

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KARARSIZ ANGINA VE ST YÜKSELMESİ OLMAYAN
MYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA DEĞİŞİK
STATİNLERİN VE EZETİMİBE'İN hsCRP ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esat NAMAL

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2008

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ŞİŞLİ ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KARARSIZ ANGINA VE ST YÜKSELMESİ OLMAYAN
MYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA DEĞİŞİK
STATİNLERİN VE EZETİMİBE'İN hsCRP ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Esat NAMAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Dr. FATİH BORLU

İSTANBUL-2008

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteklerini gördüğüm tez danışmanım 3. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr.Fatih Borlu'ya, bana her konuda yardımcı olarak uyumlu bir çalışma ortamı sağlayan Kardiyoloji Uzmanı Sayın Dr.Erkan Öztek'in'e, gönülden teşekkür ederim.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimine başladığım ilk gün ile başlayan ve devam etmekte olan öğrenme ve eğitim sürecime katkıları tartışılmaz olan, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan 3. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sayın Dr.Fatih Borlu'ya, 3. İç Hastalıkları Kliniği uzmanlarından Dr.Ayda Batuan Damar, Dr.Kemal Erol ve Dr.Ali Özgür Öztürk'e, ayrıca yetişmemdeki emeği ve arkadaşlığı için Dr.Cemal Bes'e teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Koordinatörü ve 2. İç Hastalıkları Kliniği Şefi Doç.Dr.Yüksel Altuntaş'a, 2.İç Hastalıkları Başasistanı Doç.Dr.Sema Uçak'a ve asistanlığım süresince birlikte çalıştığım bütün klinik şef, şef muavini, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma eğitim sürecimdeki katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Desteklerini ve yardımlarını benden esirgemeyen ve her koşulda bana inanan aileme çok teşekkür ederim.

Esat Namal Ağustos-2008

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	44
Bulgular.....	47
Tartışma.....	54
Özet.....	62
Summary.....	64
Kaynaklar.....	66

KISALTMALAR

MHC: Major histocompatibility complex

LTB4: Leukotriene B4

MMP: Matriks mettaloproteinazları

IL: Interleukin

CD: Cluster of differentiation

PDGF: Platelet derived growth factor

CRP: C-reactive protein

hsCRP: High sensitive C-reactive protein

CK: Creatine kinase

MCP-1: Monocyte chemotactic protein-1

CCR 2: Chemokine (C-C motif) receptor 2

ICAM-1: Intercellular adhesion molecule 1

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

HMG CoA: Hydroxy-metilglutaril koenzim A

ACAT: Acil-CoA-cholesterol-aciltransferase

tPA: Tissue plasminogen activator

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor type 1

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

1. GENEL BİLGİLER

Ateroskleroz, yaşamın erken dönemlerinde arteriyel duvarda yağlı çizgilenme olarak başlayan patolojik bir süreçtir. Bu lezyonlar, endotel altında toplanmış makrofaj hücrelerinden gelişen köpük hücrelerinden oluşmaktadır. Ortama mononükleer hücrelerin katılması ve düz kas hücrelerinin migrasyonu ile yağlı çizgilenme daha büyük aterosklerotik plaklar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu progresif büyüme sonucunda, angina pectoris ya da klodikasyo intermitant gibi kronik semptomlar ile sonuçlanan arteriyel lümeninde belirgin daralma kaçınılmaz olmaktadır. Diğer taraftan, makrofajlardan zengin fakat düz kas hücrelerinden fakir olan nekrotik lipid çekirdeğine sahip olan plaklarda rüptür olasılığı yüksek olup, kararsız angina, miyokard infarktüsü ya da inme ile sonuçlanan bir klinik senaryo ortaya çıkmaktadır. Kararsız angina, miyokard nekrozu içermeyen bir akut koroner sendromdur. Akut koroner sendrom (AKS) klinik olarak yeni başlayan ya da kötüleşen angina ile karakterizedir. ABD de her yıl yaklaşık 1.4 milyon ST segment yükselmesi olmayan AKS vakası hastanelere başvurmaktadır (1). Genelde altta yatan patofizyolojik mekanizma bir aterosklerotik plağın çatlaması ya da erozyonu ile koroner arter lümenini ileri derecede tıkayan trombüs oluşumudur. Koroner angina ve çok yakın bir durum olan ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTMI) koroner arter hastalığının oldukça sık ortaya çıkış biçimleridir (1).

1.1. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

1.1.1. Plak hasarı

Plak hasarı koroner aterosklerozun kararlı fazdan kararsız faza dönüşünde yer alan mekanizmalardandır ve son yıllarda yoğun biçimde araştırılmıştır. Mekanik etkenler plak hasarına katılırlar; ince fibröz bir kılıf, çatlama kalın olandan daha elverişlidir ve plak çatlama daha çok omuzlarda, plağın komşu damar duvarına bağlandığı yerlere olur (2). Bir plağın içindeki lipid havuz, plağın biyokimyasal özelliklerini etkiler ve çatlama riskini artırır; aksine, fibrozis ve kalsifikasyon, riski azaltıyor görünmektedir (1,2).

Plak erozyonu, plak çatlama gibi AKS'u başlatabilir (3). Erozyon genellikle, plak omuzlarında olanın aksine incelen kılıfta santral olarak olur. Plak erozyonu sigara içen kadınlarda, oysa plak çatlama genelde hiperlipidemik erkeklerde görülür (4,5).

1.1.2. Enfeksiyon

Kararsız anginada akut inflamatuvar süreci başlatan uyarıcı henüz saptanamamıştır. Aterosklerozun kendisi, hasara yanıt hipotezinde tanımlandığı gibi kronik, düşük düzeyli inflamatuvar bir durumdur. Enfeksiyon ajanlarının aterogenezde ya da kararlı koroner hastalığının kararsız dönüşümünde rol alıp almadığına ilişkin yoğun fikir ayrılığı vardır (6,7).

1.1.3. Trombositler ve Lökositler

Çatlayan bir plağın üzerinde açığa çıkan trombojenik bir yüzeye trombositlerin oturması önemli bir basamaktır. Koroner aterosklerozlu kaza kurbanlarında yapılan otopsi

çalışmaları plak çatlamasının sık olduğunu düşündürmektedir (8). Çatlayan plakların çok az bir kısmı AKS'la sonlanır. Plak çatlaması ya da erozyonu ile ortaya çıkan yüzey alanı ile açığa çıkan yüzeyin özellikleri kısmen trombüs gelişimine eğilimi belirler. Örneğin ateromatöz nüve, kollajenden zengin matriks gibi diğer substratlara göre altı kat kadar daha trombojenik olabilir (9).

1.1.4. İnflamasyon

Yüzyılı aşkın bir süredir, ateroskleroz mekanizması bilim adamlarının kafasını karıştıran bir bilmece olma özelliğini yitirmemiştir. Alman patolog Rudolf Virchow, 1856'da aterosklerozun arter duvarında özellikle lipidleri içeren plazma komponentleri tarafından oluşturulan bir inflamatuvar yanıt olduğunu ortaya atmıştır. Diğer bir patolog, Von Rokitansky ise aterosklerotik lezyon bulunan arterlerin yüzeyinde organize trombüs varlığı üzerinde durmuştur. Geçen yüzyılın başlarında, Anitsjkov aterosklerotik plaklarda büyük lipid depositleri gözlemlemiş ve bunların kolesterol kaynaklı olabileceğini düşünerek, bu hipotezini tavşanları kolesterol ile besleyerek test etmiştir. Şaşırtıcı bir sonuç olarak tıpkı insanlardaki aterosklerotik lezyonlara benzeyen plak oluşumunu görmüştür. Sonuçta, aktive lökositler ve intrinsik arteriyel hücreler tarafından salgılanan büyüme faktörleri aracılığı ile çoğalan düz kas hücreleri yoğun bir ekstrasellüler matriks oluşumuna yol açıp aterosklerotik lezyonun gelişimini sağlamaktadır.

Moleküler tıp alanındaki gelişmeler ise daha özgül hipotezlerin formülasyonuna olanak sağlamıştır. 1974'te Ross ve arkadaşları arter hasarının, trombositler ve diğer bazı hücreler tarafından salgılanan platelet derived growth factor'ün (PDGF) lokal hasar sonrası oluşabileceğini ortaya atmışlardır (10). Bu durum, düz kas hücreleri için

proliferatif bir yanıtı başlatarak ateroskleroza yol açacaktır. Benditt ise alternatif bir hipotez ile, aterosklerozun tıpkı iyi huylu bir tümör gibi kontrolsüz düz kas hücre proliferasyonuna bağlı olduğunu savunmuştur (10). Brown ve Goldstein tarafından LDL reseptörleri ve kolesterol metabolizmasının keşfinden sonra 'kolesterol hipotezi' yeterli farmakolojik ve genetik veriler ışığında yeniden popülerite kazanmış ve sonuç olarak hem insanda ve hem de deney hayvanında serum kolesterolü ve aterosklerozun yaygınlığı arasındaki direkt bağlantı açıkça ortaya konmuştur (10). Lipid metabolizması bozukluklarını içeren yeni genetik hastalık modellerinin ortaya konması ile son on yılda, bilim adamları patogenetik basamaklar hakkında daha fazla bilgi sahibi olarak, bilmecenin karanlık taraflarının aydınlatılmasına imkan tanımışlardır (10).

Aterom plağına bağlı akut trombotik komplikasyonların oluşumunda bu inflamatuvar sürecin katkısı ise artık yadsınamaz bir gerçektir. Ölümle sonuçlanan miyokard infarktüslerine yol açan koroner trombüslerin birçoğunda sorumlu etken, aterosklerotik plağın fiziksel rüptürüdür. Aterom plağı içerisinde yoğun olarak bulunan aktive makrofajlar, plağın koruyucu fibröz kılıfını oluşturan kollajeni yıkan proteolitik enzimler üretmektedir. Benzer şekilde, aktive T lenfositler tarafından salınan gamma-interferon plak yapısını kuvvetlendiren kollajen yapımını engellemektedir. Makrofajlar tarafından üretilen doku faktörü ise, plak içerisinde trombozu tetikleyen temel prokoagülandır. Doku faktörü ekspresyonunun inflamatuvar mediatörler tarafından düzenlenmesi, arteriyel inflamasyon ve tromboz arasındaki sıkı bağlantıyı doğrulamaktadır (11,12).

1.2. Aterosklerozun İnflamatuvar Mediatörleri

İnflamasyon aterosklerozun en erken basamaklarından itibaren kardiyovasküler hastalık spektrumunun her safhasında karşımıza çıkmaktadır. Bu nedendir ki; aterotromboz artık sadece bir lipid depo hastalığı olarak değil, aynı zamanda düşük dereceli vasküler inflamasyonla karakterize bir olay olarak kabul edilmekte ve bu kavram gelecekteki riskin tahmininde kullanılmaktadır.

Proaterojenik mediatörler arasında en popüler olan sitokin, interferon-gamma'dır. Deneysel ortamda apo E^{-/-} deney hayvanlarında interferon-gamma geni hasara uğratılırsa aterosklerotik lezyon alanında azalma ve aortadaki plak içeriğinde değişiklikler olduğu ortaya konulmuştur. Bu hayvanların aterosklerotik plaklarının daha az makrofaj içerdiği buna karşın kollajen miktarının fazla ve fibrozisin artmış olduğu dikkat çekmiştir (10). Aterosklerotik süreçte kayda değer diğer bir sitokin ise interferon gamma'yı indükleyen IL-18 dir. IL-18 m-RNA ve proteini aterom plağı içindeki makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından eksprese edilmektedir (10). Whitman ve arkadaşları apo E^{-/-} farelerde rekombinant IL-18 ile oluşturulan peritoneal enfeksiyon sonrası aterosklerotik lezyon büyüklüğünün iki katına çıktığını gözlemlemişlerdir (10). IL-18 ile enfekte edilmiş farelerde, dört kat daha fazla T hücreleri ve daha fazla oranda major histocompatibility complex (MHC) sınıf II hücreleri içeren lezyonlar olduğu tespit edilmiştir.

Benzer şekilde makrofaj deaktive edici sitokin olarak adlandırılan IL-10'un aterosklerozun hayvan modellerinde lezyon gelişimini azalttığı gösterilmiştir (10).

Lökotrien B4 (LTB4), önemli bir lökosit kemoatraktanıdır. LDL r^{-/-} olan farelerde, plazma kolesterol düzeyleri azaltılmadan spesifik bir LTB4 antagonisti uygulandığında ateroskleroz gelişiminin azaldığı bilinmektedir (10). LTB4, lipoksijenaz enzimi aracılığı ile araşidonik asitten oluşturulmakta olup, Cyrus ve arkadaşları tarafından aterosklerotik lezyonlarda 12/15-lipoksijenaz ürünleri tanımlanmıştır (13,14).

Plak içerisinde tanımlanmış diğer bir önemli mediatör ise CD40 ligand sistemidir. CD40 ligand (CD154), aterosklerotik plak içerisindeki aktive T hücreleri tarafından eksprese edilmektedir. CD40+ endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajların ligand ile bağlanması sonucu; aterogenez ve plak rüptüründe önemli olduğu bilinen sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, matriks metalloproteinazları (MMP) ve prokoagülanlar gibi çok çeşitli moleküller üretilmektedir. Schonbeck ve arkadaşları, LDL r-/- farelerde antikorlar aracılığı ile CD40 ligand sinyalizasyonunu bloke ettiklerinde, lezyon oluşumunun ve plak içindeki lipid ve makrofaj yoğunluğunun azalmış olduğunu gözlemlemişlerdir (10).

1.2.1. İnterlökin-6 (IL-6)

Bir sitokin mediatör olan IL-6, CRP düzeyindeki artışlar ile ilişkilidir. Plazma düzeyleri, olgu-kontrol ve prospektif çalışmalarda yoğun olarak incelenmiştir. Fakat CRP 'den daha az kararlı bir belirteç olduğu ve ayrıca artmış fibrinojen düzeyleriyle ilişkili bulunduğu için, bu çalışmalar yorumlanması güç çalışmalardır. Aterosklerotik plak gelişimi ve rüptürü üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, tromboza artmış yatkınlığa işaret etmektedir. IL-6, hepatositler, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. Akut miyokard infarktüsü (MI) sırasında, iskeminin başlamasından 4-9 saat sonra yükselmekte ve kararsız anginadan ayrımda kreatinin kinaz (CK)'dan daha duyarlı olduğu düşünülmektedir (15,16). Physicians' Health Study'de tamamen sağlıklı erkekler üzerinde yapılmış olan bir olgu kontrol çalışmasında, izlemde MI geçiren bireylerdeki IL-6 düzeyleri, geçirmeyenlerden belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (17,18). CRP ile ilişkili bulunmakla birlikte, IL-6 gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir belirleyici olarak kabul görmektedir. Dolaşımda tespit edilen IL-6'nın bir akut faz reaktanı olarak proaterojenik rolü ve aterosklerotik plak içerisinde makrofaj ve endotel hücreleri tarafından lokal inflamasyon uyaranlarına yanıt olarak oluşturulan IL-6'nın rolü arasındaki ayırım ise

henüz açıklığa kavuşmamıştır.

1.2.2. MCP-1: Kemotaktik Sitokin

Kemokinler, endotelial hasara yanıt olarak monosit ve T lenfositlerin damar duvarına migrasyonunu sağlayan mediatörlerdir. Günümüzde, MCP-1 'in aterogenezdeki rolü hakkında yeterli veri vardır. Nelken ve arkadaşları (10) tarafından; insan aterosklerotik plaklarında endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda MCP-1 ekspresyonu tanımlanmıştır. Yu ve arkadaşları (10) ise deneysel amaçlı hiperkolesterolemi oluşturulan primatlarda, karotis düz kas hücrelerinde MCP-1 ekspresyonunu göstermişlerdir. Bu veriler ışığında, MCP-1 'in sürekli olarak ekspresyonu sadece makrofajların damar duvarına geçişini sağlamakla kalmayıp aynı zamanda başlatılan sürecin devamlılığına da katkıda bulunmaktadır. Bu hipotezin en büyük destekleyicisi ise MCP-1 ya da onun reseptörü, CCR2'nin olmadığı deney hayvanlarının aterosklerotik lezyon gelişimine dirençli olduğunun gösterildiği araştırmalardır (10). MCP-1'in hangi hücre tarafından oluşturulduğu ise henüz açıklık kazanmamıştır. Buna karşın elde olan verilere dayanarak, aterosklerotik lezyona monositlerin sürekli olarak intilrasyonunun sağlanmasında ve diğer birçok kronik modülatör olayların devamında MCP-1'in mutlak gerekliliği yadsınamayacak bir gerçektir.

1.2.3. Çözünür Adezyon Molekülleri

Ridker ve arkadaşları (19), Physicians' Health Study kapsamındaki bireylerde çözünür ICAM-1 (sICAM-1) düzeylerini incelemişler ve şaşırtıcı bir şekilde gelecekteki MI riski yüksek olan sağlıklı erkeklerde bazal sICAM-1 'in artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Risk artışı, lipid ve diğer risk faktörleri kontrol altına alındıktan sonra da devam etmekte olup, diğer benzer bir çalışma olan Women's Health Study sonuçları da aynı doğrultuda bulunmuştur (20). Her iki çalışma sonuçlarına dayanarak, inflamasyon ve endotel

aktivasyonu aterosklerotik sürecin erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve inflamatuvar olayın tanımlanması ile gelecekteki kardiyovasküler olaylar tahmin edilebilmektedir.

Sağlıklı kadınların incelendiği benzer prospektif, epidemiyolojik bir diğer çalışmada da artmış bazal P-selektin düzeyleri; MI, inme, koroner revaskülarizasyon ve kardiyovasküler ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (21). Bu sonuç da yaştan bağımsız olup, lipidler ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri kontrol edildikten sonra da değişmemekteydi. Yine benzer bir sonuç Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışmasında elde edilmiştir. sICAM-1 seviyelerinin, karotis ateroskleroz ve gelecekteki koroner kalp hastalığı için belirleyici olduğu ve E-selektin düzeyleriyle karotis aterosklerozu arasında da benzer bir ilişkinin bulunduğu tespit edilmiştir (22). Buna karşın, Physicians' Health Study'de sVCAM-1 ile kardiyak risk arasında bir ilişki ortaya konamamıştır (19).

