



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



# **KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN OKSİDATİF BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Dr. CANSU EBREN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. MEHMET HAKAN KARPUZ**

**İSTANBUL – 2020**



**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA**  
**STATİN TEDAVİSİNİN**  
**OKSİDATİF BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ**

**KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. CANSU EBREN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. MEHMET HAKAN KARPUZ**  
**İSTANBUL – 2020**

## ÖNSÖZ

İlk kez fakültenin beşinci yılında stajyer öğrencisi olarak kapısından içeriye korkarak girdiğim, tanıdıkça çok sevdiğim, gayretle çalıştığım asistanlığımın yakın şahidi ve en nihayetinde uzmanlık diplomamı elinden almaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili tez hocam Prof. Dr. Mehmet Hakan Karpuz'a,

Üzerimde çok emeği olan anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Zeki Öngen, Prof. Dr. Lale Koldaş, Prof. Dr. İbrahim Keleş, Prof. Dr. Bilgehan Karadağ, Doç. Dr. Barış İkitimur, Doç. Dr. Burçak Kılıçkırın Avcı, Doç. Dr. Kıvanç Yalın ve Uzm. Dr. Eser Durmaz'a; emekliliğe ayrılışları da elleri hep üzerimizde olan Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel, Prof. Dr. Rasim Enar ve Yrd. Doç. Dr. Faruk Ayan'a,

Beş yıl boyunca gece gündüz, omuz omuza çalıştığım değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım Cerrahpaşa Kardiyoloji ailesinin bütün hemşire ve personellerine,

Yaşadığımız bütün zorluklara rağmen sabırla ve güler yüzüyle hep yanımda olup biyokimyasal analizlerimde desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Pınar Atukeren ve değerli Dr. Karolin Yanar'a,

Biyoistatistik analizlerimde yardımcı olan kıymetli Öğr. Gör. Dr. Özden Öz Calay'a,

Ama en çok da varlık sebebim canımın içi aileme, kardeşten öte bildiğim dostlarıma,

Güneşimde, ayazımda her zaman yanımda olup ömrüme ömür katanlara,

Teşekkür ederim.

Dr. Cansu EBREN

## İÇİNDEKİLER

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| KISALTMALAR .....               | i   |
| TABLolar DİZİNİ .....           | iii |
| ÖZET.....                       | v   |
| SUMMARY .....                   | vii |
| 1. GİRİŞ .....                  | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....         | 3   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....         | 11  |
| 3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ .....  | 13  |
| 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ ..... | 13  |
| 4. BULGULAR.....                | 14  |
| 5. TARTIŞMA .....               | 22  |
| 6. SONUÇ.....                   | 26  |
| 7. KAYNAKLAR .....              | 27  |
| 8. ÖZGEÇMİŞ .....               | 33  |
| 9. İNTİHAL TARAMA RAPORU.....   | 34  |

## KISALTMALAR

- ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
- DM: Diabetes mellitus
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Hidrojen peroksit
- HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
- HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
- HL: Hiperlipidemi
- HOCl: Hipokloröz asit
- HOSCN: Hipotiyosiyanoz asit
- hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein
- HT: Hipertansiyon
- ICAM-I: Hücre içi adhezyon molekülü-1
- KAG: Koroner anjiyografi
- KAH: Koroner arter hastalığı
- KDUKAH: Kritik düzeye ulaşmayan koroner arter hastalığı
- KKAH: Kararlı koroner arter hastaları
- KKS: Kronik koroner sendrom
- KVH: Kardiyovasküler hastalık
- LCAT: Lesitin kolesterol açıl transferaz
- LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein
- LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
- ME: Miyokard enfarktüsü
- MMP: Matriks metalloproteinaz

MPO: Myeloperoksidaz

NSTEMİ: ST-segment yükselmesiz akut miyokard enfarküsü

Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein

PCSK9: Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9

PKG: Perkütan koroner girişim

STEMİ: ST-segment yükselmeli akut miyokard enfarküsü

SVO: Serebrovasküler olay

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

VCAM-I: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLO 1. Kontrol ve ilaç gruplarının demografik özellikleri .....                                                                                  | 15 |
| TABLO 2. Kontrol ve ilaç gruplarının başlangıç biyokimya sonuçları.....                                                                            | 16 |
| TABLO 3. İlaç grubunda 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi.                                                                   | 17 |
| TABLO 4. İlacını düzensiz kullanan gruptaki 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi .....                                         | 18 |
| TABLO 5. İlacını düzenli kullanan gruptaki 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi .....                                          | 19 |
| TABLO 6. İlaç grubunun 6 aylık tedavi sonucundaki biyokimya parametreleri ile kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması.....                 | 20 |
| TABLO 7. Düzenli ilaç kullanan grubun 6 aylık tedavi sonucundaki biyokimya parametreleri ile kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması ..... | 21 |



T.C.  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-  
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Cansu EBREN'in  
etik kurul kararı H-03

**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA**

İlgi : 18.01.2019 tarihli,10718 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet Hakan KARPUZ'un danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Cansu EBREN'in yürütücülüğünde "Kararlı Koroner Arter Hastalarında Statin Tedavisinin Oksidatif Belirteçler Üzerine Etkisi" başlıklı Uzmanlık Tezi (ARAŞTIRMA FONU) 'ne yardımcı araştırmacı olarak Uzm.Dr. Eser DURMAZ'ın yardımcı araştırmacı olarak katılması hakkında ilgi yazınız ve ekleri 05 Şubat 2019 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup,etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı  
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Başkan

e-İmzalı  
Prof. Dr. Ömer Fehmi TABAK  
Bölüm Başkanı

Doğrulamak için:[http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE840\\$686](http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/en/Vision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE840$686)

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER. Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

## KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN OKSİDATİF BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

### ÖZET

**Amaçlar:** Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde ve sonlanım noktaları üzerinde lipid parametrelerinin yanı sıra inflamasyon ve oksidatif stres önemli rol oynamaktadır; çalışmamızda kararlı koroner arter hastalarında (KKAH) pitavastatinin oksidatif stres üzerine etkisini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kateter Laboratuvarı'nda koroner anjiyografisi (KAG) yapılan, daha önce statin tedavisi almamış, 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda belirtilen risk skorlamasına göre hiperlipidemi kriterlerini karşılayan ardışık 100 KKAH dahil edildi; ayrıca KAG'de normal koroner arterler saptanan 50 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Çalışma kriterlerini karşılayan hiperlipidemik KKAH'larına günde bir kez pitavastatin 4 mg başlandı ve 6 ay sonra kontrole çağırıldı. ELIZA yöntemiyle yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP), okside düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) ve myeloperoksidaz (MPO) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** İlaç grubuna uygulanan 6 aylık tedavi sonucunda total kolesterolde (TK) %21,2 (p=0,0001), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) %32,3 (p=0,0001), trigliseridde (TG) %18,4 (p=0,0001), hs-CRP'de %19,7 (p=0,0001), ox-LDL'de %23,9 (p=0,0001), MPO'da %28,2 (p=0,0001), ox-LDL/yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranında %26,8 (p=0,0001) anlamlı düşüş ve ox-LDL/LDL oranında ise -istatistiksel olarak sınırda anlamlı olmakla beraber- %17,5 (p=0,044) artış izlendi. HDL, açlık kan glukozu, HbA1c ve ox-LDL/TK oranında anlamlı fark gözlenmedi. İlacını düzenli kullanan ve kullanmayan kişilerde yapılan alt grup analizinde düzensiz kullanan grupta TK, LDL, TG ve hs-CRP değerlerinde anlamlı değişim izlenmemekle birlikte ox-LDL'de %24,4 (p=0,001) ve MPO'da %36,1 (p=0,014) düşüş saptandı. Düzenli ilaç kullanan grupta ise hem TK, LDL ve TG

seviyelerinde hem de hs-CRP'de %23 ( $p=0,0001$ ), ox-LDL'de %23,8 ( $p=0,0001$ ), MPO'da %42,5 ( $p=0,0001$ ) anlamlı düşüş izlendi.

**Sonuç:** Kararlı koroner arter hastalarında günde bir kez pitavastatin 4 mg kullanımı hs-CRP, ox-LDL ve MPO düzeylerinde anlamlı düşüşe yol açmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** hs-CRP, kararlı koroner arter hastalığı, myeloperoksidaz, oksidatif stres, ox-LDL



## EFFECT OF STATIN THERAPY ON OXIDATIVE MARKERS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE

### SUMMARY

**Aim:** In addition to lipid parameters, inflammation and oxidative stress play an important role in the development of atherosclerotic cardiovascular disease and its endpoints. In our study, we aimed to show the effect of pitavastatin on oxidative stress in patients with stable coronary artery disease (SCAD).

**Materials and Methods:** The study included 100 consecutive SCAD patients, who had coronary angiography (CAG) at the Cerrahpaşa Medical Faculty Catheter Laboratory, who had not received statin therapy before, and met the criteria for hyperlipidemia according to the risk scoring specified in the 2016 ESC Dyslipidemia Guideline. Additionally, a control group of 50 people with normal coronary arteries in CAG was formed. Once a day pitavastatin 4 mg was started for hyperlipidemic SCAD patients that met the study criteria and were called for control six months later. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) and myeloperoxidase (MPO) levels were measured with the ELIZA method.

