

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA
AGRESİF LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİDE ATORVASTATİN VE
ROSUVASTATİNİN LİPİD PARAMETRELERİ, OKSİDE-LDL VE
İNFLAMATUAR PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meryem Ülkü AYGÜL

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER

KONYA-2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
KISALTMALAR	2
1. GİRİŞ	4
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Normal Arter Yapısı	6
2.2. Ateroskleroz	7
2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	12
2.4. Akut Koroner Sendrom	15
2.5. Lipid Metabolizması	19
2.6. Lipid Düşürücü Tedaviler	24
2.7. Statinlerin Kolesterol Düşürme Haricindeki Etkileri	32
3. MATERYAL – METOD	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	47
6. ÖZET	53
7. KAYNAKLAR	55
8. TEŞEKKÜR	65

KISALTMALAR

KAH	: Koroner arter hastalığı
AKS	: Akut koroner sendrom
Mİ	: Miyokard infarktüsü
AMİ	: Akut miyokard infarktüsü
STYMİ	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
Total-K	: Total kolesterol
LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDL-K	: Orta yoğunluklu lipoprotein
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
ApoB	: ApolipoproteinB
ApoA	: ApolipoproteinA
ApoC	: ApolipoproteinC
ApoE	: ApolipoproteinE
EKG	: Elektrokardiyogram
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes mellitus
CK	: Kreatinin kinaz
CK-MB	: Kreatinin kinaz miyoglobin bandı
NO	: Nitrik oksid
Ox-LDL	: Okside-LDL kolesterol
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
MCSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule-1
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1
TNF	: Tümör nekrozis faktör
IL	: İnterlökin
NF-κB	: Nükleer faktör κB
sCD40L	: Çözünebilir CD40 ligandı
HMG-KoA	: 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoenzimA
LpL	: Lipoprotein lipaz
HpL	: Hepatik lipaz

KC	: Karaciğer
LCAT	: Lesitin:kolesterol açıltransferaz
CRP	: C-reaktif protein
Hs	: Hihg sensitif
PAH	: Periferik arter hastalığı
TNF-R1	: TNF reseptör 1
TNF-R2	: TNF reseptör 2
MACE	: Major kardiyak olaylar

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), bütün dünyada epidemik bir halk sağlığı problemidir. TEKHARF (Turkish Adult Risk Factor Study) çalışmasının verilerine göre ülkemizde KAH prevalansı erkeklerde %5,8, kadınlarda %5,0'i bulmaktadır. Ülkemizde bütün ölümlerin %35'i diğer bir deyişle her 2,8 ölümden biri kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir ve her yıl 160 bin ölümün akut koroner sendrom'lara (AKS) bağlı nedenlerden meydana geldiği tahmin edilmektedir

Koroner arter hastalığı, temel olarak kararlı anjina pectoris, AKS ve ani kardiyak ölüm olarak 3 grupta sınıflandırılabilir. Akut koroner sendrom; akut miyokard infarktüsü (AMİ) (ST yükselmeli ve ST yükselmez) ve kararsız anjina pectoris içeren akut miyokard iskemisinin ortak adıdır. Akut koroner sendromların yaklaşık %20'sini ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) oluşturmaktadır ve AKS'ler içerisinde erken dönemde morbidite ve mortalitesi en yüksek olan klinik durumdur.

Aterotromboz, STYMI'nin patogeneğinde temel rolü oynamaktadır. Aterom plağı gelişiminde, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), serum total kolesterolü (total-K) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-K) seviyelerinin yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-K) serum seviyesi düşüklüğü gibi iyi bilinen birçok risk faktörü etkili olmaktadır. Bu faktörlere ilave olarak, inflamasyonun da aterom plağının oluşumu ve gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, STYMI tedavisindeki yenilikler, hem etkinlik ve güvenilirlik hem de maliyet-etkinlik açısından değerlendirilmelidir. Sekonder korunmanın önemi her geçen gün daha da artmaktadır. National Cholesterol Education program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için LDL-K'nın düşürülmesi amacıyla STYMI sonrası 'erken dönemde' statin tedavisinin başlanması ve LDL-K<100 mg/dl hatta çok yüksek riskli hastalarda LDL-K<70 mg/dl altına çekilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Akut koroner sendromlu hastalarda Atorvastatin 80 mg/gün ile yapılan agresif lipid düşürücü tedavinin diğer lipid düşürücü tedavilere kıyasla lipid profili ve inflamatuvar parametreler üzerine olumlu etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İlave olarak, atorvastatinle uygulanan agresif lipid düşürücü tedaviyle erken dönemden itibaren mortalite ve morbiditede önemli azalma sağlandığı bildirilmiştir. Rosuvastatin ise yeni kullanıma giren ve atorvastatine göre daha potent olduğu bildirilen bir statindir. AKS'de kullanımı ile ilgili veri yoktur fakat daha potent olması nedeniyle agresif lipid düşürücü tedavide ilave yarar sağlaması teorik olarak beklenebilir. Bundan dolayı biz bu çalışmada, atorvastatin 80 mg/gün

dozu ile rosuvastatin 20 mg/gün dozunun STYMI hastalarında lipid profili ve bazı infalamatuar parametreler üzerine etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL ARTER YAPISI

Aterosklerozun patogenezinin anlaşılabilmesi için öncelikle normal arter yapısı ve biyolojisinin anlaşılması gerekmektedir. Normal arter duvarı intima, media ve adventisiya adı verilen üç tabakadan oluşan iyi gelişmiş bir yapıdır.

2.1.1. *İntima Tabakası*

Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran tarafından oluşturulur. Endotel, kan ile temas sağlayan kesintisiz tek sıra hücrelerden oluşur. İleri derecede seçici geçirgen, trombüs oluşumuna dirençli bir yüzeydir. Vücuttaki önemli endokrin organlardan biri olduğu kabul edilen endotelden pek çok vazoaaktif madde salınmaktadır. Bazal membranı tip IV kollajen, laminin, fibronektin gibi nonfibriler kollajen tipleri meydana getirmektedir (1).

İntima tabakası kalınlığı yerel farklılıklar gösterebilir. İntimal kalınlaşma olarak görülen bu farklılık, daha çok arterlerin çatallanma (bifurkasyon) yerlerinde gözlenir. Kan akımının fiziksel etkisi ile düz kaslar uyarılır ve bu bölgeyi kalınlaştıran proteoglikan üretilir. Ateroskleroz daha çok bu bölgelerde görülse de intimal kalınlıkların hepsi ateroskleroza dönüşmemektedir (2).

2.1.2. *Media Tabakası*

Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri de bu tabakanın büyük bir kısmını oluşturur. Media tabakasında elastik lifler, düz kas hücreleri ve diğer tabakalarla çok iyi bir organizasyon mevcuttur. Bu organizasyon aorta gibi büyük arterlerde daha fazla iken, küçük arter ve venlerde daha azdır.

2.1.3. *Adventisiya Tabakası*

En dış tabaka olan adventisiya çevredeki bağ dokusu içine devam eden, gevşek bağ dokusu yapısıdır. Kollajen ve elastinden oluşur ama media tabakasından uzaklaştıkça yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisiya, liflere ek olarak fibroblastlar mast hücreleri adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Medianın dış kısmına penetre olan kan ve lenf damarlarını da taşır. Normal arterde intima ve media tabakası avaskülerdir. Ancak ateroskleroz gibi patolojik durumlarda anjiyojenik faktörler intimaya kadar yayılan neovaskülerizasyonu uyarırlar (3)

2.2. ATEROSKLEROZ

2.2.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Ateroskleroz arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır (4). İnsanda aterosklerozun ilk basamağı hala tartışmalıdır ancak çeşitli patofizyolojik gözlemler endotelial hasara cevap şeklinde olduğu yönündedir. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde, hasar sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, süreci başlatmaktadır (5). Koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilen durumların hemen hepsi (sigara, hiperkolesterolemi, HT, DM, okside LDL-kolesterol) endotelde hasara neden olarak, endotel fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (6). Endotel, hasara cevap olarak normal homeostatik özelliklerini değiştirir ve bu olaylar aterosklerozun başlaması, ilerlemesi ve aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda önemli rol alırlar; artan permabilite ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlanması, kan lökosit ve trombositlerinin adhezyon kapasitesinin artması, pro- ve antitrombotik faktörlerin oranlarının değişimi, büyüme faktörleri, sitokinler ve vazoaaktif maddelerin fonksiyonlarında bölgesel değişiklikler bu duruma örnek gösterilebilir (7).

2.2.2. Hasar Oluşturan Lipoprotein Retansiyonu

Plak oluşumunda ilk olay aterojenik lipoprotein parçalarının intimada birikmesi ile başlar (4,8). İntimada proteoglikanlarla kaplanan lipoprotein parçacıkları subendotelial boşluğa geçer. Bu durum, proteoglikanlarla kaplı lipoprotein subendotelial boşlukta oksidasyonunu ve diğer bazı biyokimyasal değişikliklerin oluşumunu kolaylaştırır. Bu oksidasyon sonucunda oluşan okside LDL-kolesterol (Ox-LDL), proinflamatuvar ve sitotoksik bir partikül olup, makrofaj temizleyici reseptör tarafından tanınarak hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumunu hızlandırır (8–9).

2.2.2.1 Okside- LDL

Subendotelial bölgeye geçen LDL-K, burada oksitlenerek aterosklerozun erken evrelerinde önemli rol oynadığı düşünülen ox-LDL'ye dönüşür. Okside-LDL dolaşımdaki monositler için kemoatraktandır, hücre çoğalmasını ve sitotoksisiteyi uyarır. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve makrofaj koloni-stimüle edici faktör (M-CSF) gibi çeşitli sitokinlerin üretimi de ox-LDL tarafından indüklenir. Ayrıca, okside LDL, endotel hücreleri ve monositleri uyarak hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin ekspresyonuna yol açar. Arter duvarındaki kalınlaşmayı artıran düz kas hücre çoğalması da sitokinler ve okside-LDL'nin indüklemesiyle gerçekleşir (8–9).

2.2.3. Endotelial Aktivite ve Adezyon Moleküllerin Rolü

Aterosklerotik lezyon, sıklıkla aktif endotel altında lezyona meyilli bölgeler olan arterlerin bifurkasyonu, kıvrımlı ve dallanma bölgelerinde başlar. Fokal lezyon oluşumunda sorumlu bölgesel faktörler tam olarak anlaşılamamakla birlikte bu bölgelerde kan akımı değişkenliği, düşük “shear stress” ve artmış türbülans gözlenmiştir (10-11). Bunun yanında, endotel kaynaklı nitrik oksidin (NO) aterosklerozisin erken bir belirleyicisi olduğu ve aterojenik gelişim sürecinde önemli bir paya sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Aterosklerotik damarda NO aktivitesinin azalması, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona ve lökositlerin endotele adezyonuna neden olur (12). Endotel, normal şartları altında lökosit adezyonuna dirençlidir. Endotelial hücre yüzeyinden monosit ve T lenfositlerin endotel hücresine yapışması için bazı lökosit adezyon moleküllerinin miktarında artma gözlenir. İmmünglobulin üst ailesinden olan “vascular cell adhesion molecule-1” (VCAM-1) ve “intercellular adhesion molecule-1” (ICAM-1) adı verilen bu moleküller aterosklerozun ilk evresinde bile endotel yüzeyinde bulunur. Düz kas hücrelerinde de bulunan VCAM-1 ve ICAM-1 lökositler ile düz kas hücrelerinin etkinleşmesine, sonuçta düz kas hücre göçü ve proliferasyonuna da aracılık eder (13-14). Ateroskleroza meyilli bölgelerde lipoproteinlerin subendotelial bölgeye migrasyonundan hemen sonra bu moleküllerin salınımında artış olur ve lökositler endotele yapışıp, intimadan içeriye girerler.

Selektin diğer bir adezyon molekülüdür. E-selektin endotel hücresinde, L-selektin lökositler üzerinde, P-selektin ise trombositler üzerinde bulunur. Aterom plağından E-selektin daha az miktarda salınmaktadır ve lökosit toplanmasında asıl rolü daha çok miktarda salınan P-selektinin oynadığı bildirilmiştir (15-16) Aterosklerozda salınımı artan tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlekin-1 (IL-1) gibi sitokinlerin uyarısı ile hücre yüzeyindeki selektin yoğunluğu artar (17-18). Lökositlerin endotele tutunması ve subendotel tabakaya geçişi hızlanır. Hayvan çalışmalarında, lökosit immobilizasyonu ve adhezivitesinin kontrolünü, özellikle immünglobulin üst ailesine ait olan adezyon moleküllerinin gerçekleştirdiği gösterilmiştir (19-20).

Aterosklerozun patogenezinde tartışmasız rolü olduğu bilinen ve inflamasyonun tetiklenmesinde önemli katkıları bulunan diğer bir sitokin ‘nükleer faktör κ B (NF- κ B)’dır. Nükleer faktör- κ B proinflamatuvar bir kemokin olan MCP-1 üretiminin hızlanmasına neden olur. Bunun yanında aterosklerozun patogenezinde rol oynayan birçok sitokin ve enzim genlerinin aşırı etkinleşmesini de uyarır (21).

Endotele yapışan monosit ve T hücrelerinin arter duvarından içeri girebilmeleri için de güçlü bir uyarı almaları gerekir. Lökositlerin göçünü yönlendiren bu uyarı protein yapıda olan kemoatraktan sitokinler ve/veya kemokinler tarafından gerçekleştirilmektedir. Ateroskleroz sürecinde endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar, MCP-1'in "over-ekspresyonuna" katkıda bulunur (22). İlave olarak, MCP-1 aterom plağında diğer damar kesitlerine göre daha yoğun bir biçimde bulunmaktadır (23). MCP-1, Ox-LDL ile birlikte monosit ve T lenfositler üzerine güçlü attraktan etki gösterir ve bu hücrelerin subendotelyuma geçişlerine aracılık eder.

2.2.4. Aterosklerozda Görev Alan Diğer Hücreler

2.2.4.1. Düz Kas Hücreleri

Esas görevi arter tonusunu sağlamak olan düz kas hücreleri, aterosklerotik plak oluşumu sürecinde medya tabakasından, intimaya geçerler. Lezyonun fibroproliferasyon aşamasında intimada görülen düz kas hücreleri, ilerlemiş lezyonun bir göstergesidir (24). Aterosklerotik plak içindeki düz kas hücrelerinin, damar oluşumunun ilk evrelerinde yer alan düz kas hücrelerine benzer yapıda olması nedeniyle bu hücrelerin temel görevinin onarım olduğu düşünülmüştür. Hasarlanan endotelden salgılanan maddelere cevap olarak hasarlı bölgeye göç etmeleri, gerekli glikozaminoglikan, elastin, kollajen gibi maddeleri salgılamaları bu düşüncüyü desteklemektedir (25).

2.2.4.2. Makrofajlar ve T- Lenfositler

Hümmoral ve hüccresel immün sistemin ateroskleroz gelişimini modüle ettiğine inanılmaktadır. Makrofajların bağışıklık sisteminde T lenfositlere antijen sunan birincil hücreler olması ve aterosklerotik plakta T lenfositlerle yoğun etkileşimlerinin gösterilmiş olması bu inancı desteklemektedir (26).

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir ve bebeklik çağından itibaren subendoteliyal dokularda görülmeye başlar. Hayatın erken dönemlerinde kümeler oluşturmaksızın tek tek bulunan makrofajlar genellikle lipid damlacıkları içermezler. Kan kolesterolü yüksek kişilerde ise genç yaşlardan itibaren köpük hücrelerine dönüşebilirler. Makrofajlar lezyona yerleştikten sonra biyolojik maddeler salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri ve fibroblastların çoğalmasını sağlayarak, bağ dokusu sentezini uyarırlar (2). Makrofajlar endotel tarafından başlatılan LDL'nin oksidasyonunun tamamlanmasına katkıda bulunur. Oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülleri üzerindeki apolipoproteinB (apoB) proteini, "scavenger" (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekilde dönüşürler. Makrofajlar bu reseptörler aracılığı ile ox-LDL'yi fagosit edip parçalarlar.

Oluşan kolesterol bileşikleri makrofaj içerisinde kolesterol esterleri şeklinde depolanır. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar aterosklerozun prototip hücresi olarak bilinen ‘köpük hücreleri’ne dönüşür (27-28).

2.2.4.3. Trombositler

Aterogenezin tüm aşamalarında lezyon üzerinde trombosit kümeleri görülebilir. Trombositler içerdikleri granüllerde pek çok sitokin, mitojen ve vazoaaktif madde taşırlar. Herhangi bir nedenle tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona neden olarak inflamatuvar sitokinlerin hücre zarında belirmesine neden olur. Bu sitokinlerden en önemlilerinden biri CD40 glikoproteinidir. CD40, düz kas hücreleri, makrofajlar, T hücreleri ve trombositleri de içeren hücre grupları arasında etkileşime neden olan güçlü bir mediyatör olarak görev yapar (29). Trombozis sürecinde, çözünebilir CD40 ligandı (sCD40L) arteriyel trombüslerin stabilizasyonuna yönelik GPIIb/IIIa reseptörleri ile etkileşmektedir. sCD40L düzeyi yüksek olan AKS hastalarda prognoz daha kötü, ölüm veya reinfarktüs riski daha yüksektir (30). Okside-LDL, çeşitli hücre tiplerinde sCD40L artışına yol açmaktadır. Statin tedavisi ile ox-LDL’ye verilen cevap ile sCD40L düzeyleri azalmaktadır. Dolayısıyla statinlerin anti-trombotik etkileri sCD40L üzerinden gerçekleşmektedir (31).

2.2.5. Aterosklerotik Lezyon Aşamaları

Aterosklerotik plaklar gelişim aşamalarına göre temel olarak 3 tipte değerlendirilirler;

1. Yağlı çizgilenmeler ve intimal kalınlaşma
2. Fibröz plaklar,
3. Komplike lezyonlar.

2.2.5.1. Yağlı çizgilenmeler ve intimal kalınlaşma

Aterosklerotik süreç, hayatın erken dönemlerinde başlar (32). Aterosklerozun erken lezyonları, sağlam fakat disfonksiyone endotelde özellikle intimal kalınlaşmanın görüldüğü ateroskleroza meyilli bölgelerde gelişir. Hiperkolesterolemi endotel geçirgenliğinde artma ve lipoproteinlerin intimada birikmesiyle ve endotel aktivasyonu ile ilişkilidir. Hiperkolesterolemiye maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler, subendotelial intimada kan kaynaklı lipidler ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir (33). Plazmada LDL-K düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL-K partikülü, endotelden subendotelial tabakaya geçer. LDL-K’nin intimada eliminasyonu sınırlıdır ve LDL-K ekstrasellüler matriks içinde tutularak bir LDL-K havuzu oluşur. Biriken bu LDL-K partikülleri, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL-K bileşenlerinin yıkılmasını içeren bir dizi modifikasyona uğrar sonunda lipidden zengin köpük

hücresine dönüşürler (34) . Bu inflamatuvar hücreler erken yağlı çizgilenmelerin esas kısmını oluştururlar.

İntimada lipid yüklü köpük hücreleri sarı nokta veya yarıklar şeklinde görülebilir. Makrofajlardan ve T lenfositlerden zengin olan bu yağlı çizgiler şeklindeki hücreler insan fetüsünde de görülmekle birlikte yetişkinlerde serum kolesterol düzeyleri düşünce gerilediği gösterilmiştir. Daha önceden intimal kalınlaşmanın üzerine eklenen yağlı çizgilerin özellikle ileri semptomatik lezyonlara ilerleyebileceği gösterilmiştir ama bu sürecin nasıl olduğu ve kontrol eden faktörler açık değildir (27).