Malik ve arkadaşları da yakın dönemde, orta yaş grubundaki erkeklerde sICAM-1 düzeyleriyle gelecekteki koroner kalp hastalığı olaylarının ilişkili olduğunu göstermişler fakat bu ilişkinin kardiyovasküler risk faktörleri, sosyoekonomik faktörler ve inflamasyon ile enfeksiyona katkıda bulunabilecek diğer faktörler düzeltildikten sonra ortadan kalktığını gözlemlemişlerdir (23). Yine aynı çalışmanın bir sonucu olarak, sVCAM-1, E-selektin ve P-selektin düzeyleriyle kardiyak olay riski arasında zayıf bir bağlantının olduğu bildirilmiştir. Bilinen koroner arter hastalığı olan geniş bir hasta kohortunda ise, hsCRP dahil diğer birçok inflamatuvar belirteçler ile kıyaslandığında, sVCAM-1, gelecekteki kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskini belirlemede en kuvvetli bağımsız faktör olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu ilişki, klasik risk faktörlerinden bağımsız bulunmuştur. Şaşırtıcı bir sonuç olarak, düşük CRP düzeyleri olan hastalar, sVCAM-1 düzeyleri artmış olduğunda daha yüksek riskli olarak belirlenmiş ve sVCAM-1 yüksekliği eşlik etmeyen CRP artışları gelecekteki kardiyovasküler olaylar için belirleyici özellik göstermemiştir (24).

Akut koroner sendromlarda çözünür hücre adezyon moleküllerinin artışı, bir dizi çalışmada değerlendirilmiştir (25,26). O'Malley ve arkadaşları kardiyak göğüs ağrısının ilk saatlerinde, hastaların büyük bir kısmında sICAM-1'in artmış olduğunu göstermişlerdir (27). Mulvihill ve arkadaşlarının çalışmasında ise kararsız angina ve ST elevasyonu olmayan MI olan hastaların başvurularının ilk 72 saati içerisinde yüksek sICAM-1, sVCAM-1 ve sP-selektin düzeyleri bildirilmiştir. Başvuru sırasındaki artış ise gelecekteki kardiyovasküler olay riski için belirleyici değere sahip bulunmuştur (28). Ayrıca, akut koroner sendromu takiben sICAM-1, sVCAM-1, sE-selektin ve sP-selektin düzeylerinin sürekli olarak yüksek seyretmesi, devam eden vasküler inflamasyonun bir kanıtı olarak değerlendirilmiş ve devam eden inflamatuvar uyarının iskemik episod rekürrensi ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (29).

Tüm bu verilerin ışığında, hücresel adezyon moleküllerinin düzeyleri, sadece sağlıklı bireylerde değil, kararlı ve kararsız koroner arter hastalarında da aterosklerotik sürecinin inflamatuvar bileşeninin indirekt belirteçleri olarak kabul edilmektedir, sICAM-1, asemptomatik popülasyondaki en güçlü belirleyici kabul edilmekle birlikte, bilinen aterosklerotik hastalığı olanlarda ise sVCAM-1 önem kazanmakta olup adezyon molekülleri arasındaki bu farkın aydınlatılması gerekmektedir.

İzlemde kardiyovasküler olay gözlenen sağlıklı bireylerdeki yüksek sICAM-1 seviyeleri, düşük dereceli bir inflamatuvar sürecin belirleyicisi olarak yorumlanmaktadır. Muhtemelen, sICAM-1, endotel hücreleri, lökositler gibi çok çeşitli hücreler tarafından sürekli olarak, eksprese edilmektedir. Bu nedenlerden ötürü, sICAM-1 kardiyovasküler olaylar için risk altında olan asemptomatik bireylerin tespiti ve birincil korunmasında yararlı bir gösterge olarak kabul edilmektedir. sVCAM-1'in ekspresyonu ise, sadece aktive endotel hücreleri ile vasküler düz kas hücreleri tarafından gerçekleştirilmekte olup: plak yükü ve aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir belirleyicidir. Bu nedenlerden dolayı da ikincil korunmada önem kazanmaktadır, sVACM-1 düzeyleri ile aktive endotele sahip hastaların (örneğin diyabet) (10) ve tanımlanmış ateroskleroza olan bireylerin (30) gelecekteki kardiyak olay riski arasındaki ilişki tanımlanmıştır.

Günümüzde artık bilinmektedir ki: tüm miyokard infarktüslerinin yarısı, lipid seviyeleri normal olan bireylerde ortaya çıkmakta olup, halen kullanımda olan biyokimyasal tarama yöntemleri risk altındaki popülasyonun tanımlanmasında yetersiz kalmaktadır. Yakın dönemde sonuçları yayınlanan Heart Protection Study (HPS) ile Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS), LDL kolesterolü normal olan bireylerde HMG CoA redüktaz inhibitörlerinin kullanımı ile kardiyovasküler olay sıklığının azaltılabileceğinin ortaya konduğu ilginç çalışmalardır.

1.2.4. CRP: C-Reaktif Protein

CRP; IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin etkisiyle daha çok karaciğerde hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteindir (31,32). Her biri 21,5 kd moleküler ağırlığında olan beş subünitten oluşur ve immun yanıt proteinlerinden stabil yapılı pentraksin ailesinin bir üyesidir. Dolaşımında yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve sirkadyan değişiklikler göstermez. Ayrıca plazma konsantrasyonundan etkilenmez (33). İlk kez 1930 yılında akut hastalığı olan bireylerin serumlarında Streptococcus pneumoniae'nın hücre duvarındaki c-polisakkaridine bağlanabilen bir maddenin varlığı saptanmış, bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein adı verilmiştir (34). Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine 50 saat sonra ulaşır (35,36). Ayrıca, ölçümü kolay olup, taze ya da donmuş plazmada standardize yüksek sensitif olarak belirlenebilmektedir (10). CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır (10):

- 1 Kompleman bağlanması ve aktivasyonu
- 2 Doku faktörüyle birlikte birçok hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi
- 3 Endotelial makrofajlar tarafından LDL uptake 'inin sağlanması
- 4 Arter duvarına monosit migrasyonu
- 5 MCP-1 üretiminin artırılması

C reaktif protein konsantrasyonları etnik orjinle değişir. CRP düzeyleri sağlıklı Asyalı Hintlilerde, Avrupalı beyaz toplumdakinden yüksek bulunduğu gibi, Asyalı Hintlilerde CRP' nin abdominal obesite ve insülin direnci ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (37).

Sağlıklı kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalar, hs-CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir (38,39,40,41). Ayrıca akut MI sonrası ve kararsız anjina sırasında yükselen CRP 'nin de kötü sonlanımla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (42).

CRP ölçümünün, akut miyokard infarktüsü (AMI) hastalarında prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. Çok daha yakın dönemde ise yüksek sensitif ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesi ile düşük normal düzeydeki CRP 'nin dahi akut koroner sendromlarda prediktif değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (43,44,45). Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır. Orta yaş ve ileri yaş gruplarının dahil edildiği prospektif epidemiyolojik çalışmalarda ilk miyokard infarktüsü ya da ilk inme sonrası sonlanım noktaları ile yakın ilişkili olup: semptomatik periferal arter hastalığının gelişiminde de anlamlı bulunmuştur (46).

Danesh ve arkadaşları (47) tarafından 2557 hastanın 8 yıl boyunca izlendiği bir analizde: bazal CRP seviyeleri en yüksek grupta yer alan bireyler, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi gelecekteki vasküler olaylar için iki kat riskli bulunmuşlardır. Ridker ve arkadaşları 1997 yılında yayınlanan çalışmalarında sağlıklı erkeklerdeki yüksek bazal CRP düzeylerinin, gelişebilecek ilk miyokard infarktüsü ve inmenin habercisi olabileceğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar CRP'nin bu etkisinin klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın

bir diğ er sonucu ise, başlangıçtaki CRP değ erlerinin yüksek olduğ u grupta Aspirin (ASA) kullanımının kardiyovaskü ler olayları azalttığ ının gösterilmesidir. Aynı araştırmacılar başka bir primer koruma çalışmasında serum LDL kolesterolü yüksek olmayan, ancak CRP düzeyleri yüksek olanlarda bir statin olan lovastatin'in kardiyovaskü ler olayları engelleyebileceğ ini göstermişler, akut koroner olayların önlenmesi amacıyla statin başlanmasında CRP düzeylerinin ölçüt olarak alınabileceğ ini belirtmişlerdir (48). hsCRP'nin vaskü ler risk için bir belirleyici olarak öneminin ortaya konduğ u epidemiyolojik veriler, değ iş ik çalışma gruplarında ortaya konmuştur: Multiple Risk Factor Intervention Trial (sigara iç enler), Cardiovascular Health Study (yaşlı lar) (10), Women's Health Study (postmenopozal kadınlar) (42) ve 3 bağ ımsız Avrupa kohortu: Monica Augsberg cohort (49), Helsinki Heart Study (50), British Regional Practice Study (10). Bu çalışmaların birçoğ unda global risk belirleme programlarında kullanılan geleneksel risk faktörleri için dü zeltme yapıldıktan sonra bile, vaskü ler risk üzerine hsCRP'nin etkisinin önemini yitirmediğ i görülmü ştür. Yakın dönemde sonuçlanmış iki yeni çalışmada ise hsCRP ile tüm nedenlere bağ ılı mortalite arasında da yakın ilişki olduğ u gösterilmiştir (10).

1.2.4.1 Global Risk Belirlemede hsCRP

CRP'nin ölçümünde kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değ ildir ve 3mg/L altındaki değ erleri negatif olarak değ erlendirilir. Oysa sağ lıklı bireylerin %90'ında CRP değ erleri 3 mg/L'nin altındadır. Kardiyovaskü ler hastalıkların teş hisinde ve riskin belirlenmesinde CRP 'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçü me gerek vardır ve kardiovaskular risk ile CRP arasındaki ilişkiyi <10 mg/L arasındaki değ erlerde tanımlamışlardır (51). Bu amaçla çoğ u CRP karşıtı antikorların latex ile işaretlenmesi temeline dayanan; 0,15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (high sensitivity CRP) için ölçüm metodları geliştirilmiştir (40).

hsCRP, kısmen inflamasyona yanıt olarak yükselen nonspesifik bir marker olsada aterosklerozun ilerlemesinde CRP'nin direkt etkisi olabileceğine dair deneysel kanıtlar mevcuttur (33,40,41). CRP'nin aterosklerozda direkt etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 7 sağlıklı kişiye rekombinant insan CRP'si infüze edilerek çok yüksek serum CRP düzeyleri elde edilmiştir (23,9 mg/l) (52). Bu kişilerde CRP infüzyonu inflamasyon belirteçlerinde (IL-6, IL-8, serum amiloid A) ve koagülasyonda (vWF antijen, protrombin F1-2, D-dimer, PAI-1) önemli artışlara neden olmuştur.

CDC/AHA paneli kardiyovasküler riski tahmin etmek için hsCRP düzeylerini belirlemiştir (53).

< 1 mg/dl düşük kardiyovasküler risk

1-3 mg/dl orta

>3 mg/dl yüksek

CDC /AHA, >10 mg/L üzerindeki değerlerde infeksiyon ve inflamasyonun diğer nedenlerini (RA, SLE, endokardit gb.) araştırmayı önermektedir.

Tablo-1: Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) kılavuzuna göre hsCRP düzeyini etkileyen nedenler

hsCRP düzeyini artıran nedenler	hsCRP düzeyini azaltan nedenler
Hipertansiyon	İlımlı alkol kullanımı
Obesite	Kilo kaybı
Sigara kullanımı	Statin
Metabolik sendrom	Fibrat
Hiperglisemi	Niasin
HDL düşüklüğü	Aspirin
Trigliserid yüksekliği	ACE inhibitörleri
Östrojen ve progesteron	Tiaglitazonlar
Kronik enfeksiyon	Egzersiz

Global risk belirlemede günümüzde kullanımda olan stratejide serum testi olarak lipid ölçümlerine başvurulmaktadır. hsCRP ise kardiyovasküler riskin belirlenmesinde geleneksel yaklaşımı güçlendiren bir belirleyici olarak yerini almaktadır. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjinalı hasta üzerinde yaptıkları kohort çalışmada CRP seviyesi 3,6 mg/L'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir. Biasucci ve ark. kararsız anjinalı ve troponin (-) hastada yaptıkları çalışmada bir yılda CRP'nin prognostik rolünü göstermişlerdir (54). FRISCH (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında 900'den fazla akut koroner sendromlu hastada yapılan 5 ay-48 ay arası takiplerde CRP>10 mg/L olan hastalarda anlamlı olarak artmış mortalite bulmuşlardır (55,56). Klinik çalışmalar sonrası hastane içi kısa dönem riski de öngörebileceği ortaya konmuştur. hsCRP, akut koroner sendromlarda hastane içi prognozu ve tekrarlayan akut miyokard infarktüsünü troponinden bağımsız olarak öngörmektedir (57,58,59,60,61). Bu ise miyokard hasarının genişliği ile ilgili bir belirteç olmadığını göstermektedir. Pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte (62,63) ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL-kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (63).

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarla olan yakın ilişkisini açıklamaya çalışan iki farklı görüş vardır. Birinci görüş CRP'nin dolaylı bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündedir. Buna göre CRP, koroner arterlerin patojen ajanlarla oluşturulan inflamasyonunu, aterosklerozun şiddetini, miyokard iskemisi veya nekrozunu veya dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 gibi) yansıtan bir belirteçtir. İkinci görüşe göre CRP'nin kendisi koroner arterlerde kompleman aktivasyonu yaparak patogeneizde rol almaktadır (64). İkinci görüş dayanağını AMI nedeniyle ölenlerde yapılan bir doku çalışmasında CRP'nin hasarlı miyokarda kompleman sisteminin C3 ve C4 fragmanları ile aynı lokalizasyonda saptanmasından (65) ve başka bir çalışmada klasik kompleman yolunun blokajının iskemi ve reperfüzyon hasarını önlediğinin gösterilmesinden (66) almaktadır.

Postmenopozal kadınlarda da hsCRP düzeyleri, sigara içmeyenlerde, hipertansiyon, diyabet ya da koroner arter hastalığı aile öyküsü olmayanlarda kardiyovasküler riski belirlemektedir. LDL düzeyi 130 mg/dl altında olan kadınların analizinde, geleneksel risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi, hsCRP artışı olanların belirgin olarak artmış miyokard infarktüsü, inme ve koroner revaskülarizasyon riski taşıdıkları ortaya konmuştur (48). Benzer şekilde 14 kohortun meta analizinde; sigara ve diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra, hsCRP seviyeleri en yüksek dilimde bulunanların, gelecekteki vasküler olaylar için iki kat artmış riske sahip oldukları belirlenmiştir (% 95 CI1.5-2.3; $p < 0.001$) (10).

Düşük dereceli inflamasyonun belirlenmesinde ve global risk tayininde yardımcı ve kolay uygulanabilir bir metod olan CRP taraması, özellikle MI ve inmenin primer korumasında olmak üzere statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yeni bir yöntem olarak önem kazanmaktadır. Statinler, potent lipid düşürücü ajanlar olmaları yanında plak inflamasyonunun geriletilmesi ve plak stabilizasyonunda da etkili potent LDL düşürücü ajanlardır. Aynı zamanda monositlerin vasküler endotele adezyonunda kritik role sahip adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da önlemektedirler (10). Bir ikincil koruma çalışması olarak The Cholesterol and Recurrent Events (CARE), CRP düzeylerinin koroner olay riskindeki artış ile olan korelasyonunun ortaya konduğu ilk çalışma olarak statin tedavisinin yönlendirilmesinde CRP 'nin önemini gözler önüne sermiştir (67,68). CARE araştırmacıları, Pravastatinin risk azaltıcı etkinliğinin derecesinin inflamasyon bulguları olanlarda daha büyük olduğunu ortaya koymuşlar ve CRP'deki azalmanın Pravastatinin LDL ya da HDL kolesterol üzerine olan etkilerinden bağımsız olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçlar, statinlerin antiinflamatuvar etkilerini de destekleyen özellikleri nedeniyle de dikkat çekicidir (68). The Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE) çalışması 2884 hastanın iki paralel çalışma kolunda incelendiği büyük bir çalışmadır. Bir ikincil koruma kohortu olarak ilk grupta (N=1182) 40 mg/gün pravastatin uygulanmış; primer koruma kohortu olan diğer grupta (N=1702) ise rastgele yöntemle ya 40mg/gün pravastatin ya da plasebo uygulanmıştır (69). PRINCE çalışmasındaki bireylerin %40'ı kadın olup % 28'i de CRP 'nin vasküler

riskini önleyici etkileri olduğu bilinen aspirin almakta idi (70).Çalışmanın sonunda, pravastatin uygulaması ile ortalama CRP düzeylerinde %16 oranında azalma olduğu bildirilmiştir ($p < 0.001$). İlginç bir saptama olarak bu fayda 12 hafta kadar erken bir dönemde ortaya çıkmakta ve cinsiyet, yaş, sigara içimi, vücut kitle indeksi, başlangıç lipid seviyeleri ve diyabet varlığından bağımsız olarak her alt grupta izlenmekte idi. Daha önceki hipotez oluşturuçu çalışmalarda öne sürüldüğünün aksine, başlangıç ve çalışma sonundaki CRP ve LDL kolesterol düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gösterilememiş olup bu çalışma sonuçları ışığında bir kez daha LDL kolesterol ve CRP'nin bağımsız belirleyiciler oldukları tespit edilmiştir (69).

CRP azaltılması ile ilgilenen statin çalışmalarının birçoğunda, lipid taramasında CRP ölçümünün rolü ya da statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesindeki önemini destekleyen yeterli kanıt elde edilememiştir. Fakat yakın dönemde yayımlanan, AFCAPS/TextCAPS CRP subgrup analizinde, direkt olarak bu konu ele alınmıştır (71). Lovastatin'in kullanıldığı bir birincil koruma çalışması olarak, 5742 düşük-orta riskli bireyde bazal CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. İnflamasyon analizinde bireyler, lipid ve CRP analizlerinin sonuçlarına göre eşit büyüklükte dört eşit gruba ayrılmışlardır (71). Bazal LDL seviyeleri 149 mg/dl üzerinde olanlarda (kohortun medyan LDL değeri) lovastatin uygulamasının, primer koroner olayların önlenmesinde önemli oranda etkili olduğu bulunmuştur. Sonuçta ilk akut koroner olayın meydana gelmesinde % 37 oranında bir azalma olduğu saptanmıştır (72). Ayrıca, plasebo kolunda CRP düzeyleri ortalama değerin üzerinde olup, lipidleri ortalamanın altında olanlardaki olay sıklığının belirgin hiperlipidemisi olanlardan farklı olmadığı da belirlenmiştir. LDL ve CRP düzeyleri ortalamanın altında olanlarda da lovastatin'in ek bir fayda sağlamadığı gözlemlenmiştir (71).