**Results:** After 6 months of treatment applied to the drug group, 21.2% ( $p = 0.0001$ ) in total cholesterol (TC) ( $p=0.0001$ ), 32.3% ( $p=0.0001$ ) in low density lipoprotein (LDL), 18.4% ( $p=0.0001$ ) in triglyceride (TG), 19.7% ( $p=0.0001$ ) in hs-CRP, 23.9% ( $p=0.0001$ ) in ox-LDL, 28.2% ( $p=0.0001$ ) in MPO, 26.8% ( $p=0.0001$ ) in the ratio of ox-LDL/high density lipoprotein (HDL) significant decrease and 17.5% ( $p=0.044$ ) in the ratio of ox-LDL/LDL increase which statistically close to significance limit were observed. There was no significant difference in HDL, fasting blood glucose, HbA1c and ox-LDL/TC ratio. Furthermore, subgroup analysis was performed in individuals who use the drug regularly and irregularly. No significant change was observed in the TC, LDL, TG and hs-CRP values in the group using the drug irregularly. Along with, 24.4% ( $p=0.001$ ) in ox-LDL and 36.1% ( $p=0.014$ ) in MPO, a decrease was found. On the other hand, in the group using the drug regularly, in both TC, LDL and TG levels and 23% ( $p=0.0001$ ) in hs-CRP, 23.8% ( $p=0.0001$ ) in ox-LDL, 42.5% ( $p=0.0001$ ) in MPO significant decrease was observed.

**Conclusion:** The use of 4 mg pitavastatin once a day in patients with stable coronary artery disease causes a significant decrease in hs-CRP, ox-LDL and MPO levels.

**Keywords:** hs-CRP, myeloperoxidase, oxidative stress, ox-LDL, stable coronary artery disease



## 1. GİRİŞ

Koroner arterlerde ateroskleroz gelişiminde inflamasyon ve oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır; yapılan birçok çalışmada statinlerin okside düşük yoğunluklu lipoprotein (ox-LDL) ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeylerini düşürerek antiinflamatuvar ve antioksidan etkilere sahip oldukları gösterilmiştir. [1, 2]

Oksidatif stres aracılığıyla aterojenitesi ve proinflamatuvar özellikleri artan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikülleri inflamasyon, endotel hücre hasarı ve ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. [3–5] Ayrıca oksidatif stres yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) antioksidan, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliklerini azaltmaktadır. [6, 7] Plazma ox-LDL düzeyleri, başta LDL olmak üzere geleneksel lipid parametrelerine kıyasla koroner arter hastalığı (KAH) için daha sensitif bir prediktördür ve ox-LDL düzeyi daha yüksek olan kişilerde kardiyak ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü (ME) ve revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan anginadan oluşan kardiyak olay görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. [8, 9] Benzer şekilde hs-CRP düzeyinin de kardiyovasküler olay gelişim riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. [10]

Aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan salgılanan, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit katabolizasyonunda önemli rol oynayan myeloperoksidaz (MPO), endotel disfonksiyonuna ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) yapısında değişikliğe yol açarak aterosklerozun ilerlemesine neden olmaktadır. [11, 12] Bu etkilerinden dolayı MPO'nun kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca yüksek MPO seviyelerinin, total ve kardiyovasküler mortaliteyi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak öngördüğü kanıtlanmıştır. [11, 13–15]

HMG-CoA redüktaz inhibisyonu üzerinden etki gösteren statinler, LDL'yi düşürerek aterosklerotik plak gelişimini yavaşlatırlar ve nitrik oksit sentaz aktivitesini baskılayan ox-LDL'yi azaltarak endotelial fonksiyonları iyileştirirler. [3, 6, 16, 17] Kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaları sayesinde KAH'ın primer ve sekonder korunmasında kilit rol oynamaktadırlar. Günlük pratikte uygulanan risk skorlamalarına ilave olarak oksidatif stres biyobelirteç düzeylerinin göz önünde bulundurulması daha yüksek riskli kararlı koroner arter hastalarının saptanmasında faydalı olabilir. Böylece bu kişilere uygulanacak daha agresif tedavi yaklaşımı ve yakın takip klinik sonuçları üzerinde iyileşme sağlayabilir.

Statinlerin ox-LDL düzeylerinde düşüş sağladığı bilinse de, pitavastatinin ox-LDL üzerine etkisi bilinmemektedir; ayrıca mevcut literatür bilgilerimize göre statinle, sistolik kalp yetersizliği [18] ve akut koroner sendrom hastalarında [19] MPO düzeylerinin azaldığı gösterilmişse de kararlı koroner arter hastalarında statin tedavisiyle MPO'daki değişim daha önce araştırılmamıştır. Biz bu çalışmamızda kararlı koroner arter hastalarında pitavastatinin oksidatif stres üzerine etkisini göstermeyi amaçlıyoruz.

## 2. GENEL BİLGİLER

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) gelişiminde ve sonlanım noktaları üzerinde geleneksel lipid parametrelerinin yanı sıra ox-LDL düzeyi ve oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. [1, 2] Oksidatif stres LDL'nin proinflamatuvar ve aterojenik özelliklerini artırır, HDL'nin ise antioksidan, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özelliklerini azaltır. [6, 7] Birçok çalışmada statinlerin ox-LDL ve hs-CRP başta olmak üzere oksidatif ve inflamatuvar süreç üzerine etkileri gösterilmiştir. [1] Atorvastatin ve gemfibrozil metabolitlerinin lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve HDL'yi oksidasyondan koruyucu etkileri gösterilmiş olup lipoproteinlerin aterojenik potansiyellerini azaltırlar. [20] Statinlerin antioksidan aktivitesini açıklayan olası mekanizmalar; kolesterolü düşürmesi, hücre içi oksijen radikal üretimini azaltması, lipoproteinlerin yüzey fosfolipidlerine bağlanması, spesifik antioksidan metabolitlere sahip olmaları, pro-oksidan veya antioksidan özelliklere sahip birçok genin mRNA ekspresyonunu etkilemeleri, LDL partiküllerinin redoks durumunu modifiye etmeleridir. [21]

CRP, aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır ve proinflamatuvar sitokinlerin adezyon molekülü ekspresyonunu indükler. [6, 22] Ayrıca CRP, LDL partiküllerine bağlanarak LDL'nin makrofajlar tarafından modifikasyona gerek kalmadan hücre içine alınmasına izin verir. [6, 23]

Ox-LDL oluşumu lipid peroksidasyonu aracılığıyla primer olarak damar duvarında meydana gelir. [24] Ateroskleroz gelişiminde LDL oksidasyonu önemli rol oynamaktadır. Makrofajlar, scavenger reseptörleri aracılığıyla okside olmuş LDL partiküllerini hücre içine alarak köpük hücrelerine dönüşmektedirler. [8, 25] Damar duvarındaki çoğu ox-LDL partikülü yapısı bozulmadan tekrar dolaşıma girebildiği için plazmada düzeyi saptanabilir. [8, 26] Plazma ox-LDL seviyesi aterosklerotik plak içerisindeki makrofaj ve ox-LDL miktarı ile ilişkilidir. [9]

Endotelyal hasar aterosklerotik plak gelişiminde ilk basamaktır ve hasarlanmış damarın tamirinde kök hücreler görev almaktadır. Ancak ox-LDL'nin kök hücreler üzerine toksik etkisi bulunmaktadır ve bu etkileşim ateroskleroza arttırmaktadır. Ox-LDL telomeraz aktivitesini %50'ye yakın azaltarak endotelyal progenitör hücre yaşlanmasını uyarmaktadır ve aynı zamanda vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) inhibe ederek kök hücrenin diferansiyasyonunu engellemektedir. [27] Ox-LDL endotel hücre apoptozisini uyarmanın [27, 28] yanı sıra matriks metalloproteinaz (MMP) enzim sekresyonunu artırarak fibröz cap rüptürüne neden olabilmektedir. [27, 29] Yapılan çalışmalarda statin tedavisinin endotelyal progenitör hücrenin ox-LDL tarafından uyarılan yaşlanmasını engellediği, mobilizasyonunu arttırdığı ve bozulan fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir. [27, 30–32]

Vasankari ve arkadaşlarının [8] ateroskleroz gelişiminde lipid oksidasyonunun rolünü araştırdıkları bir çalışmada diyagnostik koroner anjiyografi ve karotis intima-media kalınlığı ölçümü için ultrasonografi yapılan orta yaş grubundaki 62 erkekte, lipid düşürücü tedavi almayan çoklu damar hastalarında normal koroner arterlere sahip hastalara kıyasla ox-LDL:LDL oranı %41 daha yüksek saptanmıştır. Statin kullanan ve kullanmayan çoklu damar hastaları kıyaslandığında ise LDL kolesterol düzeyleri benzer olsa da statin kullananlarda ox-LDL:LDL oranı %24 daha düşük bulunmuştur. Lipid düşürücü tedavi almayan hastalarda koroner arter hastalığının derecesi ile ox-LDL:LDL oranı pozitif korelasyon göstermektedir. LDL kolesterol düzeylerine göre plazma ox-LDL düzeylerinin KAH için daha sensitif bir prediktör olduğu ortaya konmuştur. [8] Bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan simvastatin, doz bağımlı olarak forbol miristat asetat aktivasyonu ile superoksit formasyonunu azaltarak LDL oksidasyon düzeyini, statin ile tedavi olan makrofajlarda olmayanlara kıyasla düşürmektedir. [33]

Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminde inflamasyon önemli bir yol oynamaktadır. [34] Yapılan bir çalışmada hs-CRP düzeyinin gelecekteki kardiyovasküler olay riskini göstermede güçlü bir prediktör olduğu kanıtlanmıştır. [10] Statinlerin antiinflamatuvar etkilerini kanıtlamak amacıyla

hs-CRP düzeylerindeki değişimin rezidüel kardiyovasküler riski öngörmedeki önemi araştırılmaktadır. [35] Bu sebeple günümüzde inflamasyon KVVH'ların önlenmesinde önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir. CANTOS çalışmasında miyokard enfarktüsü geçirmiş ve hs-CRP düzeyi yüksek hastalarda canakinumab, LDL kolesterol seviyesini etkilemeden, plaseboya göre, hs-CRP seviyelerini önemli ölçüde düşürmüş ve 150 mg'lık dozu, tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülme sıklığını anlamlı ölçüde azaltmıştır. [36, 37]

Na-Qiong Wu ve arkadaşlarının [1] ASKVH tanısı olan hastalarda 12 haftalık atorvastatin 40 mg ile atorvastatin 20 mg'a ilave ezetimib 10 mg kombinasyonunun lipid profili, ox-LDL ve hs-CRP düzeylerine etkileri üzerine yaptıkları çalışmada, her iki ilaç kolunda ox-LDL'de bazal değerlerine göre anlamlı düşüş sağlansa da iki grup arasında üstünlük izlenmemiştir. Hs-CRP düzeyleri başlangıç değerlerine göre düşme eğiliminde olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diğer çalışmalarla da uyumlu olarak ox-LDL seviyelerindeki düşüş, LDL-K seviyelerindeki azalma ile paralellik göstermiştir. [1] Krysiak ve arkadaşlarının izole hiperkolesterolemi hastalarında yaptıkları çalışmada simvastatin 40 mg ve ezetimib 10 mg kombinasyonunun tek başına simvastatin 40 mg kullanımına kıyasla hs-CRP düzeyini anlamlı olarak düşürdüğü saptanmıştır. [38]

Huiling Huang ve arkadaşlarının [3] yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi bilinen ox-LDL ve LDL oksidasyon oranının [ox-LDL/total kolesterol (TK), ox-LDL/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve ox-LDL/LDL-K] iki haftalık statin tedavisiyle (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin) değişimi araştırılmıştır. Tedavi sonrası TK, LDL-K, ox-LDL, ox-LDL/TK, ox-LDL/HDL-K ve ox-LDL/LDL-K değerlerinde sırasıyla %22, %28, %38, %29, %23 ve %25 azalma gözlenmiş ve ox-LDL/TK ve ox-LDL/LDL-K değerleri kısa ve uzun dönem prognozla ilişkili bulunmuştur. Statinle ox-LDL seviyesindeki düşüşün LDL-K ve TK'da elde edilen düşüşten bağımsız olduğu gösterilmiştir. Kontrol gruplarına kıyasla KAH olanlarda ox-LDL ve LDL oksidasyon oranı, KAH tanısı olanlar içinde de akut ME hastalarında, kararsız angina pectoris ve kronik koroner sendrom (KKS) hastalarına göre ox-LDL seviyesi daha yüksek saptanmıştır. KAH ve diabetes mellitus (DM) öyküsü olmayan, hipertansiyon (HT) ve hiperlipidemi (HL) hastalarından oluşan yüksek riskli kontrol grubunda da normal bireylerden oluşan kontrol grubuna kıyasla ox-LDL ve LDL

oksidasyon oranının daha yüksek bulunması KAH için yüksek riskli gruptaki kişilerde dahi inflamatuvar sürecin etkili olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada KAH'a eşlik eden HT ve/veya DM olması halinde, tek başına KAH varlığına kıyasla oksidatif belirteçler daha yüksek saptanmıştır. Bu da HT ve DM gibi yüksek risk faktörlerinin LDL oksidasyonunu arttırdığını desteklemektedir. Ayrıca TK ve/veya LDL-K değerleri yüksek olmasına rağmen KAH'ı olmayanlar ya da TK ve/veya LDL-K değerleri normal olmasına rağmen anlamlı KAH gelişen hastalardaki bu durum ox-LDL'nin inflamatuvar cevabı ve hatta KAH ciddiyetini etkilemesine bağlanabilir. [3]

Başka bir çalışmada daha az aktif sigara içicisine sahip grubun ve rosuvastatin kullanan kişilerin daha düşük ox-LDL seviyelerine sahip oldukları gözlenmiştir. [6]

LDL-K ateroskleroz gelişimi, endotel hücre hasarı, inflamasyon, köpük hücre oluşumu ve unstabil plak rüptürü ile ilişkilidir. [3–5] HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin LDL'yi düşürerek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azalttığı, bu sayede KAH'ın primer ve sekonder korunmasında önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir. Statinler aterosklerotik plak gelişimini yavaşlatmakla kalmayıp gerilemesini de sağlamaktadır. Ayrıca LDL düşüşünden bağımsız olarak antioksidan, antiinflamatuvar ve plak stabilize edici özellikleri vardır. [3, 39–43] Statinler, endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesini downregüle edecek olan ox-LDL'yi azaltarak endotel fonksiyonunu iyileştirirler. [6, 16, 17]

Altunkeser ve arkadaşlarının statin almayan akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) ve rosuvastatin (40 mg/gün) kullanımının ox-LDL ve proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) düzeyleri üzerindeki değişimini göstermek amacıyla yaptıkları bir çalışmada her iki grupta lipid parametreleri, ox-LDL ve PCSK9 düzeyleri başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak değişmiştir. Ayrıca LDL-K, ox-LDL ve trigliserid (TG) seviyelerindeki azalma ile HDL-K ve PCSK9 seviyelerindeki yükselme yüksek doz atorvastatin ve rosuvastatin kollarında benzerdir. [24]

Shimada ve arkadaşlarının anjiyografik olarak en az bir major koroner arterde  $\geq 50\%$  darlığı olan 238 KAH hastasında yaptıkları bir çalışmada ortalama 52 aylık takip süresi içerisinde kardiyak ölüm, ölümcül olmayan ME ve revaskülarizasyon

gerektiren tekrarlayan anginadan oluşan kardiyak olay görülme sıklığı ox-LDL düzeyi daha yüksek olan kişilerde daha fazla bulunmuş ve yüksek ox-LDL düzeylerinin kardiyak olay gelişiminde bağımsız ve güçlü bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir. [9]

Hem peroksidaz süper ailesine ait bir pro-oksidan enzim olan myeloperoksidaz aktive olmuş nötrofil ve makrofajlardan salgılanır [11] ve hem oksidatif stresi hem de inflamasyonu yansıtan bir belirteçtir [12]. Lipoprotein peroksidasyonunda ana rol oynar. [12] Nitrik oksidin MPO tarafından katabolize edilmesi, vasküler sistemin vazodilatör ve antiinflamatuvar fonksiyonlarını bozabilir. [11, 44] Yüksek MPO seviyeleri bağımsız olarak azalmış endotel fonksiyonları ile ilişkilidir. [11, 45] Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve hs-CRP düzeylerinden bağımsız olarak MPO seviyeleri endotel disfonksiyon derecesi ile güçlü korelasyon göstermektedir. [45, 46] MPO, LDL-K yapısında değişikliğe yol açar ve aterosklerozun ilerlemesini uyarır. [12, 47, 48]

Hipokloröz asit (HOCl), hipotiyosiyanoz asit (HOSCN) ve tiyosiyanat (SCN-) başta olmak üzere MPO kaynaklı moleküller, LDL'yi klorlanmış, nitratlanmış ve karbamile olmuş formlara dönüştürerek aterojenitesini arttırmaktadır. LDL'nin yapısındaki apolipoprotein B100'ün tirozil rezidüleri MPO ürünlerinin ana hedefidir. Aterosklerotik plaklarda 3-klorotirozin miktarının yüksek olması MPO'nun lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir. [49, 50]