2.2.5.2. Fibröz plaklar

Yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm hemodinamik stres ve/veya inflamatuvar aktivasyonun trombositler ve/veya makrofajlardan “platelet derive büyüme faktörü” salınımına neden olması sonucunda başlar (35). Fibröz plaklarda, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks, subendotelyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde lipid ve inflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir kapsül oluşturur. İnce fibröz kapsül, lipid yükü ve inflamatuvar hücrelerden oluşan büyük çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Bu risk plağın büyüklüğüne bağlı değildir.

2.2.5.3. Komplike plaklar

Komplike plaklar; lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematom ve trombotik depozitler de içermektedir. Genellikle fibröz plağın yırtılması sonucunda oluşur ancak adventisyal vazovazorumların kanaması sonucunda da meydana gelebilir. Lipidden zengin çekirdeğin büyüklüğü, plak yırtılmasıyla oluşan inflamasyon, düz kas hücrelerindeki yetersizlik ve iyileşmenin bozulması ile birlikte fibröz kapsülde incelmenin plak hassasiyetini belirlemedeki temel etkenler olduğu bildirilmiştir. Bu faktörlerin plağı kararsız hale getirerek yırtılmaya hassasiyeti arttırdığı düşünülmektedir (36).

Tip I lezyonlar, makrofaj kökenli köpük hücrelerden oluşur, en erken oluşan lezyonlardır. Bu tip lezyonlar intimal kalınlaşmalar ile genellikle hayatın ilk evrelerinde de görülür.

Tip II lezyonlar, ise yağlı çizgilenmelerde görülür. Makrofaj sayısı artmıştır. T hücreleri, mast hücreleri ve az miktarda lipidle dolu düz kas hücreleri de vardır. Aterosklerozun bu öncül lezyonları gerileyebildiği gibi, aynı şekilde de kalabilir.

Tip III lezyonlar, aterom plaklar olarak da isimlendirilen ilk safha lezyonlarıdır ve intimal tabakanın organizasyonunu bozarlar. Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri en önemli ayırt edici özellikleridir.

Tip IV lezyonlar ise klinik olarak sessiz olmasına rağmen intravenöz ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle plak varlığı tespit edilebilmektedir. Ekstrasellüler lipid miktarı artmıştır ve lipid hücreleri fibröz doku ile çevrelenmeye başlamıştır.

Tip V lezyonlar, lipid çekirdeği çevreleyen fibröz doku artmıştır. Kollajen salınımındaki artış plak hacminin artmasından sorumludur. Lümene doğru ilerleme artmıştır ve lezyon anjiyografik olarak tespit edilebilir. Aşırı fibröz doku olmasına rağmen bu tip lezyonlarda yırtılmalar tip IV lezyonlarına göre daha sık gözlenmektedir.

Tip VI lezyonlar, akut miyokard infarktüsünde sıklıkla gözlenen lezyonlardır. Plakta trombotik depozitler ve kanama mevcuttur. Subendotelyal dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sıklıkla gözlenir.

Tip VII ve VIII lezyonlar, lipid içermez ya da çok az miktarda içerir. Tip VII lezyonlarda kalsiyum depozitleri ön planda iken tip VIII'de daha çok kollajen ön plandadır. Plak kalsifikasyonunun önemi halen tartışmalı olsa da 70 yaş üzeri kişilerde daha sık gözlenir. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI'a göre çok daha stabil lezyonlardır (37).

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Ateroskleroz, genler ve çevresel faktörler arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için serum total-K ve LDL-K yüksekliği, serum HDL-K düşüklüğü, sigara kullanımı, HT, DM, ileri yaş ve cinsiyeti içeren bazı majör risk faktörleri tanımlanmıştır.

2.3.1. Hiperlipidemi

Yüksek serum total-K ve LDL-K ile düşük HDL-K, KAH için bağımsız risk faktörleridir (38). Total-K ve LDL-K düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir (38,39). Aynı şekilde bunun tersi de geçerlidir. Total-K düzeyindeki %1'lik düşme akut koroner olay sıklığını %2 oranında düşürmektedir (40). Kolesterol düzeyi düşük laboratuvar hayvanlarında ateroskleroz gelişmemektedir.

Ateroskleroz; LDL-K, orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL-K) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinleri (VLDL) içeren aterojenik lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesine bağlıdır. HDL-K ise damar duvarından kolesterolün uzaklaştırılmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir (41). Ortalama kolesterol düzeyinin göreceli olarak yüksek olduğu toplumlarda HDL-K düşüklüğü, KAH'ı belirleyen güçlü bir

parametredir. Ancak ortalama serum total-K ve LDL-K'ü düşük olan toplumlarda bir prediktör olmayabilir (39). Plak içeriği açısından yapılan ani koroner ölüm çalışmaları, erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda yüksek total-K ve düşük HDL-K düzeylerinin ve özellikle yüksek total-K/HDL oranının hassas, yırtılmaya yatkın ve tromboze olma riski yüksek plak oluşumunu arttırdığını göstermiştir (42,43). ApolipoproteinB; LDL, IDL, VLDL ve şilomikronlarda ortak olarak bulunan bir proteindir. Açlık durumunda kanda apoB'nin tamamı aterojenik lipoproteinlerde yer alır ve bu nedenle açlık apoB düzeyleri kardiyovasküler hastalık riskini yansıtan iyi bir göstegedir (41).

2.3.2. Sigara

Sigara, hem yüksek riskli (44) hem de düşük riskli (45) toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Sigara, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH riskini 2–3 kat artırır. Sigara, patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür (44). Sigaranın aterojenik etkisi çok düşüktür. Sigara içme, tek başına KAH insidansını arttırmaz (46). Sigara, kararlı anjina için değil AKS'ler için güçlü bir prediktördür (39,47,48). Sigara içenlerde koroner ateroskleroz sigara içmeyenlerden daha yaygın değildir (49). Sigara içenlerde mevcut plakların daha hızlı ilerleyerek hastalığın ileri evrelerine daha hızlı gelindiği gözlenmiştir (50). KAH'a bağlı ani ölümlerde sigara içenlerde içmeyenlere oranla daha sık koroner aterotromboz saptanmıştır. Yani sigara aterojen değil trombojendir (51).

Uzun dönem sigara içiciliği, LDL-K oksidasyonunu arttırabilir ve endotel bağımlı koroner vazodilatasyonu bozar (52). Üstelik sigara içme spontan trombosit agregasyonuna, endotelial hücrelere artmış monosit adezyonuna, endotel aracılı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerde olumsuz değişikliklere neden olur (53,54). Kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkileri, miyokardiyal oksijen sunumundaki azalma, sigara içmenin aterotromboza yol açmadaki diğer mekanizmalarıdır (52).

2.3.3. Hipertansiyon

Sistemik arteriyel HT, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısıdır ve KAH için majör bir risk faktörüdür (55). HT, tek başına aterojenik değildir, normal kolesterol düzeyleri olan deney hayvanlarında aterosklerozu indüklemeyebilir. Total-K düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda hipertansif bireylerde bile aterosklerotik olaylar seyrek olur (46). Hipertansiyon, sıklıkla sessiz bir KAH risk faktörüdür. Hipertansif hastaların üçte biri hastalıklarının farkında değildir ve HT tanısı alan hastaların ancak dörtte biri etkili tedavi alabilmektedir (56). Son zamanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki, KAH

için sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncından daha önemli bir risk faktörü olabilir ve izole sistolik HT kardiyovasküler mortalite ve morbidite ve inme üzerine en az diyastolik HT kadar etkili olabilir. Bu etki, özellikle bilinen KAH olan yaşlılarda daha belirgindir (57-59). Framingham Kalp Çalışması'nda prehipertansif durumu olan hastaların bile (sistolik kan basıncı 130–139 mmHg arası olanlar) normal bireylere göre iki kat artmış risk taşıdıkları gösterilmiştir (60).

2.3.4. Metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabetes mellitus

Tip-2 DM, KAH için risk ekuvalanıdır (39). Diyabetes mellitus, KAH oluşumunda hiperkolesterolemi ile güçlü bir etkileşim gösterir. Koroner arter hastalığı riskini erkeklerde 2–3 kat, kadınlarda 7 kat artırır ve DM'li hastaların dörtte üçünün ölüm nedeni KAH'dır (55). Diyabetik hastalarda endotelial düz kas hücre fonksiyonlarında belirgin bozulma vardır ve vasküler endoteliuma lökosit adezyonunda artış görülür. Bu durum, aterosklerozun kritik ve erken bir aşamasıdır (62).

Diyabetik hastaların hem büyük damarlarında hem de mikrovasküler dolaşımda ateroskleroz daha yaygın olarak bulunur. “International Atherosclerosis Project” çalışmasında koroner arterler ve abdominal aortada aterosklerotik plak yaygınlığı diyabetik hastalarda olmayanlara göre cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafi bölgeden bağımsız olarak daha fazla bulunmuştur (63). Koroner arterler DM'de daha yaygın olarak etkilenirler ve hastalık distal bölgelere kadar uzanır (64). Süpriz olmayarak, DM'li hastalarda hem primer korumada hem de invaziv koroner girişimlerde aterosklerotik komplikasyonlar daha yüksek orandadır (52). DM ayrıca, trombus oluşumunu teşvik ederek ateroskleroza bağlı trombotik olay riskini artırır. DM'li hastalarda trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivite inhibitör-1 düzeyleri yükselir (65). Mikroalbuminüri tespit edilen diyabetik nefropatili hastalarda bu süreç daha da hızlanmıştır. Tip-2 DM'li hastalarda mikroalbuminüri hem kardiyovasküler hem de tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız bir göstergesidir (66).

TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde erkeklerin %19'unun (2,5 milyon), kadınların %39'unun (5,3 milyon) obez olduğu düşünülmektedir (67). Obezitenin bir sonucu olarak bu hastalarda farklı derecelerde glukoz tolerans bozukluğu da görülmektedir. Bu durum belirgin olarak artmış tip-2 DM ve prematür ateroskleroz ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık riski, aşikar DM ortaya çıkmadan önce başlar. Tip-2 DM gelişen kadınların değerlendirildiği “Nurse Health” çalışmasında bu hastalarda henüz aşikar DM gelişmeden, Mİ riskinin 3 kat arttığı ve kardiyovasküler olay sıklığının aşikar DM'li hastalardaki kadar yüksek olduğu tesbit edilmiştir (68). Bundan dolayı insülin direnci ve DM

majör kardiyovasküler risk faktörleri arasında yer alır. Hiperglisemi, mikrovasküler hastalıkla ilişkili olmasına rağmen, insülin direnci aşikar DM'den önce de ateroskleroza ilerletir (52). Günümüzdeki bilgiler, insülin direncinin aterotromboz için bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bu bulgular hipertrigliseridemi, hiperinsülinemi, abdominal obezite, HT ve düşük HDL-K ile karakterize olan metabolik sendromunun önemini arttırmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda metabolik sendromlu hastalarda koroner, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümlerde belirgin artış olduğu tespit edilmiştir (69).

2.3.5. Cinsiyet

Majör kardiyovasküler risk faktörleri aynı olmasına rağmen KAH, erkeklerde kadınlardan 10–15 yıl daha erken başlamaktadır (70). Kadınlarda KAH'dan koruyucu en olası faktör östrojen olabilir. Kadınlarda menapozla birlikte LDL-K düzeyleri yükselmeye başlar. HDL-K'de ise artış durur veya biraz düşer. Böylece LDL-K/HDL-K oranı artar (71). Özellikle östrojen tedavisiyle endotel fonksiyonlarında iyileşme görülmesi, östrojenin doğrudan ateroskleroza karşı koruyucu etkilerinin olduğunu düşündürmektedir (72). Prematür menapoz (45 yaş öncesi) ve oofektomi KAH riskini artırır (41).

2.3.6. Yaş

Yaş, KAH için güçlü bir risk faktörüdür (73). Yaşlılarda en sık tanı konulan hastalık kardiyovasküler hastalıktır ve 65 yaş üzeri kadın ve erkeklerde en sık ölüm nedenidir (74). Yaşlanmayla birlikte sistolik kan basıncı, nabız basıncı, sol ventrikül kitlesi, KAH ve atriyal fibrilasyon insidansında artış görülür.

Arteriyel damar duvarlarında intimal kalınlaşma, elastik fibrillerde kayıp, kalsifikasyon, vasküler sertlikte artış, yaşlılarda hücrel ve moleküler düzeyde görülen değişikliklerden bazılarıdır. Ayrıca yaşlılarda NO üretimi ve NO bağımlı vazodilatasyonda da azalma olur (74).

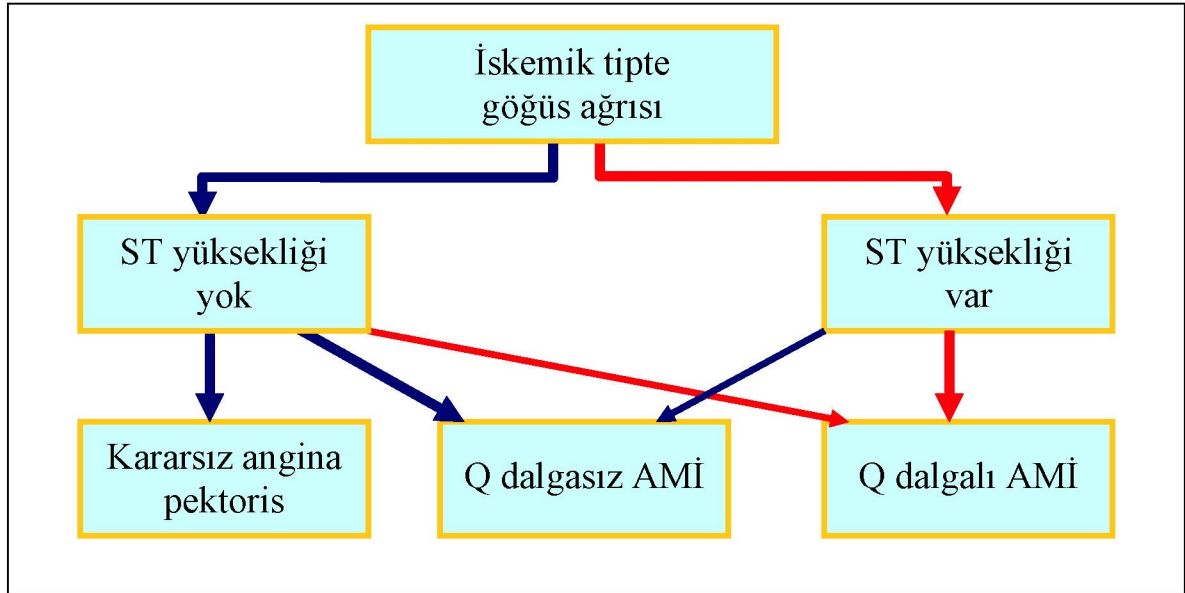
2.4. AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında ani bozulma ve arterin beslediği miyokard bölgesinde ani iskekiye yol açan bütün klinik durumları tanımlamak için kullanılan ortak bir terimdir. Bu tanım, kararsız anjina pectoris, ST yükselmez AMİ, STYMİ ve iskekiye bağlı oluşan ani kardiyak ölümü içerir (75).

Akut koroner sendromlar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. İskemik tipte göğüs ağrısıyla başvuran bir hastada sistematik bir değerlendirme yapılması gerekir. AKS'nin şekli, klinik, elektrokardiyografik ve biyokimyasal değerlendirme

neticesinde belirlenebilir. Bu hastalardaki temel patoloji, ileride ayrıntılı bahsedilecek olan, plak rüptürüdür. Rüptür sonucunda oluşan trombus, tam tıkaçıcı nitelik göstermezse kararsız anjina pectoris veya ST yükselmesiz AMİ gelişir. Bu hastaların az bir kısmında Q dalgalı AMİ görülür. Elektrokardiyografide (EKG) ST yüksekliği olan hastalar STYMI sınıfına girerler ve bu hastaların büyük çoğunluğunda Q dalgalı AMİ gelişir (şekil 2.1) (75).

TEKHARF çalışması verilerine göre, 2003 yılında ülkemizde görülen 275 bin AKS hastasının % 20'si STYMI'dir ve her yıl 55 bin STYMI vakası gerçekleştiği tahmin edilmektedir (76). Karakteristik olarak bu hastalarda trombus tam tıkaçıcı niteliktedir ve oluşan nekroz daha geniş bir alanda ve transmural olma eğilimindedir. AKS'ler içerisinde akut dönem mortalitesi en yüksek olan durumdur.



Şekil 2.1. Akut koroner sendromların gelişim şeması

2.4.1. ST yükselmeli miyokard infarktüsü

2.4.1.1. Patofizyoloji

AKS'ler, koroner arterin ani daralması ve trombotik tıkanıklığı sonucunda oluşur. Epikardiyal koroner arterlerin yavaş gelişen yüksek dereceli tıkanıklıkları; gelişen kollateral dolaşım nedeniyle genellikle STYMI'ye neden olmazlar. Çeşitli tetikleyici nedenlere bağlı olarak hassas plaklarda yırtılma meydana gelirse, plak içeriğinin kanla teması; trombosit aktivasyonu, adezyonu, agregasyonu ve trombin oluşmasını tetikleyerek trombusun meydana gelmesine neden olur (77).

Koroner trombüslerin çoğu, aterosklerotik plağın koruyucu fibröz kapsülünde meydana gelen yırtılma sonucu ortaya çıkarlar (78). Koruyucu fibröz kapsül, sabit ve statik bir yapıda değildir, aksine sürekli dinamik bir yeniden yapılanma ve metabolik aktivite gösterir. İnterstisiyel kollajen fibriller, fibröz kapsüle mekanik kuvvet sağlarlar. Fibröz kapsülün yapısındaki kollajenin sentez ve yıkım süreçleri arasında inflamatuvar mediyatörler tarafından düzenlenen bir denge söz konusudur. Plak içerisindeki düz kas hücreleri de ekstrasellüler matriks seviyesi üzerinde etkilidir. Ölümcül tromboza neden olan mekanik olarak yetersiz ve yırtılmış plakların değerlendirilmesinde bu bölgelerde tipik olarak çok az miktarda düz kas hücresi bulunduğu gözlenmiştir (78). Aterosklerotik lezyonlarda, arteriyel duvarda ekstrasellüler makromoleküllerin kritik bir kaynağı olan bu hücrelerin ölümü görülebilir. Düz kas hücrelerinin yokluğu, fibröz kapsülün bütünlüğünü tehlikeye sokar. Çünkü bu hücreler fibröz kapsülün bütün kollajen matriksinin tamirinde ve devamında önemli rol oynarlar. Gerçekten yırtılmış plaklar, kollajen yokluğu nedeniyle ince ve frajil bir fibröz kapsüle sahiptirler (79).

AKS'li hastaların küçük bir grubunda, özellikle hipertansif kadınlarda koroner arterdeki trombüs, aterosklerotik plağın fibröz kapsülünde gerçek bir yırtılma olmaksızın yüzeysel erozyon nedeniyle oluşur (42). Bu, koroner trombüs oluşma mekanizmasına katkıda bulunabilir.

2.4.1.2. Akut miyokard infarktüsü tanı kriterleri

AMİ tanısı 3 ana kritere dayanır (80):

1. Karakteristik semptomların varlığı,
2. EKG değişiklikleri,
3. AMİ tanısı için kullanılan biyokimyasal göstergelerde tipik yükselme ve düşmenin görülmesi.

AMİ tanısı için bu 3 kriterden en az ikisinin olması gerekir.