ACAPS/TextCAPS çalışmasından öğrendiklerimiz, CRP artışının gelecekteki vasküler riskin kuvvetli bir belirleyicisi olduğunu ve global riskin belirlenmesinde geleneksel lipid tarama yöntemlerine yardımcı bir test olarak kullanılabilceği düşüncesini doğrulamıştır. Bu çalışmanın diğere önemli bir sonucu ise, hiperlipidemisi

olmayan fakat CRP yüksekliği nedeniyle koroner olay olasılığı yüksek sağlıklı bireylerde statin tedavisinin etkinliğinin onaya konmuş olmasındır. Yaklaşık 25,000,000 Amerikalı bireyin bahsedilen düşük LDL/ yüksek CRP kategorisinde olduğu düşünülürse; CRP artışının düşük LDL kolesterol varlığındaki prediktif değerinin belirlenmesi için ileri çalışmalara gereksinim vardır.

1.2.4.2. Diğer Yeni Biyobelirleyiciler ile hsCRP 'nin Karşılaştırılması

Üç büyük prospektif çalışmada homosistein ile hsCRP taramasının relatif etkinliği karşılaştırılmıştır (10,48,73). Her bir çalışmada, en yüksek kategorideki CRP'nin benzer homosistein artışlarına kıyasla daha yüksek oranda risk belirleyiciliği ortaya konmuştur. Kadın bireylerin incelendiği diğer prospektif bir kohortta ise vasküler riskin belirleyicisi olarak; homosistein, lipoprotein (a), hsCRP dahil çeşitli inflamatuvar belirleyiciler, ve tam lipid paneli çalışılmıştır (48). hsCRP en kuvvetli risk belirleyici olarak belirlenmiştir (en yüksek vs en düşük kuantil için RR 4.4). Çok değişkenli analiz sonucunda ise yaş, sigara kullanımı, obesite, hipertansiyon, aile öyküsü ve diyabet değerlendirmeye dahil edildiğinde sadece hsCRP ve total/HDL kolesterol oranı bağımsız belirleyici olarak bulunmuştur.

Günümüzde artık aterosklerotik lezyonların sadece bir lipid birikiminden oluşan pasif yapılar olmadıklarını biliyoruz. Elde olan veriler aterosklerotik sürecin her safhasında inflamasyonun merkezi bir rol oynadığına işaret etmektedir. Klinik çalışmalar, iskemik olay gelişimi ve akut koroner olay sonrası prognoz ile dolaşımda tespit edilen inflamasyon belirleyicilerinin arasında yakın ilişki olduğunu doğrulamaktadır. Hem lezyon içindeki hem de lezyonun dışındaki inflamasyon aterom plağının gelişimi ve akut olayların tetiklenmesinde rol oynamaktadır. Ateroskleroz patofiyolojisinde inflamasyonun rolünün aydınlatılabilmesi için çalışmalar sürmektedir. Gelecekteki yirmi yıl içinde kardiyovasküler hastalıkları nasıl tedavi ediyor olacağız? Muhtemelen vasküler inflamasyon, kardiyovasküler hastalık tedavisinde temel hedef

olarak kabul edilecektir. Günümüzde risk derecelendirmesinde kullandığımız inflamatuvar belirleyicileri, gelecekte tedavinin monitorizasyonunda kullanabileceğiz. Sonuç olarak yirmi birinci yüzyılın başlangıcında kardiyovasküler araştırmalardaki yeni hedef, arter duvarında halen büyük ölçüde çözümlenememiş olan inflamasyon biyolojisinin sınırlarıdır.

Biyokimyasal etkenlere ek olarak, inflamasyon da plak hasarında anahtar bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Trombolitik, antikoagülan, antiplatelet ve girişimsel tedavilere rağmen AKS hastalarında taburculuk sonrası 4-6 ayda hala %12-16 oranında majör kardiyak olay insidansı vardır (74,75). Plak instabilitesinin anlaşılması ve buna yönelik yapılacak tedaviler ile sonuçlarda daha fazla iyileşme sağlanabilir. Bu konuda artan kanıtlar göstermektedir ki, aterosklerozun ciddiyetinden veya iskemik olayın ciddiyetinden bağımsız olarak AKS vakalarında kanda artmış düzeyde dolaşan inflamatuvar markerler özellikle CRP, istenmeyen sonuçlar gelişeceğini öngörmektedir. Bu sebeple AKS tedavisinde inflamasyon yeni bir hedef olarak görülmektedir.

1.3. Tanı

Kararsız anginalı bir hasta ya yeni yakınmalarının ortaya çıktığını ya da varolan kararlı tablonun kararsızlaştığını fark ettiği için doktora başvurur. Tanıdaki zorluk genellikle göğüs ağrısının miyokard iskemisinden mi kaynaklandığını anlamaktır. Kararsız anginadan şüphelenilen hasta hızlı ve etkili bir biçimde değerlendirilmelidir. Hızlı ve doğru bir tanı uygun tedavinin zamanında başlamasını sağlar. Bu komplikasyonlar akut koroner sendromların akut fazında yoğunlaştığı ve uygun tedavi ile komplikasyon sıklığı azaldığı için önemlidir. Yirmi dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, hemodinamik instabilite ya da presenkopu olan hastalar hastanenin acil birimine yönlendirilmelidir. İlk değerlendirme semptomların miyokard iskemisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ve eğer öyle ise risk düzeyini belirlemeye yönelik olmalıdır. Eğer göğüs ağrısı ve en az iki

ardışık derivasyonda >1 mm ST segment elevasyonu varsa, vakit kaybetmeden reperfüzyon tedavi seçenekleri düşünülmelidir. Bu bulgular yok ise, hastanın klinik özelliklerine göre semptomların miyokard iskemisine bağlı olma olasılığının düşük, orta ya da yüksek olduğuna karar verilir. Koroner arter hastalığı olduğu bilinen bir hastada, tipik semptomlar varsa yüksek olasılıklı miyokard iskemisi kaynaklıdır. Bazı ayırt edici özelliklerin olmaması sebebi ile kararsız anginanın tanısı kararlı angina göre zor olabilir. Kararlı angina ile fiziksel egzersiz arasındaki karakteristik ilişki, kararlı anginanın kararsız angina olmayan tanısız özelliğidir. Kararsız anginanın nitrogliserine yanıtı zayıftır, ancak bu kararlı angina için geçerli değildir. Göğüs ağrısının süresi kararsız angina kararlıya göre daha uzun ve değişkendir. Miyokard iskemisinin rahatsızlığı genellikle retrosternal bölgede hissedilse de, epigastrium, sırt, kollar ve çenede de olabilir. Ağrı yakıcı, sıkıştırıcı, basınç ya da ezicilik gibi sıfatlar ile tanımlanabilir ancak kesici, saplama ya da bıçak saplanır gibi olması seyrekir.

Bulantı, terleme ya da nefes darlığı kararsız angina ataklarına eşlik edebilir. Yaşlı ya da diyabetik hastada bu bulgular miyokard iskemisinin tek bulgusu olabilir. Fizik muayenede, kararsız angina atağı sırasında ya da hemen sonrasında bazal raller ya da galo gibi geçici sol ventrikül disfonksiyonu bulguları eşlik edebilir.

1.3.1. Elektrokardiyogram (EKG)

Kararsız anginadan şüphelenilen bir hastada ilk değerlendirmede EKG alınmalıdır. Trase ağrı sırasında alınabilirse tanısız değeri çok artar. Göğüs ağrısı sırasında normal bir EKG kararsız anginayı dışlamaz, ancak varsa iskemik alanın yaygınlığının küçük olduğunu ve dolayısı ile iyi prognozu gösterir.

Göğüs ağrısı sırasında en az 1 mm geçici ST segment yüksekliği olması ve ağrı geçince kaybolması geçici miyokard iskemisinin objektif kanıtıdır. ST çökmesi göğüs ağrısı olsun olmasın sürekli bir bulgu ise daha az spesifiktir. Kararsız angina ayrıca

darlık olan damarın beslediği miyokard alanını gösteren derivasyonlarda derin negatif T dalgaları izlenebilir.

1.3.2. Serum Kalp Markırları

Geleneksel yaklaşımda, artan kalp enzimleri ya da kreatin kinazın MB izoenzimi kararsız angina ile miyokard enfarktüsünü ayırt etmede kullanılabilir.

Diğer kalp markırlarının özellikle de troponinlerin kullanılmaya başlaması ile bu yaklaşım zenginleştirmiştir. Kararsız angina ve NSTEMI hastalarında yüksek troponin değerlerinin gelişebilecek kötü olaylar için bağımsız öngörücüler olduğu gösterilmiştir (74-80). Kardiak troponin I, troponin T ye göre daha özgüdür (80). Troponin ölçümleri AKS'den hemen sonra normal olup daha sonra pozitifleşebilir. Hem iskelet kası hem de kalp kası yapısında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir protein olan myoglobin, semptomların başlamasından yaklaşık iki saat sonra kanda yüksek oranda saptanabilir ancak kardiak hasarlanmaya özgül değildir.

1.4. İnflamatuvar Markırlar ve CRP'nin Önemi

Çok sayıda büyük epidemiyolojik çalışmalar sağlıklı erkek ve bayanlarda CRP'nin gelecekteki kardiovasküler sistem (KVS) olayları açısından güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (81-84). AKS vakalarında ilk köşe taşı çalışmada UAP ile hastaneye başvuran hastalarda CRP plazma düzeyi (>3 mg/L) ve serum amiloid A düzeyi yüksek olan hastalarda yüksek olmayanlara göre ölüm AMI, revaskülarizasyon ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır (85). The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI II-a) çalışmasında; (86) AKS hastalarında yüksek CRP' li grupta ilk 14 günde dahi artmış risk gösterilmiştir.

Carotid ACCULINK/ACCUNET Post- Approval Trial to Uncover Unanticipated or Rare Events (CAPTURE) çalışmasında; (87) AKS vakalarında CRP yüksekliğinin ilk 6 ayda bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.

Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) çalışmasında; (88) yüksek CRP düzeylerine sahip AKS vakalarında yıllarca yüksek gözlenen risk saptanmıştır.

Tüm bu çalışmalarda CRP' nin risk belirleyici etkisi troponin düzeylerinden bağımsız olarak saptanmıştır. Özellikle önemli olan bir grupta miyosit nekrozu göstermeyen (troponin ve CK-MB düzeyleri normal) grupta yüksek CRP düzeyleri gelecekteki olay riskinin belirlenmesinde güvenilir bir markıdır (86-88).

Son veriler göstermiştir ki erken revaskülarizasyon tedavisi yapılan AKS hastalarında CRP kısa ve uzun dönem mortalite belirlenmesinde güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür (89). Başlangıçta da yüksek CRP düzeylerine sahip olanlarda Perkütan Transluminal Koroner Angioplasti (PTCA) sonrası CRP yükselmeleri saptanmıştır (90).

1.5. Tedavi

AKS ile hastaneye başvuran hastalarda tanı konulması ardından başlanan antitrombositler, antikoagülan tedavilere ve yapılan girişimsel tedavilere rağmen ilk 6 ay içinde gelişen istenmeyen kardiyak olaylar yeni tedavi stratejilerinin gerekliliğini doğurmuştur. AKS patogeneğinde etkin olan inflamasyon, antiinflamatuvar ajanların tedavideki yerinin sorgulanmasına sebep olmuştur.

1.5.1. Statinler ve AKS'da Kullanımı

LDL reseptörünün bulunmasından çok kısa bir süre sonra, Japonya'da A.Endo tarafından, 3- hidroksi metil glutaril koenzim-A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri (statinler) keşfedilmiştir (91). İşte bu ilaçlar, karaciğerde kolesterol sentezinin inhibisyonu yoluyla LDL reseptörlerinin ekspresyonunu artırarak, serum LDL-K düzeyini düşürebilmektedir (92,93).

1.5.1.1. Farmakokinetik Özellikleri

Statinler pek çok yapısal benzerlikler göstermekle birlikte aralarında klinik önemi olan farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal emilimleri %30 (pravastatin) ile %90 (fluvastatin) arasında değişmektedir. Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pik etki süreleri 1-3 saattir. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olan statinler (atorvastatin, rosuvastatin) günün herhangi bir saatinde verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir (94). Pravastatin dışındaki diğer statinler sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin; sitokrom P-450 3A4 izoenzimi, rosuvastatinin % 10'u ve fluvastatin sitokrom P 450 2C9 izoenzimi, atorvastatin sitokrom P 450 3Y4 izoenzimi ile metabolize olur.

Statinlerin maksimum etkinlikleri 3 – 4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz -yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL kolesterolde ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Toksikite ve doz arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken buna dikkat edilmelidir.

Statinler yapı ve tiplerine göre çeşitli farklılıklar taşırlar. Elde edilişlerine göre iki gurup statin vardır:

1)Doğal statinler

- Mevastatin
- Pravastatin
- Lovastatin
- Simvastatin

2) Sentetik statinler

- Fluvastatin
- Atorvastatin
- Cerivastatin
- Dalvastin
- Rosuvastatin

Metabolizmalarına göre de iki gurup statin vardır. Statinler hidrofilik ve lipofilik olarak iki gurupta incelenir.

1)Hidrofilik Statinler

- Pravastatin

2)Lipofilik Statinler

- Lovastatin
- Simvastatin
- Fluvastatin
- Atorvastatin

Bu ayırım doku selektivitesi kavramını getirmiştir. Lipofilik olanlar, hem dokuya hem de karaciğere selektiftirler. Selektivite lipofilite ile doğrudan ilişkili bulunmuştur. Statinlerin antiaterosklerotik etkileri ile doku selektivitesi arasında ters ilişki bulunduğu bir çok prelinik çalışmada gösterilmiştir (95). Lipofilik olan statinler prodrog şeklinde olup, lacton formundadırlar ve hücre duvarından perfüzyonla geçebilirler, oysa hidrofilik formda olanların hücre duvarını geçişleri Na⁺ dan bağımsız bir safra asidi transporter'ı yardımı ile olmaktadır. Hidrofilik olan formların doku selektivitesinin düşük olması, periferik dokularda bu transporter'ın bulunmayışına bağlanmıştır. Hidrofilik olanların karaciğer dokusu dışında böbrek ve ileum hücrelerinde kolesterol biosentezini etkiledikleri gösterilmiştir. Bu özellikler muhtemel yan etkiler açısından faydalı gibi görünmekle birlikte, yaygın klinik kullanımda çok büyük farklılıklar elde edilmemiştir. Pravastatin'in kan beyin bariyerini geçmediği gösterilmiştir. Fluvastatin testiste gösterilememiştir. Buna karşılık primer olarak hepatositlerde kolesterol biosentezini etkilemede eşit derecede efektif bulunmuşlardır.

Hidrofilik inhibitörlerden olan pravastatin'in, fibroblastlarda kolesterol sentezini inhibe etmedeki etkisi 100 kat daha az bulunmuştur. Sürpriz olarak yüksek lipofiliteye sahip olan atorvastatin' in ise karaciğer selektivitesi yüksek olması nedeniyle, ilk geçiş metabolizması karaciğerde olduğu için periferik ilaç konsantrasyonları düşük bulunmuştur. Ancak doku kültürlerinde karaciğere yeterince aktif drog geçtiğinde, periferik dokularda sterol sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (95). Şüphesiz diğer başka statinler de geliştirilme safhasındadır. Söz konusu ilaçların dozları değişmekle beraber, etkinlik ve güvenlik profilleri benzerdir. Serumda anahtar rolündeki lipidlerin birçoğu bu ilaçlardan etkilenmektedir. Alışılabilen terapötik dozlarda, total kolesterol % 15-30, LDL-K %20-60, trigliserid % 10-20 azalır, HDL-K %5-10 artar. Apolipoprotein B'de düşme görülmesine rağmen, serum apo A-I ve apoA-II ve lipoprotein (a) üzerinde etkileri az olmaktadır.

1.6. Statinlerin Pleiotropik Etkileri

Bu ilaçlar sadece çok etkin lipid düşürücü ilaçlar olmayıp, aynı zamanda böyle bir tedaviyle genelde akut koroner olaylardan korunulabileceği de kanıtlanmıştır (96,97). Bir ilacın amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine 'pleiotropik etkiler' adı verilmektedir, bu etki ilacın primer ilaç metabolizması ile ilgili olabileceği gibi, tamamen bağımsız olabilir. Pleiotropik etki, olumlu ya da olumsuz olabilir. Bilindiği gibi statinlerin esas amaçlanan etkileri; LDL kolesterolün düşürülmesidir. Çünkü LDL kolesterolün düşürülmesi hiperkolesterolemili hastalarda, aterosklerotik koroner arter hastalığının önlenmesi ve geriletmesinde odak noktayı teşkil etmektedir. Statinler antiaterosklerotik etkileri bakımından lipid düşürücüler içinde ayrı bir konuma sahiptir . Statinlerle yapılan bazı randomize arteriyografik çalışmalarda, koroner arterlerde plak çapında gözlenen anatomik değişikliklerle bağdaşmayan bir klinik yarar sağlanmıştır (98,99). Klinik çalışmalarda kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL-K düzeyinin düşmesi arasındaki ilişkinin zayıf olması bu duruma sebep olabilecek başka mekanizmaların da olabileceğini düşündürmüştür. Statinleri pleiotropik etkileri; vasküler inflamasyonu azaltması, endotel fonksiyonlarını düzeltmesi, antitrombotik etki, aterosklerotik plağın regresyonu ve stabilizasyonunu sağlamasıdır. Diğer pleiotropik etkileri arasında kardiyak transplant hastalarında rejeksiyon ve koroner vaskülopatinin azalması, onkoprotektif etkiler, arteriyel kompliyansa azalma, insülin rezistansında düzelmedir.

1.6.1. LDL oksidasyonu üzerine etkisi

LDL kolesterol düzeyleri ile klinik olaylar arasındaki ilişkiyi bulanıklaştıran bir başka faktör de, plak içinde LDL alt guruplarının dağılımı ve bazı LDL partiküllerinin oksidasyona yatkın oluşlarıdır. LDL-B olarak adlandırılan bu tip daha küçük ve trigliseridden zengin yapıdadır. LDL-B daha aterojenik kabul edilmektedir. Bunun

nedeni bu tipin oksidasyona yatkın oluşu ve total antioksidan savunmasındaki azalmadır. LDL-B komplike plak oluşumunu artırır ve endotelden daha kolay geçer, bu konuda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (100).

Kuopio ateroskleroz önleme (KAPS) çalışmasında 3 yıllık pravastatin tedavisi ile LDL lipoproteinlerinin oksidatif direncinin arttığı gösterilmiştir. Plazmada ve LDL' deki E vitamini düzeyleri artmış ve LDL'nin antioksidan kapasitesi düzelmiştir. Daha kısa süreli çalışmalarda lovastatin ve simvastatin'in LDL oksidasyonunu ve makrofajlar tarafından alınımını inhibe ettikleri gösterilmiştir. Altı aylık simvastatin tedavisi sonucu, LDL partiküllerinin antioksidan kapasitesi korunmuştur. Ancak plazma antioksidanları hafif azalmış, ya da değişmemiştir. Genel olarak veriler, statinlerin dokudaki antioksidan kapasiteyi değiştirmedikleri, ancak plazmadaki antioksidan kapasiteyi arttırdıkları yönündedir (95).