Peroksidasyon siklusu sırasında MPO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (hidrojen peroksit) sisteminin SCN-'yı oksitleyerek oluşturduğu siyanat (OCN-) LDL'nin lizin gibi nükleofilik grupları ile reaksiyona girip onları homositrulin rezidülerine dönüştürerek LDL karbamilasyonuna neden olur. Karbamile olmuş LDL, makrofajların scavenger reseptörlerine bağlanıp hücre içine girer ve onları köpük hücrelerine dönüştürür. [49, 51] Karbamile LDL endotel hücrelerinin apoptozunu, düz kas hücrelerinin proliferasyonunu, hücre içi adhezyon molekülü-1 (ICAM-I) ve vasküler hücre adezyon molekülü -1 (VCAM-I) aracılığı ile monosit adezyonunu indükler. [49, 52]

MPO kaynaklı moleküller HDL yapısındaki apolipoprotein A1 ile de etkileşime girer. [49] Klorlanmış ve nitratlanmış HDL formlarının artması kolesterol efflux kapasitesini azaltmaktadır. [49, 53] Okside apolipoprotein A1, kolesterolü

kolesterol esterlerine çeviren lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) enzim aktivasyon yeteneğini kaybeder. [49, 54] Ayrıca HDL'ye bağlı paraoksonaz-1 enziminin inhibe olması HDL'nin LDL oksidasyonunu engelleyici özelliğini yitirmesine neden olur. [49] Sonuç olarak HDL'nin ateroprotektif özelliklerini MPO aracılığıyla kaybetmesi, ateroskleroz gelişimindeki inflamasyon ve oksidatif stresin mekanizmasını açıklamaya katkı sağlayabilir. [49, 55]

MPO'nun kardiyovasküler hastalık gelişimini öngördüğü bilinmektedir. [11, 13, 14] MPO'nun koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon, periferik arter hastalığı, miyokardiyal iskemi /reperfüzyon hasarı, inme, kardiyak aritmi ve venöz tromboz ile ilişkisi gösterilmiştir. Yüksek MPO seviyeleri ile gösterilen düşük dereceli inflamasyon ve artmış oksidatif strese birçok metabolik bozukluğun ve komorbiditenin eşlik etmesi ve MPO'nun hücreler üzerinde oksidatif hasara yol açan moleküllerin üretimine neden olması KVH riskinin nasıl arttığını açıklayabilir. [49]

Oksidatif stres biyobelirteçlerini değerlendirmek daha agresif tedavi yaklaşımı ihtiyacı olan kararlı koroner arter hastalarını belirlemede faydalı olabilir. Heslop ve arkadaşlarının selektif koroner anjiyografi yapılan hastalarda oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmada gösterildiği üzere MPO bağımsız olarak KAH gelişimini ve KV mortalite riskini öngörmektedir ve en yüksek MPO seviyelerine sahip grup ile en düşük olan grup karşılaştırıldığı zaman KV mortaliteyi 2.4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca anlamlı ( $\geq 50$  darlık) koroner arter stenozları olan kişilerde MPO ve ox-LDL seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Sigara kullanımı öyküsü olmayan kişilerle kıyaslandığında aktif sigara içicilerinde ox-LDL düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Birçok oksidatif stres biyobelirtecindeki yükselmenin mortalite riskindeki artışla ilişkili olduğu bilinse de MPO ve hs-CRP'nin birlikte değerlendirilmesi en iyi öngördürücüdür. MPO ve hs-CRP değerlerinden bir tanesinin yüksek bulunması iki değeri de normal aralıkta olan bireylere göre KV mortaliteyi 5.3 kat, ikisinin birlikte yüksek olması ise tek bir belirteçteki yüksekliğe göre 4.3 kat arttırmaktadır. [11]

Wong ve arkadaşlarının 1302 orta yaşlı asemptomatik kişilerde yaptıkları bir çalışmada, koroner BT anjiyografi ile saptanmış yüksek koroner kalsiyum skoru ile birlikte artmış MPO düzeyinin kardiyovasküler olay gelişimi için öngördürücü

olduğu saptanmıştır. Böylece subklinik aterosklerozun görüntülenmesi ile birlikte plak hassasiyetinin inflamasyon biyobelirteçleriyle değerlendirilmesi daha kapsamlı KV risk sınıflandırılmasını sağlamaktadır. [56]

LURIC çalışmasında koroner anjiyografi yapılan 3036 kişinin ortalama 7.75 yıllık takibinde MPO düzeyinin total ve kardiyovasküler mortalite için öngördürücü etkinliği araştırılmış ve en yüksek ile en düşük MPO seviyelerine sahip iki grup karşılaştırıldığında total mortalite riskinin 1.34 kat, kardiyovasküler mortalite riskinin 1.42 kat arttığı gösterilmiştir. MPO düzeyi yaş, diyabet, sigara kullanımı, interlökin-6, fibrinojen, CRP, serum amiloid A ile gösterilen sistemik inflamatuvar yanıtla, VCAM-1 ve ICAM-1 ile gösterilen vasküler hasar düzeyi ile pozitif; HDL-K ve apolipoprotein A1 ile ters ilişkili bulunmuştur. Ayrıca statin kullanan hastaların kullanmayanlara göre ortalama %8,1 daha düşük MPO seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, yüksek MPO seviyelerinin total ve kardiyovasküler mortaliteyi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak öngördüğü kanıtlanmıştır. [15]

Tang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anjiyografik olarak anlamlı koroner arter darlığı bulunan ( $\geq$ %50 darlık) ve medikal tedavi ile 3 yıl boyunca takip edilen 1895 hastada MPO düzeylerinin ölüm, miyokard enfarktüsü ve inmeden oluşan major advers KV olay gelişimi üzerine etkilerini araştırılmıştır. Ortalama plazma MPO değeri 101 pmol/L (68 –187 pmol/L) iken,  $\geq$ 322 pmol/L MPO değerlerine sahip olan kişilerde gelecekteki major advers KV olay gelişim riski daha yüksek bulunmuştur. Bu artış 3 yıllık ME ve ölüm riski ile ilişkiliyken, inme ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca yüksek hs-CRP değerine düşük MPO seviyesi eşlik ettiği zaman, her iki belirtecin de yüksek olduğu kişilere kıyasla risk daha düşük bulunmuştur. [46]

Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) – Norfolk çalışmasında 8 yıllık takip sürecinde KAH gelişen hastalarda, özellikle ölümcül olmayan KAH görülen bireylere kıyasla ölümcül KAH gelişen kişilerde bazal MPO seviyeleri CRP ile birlikte daha yüksek saptanmıştır. Yüksek MPO düzeyleri düşük LDL, yüksek HDL veya düşük CRP düzeylerine sahip kişilerde bile artmış KAH riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu da

KAH kliniği ortaya çıkmadan çok daha önce inflamatuvar aktivasyonun başladığını ve MPO'nun gelecekteki KVH gelişimini öngörebildiğini göstermektedir. [14]

Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada lökosit ve kan MPO düzeyleri anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'ı olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. [13]

Ndrepepa ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 680 [382 kişi stabil KAH, 107 kişi ST-segment yükselmesiz akut miyokard enfarküsü (NSTEMİ), 191 kişi ST-segment yükselmeli akut miyokard enfarküsü (STEMİ)] KAH ve 194 anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip kişilerde MPO seviyelerine bakılmış. Kontrol grubuna kıyasla KAH kolunda MPO seviyeleri hem daha yüksek bulunmuş hem de klinik tablo stabil KAH'tan NSTEMİ'ye ve STEMİ'ye ilerledikçe MPO seviyelerinin daha da yükseldiği görülmüştür. MPO düzeyi ile akut koroner sendrom varlığı, hs-CRP, kreatinin, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (negatif ilişki) ve sigara kullanımı bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. [57]

Öte yandan total veya subtotal MPO eksikliği olan 92 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna kıyasla kardiyovasküler olay sıklığı belirgin olarak düşük saptanmış ve MPO eksikliğinin ateroskleroz gelişimi ve miyokard enfarktüsü üzerine koruyucu etkisi olduğu ortaya konmuştur. [58]

Yapılan çalışmalarda MPO seviyelerinin rosuvastatin kullanımıyla sistolik kalp yetmezliği hastalarında [18] ve atorvastatin kullanımıyla akut koroner sendrom hastalarında anlamlı olarak düştüğü gösterilmiştir [19].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kateter Laboratuvarı'nda koroner anjiyografisi yapılan, daha önce statin tedavisi almamış, 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda belirtilen risk skorlamasına göre hiperlipidemi kriterlerini karşılayan ardışık 100 kararlı koroner arter hastası dahil edildi. Ayrıca tarafımızca yapılan koroner anjiyografide normal koroner arterler saptanan 50 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

Hasta grubu için çalışmaya alınma kriterleri:

1. Çalışmaya alındığında 18 yaşından büyük olan hastalar
2. Kararlı koroner arter hastalığı şüphesiyle (tipik angina pectoris veya angina eş değeri semptom gelişmesi, invaziv olmayan testlerde miyokardiyal iskemi ile uyumlu bulgu saptanması) koroner anjiyografi yapılacak hastalar
3. Daha önce statin tedavisi almayanlar
4. 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda belirtilen risk skorlamasına göre hiperlipidemi kriterlerini karşılayanlar