2.4.1.2.1. Karakteristik semptomlar

Akut miyokard infarktüsünün tipik ağrısı, en az 30 dakika, sıklıkla birkaç saat süren, yanıcı veya sıkıştırıcı karakterde, genelde retrosternal bölgede, çoğunlukla sol kolda ulnar bölgeye bazen de alt çeneye, boyuna, epigastrik ve interskapular bölgeye yayılan göğüs ağrısıdır. Bununla birlikte Mİ sessiz de olabilir, yaş ilerledikçe sessiz Mİ sıklığı artar. Ağrıyla birlikte terleme, ölüm korkusu, bulantı-kusma, baş dönmesi ve özellikle inferiyor AMİ'de olmak üzere bradikardilere bağlı nadiren senkop oluşabilir (80).

2.4.1.2.2. Elektrokardiyagrafik tanı kriterleri

Elektrokardiyografi, AMİ'nin tanımlanmasında hassas bir yöntemdir fakat iskemi, nekroz ayırımı yapmada yeterli değildir. Kardiyak iskemik bir ağrı sırasında alınan EKG'de sıklıkla repolarizasyon anormallikleri görülür. EKG'de erken iskemik değişiklikler olarak T dalga inversiyonu veya ST segment çökmesi görülebilir. ST segment yükselmesi, AMİ için daha spesifiktir ve epikardiyal koroner arterin tıkanmasına bağlı oluşan hasarı gösterir. AMİ'nin bir diğer bulgusu, anormal Q dalga oluşumudur. Semptomların başlamasından 8–12 saat sonra oluşabilir. Anormal Q dalgası, doku ölümü ve elektriksel ölü alanı yansıtır. Göğüs ağrısının eşliğinde AMİ'nin elektrokardiyografik tanı kriterleri şunlardır (81):

1. Birbiriyle ilişkili derivasyonların en az ikisinde saptanan yeni veya yeni olduğu tahmin edilen Q dalgaları (en az 30 msn genişliğinde ve 0.2 mV derinliğinde)
2. Birbiriyle ilişkili derivasyonların en az ikisinde görülen yeni veya yeni olduğu tahmin edilen ST yükselmesi veya çökmesi
3. Uygun klinik tablonun eşliğinde tam sol dal bloğunun varlığı.

2.4.1.2.3. Kardiyak hasarın serum seviyelerinde tipik yükselme ve düşmenin görülmesi

Miyokardiyal nekroz sonucunda, içinde enzimlerin, miyoglobinin ve kontraktıl proteinlerin de bulunduğu birçok makromolekül dolaşıma geçer ve bunlar AMİ tanısında kullanılabilir.

2.4.1.2.3.1. Kreatinin kinaz (CK) izoenzimleri ve kreatinin kinaz miyokardiyal band izoformu (CK-MB)

Akut miyokard infarktüsü tanısında total CK seviyesinin tek başına kullanılması önerilmez. CK iki monomerden oluşur; CK-MM kas dokusunda, CK-BB beyin ve iç organlarda, CK-MB ise kalp dokusunda daha çok bulunur (82). AMİ'den sonra plazma CK-MB aktivitesi oldukça artar. Semptomların başlamasından 6–12 saat sonra testin tanısallık hassasiyeti %90'nın üzerine çıkar. CK-MB 14–36. saatlerde maksimum düzeye ulaşır ve 48–72 saat sonra normal seviyelere iner. ST yükselmesiz Mİ olgularında ve erken, etkili reperfüzyon sağlandığı STYMİ durumlarında 12–15 saatte maksimal düzeye ulaşır (83).

2.4.1.2.3.2. Troponin T ve troponin I

Troponin, 3 alt alt ünitelerden oluşan bir komplekstir. Troponin C, düz kasta bulunan troponin formu ile aynı olduğu için kardiyak spesifitesi yoktur. Kardiyak troponin I, sadece kalp kasında bulunur. Bu özellik, testi çok spesifik hale getirir. İskelet kasındaki hasar ve hipertrofi varlığında kandaki seviyeleri yükselmez. Troponin I'nın plazma seviyesi 0'a çok yakın olduğundan test aynı zamanda çok hassastır (84).

Troponin T'nin hassasiyeti troponin I'ya benzer. Troponin T ve I'nın yükselme grafikleri CK-MB'ye benzer, 12-16. saatte testin hassasiyeti %90'nın üzerine çıkar. Plazma seviyesi 24-36. saatte maksimuma ulaşır ve 10-12 günde normale döner (80).

2.4.1.2.3.3. Myogloblin

Düşük molekül ağırlıklı hem proteindir. Miyokard hasarından birkaç saat sonra plazmada tesbit edilebilir. İnfarktüs bölgesinden CK-MB'ye göre çok kısa sürede salgılanır 1-4 saat arasında pik yapar. Kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve troponinlerle kontrolü gerekir (84).

2.5.Lipid Metabolizması

2.5.1.Kolesterol sentezi

Karaciğer, vücutta kolesterol dengesini düzenleyen en önemli organ olmakla birlikte bağırsaklar, adrenal korteks, yumurtalıklar, testisler gibi bütün dokularda kolesterol sentezlendiği bilinmektedir. Kolesterol, Asetil CoA'dan bir dizi reaksiyon sonucunda sentezlenir (şekil 2.2). Bu sentez basamaklarından en önemlilerinden birisi ve hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla HMG-KoA'dan mevalonik asit oluşumu basmağı bütün statinlerin temel etki yeridir.

Karaciğerde asetattan sentezlenen kolesterol dışında plazmada lipoproteinlerin tutulmasıyla gelen ve barsaklardan absorbe edilerek şilomikronlar tarafından absorbe edilen kolesterol de vardır. Karaciğerden sentezlenen kolesterol plazmaya geçebilir, safra asitlerine dönüşebilir veya değişikliğe uğramadan safraya ve dolayısıyla da incebarsaklara atılabilir. Plazmada kolesterolün bir yerden başka bir yere taşınmasında çeşitli lipoproteinler rol oynar (85).

2.5.2.Plazma Lipoproteinleri

Lipoproteinler, nötral bir lipid çekirdek ve bunun çevresinde polar bir yüzey tabakasından oluşur. Yüzey tabakayı apolipoproteinler, fosfolipidler ve serbest kolesterol oluşturur. Lipoproteinler çekirdekte bulunan trigliserid ve kolesterol esteri miktarına göre farklılık gösterirler, bununla birlikte sınıflandırma dansite ve elektrofoterik hareketliliklerine göre yapılır. Büyük partiküllerde çekirdek trigliseridten zengin iken daha küçük partiküllerde kolesterol esterleri yoğun bir şekilde bulunur. Spesifik apolipoproteinler, lipoproteinlerle birleşir ve lipid metabolizmasındaki birçok önemli basamağı yönetirler. Bazı önemli lipoprotein partikülleri şilomikronlar, VLDL, LDL-K ve HDL-K'dür.

2.5.2.1.Şilomikron

Plazma lipoproteinlerinin en büyüğü şilomikronlar besinlerle dışarıdan aldığımız yağları vücudun ihtiyacı doğrultusunda, değişik dokulara taşırlar. Şilomikronlar çoğunlukla trigliserid, az miktarda da kolesterol esteri taşırlar. Yüzde 98- 99.5 oranında lipid, %0.5- 2 oranında proteinden oluşmuşlardır. Başlıca apoproteini apoB48'dir. Yağlı bir öğün sonrası kanda bol miktarda bulunan şilomikron dolaşıma geçtikten sonra kapiller endotel hücre yüzeyindeki lipoprotein lipaz (LpL) etkisiyle trigliseridden fakir, kolesterolden zengin şilomikron artıklarına dönüşürler. Şilomikron artıkları karaciğer parankim hücreleri tarafından plazmadan kısa sürede temizlenir.

2.5.2.2.Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

Karaciğer (KC) tarafından üretilen VLDL, gövdelerinde kolesterol esterinden daha çok trigliserid taşıması nedeniyle şilomikronlara benzer. Yüzde 88 oranında lipid, %12 oranında proteinden oluşmuştur. Şilomikronlar tarafından karaciğere getirilen yağ asitleri tarafından üretimini uyarılır. Karaciğerden apoB-100 ve apoA-1 içeren *olgunlaşmamış* VLDL partikülü olarak periferik dolaşıma salınır. Plazmada HDL-K'den apoC ve apoE alarak *olgunlaşmış* VLDL partikülüne dönüşür. Trigliseridleri taşıyan VLDL partikülleri, LpL hidrolize edilirler. VLDL, giderek kolesterolden zengin hale gelen ve küçülen partiküllere dönüşür. Aterojenik bir hale gelen VLDL kalıntısı 2 yolla dolaşımdan temizlenir; 1.) VLDL kalıntılarının %60-70'i KC hücreleri yüzeyinde bulunan apoB-100 tanıyan spesifik reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenir, 2.) VLDL kalıntılarının kalan kısmı KC hücreleri tarafından tutulamayıp KC hücre yüzeyine yerleşen hepatik lipaz (HpL) tarafından hidrolize edilir. Trigliseridlerini tamamen kaybeden VLDL artık tümüyle kolesterol esterleri taşıyan yeni formu olan LDL-K'e dönüşür.

2.5.2.3.Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler

LDL-K, plazmada başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteindir; %75 lipid ve %25 proteinden oluşur ve total plazma kolesterolünün yaklaşık %70'ini taşır. LDL partikülleri ilave olarak aterojenik olan apoB-100 partiküllerini de içerir. Vücuttaki pekçok doku tarafından plazmada bulunan LDL-K hücre içine alınmakla birlikte %75'i hepatositlerce geri alınır. LDL-K'nin dolaşımdan temilenmesi KC ve ekstrahepatik dokular tarafından hem reseptör aracılı hem de reseptör dışı mekanizmalarla olabilmekte ise de LDL-K'ün reseptör aracılığı ile dolaşımdan temizlenmesi daha önemli bir yoldur. Plazmada LDL-K seviyesi VLDL miktarına ve LDL'nin kandan temizlenme hızına dolayısıyla bu işle görevli olan LDL-K reseptörlerinin etkinliğine bağlıdır.

Hücreler, endojen sentez ve hücre yüzeyindeki özel LDL reseptörler aracılığı ile olmak üzere iki farklı yolla kolesterol sağlarlar. Negatif “feedback” mekanizması ile hücre içerisindeki kolesterol dengede tutulur. Hücre içerisindeki kolesterol sentezi artınca LDL reseptör transkripsiyonu azalır ve LDL-K’un plazmadan temizlenmesi azalır. Bunun tersine hücredeki kolesterol sentezi azalınca gen transkripsiyonu LDL-K’un plazmadan temizlenmesini arttıracak şekilde indüklenir. Hücre içindeki kolesterol düzeyini düşüren ilaçlar olan statinler de aynı mekanizma ile LDL-K reseptörlerinin ekspresyon ve aktivitesini arttırarak LDL-K’un kandan temizlenmesini arttırırlar.

LDL-K’un KAH için risk oluşturan niteliği sadece plazma düzeyi değil aynı zamanda bileşimidir. LDL-K partikülleri homojen olmayıp ultrasantrifüj yardımıyla çap, yoğunluk ve lipid kapsamı bakımından farklılık gösteren altgruplara ayrılabilir. LDL-K I ve LDL-K II trigliseritten kısmen zengindir. Sağlıklı kişilerde görülen LDL-K alt grubudur. LDL-K III kolesterol esterinden zengindir. Daha küçük çaplı ve yoğun LDL-K partikülüdür. Miyokard infarktüsü sıklığı LDL-K III hakimiyeti olan kişilerde normale göre 3 kat fazladır.

2.5.2.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

Lipoproteinlerin en küçüğüdür. Kolesterolü hücre membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzey tabakalarından toplayıp onu esterleştirerek KC’e taşır. Yani ters yönde kolesterol taşınmasında en önemli role sahiptir.. HDL-K partikülünün %50’si lipid, %50’si proteinden oluşur. Başlıca apoA-I, apoA-II ve az miktarda apoE ve C içerir. Dolaşımda HDL-K partikülleri ile birlikte bulunan “lesitin kolesterol açıl transferaz” (LCAT)’ın aktifleşmesinde apoA-I önemlidir. Karaciğerden olgunlaşmamış HDL-K olarak salınır. Olgunlaşmamış bu en küçük HDL-K formuna HDL-K3 adı verilir. Esterleşmemiş kolesteroler LCAT enzimi aracılığı ile kolesterol esterine dönüştürülürler ve HDL-K3’ün içinde biriktirilirler. Kolesterol esteri kazanan partikül HDL-K2’ye dönüşür. Kolesterol esterinden zengin olan bu partiküller gövdelerinde biriktirdikleri kolesterol esterlerini trigliserid ile değiş-tokuş ederek HDL-K1’e dönüşürler. Trigliseritten zengin bu partikül KC’de HpL enzimi ile hidrolize olarak tekrar HDL-K3 oluşur. Böylece HDL-K döngüsü tamamlanmış olur (86). Şekil 2.3’te Lipoprotein metabolizması şematize edilmiştir.

2.5.3. Lipoprotein Metabolizmasını Düzenleyen Başlıca Apolipoproteinler

Apolipoproteinler, lipoprotein partiküllerinin yapısal bir bileşeni olarak işlev görürler. Lipoprotein partiküllerinin hücre yüzey reseptörleri tarafından tanınmasını sağlar ve lipoprotein metabolizmasında yer alan enzimlerin aktivatörü olarak da görev yaparlar. Apolipoproteinler

yapı ve işlevleri açısından farklılık gösterirler, herbiri çeşitli lipoproteinlerle ilişkilidir ve harflerle (A, B, C, vb) adlandırılırlar.

2.5.3.1.Apolipoprotein B

ApolipoproteinB'nin 2 farklı tipi vardır; apoB-100 ve apoB-48. ApoB-100, karaciğerde yapılır. ApoB-100 LDL'nin yegâne protein partikülüdür ve LDL-K'nin reseptör yoluyla plazmadan temizlenmesinin yönlendirilmesinden sorumludur.

ApoB-48 barsakta yapılır ve şilomikronların yapısal bileşenidir. Her şilomikron bir ApoB48 molekülü içermektedir.

2.5.3.2.Apolipoprotein A

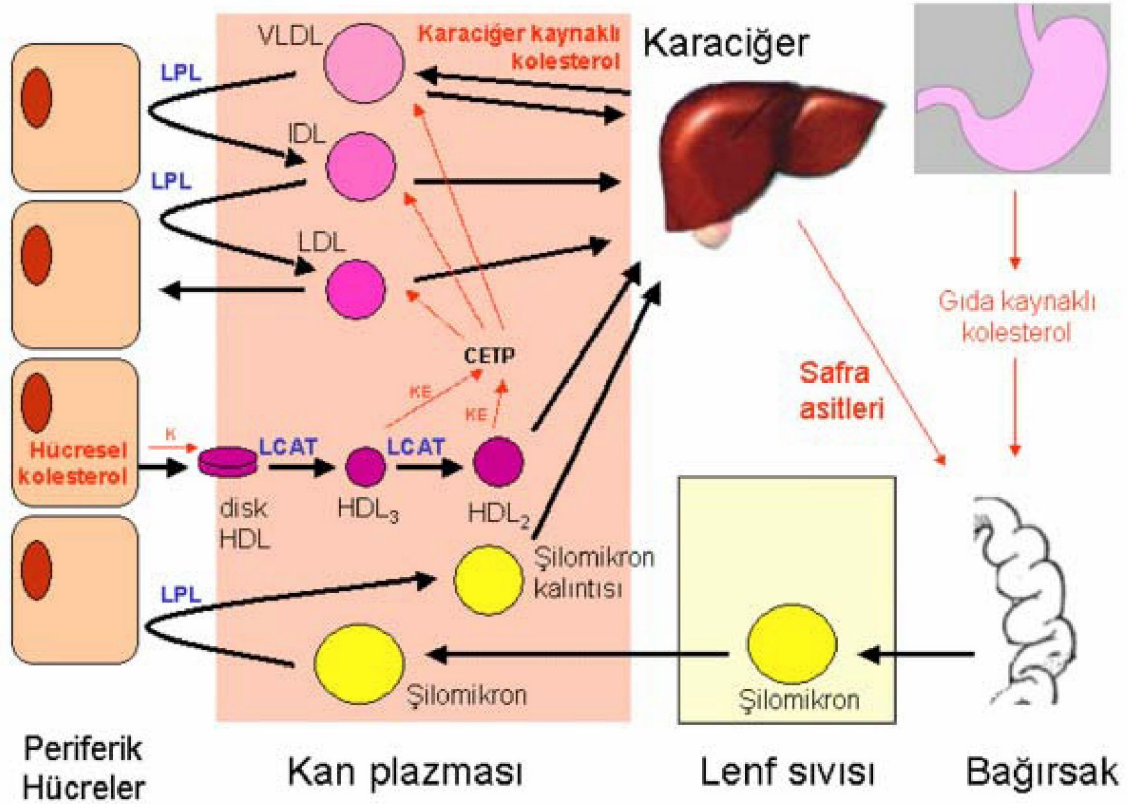
ApolipoproteinA, insan bağırsağında ve karaciğerde yapılır ve şilomikronlar ile HDL-K'nin yapısında yer alır. HDL-K'deki yapısal protein rolüne ek olarak, apoA, HDL-K partikülleri üzerindeki serbest kolesterolü esterleştiren lesitin:kolesterol açıltransferazı (LCAT) aktive edebilir. Fosfolipid bağlanmasında aktive olan apoA, LCAT substratı olan fosfatidilkolin ile etkileşimi kolaylaştırır. ApoA ilişkili parçacıklar, HDL-K ile veya fosfolipidden zengin bir HDL-K ön maddesi olan prebeta HDL-K ile hücrelerden salınan kolesterol için mükemmel bir alıcı işlevi görürler. HDL-K'ye kolesterol girişi “ters kolesterol transport” yolunun bir kısmını temsil eder.

2.5.3.3.Apolipoprotein E

ApolipoproteinE içeren lipoproteinler, LDL-K reseptörü ve şilomikron kalıntı reseptörü ile etkileşimine aracılık eder. Bu reseptörler için ligand görevi üstlendiğinden apoE bazı plazma lipoproteinlerinin metabolik aktivitelerinde ve böylece de kolesterol metabolizmasında merkezi rol oynar. Ek olarak proliferasyon ve onarıma uğrayan hücrelere kolesterol taşınması ile ilişkilidir. Lipid metabolizması dışında, lenfosit cevabının düzenlenmesinde ve düz kas proliferasyonu ile ilişkili olabilir.

2.5.3.4.Apolipoprotein C

ApolipoproteinC farklı lipoproteinler arasında alınıp verilir ve başlıca karaciğer tarafından sentez edilir. HDL-K, apoC için bir rezervuar işlevi görürken, trigliseridden zengin lipoproteinler ise alıcı işlevi görürler. ApoC trigliserid metabolizmasını düzenleyerek ve trigliserid ile HDL-K kolesterol arasında ters orantıyı etkilerler. ApoCI, apoE'nin lipoprotein reseptör yollarına bağlanma işlevine engel olarak trigliseridden zengin lipoprotein (şilomikron artıkları, VLDL, IDL) alımını düzenlerler. ApoCII LpL için bir kofaktördür. ApoCII mutasyonları LpL'nin işlevlerini engeller ve ciddi hipertrigliseridemiye yol açar (87).



Şekil 2.3. Lipoprotein metabolizması

2.6.LİPİD DÜŞÜRÜCÜ TEDAVİLER

Lipid bozukluklarını tedavi etmek için kolesterolden fakir diyet ve düzenli egzersizi içeren yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılan 4 grup ilaç mevcuttur:

- 1- Statinler; 3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A inhibitörleri
- 2- Resinler; safra asidi bağlayıcı ilaçlar
- 3- Fibrik asid deriveleri
- 4- Nikotinik asit.