1.6.2. Antiinflamatuar etki

Aterogenezin erken basamaklarından biri de endotel fonksiyonlarının bozulması sonucu, monositlerin endotele yapışması ve subendoteliyal boşluğa penetre olmalarıdır. Monositler daha sonra makrofajlara dönüşmekte ve çeşitli proteolitik enzimler ve growth faktörler salgılamaktadırlar. Deneysel modellerde ve insanlarda, aterosklerozda neointimada monosit kemoatraktanlarının varlığı gösterilmiştir. Bunların başlıcaları olan MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein- 1) ve Nükleer Faktör KAPPA-B' nin (NF-KB) zedelenmiş endotelde aktive olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir tavşan çalışmasında atorvastatin'in bu faktörlerin aktivasyonunu inhibe ettiği ve monosit infiltrasyonunu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca lezyon bölgesinde T lenfositler de salgıladıkları sitokinler ile endotel fonksiyon bozukluğunu, düz kas hücre proliferasyonunu, kollajen yıkılımını, ve trombozu kolaylaştırmaktadırlar. Deneysel modellerde kolesterol düzeyinin düşürülmesi, aterosklerotik plak içerisinde inflamatuvar hücre sayısının azalmasına sebep olmaktadır. Hiperkolesterolemili kimselerde izole monositlerin, fikse

edilmiş endotel hücrelerine daha fazla yapıştıkları gözlenmektedir. Lovastatin ve simvastatin bu yanıtı azaltmaktadır. Fluvastatin ile tedavi gören hiperkolesterolemili sıçanlarda lökositlerin, Trombosit Aktivasyon Faktörü ve Lökotrien B₄'e verdikleri adezyon yanıtı büyük ölçüde azalmaktadır. Kardiyak transplant hastalarında, pravastatin'in ve fluvastatin' in inflamatuvar yanıtı baskıladığı gösterilmiştir (95).

1.6.3. Plak stabilitesi

Plak stabilitesi kavramı, birçok faktörün bileşimine bağlıdır. Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler serumdaki LDL kolesterolü azaltarak plak içine giren LDL kolesterolün azalmasına sebep olurlar. Ayrıca daha önemlisi HDL'deki artış ile LDL'nin damar duvarı ve makrofajlardan yok edilmesine yardımcı olurlar. Statinlerin özellikle plağın kolesterol esterlerinde azalmasında ve birikiminin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. Acil-CoA-kolesterol-aciltransferase (ACAT) enziminin kullanacağı serbest kolesterolü azaltarak, kolesterol esterifikasyonu için gerekli mevalonat ve yan ürünlerinin sentezini azaltarak, LDL endositozunu inhibe ederek plakta kolesterol esterlerini azaltmaktadırlar. Ayrıca LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmektedir, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale geçmesine sebep olmaktadır. Plakta lipid içeriğinin azalması, plağın matriks parçalayan enzim aktivitesini azaltır. Fibröz kapsül içine kollajen akümülyasyonunu sağlar ve rüptüre dayanıklı hale getirir. Deneysel çalışmalarda statinlerle yapılan tedavi sonucunda kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümü hızlanmakta, daha sert plak yapılı ve rüptüre daha dayanıklı plakların oluşumu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bu etkilerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olduğu bulunmuştur. Lovastatin, simvastatin ve pravastatin'in plakta kolesterol esteri birikimini azalttıkları gösterilmiştir. Pravastatin ile yapılan çalışmalarda total kolesterol ve HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı değişiklik olmadığı halde plak stabilizasyonunun arttığı saptanmıştır. İntima ve mediada makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (95).

1.6.4. Endotel üzerine direkt etki

Endotel permeabl bir membrandır ve çeşitli koruma mekanizmalarına sahiptir. Hiperkolesterolemi ve aterosklerozda endotel hücre disfonksiyonu yaygındır. EDRF (NO) salınımında azalma sonucu trombosit adezyonu artar, vazokonstriksiyon olur, yüzey gerilimi artar, lökosit adezyonu artar, ayrıca azalmış tPA / PAI-1 düzeyleri sonucu tromboz kolaylaşır. Adezyon kolesterol, monosit ve makrofaj birikimine yol açar. Endotel fonksiyonunun en önemli mediatörü EDRF (NO)'dir. Aterosklerozda en erken EDRF üretiminde bozukluk olduğu gösterilmiştir. Ludmer ve ark. kardiyak kateterizasyon yapılan hastalarda EDRF agonisti olan asetilkolinin infüzyonu ile anjiyografik olarak normal olan koroner arterlerin dilate olduğunu, erken ve geç aterosklerotik lezyonlarda ise paradoks olarak vazokonstriksiyon oluştuğunu göstermişlerdir. Bu paradoks yanıt sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve dolaşımdaki katekolaminlerin artması ile ilişkili olabilir. Ayrıca koroner dolaşımda serotoninlerin arttığı saptanmıştır (101).

Birçok çalışmada; kolesterol düşürülmesinin hiperkolesterolemili hastalarda endotelin vazomotor yanıtı üzerine etkisi incelenmiştir. Hiperkolesterolemili hastalar statinle tedavi edildikten 6 ay sonra incelendiklerinde, total kolesterol % 29, LDL kolesterol % 36 düşürüldüğünde, aterosklerotik damarlarda başlangıçta alınan vazokonstriktör cevap alınmamıştır. Bu da kolesterolün düşürülmesi ile vazomotor cevabın düzeldiği düşüncesini yaratmıştır.

Pravastatin tedavisi sonucu total kolesterolün %31 azalması ile vazokonstriktör cevap %80 azalırken koroner kan akımı ise % 60 artmıştır. Lovastatin ile aynı sonuçlar elde edilmiştir. Fluvastatin ile yapılan bir çalışmada iki aylık tedavi sonrasında spect ile miyokard perfüzyonunun düzeldiği gösterilmiştir. Hiperkolesterolemide endotel disfonksiyonunun nedeni, artmış oksidatif strestir. Buna endotelial NO üretimindeki

bozulma sebep olur. Çünkü hiperkolesteroleminin endotel aracılıklı süperoksit radikallerinin oluşumunu stimule ettiği düşünülmektedir. Okside LDL'den salınan serbest radikallerin NO salınımını azalttığı bilinmektedir. Damar dışındaki NO süperoksit anyonları tarafından hemen inaktive edilir ve parçalanır. Fizyolojik koşullarda NO miktarı süperoksit konsantrasyonundan yüksektir. Hiperkolesterolemide süperoksit üretimindeki artış NO yıkımını artırır. Oksidatif stresteki artış endotel disfonksiyonu ve vazomotor bozukluğa yol açar. Tavşan modellerinde atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin bu etkiyi göstermişlerdir. Yapılan bir çalışmada tek başına lipid düşürücü bir ilaca göre, pravastatin ile birlikte verilen antioksidan bir ilacın endotel fonksiyonunu daha çabuk düzelttiği gösterilmiştir. Ayrıca endotelin bozulan diğer faktörleri üzerine de statinlerin etkili oldukları görülmüştür. Rosuvastatin ile 29 hastalık bir çalışmada endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozukluğun 24 haftalık bir tedavi ile düzelebildiği gösterilmiştir. Serbest radikal üretiminin azalması NO' daki artış ile açıklanmıştır (102-104).

1.6.5. Düz kas hücre proliferasyon ve migrasyonu üzerine etkileri

Bilindiği gibi ateroskleroz arter duvarına zarar veren çeşitli uyanlara yanıt olarak gelişen, inflamatuvar, fibroproliferatif, kompleks, multifaktöryel bir olaydır. Bu olayda majör fenomen lipid depolanması ile birlikte düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonudur. Bu nedenle aterosklerozda farmakolojik tedavinin amacı bunlara yönelmiştir. Mevalonat ve ara ürünleri isoprenoidler hücrenin proliferasyonu için esansiyel maddelerdir. Bu nedenle bu yolu etkileyen ilaçlar potansiyel olarak antiaterosklerotik ilaçlardır. Düz kas hücrelerinin fazla üretiminin stenoza, fazla yıkımının ise rüptüre yol açtığı bilinmektedir. Normalde düz kas hücreleri normal iyileşme sürecinde yer alırlar. Örneğin ülser bir plağın iyileşme sürecinde düz kas hücre

proliferasyonuna gerek vardır. İnsanların femoral arterleri ve tavşanların karotis arterleri üzerinde yapılan hücre kültürlerinde, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak düz kas hücre proliferasyonunu engelledikleri gösterilmiştir. İnvitro ve invivo deneylerde; Simvastatin, lovastatin, fluvastatin, atorvastatin'in hücre migrasyonu ve proliferasyonunu % 70-80 oranında inhibe ettikleri ve bu etkiyi hücre sterol sentezini inhibe ederek yaptıkları gösterilmiştir. Kültüre mevalonat ve isoprenoidlerin eklenmesiyle bu etkinin düzeldiği görülmektedir. Ancak bir tek pravastatin bu etkiyi göstermemektedir. Bunun nedeni olarak hidrofilik olan pravastatin'in periferik doku hücrelerinde etkisiz olması gösterilmiştir. Bu etki doza bağımlı olarak artmaktadır. Bir görüşe göre de pravastatin' in bu etkisinin plak ülserasyonu veya PTCA sonrası tamir sürecine izin vermesi nedeniyle avantaj olması da mümkündür (95).

1.6.6. Trombotik faktörler

Trombotik faktörlerin akut koroner sendromlarda en önemli rolü aldıkları bilinmektedir. Yine vasküler hasar bölgesinde, trombotik etkinin arttığı ve hiperkoagülabilitenin olduğu da bilinmektedir. Hiperkolesterolemili hastalarda tromboksan A2, B2, tromboglobulin, malandiol dehidrat düzeyleri artmıştır. Buda trombojenik faktörlerin arttığını göstermektedir (95). Başlıca trombotik faktörler şunlardır :

- a- Doku faktörü
- b- Trombosit agregasyonu
- c- Fibrinojen ve kan viskozitesi
- d- Fibrinolitik denge

1.6.6.1. Doku Faktörü

İnsanlarda aterosklerotik plakta doku faktörü, makrofajlarda da doku faktörünün m-RNA'sı izole edilmiştir. Doku faktörü plazma faktör VII için bir kofaktördür. Faktör VIIa için bir reseptördür ve dolayısı ile ekstrinsek sistemde pıhtılaşma yolunun başlatıcısı olarak öneme sahiptir. Lipofilik statinler fluvastatin, simvastatin'in, insan kültürü makrofajlarındaki doku faktörü ekspresyonu gösterilmiş ve bu etkinin isoprenoidler ile baskılandığı ispatlanmıştır. Pravastatin'in doku faktörü üzerine etkisi yoktur.

Ekstrinsek koagülasyon aktivasyon yolu, TEPI-1 adı verilen bir proteaz inhibitörü ile düzenlenir. TEPI-1 Faktör X'a bağlanır, ve bu kompleks doku faktörü-faktör VIIa kompleksine bağlanarak doku faktörünün aracılık ettiği koagülasyonu aktive eder. Dolaşımında TEPI-1; HDL, LDL-B ve Lp(a) tarafından taşınır. Ailesel hiperkolesterolemi tip 2A ve 2B'de TEPI-1 aktivitesi artmıştır.Yapılan çalışmalarda yalnız simvastatin TEPI-1 aktivitesi üzerine etkili bulunmuştur (95).

1.6.6.2. Trombosit agregasyonu

LDL düzeyleri yüksek olan kişilerin, trombosit agregasyonunu arttırıcı ajanlara duyarlılıkları daha fazladır. LDL, insan trombositlerindeki Na/H antiportunun inhibisyonu yoluyla intrasellüler asidifikasyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda intrasellüler Ca mobilize olur ve agregasyona eğilim artar. LDL, trombositlerin fibrinojene bağlanma kapasitelerini arttırmaktadır. Bu etki LDL düzeyine bağlıdır. Yapılan çalışmalarda, hiperkolesterolemili şahıslarda tromboksan A2-B2 düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir. LDL' nin tromboksan düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Simvastatin, pravastatin, lovastatin, fluvastatin ile yapılan çalışmalarda LDL düzeyleri %30-40 oranında düşürüldüğünde, trombosit agregasyonu azalmış ve tromboksan'ın metabolitlerinin üriner atılımı % 50 azalmıştır. Özellikle okside LDL'nin trombositleri

direkt aktive ettiği gösterilmiştir. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini, dolayısıyla membranın akışkanlığını değiştirerek agregasyonu azaltabilmektedir. Etkilerini iki hafta gibi kısa bir sürede gösterebilmeleri enteresandır. Bu etki lipid düşürücü etkiden önce ortaya çıkmaktadır. Pravastatin ile yapılan çalışmalarda sitozolik kalsiyumu, trombin seviyesini ve trombosit agregasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Lacoste ve ark Pravastatin'in hasarlı arter duvarı üzerinde trombüs oluşumunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Simvastatin ile bu etki çok açık olmamıştır. Bu da statinlerin trombosit agregasyon üzerine farklı etkileri olduğunu düşündürmektedir (95).

1.6.6.3. Fibrinojen ve Kan Viskozitesi

Koroner arter hastalığı bulunan ve bulunmayan kişilerde kardiyovasküler riskin belirlenmesinde fibrinojen ve plazma viskozitesi önemli birer faktör olarak belirlenmişlerdir. Plazma viskozitesindeki artış, mikrosirkülasyonu bozarak kan endotel ilişkisinde ayrışma stresine yol açmakta ve özellikle poststenotik resirkülasyon olanlarda tromboz eğilimini artırabilmektedir (95). Statinlerin hiperkolesterolemili hastalarda fibrinojen üzerine etkilerini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. Lovastatin ile yapılan 6 ay süreli iki çalışmada; fibrinojen düzeyleri % 19-24 artmış, yine lovastatin ile yapılan bir başka çalışmada; 260 hastalık bir hasta grubunda, 1 yıllık takip sonucunda fibrinojende % 5 artış gözlenmiştir. Bir başka çalışmada Mayer ve ark.; 16 hafta lovastatin tedavisinden sonra fibrinojende % 10 azalma bulmuşlardır (Bu çalışmada ayarlama eksikliği olduğu kabul edilmiştir.). Ayrıca lovastatin'in kan viskozitesini arttırdığı, azalttığı yada etkilemediğine ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Pravastatin ile yapılan üç çalışmada pravastatin fibrinojen düzeyini % 7-9 oranında azaltmıştır. Bundan başka üç çalışmada ise etkilemediği bulunmuştur. KAPS çalışmasında, 3 yıllık tedavi sonrası pravastatin ile fibrinojen düzeyleri % 7-9 artmıştır, ancak bu değer plaseboya göre % 20 daha düşüktür. Pravastatin ile kan viskozitesinin azaldığı gösterilmiştir. Simvastatin ile yapılan 4 çalışmada hastalar 10 hafta ile 2 yıl arasında izlenmiş, fibrinojen düzeyinin ve kan viskozitesinin değişmediği gözlenmiştir.

Atorvastatin, doza bağımlı olarak artan düzeylerde fibrinojen düzeyini arttırmaktadır. Sekiz yüze yakın hasta üzerinde 10 mg atorvastatin ile yapılan bir çalışmada fibrinojen düzeyi 10-80 mg dozlarda 95 hastalık bir başka çalışmada ise fibrinojen düzeyleri % 19-24 artmıştır. Statinlerin fibrinojen üzerine etkilerinin benzer olması çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır. Fibrinojen düzenleyici sitokinlerdeki farklılıklardan, çalışma popülasyonunun fibrinojen gen lokusu açısından farklılığa sahip olmalarından, ölçüm farklılıklarından ve hatalı ölçümlerden yaşla fibrinojen düzeylerinin ayarlanmamasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür.

1.6.6.4. Fibrinolitik Denge

Statinlerin önemli etkileri arasında, fibrinolitik sistemin başlıca elemanları olan t-PA ve PAI-1'e etkileri gelmektedir. Ayrıca Lp(a)'da burada değerlendirilebilir. PAI-1 ve t-PA ile, Apo-B metabolizması arasında ciddi bir ilişki bulunmuştur. 1187 kişinin değerlendirildiği Framingham çalışmasında, LDL seviyeleri ile fibrinolitik parametreler arasında ciddi bir ilişki saptanmış. Hiperkolesterolemide, LDL kolesterol artması birlikte, t-PA ve PAI-1 düzeyleri ciddi oranda artmaktadır. t-PA'nın çoğu plazmada PAI-1 molekülüne bağlı olarak dolaşmaktadır. Bu yüzden bunların yüksek düzeyi azalmış fibrinolitik aktiviteyi yansıtmaktadır. Pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin ile t-PA ve PAI-1 düzeylerindeki azalma çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu düzelmiş endotel fonksiyonunda düzelme ile ilişkilidir. Pravastatin'in bu oranı çeşitli çalışmalarda % 25-56 azalttığı bildirilmiştir. Lovastatin'in PAI-1 düzeylerini bir çalışmada %22 azalttığı, bir başka çalışmada %34 arttırdığı bildirilmiştir. Simvastatin ile 2 yıl boyunca tedavi edilen 11 hastada PAI-1 %18 oranında artmıştır. Fluvastatin'in etkisi nötr bulunmuştur. Lp(a) plazminojen ile plazmin reseptörüne bağlanma yarışına girerek ve fibrinojen ile yarışarak fibrinolize müdahale eder. Sonuçta plazminojen aktivasyonu ve trombüs yüzeyindeki plazmin oluşumu bozulur. Statinlerin Lp(a) üzerine etkileri henüz belirli değildir. Bazı çalışmalarda, Statinlerin Lp(a)'yı %34 arttırdıkları bulunmuştur. Ancak henüz bunu kanıtlayan geniş çalışmalar yoktur. LDL azalmasının

Lp(a)'nın kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı bildirilmiştir (95).

1.6.7. Tümör büyümesine etkileri

Mevalonat yolunun hücre proliferasyonundaki anahtar rolü , bir çok tümör hücresinde yüksek HMG CoA redüktaz enzim aktivitesi görülmesi nedeni ile, bu enzimin selektif inhibisyonunun, yeni bir yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir. İn vitro veriler göstermiştir ki, statinler tümör büyümesini inhibe edebilirler. Lovastatin'in invitro şartlarda infüzyonu ile tümör hücre büyümesi büyük ölçüde bozulmuştur. Ancak bu etki yüksek kan düzeylerinde gözlenmiştir (95).

1.6.8. İmmün sisteme etkisi

Lovastatin'in fare dalak lenfositlerinde proliferasyonu engellediği gösterilmiştir. Ayrıca doza bağımlı olarak mononükleer hücre proliferasyonunu, T lenfosit sitotoksitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ise interferon üretiminin bloke edildiği bu etkinin mevalonatla geri döndüğü bildirilmiştir. Transplant hastalarında pravastatin, lovastatin ve fluvastatin ile rejeksiyonun anlamlı şekilde azaldığı 1 yıllık yaşam süresinin arttığı ve T lenfosit sitotoksitesinin önlendiği gösterilmiştir (95).