Hasta ve kontrol grubu için çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Çalışmaya alındığında 18 yaşından küçük olan hastalar
2. Koroner anjiyografi için onam vermeyen hastalar
3. Daha önce statin tedavisi alanlar
4. Akut koroner sendrom kliniğiyle başvuranlar
5. Malignite veya otoimmün hastalığı olanlar

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişilerin yaş, boy, kilo bilgileri alınıp hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık başta olmak üzere eşlik eden komorbiditeler açısından tıbbi özgeçmişleri, düzenli olarak kullandıkları ilaçları, sigara kullanımları ve erken KAH yönünden aile öyküleri sorgulandı. Boy ve kilo bilgileriyle vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hipertansiyon antihipertansif tedavi alma veya en az iki ölçümde kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg saptanması olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, hastaların insülin veya oral antidiyabetik ajanlarla tedavi altında olması veya tarafımızca yapılan kan tahlillerinde HbA1c'nin  $\geq 6,5$  ve/veya açlık kan glukozunun  $\geq 126$  mg/dL bulunması olarak kabul edildi. Tarafımızca yapılan kan tahlillerinde lipid parametreleri ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda belirtilen primer ve sekonder koruma için hedef tedavi değerlerinin üzerinde kalan hastalar hiperlipidemik olarak kabul edildi. Sigara kullanımı aktif içici, bırakmış ve hiç içmemiş olarak sınıflandırıldı. Birinci derece akrabalarında erkeklerde  $\leq 55$ , kadınlarda  $\leq 65$  yaşında koroner arter hastalığı gelişen kişilerin erken KAH için aile öyküsü pozitif kabul edildi.

KAH varlığı, invaziv koroner anjiyografide epikardiyal major koroner arterlerin herhangi birinde  $\geq 20$  darlık saptanması olarak tanımlandı. Lümen darlığının  $\geq 50$  olması ise kritik olarak kabul edildi. Tüm koroner anjiyografiler çalışma analizlerine kör olan deneyimli girişimsel kardiyologlar tarafından yapıp yorumlandı.

Çalışma kriterlerini karşılayan hiperlipidemik kararlı koroner arter hastalarına pitavastatin 4 mg (günde bir kez) başlandı ve 6 ay sonra kontrole çağırıldı. Açlık kan örnekleri hem koroner anjiyografinin yapıldığı gün hem de 6. ay kontrollerine geldikleri gün alındı. Hastalar kontrole geldiklerinde ilaçlarını her gün düzenli olarak kullanıp kullanmadıkları ve bu 6 aylık süre içerisinde miyokard enfarktüsü, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış ve serebrovasküler olay gelişip gelişmediği açısından sorgulandı.

### 3.1. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Hastalardan alınan açlık kan örneklerinden plazma santrifüjle tam kandan ayrıldı ve sonraki testler için -80°C'de saklandı. Okside LDL, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein ve myeloperoksidaz protein konsantrasyonları sırası ile Bioassay Technology Laboratory (China) firması Human Oxidized Lowdensity Lipoprotein ELISA Kiti (Katalog No. E1542Hu), Human High Sensitivity C-Reactive Protein ELISA Kiti (Katalog No. E1805Hu) ve Human Myeloperoxidase ELISA Kiti (Katalog No. E0880Hu) ile üreticinin talimatları doğrultusunda çalışıldı. Analiz sonucu okumalar spektrofotometrik mikrolaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda alındı. Tüm analizler 2 tekrarlı standart ve 2 tekrarlı örnek ile yapıldı. Diğer laboratuvar ölçümleri standart yöntemler kullanılarak aynı gün yapıldı. Laboratuvar personeli, klinik tanı veya koroner anjiyografinin sonuçlarından habersizdi.

### 3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS version 21 kullanılarak analiz edildi. Çalışma parametreleri normal dağılım göstermediği için non-parametrik analiz yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler sayı (%) şeklinde verildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Kontrol grubu ile hasta grubunun demografik özelliklerinin ve biyokimyasal parametrelerinin kıyaslanması Fisher's Exact testi ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmanın ilaç grubuna dahil edilen 100 kişiden üçünde takip süresi içerisinde kardiyak nedenli olmayan ölüm meydana geldi. Üç kişi de 6 ay sonraki kontrollerine gelmedi. Bu sebeple ilaç grubunun verileri incelenirken bu 6 hasta çalışmanın dışında tutuldu. Altı aylık takip süresi içerisinde ilaç kullanan 94 hastanın birinde intrakraniyal kanama gelişmiş, birinde COVID-19 pnömonisi saptanmış, bir kişiye de dış merkezde NSTEMİ şüphesiyle koroner anjiyografi yapılmış ancak obstrüktif lezyon saptanmaması üzerine medikal tedavinin devamı kararı alınmış. Takip süresinin kısa olması sebebiyle hasta genelinde mortalite ve major advers kardiyak olay gelişimi hakkında bilgi verilememektedir.

94 kişiden oluşan ilaç grubunun yaş ortalaması 61,65 olup hastaların %68'i erkeklerden oluşmaktaydı. Vücut kitle indeksi ortalamaları 28,49 kg/m<sup>2</sup> olup fazla kilolu sınıfındaydı. Hastaların %67'sinde hipertansiyon, %45,7'sinde diabetes mellitus, %10,6'sında kalp yetersizliği, %17'sinde KAH öyküsü, %7,4'ünde periferik arter hastalığı, %6,4'ünde serebrovasküler olay (SVO), %37,2'sinde ailede erken KAH öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı sorgulandığında ise %22,3'ünün aktif içici, %37,2'sinin bırakmış ve %40,4'ünün hiç sigara içmediği öğrenildi. Yapılan koroner anjiyografi sonucunda hastaların %61,7'sinde kritik düzeye ulaşmayan koroner arter hastalığı (KDUKAH) ve %38,3'ünde kritik düzeyde KAH tespit edilmiş olup %81,9'unda medikal tedavi, %3,2'sinde perkütan koroner girişim, %14,9'unda cerrahi revaskülarizasyon kararı alındı. (Tablo 1)

Normal koroner arterlere sahip 50 kişiden oluşan kontrol grubunun ise yaş ortalaması 53,68 olup hastaların %42'si erkeklerden oluşmaktaydı. Vücut kitle indeksi ortalamaları 27,74 kg/m<sup>2</sup> olup fazla kilolu sınıfındaydı. Hastaların %46'sında hipertansiyon, %20'sinde diabetes mellitus, %52'sinde hiperlipidemi, %2'sinde kalp yetersizliği, %2'sinde periferik arter hastalığı, %2'sinde SVO, %38'inde ailede erken KAH öyküsü mevcuttu. Sigara kullanımı sorgulandığında ise %18'inin aktif içici, %2'sinin bırakmış ve %80'inin ise hiç sigara içmediği öğrenildi. (Tablo 1)

Kontrol grubuna kıyasla ilaç grubundaki hastaların ortalama yaşı daha yüksekti, daha fazla erkek hakimiyeti vardı; hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi görülme sıklığı ve sigara kullanımı anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 1)

**TABLO 1. Kontrol ve ilaç gruplarının demografik özellikleri**

| ÖZELLİKLER                |             | KONTROL GRUBU (N=50) | İLAC GRUBU (N=94) |            | P DEĞERİ |
|---------------------------|-------------|----------------------|-------------------|------------|----------|
| YAŞ, yıl                  |             | 53,68 ± 10,48        | 61,65 ± 10,35     |            | 0,0001   |
| ERKEK CİNSİYET            |             | %42                  | %68               |            | 0,002    |
| VKİ, kg/m²                |             | 27,74 ± 4,04         | 28,49 ± 4,85      |            | 0,313    |
| HİPERTANSİYON             |             | 23 (%46)             | 63 (%67)          |            | 0,014    |
| DİABETES MELLİTUS         |             | 10 (%20)             | 43 (%45,7)        |            | 0,002    |
| HİPERLİPİDEMİ             |             | 26 (%52)             | 94 (%100)         |            | 0,0001   |
| KALP YETERSİZLİĞİ         |             | 1 (%)                | 10 (%10,6)        |            | 0,097    |
| KORONER ARTER HASTALIĞI   |             | 0                    | 16 (%17)          |            | 0,001    |
| PERİFERİK ARTER HASTALIĞI |             | 1 (%)                | 7 (%7,4)          |            | 0,262    |
| SEREBROVASKÜLER OLAY      |             | 1 (%)                | 6 (%6,4)          |            | 0,422    |
| AİLEDE ERKEN KAH ÖYKÜSÜ   |             | 19 (%38)             | 35 (%37,2)        |            | 0,928    |
| SİGARA KULLANIMI          | AKTİF İÇİCİ | 9 (%18)              | 21 (%22,3)        |            | 0,0001   |
|                           | BIRAKMIŞ    | 1 (%)                | 35 (%37,2)        |            |          |
|                           | HİÇ İÇMEMİŞ | 40 (%80)             | 38 (%40,4)        |            |          |
| KAG SONUCU                | NORMAL      | 50 (%100)            | -                 |            | 0,0001   |
|                           | KDUKAH      | -                    | 58 (%61,7)        |            |          |
|                           | KRİTİK KAH  | -                    | 36 (%38,3)        |            |          |
| TEDAVİ KARARI             |             | -                    | MEDİKAL           | 77 (%81,9) | 0,0001   |
|                           |             |                      | PKG               | 3 (%3,2)   |          |
|                           |             |                      | CERRAHİ           | 14 (%14,9) |          |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*KAH: koroner arter hastalığı, KAG: Koroner anjiyografi, KDUKAH: Kritik düzeye ulaşmayan koroner arter hastalığı, PKG: Perkütan koroner girişim, VKİ: Vücut kitle indeksi*