2.6.1.STATİNLER

Karaciğerde kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı enzimi, HMG CoA'yı mevolanata dönüştüren HMG-CoA redüktazdır. Statinler HMG-CoA redüktazı kompetitif olarak inhibe ederler. Kolesterolün Kc'deki üretiminin azalması neticesinde, karaciğerde LDL-K reseptör aktivitesi artar, LDL-K'nin plazmadan direk uptake'i uyarılır ve LDL-K plazma seviyesi azalır. Statinlerin LDL-K'yi düşürmedeki bu etkileri doz bağımlıdır. İlave olarak, TG plazma düzeyinde hafif bir azalma ve HDL-K düzeylerinde hafif bir artış gözlenir (88)

Bütün statinler etkilerini aynı mekanizma ile göstermelerine rağmen farmakolojik özellikleri farklıdır. Kimyasal yapılarına göre 2 gruba ayrılabilir:

1. Mantar metabolitlerinden doğal yollarla üretilen **lovastatin** ve **pravastatin** ve yarı sentetik türevi **simvastatin**,
2. Sentetik analogları içeren yeni jenerasyon statinler **fluvastatin**, **atorvastatin** ve **rosuvastatin**.

Her bir statinin lipofilitesi, absorpsiyonu, plazma proteinlerine bağlanımı, eliminasyonu ve HMG-CoA redüktazı inhibe etme özellikleri belirgin farklılık gösterir (89). Yapısal farklılıklarına paralel olarak statinlerin total-K ve LDL-K düşürmedeki etkileri de moleküller arası farklılıklar gösterir. 164 randomize çalışma ve 24.000 hastayı içeren 6 farklı statinin LDL-K'yı düşürmedeki etkinliklerinin değerlendirildiği 1 metaanalizde, 80 mg/gün dozunda LDL-K'daki düşme atorvastatinde %55, pravastatinde %33, simvastatinde %42, fluvastatinde %33, lovastatinde %45 ve rosuvastatinde %58 olarak bulunmuştur (tablo 2.1) (90).

Tablo 2.1. Statinlerin dozlara göre LDL-K'yı düşürmedeki etkinlik yüzde değişimi

Statin/Doz	Etkinlik (%)			
	10 mg/gün	20 mg/gün	40 mg/gün	80 mg/gün
Atorvastatin	37	43	49	55
Pravastatin	20	24	29	33
Simvastatin	27	32	37	42
Fluvastatin	15	21	27	33
Lovastatin	21	29	37	45
Rosuvastatin	43	48	53	58

Statinlerin klinik yararlarını araştırmak amacıyla birçok primer ve sekonder koruma çalışması yapılmıştır. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışması kolesterol düşürmenin total mortalite üzerindeki etkisini test eden ilk sekonder koruma çalışması olması açısından önemlidir. Hasta grubu, daha önceden Mİ veya angina pectoris öyküsü olan 4444 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların ortalama total kolesterolü 319 mg/dl, LDL-K 212 mg/dl, trigliserid düzeyi 220 mg/dl idi. Hastalara verilen simvastatin dozu hedef değerler olan total-K ≤ 200 mg/dl, LDL-K ≤ 115 mg/dl olacak şekilde 10-40 mg/gün olarak hastanın ihtiyacına göre belirlendi. Simvastatin ve plaseboya randomize olan hastalar ortalama 5.4 yıl izlendi. Tedaviyle simvastatin grubunda LDL-K değerinde %35'lik azalma ile tüm nedenlere bağlı ölümlerde %30, KAH'a bağlı ölümlerde %42 azalma görüldü (91). Pravastatin ile yapılan ve

benzer sonuçların elde edildiği Cholesterol and Recurrent Events (CARE) çalışmasında önceki çalışmalardan farklı olarak MI sonrası dönemde normal kolesterol değerine sahip hastalarda da statin tedavisiyle KAH'a bağlı ölümlerin azaldığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada statin alan grupta revaskülarizasyon ihtiyacında %27, inme riskinde %31 oranında azalma görüldü (92). Sekonder korunmada statinlerin öneminin gösterildiği Long-term Intervention with Pravastatin Ischemic Disease (LIPID), Heart Protection Study (HPS) çalışmaları da mevcuttur. Bu çalışmalarda da 4S ce CARE çalışmalarına benzer sonuçlar elde edilmiştir. HPS'de major vasküler olaylardaki azalma ilk yıllarda daha az belirgin olurken tedavinin sürdürülmesi ile bu azalma daha da belirginleşmiş olması bu çalışmanın önemli bir çıkarımıdır. Yaşlı (70-82 yaş), yüksek kardiyak riskli veya KAH, ortalama LDL-K'ü 147 mg/dl olan 5804 hastanın 5 yıl izlendiği PROSPER çalışmasında pravastatin 40 mg/gün kullanan grupta plaseboya göre primer sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, nonfatal MI, fatal veya nonfatal inmede %15 (p=0.014), kardiyovasküler ölümde %24 (p=0.43) istatistiksel anlamlı olmayan bir azalma sağlanmıştır. Özellikle yaşlılarda ve KAH için yüksek risk altındakilerde statinlerin etinliğini göstermek açısından PROSPER çalışması önemlidir (93).

Primer korunmada statinlerin etkinliğini araştırmak için yapılan çalışmalardan biri olan ve 45-64 yaş arası, hiperkolesterolemisi olan (ortalama LDL-K 192 mg/dL), 6595 erkek hastanın dahil edildiği the West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOP) çalışmasında hastalar pravastatin ve plasebo kollarına randomize edildi. 5 yıllık takip sonunda kontrol grubuna göre pravastatin alan grupta non-fatal MI ve KAH'na bağlı ölümlerde %31, tüm nedenlere bağlı ölümde ise %22 oranında azalma tespit edildi (p=0.051). WOSCOP çalışması her ne kadar erkeklerle sınırlı bir çalışma olsa da bilinen KAH olmayan yüksek kolesterolü olan hastalarda lipid düşürücü tedavinin yararını göstermesi açısından en önemli primer korunma çalışmalarından birisidir (94). Benzer bir primer koruma çalışması olan ve lovastatinin (20-40 mg/gün) plasebo ile karşılaştırıldığı ve kadın cinsiyetinde dâhil edildiği AFCAPS/TEXCAPS çalışmasında, daha önceden KAH öyküsü olmayan hiperkolesterolemili 5608 erkek, 997 kadından oluşan çalışma grubu ortalama 5.2 yıl takip edildi. Takip süresi sonunda çalışmaya katılan hastalarda majör koroner olay gelişme riskinin statin alan grupta plasebo grubuna göre % 37 oranında azalma tespit edildi (95).

Sekonder koruma çalışmalarında stabil koroner arter hastalığında ve primer koruma çalışmalarında hiperkolesterolemili hastalarda statin tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalmadaki etkileri büyük, randomize çalışmalarla gösterildikten sonra, statinlerin AKS'li hastalarda kullanımı ilgi çeken bir konu olmuştur. Bununla ilgili ilk veriler gözlemsel

çalışmalara dayanmaktadır. AKS ile hastaneye başvuran hastaların bir kısmına taburculuk öncesi statin başlandığı The Swedish Register of Information and Knowledge about Swedish Care Unit çalışmasında, statin alan grupta 1 yıllık mortalite %4 oranında gözlenirken statin tedavisi almayan grupta bu oran %9.3 idi ($p=0,001$). Bu nedenle AKS’lerde statinlerin etkinliğini ve dozunu araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda erken dönem statin tedavisinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda üzerinde en fazla çalışılan statin atorvastatindir. (96)

2.6.1.1. Atorvastatin

Lipofilik özellikte HMG CoA redüktaz inhibitörlerinden birisidir.

Farmokokinetik Özelliği

Molekül olarak bazı farmokokinetik özellikleri nedeniyle diğer statinlere göre farklılıkları mevcuttur. Ön ilaç olan atorvastatinin büyük kısmı ortho- ve para-hidroksil türevlerine ve çeşitli β -oksidasyon ürünlerine metabolize olur. Ortho- ve para-hidroksil türevlerinin %70’i HMG CoA redüktazı inhibe eder (97-98). Bu türevler LDL-K oksidasyonunun azalmasına da yardımcı olur. Rosuvastatin hariç en uzun yarılanma ömrü olan statindir ve yarılanma ömrü yaklaşık 14 saattir. Ancak aktif metabolitleri sayesinde bu süre 20–30 saate çıkabilmektedir. Bu uzun yarılanma ömrü nedeniyle gün içinde herhangi bir dönemde ilaç alınabilir. Bu atorvastatini potent yapan bu özelliklerden birisidir (99).

Yüksek riskli stabil koroner arter hastalarında statin tedavisinin etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen AKS’lerde statinlerin etkinliğini ve gereken dozunu araştıran çalışmalar biraz daha gecikmeli olarak yapılmıştır. Akut koroner sendromlu 3.086 hastanın değerlendirildiği MIRACL çalışmasında, (100) hastalar başvurudan sonraki 24-96 saat içerisinde 80 mg/gün atorvastatin veya plaseboya randomize edildi. Koroner revaskülarizasyon planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. 16 haftalık takip sonunda ölüm, kardiyak arrest, reMİ ve UAP’de hastaneye yatmayı gerektiren kötüleşme, atorvastatin alan grupta %14.8, plasebo grubunda %17.4 olarak görüldü ($P=0.048$). Ayrıca ölüm, non-fatal reMI ve resusitasyonlu kardiyak arrest açısından anlamlı fark olmamasına rağmen atorvastatin grubunda acil hospitalizasyon gerektiren iskemik semptom riski daha düşük olarak tespit edilmişti ($p=0.02$). Üstelik bu olumlu etkilerin hastaların başlangıç LDL-K düzeyinden bağımsız olduğu bulundu. İki grup arası en önemli farklılığın tespit edildiği non-fatal inme plasebo grubunda 22, atorvastatin grubunda ise 9 hastada görüldü ($p=0.02$).

Atorvastatinin 80 mg/gün dozunun AKS’de güvenli ve iyi tolere edildiği MIRACL çalışması ile gösterilmiş oldu. Çalışmanın sonuçları araştırmacıları daha çok cesaretlendirdi

ve daha az potent statinler veya daha düşük doz atorvastatin ile de benzer etki alınabilir mi sorusuna cevap bulmak amacıyla revaskularizasyon prosedürü uygulanan hastaların da dahil edildiği PROVE IT- TIMI 22 çalışması (101) planlandı. Bu çalışma 4.162 AKS'li (%35 STYMI, %36 non-STYMI, %29 UAP) hastada agresif lipid düşürücü tedavi (80 mg/gün atorvastatin) ile konvansiyonel tedaviyi (40 mg/gün pravastatin) karşılaştıran bir çalışmadır. Hastaların ortalama bazal LDL-K değerleri 106 mg/dL ve %25'i önceden statin tedavisi almaktaydı. Ortalama 2 yıllık takip sonunda, primer sonlanım noktaları olan herhangi bir nedene bağlı ölüm, reMI, UAP'da hastaneye yatmayı gerektiren kötüleşme, inme ve revaskularizasyon oranı agresif lipid düşürücü tedavi alan grupta anlamlı olarak daha düşüktü ($P=0.005$). Süpriz olarak, bu olumlu etkiler ilk 15 günden itibaren görülmeye başlandı ve takip süresince devam etti. Erken dönemde (ilk 15 gün) primer sonlanım noktalarında agresif tedavi grubunda %15 total risk azalması elde edildi. İlk 4 ayda ise primer sonlanım noktası agresif tedavi grubunda %8.2, konvansiyonel tedavi grubunda %10.2 oranında gerçekleşti ve istatistiksel anlamlılığını koruyarak devam etti ($p=0.03$). Otuz günlük takip sonunda agresif lipid düşürücü tedavi grubunda birleşik son nokta %3 iken konvansiyonel tedavi grubunda %4.2 idi ($p=0.046$) ve agresif tedavi ile %28'lik risk azalması elde edildi. 6 aylık takip sonunda konvansiyonel tedavi grubuna göre agresif lipid düşürücü tedavi grubunda primer sonlanım noktasında (%17.7'e karşı %15.1, $p=0.037$) ve bileşik son noktada (%13.1'e karşı %9.6, $p=0.003$) olay sayısı belirgin olarak daha düşüktü. Bu etkiler uzun dönemde de agresif lipid düşürücü tedavi lehine devam etti. Alt grup analizi yapıldığında, en belirgin fayda; yaş<65, daha önce statin tedavisi almayan, LDL-K $\geq$ 125 mg/dL olan ve non-STE-AKS'li hastalarda görüldü.

Atorvastatinin, LDL-K dışı lipid parametresi HDL-K düzeyinde küçük bir artışa neden olur. The Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (STELLAR) çalışmasında bu artışın doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. HDL-K düzeylerinde atorvastatin 10-20 mg/gün ile %4.8-%5.7, 40 mg/gün ile %4.4 ve 80 mg/gün ile %2.1'lik bir yükselme elde edilebilir. Yüksek dozlarda HDL-K seviyelerindeki artışın daha düşük olmasının mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (102). Atorvastatinin HDL subfraksiyonu üzerine de olumlu etkileri mevcuttur. Anti-aterojenik olarak bilinen α -1 subfraksiyonunu artırıp, aterosklerotik özellikteki α -3 subfraksiyonunu azaltır (103). Diğer statinler gibi trigliserid üzerine etkisi zayıftır ve %13-32 oranında bir düşme sağlar. Bu oran simvastatin ve pravastatine göre yüksek, rosuvastatinle hemen hemen eşittir (98). Akut koroner sendromlu hastalarda yapılmasa da atorvastatin ile agresif lipid düşürücü tedavinin etkinliğini değerlendiren diğer bir çalışma da 'Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid

Lowering' (REVERSAL) çalışmasıdır (104-105). Agresif lipid düşürücü tedavi (80 mg/g atorvastatin) ile konvansiyonel tedavinin (40 mg/g pravastatin) koroner arter aterom plak yoğunluğu ve progresyonuna etkisini değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. LDL-K değerleri bazalde her 2 grupta da 150 mg/dl iken 18 aylık tedavi sonunda agresif lipid düşürücü tedavi alan grupta 79 mg/dl'ye, konvansiyonel tedavi grubunda 110 mg/dl'ye geriledi ($p < 0.001$). C-reaktif protein (CRP) değerleri agresif tedavi grubunda %36.4 oranında azalırken konvansiyonel tedavi grubunda %5.2 azaldığı görüldü ($p < 0.001$). Primer sonlanım noktası olan aterom hacmindeki değişim yüzdesi, agresif lipid düşürücü tedavi grubunda anlamlı olarak daha düşük düşüktü. Konvansiyonel lipid düşürücü tedavi grubunda 18 aylık takipte bazale göre koroner ateroskleroz da progresyon görülürken ($p = 0.001$) agresif lipid düşürücü tedavi grubunda koroner aterosklerozda progresyon hızında yavaşlama izlenmedi ($p = 0.98$). Bu sonuçta, etkinin sadece aterojenik lipoprotein düşmesine bağlı olmadığını, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP seviyesindeki anlamlı azalmasının da etkili olduğunu düşündürmektedir.

Simvastatinle yapılan A to Z çalışması (106) ise önceki çalışmaların aksine agresif lipid düşürücü tedavinin üstünlüğünün gösterilemediği bir çalışmadır. Bu çalışmada 4497 AKS'li hasta, 30 gün 40 mg/gün simvastatin tedavisini takiben 80 mg/gün simvastatin veya 4 ay plaseboyu takiben 20 mg/gün simvastatine randomize edildi. Yaklaşık 2 yıllık takip sonunda primer sonlanım noktalarında (kardiyovasküler nedenli ölüm, Mİ, AKS nedeniyle hastaneye yatış veya inme) agresif lipid düşürücü tedavi, düşük doz tedaviye üstün bulunmadı ($P = 0.14$). Bazal LDL-K seviyeleri PROVE-IT TIMI-22 çalışmasıyla benzer olmasına rağmen A to Z çalışmasında istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemesinin birkaç nedeni olabilir; 1. Klinik yarar gecikmiş ve beklenenden daha azdı, 2. Klinik olay sıklığının beklenenden daha az olması ve ilaca devam etmemenin nispeten yüksek (%33) olması nedeniyle çalışmanın istatistiki gücü planlanandan daha düşük olması, 3. PROVE-IT TIMI-22 çalışmasında agresif lipid düşürücü tedaviyle standart tedaviye göre ortalama 33 mg/dL'lik fark sağlanırken, A to Z çalışmasında 14 mg/dL bir farkın olması, 4. A to Z çalışmasında erken invazif strateji uygulanan hastaların %50'sine glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörünün kullanılmış olması, erken nonfatal tekrarlayan iskemik olay sıklığını azaltmış olabilir.

Bu çalışmalara dayanılarak günümüzde kolesterol düşürücü tedavi hedefi koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda LDL-K düzeyi < 100 mg/dl, opsiyonel hedef ise < 70 mg/dl olarak önerilmektedir (107). LDL-K hedeflerinin bu kadar aşağılara çekilmesi doğal olarak daha potent statinlere ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Atorvastatinin

ardından statinler arasında miligram eşdeğer bazında LDL-K düşürme potansiyeli en yüksek olan rosuvastatin bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır.

2.6.2.2.Rosuvastatin

Hidrofilik özellikte bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında piyasaya sürülmüş en yeni ve en potent statin olarak dikkatleri üzerine çekmektedir.

Farmokokinetik Özelliği

Hem kendisi hem de metaboliti aktif olan rosuvastatinin uygulanan dozun sadece %10'luk bir kısmı sitokrom P-450 enzimi tarafından N- desmethyl rosuvastatine dönüştürülür ve bu metabolitin %17-50 arasında HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe etme özelliği mevcuttur. Rosuvastatin ve metabolitin %90'nı fekal yolla elimine edilir. Yiyecekler ile alımında absorpsiyonu çok az etkilenir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 3-5 saatte ulaşır. Yarılanma ömrü 19 saattir. Hafif hepatik disfonksiyonu olan (Child-Pugh class I) hastalarda plazma konsantrasyonu %60 oranında artmıştır ancak LDL-K seviyesindeki azalmanın normal hepatik fonksiyonu olan hastalarla benzer oranlarda olduğu tespit edilmiştir. Orta derecede renal disfonksiyonun rosuvastatin farmakokinetiğine etkisi yoktur. Sadece kreatin klirensi $<30 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ olan hastalarda plazma konsantrasyonu 3 kat artmaktadır (108).

Lipid düzeyi kontrolü için yapılan plasebo kontrollu çalışmalarda LDL-K seviyesi rosuvastatinin dozuna bağlı olarak azaldığı tespit edilmiş, LDL-K seviyesinde 5 mg rosuvastatin ile %34, 80 mg'da ise %65 azalma elde edilmiştir. Başka bir ifade ile rosuvastatin dozunda 2 kat artış LDL-K seviyesinde ek %4.5'luk bir azalma demektir (109). Rosuvastatinin lipid profili, inflamatuvar markerlar ve aterosklerotik plaklar üzerine olan etkinliğini araştırmak üzere GALAXY adı verilen bir kısmı tamamlanmış 22 çalışmayı içeren bir program hazırlanmıştır. Rosuvastatinin alışılmış başlangıç dozlarında LDL-K düşürmedeki ve LDL-K hedeflerine ulaştırmadaki etkisi atorvastatin, simvastatin ve pravastatinden daha fazladır. Bu etkinlik bazı küçük çalışmalarla gösterilmiş olmakla birlikte STELLAR çalışması (110) birincil amaç olarak atorvastatin, simvastatin, pravastatini belli doz aralıklarında rosuvastatinle karşılaştırdığı gibi, ikincil amaç olarak statinler arası çoklu çiftlerle karşılaştırmalar yaparak, güvenilirlik, diğer lipid parametrelerinin modifikasyonu ve National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP-III) ve Avrupa LDL-K hedeflerine ulaşmadaki etkinliği de karşılaştırmaktadır. 6 hafta süren bu çalışmada 2431 hasta 10, 20, 40 veya 80 mg rosuvastatin veya aynı dozlarda atorvastatin veya simvastatin veya 10, 20, 40 mg pravastatine randomize edildi. 6 hafta sonunda rosuvastatin aynı dozlarda

atorvastatin, simvastatin ve pravastatin ile çiftli gruplar halinde karşılaştırıldı. Simvastatin ve pravastatine karşı tüm doz aralıklarında üstün çıkan rosuvastatin, atorvastatin ile karşılaştırılmasında; ortalama LDL-K'yı rosuvastatinin 10 mg dozunun atorvastatin 10 mg.dan, rosuvastatin 20 mg dozunun ise atorvastatin 20 ve 40 mg.dan daha fazla düşürdüğü tespit edildi. Ortalama LDL-K'deki bu düşmeye ilave olarak rosuvastatin 10 mg ile hedef değerlere ulaşılan hasta sayısı atorvastatin 40 mg haricindeki diğer gruplardan daha fazla idi. En fazla LDL-K düşüşü %55 ile rosuvastatin 40 mg grubunda gerçekleşirken, atorvastatin 80 mg grubunda %51'lik LDL-K düşüşü elde edilmiştir.