1.6.9. Osteoporoz üzerine etkileri

Son yıllarda ortaya çıkan bir bulgudur. Statinlerle yapılan çalışmalarda, 60 yaş ve üzerindeki kadın hastalarda spontan kırıklarda azalma gözlenmesi üzerine; 2 yıl süreli bir çalışma yapılmış, 928 hasta ve 2747 kontrol alınmış, bu olgularda kemik iliği mineral dansitesinde artış ve osteoporotik fraktürlerde azalma saptanmıştır. Dört yıllık başka bir

çalışmada %51'i simvastatin, %24'ü pravastatin, %15'i atorvastatin, %10'u fluvastatin alan hastaların spinalarında kemik mineral dansitesinde artış saptanmıştır. Diğer sınıf lipid düşürücü ilaçlarda aynı etki elde edilmemiştir. Üç yıllık izleme süresi sonunda özellikle kalça kemiği kırıklarında %71 azalma gözlenmiştir (95). Yapılan ilk çalışmalardan elde edilen bu sonuçlara karşın son zamanlarda yapılan ve 40 klinik merkezde yürütülen Women's Health Initiative Observational Study'de statin kullanan postmenopozal 7846 hasta, statin kullanmayan 85870 hasta ile klinik kırıklar açısından karşılaştırılmıştır. Ortalama 3,9 yıllık izlem sonunda statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında kırık açısından fark bulunmamıştır. Ayrıca çalışmaya katılan 3 merkezde 6442 postmenopozal kadın kemik statin kullanımına göre kemik dansitesi açısından karşılaştırılmış ve statin kullanan ve kullanmayan hastalar arasında kemik yoğunluğu açısından fark saptanmamıştır (95).

1.6.10. İnme üzerine etkileri

1995'ten önce bildirilen çalışmaların sonuçlarını değerlendiren iki metaanaliz, statin dışı ilaçlar veya diyet uygulaması ile serum kolesterolünün düşürülmesinin inme mortalite ve morbiditesini azaltmadığını göstermiştir. Diğer kolesterol düşürücü ilaçlara kıyasla daha potent trigliserid düşürücü ve HDL yükseltici etkisi olan klofibratin, total serum kolesterolünde %8 lik bir azalma sağlamasına rağmen öldürücü inme oranını arttırdığı gösterilmiştir. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidaemias (POSCH) çalışmasında geçirilmiş myokard infarktüsü ve hiperlipidemisi olan hastalarda parsiyel ileal by-pass cerrahisi ile, total ve LDL kolesterol seviyelerinde ve koroner kalp hastalığına bağlı ölüm ve nonfatal myokard infarktüsü oranlarında ciddi bir düşme gözlenirken, serebrovasküler olaylarda herhangi bir düşme gösterilememiştir. Buna karşılık tüm majör statin çalışmalarından elde edilen veriler bu ilaçların stroke riskini azalttığını göstermektedir. The Scandinavian Simvastatin Survival (4S) çalışmasında Simvastatin gurubu ile plasebo gurubu karşılaştırıldığında serebrovasküler olaylara bağlı ölüm oranlara benzer iken, simvastatin verilen gurupta fatal ve nonfatal inme

oranlarında önemli bir düşüş saptanmıştır. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışmasında Pravastatin kullanan grupta, fatal inme oranları yaklaşık aynı olmakla beraber tüm inme insidansında %31 azalma tespit edilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir sekonder koruma çalışması olan Long-term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) çalışmasında pravastatin inme insidansını önemli derecede (%19) azaltmıştır. Sadece, bir primer korunma çalışması olan West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) çalışmasında plasebo ve pravastatin gurupları arasında inme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yirmibirbin üçyüzüç hastalık son bir metaanalizde statin tedavisi tüm nedenlerden ölüm (-%24), ve nonfatal inme (-%32) oranlarını önemli derecede azaltırken fatal inme oranları plasebo ile benzer bulunmuştur. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) çalışmasında akut koroner sendrom sonrası 24-96 saat sonra plasebo grubuna kıyasla Atorvastatin alan grupta %50 oranında daha az inme gözlenmiştir. Heart Protection çalışmasından alınan ilk sonuçlara göre 20536 vasküler olay açısından yüksek riskli hastada yapılan incelemede, simvastatin tedavisinin vasküler olay riskini (-%24 p<0,00001) ve bütün sebeplerden inme riskini (- %27, p<0,00001) anlamlı oranda düşürdüğü görülmüştür. Bu bulgular total kolesterol düzeyi <193 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyi <116 mg/dl olan hastalar için de geçerlidir. Statinlerin bu yararları kolesterolün düşürülme miktarı ile ilişkili bulunmamıştır (105).

1.7. Statinlerin Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendromlarda Kullanımını Destekleyen Çalışmalar

Hydroxy-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleriyle yapılan büyük çalışmalarda kolesterol düşürücü tedavinin gerek henüz koroner hastalığı gelişmemiş kişilerde, gerekse kararlı koroner arter hastalığı olanlarda toplam mortaliteyi ve koroner olayların

oluşumunu azalttığı ortaya konmuştur. Koroner olaylardaki azalmanın LDL-kolesterolün 100 mg düzeyine kadar azalmayla orantılı olduğu belirlenmiştir. Ancak geniş ölçekli bu çalışmalarda, özellikle sekonder korunma çalışmalarında plaseboya göre Kaplan-Meier sağ kalım eğrilerinin kısa sürede birbirinden ayrılmadığı gözlenmiştir. Eğrilerin ayrılma noktası tedavi başlangıcından LIPID çalışmasında 1 yıl, 4S çalışmasında 1,5 yıl, CARE çalışmasında 2 yıl sonrasına rastlamıştır (106-108). Bu çalışmalara hastalar miyokard infarktüsü veya kararsız angina pectoris geçirdikten 3-6 ay sonra alınmışlardır. Bu durum statinlerin yararının açıklandığı mekanizma olan plak stabilizasyonu ile açıklanmaktadır. Statinlerin kısa sürede ortaya çıkan endotel fonksiyonunda düzelleme, trombüs oluşumunu inhibe etme, inflamasyonu azaltma gibi etkilerinin olması statinlerin akut koroner sendromlar sonrasında erken dönemde koroner olayları azaltabileceğini düşündürmüştür.

Bir prospektif kohort çalışması olan "Swedish Cardiac Intensive Care Register Study"de İsveç'te koroner bakım ünitelerine yatırılmış 19.599 hastada, hastanede yatarken statin başlananlarda 400 gün sonunda mortalitede %25 azalma gözlenmiştir (108). Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) ve The Global Use of Strategies To Open occluded arteries in acute coronary syndromes (GUSTO) IIb çalışmalarının birleştirilerek 21.809 hastada yapılan retrospektif bir analizde statin tedavisi kullanılan 3653 hastada sağ kalımın bu tedavinin kullanılmadığı 17.156 hastaya göre 30 ve 180 günün sonunda anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir (109). Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium (RECIFE) çalışmasında akut koroner sendromda hemen başlanan statin tedavisinin 6 haftada endotel fonksiyonunu düzelttiği saptandı (110). Bu etkinin 2 haftada başladığını göstermiş olan çalışmalar vardır. Klinik çalışmalarda statinlerin hiperlipidemik hastalarda CRP düzeylerini 3-4 ayda düşürdükleri bildirilmiştir (111). Lipid coronary artery disease (L-CAD) çalışmasında akut MI veya kararsız angina pectoris geçiren hastalarda erken statin tedavisi başlananların, rutin tedavi uygulanan gruba göre 2 yıl sonunda kardiyovasküler olaysız sağ kalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (112). LIPID çalışmasının alt grup analizinde 3260 kararsız angina

pektorisli hasta, 5754 geçirilmiş miyokard infarktöslü hasta ile karşılaştırılmış ve 40 mg pravastatinle mortalitede 1. grup hastada %26.3, 2. grup hastada %20.6 azalma saptanmıştır (113).

Statin tedavisi güçlü antiinflamatuvar etkilere sahiptir (114) ve son çalışmalarda lipid düşürücü etkisinden bağımsız olarak CRP düzeylerini düşürdüğünü göstermektedir (69,115).

AFCAPS/TEXCAPS primer korunma çalışmalarda LDL düzeyi düşük olan (<149 mg/dl) fakat CRP düzeyi yüksek olan (>0.16 mg/dl) hastalar gelecekteki KVS olayları açısından yüksek riskli bulunmuştur ve plasebo ile karşılaştırılınca lovastatin tedavisinde belirgin fayda görmüşlerdir.

Pravastatin in Acute Ischemic Syndromes (PAIS) çalışmasında, AKS vakalarında erken dönem günde 40 mg pravastatin kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur (116).

MIRACL çalışmasında (75) non-Q MI veya kararsız angina pektoris sonrası 3086 hasta 24-96 saat içinde 80 mg atorvastatin + diyet veya plasebo + diyet tedavilerine randomize edilmiş ve 4 ay süreyle izlenmişlerdir. Ölüm, nonfatal MI, resüsitasyon gerektiren kardiyak arrest ve hastaneye yatırılmayı gerektiren ve objektif kanıtlarıyla birlikte olan tekrarlayan iskemi çalışmanın primer son noktaları idi. On altı hafta sonunda atorvastatin grubunda total kolesterolde %27, LDL-kolesterolde % 40, trigliseridde %16 azalma, HDL-kolesterolde % 4 artma saptandı. Bu süre sonunda atorvastatin ve plasebo grupları arasında ölüm, nonfatal MI ve kardiyak arrest yönünden anlamlı fark saptanmazken, tekrarlayan iskemi atorvastatin grubunda, plasebo grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Kısa dönemde olumlu etkilerin ortaya konması, yan etkiye rastlanmaması akut koroner sendrom sonrası lipid düşürücü tedaviye hastaneden çıkmadan başlanması gerektiğine işaret etmektedir. Lipid düşürücü tedaviyi hastanede başlamanın önemli yararlarından biri de daha sonra diğer hekimler tarafından başlanmasının ihmal edilmesinin önlenmesi, hasta tarafından daha fazla önemsenerek

tedaviye uyumun arttırılmasıdır. The Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) çalışmasında (117), erken başlanan pravastatin tedavisinin ilk ay içerisinde gelişebilecek tekrarlayan iskemik olaylara etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın erken sonlandırılması ve istenen hasta sayısının ancak üçte birinin randomize edilmesi ve sonuç olarak istatistiksel gücün düşük kalması sonuçların yorumlanmasını zorlaştırmıştır. Plasebo kolunda gözlenen %12 kompozit sonlanım noktası çalışma tasarlanması sırasında hesaplanan değerlerle uyumlu iken aktif tedavi kolunda beklenenden az oranda fayda saptanmıştır. Birinci haftadan itibaren plasebo ile tedavi kollarında hafif bir açılma olsa da yetersiz sonlanım noktası olması sebebi ile 30. günde istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu çalışmada AKS ve AMI hastalarında ilk 24 saat içinde çok erken başlanan pravastatin 20 mg ve 40 mg/gün tedavisinin 30.günde plaseboya göre ciddi yan etkilerde artışa sebep olmaması çok erken başlanan pravastatin güvenliği konusunda bilgi vermektedir.

Bu gün için koroner arter hastalığı olan veya diabetes mellitusu olan hastalarda güncel tedavi kılavuzları LDL düzeyini 100 mg/dl'nin altında olmasını önermektedirler. Bu değerlerin ötesinde agresif lipid düşürümü ile elde olunan faydanın artıp artmayacağı sorusuna cevap bulmak amacı ile Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE-IT TIMI-22) çalışması planlanmıştır (118). Pravastatin 40 mg/gün tedavisi ile yaklaşık hedeflenen LDL düzeyi 100 mg/dl olan grup ile, atorvastatin 80 mg/gün tedavisi alan ve hedef LDL değeri yaklaşık 70 mg/dl olan diğer grup karşılaştırılmıştır. Hasta havuzunu son 10 gün içinde akut miyokard infarktüsü veya yüksek riskli kararsız angina geçirmiş toplam 4162 hasta oluşturmakta idi. Birincil sonlanım noktaları; tüm sebeplere bağlı ölüm, miyokard infarktüsü, hastaneye yatış gerektiren kararsız angina, koroner revaskülarizasyon ve inme olarak belirlenmişti. Hastalar ortalama 24 ay süre ile takip edilmişler. Tüm randomize hastalar incelendiğinde birincil sonlanım noktalarının gelişimi bakımından atorvastatin grubunda %16 risk azaltımı söz konusudur(p=0,005). Koroner arter hastalığına bağlı ölüm, miyokard infarktüsü veya revaskülarizasyon atorvastatin tedavi kolunda %14 azaltılmıştır (p=0,029). Ölüm, miyokard infarktüsü veya acil

revaskularizasyon atorvastatin kolunda %25 azaltılmıştır ($p<0,001$). Bu çalışma sonrasında agresif lipid düşürücü tedavi ile daha fazla klinik fayda sağlandığı gözlenmiştir.

Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlanmıştır (121). Diğer statinler gibi HMG-CoA redüktaz enzimini etkileyerek kolesterol oluşumunu engeller ve pleitropik etkiler gösterirler. Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılmasına karşın normokolesterol durumlarında da antiinflamatuvar özellikleri gösterilmiştir. (122). Yapılan çalışmalarda lökosit adezyonunu azalttığı, trombosit agregasyonunu engellediği, santral kan akımının düzenlenmesinde katkısı olduğu ifade edilmektedir. Hücre koruyucu özelliklerinden dolayı iskemi/reperfüzyon hasarının önlenmesinde kullanılabileceği belirtilmektedir. (123). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL-K, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL-K düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı (124). CORONA çalışması (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) 60 ve daha üstü yaştaki NYHA evre II, III, IV iskemik sistolik kalp yetmezliği olan 5011 hastada rosuvastatin 10 mg/gün ile plasebo tedavisini karşılaştırmıştır (125). Plasebo ile karşılaştırılınca rosuvastatin LDL değerlerini düşürmüştür ayrıca HDL-K ve trigliseridler üzerine faydalı etkileri vardır. Buna rağmen koroner olaylarda, kardiyovasküler mortalitede veya tüm nedenlerden dolayı olan mortalitelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmamıştır. Koroner olayları azaltması beklendiğinden bu sonuç şaşırtıcı bulunmuştur ve nedeni belirsizdir.

Düşük LDL-K (< 130 mg/dl) seviyesinde, >2 mg/L hsCRP'li on beş bin ateroskleroz bulgusu olmayan olguda, plasebo kontrollü rosuvastatin 20 mg/gün verilmek suretiyle Jupiter (Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışması programlanmıştır. Birleşik son nokta olarak kardiyovasküler olay, inme, MI, kararsız angina pectoris nedeniyle hospitalizasyon, arteriyel revaskularizasyon değerlendirilmiştir. Çalışma rosuvastatin'in kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi

plaseboya göre anlamlı olarak düşürdüğünü açık olarak kanıtlaması nedeniyle erken sonlandırılmıştır(126).

1.8. Ezetimibe

Ezetimibe Niemann-Pick C1-Like 1 proteinini bloke ederek, safra asitlerinin, yağ asitlerinin, yağda eriyenlerin vitaminlerin ve trigliseridlerin emilimini etkilemeden, diet ve bilier kaynaklı kolesterolün intestinal absorpsiyonunu inhibe eden ve genelde kombinasyon tedavisinde kullanılan yeni bir ajandır (127). 3-hidroksi-3-metilglutaril coenzim A redüktaz inhibitörlerinin aksine ezetimibe'in metabolik etkileri karaciğer ve barsaklarla sınırlı gibi görünmektedir. Aterosklerozla savaşta son yıllarda lipid profili yanında bu ilaçların pleiotropik etkinliği de öne çıkmıştır Yapılan çalışmalarda, ezetimibe/simvastatin kombine tedavisi ile CRP'deki düşüşün statin monoterapisi ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla olduğu gösterilmiştir. Diyet ve biliyer kaynaklı kolesterolün intestinal duvardan geçişini bloke ederek absorpsiyonunu inhibe eder, bu nedenle intestinal kolesterolün karaciğere gitmesi azalır, böylece karaciğer kolesterol depolarında azalma ve kandan kolesterol klirensinde artış olur. Ezetimibe safra asidi sekestranları gibi safra asidi salgısını artırmaz ve statinler gibi karaciğerde kolesterol sentezini inhibe etmez. Yüksek doz statin kullanımına ve kademeli statin doz titrasyonuna güvenli ve kullanışlı bir alternatif gibi gözükmektedir. Birlikte verildiklerinde, tek başına statin tedavisinden daha fazla TK, apo B ve TG azalması ve daha fazla HDL-K artışı sağlarlar. İki randomize, çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 10mg/gün dozunda ezetimibe tedavisinin LDL kolesterolde yaklaşık %17 düşüş sağladığı gösterilmiştir (128,129). Klinik yararları çok açık değildir.

Klinik sonuçların değerlendirilmesi amacıyla yapılmış randomize çalışma yoktur. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemili 720 hastanın randomize olarak simvastatin 80 mg/gün+ezetimibe 10 mg/gün veya simvastatin 80 mg/gün olarak iki gruba ayrılıp tedavi edildiği ENHANCE çalışmasının ilk sonuçlarına göre LDL kolesterolde kombinasyon tedavisi ile daha fazla düşüş gözlenmiştir. (%58' karşı %41). Ancak karotis intima

kalınlığındaki değişimde anlamlı fark saptanmamıştır (130). Atorvastatin 10 mg+ezetimibe tedavisinin tek başına atorvastatin 80 mg tedavisiyle karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada LDL konsantrasyonundaki düşüş aynı bulunmuş. Ancak atorvastatin 80 mg tedavisine 10 mg ezetimibe eklendiğinde LDL konsantrasyonun ek %9'luk düşüş sağlanmıştır. Ayrıca ezetimibe + atorvastatin tedavisi ile serum C reaktif proteinde tek başına atorvastatin tedavisine göre daha büyük bir düşüş gözlenmiştir. (131). Sager ve ark (132) birlikte kullanılan simvastatin (10-80 mg) ve ezetimib'in (10 mg) hsCRP düzeylerini, tek başına simvastatin veya ezetimibe kullanımına göre anlamlı derecede daha fazla düşürdüğünü bildirmişlerdir. Bu sonuçtan, bu ikili kullanımın doğrudan hsCRP düşürücü etkileri yanı sıra, ölçülemeyen bazı lipid parametrelerine olan etkileri de sorumlu tutulmaktadır. Ezetimibe monoterapisinin hsCRP'ye etkisinin düşük düzeyde olduğu görülmüştür (133). Ezetimibe tek başına düşük doz statin tedavisi ile istenilen kolesterol hedeflerine ulaşamayan hastalarda statinlerin yüksek dozlarından kaçınmakta yardımcı olabilir. Ezetimibe tek başına kullanıldığında miyopati ve serum transaminaz yüksekliği açısından plasebo ile benzer etkilere sahiptir (134).