Her iki grubun başlangıç biyokimyasal parametreleri Tablo 2’de gösterilmiştir. İki grup arasında lipid profili ve oksidatif stres biyobelirteç düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi. Açlık kan glukozu ve HbA1c’nin ilaç grubunda daha yüksek olmasının nedeni ise bu gruptaki diyabetik hasta oranının daha fazla olmasıydı. (Tablo 2)

**TABLO 2. Kontrol ve ilaç gruplarının başlangıç biyokimya sonuçları**

| ÖZELLİKLER               | KONTROL GRUBU (N=50) | İLAÇ GRUBU (N=94) | P DEĞERİ     |
|--------------------------|----------------------|-------------------|--------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL  | 195,98 ± 41,23       | 199,96 ± 36,65    | 0,365        |
| LDL, mg/dL               | 132,66 ± 35,59       | 138,66 ± 30,92    | 0,165        |
| HDL, mg/dL               | 49,30 ± 14,73        | 46,62 ± 13,03     | 0,393        |
| TRİGLİSERİD, mg/dL       | 145,74 ± 69,17       | 160,48 ± 69,39    | 0,250        |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL | 97,09 ± 23,20        | 110,31 ± 36,62    | <b>0,008</b> |
| HbA1c, %                 | 6,01 ± 0,53          | 6,54 ± 1,51       | <b>0,018</b> |
| hs-CRP, ng/L             | 6,75 ± 4,85          | 6,81 ± 5,12       | 0,635        |
| Ox-LDL, ng/L             | 1475,04 ± 1030,49    | 1442,2 ± 1141,78  | 0,237        |
| MPO, ng/L                | 4,03 ± 2,80          | 3,87 ± 3,20       | 0,300        |
| Ox-LDL/TK                | 7,56 ± 5,72          | 7,33 ± 5,86       | 0,239        |
| Ox-LDL/HDL               | 30,86 ± 22,50        | 31,50 ± 25,06     | 0,995        |
| Ox-LDL/LDL               | 11,54 ± 9,82         | 10,75 ± 8,75      | 0,128        |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

İlaç grubuna uygulanan 6 aylık tedavi sonucunda total kolesterol değerinde %21,2 (p=0,0001), LDL'de %32,3 (p=0,0001), trigliseridde %18,4 (p=0,0001), hs-CRP'de %19,7 (p=0,0001), ox-LDL'de %23,9 (p=0,0001), MPO'da %28,2 (p=0,0001), ox-LDL/HDL oranında %26,8 (p=0,0001) anlamlı düşüş ve ox-LDL/LDL oranında ise istatistiksel olarak sınırdan anlamlı olmakla beraber %17,5 (p=0,044) artış izlendi. HDL, açlık kan glukozu, HbA1c ve ox-LDL/TK oranında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 3)

**TABLO 3. İlaç grubunda 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi**

| İLAÇ GRUBU (N=94)        | BAŞLANGIÇ         | 6. AY KONTROL    | P DEĞERİ      |
|--------------------------|-------------------|------------------|---------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL  | 199,96 ± 36,65    | 157,64 ± 38,81   | <b>0,0001</b> |
| LDL, mg/dL               | 138,66 ± 30,92    | 93,88 ± 34,48    | <b>0,0001</b> |
| HDL, mg/dL               | 46,62 ± 13,03     | 46,78 ± 11,17    | 0,261         |
| TRİGLİSERİD, mg/dL       | 160,48 ± 69,39    | 130,92 ± 56,29   | <b>0,0001</b> |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL | 110,31 ± 36,62    | 108,90 ± 37,92   | 0,120         |
| HbA1c, %                 | 6,54 ± 1,51       | 6,48 ± 1,42      | 0,353         |
| hs-CRP, ng/L             | 6,81 ± 5,12       | 5,47 ± 4,66      | <b>0,0001</b> |
| Ox-LDL, ng/L             | 1442,25 ± 1141,78 | 1098,09 ± 974,06 | <b>0,0001</b> |
| MPO, ng/L                | 3,87 ± 3,20       | 2,78 ± 1,93      | <b>0,0001</b> |
| Ox-LDL/TK                | 7,33 ± 5,86       | 6,1 ± 5,86       | 0,371         |
| Ox-LDL/HDL               | 31,50 ± 25,06     | 23,05 ± 18,89    | <b>0,0001</b> |
| Ox-LDL/LDL               | 10,75 ± 8,75      | 12,63 ± 11,41    | <b>0,044</b>  |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

Altıncı ay kontrolüne geldiklerinde hastaların ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı sorgulandı ve 18 kişinin (%19,2) zaman zaman ilaçlarını almayı unuttuğu öğrenildi. Düzenli ilaç kullanan ve kullanmayan hastaların alt grup analizi yapıldığında ise düzensiz kullanan kişilerde genel tedavi grubunun aksine TK, LDL, TG ve hs-CRP değerlerinde değişim izlenmedi. Benzer şekilde HDL, açlık kan glukozu ve HbA1c değerlerinde de değişim görülmedi. Ancak ox-LDL'de %24,4 (p=0,001) ve MPO'da %36,1 (p=0,014) düşüş saptandı. Lipid parametrelerinde değişim olmazken ox-LDL'nin azalmasına bağlı olarak da ox-LDL/TK oranında %30,4 (p=0,001), ox-LDL/HDL oranında %28,1 (p=0,001) ve ox-LDL/LDL oranında ise %30,1 (p=0,002) düşüş gözlemlendi. (Tablo 4)

**TABLO 4. İlacını düzensiz kullanan gruptaki 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi**

| <b>DÜZENSİZ KULLANAN<br/>(N=18)</b> | <b>BAŞLANGIÇ</b>  | <b>6. AY KONTROL</b> | <b>P<br/>DEĞERİ</b> |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL             | 185,00 ± 43,31    | 195,67 ± 49,28       | 0,058               |
| LDL, mg/dL                          | 130,44 ± 38,69    | 132,56 ± 42,85       | 0,744               |
| HDL, mg/dL                          | 43,17 ± 7,93      | 43,50 ± 7,58         | 0,886               |
| TRİGLİSERİD, mg/dL                  | 160,50 ± 67,91    | 166,50 ± 85,68       | 0,811               |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL            | 100,78 ± 18,53    | 101,61 ± 28,37       | 0,434               |
| HbA1c, %                            | 6,23 ± 0,79       | 6,28 ± 0,99          | 0,512               |
| hs-CRP, ng/L                        | 6,95 ± 6,51       | 6,55 ± 6,24          | 0,276               |
| Ox-LDL, ng/L                        | 1646,06 ± 1695,04 | 1244,94 ± 1291,31    | <b>0,001</b>        |
| MPO, ng/L                           | 4,77 ± 4,68       | 3,05 ± 2,59          | <b>0,014</b>        |
| Ox-LDL/TK                           | 9,16 ± 9,01       | 6,38 ± 6,07          | <b>0,001</b>        |
| Ox-LDL/HDL                          | 40,92 ± 45,17     | 29,44 ± 31,63        | <b>0,001</b>        |
| Ox-LDL/LDL                          | 13,59 ± 13,67     | 9,5 ± 8,67           | <b>0,002</b>        |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

İlacını her gün düzenli kullanan 76 kişinin verileri tekrar incelendiğinde ise 6 aylık tedavi sonucunda total kolesterol değerinde %27 (p=0,0001), LDL'de %39,8 (p=0,0001), trigliseridde %23,7 (p=0,0001), hs-CRP'de %23 (p=0,0001), ox-LDL'de %23,8 (p=0,0001), MPO'da %42,5 (p=0,0001), ox-LDL/HDL oranında %26,4 (p=0,0001) anlamlı düşüş ve ox-LDL/LDL oranında ise %32,4 (p=0,0001) anlamlı artış izlendi. HDL, açlık kan glukozu, HbA1c ve ox-LDL/TK oranında ise yine istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. (Tablo 5)