HDL-K üzerine en fazla etkiyi 40 mg rosuvastatin gösterirken, 80 mg atorvastatin en az etkiyi göstermiştir. Rosuvastatinin bu etkisi simvastatin ve pravastatin ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Rosuvastatinin total-K ve trigliserid düşürme üzerine olan etkinliği de diğer moleküllere göre daha fazla bulunmuştur.

Bu çalışmanın ikincil amacının değerlendirilmesinde ise LDL-K hedeflerine ulaşan en yüksek hasta oranı %89 rosuvastatin 20-40 mg grubunda elde edilmiştir. Atorvastatin 80 mg grubunda ise hastaların %85'i LDL-K hedeflerine ulaşmıştır.

Klinikte hedeflenen kolesterol değerlerine ulaşmak önemli bir amaçtır. Rosuvastatin ile düşük dozlarda istenilen hedeflere kısa sürede ulaşılabilirdiği STELLAR çalışmasıyla gösterilmiştir. Bu sonuç MERCURY I çalışmasında farklı bir açıdan kuvvetlendirilmiştir. Klinik pratikte KAH olan veya yüksek riskli hastalarda statin dozu düşük kalmaktadır. Bu da hedeflenen kolesterol değerini ulaşılamamasına neden olmaktadır. MERCURY I çalışması (111) sık kullanılan düşük dozlarda atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin düşük doz rosuvastatine değiştirmenin etkilerini değerlendirmiştir. Randomize, 2 dönemli, paralel gruplu çalışmada önce hastalar 5 gruba randomize edilmiştir. Birinci grup 10 mg rosuvastatin, 2. grup 10 mg atorvastatin, 3.grup 20 mg atorvastatin, 4. grup 20 mg simvastatin, 5. grupta 40 mg pravastatin olarak 8 hafta takip edilmiştir. 8 hafta sonunda 1. grup 10 mg rosuvastatine devam ederken diğer tedavi grubundaki hastalar ya tedaviye aynen devam etmişler ya da 10 mg atorvastatin, 20 mg simvastatin ve 40 mg pravastatin alanlar 10 mg rosuvastatine ve 20 mg atorvastatin alanlarda 10 ya da 20 mg rosuvastatine geçmişler veya 20 mg atorvastatine devam etmişlerdir. Hastalar bu tedaviyle 8 hafta daha takip edilmişlerdir.

Hastalar ilk 8 hafta sonuçlarıyla değerlendirildiğinde; 10 mg rosuvastatin, 10 mg atorvastatin (%69, $p<0.0001$), 20 mg atorvastatin (%77, $p<0.0125$), 20 mg simvastatin (%60, $p<0.0001$) ve 40 mg pravastatine göre (%49, $p<0.0001$) daha fazla hastayı NCEP ATP III LDL-K ve total-K hedeflerine (%83) ulaştırmıştır. İkinci 8 hafta sonunda 10-20 mg atorvastatin, 20 mg simvastatin ve 40 mg pravastatin ile karşılaştırıldığında 10 mg

rosuvastatine geçen grupta hedef LDL-K değerlere ulaşma istatistiksel anlamli olarak daha yüksek idi. Atorvastatin 20 mg alan grupla 20 mg rosuvastatine geçilen grup arasında da rosuvastatin lehine anlamli fark tespit edildi (%75'e karşı %87, $p=0.001$).

Bu çalışmada statin tedavileri iyi tolere edilmiştir. Her iki dönemde de advers olay açısından gruplar benzerdir. Diğer statinlerle karşılaştırıldığı bu çalışmada rosuvastatinin, LDL-K ve total-K düzeylerini daha etkili düşürdüğü ve HDL-K düzeyinde belirgin artış sağladığı gösterilmiştir. Ek olarak, KAH veya yüksek riskli hasta gruplarında LDL-K düşürme potansiyeli daha fazla olan bir statine geçmenin, hedeflenen kolesterol düzeylerine ulaşma açısından bir tedavi stratejisi olabileceği de bu çalışmada gösterilmiştir.

Agresif atorvastatin tedavisi ile LDL-K düşmesi sonucu aterosklerotik plakta progresyonun yavaşladığı daha önce REVERSAL çalışmasında gösterilmiştir. Benzer etkinin rosuvastatin ile de elde edilip edilemeyeceğini araştıran ASTREOID çalışmasıdır (112). Ortalama aterom volümü, aterom volümü ortalama yüzde değişimi, aterosklerozdan en çok etkilenen 10'mmlik damar alt segmentinde aterom hacmi değişimi değerlendirilmiştir. Rosuvastatin 40 mg kullanılan bu çalışma 24 ay devam etmiştir. Rosuvastatinle yukarıda sayılan primer ve sekonder sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamli azalmalar olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Ayrıca lipoprotein seviyelerinde de ciddi düzelmeler mevcuttu. Çalışma sonunda LDL-K'de bazale göre %53'lük bir azalma ve HDL-K değerinde de %15'lik bir artış gözlemlendi. Başka bir deyişle aterom plak volümünün progresyon hızındaki azalma ile LDL-K seviyesindeki düşme arasında güçlü bir korelasyon vardır. ASTREOID çalışması bir statinin koroner arter ateromunu azalttığını ve ateroskleroza geriletliğini gösteren ilk çalışmadır. Rosuvastatinin karşılaştırmalı dozlarda plak volüm progresyonunu değerlendiren çalışması hala devam etmektedir.

GALAXY çalışmaları bize statin kullanımının, rosuvastatinin lipid profili üzerine olan olumlu etkileri yanında kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki etkinliği hakkında bilgi vermeye çalışmalar sonuçlandııkça devam edecektir.

2.7.STATİNLERİN KOLESTEROL DÜŞÜRME HARİCİNDEKİ ETKİLERİ (PLEOTROPİK ETKİ)

Statinlerin kardiyovasküler olaylar üzerine olan olumlu etkileri, lipid düşürme dışında bazı mekanizmalara bağlanmıştır. Statinler trombosit adezyonunu ve aktivasyonunu inhibe ederek, trombozu önleyebilir, endotel disfonksiyonunu endotelin-1, nitrik oksit gibi vazoaktif faktörleri etkileyerek düzeltebilir. Monosit- makrofaj adezyonu, kemotaksiste görev alan inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder. Statinler ayrıca dolaşımdaki CRP seviyelerini

düşürürler. AKS hastalarda yüksek doz statin tedavisi ile klinik yarar görülme oranı artmıştır. Statinlerin bu etkileri aterosklerotik darlıkta belirgin gerileme olmadan görülen, koroner kan akımında düzelme, uyarılabilir miyokardiyal iskemide ve akut koroner olaylardaki azalmayı açıklayabilir. Üstelik statinler bu etkilerini LDL-K düşürücü etkilerinden bağımsız olarak gösterirler (pleotropik etki) (113).

2.7.1. İnflamasyon Biomarkerları

Aterosklerozun başlangıç evresi olan yağlı çizgilenmelerden, yırtılarak Mİ'ye neden olan 'hassas' plağa kadar tüm evrelerinde inflamasyon yer almaktadır. Araştırmalar aterosklerozun kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu şüpheye yer bırakmayacak şekilde göstermiştir (24). Bu nedenle son zamanlarda, klinik inflamasyon ve markerları ile ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesi arasında ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda inflamasyon markerlarının hassas plağın tespit edilmesi veya tedavisine potansiyel olarak kılavuzluk edebileceği gösterilmiştir.

2.7.1.1. C- Reaktif Protein

C-reaktif protein, IL-6 ve diğer inflamatuvar sitokinler tarafından uyarılarak esas olarak karaciğerden sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Lokal inflamatuvar sitokinlere cevap olarak insan koroner arterlerinde düz kas hücrelerinden de salgılandığı gösterilmiştir (114). Başlangıçta sadece vasküler inflamasyonun bir markerı olarak değerlendirilse de günümüzdeki çalışmalar aterogenezde aktif rol aldığını göstermiştir. Aterosklerotik plağın ilk evrelerinde ox-LDL'ye bağlanmış şekilde tesbit edilen CRP, arter duvarına lökosit birikimini uyararak plak rüptürünü kolaylaştırmaktadır. Kısa bir süre önce kronik inflamatuvar durumlarla ilişkili olan, yüksek-normal değer aralığında geçerli bir ayırıma imkân veren, yüksek duyarlılıkta (hs) bir CRP analizi geliştirilmiştir.

2.7.1.1.1. Bağımsız bir risk faktörü olarak C-Reaktif Protein

Birçok büyük, prospektif, epidemiyolojik çalışma, hs-CRP'nin KAH olmayan kişilerde gelecekteki Mİ, iskemik inme, periferik arter hastalığı (PAH), ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olayların gelişimi için bağımsız, güçlü bir prediktör olduğu göstermiştir (24).

'Physicians' Health' çalışmasında (115) 1086 sağlıklı, orta yaşlı erkekte başlangıçtaki en yüksek CRP değerlerinin bulunduğu kuartilde yer alanların 2 kat daha fazla iskemik inme veya PAH riski ($p=0.02$) ve 3 kat daha fazla MI riski ($p<0.001$) altında olduğu tespit edilmiştir. Üstelik CRP ile kardiyovasküler olaylar arasındaki bu ilişki diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdı. Aynı çalışmada yüksek total-K (>223 mg/dl) ve yüksek hs-CRP (>1.69 mg/l) birlikteliği olan sağlıklı erkeklerin, total-K (<191 mg/dl) ve hs-CRP'nin

(<0.72 mg/l) her ikisinin birden düşük olduğu sağlıklı erkeklere göre 5.3 kat daha fazla Mİ riskine sahip olduğu da vurgulanmıştır. Uzun dönemde hs-CRP ve Mİ riski ilişkisini sağlıklı erkeklerde değerlendiren 'Honolulu Heart Program' çalışmasında katılımcılar >20 yıl takip edilmiş ve takibin ilk 5 yılı içinde Mİ geçirenlerin hs-CRP değerlerinin daha yüksek olduğu (p=0.009), 10–15 yıllık periyot içerisinde Mİ geçirenlerin yüksek hs-CRP değeri olan kişi sayısının fazla olduğu ve bu kişilerin düşük hs-CRP sahip olanlara göre 2.1 kat fazla Mİ geçirdiği gözlemlenmiştir (116).

Primer koruma çalışması olan 'Women's Health' çalışması da bazal hs-CRP değeri yüksek olmayanlara göre hs-CRP değeri yüksek olan kadınlarda vasküler olay görülme oranının 5 kat, Mİ ve iskemik inme görülme oranının ise 7 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Bu çalışmaya göre kadınlarda en düşük kardiyovasküler risk hs-CRP<0.5 mg/dl iken kaydedilmiştir. hs-CRP>20 mg/dl üzerinde risk belirgin olarak artmakta ve düşük riskli kadınlara göre 8 katlık bir risk artışı görülmektedir (117). Albert ve ark ise hem erkeklerde hem de kadınlarda, hs-CRP değerlerinin global risk değerlendirme için kullanılan Framingham Risk Score ile korele olduğunu göstermiştir (118).

2.7.1.1.2. Akut Koroner Sendromlarda Prognostik bir Faktör Olarak hs-CRP

hs-CRP akut Mİ'nin seyri esnasında yükseldiği bilinmektedir. Aterosklerotik plaktan kronik inflamasyon sonucu salınmasına rağmen Mİ sonrası yüksek değerlerde tespit edilmesi nekrotik miyokard dokusu ile ilişkilendirilmektedir. Ancak son çalışmalarda CRP'nin troponin yükselmesinden önce meydana geldiği ve hastane içi kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastaneye yatış esnasında hastaların kardiyak enzimleri normal olsa bile anjina ile birlikte hs-CRP>0.3 mg/dl olan hastaların, hs-CRP<0.3 mg/dl olan hastalara göre daha fazla hastane içi iskemik olay, revaskülarizasyon, Mİ ve ölüm olayına maruz kaldığı gözlemlenmiştir (119). Tromboliz 11A çalışmasında da kardiyak enzim değerleri normal UAP'lı hastalarda hs-CRP >1.55 mg/dl ise 14 günlük mortalitede artış olduğu bildirilmiştir (120). Taburculuk sırasındaki CRP düzeyleri tekrarlayan anjina, re-Mİ ve 90 günlük ölüm riskini belirlemede, yatış esnasındaki CRP düzeylerinden daha fazla güvenilir bir parametredir

2.7.1.1.3. Statin tedavisi, hs-CRP ilişkisi ve koroner risk

Global risk değerlendirilmesi için kolesterol seviyesi tespiti tek başına yeterli olmamaktadır. ek olarak hs-CRP'nin kullanılması risk değerlendirilmesine katkıda bulunur. Kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek için hs-CRP'nin bir marker olarak kullanılmasını öneren American Heart Association, <1.0 mg/l değerini düşük risk, 1.0–3.0 mg/l orta risk ve >3.0 mg/l değerini ise yüksek risk olarak gruplandırmıştır. Risk

değerlendirmesinde hs-CRP'nin kolesterol seviyeleri ile birlikte kullanılması özellikle LDL-K<130 mg/dl ama hs-CRP> 3.0 mg/l olan yüksek riskli hastalar için önemlidir. Bu gruba giren hastalar özellikle statin tedavisinden yarar görebilir (121).

Klinik çalışmalar statin tedavisinin başlangıcından 6 hafta sonra hs-CRP değerlerinde %15- %28 azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu etki LDL-K'deki azalmadan bağımsız bulunmuştur (122). CARE çalışmasında bazal hs-CRP değeri yüksek olan hastalarda statin kullanımı sonrası koroner olaylarda belirgin azalma tespit edilmiştir (123). Primer korunma çalışması olan AFCAPS/TexCAPS'ın posthoc analizlerinde lovastatinin özellikle hs-CRP değeri yüksek, HDL-K düşük hastalarda AKS'den koruyucu olduğu gösterilmiştir (p=0.02). Yine aynı analizde LDL-K düşük olan ancak hs-CRP değeri yüksek olan hastaların en az LDL-K yüksek olan hastalar kadar vasküler olaylar açısından risk altında olduğu vurgulanmıştır (124).

AKS'li hastaların değerlendirildiği MIRACL çalışmasında yüksek doz atorvastatin (80 mg/g) alan grupta hs-CRP değerleri %83 azalırken, bu oran plasebo grubunda %74 olarak bulunmuştur (p<0.001)(125). PROVE IT-TIMI 22 de ise agresif statin tedavisi ile hs-CRP değerlerinde %38 azalma görülürken, bu oran konservatif tedavi grubunda %35 idi. 2 yıllık takiplerde de agresif tedavi grubunda kardiyovasküler olaylarda %16'lık bir azalma mevcuttu (p=0.005). Bazı araştırmacılar bu yararın LDL-K düşmesine bağlı olduğunu savunsalar da PROVE IT-TIMI 22 çalışması analizlerinde, LDL-K<70 mg/dl ve hs-CRP<1 mg/l altında olan hastalarda iskemik olayların belirgin olarak azaldığı buna karşılık LDL-K<70 mg/dl, hs-CRP>2 mg/l olan hastalar ile LDL>70 mg/dl, hs-CRP<2 mg/dl olan hastalar arasındaki olay gelişiminin benzer olduğu gösterilmiştir. (126). REVERSAL çalışmasında ise aterosklerotik plak progresyonundaki yavaşlamanın LDL-K ve hs-CRP değerleri düşük grupta olduğu görülmüştür (103).

Statin tedavisinin yüksek LDL-K üzerine etkinliğinin gösterilmesine rağmen agresif lipid düşürücü tedavinin düşük LDL-K (<130 mg/dl), yüksek hs-CRP (>2 mg/l) değerleri olan kişilerdeki iskemik olayları azaltıp azaltmadığı net değildir. Çalışma sonuçları henüz açıklanmamış olmakla birlikte hs-CRP değeri yüksek LDL-K değeri normal hastalarda rosuvastatin 40 mg/g etkinliğini değerlendiren JUPİTER çalışmasının rosuvastatin grubunda kardiyak olaylarda belirgin azalma olması nedeniyle erken sonlandırılmış olması, agresif lipid düşürücü tedavinin bu hastalarda da yararlı olduğunu düşündürmektedir (101).

2.7.1.2. İnterlökin-6

İnterlökin-6, humoral ve hücrel bağışıklık sisteminde önemli rol oynayan, akut faz cevabını düzenleyen temel mediatördür. KC'den CRP'yi de içeren pek çok akut faz reaktantının salınımını artırır. IL-6 seviyesi kronik inflamatuvar durumlarda yükselme gösterse de, epidemiyolojik verilerde aterosklerozun ilk evrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. IL-6 makrofajlardan MCP-1 sekresyonunu artırarak düz kas hücrelerinin proliferasyonuna neden olur. Prokoagulan etkili olan IL-6 trombositleri aktive eder, plazma fibrinojen ve plasminogen activator inhibitor-1 seviyesini artırır (127). Özellikle ateroskleroz gelişiminin geç döneminde olmak üzere, protrombotik durumun başlangıcında rol oynayarak aterosklerotik komplikasyonları artırır.

Sağlıklı bireylerde bazal IL-6 seviyesi KAH için kuvvetli bir öngördürücü parametredir (128). Kadınlarda üst quartildekilerin bazaldekilere göre 3 kat daha riskli olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç, kadınlarda istatistiksel analize CRP'nin ilave edilmesinden sonra da değişmezken erkeklerde IL-6 univariete analizinde tek başına değerlendirildiğinde görülen istatistiksel anlamlılık CRP'nin ilavesi ile birlikte kaybolmaktadır (129). FRISC II çalışmasında, IL-6 seviyeleri konservatif veya invaziv tedavi uygulanana AKS'li hastalarda karşılaştırıldı. Yüksek IL-6 değerleri, UAP'lı hastalarda her iki tedavi grubunda da 2 kat mortalite artış ile ilişkili bulunmuştur. Ancak erken invaziv strateji IL-6 seviyesi yüksek hastalarda mortalitede %5.1 mutlak ve %65 rölatif azalma göstermiştir (130).

Yaşlılarda da artmış IL-6 seviyeleri tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür. 'Health ABC' çalışmasında IL-6 seviyesinde 1 SD yükselmenin kardiyovasküler olay oranında %27 artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada multivariate analizinde, IL-6'nın inme için bağımsız bir öngördürücü olduğu bulunmuştur (131).