2. GEREÇ YÖNTEM

2.1. Çalışmanın Amacı

Akut koroner sendrom vakalarında rutin antitrombosit, antikoagulan tedaviye ek olarak hem lipid düşürücü etkilerinden faydalanmak hem de bu etkilerinden bağımsız gelişen antiinflamatuvar etkilerinden faydalanmak amacı ile statin ailesinden ajanların kullanımı güncel tedavi stratejileri içinde yer almaktadır. Çalışmamızda AKS'un ilk 60 gününde artık standart tedavide yer alan statinlerden 3 tanesinin ve ezetimibe'in (atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatin/ezetimibe kombinasyonu) hsCRP düzeyini ne düzeyde etkilediğini araştırmayı ve birbirleri ile karşılaştırmayı hedef edindik.

2.2. Metod

Hastanemiz acil servisine kararsız angina veya ST yükselmesiz miyokard infarktüsü ile başvuran, benzer yaş grubundan, ilk hsCRP değerleri birbirine yakın yükseklikte olan 150 hasta 3 gruba randomize edildi. Grup I'e standart akut koroner sendrom tedavisine ek olarak 20 mg/gün atorvastatin başlandı. Grup II'ye aynı şekilde statin olarak 10 mg/gün rosuvastatin başlandı. Grup III'e simvastatin 10 mg/gün + ezetimibe 10 mg/gün kombine tedavisi başlandı. İlk başvuruları esnasında acilden alınan venöz kanlarında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda nefelometrik yöntemle, Beckman Coulter Immage U.S.A. cihazı ve Beckman Coulter Immage kiti kullanılarak hsCRP bakıldı. Klinik olarak endikasyonu olan hastaların 48.saatten sonra girişimsel tedavileri planlandı. Akut koroner sendrom tedavisinin 10. ve 60. gününde tekrar aynı hastalardan kan alınıp hsCRP'leri ölçüldü. 60 günlük süreyi tamamlamadan ölenler, akut koroner sendroma yönelik girişimsel tedavi endikasyonu olanlar, statin yan etkisi nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalınanlar (CK yüksekliği, transaminazlarda ,özellikle ALT deki artış 100 U/L'ye ulaşanlar, myalji şikayeti, gastro-intestinal

intolerans gelişenler), perikardit gelişenler, akut serebrovasküler olay gelişenler, tromboflebit, akut üst solunum yolu enfeksiyonu , üriner enfeksiyon, enterit, endokardit, sepsis gelişenler çalışma dışı bırakıldı. Aynı hastaların 10. ve 60. günkü hsCRP düzeyleri, ilk başvurudaki düzeyleri ile karşılaştırılarak sonuçlar istatiki olarak değerlendirildi.

2.3. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Başvuruda ve takibeden günlerde hsCRP'yi yükselten aşağıdaki ek hastalıkları olduğu fark edilenler çalışmaya alınmadı:

1. Son 2 hafta içinde geçirilmiş ateşli hastalık hikayesi verenler
2. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar
3. Kollajen vasküler hastalığı olanlar
4. Malignitesi olduğu bilinen ya da proto-onkogenleri anlamlı yüksek bulunanlar
5. Sarkoidoz
6. Nefrotik sendrom
7. Lösemi, myeloproliferatif hastalık, paraproteinemi bulunanlar
8. Son 2 haftada ameliyat ya da travma geçirenler

Ayrıca yine son 10 gün içinde reçetelenmiş sistemik anti-inflamatuvar, kortizon, immunsupresif kullananlar, hsCRP'yi olduğundan düşük göstereceği için çalışmaya alınmadılar.

2.4. İstatistik Analizi

Bağımsız guruplarda, kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde ki kare testi, sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde student t testi kullanıldı. Bağımlı guruplarda her iki grubun başlangıç ve takipteki hsCRP düzeyleri paired T testi ile analiz edildi. LDL düşüşü ile hsCRP düşüşü arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile test edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya atorvastatin 20 mg/gün grubunda 50, rosuvastatin 10 mg/gün grubunda 50, simvastatin/ezetimibe 10 mg/gün grubunda 50 olmak üzere toplam 150 hasta alındı. Çalışmaya alınan atorvastatin 20 mg/gün grubundaki 5 hasta, rosuvastatin 10 mg/gün grubundaki 4 hasta, simvastatin/ezetimibe 10 mg/gün grubundaki 3 hasta takipleri sırasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, enterit gibi hsCRP düzeylerini etkileyecek durumlar nedeniyle çalışmadan çıkartıldı, toplam 138 hasta 60 günlük takip dönemlerini komplikasyonsuz tamamladı. Hastaların başlangıç özellikleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: grupların dağılımı

	Atorvastatin 20 mg/gün	Rosuvastatin 10 mg/gün	Simvastatin/ezetimibe 10 mg/10 mg/gün
YAŞ	62,47 -SD 8,4	64,85 -SD 11,6	62,96 –SD 10,9
ERKEK	28 (%62,2)	34 (%73,9)	30 (%63,8)
KADIN	17 (%37,8)	12 (%26,1)	17 (%36,2)
DM	22 (%48,9)	28 (%60,9)	21 (%44,7)
HT	29 (%64,4)	31 (%67,4)	26 (%55,3)
SİGARA KULLANIMI	29 (%64,4)	26 (%56,5)	29 (%61,7)
AİLE ÖYKÜSÜ	23 (%51,1)	23 (%50,0)	10 (%40,4)

Ki-Kare Analizi ile yapılan değerlendirmeye göre gruplar arasında cinsiyet dağılımı ($\chi^2=1,66$; $p=0,437$), aile öyküsü dağılımı ($\chi^2=1,29$; $p=0,526$), sigara kullanımı

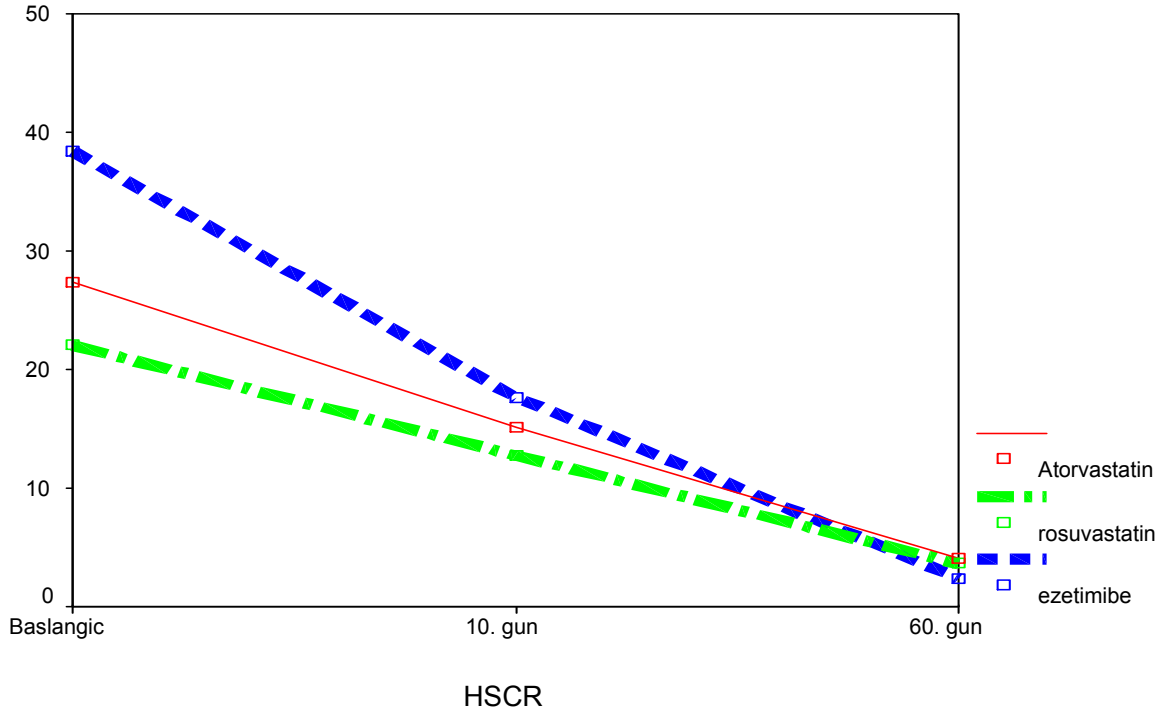
dağılımı ($\chi^2=0,62$; $p=0,733$), DM varlığı dağılımı ($\chi^2=2,61$; $p=0,271$), HT varlığı dağılımı ($\chi^2=1,57$; $p=0,456$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. Varyans Analizi ile yapılan değerlendirmeye göre yaş ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($F=0,66$; $p=0,519$). Varyans Analizi ile yapılan değerlendirmeye göre AST ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=4,31$; $p=0,015$). Ezetimibe grubunda AST değerleri rosuvastatin grubuna göre daha büyüktür. ALT ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=12,38$; $p=0,0005$). Atorvastatin grubunda ALT değerleri rosuvastatin ve ezetimibe gruplarına göre daha büyüktür. Ezetimibe grubunda ALT değerleri rosuvastatin grubuna göre daha büyüktür. LDH ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=12,24$; $p=0,0005$). Ezetimibe grubunda LDH değerleri rosuvastatin ve atorvastatin gruplarına göre daha küçüktür. CK ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=11,35$; $p=0,0005$). Atorvastatin grubunda CK değerleri rosuvastatin ve ezetimibe gruplarına göre daha küçüktür. CK-MB ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($F=0,89$; $p=0,413$). Total kolesterol ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=17,05$; $p=0,0005$). Rosuvastatin grubunda total kolesterol değerleri atorvastatin ve ezetimibe gruplarına göre daha küçüktür. Trigliserid ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=6,02$; $p=0,003$). Atorvastatin grubunda trigliserid değerleri rosuvastatin grubuna göre daha büyüktür. HDL ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($F=9,93$; $p=0,0005$). Rosuvastatin grubunda HDL değerleri atorvastatin ve ezetimibe gruplarına göre daha büyüktür. WBC ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($F=0,67$; $p=0,516$).

Başlangıç hsCRP değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ($F=23,75$; $p=0,0005$). Ezetimibe grubunun başlangıç hscrp degerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak yüksektir. 10. gün hscrp degerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir

(F=8,29 ; p=0,0005). Ezetimibe grubunun 10. gün hsCRP değerleri rosuvastatin grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. 60. gün hsCRP değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir (F=10,94 ; p=0,0005). Ezetimibe grubunun 60. gün hsCRP değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktür (Tablo 3 ve grafik 1).

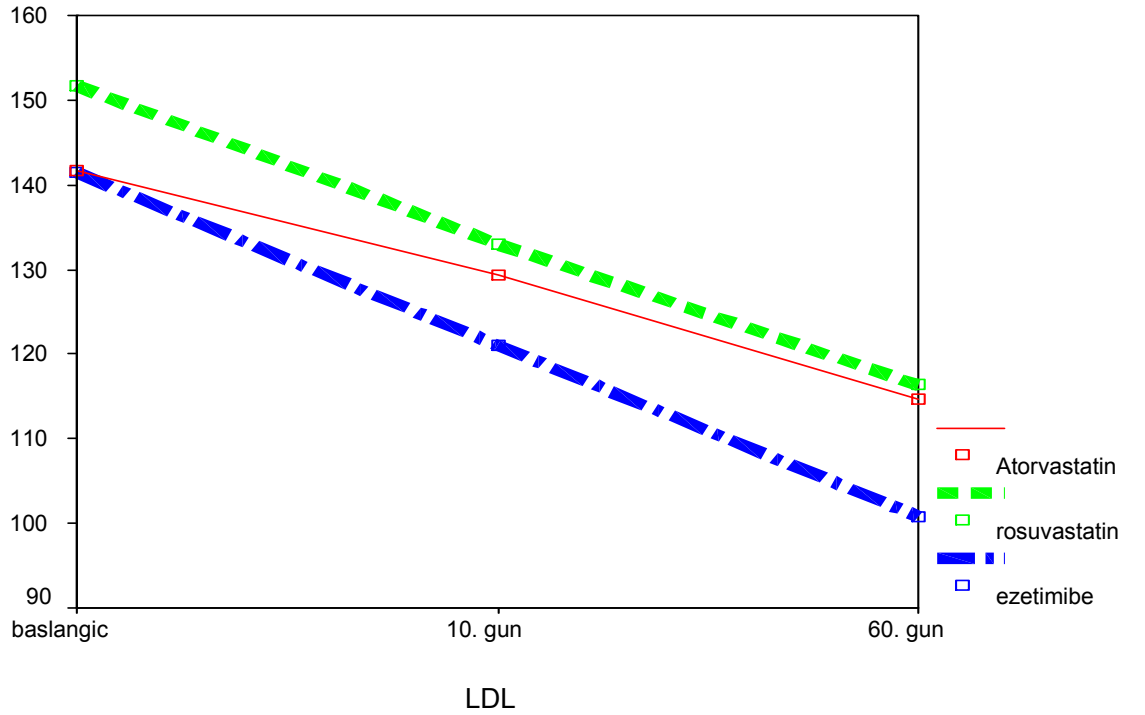
Tablo 3: Başlangıç ve takipteki ortalama hsCRP değerleri

	hs-CRP 0. Gün	hs-CRP 10. Gün	hs-CRP 60.Gün
Atorvastatin	27,31	15,16	4,13
Rosuvastatin	22,04	12,76	3,63
Simvastatin/Ezetimibe	38,4	17,68	2,4



Grafik: 1 Başlangıç ve takipteki ortalama hsCRP değerleri

Paired Samples Test, ANOVA (Varyans Analizi), Repeated Measures ANOVA ile yapılan değerlendirmelere göre, baslangıç LDL değerleri ve 10. gün LDL değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (baslangıç: $F=1,40$; $p=0,250$, 10. gün: $F=1,96$; $p=0,145$). 60. gün LDL değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ($F=5,12$; $p=0,007$). Simvastatin/ezetimibe grubunun LDL değerleri diğer iki gruba göre anlamlı olarak düşüktür.T-Test ile yapılan değerlendirmeye göre LDL değerleri, üç grupta da 10. günde ve 60. günde baslangıca göre istatistiksel olarak anlamlı dşme göstermektedir (hepsi için $p=0,0005$). (grafik 2)

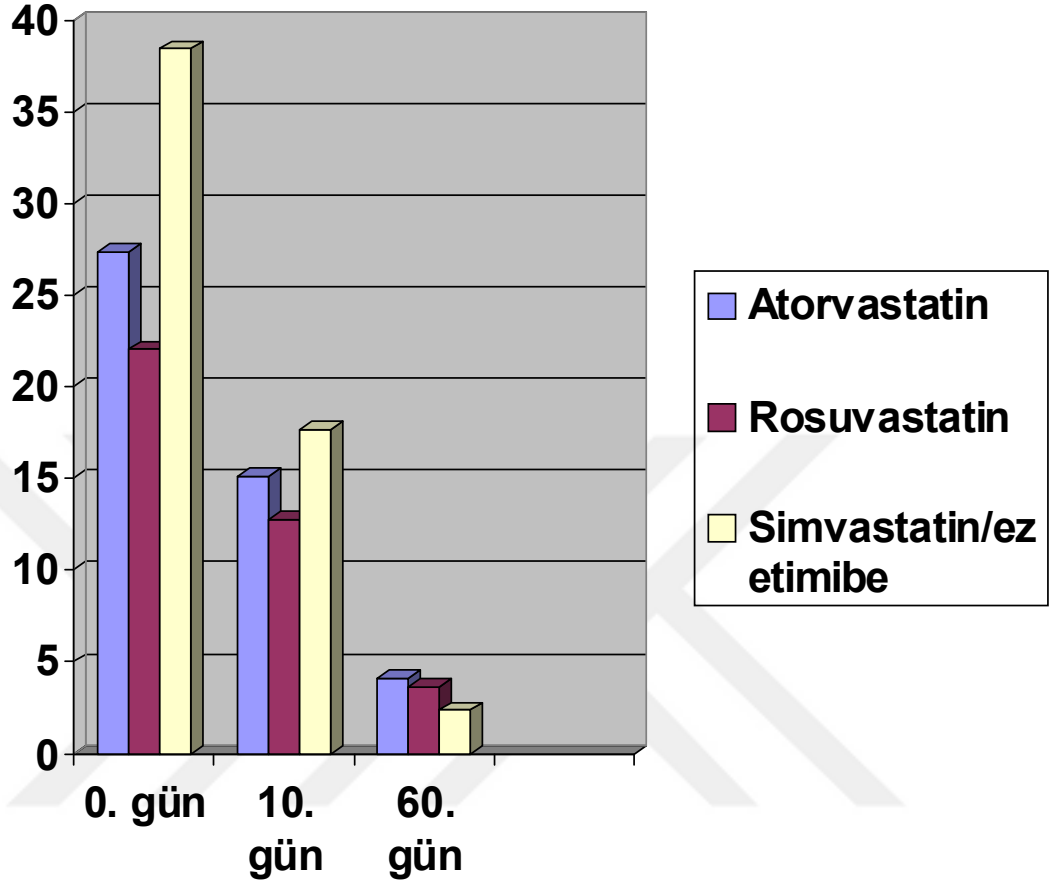


Grafik: 2 Başlangıç ve takipteki ortalama LDL değerleri

10. gün ve 60. gün değerlerinde başlangıç değerine göre yüzde kaç azalma olduğu saptanmış ve ilaç grubu ortalamaları karşılaştırılmıştır. Simvastatin/ezetimibe grubunda hsCRP değerleri 10. günde Atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktadır (F=29,62 ; p=0,0005). Simvastatin/ezetimibe grubunda hsCRP değerleri 60. günde de atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktadır (F=48,54 ; p=0,0005). (tablo 4, grafik 3). Ayrıca tedavi sonrası ölçülen hsCRP düzeyleri için 3 mg/L olan eşik değer incelendiği zaman simvastatin/ezetimibe grubunda bu değer üstünde 9 hasta varken, rosuvastatin grubunda 22, atorvastatin grubunda 23 hasta olduğu izlendi.