**TABLO 5. İlacını düzenli kullanan gruptaki 6 aylık tedavinin biyokimya parametreleri üzerine etkisi**

| <b>DÜZENLİ KULLANAN<br/>(N=76)</b> | <b>BAŞLANGIÇ</b> | <b>6. AY KONTROL</b> | <b>P<br/>DEĞERİ</b> |
|------------------------------------|------------------|----------------------|---------------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL            | 203,50 ± 34,26   | 148,63 ± 29,80       | <b>0,0001</b>       |
| LDL, mg/dL                         | 140,61 ± 28,74   | 84,72 ± 24,78        | <b>0,0001</b>       |
| HDL, mg/dL                         | 47,43 ± 13,89    | 47,55 ± 11,77        | 0,359               |
| TRİGLİSERİD, mg/dL                 | 160,47 ± 70,18   | 122,49 ± 43,46       | <b>0,0001</b>       |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL           | 112,57 ± 39,47   | 110,63 ± 39,80       | 0,156               |
| HbA1c, %                           | 6,61 ± 1,63      | 6,53 ± 1,50          | 0,140               |
| hs-CRP, ng/L                       | 6,77 ± 4,78      | 5,21 ± 4,19          | <b>0,0001</b>       |
| Ox-LDL, ng/L                       | 1393,33 ± 973,74 | 1062,37 ± 887,58     | <b>0,0001</b>       |
| MPO, ng/L                          | 3,65 ± 2,72      | 2,71 ± 1,75          | <b>0,0001</b>       |
| Ox-LDL/TK                          | 6,90 ± 4,82      | 7,15 ± 5,84          | 0,395               |
| Ox-LDL/HDL                         | 29,27 ± 17,03    | 21,54 ± 14,26        | <b>0,0001</b>       |
| Ox-LDL/LDL                         | 10,08 ± 7,09     | 13,35 ± 11,90        | <b>0,0001</b>       |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

Normal koroner arterlere sahip kontrol grubunun sonuçları ile ilaç grubunun 6. aydaki tedavi sonrası elde edilen değerleri karşılaştırıldığında, ilaç grubunun TK ( $p=0,0001$ ), LDL ( $p=0,0001$ ), hs-CRP ( $p=0,001$ ), ox-LDL ( $p=0,0001$ ), MPO ( $p=0,0001$ ) ve ox-LDL/HDL oranının ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubunun ortalama değerlerinin altına düştüğü görüldü. Kontrol grubundaki diyabetik hasta oranının %20, ilaç grubundaki diyabetik hasta oranının ise %45,7 olması sebebiyle iki grup karşılaştırılmasında HbA1c değeri ilaç kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p=0,037$ ). Açlık kan glukozunun ise benzer şekilde ilaç grubunda daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlemlendi ( $p=0,053$ ). (Tablo 6)

**TABLO 6. İlaç grubunun 6 aylık tedavi sonucundaki biyokimya parametreleri ile kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması**

|                          | KONTROL GRUBU (N=50) | İLAÇ GRUBU/ 6. AY KONTROL (N=94) | P DEĞERİ      |
|--------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL  | 195,98 ± 41,23       | 157,64 ± 38,81                   | <b>0,0001</b> |
| LDL, mg/dL               | 132,66 ± 35,59       | 93,88 ± 34,48                    | <b>0,0001</b> |
| HDL, mg/dL               | 49,30 ± 14,73        | 46,78 ± 11,17                    | 0,571         |
| TRİGLİSERİD, mg/dL       | 145,74 ± 69,17       | 130,92 ± 56,29                   | 0,157         |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL | 97,09 ± 23,20        | 108,90 ± 37,92                   | 0,053         |
| HbA1c, %                 | 6,01 ± 0,53          | 6,48 ± 1,42                      | <b>0,037</b>  |
| hs-CRP, ng/L             | 6,75 ± 4,85          | 5,47 ± 4,66                      | <b>0,001</b>  |
| Ox-LDL, ng/L             | 1475,04 ± 1030,49    | 1098,09 ± 974,06                 | <b>0,0001</b> |
| MPO, ng/L                | 4,03 ± 2,80          | 2,78 ± 1,93                      | <b>0,0001</b> |
| Ox-LDL/TK                | 7,56 ± 5,72          | 6,1 ± 5,86                       | 0,177         |
| Ox-LDL/HDL               | 30,86 ± 22,50        | 23,05 ± 18,89                    | <b>0,001</b>  |
| Ox-LDL/LDL               | 11,54 ± 9,82         | 12,63 ± 11,41                    | 0,916         |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

Normal koroner arterlere sahip kontrol grubunun sonuçları ile düzenli ilaç kullanan grubun 6. aydaki tedavi sonrası elde edilen değerleri karşılaştırıldığında, düzenli ilaç kullanan grubun TK ( $p=0,0001$ ), LDL ( $p=0,0001$ ), hs-CRP ( $p=0,002$ ), ox-LDL ( $p=0,0001$ ), MPO ( $p=0,0001$ ) ve ox-LDL/HDL oranının ( $p=0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde kontrol grubunun ortalama değerlerinin altına düştüğü görüldü. Trigliserid değerinin ise daha düşük olma eğiliminde olduğu gözlemlendi ( $p=0,054$ ). Kontrol grubundaki diyabetik hasta oranının %20, düzenli ilaç kullanan 76 kişilik gruptaki diyabetik hasta oranının ise %47 olması sebebiyle iki grup karşılaştırılmasında açlık kan glukozu ( $p=0,031$ ) ve HbA1c değeri ( $p=0,020$ ) düzenli ilaç kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. (Tablo 7)

**TABLO 7. Düzenli ilaç kullanan grubun 6 aylık tedavi sonucundaki biyokimya parametreleri ile kontrol grubunun sonuçlarının karşılaştırılması**

|                          | <b>KONTROL GRUBU (N=50)</b> | <b>DÜZENLİ KULLANAN/ 6. AY KONTROL (N=76)</b> | <b>P DEĞERİ</b> |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| TOTAL KOLESTEROL, mg/dL  | 195,98 ± 41,23              | 148,63 ± 29,80                                | <b>0,0001</b>   |
| LDL, mg/dL               | 132,66 ± 35,59              | 84,72 ± 24,78                                 | <b>0,0001</b>   |
| HDL, mg/dL               | 49,30 ± 14,73               | 47,55 ± 11,77                                 | 0,798           |
| TRİGLİSERİD, mg/dL       | 145,74 ± 69,17              | 122,49 ± 43,46                                | 0,054           |
| AÇLIK KAN GLUKOZU, mg/dL | 97,09 ± 23,20               | 110,63 ± 39,80                                | <b>0,031</b>    |
| HbA1c, %                 | 6,01 ± 0,53                 | 6,53 ± 1,50                                   | <b>0,020</b>    |
| hs-CRP, ng/L             | 6,75 ± 4,85                 | 5,21 ± 4,19                                   | <b>0,002</b>    |
| Ox-LDL, ng/L             | 1475,04 ± 1030,49           | 1062,37 ± 887,58                              | <b>0,0001</b>   |
| MPO, ng/L                | 4,03 ± 2,80                 | 2,71 ± 1,75                                   | <b>0,0001</b>   |
| Ox-LDL/TK                | 7,56 ± 5,72                 | 7,15 ± 5,84                                   | 0,451           |
| Ox-LDL/HDL               | 30,86 ± 22,50               | 21,54 ± 14,26                                 | <b>0,001</b>    |
| Ox-LDL/LDL               | 11,54 ± 9,82                | 13,35 ± 11,90                                 | 0,400           |

*P değeri <0.05 istatistiksel anlamlılık değeri olarak kabul edilmiştir.*

*LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, Ox-LDL: Okside düşük yoğunluklu lipoprotein, MPO: Myeloperoksidaz, TK: Total kolesterol*

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda koroner anjiyografi yapılan, daha önce statin tedavisi almamış, 2016 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda belirtilen risk skorlamasına göre hiperlipidemi kriterlerini karşılayan ardışık 100 kararlı koroner arter hastasında pitavastatinin oksidatif stres biyobelirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya hasta alımı devam ederken yayınlanan 2019 ESC Dislipidemi Kılavuzu'nda yenilenen hiperlipidemi kriterleri de göz önünde bulundurulmuştur.

Hs-CRP düzeyinin gelecekteki kardiyovasküler olay riskini göstermede güçlü bir prediktör olduğu kanıtlanmıştır. [10] Bu sebeple günümüzde inflamasyon KVVH'ların önlenmesinde önemli bir tedavi hedefi haline gelmiştir. Statinlerin antiinflamatuvar etkilerini kanıtlamak amacıyla hs-CRP düzeylerindeki değişimin rezidüel kardiyovasküler riski öngörmedeki önemi yıllardır araştırılmaktadır. [35] Hiperlipidemisi olmayan, yüksek hs-CRP düzeylerine sahip görünürde sağlıklı olan kişilerle yapılan JUPITER çalışmasında, rosuvastatinin major kardiyovasküler olayların insidansını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. [40] Atorvastatinin de yüksek kardiyovasküler riske sahip kişilerde hs-CRP düzeylerinde düşüş sağladığı kanıtlanmıştır. [59] CANTOS çalışmasında canakinumab, LDL kolesterol seviyesini etkilemeden, plaseboya göre, hs-CRP seviyelerini önemli ölçüde düşürmüş ve 150 mg'lık dozu, tekrarlayan kardiyovasküler olayların görülme sıklığını anlamlı ölçüde azaltmıştır. [36, 37] Daha önce yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemi, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, kararlı koroner arter hastaları ve akut koroner sendrom hastalarında pitavastatin ile hs-CRP seviyelerinde anlamlı düşüş elde edilmiştir. [60–65] Biz de çalışmamızda kararlı koroner arter hastalarında 6 aylık pitavastatin tedavisi ile hs-CRP düzeylerinde anlamlı düşüş olduğunu gösterdik.