2.7.1.3. Lökositoz

Lökosit alt tipleri aterosklerotik plak gelişiminin tüm evrelerinde rol alabilir. Beyaz kan hücreleri birkaç mekanizma ile aterogenezde önemli bir rol oynayabilir: Monosit adezyonunun artması ile arter duvarına invazyonu, LDL'nin lökosit bağımlı oksidasyonu veya sitokinler veya büyüme faktörleri etkisi ile potent pro-inflamatuvar etkisiyle direk endotel hasarı olası mekanizmalardandır (132). AKS'da yüksek lökosit sayısının hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir. TACTIS-TIMI-18 çalışmasında AKS ile hastaneye kabul edilen hastalar bazal lökosit sayılarına göre değerlendirildiğinde, lökosit sayısı yüksek hastalarda reperfüzyonun daha kötü, koroner

arterlerde aterosklerozun daha yaygın ve 6 aylık mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuştur (133). Margolis ve ark.larının yaptıkları gözlemsel bir çalışmada, 50-79 yaş arası postmenapozal kadınlarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak bu çalışmada, lökosit sayısı ve CRP yüksekliğinin birlikte olduğu kadınlarda KAH insidansının 7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (134).

Lökosit sayısı yüksek hastalarda tekrarlayan iskeminin daha fazla olduğu bildirilen CAPRIE çalışmasında ayrıca lökosit alt tiplerinin değerlendirilmesi de yapılmıştır. Nötrofil sayısı KAH riskini kuvvetli şekilde arttırırken, monosit sayısının etkisinin daha az olduğu belirtilmiştir. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı, ölüm/miyokard infarktüsünün kuvvetli bir öngörücüsü olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Bir meta analizde ise yüksek nötrofil sayısının KAH için kuvvetli bir öngördürücü olduğu, KAH'na bağlı mortalite ve morbiditenin bu kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (135).

2.7.1.4. Tümör Nekrozis Faktör

İnflamatuvar cevabın temel düzenleyicilerinden biri olan TNF aktif makrofaj, lenfosit ve monositlerden salınmasının yanı sıra lokal olarak miyokard hücrelerinde de salgılanır. Kardiyak fonksiyonlar üzerinde farklı etkilere sahiptir: İskemi, miyokardit ve volüm yüküne karşı yararlı etkileri mevcutken; ateroskleroz gelişimi, reperfüzyon hasarı, kardiyak hipertrofi gelişimi ve kalp yetmezliğinde olumsuz etkileri mevcuttur. Rol aldığı birçok hastalıkta olduğu gibi inflamatuvar etkileri ile aterosklerotik sürecin ilerlemesine katkıda bulunur. Aterosklerozun erken evrelerinde endotel ve düz kas hücrelerinde bulunan TNF, özellikle TNF- α , apoptozisi önleyerek intimal kalınlaşmaya katkıda bulunur. Düz kas hücrelerinde ters remodelinge neden olur (136). Aterosklerotik gelişim sürecinde etkili olan hücre adezyon moleküllerinin üretimini düzenler ve makrofajları uyarak metalloproteinaz (MMP) salgılanılmasına neden olur. Hassas plak üzerindeki bağ dokusu matriksini parçalayabilen MMP'ler plak başlığında yırtılmalara neden olarak AKS'ye neden olur (137). Yaygın miyokard iskemisinde TNF- α seviyesi artmaktadır. CARE çalışması 5 yıllık takiplerinde tekrarlayan koroner olaylar açısından TNF- α seviyesi bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (138).

Anti-TNF- α tedavisinin ateroskleroza geriletip gerilemediğini araştıran bir çalışma olmamasına rağmen, antiinflamatuvar olarak kullanılan antiaterosklerotik ajanlara dair küçük kanıtlar mevcuttur. Ferro ve ark tarafından yapılan ve diet uygulanan hastalarla simvastatin kullanan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, simvastatin kullanan grupta monositlerden salınan TNF- α 'nın seviyesinde %49'luk bir azalma tespit edilmiştir. Bu sonuç, HMG-CoA

redüktaz inhibitörlerinin kolesterol seviyesini düşürmeden bağımsız olarak, koroner olaylara karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (139).

TNF'nin sinyal iletimi karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılamamıştır. Sinyal iletiminde anahtar rolü NF- κ B oynamaktadır. TNF'nin tüm bilinen etkileri 2 ayrı reseptör üzerinden olmaktadır. TNF reseptör 1 (TNF- R55, CD120a) ve TNF reseptör 2 (TNF-R75, CD120b) olarak isimlendirilen bu 2 reseptör farklı dokular üzerine farklı etkilere sahiptir. Her 2 reseptör pro-inflamatuardır ve programlanmış hücre ölümü (apoptozis) için TNF tarafından uyarılır.

TNF-R1 daha çok hücre hasarından sorumludur. Ek olarak, TNF-R1, NF- κ B etkisiyle TNFR-associated faktör-2 ile etkinleşerek kardiyak hücrede inflamasyon, proliferasyon, hücre büyümesine neden olmaktadır. Bu koruyucu yol, basınç, volüm yüküne ve iskemi/reperfüzyon hasarına karşı kardiyak homeostazisin sürdürülmesine katkıda bulunur. TNF-R2 etkinliği daha az araştırılmıştır, anjiyogeneziste rol oynadığı ve doku onarımına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (140). İn vitro yapılan çalışmalarda dolaşımdaki TNF- α seviyesi ile reseptörleri arasında kuvvetli bir korelasyon olduğu ve TNF reseptör aktivasyonunun MMP aracılı proteolitik sistemi indüklediği gösterilmiştir. Aterom plağında meydana gelen apoptotik hücre ölümü plak stabilitesini azaltabilir. Meydana gelen proteolizis, fibröz kapsüldeki düz kas kaybı, plak unstabilitesine katkıda bulunur ve hatta AMI riskini artırır (141).

3. MATERYAL-METOD

3.1. Hasta popülasyonu

Çalışmaya Ekim 2006 ile Eylül 2007 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde akut STYMİ tanısıyla takip edilen 30–80 yaş arasında (ortalama yaş 57 ± 10 yıl) 66 erkek, 16 kadın olmak üzere toplam 82 hasta alındı.

STYMİ, en az 30 dakika süren tipik iskemik göğüs ağrısının varlığında 12 derivasyonlu yüzeyel EKG'de tipik ST yükselmesi (birbiriyle ilişkili derivasyonların en az ikisinde 1 mm. veya daha fazla ST yükselmesi olması) ve kardiyak nekroz göstergelerinde yükseklik olması olarak tanımlandı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden ve LDL-K >100 mg/dl olan hastalar rosuvastatin 20 mg ve atorvastatin 80 mg'a randomize edildi. Tedavi öncesi hastaların bazal lipid parameterleri, hs-CRP, apoA, apoB değerleri belirlendi. Lipid parametreleri, miyokard infarktüsü semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde 10-12 saatlik açlığı müteakip alınan kan örneklerinden belirlendi. Her bir hastanın kliniğe kabuldeki glukoz, ALT, AST, ve tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre) yapıldı. Bunlara ek olarak, hastalardan tedavi öncesinde ilave kan örnekleri alınarak 1500 devirde 5 dakika santrifüj yapılarak ox-LDL, TNF- α reseptör 1-2 ve IL-6 seviyeleri için daha sonra değerlendirilmek üzere -20°C 'de saklandı.

Hastaların bazal fizik muayeneleri yapıldı. Başvuru dönemindeki sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri kaydedildi. Boy (m) ve kilo (kg) ölçümleri yapıldıktan sonra "kilo/boy²" formülü kullanılarak vücut kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı.

Tedavi başlangıcından sonra 4. hafta sonunda kontrol viziti yapıldı. Fizik muayene bulguları, biyokimyasal tetkikleri (glukoz, ALT, AST, apo-A, apo-B, açlık lipid profili) ve tam kan sayımı (hemoglobin, hematokrit, beyaz küre) tekrar edildi. Bazalde olduğu gibi kontrol vizitte de alınan kan örnekleri serum halinde getirilerek ox-LDL, TNF- α reseptör 1-2 ve IL-6 için saklandı. Çalışma sonunda daha önce kan örneklerinden ayrılan serumlar TNF- α reseptör 1-2 ve IL-6, **Biosource Marka/96 Test/Elisa** kiti ile, ox-LDL ise **Immun Diagnostik Marka/96 Test/Elisa** kiti ile çalışılarak bazal ve tedavi sonrası 4. hafta sonuçları elde edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: son iki hafta içinde statin kullanıyor olmak, kronik böbrek yetmezliği hastaları, <18 yaş, >80 yaş, kabulde kardiyojenik şok tablosunda olan hastalar, statin kullanımına engel durumu olan hastalar (akut hepatit gibi), inflamatuvar bağ dokusu hastalığı olanlar olarak belirlendi.

3. İstatistik

İstatistiksel değerlendirme Windows işletim sisteminde çalışan SPSS 13.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois) ile yapıldı. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Her 2 grubun bazal özellikleri ve tedavi sonrası grup içi ve gruplar arası değişimler karşılaştırıldı. Bazal ve tedavi sonrası dönemde, grup içi non-parametrik değerlerin karşılaştırılmasında χ^2 testi, parametrik değerlerin karşılaştırılmasında ise student-t testi kullanıldı. Tedavi sonrası değerlerden bazal değerler çıkartılarak mutlak değişim ve elde edilen fark bazal değere bölünerek yüzde değişim hesaplandı ve student-t testi kullanılarak gruplar arası değişimler karşılaştırıldı. Bütün testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve klinik özellikler

Çalışmaya alınan 82 hastanın yaş ortalaması 57 ± 10 yıl ve %80'i (66 hasta) erkekti. Hastaların %32'sinde (26 hasta) HT, %20'inde (16 hasta) DM, %27'sinde (22 hasta) pozitif aile öyküsü ve %54'ünde (44 hasta) sigara kullanımı öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama BMI'i 27 ± 4 olarak hesaplanırken AMİ sonrası LVEF $\%46\pm9$ olarak ölçüldü. Hastaların %78'i primer perkütan girişim, %11'i fibrinolitik tedavi ile revaskülarize edilirken %11'ine ise hastanın her iki tedaviyi kabul etmemesi, spontan rekanalizasyon gibi nedenlerden dolayı herhangi bir revaskülarizasyon tedavisi uygulanmadı.

Tablo 4.1. Bazal demografik özellikler ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.

	Atorvastatin n (%)	Rosuvastatin n (%)	P değeri
Yaş, yıl	57±11	57±10	0.967
Cinsiyet, E/K	29/10 (74/26)	37/6 (86/14)	0.265
Hipertansiyon	15 (39)	11 (26)	0.241
Diabetes mellitus	9 (23)	7 (16)	0.578
Aile öyküsü	11 (28)	11 (26)	0.808
Sigara kullanımı	20 (51)	24 (54)	0.825
BMI, kg/m²	28.2±4.5	26.3±3.8	0.054
EF, %	47±9	45±8	0.312
Gensini skoru	116±66	103±49	0.345
EKG süresi (saat)	4.5±4.1	4.6±3.5	0.849
Primer PTCA	32 (82)	32 (74)	0.404
Trombolitik	2 (5)	6 (14)	0.404
Rescue PTCA	1 (2)	0 (0)	0.404
Diğer tedaviler*	4 (11)	5 (12)	0.404

* hastanın tedaviyi kabul etmemesi veya spontan rekanalize olan vakalar

Çalışmaya alınan 82 STYMI hastanın 39'u 80 mg/gün atorvastatine randomize edilirken, 43'ü 20 mg/gün rosuvastatine randomize edildi. Her iki grubun bazal demografik ve klinik özellikleri benzerdi. Atorvastatin grubunda kadın hastaların oranı ve ortalama BMI rosuvastatin grubuna göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4.1).

Her iki grup bazal biyokimyasal parametreleri açısından değerlendirildiğinde: lipit parametreleri, açlık kan şekeri, lökosit sayısı ve inflamatuvar markerlarında da gruplar arası istatistiksel fark tesbit edilmedi. Bazal laboratuvar bulguları tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Bazal laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması

	Atorvastatin n=39	Rosuvastatin n=43	P değeri
Total kolesterol, mg/dL	204±28	207±43	0.649
Trigliserid, mg/dL	115±65	119±85	0.807
HDL-K, mg/dL	37±8	38±10	0.666
LDL-K, mg/dL	145±25	146±35	0.853
T.kol/HDL-K	5.7±1.4	5.7±1.4	0.997
ApoA, mg/dL	124±19	122±22	0.735
ApoB, mg/dL	98±20	104±29	0.312
Kan glukozu, mg/dL	172±66	171±85	0.967
WBC, K/uL	13400±5403	12894±4557	0.662
hs-CRP, mg/L	8.1±3.0	7.9±4.3	0.771
Okside-LDL, ng/mL	357±412	297±385	0.521
TNF res-1, ng/mL	5.38±2.71	6.13±2.54	0.210
TNF res-2, ng/mL	17.31±10.12	17.79±8.92	0.823
İnterlökin-6, pg/mL	32.07±48.15	36±45.11	0.688

4.2 Atorvastatinin lipit parametreleri ve inflamatuvar markerlar üzerine olan etkinliği

Atorvastatin 80 mg/gün doz alan hasta grubunda lipit parametreleri bazal ve 4. haftada değeriendirildi. Total-K, LDL-K ve apoB değerilerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalmalar tesbit edildi. LDL-K’de tedavi öncesi değere göre 4.haftada %49’luk azalma gözlenirken, HDL-K değeriinde değışme gözlenmedi. İnflamatuvar markerlar olan lökosit sayısı, hs-CRP, TNF-R1, TNF-R2, IL-6 ve ox-LDL’de de bazal ve 4.hafta değerieleri karşılaştırıldığında, 4.hafta değerielerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar söz konusuydu (tablo 4.3).

Tablo 4.3. Atorvastatin grubunda bazal değerielerin tedavi sonrası değerielerle karşılaştırılması

	Bazal	4.hafta	P değeri
Kan glukozu, mg/dL	171±66	114±43	0.000
Total-kolesterol, mg/dL	204±28	135±30	0.000
Trigliserid, mg/dL	115±65	125±51	0.279
HDL-K, mg/dL	37±8	37±7	0.724
LDL-K, mg/dL	145±25	73±25	0.000
T.Kol/HDL-K	5.7±1.4	3.8/1.0	0.000
Apo-A, mg/dL	124±19	124±22	0.839
Apo-B, mg/dL	98±20	72±19	0.000
WBC, K/uL	13437±5546	8416±2214	0.000
hs-CRP, mg/L	8.1±3.0	3.4±2.9	0.000
Okside-LDL, ng/mL	357±412	201±205	0.001
TNF res-1, ng/mL	5.38±2.71	3.50±1.98	0.000
TNF res-2, ng/mL	17.31±10.12	10.79±6.95	0.000
İnterlökin-6, pg/mL	32.07±48.15	12.23±40.69	0.000

4.3 Rosuvastatinin lipit parametreleri ve inflamatuvar markerlar üzerine olan etkinliği

Atorvastatin 80 mg/gün dozunda olduğu gibi rosuvastatin 20 mg/gün dozunda da 4. hafta sonunda lipit parametreleri ve inflamatuvar markerların değişimi değerlendirildi. Benzer şekilde total-K, LDL-K ve apoB’de 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar gözlemlendi. LDL-K’de %47’lik bir azalma sözkonusuydu. Atorvastatin grubundan farklı olarak rosuvastatin grubunda istatistiksel olarak anlamlılık kazanmasa da HDL-K’de %9.1’lik bir artma gözlemlendi. İnflamatuvar markerlarda da 4. hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı azalmalar görüldü (tablo 4.4).

Tablo 4.4 Rosuvastatin grubunda bazal değerlerin tedavi sonrası değerlerle karşılaştırılması

	Bazal	4.hafta	P değer
Kan glukoza, mg/dL	174±86	109±30	0.000
Total kolesterol, mg/dL	208±43	143±34	0.000
Trigliserid, mg/dL	120±61	122±61	0.910
HDL-K, mg/dL	38±10	41±12	0.089
LDL-K, mg/dL	147±35	77±30	0.000
T.Kol/HDL-K	5.7±1.5	3.7±1.2	0.000
Apo-A, mg/dL	122±22	129±25	0.112
Apo-B, mg/dL	104±29	76±21	0.000
WBC, K/uL	12986±4664	8017±2556	0.000
hs-CRP, mg/L	7.9±4.3	4.2±3.6	0.000
Okside-LDL, ng/mL	283±380	165±240	0.005
TNF res-1, ng/mL	6.13±2.54	3.56±1.57	0.000
TNF res-2, ng/mL	17.79±8.91	10.70±8.32	0.000
İnterlökin-6, pg/mL	36.31±45.11	4.4±11.07	0.000

4.4 Atorvastatin ve rosuvastatinin lipid parametreleri ve inflamatuvar markerlar üzerine olan etkinliklerinin karşılaştırılması

Gruplar arası yapılan değerlendirmede, her iki grupta da total-K'de %32'lik bir değişim sözkonusuydu. İstatistiksel olarak anlamlılık kazanmasada atorvastatin alan grupta LDL-K'de hem mutlak değişimin hemde yüzde değişimin daha fazla olduğu görüldü. Yine atorvastatin grubunda daha fazla hasta hedef LDL-K değerine ulaştı. Rosuvastatin grubunda ortalama HDL-K değerinde bazale göre yaklaşık 2.7 mg/dl artış mevcuttu. Atorvastatin grubunda ise 0.5 mg/dl azalma görülse de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo 4.6). Bu değişikliklere bağlı olarak her iki grupta da total-K/HDL-K oranında bazal değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görülürken gruplar arası fark yoktu. Aterojenik apolipoprotein olan apoB'de her iki grupta anlamlı azaldı ve apoB/apoA oranı her iki grupta 0.8 den 0.6'ya geriledi.

Tablo 4.5. Tedavi sonrası lipid ve inflamatuvar markerlarda gözlenen elde edilen yüzde değişimlerinin 2 tedavi grubunda karşılaştırılması

	Atorvastatin	Rosuvastatin	P değeri
Total kolesterol	-32.95±15.23	-32.74±27.05	0.456
Trigliserid	35.48±72.78	29.33±70.71	0.700
HDL-K	1.6±23.11	9.16±28.11	0.195
LDL-K	-49.08±16.11	-46.94±17.40	0.571
T.Kol/HDL-K	-32.34±14.69	-35.04±14.62	0.412
WBC	-32.05±23.79	-32.74±27.05	0.909
hs-CRP	-55.64±39.03	-45.62±43.87	0.294
Okside-LDL	-35.18±26.84	-33.22±26.55	0.748
İnterlökin-6	-79.98±29.17	-88.39±22.77	0.177
TNF res-1	-32.42±20.39	-38.50±23.09	0.223
TNF res-2	-36.11±32.53	-43.34±30.74	0.316

Atorvastatin ve rosuvastatin alan hastalarda bazal ve 4. hafta inflamatuvar markerlar değerlendirildiğinde her iki grupta da 4. hafta sonunda bazale göre istatistiksel anlamlı

azalmalar tesbit edildi. Atorvastatin alan grupta hs-CRP değerinde yüzde değişim ve mutlak değişim rosuvastatine grubuna göre daha belirgin olmasına rağmen her iki grupta bazal değere göre anlamlı azalma vardı ve gruplar arası fark yoktu. Atorvastatin ile ox-LDL seviyesinde azalma daha fazla idi, fakat iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (p=0.089). Diğer inflamatuvar markerlar olan IL-6, TNF-R1 ve TNF-R2, seviyelerindeki yüzde ve mutlak değişimler rosuvastatin grubunda daha fazla olduğu tesbit edilse de her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilidi.