Tablo:4 ortalama hsCRP azalması

	10.gün hsCRP'de azalma	60. gün hsCRP'de azalma
Atorvastatin	- 43,4	- 85,3
Rosuvastatin	- 41,3	- 83,2
Simvastatin/Ezetimibe	- 53,5	- 93,18

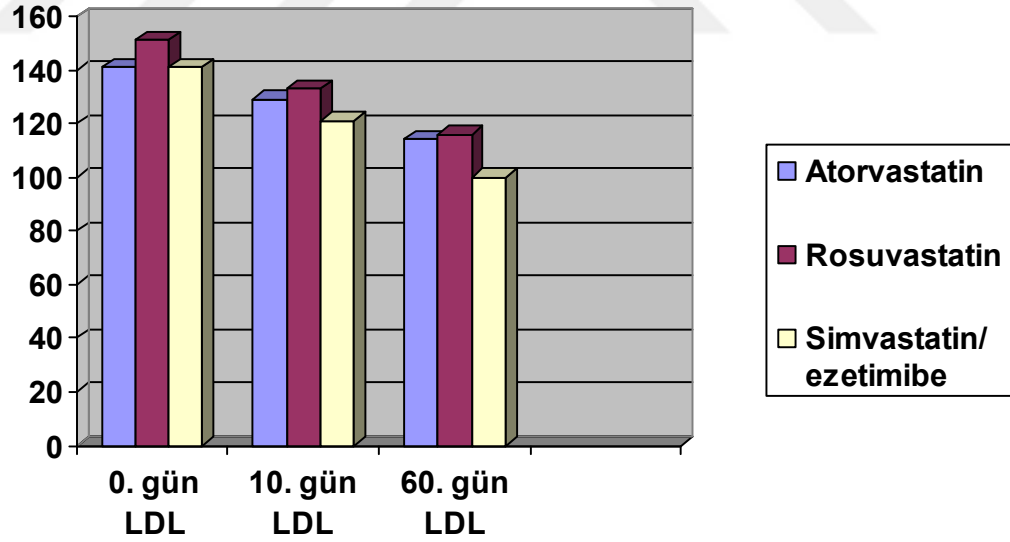


Grafik 3: 10. ve 60. günlerde hsCRP'deki azalma oranları

Simvastatin/ezetimibe grubunda LDL değerleri 10. günde atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha az azalmaktadır ($F=4,00$; $p=0,021$).60. günde azalma, ilaç grupları arasında anlamlı farklılık göstermemektedir ($F=1,57$; $p=0,211$). (tablo 5, grafik 4)

Tablo 5:Ortalama LDL değerleri

	0. gün	10.gün	60.gün
Atorvastatin	141 (SD36,87)	129 (SD34,98)	114 (SD31,45)
Rosuvastatin	151 (SD32,77)	133 (SD28,98)	116 (SD25,35)
Simvastatin/Ezetimibe	141 (SD30,95)	121 (SD25,18)	100 (SD19,10)



Grafik 4: Ortalama LDL değerleri

4. TARTIŞMA

Koroner aterosklerozun etyopatogenezinde inflamasyonun da bir etken olduğu, katkıda bulunduğu bilinir. Bu nedenle Clamidia, H.Pylorii vb. değişik enfeksiyon ajanları suçlanmış, ancak kanıtlanamamıştır. Ama sonuçta kesin olan gerçek, koroner ateroskleroz gelişirken bir takım inflamatuvar süreçlerin damar duvarında cereyan ettiği. Son yıllarda ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin net olarak aydınlatılması, dolaşımdaki bazı inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay gelişme riskini belirlemede yol gösterici olarak kullanılabilceği düşüncesini doğurmuştur. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar hsCRP ile ilişkilidir. Bilinen kalp hastalığı olmayan kişilerde ve akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede hsCRP'nin yeri olduğunu gösteren çok sayıda veri bulunmaktadır. Orta derecede yüksek hsCRP değerleri, diğer risk faktörlerinin varlığından bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir. hsCRP, birincil korunma konusunda lipid değerleri ile ilgili risk yaklaşımına ek yarar sağlamakta, böylelikle statin tedavisine aday hastaları saptamada yol gösterici olabilmektedir.

Koroner plağı oluşurken olay yerindeki oksidatif olayların kalıntılarını temizlemek için göçeden makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerin salgıladığı sitokinler olay yerinde belli bir yükseklik düzeyinde kronik olarak vardır. Akut koroner sendromla birlikte myokard nekrozu oluştuğunda nekrotik materyalin oradan temizlenmesi, yine bu inflamatuvar hücrelerle ve bunları harekete geçiren, aralarında etkileşmeyi sağlayan sitokinlerle olmaktadır. Dolayısıyla bu akut dönemde inflamatuvar belirteçlerin lokal, kronik yüksekliği çok çarpıcı düzeyde sistemik hale gelmektedir. Yani myokard nekrozu, akut myokard iskemisi oluştuğunda hsCRP'nin yükselmesi de doğal bir beklentidir. Bu aynı zamanda bir tamir, re-modelling sürecinin de başlangıcıdır.

İnfarktüs sonrası abartılmış bir inflamatuvar cevabın sağlam myokard dokusuna karşı da bir otoimmunité gelişmesine neden olabileceği endişesi teorik olarak vardır. Bu konuların hayvan laboratuvarlarında araştırılması gereklidir diye düşünüyöruz. Ama infarktüs sonrası inflamasyona ılımlı bir müdahalede bulunmanın (ASA,statinler, kısmen de trimetazidin ile) bir sakınca taşımayacağı herkesin kabul ettiği ortak bir noktadır.

Günümüzde AKS tedavisinde faydaları kanıtlanmış, trombolitik, antikoagölan, antiagregan ve girişimsel tedavilere rağmen ilk 4-6 ayda % 12-16 oranında majör kardiak olay insidansı vardır. İnflamatuvar patogenezin anlaşılması ve buna yönelik yapılacak tedaviler ile sonuçlarda daha fazla iyileşme sağlanabilir. Bu konuda artan kanıtlar göstermektedir ki, aterosklerozun ciddiyetinden veya iskemik olayın ciddiyetinden bağımsız olarak AKS vakalarında kanda artmış düzeyde dolaşan inflamatuvar markerler, özellikle CRP, istenmeyen sonuçlar gelişeceğini öngörmektedir. Bu sebeple AKS tedavisinde inflamasyon yeni bir hedef olarak görölmektedir. AKS'ların tedavi şemasında yerini almış bulunan statinlerin, akut devrede lipid düşürücü etkilerinden ziyade, pleitropik etkilerinden (anti-oksidan, anti-inflamatuvar vb.) yararlanılmaktadır.

Tekrarlayan kardiyovasköler olaylar ve ölümlü kısa/uzun vadede tahmin edebilmek amacıyla veya perkötan koroner girişimler sonrası tekrar revaskölarizasyon gereksinimini belirlemede inflamatuvar belirteçlerin yeri ile ilişkili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Kardiyovasköler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir.(135) Kararsız anginası olup hsCRP düzeyi ≥ 3 mg/l olan hastalarda iskemik olay görölme sıklığı, hsCRP düzeyi < 3 mg/l olanlara göre daha yüksek bulunmuştur.(43) Bunu izleyen birçok çalışma, akut koroner sendromlu hastalarda hsCRP düzeylerinin gerek kısa gerekse uzun vadede prognostik önemi olduğunu desteklemiştir. (41,68,69) Lindahl ve ark.nın (69) yaklaşık dört yıl takipli bir çalışmasında, hsCRP düzeyi 2-10 mg/l olan hastalarda kardiyovasköler nedenli ölüm sıklığı %7.8 iken hsCRP düzeyi > 10 mg/l olan hastalarda bu rakam %16.5 olarak bildirilmiştir. Troponin yüksekliğine neden olmayan akut

iskemik olaylarda hsCRP'nin prognostik değeri vardır. Bu durum, hastaneye başvuru dönemindeki akut inflamatuvar yanıtın plak rüptürünün bir belirleyicisi olabileceğini düşündürmektedir. (69) hsCRP düzeyi yüksek olan kişilerin agresif tedaviden neden daha fazla yarar gördüğü de bu bulgu ile açıklanabilir.(136,137)

PRINCE çalışmasında (Pravastatin Inflammation **CRP** Evaluation) pravastatin ortanca hsCRP düzeyini plaseboya kıyasla %14 oranında azaltırken hsCRP'deki değişim ile LDL-K'deki değişim arasında ilişki saptanmamış ve statinlerin hsCRP'nin karaciğerden sentezini etkileyebileceği üzerinde durulmuştur (69). Buna karşın, atorvastatin, simvastatin ve pravastatin tedavisi ile LDL-K'deki azalmanın hsCRP konsantrasyonundaki değişiklik ile ilişkili olduğunu bildiren yayınlar da vardır (142). Kinlay ve ark.(143) kararlı angina pektorisli 110 hastada LDL-K düzeylerini 10-80 mg atorvastatin tedavisiyle 80 mg'nin altına indirmek ile 5-10 mg lovastatin ile 130 mg/dl'nin altına indirmenin hsCRP'ye etkisini karşılaştırmışlardır. Yoğun statin tedavisi görenlerde hsCRP'de anlamlı azalma gözlenirken (sırasıyla 2.6 mg/l ve 1.7 mg/l), düşük doz statin ile bu değişim izlenmemiştir (sırasıyla 2.6 mg/l ve 2.4 mg/l). Ayrıca, hsCRP'deki azalmanın %50'si ilk ay içinde gerçekleşmiştir. Statinlerin hsCRP düzeyini göreceli olarak kısa bir tedavi süresi içinde azalttığı görülmüştür.

Bilinen koroner arter hastalığı olmayan, tip 2 diyabetli 186 hastayı içeren diğer bir çalışmada, atorvastatinin 80 mg/gün ve 10 mg/gün şeklindeki dozlarının lipid profili ve hsCRP'ye etkileri araştırılmıştır (144). Yüksek doz atorvastatin alan grupta LDL-K 67 mg/dl'ye kadar inerken (%54 azalma), düşük doz alan grupta 84 mg/dl'ye (%41 azalma) inmiştir. Buna eşlik eden hsCRP düzeylerindeki azalma ise sırasıyla %47 ve %15 bulunmuştur. Gruplar arasında LDL-K düzeyinde görülen azalma farkının hsCRP'deki üç kata varan azalmayı açıklaması mümkün değildir. Burada, lipid etkilerin yanı sıra lipid dışı etkilerin de rolü olduğu düşünülmelidir (137). Atorvastatin ile hiperkolesterolemik hastalar üzerinde yapılan ve sadece dört hafta izlem süreli bir çalışmada hsCRP değerleri, yüksek dörtte birlik dilimde (>5.16 mg/l) olan hastalarda

%40 oranında azalırken, düşük dörtte birlik dilimde (<1.34 mg/l) olan hastalarda anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir (138). Kısa dönem yüksek doz atorvastatin ve rosuvastatin tedavilerinin hsCRP üzerine etkilerini araştıran bir başka çalışmada, her iki statin ile de ortanca hsCRP düzeylerinde %33-34'lük düşüşler bildirilmiştir (139).

Ridker ve ark.(67,71) iki ayrı geniş randomize çalışmada, statin tedavisinden en fazla yarar gören grubun CRP düzeyi yüksek bulunan vasküler inflamasyonlu hastalar olduğunu saptamışlardır. Bir ikincil korunma çalışması olan CARE'de (Cholesterol And Recurrent Events) yüksek hsCRP ve serum amiloid A düzeyi saptanan hastalarda tekrarlayan koroner olaylarda artış görülmüştür (71). Bu çalışmada, benzer lipid profillerine sahip hastalarda pravastatin, inflamasyonu olan grupta inflamasyonu olmayanlara göre koroner olayların tekrarlamasını daha belirgin olarak önlemiştir. AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) birincil korunma çalışmasında, ortalama düzeyde total kolesterol ve ortalamanın altında HDL-K düzeyleri olan hastalar ortanca LDL-K ve ortanca hsCRP değerlerine göre altgruplara ayrılmışlardır (71). Beklendiği üzere, kardiyovasküler olay riskinin fazla olduğu yüksek LDL-K grubundaki hastalar lovastatin tedavisinden hsCRP düzeyinden bağımsız olarak yarar görmüşler; buna karşın, kardiyovasküler olay riskinin daha az olduğu, düşük LDL-K/düşük hsCRP grubunda lovastatinden sağlanan yarar düşük düzeyde olmuştur. Çalışmanın ilgi çekici sonucu, düşük LDL-K/yüksek hsCRP grubundaki hastaların da kardiyovasküler açıdan yüksek riske sahip olması ve statin tedavisinden anlamlı derecede fazla yarar görmesidir (71). Plasebo alan düşük LDL-K/yüksek hsCRP grubundaki hastalarda kardiyovasküler olay gelişme riski, belirgin hiperlipidemisi olan hastalarla benzer düzeyde bulunmuştur. Bu bilgiler, LDL-K düzeyleri düşük olan ve normalde statin tedavisi önerilmesi gerekmeyen hastalarda, kardiyovasküler olay riskinin hsCRP değerlerine göre belirlenerek statin tedavisi gerekebileceğini göstermektedir. Yani, LDL-K düzeyi düşük olan kişilerin birincil korunmasında hsCRP değerleri yol gösterici olabilir.

Yakın dönemde yayınlanmış çalışmalarda, statin tedavileri ile hsCRP değerlerinde gözlenen azalmanın klinik olaylardaki azalmaya eşlik ettiği gösterilmiştir.

The Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) çalışması AKS ve NSTEMI sonrası erken dönem statin tedavisinin faydasını araştıran ilk çalışmadır. MIRACL çalışmasında kararsız angina pektoris veya Q dalgasız miyokard infarktüsü tanıları ile yatırılan hastalar 24-96 saat içinde 80 mg atorvastatin veya plasebo gruplarına randomize edilmiştir (140). Birincil son noktalar (ölüm, miyokard infarktüsü, tekrarlayan angina, vb.) statin verilen grupta %17.4, plasebo grubunda %14.8 oranında görülmüştür. Hastaneye yatışın ilk günlerinde (1-4 gün), günde 80 mg atorvastatin ile LDL-K düzeyleri ortalama 125 mg/dl' den 72 mg/dl' ye düşürülmüştür. Plasebo grubunda 11.0 mg/l, atorvastatin grubunda 11.5 mg/l olan bazal hsCRP düzeyi 16 haftalık takipte sırasıyla %74 ve %83 azalmış, iki grup arasındaki değişim farkı sınırda anlamlı bulunmuştur (p=0.048). 3086 hastanın kısa süreli (16 hafta) tedavisi sonucunda, birincil sonlanım olaylarında %16'lık rölatif risk azalması (p=0.048) saptanmış, bunun daha çok hastaneye yeniden acil yatış gerektiren semptomatik iskemik olaylardan köken aldığı sonucuna varılmıştır. Kısa dönemde olumlu etkilerin ortaya konması ve yan etkiye rastlanmaması akut koroner sendrom sonrası lipid düşürücü tedaviye hastaneden çıkmadan başlanması gerektiğine işaret etmektedir. Lipid düşürücü tedaviyi hastanede başlamanın önemli yararlarından biri de daha sonra diğer hekimler tarafından başlanmasının ihmal edilmesinin önlenmesi, hasta tarafından daha fazla önemsenerek tedaviye uyumun artırılmasıdır.

PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22), son 10 gün içinde akut koroner sendrom nedeniyle yatırılan hastalar pravastatin 40 mg veya atorvastatin 80 mg gruplarına randomize edilmiştir (141). Birincil son noktalar (tüm nedenlere bağlı ölüm, infarktüs, revaskülarizasyon, inme, hastaneye yatış) pravastatin grubunda %26.3, atorvastatin grubunda %22.4 oranında izlenmiştir (görece risk azalması %16). İki grupta benzer olan bazal hsCRP değeri (12.3 mg/l) 24 aylık takip sonunda pravastatin ve atorvastatin gruplarında anlamlı derecede farklı bulunmuştur (sırasıyla 2.1 mg/l ve 1.3 mg/l; p<0.0001). Statin tedavisi sonrasında hsCRP düzeyi düşük olan gruptaki klinik sonuçlar, yüksek olan gruba göre LDL-K değerlerinden bağımsız olarak daha iyi bulunmuştur.

Lipid düşürücü tedavinin ateroskleroz seyri, lipid parametreleri ve hsCRP'ye etkisini irdeleyen REVERSAL çalışması (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) son dönemin en dikkat çeken çalışmalarından biri olmuştur (145). Bu çalışmada, 18 ay süreyle uygulanan 40 mg pravastatin ve 80 mg atorvastatinin intravasküler ultrason (IVUS) ile belirlenen aterosklerotik plak yükü, lipid parametreleri ve hsCRP'ye etkisi araştırılmıştır. Hem LDL-K hem de hsCRP'deki azalma bakımından ortalamanın üstünde kalan grupta ateroskleroz seyri anlamlı derecede daha yavaş bulunmuştur. Lipid değerlerindeki azalmaya göre düzeltme yapıldıktan sonra ise, hsCRP'nin hastalığın ilerlemesinde bağımsız bir belirteç olduğu görülmüştür.

"Swedish Cardiac Intensive Care Register Study"de İsveç'te koroner bakım ünitelerinde yatarken statin başlanan 19.599 hastada 400 gün sonunda mortalitede %25 azalma gözlenmiştir. PURSUIT ve GUSTO IIb çalışmalarının retrospektif analizinde statin kullanan hastaların mortalite oranlarının, kullanmayanlara göre daha iyi olduğu gözlenmiştir . RECIFE çalışmasında akut koroner sendromda hemen başlanan statin tedavisinin 6 haftada endotel fonksiyonunu düzelttiği saptanmıştır. Klinik çalışmalarda statinlerin hiperlipidemik hastalarda CRP düzeylerini düşürdükleri bildirilmiştir. LIPID ve L-CAD çalışmasında AKS ve akut miyokard infarktüsü hastalarında erken dönem statin kullanımı ile kullanmayan gruba göre olaysız yaşam ve mortalite farkı bulunmuştur.

Çalışmamızda atorvastatin 20 mg/gün, rosuvastatin 10 mg/gün, simvastatin/ezetimibe 10 mg/gün olan tedavi protokolümüz hastalara uygulandı , 2 aylık izlem süresi sonunda, başlangıç LDL değerleri ve 10. gün LDL değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir (başlangıç: $F=1,40$; $p=0,250$, 10. gün: $F=1,96$; $p=0,145$). 60. gün LDL değerleri gruplar arasında farklılık göstermektedir ($F=5,12$; $p=0,007$). Simvastatin/ezetimibe grubunun LDL değerleri diğer iki gruba göre anlamlı

olarak düşüktür. LDL değerleri, üç grupta da 10. günde ve 60. günde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düşme göstermektedir (hepsi için $p=0,0005$). (grafik 2) HsCRP değerleri incelendiğinde, her üç tedavi grubunda da anlamlı düşüş izlendi. Simvastatin/ezetimibe grubunda hsCRP değerleri 10. günde atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktadır ($F=29,62$; $p=0,0005$). Simvastatin/ezetimibe tedavisi alan grupta 60. günde de atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre anlamlı oranda daha fazla hsCRP düşüşü izlenmiştir. ($F=48,54$; $p=0,0005$). (tablo 3, grafik 3)

Bilindiği gibi gelişebilecek istenmeyen kardiyovasküler olayların öngörülmesinde CRP için 3 mg /L cutt-off değeri olarak kabul edilmektedir (119,120). Çalışmamızda ikinci ayın sonunda CRP düzeyi 3 mg /L değerini aşan bireylerin sayısı karşılaştırıldığında, simvastatin/ezetimibe kolunda 9 hasta saptanırken, rosuvastatin kolunda 22, atorvastatin kolunda 23 hasta 3 mg/L değerinin üzerinde CRP düzeylerine sahipti. Bu hastalar gelişebilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Her üç tedavi kolu arasında karaciğer fonksiyon testleri üzerine anlamlı toksik etki izlenmedi. İki aylık takipte transaminaz düzeyleri normal limitin 3 katını geçen hastaya rastlanmadı. İzlem süresi olan 2 ayın sonunda ölüm, yeni miyokard enfarktüsü veya kardiyak sebepli hastaneye yatış izlenmedi.

