins. *Atheroscler Suppl* 2004;5:125-130
36. Alberts AW et al. A highly potent competitive inhibitor of hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc. Natl Acad Sci.USA*.1980;77:3957-3961.
37. Grundy SM. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:720-32.
38. Davidson MH. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Invest Drugs*. 11:125–141, 2002
39. Brown MS, Goldstein JL. A receptor – mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34-47.

40. Grundy SM, Wega GL. Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res.* 1985;26:1464-1475.
41. Gaw A. Et al. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb.* 1993;13:170-189.
42. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000;101:207–213.
43. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ. Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *J Clin Invest.* 1987;80:1692–1697.
44. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a dimensional view. *Atheroscler Suppl.* 2003;4:3-8
45. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2: 205–207.
46. McTavish D, Sorkin EM. Pravastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs.* 1991;42:65–89.
47. Eric J. Topol. Intensive statin therapy- a sea change in cardiovascular prevention. *New England Journal Of Medicine.* 2004;350:1562-1564.
48. Hamelin BA, Turgeoun J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *TiPS.* 1998;19: 36–37.
49. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherosclerotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA.* 1998;279:1643–1650.
50. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzym A reductase inhibitors: the role of metabolism – monograph for physicians *Arch Intern Med.* 2000;160:2273–2280.
51. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med.* 1999;341:498–511.
52. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMGCoA reductase. *Pharmacol Res.* 1995;31:9–27.

53. Simonson SG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58:669–675.
54. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest*. 2002;110:285–288.
55. Eric J. Topol. Intensive statin therapy- a sea change in cardiovascular prevention. *New Eng J Med*. 2004;350:1562-1564.
56. Crawford MH, Di Marco JP. Therapy of hyperlipidemia. *Crawford Cardiology*. 2nd ed. 2003;7:1-18.
57. Cucchiara B, Kansler SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neur Sci*. 2001;187: 81-89.
58. Pahan K, et al. Lovastatin and phenylacetate inhibit the induction of nitric oxide synthase and cytokines in rat primary astrocytes, microglia and macrophages. *J Clin Invest* 1997;100(11):2671–2679.
59. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J. 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.
60. Laufs U, La Fata , Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation*.1998;97:1129–1135.
61. Weber C, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(5):1212–1217.
62. Kimura M, et al. Effects of fluvastatin on leukocyte endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(8):1521–1536.
63. Human JA, et al. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Chim Acta*. 1997;263(1) :67–77.
64. İkitimur B, Karpuz H. Statin Tedavisi ve Güvenilirliği *Clin.Med*.2007;3(3):35-38
65. Gotto AM Jr. Statins, cardiovascular disease, and drug safety. *Am J Cardiology* 2006;97(8A):3-5.

66. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-1389.
67. Thomas MA, Fast A, Bach JR: Rehabilitation of the patient with diseases of the motor unit. In: De Lisa JA, Gans BM (Eds.): *Rehabilitation Medicine, Principle and Practice*. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1998;1545-1573.
68. Baker, SK, Tarnoplsky MA. Statin myopathies: pathophysiologic and clinical perspectives. *Clin. Invest. Med*. 2001;24:258–272.
69. Thompson PD, Clarkson P, Karqs RH. Statin-associated myopathy *JAMA* 2003;289:1681-1690.
70. Sauret JM, Marinides G, Wang GK. Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; 65:907-912.
71. Staffa JA, Chang J, Green J. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346:539–540.
72. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther*. 1998;80:1-34.
73. Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Stroke*. 2002;33:2337-2341.
74. Vladutiu GD. Genetic predisposition to statin myopathy. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:648-655.
75. Oh J, Ban MR, Miskie BA, et al. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis*. 2007;6:7.
76. Flint OP, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by squalene synthase inhibitors does not induce myotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145:91-8.
77. Nakahara K, et al. Cytosolic Ca increase and cell damage in L6 rat myoblasts by HMG-CoA reductase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1579–1585.
78. Gray DF et al. HMG CoA reductase inhibition reduces sarcolemmal Na-K pump density. *Cardiovasc Res*. 2000;47:329–335.