Tablo 4.6. Tedavi sonrası lipid ve inflamatuvar markerlarda gözlenen elde edilen mutlak değişimlerinin 2 tedavi grubunda karşılaştırılması

	Atorvastatin	Rosuvastatin	P değeri
Total kolesterol	-68.62±34.42	-65.43±38.94	0.698
Trigliserid	10.03±56.97	1.19±67.69	0.529
HDL-K	-0.50±8.82	2.67±9.83	0.133
LDL-K	-71.69±28.32	-69.91±31.36	0.791
T.Kol/HDL-K	-1.92±1.09	-2.05±1.05	0.587
WBC	-5021±5205	-4969±4507	0.963
hs-CRP	-4.74±3.52	-3.66±4.29	0.224
Okside-LDL	-156±671	-123±240	0.089
İnterlökin-6	-19.85±20.38	-31.90±42.09	0.111
TNF res-1	-1.88±1.60	-2.57±2.20	0.119
TNF res-2	-6.52±5.89	-7.09±6.29	0.682

4.5 Atorvastatin ve rosuvastatinin güvenirliği

Statinlere bağlı yan etki değerlendirmek için hastalarda 4. hafta KC fonksiyon testleri (ALT ve AST) ve kas enzimi (CPK) değerlendirildi. Her iki grup 4.haftada ALT, AST ve CPK değerlerinde hem grup içinde hem de gruplar arasında normal sınırlar içerisinde olduğu gözlendi ve gruplar arası fark yoktu.

5.TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar içerisinde en yüksek hastane içi mortalityteye sahip olduğu bilinen STYMI tedavisinde acil reperfüzyon tedavi prosedürlerine ilave olarak uygulanacak olan ilaç tedavileri mortalitenin azalmasına katkı sağlayacaktır. Primer perkutan girişim ile infarkt sorumlu arterin açılması, damardaki trombüs yoğunluğunu azaltmak için anti-trombotik ve anti-agregan tedavilerin uygulanması günümüz için vazgeçilmez tedavilerdir. Bu tedaviler mortalite ve morbiditenin azalması yönünde olumlu etkilere sahip olsa da plak stabilizasyonun sağlanması ve aterosklerozun geriletilmesi için yeterli değildir. Statinler kolesterol düşürücü etkilerine ilave olarak anti-inflamatuar, anti-trombotik ve plak stabilizasyonu sağlayıcı etkileri (pleotropik etki) nedeniyle STYMI tedavisinde vazgeçilmez ajanlardandır. Halen, STYMI’de agresif lipid düşürücü ajan olarak atorvastatin kullanılmaktadır. Daha yeni bir molekül olan ve en potent statin olduğu bildirilen rosuvastatinin STYMI tedavisinde kullanımı sınırlıdır. Atorvastatinden daha etkin olması nedeniyle bu potent statinin STYMI’de *agresif* lipid düşürücü tedavi seçeneği olarak kullanılması gerek kolesterol seviyeleri gerek bazı inflamatuvar markerlar ve klinik advers olaylar üzerinde çok daha etkin olabileceğini teorik olarak düşündürmektedir.

Günümüzde, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzındaki olumsuz değişimler nedeniyle genel popülasyonda ortalama serum total-K ve LDL-K seviyelerindeki artış ve HDL-K seviyesindeki düşme akut koroner sendrom riskini artırmaktadır. Bundan dolayı, primer ve sekonder korumada lipid düşürücü tedavilerin önemi gün geçtikçe artmaktadır. Bununla paralel olarak, NCEP-ATP III klavuzunda, KAH’a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması için LDL-K’ün düşürülmesi ve STYMI sonrası statin tedavisinin başlanması önerilirken, LDL-K’ün 100 mg/dl’nin altına, hatta yüksek riskli hastalarda LDL-K<70 mg/dl altına çekilmesini önemle vurgulamaktadır (107).

Rosuvastatin 20 mg/gün ve Atorvastatin 80 mg/gün dozunun konvansiyonel lipid parametreleri üzerine etkinliğinin karşılaştırılması

STYMI’li hastalarda 2 farklı agresif lipid düşürücü tedavi rejiminin karşılaştırıldığı çalışmamızda, atorvastatin grubunda 1 aylık tedaviyle LDL-K 145 mg/dl’den, 73 mg/dl’ye gerileyerek ortalama 72 mg/dl’lik (%49) bir azalma, rosuvastatin grubunda ise LDL-K 146 mg/dl’den, 77 mg/dl’ye gerileyerek ortalama 69 mg/dl’lik (%46) bir azalma elde edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların ortalama LDL-K değerleri, MIRACL ve PROVE IT-TIMI 22 çalışmalarında bildirilen ortalama değerlerden daha yüksek olmasına rağmen her 2 tedavi grubunda 1 aylık tedavi sonunda hedeflenen ortalama LDL-K değerlerine ulaşılmıştır ve her 2

tedavi rejimiyle LDL-K değerlerinde elde edilen düşme istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Sekonder korunma çalışması olan Heart Protection çalışması, stabil KAH olan hastalarda 4.7 yıllık takip sonunda statin alan gruba, plasebo grubu arasında LDL-K değerleri karşılaştırıldığında, statin alan grupta LDL-K plaseboya göre 40 mg/dl daha fazla düşme sağlanmıştır. Statin alan grupta, plaseboya göre kardiyovasküler olay sıklığı %25 daha az gözlenmiştir (142). Akut koroner sendromlu hastalarda da standart dozda uygulanan statin tedavisinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiş olmakla birlikte, MIRACL ve PROVE IT-TIMI 22 çalışmaları atorvastatin ile agresif lipid düşürücü tedavinin plaseboya ve standart tedaviye göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Akut koroner sendromlarda agresif lipid düşürücü tedavinin ilk defa kullanıldığı MIRACL çalışmasında, plasebo ile agresif lipid düşürücü tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da major kardiyak olaylarda agresif tedavi lehine bir azalma elde edildi (100). Akut koroner sendromlu hastalarda agresif dozda (80 mg) atorvastatin ile standart doz (40 mg) pravastatinin karşılaştırıldığı PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında ise agresif tedavi grubunda standart tedavi grubuna göre ortalama LDL-K değerlerinde 33 mg/dl daha fazla düşme ve klinik olaylarda %20'lik ek bir azalma sağlanmıştır. Atorvastatin alan grupta, yeni başlayan unstabil angina pectoriste %29, revaskülarizasyon ihtiyacında %14'lük bir azalma görülerek agresif lipid düşürücü tedavinin kardiyak olaylar üzerinde yararlı etkileri olduğu ortaya konmuştur. Üstelik klinik olaylardaki bu azalmalar 15 gün gibi kısa bir süre içerisinde görülmeye başlanmıştır. İlk 15 günde primer sonlanım noktalarında görülen %15'lik bu azalmanın 30. günde istatistiksel anlamlılığa ulaştığı görülmüştür. Araştırmacılar, LDL-K seviyesi ile MACE arasında paralellik olduğunu ve en az klinik olayın LDL-K <40 mg/dl olan hastalarda olduğunu vurgulamışlardır (143).

Yüksek serum LDL-K dışında, HDL-K düşüklüğünün de KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve düşük HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olayları azalttığı gösterilmiştir (144). Bir metaanalizde, statin tedavisi sonrası koroner arter plak regresyonunun, LDL-K seviyesinin 87.5 mg/dl'nin altına düşürülmesine ilave olarak plazma HDL-K düzeyinde %7.5'lük bir artışın sağlandığı hastalarda meydana geldiği gösterilmiştir (145). Her ne kadar aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da çalışmamızda, rosuvastatin grubunda HDL-K seviyesinde %9'luk bir artış elde edilirken atorvastatin grubunda sadece %1'lik bir artış gözlemlendi. Günümüzde HDL-K arttırmak için pek çok ajan geliştirilmektedir. Bunlardan en önemlisi HDL-K partikülleri içeren apo A-1 milano'dur. Akut koroner sendrom vakalarında apo A-1 Milano'nun kullanıldığı bir çalışmada, tedaviden 5 hafta sonra aterom plağı değişimi IVUS değerlendirilmiş ve aterom plağındaki değişimin

plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir (146). Bütün bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, aterom plağı regresyonu için HDL-K seviyesinde artışın tek başına yeterli olmadığı sonucuna varılmaktadır. Bu nedenle, hem LDL-K düşürme, hem de HDL-K artırma özellikleri nedeniyle statin tedavisi AKS'li hastalarda vazgeçilmez bir tedavi stratejisi olarak görünmektedir.

Plazmadaki tüm aterojenik lipoproteinlerin bir göstergesi olan apo-B, VLDL, IDL ve LDL-K'nın temel apolipoproteinidir. Sekonder koruma çalışmaları olan, 18.018 hastanın katıldığı, TNT ve IDEAL çalışmalarının bir metaanalizinde, statin alan hastalarda LDL-K değeri ile non-HDL-K, apo-B ve diğer proaterojenik, antiaterojenik lipoproteinlerinin oranının (total-K/HDL-K, apo-B/apo-A) gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişiminde bireysel riski öngörmeye tek başına LDL-K seviyesi ölçümünden daha üstün olduğu gösterilmiştir (147). Aynı metaanalizde, apo-B/apo-A > 0.8, total-K/HDL-K > 4.0 olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda, hastaların apo-B/apo-A ve Total-K/HDL-K oranları tedavi öncesi dönemde metaanalizde tanımlanan yüksek riskli gruptayken 1 aylık tedaviyle her 2 grupta da anlamlı bir düşme sağlanarak eşik değerlerin altına inmiştir ve atorvastatin 80 mg ve rosuvastatin 20 mg'ın bu oranlarda sağladığı düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Rosuvastatin 20 mg/gün ve Atorvastatin 80 mg/gün dozunun hs-CRP üzerine etkinliğinin karşılaştırılması

Sekonder korunmada LDL-K düşürme dışında, hem hastane içi dönemde hem de taburculuk sonrası dönemde kötü prognoz belirleyicisi olan hs-CRP'nin düşürülmesi giderek önem kazanmaktadır. Çeşitli pleotropik etkileri olan statinler, CRP ve diğer inflamatuvar markerları, uygulanan doza bağlı olarak düşürürler (148). PROVE IT-TIMI 22 çalışmasında hs-CRP değeri 1. ay sonunda bile atorvastatin grubunda daha fazla azalma göstermiştir ($p < 0.001$). Aynı çalışmada, klinik olaylarda en belirgin azalmanın LDL-K < 70 mg/dl olmasına ilave olarak hs-CRP değeri de 2 mg/l altına gerileyen hastalarda olduğu bildirilmiştir (100 hasta başına yıllık 2.4 vaka). Hatta, hs-CRP < 1 mg/dl gerilemesi durumunda kardiyovasküler olay görülme oranı 100 vakada yıllık 1.9'a düşerek en düşük orana ulaşmaktadır. Çalışma süresince hs-CRP değerleri 2 mg/l altına düşen hasta sayısı da agresif tedavi grubunda daha fazla idi ($p < 0.001$) (143).

Nissen ve ark'ları intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile yapmış olduğu REVERSAL (149) çalışmasında agresif statin tedavisi sonrası CRP ve LDL-K seviyesi değişimlerinin plak regresyonu için bağımsız öngördürücüler olduğunu tespit etmişlerdir. Yazarlar, statinlere bağlı hs-CRP azalmasının LDL-K'den bağımsız olarak meydana gelmediğini ve her 2

parametre arasında zayıf ama önemli bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Aterosklerotik plağın progresyon hızı, hem LDL-K hem de CRP değerindeki azalmaya bağlı olarak yavaşlama göstermektedir. Akut koroner sendromlu hastalarda olay şiddeti arttıkça inflamatuvar markerlarda da daha fazla yükseklik görülmektedir. MIRACL çalışmasında, NSTYMI'li hastalarda, UAP tanısıyla yatan hastalarla kıyaslandığında inflamatuvar markerlar daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun nedeninin, NSTYMI'de nekrotik dokunun daha fazla olması olarak açıklanmıştır. Aynı çalışmada, agresif atorvastatin tedavisiyle hs-CRP değerlerinde, plaseboya göre %34'lük daha fazla bir azalma olduğu tespit edilmiştir (125).

Bizim çalışmamızda hs-CRP 30. gün sonunda atorvastatin grubunda %55'lik bir azalmayla ortalama 3.4 mg/l, rosuvastatin grubunda %45'lik bir azalmayla ortalama 4.2 mg/l'ye gerilemiştir. Atorvastatin grubunda hastaların %45'inde, rosuvastatin grubunda ise %46'sında hs-CRP 2 mg/l altındaydı. Her 2 tedavi grubunda elde edilen düşme bazale göre anlamlı olmakla birlikte gruplar arasında fark yoktu. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında bizim çalışmamızda CRP seviyesinin yüksek kalmasının nedeni, hasta grubumuzu inflamasyonun daha fazla olduğu bilinen STYMI hastalarının oluşturması ve tedavi süresinin nispeten kısa olması olabilir.

Rosuvastatin 20 mg/gün ve Atorvastatin 80 mg/gün dozunun IL-6 üzerine etkinliğinin karşılaştırılması

Bir sitokin olan IL-6, kanda CRP'den çok daha düşük konsantrasyonlarda bulunur. sağlıklı bireylerde IL-6 seviyesi KAH için kuvvetli öngördürücü bir parametre iken AKS hastalarında yüksek seviyeler mortalite ile ilişkili bulunmuştur (128-129). Çalışmamızda atorvastatin ve rosuvastatin tedavisi ile IL-6 değerlerinde görülen düşme benzerdi ve bazale göre karşılaştırıldığında sırasıyla %79 ve %88'lik bir değişim gözlemlendi. MIRACL çalışmasında IL-6'nın gruplar arası farklılığı hs-CRP gibi değildi. Tedavi sonunda IL-6 seviyesi atorvastatin grubunda plaseboya göre daha fazla gerileme göstermekle birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.3) (150). Stefanos ve ark'larının yapmış olduğu STYMI ile hastaneye kabul edilen hastalarda 10 mg/gün atorvastatin ve plasebonun karşılaştırıldığı küçük bir çalışmada, 1. hafta sonunda plasebo grubunda IL-6 seviyesinde artma gözlenirken, atorvastatin alan grupta 1. haftadan itibaren azalma görülmeye başlanmış ve 6. hafta sonunda daha belirgin hale gelmiştir (p=0.014) (151). IL-6 ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasının nedeni, IL-6'nın gün içerisindeki sirkadian değişimi ve yarı ömrünün 2-4 saat gibi kısa olmasına bağlanmıştır.

Rosuvastatin 20 mg/gün ve Atorvastatin 80 mg/gün dozunun ox-LDL üzerine etkinliğinin karşılaştırılması

LDL-K oksidasyon sonrası monosit/makrofajlar üzerindeki çeşitli reseptörlere bağlanarak aterosklerozun ilk hücreleri olan köpük hücresinin oluşumu da dâhil olmak üzere tüm evrelerde bulunur. Hassas plağın bir göstergesi olan ox-LDL'nin AKS'un diğer formlarına göre özellikle STYMİ'li hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (152). Özellikle 60 yaş ve altı kişilerde dolaşımdaki ox-LDL seviyesinin anjiyografik olarak gösterilmiş KAH ile kuvvetli bir birlikteliği olduğu tespit edilmiştir (153). Statinler ox-LDL'nin reseptör aracılı alımını inhibe eder ve makrofajların oksidatif özelliklerini azaltır. Crisby ve ark'larının karotis arter stenozu olan hastalarda aterosklerotik plağı değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında 40 mg/gün pravastatin alan grupta 3 aylık tedavi ile aterosklerotik plağın daha az T hücresi, makrofaj, ox-LDL ve lipid içerdiği tespit edilmiştir (154). Yine hiperkolestorelemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada ox-LDL'nin monosit/makrofaj aracılı alımının 20 mg atorvastatinle azaldığı gösterilmiştir (155). Literatürde STYMİ'de 2 statinin ox-LDL üzerine olan etkinliğini karşılaştıran bir çalışma yoktur. STYMİ hastalarında atorvastatin 80 mg ile rosuvastatin 20 mg ilk defa karşılaştırıldığı bu çalışmada, ox-LDL değerleri atorvastatin grubunda %35, rosuvastatin grubunda ise %33'lük bir azalma gösterdi. Her 2 tedavi rejimi ile elde edilen düşme bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olmakla birlikte gruplar arasında farklılık yoktu.

Rosuvastatin 20 mg/gün ve Atorvastatin 80 mg/gün dozunun TNF Reseptörleri üzerine etkinliğinin karşılaştırılması

Statinler HMG-CoA redüktazı inhibe etmeleri dışında değişik sinyal ileti yollarını etkileyerek kemik formasyonunun gelişiminin devamı, immun sistemin düzenlenmesi, inflamasyonunun baskılanması, anjiyogenezisin düzenlenmesi, proliferasyona uğramış hücrelerin inhibisyonu gibi bazı hücre fonksiyonlarını da etkileyebilir. Bu özellikleri nedeniyle birçok kronik hastalık ve kanser tedavisinde her geçen gün dikkatleri üzerine çekmektedir (156). TNF-R1 ve TNF-R2 seviyesinin statin tedavisi alan AKS hastalarında değişikliğini araştıran bir çalışma yoktur. Bununla birlikte, bu reseptörler hakkında indirekt bilgi verdiği kabul edilen ve reseptörlerin sinyal iletiminde rol oynayan NF-κB'nin değerlendirildiği non-STYMİ'li 30 hasta üzerinde yapılmış bir çalışma da, AKS hastalardaki NF-κB seviyesinin stabil KAH ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur ve atorvastatin 80 mg/gün ile yapılan 6 aylık statin tedavisi ile istatistiki olmayan bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. (157). Bu çalışma ile TNF-R ile ilgili direk bir bilgi elde etmesek de, bu reseptörlere sinyal iletiminin azalmış olduğunu düşünülebilir. Bu da TNF-α'nın miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül ters remodelling ve proinflamatuvar sitokinler üzerine olan etkinliğin azalması olarak yorumlanabilir.

Literatürde, statinlerin TNF-R'leri üzerine olan etkinliğini araştıran tek bir çalışma mevcuttur. Non-iskemik kalp yetmezlikli hastalarda 10 mg atorvastatin verilerek yapılan bu çalışmada, atorvastatinin TNF-R'leri ve çeşitli inflamatuvar markerlar üzerine olan etkiliği değerlendirilmiştir. Atorvastatin verildikten 8 hafta sonra TNF-R1 seviyesinde bazale göre 132 pg/dl azalma olduğu görülmüştür. Çalışmanın alt grup analizinde, statin tedavisinin TNF-R1 üzerine en fazla etkisinin TNF-R1 seviyesi ≥ 1055 pg/dl olan hastalarda olduğu gözlemlenmiştir. Bu grupta, TNF-R1'de elde edilen ortalama 302 pg/dl'lik bir azalmaya paralel olarak %14'lük mortalite azalması görülmüştür. Benzer etkinlik TNF-R2 için gözlenmemiştir. (158).