İki aylık izlem sonrasında hastalarımızda izlenen hsCRP düşüşünün, LDL düzeylerinde elde olunan düşüşten bağımsız gerçekleştiği izlenmiştir. Bu bulgu önceden bu konuda yapılmış çalışmalarla da uyumludur (67-69).

Sonuç olarak akut koroner sendromla hastaneye başvuran hastalarda başlangıç LDL düzeylerine bakılmaksızın, erken dönemde statin tedavisi verilmesi fikri son dönemde yayımlanan PROVE-IT, TIMI-22 ve bizim çalışmamız sonuçları ile desteklenmektedir. Çalışmamızda ayrıca Simvastatin/ezetimibe'in hsCRP değerlerini 10. günde ve 60. günde atorvastatin ve rosuvastatin'e göre istatistiksel olarak daha çok azalttığı sonucu çıkmıştır (tablo 3, grafik 3). Erken dönemde tedavinin başlanması,

güvenlidir, hasta uyumunu artırır bunun yanında gelecekte gelişebilecek istenmeyen kardiyak olayları azaltmaktadır.

ÖZET

Akut koroner sendrom (AKS), ateroskleroz zemininde mekanik ve inflamatuvar etkilerle oluşan plak harabiyeti sonrası gelişir.

Statinler ile yapılan çalışmalarda ateroskleroz ve akut koroner sendrom gelişimi üzerine lipid düşürücü etkilerinden bağımsız izlenen faydanın saptanması ve bu ilaçların başta yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) olmak üzere inflamatuvar mediyatörler üzerine olan faydalı etkilerinin gözlenmesi bu ilaçların önemini artırmıştır. Özellikle erken dönemde, yüksek dozda başlanması statinlerin etkilerini ve hasta uyumunu arttırmaktadır.

Çalışmamızın amacı, AKS'da güncel tedaviye ilave olarak hastaların lipid düzeylerine bakılmaksızın erken dönemde başlanan yüksek doz iki farklı statin ve bir statin/ezetimibe kombinasyonunun hsCRP üzerine olan etkilerinin araştırılmasıdır. Bu amaçla, kararsız angina ve ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü ile acil servise başvuran hastalara ilk 24 saatte 20 mg/gün atorvastatin veya 10 mg/gün rosuvastatin veya 10 mg/gün simvastatin/ezetimibe kombinasyonu başlandı. Çalışmamıza her bir grupta 50 hasta olmak üzere toplam 150 hasta alındı. Çalışmaya alınan atorvastatin 20 mg/gün grubundaki 5 hasta, rosuvastatin 10 mg/gün grubundaki 4 hasta, simvastatin/ezetimibe 10 mg/gün grubundaki 3 hasta takipleri sırasında akut üst solunum yolu enfeksiyonu, üriner enfeksiyon, enterit gibi hsCRP düzeylerini etkileyecek durumlar nedeniyle çalışmadan çıkartıldı, toplam 138 hasta 60 günlük takip dönemlerini komplikasyonsuz tamamladı. 138 hastanın 60 günlük takibi sonrasında simvastatin/ezetimibe grubunda hsCRP değerleri 10. günde atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktadır ($F=29,62$; $p=0,0005$). Simvastatin/ezetimibe grubunda hsCRP değerleri 60. günde de atorvastatin ve rosuvastatin grubuna göre istatistiksel olarak daha çok azalmaktadır (Simvastatin/ezetimibe kolunda 38,4 mg/L 'den 2,4 mg/L 'ye; atorvastatin kolunda 27,31

mg/L'den 4,13 mg/L'ye; rosuvastatin kolunda 22,04 mg/L'den 3,63 mg/L'ye. $F=48,54$; $p=0,0005$). Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları kararsız angina ve ST segment yükselmesi olmayan myokard infarktüsü ile acil servise başvuran hastalara ilk 24 saatte başlanan yüksek doz lipid düşürücü ajanın güvenilir olduğunu göstermektedir. Bunun yanında simvastatin/ezetimibe 10 mg/gün kombinasyon tedavisi, inflamasyon belirteçlerini düşürme açısından atorvastatin 20 mg/gün ve rosuvastatin 10 mg/gün tedavisine göre üstün bulunmuştur.



SUMMARY

Acute Coronary Syndromes (ACS), develop due to the destruction of the atherosclerotic plaques by mechanical and inflammatory factors.

Statin studies showed that the positive effects of statins on atherosclerosis and ACS are independent of their lipid lowering effects. This observation is linked to their effects on mitigating the inflammatory mediators and especially the high sensitive C reactive protein (hsCRP). The use of statins at high doses early in ACS enhance their effectiveness and the patients compliance.

The aim of our study was to evaluate the effects of two different statins and a statin/ezetimibe combination given at high doses early in ACS, on hsCRP values. Study group consisted of consecutive patients with non ST elevation myocard infarctus (NSTEMI) and unstable angina (UA). Patients were divided into three groups and one group recieved 20mg/day atorvastatin, one group received 10 mg/day rosuvastatin where as the other group recieved 10 mg/day simvastatin/ezetimibe combination therapy were initiated within the first 24 hours of ACS. A total of 150 patients were enrolled in our study and each group was consisted of 50 patients. Five patients in atorvastatin group, four patients in rosuvastatin group and three patients in simvastatin/ezetimibe group were excluded from study, because of having acute upper respiratory tract infections, urinary tract infections and gastroenteritis during their follow-up. So that we evaluated the data of remaning 138 patients. After 60 days of follow-up a significant reduction was seen in hsCRP levels in simvastatin/ezetimibe group (in simvastatin/ezetimibe group the mean hsCRP was reduced from 38,4 mg/L to 2,4 mg/L, in atorvastatin group the mean hsCRP was reduced from 27,31 mg/L to 4,13 mg/L and in rosuvastatin group the mean hsCRP was reduced from 22,4 mg/L to 3,63 mg/L $F=48,54$; $p=0,0005$). These data have shown that high dose statins started in the early phase of UA and NSTEMI is safe. Simvastatin/,ezetimibe 10 mg/day combination was shown to be superior to atorvastatin

20 mg/day and rosuvastatin 10 mg/day in reducing the inflammatory markers which are known to predict the clinical outcomes.

5. KAYNAKLAR

1. Braunwald E. ACC/AHA guidelines for the management of patients with UA and NSTEMI. J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062
2. Davies MJ. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages and smooth muscle content. Br Heart J 1993; 69:377-381
3. Farb A. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core; A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. Circulation 1996;93:1354-1363
4. Burke AP. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who die suddenly. N Engl J Med 1997;336:1276-1282
5. Burke AP. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. Circulation. 1998;97:2110-2116
6. Libby P. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis. Circulation 1997;96:1671-1674
7. Ridker PM. Inflammation, infection and cardiovascular risk: How good is the evidence? Circulation 1998;98:300-307
8. Davies M. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. Eur Heart J 1989;10:203-208
9. Fernandez- Ortiz A. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: Implications for consequences of plaque rupture. J Am Coll Cardiol 1994;23:1562-1569
10. İnflamasyon ve Ateroskleroz; Klinik Uygulamalarda Dislipidemiler ve Tedavi Yaklaşımları; Türk Kardiyoloji Seminerleri: Cilt 3, Sayı 5 Ekim 2003:493-505
11. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation. 2001;104:365-372
12. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. Circulation. 2001;103:1718-1720
13. Cyrus T. Disruption of the 12/15-lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. J Clin Invest. 1999; 103:1597-1604

14. Cyrus T. Absence of 32/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001 ;89:2277-2282
15. Mitao Y, Yasue H, Ogawa H. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1993;126:1299-1304
16. Cruickshank AM, Oldroyd KG, Cobbe SM. Serum interleukin-6 in suspected myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:974
17. Ridker PM. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.*2000; 101: 1767-72
18. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type II diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:327-334
19. Ridker PM, Hennekens CM, Roitman-Johnson B, Strampfer MJ, Alien J. Plasma concentration of soluble ICAM-1 and risk of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998;351:88-92
20. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-43
21. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2001; 103:491-95
22. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharret AR. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. *Circulation* 1997; 96: 4219-25
23. Malik I, Danesh J, Whincup P. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 971-75
24. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001: 104: 1336-42
25. Shyu KG, Chang H, Lin CC. Circulating ICAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Chest* 1996; 109: 1627-30
26. Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation* 1995; 92: 1693-96

27. O'Malley T, Ludlam CA, Riemersma RA, Fox KA. Early increase in levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (s ICAM-1): potential risk factor for the acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2001; 22: 1226-34
28. Mulvihill NT, Foley JB, Ghaisas N. Early temporal expression of soluble cellular adhesion molecules in unstable angina and subendocardial myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999;81:1265-67
29. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1210-16
30. De Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 423-26
31. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39
32. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003 ;111:1805-12
33. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of c-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47(3):426-430
34. Sacks D. *Tietz fundamentals of Clinical chemistry*, Sacks D. Fifth edition. 2005.p.427-462.
35. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988;263:12554-12558
36. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-242
37. Chambers JC, Eda S, Bassett P. CRP, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asian from the United Kingdom Compared with European Whites. *Circulation* 2001;104:145-50

38. Roberts WL, Moulton L, Law TC. Evaluation of nine automated hs CRP methods. *Clin Chem* 2001;47:418-425
39. Ridker PM. Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363-370
40. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity c-reaktif protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47(3):403-411
41. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High sensitivity CRP: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-493
42. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of c-reactive protein 2 active coronary artery disease. *Am J Cardio* 1990;65:168-72
43. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid-A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417-424
48. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J Med*. 2001 ; 344:1959-1965
51. Ridker PM. Inflammation and atherotrombosis: how to use high sensitivity c reactive protein (hs CRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J* 2004,2 (4,Suppl 1):4-9
52. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH. Activation of inflammation and coagulation after infusion of c-reactive protein in humans. *Circ Res* 2005;96:714
53. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511
54. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):855-60
55. Toss H, Lindhal B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery*

Disease. *Circulation*. 1997; 96: 4204–4210

56. Lindhal B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1139–1147

57. Morrow DA, Rifai N, Antman EM. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1460–1465

58. Benamer H, Steg PG, Benessiano J. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:845–850

59. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1998;82:715–719

60. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PF, Corrado G, Cagide A, Bazzino OO. Independent prognostic value of C-reactive protein in unstable angina. *Circulation*. 1999; 100: 1958–1963

61. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1002–1006

62. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6

63. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65

64. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT. C- Reactive Protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102

65. Lagrand WK, Niessen WM, Wolbink GJ. C-Reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103
66. Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 Esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 393-402
68. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators. *Circulation* 1999;100:230-235
69. Albert MA, Danielson E, Rifai N. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001; 286:64-70
70. Ridker PM, Cushman M, Stainpfer MJ. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997; 336:973-979
71. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-1965
72. Downs JR, Clearfield M, Weis S. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998; 279:1615-1622
73. Ridker PM, Manson JE, Buring JE. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA*. 1999; 281:1817-1821
74. Ohman EM. Cardiac troponin T levels for the risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; 335:1333-1341
75. Norgard BL. Admission risk assesment by cardiac troponin T in unstable coronary artery disease: additional prognostic information from continuous ST segment monitoring. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1519-1527
76. Lindahl B. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in UAP. *Circulation* 1996; 93:1651-1657

77. Antman EM. Cardiac troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-1349
78. Luscher MS. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:2578-2585
79. Galvani M. Prognostic influence of elevated levels of cardiac troponin I in patients with UAP. *Circulation* 1997; 95:2053-2059
80. Olatidoye AG. Prognostic role of troponin T versus troponin I in UAP for cardiac events with metaanalysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81:1405-1410
81. Kuller LH. Relation of CRP and coronary heart disease in the MRFIT nested case control study. *Am J Epidemiol* 1996; 144:537-47
82. Koenig W. CRP, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men: results from the MONICA. *Circulation* 1999; 99:237-42
83. Ridker PM. Prospective study of CRP and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98:731-3
84. Ridker PM. Inflammation, aspirin, risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-979
85. Liuzzo G. The prognostic value of CRP and serum amyloid A protein in severe UAP. *N Engl J Med* 1994; 331:417-24
86. Morrow DA. CRP is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460-5
87. Heeschen C. Predictive value of CRP and troponin T in patients with UAP. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535-42
88. Lindahl B. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1139-47
89. Mueller C. Inflammation and long term mortality after NSTEMI acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105:1412-1415

90. Liuzzo G. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe UAP. *Circulation* 1998; 98:2370-2376
91. Greten H. Coronary heart disease and plasma lipoproteins. Present and future aspects for treatment. *Eur Heart J* 2000; 2(supplD):D47-D48
92. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1988; 319(1):24-33
93. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1988; 82:3J-IOJ
94. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7
95. Statinlerin Pleotropik Etkileri, Klinik Uygulamalarda Dislipidemiler ve Tedavi Yaklaşımları; Türk Kardiyoloji Seminerleri: Cilt 3, Sayı 5 Ekim 2003; 632-645
96. Foody JC, Nissen SE. Effectiveness of statins in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88 (suppl):31 F-35F
97. Henderson A. Coronary heart disease: overview. *Lancet* 1996; 348:1 -2
98. Rossouw JE. Lipid lowering interventions in angiographic trials. *Am J Cardiol* 1995;76(suppl):86C-92C
99. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven A J. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic coronary artery disease. *N Engl J Med* 2002; 345:583-8
100. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95:1062-71
101. Treasure CB, Klein L, Weintraub WS, Talley D, Stillabower ME, Kosinski AS; Zhang , Boccuzzi SJ; Cedarhoim JC, Alexander W. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332:481-7
102. Amerongen GN, Vermeer MA, Aminou PN, Lankeima, Emeis JJ, Hinsbergh VWM. Simvastatin improves disturbed endothelial barrier function. *Circulation* 2000; 102:2803-9

103. Dristoll G, Green D, Taylor A. Simvastatin HMG CoA Reductase Inhibitor improves Endothelial Function Within 1 Month: *Circulation* 1997; 95:1126-1131
104. Laufs U, Fata LV, Plutzky J, Liao JK. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998; 97:1129-35
105. Napoli PD; Taccardi AA, Oliver M, Caterina AD. Statins and stroke: evidence for cholesterol independent effects. *Eur Heart J* 2002; 23:1908-21
106. Long-Term intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357
107. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9
108. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1 001-1009
109. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357:1063-1068
110. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99:3227-33
111. Strandberg TE, Vanhanen H, Tikkanen MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 118- 19
112. Arntz HA, Agrawal R, Wunderlich W, Schnitzer L, Stern A, Fischer F, Schultheiss HP. Beneficial effects of pravastatin (colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD Study]). *Am J Cardiol* 2000; 86:1293-1298
113. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J. Effects of pravastatin in 3620 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000; 355:1871 -75

99. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001;345:1419-21
114. Ridker PM. Rapid reduction in CRP with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3
115. Den Hartog. Pravastatin in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19:492
116. PACT Trial; Peter L. Thompson, Ian Meredith, John Amerena, Terence J. Campbell, DPhil, J. Graeme Sloman, MBBS, FRACP and Phillip J. Harris, DPhil, *American Heart Journal* Volume 148, Number 1
117. PROVE-IT; C.P.Cannon, Eugene Braunwald. *The N Eng J Med* 2004; 350; 15
118. REVERSAL; S.E.Nissen, E.Murat Tuzcu. *UAMA* 2004; Vol 291,No.9:1071 -1080
119. NT Mulvihill, J B Foley. Inflammation in acute coronary syndromes, review. *Heart* 2002; 87:201-204
120. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Ability in the measurement of CRP in healthy subjects: Implications for reference interval and epidemiological applications. *Clin Chem* 1997; 43(i):52-8
121. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344:1343–1350
122. Stalker TJ. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin exerts, anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium:the role of mevalonic acid *Br J Pharmacol* 2001; 133:406-412
123. Weinberg EO. Rosuvastatin reduces experimental left ventricular infarct size after ischemia-reperfusion injury but not total coronaryocclusion *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288:1802-1809
- 124.Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panelon Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults(Adult Treatment Panel III) report. *Circulation.* 2002; 106:3143–3121
125. AU Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Bohm M ve ark. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007; 357(22):2248-61

126. AstraZeneca. Crestor outcomes study JUPITER closes early due to unequivocal evidence of benefit [press release]. March 31, 2008
127. Garcia-Calvo M. The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:8132-8137.)126 Sudhop, T. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106:1943
128. Dujovne, CA. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90:1092
129. Knopp, RH. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24:729
130. www.merck.com/newsroom/press_releases/product/2008_0114.html. Accessed on January 14, 2008
131. Ballantyne, CM. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107:2409
132. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179:361-7
133. Sager PT, Capece R, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R. Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179:361-7
134. Melani, L. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24:717
135. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65:168-72,43
136. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286:2107-13
137. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J. Association

- between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. *Am J Med* 2003; 114:715-22
138. Riesen WF, Engler H, Risch M, Korte W, Nosedá G. Short-term effects of atorvastatin on C-reactive protein. *Eur Heart J* 2002; 23:794-9
139. Stein EA, Strutt K, Southworth H, Diggle PJ, Miller E; HeFH Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 92:1287-93
140. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108:1560-6
141. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. *N Engl J Med* 2005; 352:20-8
142. Ansell BJ, Watson KE, Weiss RE, Fonarow GC. hsCRP and HDL Effects of Statins Trial (CHEST): rapid effect of statin therapy on C-reactive protein and high-density lipoprotein levels A clinical investigation. *Heart Dis* 2003; 5:2-7
143. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM. Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89:1205-7
144. Van de Ree MA, Huisman MV, Princen HM, Meinders AE, Kluft C; DALI-Study Group. Strong decrease of high sensitivity C-reactive protein with high-dose atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2003;166:129-35
145. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. *N Engl Med* 2005;352:73-5