79. Pierno S, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on excitation-contraction coupling of rat skeletal muscle. *Eur J Pharmacol.* 1999;364:43-48.
80. Çalışkan S, et al. Effect of simvastatin therapy on blood and tissue ATP levels and erythrocyte membrane lipid composition. *Res Exp Med.* 2000;199:189-194.
81. Olson MF, Ashworth A, Hall A. An essential role for Rho, Rac, and Cdc42 GTPases in cell cycle progression through G1. *Science*, 1995;269:1270–1272.
82. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2231-2237.
83. Kagan T, et al. Coenzyme Q10 can in some circumstances block apoptosis, and this effect is mediated through mitochondria. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;887:31–47.
84. Laaksonen R, et al. Decreases in serum ubiquinone concentrations do not result in reduced levels in muscle tissue during short-term simvastatin treatment in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;57:62-66
85. Laasonen et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in lowdensity lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol.* 1996;77:851-854.
86. Herman RJ. Drug interactions and the statins. *CMAJ.* 1999;161:1281-1286.
87. Bramow S, et al. Cholestasis and regulation of genes related to drug metabolism and biliary transport in rat liver following treatment with cyclosporine A and sirolimus (Rapamycin). *Pharmacol Toxicol*, 2001;89:133–139.
88. Bogman K, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br J Pharmacol.* 2001;132:1183–1192.
89. Shek A, et al. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35:908-917.
90. Wang JS, et al. Effect of albumin and cytosol on enzyme kinetics of tolbutamide hydroxylation and on inhibition of CYP2C9 by gemfibrozil in human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;302:43–49.
91. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD. Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve.* 2002;25:332–347.
92. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008;337:a2286

93. Slade JM, Delano MC, Meyer RA. Elevated skeletal muscle phosphodiesterases in adults using statin medications. *Muscle Nerve*. 2006;34:782-784.
94. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: Statin related myopathy. *Ann Intern Med*. 2009;150:858-868.
95. Phillips PS, et al. Scripps Mercy Clinical Research Center. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585.
96. Farmer JA. Learning from the cerivastatin experience. *Lancet*. 2001;358:1383–1385.
97. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002;346:539–540.
98. Gaist et al. Lipid-Lowering Drugs and Risk of Myopathy *Epidemiology*. 2001 (September) Vol.12 No.5
99. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data 2005. *Am J Cardiol*. 2006;97:6C-26C
100. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol*. 2006;97:52C-60C.
101. Ballantyne CM, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553–564.
102. Bruckert E, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients—the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-414.
103. Graham DJ, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585–2590.
104. McKelvie PA, Dennett X. Myopathy associated with HMG-CoA reductase inhibitors. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;3:143–148.
105. Pasternak RC, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024–1028
106. El-Salem et al. Prevalence and risk factors of muscle complication secondary to statins. *Muscle Nerve*. 2011;44:877–881.
107. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. *BMJ* 2008;337:a2286

108. Davidson MH, et al. Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol*. 2006;97:32C-43C
109. Vaklavas C, et al. Molecular basis of statin associated myopathy. *Atherosclerosis*. 2009;(202):18–28.
110. Schech S. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16:352–358.
111. Hippisley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales:population-based cohort study.*Heart* 2010;96:939-947.
112. Kashani A, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006;114:2788-2797.
113. Newman CB, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients.*Am J Cardiol*. 2003;92:670–676
114. Newman CB, Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 Patients *Am J Cardiol* 2006;97:61–67
115. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;94:882–888.
116. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289:1681-1690.
117. Phillips PS, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137:581-585.
118. Lamperti C, et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol*. 2005;62:1709-1712.
119. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681–1690.
120. Bradford RH, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. *Arch Intern Med* 1991;151:43–49.
121. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743–759.
122. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002; 89:1374–1380.

123. Sniderman AD. Is there value in liver function test and creatine phosphokinase monitoring with statin use? Am J Cardiol 2004; 94:30F–34F.
124. Dobkn BH. Underappreciated statin-induced myopathic weakness causes disability.Neurorehabil Neural Repair. 2005 Sep;19(3):259-263.
125. Krishnan GM, Thompson PD. The effects of statins on skeletal muscle strength and exercise performance.Curr Opin Lipidol. 2010 Aug;21(4):324-328.
126. Agostini JV ve ark Effects of statin use on Muscle Strenght, Cognition, and Depressive Symptoms in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2007 Mar;55(3) 420-425.
127. Sevinçok L, Büyüköztürk A. Yaygın anksiyete bozukluğu Olan hastalarda lipid metabolizmasındaki değişiklikler. Klinik Psikiyatri. 1999;1:21-25
128. Sevinçok L, Büyüköztürk A. Eş tanıli yaygın anksiyete bozukluğu ve majör depresyonun lipid metabolizması üzerindeki etkileri. Klinik Psikiyatri. 1999;1:89-94