Bizim çalışmamız STYMI hastalarda agresif lipid düşürücü tedavinin TNF-R'leri üzerine etkinliğini değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamız sonunda TNF-R1'de atorvastatin grubunda %32, rosuvastatin grubunda %38, TNF-R2'de ise atorvastatin grubunda %36, rosuvastatin grubunda %43 azalma gözlenmiştir. Her 2 gruptaki değişim bazal değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı olmakla birlikte 2 grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Sonuç olarak; STYMI'li hastalarda atorvastatin 80 mg/gün ile rosuvastatin 20 mg/gün dozunun ilk defa karşılaştırıldığı çalışmamız, agresif lipid düşürücü tedavide rosuvastatinin atorvastatin kadar etkin ve güvenli olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Bir aylık tedavi sonunda her 2 tedavi rejimiyle LDL-K ve diğer lipid parametrelerinde benzer oranda düşme elde edilmiştir. İlave olarak, hs-CRP, IL-6, TNF-R1, TNF-R2 ve ox-LDL'yi içeren inflamatuvar markerlardaki düşmeler de her 2 tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Her ne kadar bu çalışma klinik olayları değerlendirmek amacıyla tasarlanmamışsa da her 2 grupta benzer sonuçlara ulaşılmış olması teorik olarak klinik olaylarda da benzer etkilerin görüleceğini telkin etmektedir. Bunun değerlendirilmesi için, çok-merkezli, randomize, daha büyük hasta sayısı içeren, daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

GİRİŞ: ST yükselmeli miyokard infarktüsü patogeneğinde ateroskleroz temel rolü oynamaktadır. Aterosklerozun tüm evrelerinde inflamasyon yer almaktadır ve birçok risk faktörü de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Risk faktörlerinden biri olan yüksek serum total-K ve LDL-K ile düşük HDL-K, KAH'nın en önemli bağımsız risk faktörleridir. Ateroskleroz gelişimde rol oynayan inflamatuvar markerler, tehlikeye açık plağın tedavisine veya tesbit edilmesine potansiyel olarak kılavuzluk edebilmektedirler. Okside-LDL ise dolaşımdaki monositler için kemoatraktandır, hücre çoğalmasını ve sitotoksiteyi indükler. Statinlerin inflamasyon üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir ve agresif lipid düşürücü tedavi STYMİ tedavisinde vazgeçilmezdir. Atorvastatin, kullanımı yaygın bir lipid düşürücü ajandır. Rosuvastatin kullanıma yeni girmiş oldukça etkili bir lipid düşürücü ajandır. Fakat rosuvastatin ve atorvastatini STYMİ hastalardaki etkinliklerini karşılaştıran yeterince çalışma yoktur. Biz bu çalışmamızda bu 2 statinin, lipid profili, okside-LDL ve inflamatuvar markerlar üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

METOD: Çalışmaya 82 STYMİ hasta dahil edildi. Hastalar atorvastatin 80 mg (n=39), veya rosuvastatin 20 mg (n=43) olmak üzere 2 gruba randomize edildi. Akut miyokard infarktüsü semptomlarının başlangıcından sonraki ilk 24 saat içerisinde ve tedavinin 4. haftasında 12 saatlik açlık kan örnekleri alındı ve lipid profili, apoA-B, okside-LDL, hs-CRP, TNF-R1 ve -2, IL-6 seviyeleri karşılaştırıldı.

BULGULAR: Atorvastatin ve rosuvastatine randomize edilmiş olan hastaların demografik özellikleri, klinik karakteristikleri benzerdi ve lipid profilleri, inflamatuvar markerlar, okside-LDL'nin bazal değerleri arasında istatistiki bir farklılık yoktu. Her iki statin grubunda da tedavi sonrası lipid profilleri, okside-LDL, hsCRP, IL-6, TNF-R1 ve 2 değerlerinde bazale göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Bununla birlikte her 2 grupta görülen iyileşme arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

SONUÇ: Çalışmamızın bulguları rosuvastatin 20 mg/gün dozunun okside-LDL ve inflamatuvar markerlar üzerinde en az atorvastatin 80 mg/gün dozu kadar etkin olduğunu gösterdi. Rosuvastatin 20 mg/gün STYMİ atorvastatine alternatif olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: ateroskleroz, atorvastatin, inflamatuvar markerlar, rosuvastatin, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, LDL-K

SUMMARY

BACKGROUND: Atherosclerosis has an important role on pathogenesis of the ST elevation myocardial infarction. Inflammation take a part in every stage of atherosclerosis and a lot of risk factory contribute to this process. Elevated plasma LDL-K and low HDL-K are the most important risk factors for coronary artery disease. Inflammatory markers may guide to determine or treatment of the vulnerable plaque. Oxidezed-LDL is one of the monocyte chemoacrttane, induces growing cells and cytotoocyte. Aggressive lipid lowering therapy is one of the indispensable therapies in ST elevation myocardial infarction (STEMI) and favourable effects of atorvastatin are well known. Rosuvastatin is the newest and potent lipid lowering agent. However, there were no studies that compare rosuvastatin versus atorvastatin in patients with STEMI. We aimed to compare the effects of two drugs on lipid profile, oxide-LDL, and inflammatory markers.

METHODS: 82 patients with STEMI was admitted in this study. The patients were randomized to atorvastatin 80 mg (n=39) or rosuvastatin 20 mg (n=43). Blood sample was obtained baseline and at the end of the 4th week of therapy, and hsCRP, apo-A, apo- B, oxide-LDL, TNF α -R-1 and -2, IL-6 levels were compared.

RESULTS: The patients randomized to atorvastatin or rosuvastatin were similar with respect to baseline demographic, clinical characteristics, cholesterol (total and LDL) and inflammatory markers levels. In comparison to baseline values in both therapy groups, a statistically significant decrease was found in total-cho, LDL-C, oxide-LDL, and inflammatory markers including hsCRP, IL-6, TNF- α -R-1, and -2. Any adverse event was not observed in both groups. In our study, atorvastatin and rosuvastatin were found to have similar effects on all of those parameters .

CONCLUSIONS: The findings of this study suggest that rosuvastatin 20 mg/day is reliable and effective as well as atorvastatin 80 mg/day on lipid parameters and systemic inflammatory markers. Rosuvastatin may be alternate to atorvastatin in aggressive lipid lowering therapy in STEMI.

Key Words: atherosclerosis, atorvastatin, inflammatory markers, rosuvastatin, ST elevetion myocardial infarction, LDL-K

Kaynaklar

1. Stary Hc, Blankenhorn DH, Chandler AB, A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone region. *Circulation* 1992; 85:391-405
2. Stary Hc, Atlas of atherosclerosis progression and regression, 2nd ed. The Partheonon Publishing Group, New York, USA, 2003; 13-15
3. Vallance P. Vascular endothelium its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ et al. *Oxford Text Book of Medicine*, 3rd ed. Oxford Medical, Publications, Oxford, UK, 1996; 2:2295–300.
4. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847-53
5. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions atherosclerosis. *Science* 1973; 180:1332-9.
6. Ross R. Atherosclerosis — a problem of the biology of arterial wall cells and their interactions with blood components. *Arteriosclerosis* 1981; 1:293-311.
7. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol 1. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996:387
8. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9:471-4
9. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Association of Apo-B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis*. 1998; 139:205-22
10. Gotlieb AI, Langille BL. The role of rheology in atherosclerotic coronary artery disease. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and coronary artery disease*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Raven, 1996:595-606
11. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanism by which endothelial cell transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:677-85
12. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilator and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83:1774-7.
13. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the apo-E deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:842-9
14. Liyama K, Hajra L, Liyama M. et al. Patterns of the vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circ Res* 1999; 80:810-8
15. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules- part 1. *N Engl J Med* 1996; 334:1526-9
16. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules- part 2. *N Engl J Med* 1996; 335:43-5.
17. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998; 79: 429-31
18. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001; 107:1209-15
19. Cybulsky MI, Liyama K, Li H. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001; 107:1255-1260
20. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA. The combined role of P and E selectins in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1998; 102:145-52.
21. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338:436-42.

22. Gu L, Okada Y, Clinton S, et al. Absence of reduces atherosclerosis in low density lipoprotein deficient mice. *Mol Cell* 1998; 2:375-81.
23. Nelken N, Coughlin S, Gordon D et al. Monocyte chemoattractant protein- 1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest* 1991; 88:1121-7.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *NEJM* 1986; 314:488- 95.
25. Shanani CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:333-8.
26. Salonen JT, Yla-Herkuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339:883-7.
27. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149:251-66.
28. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141–65.
29. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2492-2478.
30. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discover*. 2003;2:15-28.
31. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons-Sel ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndrome. *N Engl J Med*;2003;348:1104-1111
32. Cipolletti F, Mezzetti A, Porreca E, Di Febbo C, Nutini M, Fazia M, Falco A, Cuccurullo F, Davi G. Association between enhanced soluble CD40L and prothrombotic state in hypercholesterolemia: effects of statin therapy. *Circulation*; 2002;106:399-402.
33. Napoli C, Witztum JL, De Nigris F, et al. Intracranial arteries of human fetuses are more resistant to hypercholesterolemia-induced fatty streak formation than extracranial arteries. *Circulation* 1999; 99:2003–10.
34. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, et al. Ultrastructure of early lipid accumulation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:847–53.
35. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272:963–6.
36. Pole DJ. Myocardial infarction incidence: methods, validity and preliminary experience of a coronary register. *Med J Aust* 1972; 2:1481–4.
37. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92:1355-74
38. Göran K Hansson, Jan Nilsson. Pathogenesis of the atherosclerosis. Crawford Cardiology. A Textbook of Cardiovascular Medicine. First Edition.2003; 1-12.
39. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:E1-E211

40. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990; 11:462–71.
41. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984;251:365–74.
42. Wood D, Backer GD, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of The Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19:1434–503.
43. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336:1276–82.
44. Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97:2110–6.
45. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on risk reduction. *Circulation* 1997; 96:3243–7.
46. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999; 282:2149–55.
47. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130:580–600.
48. Kannel WB, Higgins M. Smoking and hypertension as predictors of cardiovascular risk in population studies. *J Hypertens Suppl* 1990; 8:S3–8.
49. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998; 115:242–9.
50. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: a review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187–98.
51. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smokers and nonsmokers. *J Cardiovasc Risk* 1999; 144:403–8.
52. Seltzer CC. The negative association in women between cigarette smoking and uncomplicated angina pectoris in the Framingham Heart Study data. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:871–6.
53. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 939–58.
54. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res* 1999; 93:271–8.
55. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2167–76.
56. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women. AHA/ACC Scientific Statement: Consensus Panel Statement. *Circulation* 1999; 99:2480–4.
57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–52.
58. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease: overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56–64.

59. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95:1132-7.
60. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7.
61. Mehler PS, Coll JR, Estacio R, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:753-6.
62. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105:e138-43.
63. Robertson WB, Strong JP. Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab Invest* 1968; 18:538-51.
64. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart disease in people with diabetes: 10-11 February 1998, Miami, Florida. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998; 21:1551-9.
65. Marso SP, Mak K-H, Topol EJ. Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. *Semin Intervent Cardiol* 1999; 4:129-43.
66. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BE. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160:1093-100.
67. Onat A, Yıldırım B, Çetinkaya A ve ark. Erişkinlerimizde obezite ve santral obezite göstergeleri ve ilişkileri: 1990-98'de düşündürücü obezite artışı erkeklerde daha belirgin. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27:4-10.
68. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:1129-34.
69. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, Siscovick DS. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2008;168:969-78.
70. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham-a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on risk reduction. American Heart Association. *Circulation* 1998; 97:1876-87.
71. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-204.
72. Bush DE, Jones CE, Bass KM, et al. Estrogen replacement reverses endothelial dysfunction in postmenopausal women. *Am J Med* 1998; 104:552-8.
73. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-6.
74. Schwartz JB, Zipes DP. Cardiovascular Disease in the Elderly. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1925-49.
75. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44:E1-211.

76. Onat A, Yazıcı M, Sarı İ ve ark. TEKHARF 2003 yılı tarama takibi: Ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçlar şehirlerde mortalitenin azaldığına işaret. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31:762–69.
77. Davis MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310:1137–40.
78. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36–44.
79. Peter Libby. The Vascular Biology of Atherosclerosis. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 921–38.
80. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141–65.
81. Rude RE, Poole WK, Muller JE, et al. Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3697 patients. *Am J Cardiol* 1983; 52:936–42.
82. Perryman MB, Kerner SA, Bohlmeier TJ, et al. Isolation and sequence analysis of a full-length cDNA for human M creatinine kinase. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 140:981–9.
83. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of rapid assay of subforms of creatinine kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331:561–6.
84. Antman ME, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial Infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. In Braunwald, Zipes, Libby. 8th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1207–32.
85. Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry, second edition, by Pamela C. Champe and Richard A. Harvey J.B. Lippincott Company. 1994, pp. 205–225
86. İnan Soydan. Türk Kardiyoloji Seminerleri. Lipoprotein Metabolizması. 2003; 3:512–539
87. Mahley RW, Weisgraber KH, Farese R. Disorders of lipid metabolism: plasma lipoproteins: apolipoproteins, receptor and enzymes. In: Larsen P, editor. *Williams Textbook of Endocrinology*, 10th edition. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 1668–77.
88. Vaughn CJ, Gotto AM. Update on statins 2003. *Circulation* 2004; 110:886–92.
89. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme reductase inhibitors (statins), including rosuvastatin and pitavastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:835–45.
90. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423
91. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383–1389.
92. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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 Oct 3; 335(14):1001–9.

93. PROSPER Study Group: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-30.
94. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *Circulation* 1998;97:1440-45.
95. Downs JR, Clearfield M, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279: 1615–1622.
96. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430–436.
97. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001; 61 (12): 1835-81
98. Black AE, Hayes RN, Roth BD, et al. Metabolism and excretion of atorvastatin in rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 916-23.
99. Andrea Poli. Atorvastatin: Pharmacology and Lipid-Lowering Effects. *Drugs* 2007; 67 Suppl. 1: 3-15.
100. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711-8.
101. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495-504.
102. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92:152-60
103. Asztalos BF, Horvath KV, McNamara JR, et al. Comparing the effects of five different statins on the HDL subpopulation profiles of coronary heart disease patients. *Atherosclerosis* 2002; 164: 361-9
104. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–80.
105. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:29-38.
106. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004;292:1307-16.
107. Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 2001;85:2486-97.
108. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, Lenz E. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther*. 2003;25:2822-35.
109. Olsson AG, Pears J, McKellar J, Mizan J, Raza A. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2001; 88:504-8.
110. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of

- rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003; 92:152-60.
111. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, Watkins C, Kallend D, Raza A. Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy I study group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J*. 2004; 147:705-13.
 112. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006; 295:1556-65.
 113. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA*. 1998;279:1643-50.
 114. Calabro P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cell. *Circulation* 2003;108:1930-932.
 115. Ridker PM, Cusman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1997;336:973-79.
 116. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, Rodriguez BL, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002;55: 445-51.
 117. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-33.
 118. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham coronary heart disease risk score. *Circulation*. 2003;108:161-5.
 119. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417-24.
 120. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460-5.
 121. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, Smith SC Jr, for the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: overview. *Circulation*. 2004; 110:e543-44.
 122. Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 2001;103:1933-1935.
 123. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-44.
 124. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. 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:

125. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, Rifai N, Leslie SJ, Sasiela WJ, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Study Investigators. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation*. 2003;108:1560–66.
126. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy–Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.
127. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115:3-12.
128. Influence of Pravastatin and Plasma Lipids on Clinical Events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) *Circulation* 1998;97:1440-45.
129. Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, Ford I, O'Reilly DS, Packard CJ; West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 ;24:1529-34.
130. 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 Nov 7;286:2107-13.
131. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, Rubin SM, Ding J, Simonsick EM, Harris TB, Pahor M. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003 ;108:2317-22.
132. Collier BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:658–70.
133. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761–68.
134. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al., Women's Health Initiative Research Group. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005; 165:500–508.
135. Wheeler JG, Mussolino ME, Gillum RF, Danesh J. Associations between differential leukocyte count and incident coronary heart disease: 1764 incident cases from seven prospective studies of 30 374 individuals. *Eur Heart J* 2004; 25:1287–92.
136. Barath, P., Fishbein, M. C., Cao, J., Berenson, J., Helfant, R. H., & Forrester, J. S. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol*, 1990; 65: 297–302.
137. Jovinge S, Nilsson A, Rengstrom J. TNF- α activated smooth muscle cell migration in cultured and expressed in the balloon injured rat aorta. *Arterioscler- Thromb* 1997; 17:490- 497.
138. Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M., Sacks, F., Lepage, S., & Braunwald, E.. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101:2149– 2153.
139. Ferro D, Parotto S, Basilli S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibit the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:427-431

140. Hefti, M. A., Harder, B. A., Eppenberger, H. M., & Schaub, M. C. Signaling pathways in cardiac myocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29, 2873– 2892.
141. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1859-1867
142. Heart Protection Colaborative Group: Herat Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360: 7-22
143. Kausik K. Ray, Christopher P. Cannon, Carolyn H. McCabe, Richard Cairns, Andrew M. Tonkin, Frank M. Sacks, Graham Jackson, Eugene Braunwald, for the PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and Late Benefits of High dose Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome. 2005; 46:1405-10
144. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ; VA-HIT Study Group. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285:1585-91
145. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA.* 2007;297:499-508
146. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:786-98.
147. Kastelein JJ, van der Steeg WA, Holme I, Gaffney M, Cater NB, Barter P et al. TNT Study Group; IDEAL Study Group. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment. *Circulation.* 2008;117:3002-9.
148. Liao JK. Isoprenoids as mediators of the biological effects of statins. *J Clin Invest* 2002;110:285-8
149. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005; 352:29-38.
150. Scott Kinlay, Gregory G Schwartz, Anders G. Olsson, Nader Rifai, Sally J. Leslie, William J Sasiela, Michael Szarek, Peter Libby High-Dose Atorvastatin Enhances the Decline in Inflammatory Markers in Patients With Acute Coronary Syndromes in the MIRACL Study. MIRACL Study Investigators *Circulation* 2003;108:1560-1566
151. Elli Stefanadi, Dimitris Tousoulis, Charalambos Antoniades, Vasiliki Katsi, Erini Bosinakou, Emmanuel Vavuranakis, et al. Early initiation of low-dose atorvastatin treatment after an acute ST-elevated myocardial infarction, decreases inflammatory process and prevents endothelial injury and activation. *Int J Cardiol.* 2008 Jan 8
152. Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998; 98:1487–94
153. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. Sotirios Tsimikas, M.D., Emmanouil S. Brilakis, M.D., Elizabeth R. Miller, B.S., Joseph P. McConnell, Ph.D., Ryan J. Lennon, M.S., Kenneth S. Kornman, Ph.D., *N Engl J Med* 2005;353:46-57
154. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation.* 2001;103:926–33
155. Fuhrman B, Koren L, Volkova N, Keidar S, Hayek T, Aviram M. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes. *Atherosclerosis* 2002; 164:179–85

156. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Gómez-Hernández A, Arribas A, Ortega L, Tuñón J, Egido J. NF-kappaB activation and Fas ligand overexpression in blood and plaques of patients with carotid atherosclerosis: potential implication in plaque instability. *Imme* 2004;35:458–63
157. Almudena Gómez-Hernández, Eva Sánchez-Galán, Mónica Ortego, José Luis Martín-Ventura, Luis Miguel Blanco-Colio, Nieves Tarín-Vicente, et al. Effect of Intensive Atorvastatin Therapy on Prostaglandin E2 Levels and Metalloproteinase-9 Activity in the Plasma of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:12–18
158. Mozaffarian D, Minami E, Letterer RA, Lawler RL, McDonald GB, Levy WC. The effects of atorvastatin (10 mg) on systemic inflammation in heart failure. *Am J Cardiol*.2005;15:1699-704

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, yakın ilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; **Prof.Dr. Hasan Gök, Prof.Dr. Kurtuluş Özdemir, Prof.Dr. Sıddık Ülgen Doç.Dr. Bülent B. Altunkeser, Doç.Dr. Mehmet Tokaç, Yrd.Doç.Dr. M.Akif Düzenli, Yrd.Doç.Ahmet Soylu, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Yazıcı, Yrd.Doç.Dr. Umuttan Doğan'a** ve rotasyona gittiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen tez hocam **Doç.Dr. Bülent B Altunkeser'e**, çalışma arkadaşım ve eşim Uzm. Dr. Nazif Aygöl'e teşekkür ederim.