EK 1. Beck Anksiyete Ölçeği (BAÖ)

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi Düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

EK 2. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

A- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum

B- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor

C- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum

D- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum

E- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

F- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

G- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum

H- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

I- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

J- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

K- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

L. 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

M- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

N- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

O- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

P- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

R- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

S- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

T- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet Hayır

U- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

V- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybetti

EK 3. Nottingham Sağlık Profili (NHP)

AŞAĞIDA İNSANLARIN GÜNLÜK YAŞANTILARINDA KARŞILAŞABİLECEĞİ BAZI SORUNLARDAN BAHSEDİLMEKTEDİR. HER BİR SORUNUN SİZDE MEVCUT OLUP OLMADIĞINI DÜŞÜNÜN, OLANLARA EVET, OLMAYANLARA HAYIR CEVABINI VERİN.

	EVET	HAYIR
Kendimi sürekli yorgun hissediyorum (Enerji Düzeyi)	☐	☐
Geceleri ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐
Her şey moralimi bozuyor (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Dayanılmaz şiddette ağrım var (Ağrı)	☐	☐
Uyuyabilmek için ilaç alıyorum (Uyku)	☐	☐
Artık eğlenmeyi unuttum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Kendimi çok sinirli hissediyorum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Hareket etmek, pozisyon değiştirmek bana ağrı veriyor (Ağrı)	☐	☐
Kendimi yalnız hissediyorum (Sosyal izolasyon)	☐	☐
Sadece ev içinde yürüyebiliyorum (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
Öne eğilmek benim için zor oluyor (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
En basit işler için bile çaba göstermem gerekiyor (Enerji Düzeyi)	☐	☐
Sabahları çok erken saatte uyanıyorum (Uyku)	☐	☐
Hiç yürüyemiyorum (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
İnsanlarla ilişki kurmakta zorlanıyorum (Sosyal izolasyon)	☐	☐
Günler geçmek bilmiyormuş gibi geliyor (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
Bazı şeylere, yerlere uzanmak, yetişmek zor oluyor (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
Yürürken ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐
Bugünlerde çok kolay öfkeleniveriyorum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Bana yakın hiç kimse yokmuş gibi hissediyorum (Sosyal izolasyon)	☐	☐
Geceleri çoğunlukla uyanık oluyorum (Uyku)	☐	☐

EVET HAYIR

Bazen kontrolümü kaybediyormuş gibi hissediyorum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Ayakta durunca ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐
Kendi kendime giyinmek zor oluyor (Fiziksel Mobilite)	☐	☐
Çabucak yoruluveriyorum (Enerji Düzeyi)	☐	☐
Uzun süre ayakta durmak bana zor geliyor (Fiziksel Mobilite) (örneğin mutfakta veya otobüs beklerken gibi)	☐	☐
Sürekli ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐
Uykuya dalabilmek için uzun süre bekliyorum (Uyku)	☐	☐
Çevremdeki insanlara yük oluyormuşum gibi geliyor (Sosyal izolasyon)	☐	☐
Geceleri endişelerim yüzünden uyuyamıyorum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Hayat yaşamaya değmez gibi geliyor (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Gece uykularım çok kötü (Uyku)	☐	☐
İnsanlarla geçinmek bana zor geliyor (Sosyal izolasyon)	☐	☐
Dışarıda yürümek için yardıma ihtiyacım var (Fiziksel Mobilite) (örneğin baston veya bir kişi gibi)	☐	☐
Merdiven inip çıkarken ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐
Sabahları morallim bozuk ve keyifsiz uyanıyorum (Emosyonel Reaksiyon)	☐	☐
Otururken ağrım oluyor (Ağrı)	☐	☐

Enerji Düzeyi : 3 madde

Ağrı: : 8 madde

Emosyonel Reaksiyon: 9 madde

Uyku : 5 madde

Sosyal izolasyon : 5 madde

Fiziksel Mobilite : 8 madde