Yüksek ox-LDL düzeylerinin kardiyak olay gelişiminde bağımsız ve güçlü bir öngördürücü olduğu kanıtlanmıştır. [9] Koroner arter hastalarında ateroskleroz gelişimi ile ilişkisi bilinen ox-LDL düzeyinde ve LDL oksidasyon oranında [ox-LDL/TK, ox-LDL/HDL-K ve ox-LDL/LDL-K] iki haftalık statin tedavisiyle (atorvastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin) anlamlı düşüş gösterilmiş; ayrıca

ox-LDL/TK ve ox-LDL/LDL-K oranları kısa ve uzun dönem prognozla ilişkili bulunmuştur. [3] ASKVH tanısı olan hastalarda atorvastatin 40 mg ile atorvastatin 20 mg'a ilave ezetimib 10 mg kombinasyonundan oluşan her iki ilaç kolunda ox-LDL'de bazal değerlerine göre anlamlı düşüş sağlansa da iki grup arasında üstünlük izlenmemiştir. [1] Statin almayan akut koroner sendromlu hastalarda yüksek doz atorvastatin (80 mg/gün) ve rosuvastatin (40 mg/gün) kullanımıyla başlangıç değerlerine göre ox-LDL'de anlamlı olarak düşme ve PCSK9 düzeylerinde anlamlı olarak yükselme görülmüştür; bu değişiklikler atorvastatin ve rosuvastatin kollarında benzer bulunmuştur. [24] Başka bir çalışmada statin kullanan ve kullanmayan çoklu damar hastaları kıyaslandığında ise LDL kolesterol düzeyleri benzer olsa da statin (simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin) kullananlarda ox-LDL:LDL oranı %24 daha düşük bulunmuştur. [8] Benzer şekilde rosuvastatin kullanan kişilerin daha düşük ox-LDL seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir. [6] Sonuç olarak, statinlerin ox-LDL seviyelerini düşürebildiği bilinse de pitavastatin ile bu etki daha önce araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda kararlı koroner arter hastalarında 6 aylık tedavi sonucunda düzensiz ilaç kullanan grupta dahi ox-LDL düzeylerinde anlamlı düşüş elde edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle pitavastatinin ox-LDL seviyeleri üzerine etkilerinin gösterilmesi açısından çalışmamız bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda MPO'nun kardiyovasküler hastalık gelişimini ve kardiyovasküler mortaliteyi bağımsız olarak öngördüğü kanıtlanmıştır. [11, 13–15, 46, 56] MPO seviyelerinin rosuvastatin kullanımıyla sistolik kalp yetmezliği hastalarında [18] ve atorvastatin kullanımıyla akut koroner sendrom hastalarında anlamlı olarak düştüğü [19] gösterilmiştir; başka bir çalışmada halihazırda statin kullanan kişilerin kullanmayanlara göre daha düşük MPO seviyelerine sahip oldukları belirtilmiştir [15]. Ancak daha önce de vurgulandığı gibi mevcut literatür bilgilerimize göre, kararlı koroner arter hastalarında statin tedavisiyle MPO seviyelerindeki değişimi araştıran bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda 6 aylık pitavastatin tedavisi ile ox-LDL'ye benzer şekilde MPO seviyelerinde anlamlı düşüş elde edilmiştir. İlacını hem düzenli hem de düzensiz kullanan her iki alt grupta da bu anlamlı düşüş görülmüştür. Kararlı koroner arter hastalarında MPO seviyelerinin pitavastatinle anlamlı olarak düştüğünü kanıtlamasıyla çalışmamız yine bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

İlacını düzensiz kullanan kişilerde 6 aylık takibin sonunda total kolesterol ve LDL seviyelerinde hedeflenen değerlere ulaşamamasına rağmen, ox-LDL ve MPO seviyeleri anlamlı olarak düşmüştür. Bu sonuca bağlı olarak, kolesterol değerlerinde azalma olmadığı durumda bile statin kullanımı oksidatif stres modifikasyonu üzerine olumlu etki yaparak kardiyovasküler riskin azalmasını sağlayabilir.

Düzenli ilaç kullanan grupta 6 aylık tedavi sonucunda lipid profilindeki düşüşün yanı sıra düzensiz ilaç kullanımında görülmeyen anlamlı hs-CRP düşüşü de elde edilmiştir. Ox-LDL ve MPO seviyelerindeki düşüşün ise istatistiksel anlamlılığı artmıştır; bu da düzenli ilaç kullanımının etkinliğini desteklemektedir.

LDL oksidasyon parametrelerinden olan ox-LDL/TK, ox-LDL/HDL ve ox-LDL/LDL oranları incelendi ve diğer çalışmalardan farklı olarak Tablo 3'te gösterildiği gibi 6 aylık tedavi sonucunda ox-LDL/TK oranında anlamlı değişim izlenmedi ( $p=0,371$ ), ox-LDL/LDL oranında istatistiksel olarak sınırda anlamlı artış görüldü ( $p=0,044$ ). Ox-LDL/HDL oranında ise anlamlı düşüş olduğu saptandı ( $p=0,0001$ ). Bu değişimlerin ox-LDL ile beraber total kolesterol ve LDL değerlerinde de düşüş olması ve HDL'de tedaviyle değişim görülmemesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tedaviyle oksidatif biyobelirteç düzeylerinde düşüş elde edilmesi beklenen bir sonuç olmakla birlikte ilaç kullanan grubun 6. ayda incelenen değerlerinin kontrol grubunun ortalama değerlerinden istatistiksel olarak daha düşük olmasının nedenlerinden biri de kontrol grubu sonuçlarının tedavi grubunun başlangıç değerlerine benzer yükseklikte olmasıdır.

Kontrol grubu ile kıyaslandığında ilaç grubunda daha yüksek HbA1c ve açlık kan glukozu seviyeleri izlenmesinin nedeni ilaç grubunda daha yüksek oranda diyabetik hasta bulunmasından kaynaklanmaktadır. İlaç kullanan grupta 6 aylık tedavi sonucunda HbA1c ve açlık kan glukozu düzeylerinde başlangıca göre anlamlı fark izlenmemiştir. Düzenli ilaç kullanmış ve kullanmamış kişilerde yapılan alt grup analizinde de benzer bulgular mevcuttur. Böylece tedavi ile açlık kan glukozu ve HbA1c düzeylerinde anlamlı değişim olmaması pitavastatinin daha önce kanıtlanan glukoz metabolizması üzerine nötr etkisini desteklemektedir. [66–69]

Takip süresinin 6 ayla sınırlı olması nedeniyle hastalardaki major advers kardiyak olay ve mortalite gelişimi hakkında bilgi verilememektedir. MPO, ox-LDL ve hs-CRP seviyelerinde elde edilen düşmenin klinik sonlanım noktaları üzerinde nasıl bir etkisinin olduğunun gösterilmesi için daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süresiyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



## 6. SONUÇ

Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların gelişiminin önlenmesinde ve sonlanım noktalarının iyileştirilmesinde sadece kolesterol değerlerini hedef değerlere düşürmekle yetinmeyip inflamasyon ve oksidatif stresi hedef almanın, daha agresif tedaviye ihtiyaç duyan, görece yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve prognozlarının iyileştirilmesinde katkısı olacaktır. Çalışmamızda kararlı koroner arter hastalarında pitavastatin kullanımı ile hastaların prognozlarında etkili olabileceği düşünülen, inflamasyon ve oksidatif stresi gösteren biyobelirteçlerden ox-LDL, MPO ve hs-CRP seviyelerinde anlamlı düşüş elde edilmiştir. Pitavastatinin ox-LDL düzeyine etkisi ve statin tedavisiyle kararlı koroner arter hastalarında MPO seviyesindeki değişim daha önce araştırılmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır. Pitavastatinle MPO, ox-LDL ve hs-CRP seviyelerinde elde ettiğimiz bu düşüşün kardiyovasküler hastalıkların prognozu üzerine nasıl bir etkisinin olduğunu gösterilebilmesi için daha fazla sayıda prospektif, randomize çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Wu N-Q, Guo Y-L, Zhu C-G, et al (2018) Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. *Lipids Health Dis* 17:1–7
2. Kei A, Tellis C, Liberopoulos E, Tselepis A, Elisaf M (2014) Effect of switch to the highest dose of rosuvastatin versus add-on-statin fenofibrate versus add-on-statin nicotinic acid/laropiprant on oxidative stress markers in patients with mixed dyslipidemia. *Cardiovasc Ther* 32:139–146
3. Huang H, Ma R, Liu D, Liu C, Ma Y, Mai W, Dong Y (2012) Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and the ratio in the diagnosis and evaluation of therapeutic effect in patients with coronary artery disease. *Dis Markers* 33:295–302
4. Lewis SJ (2011) Lipid-lowering therapy: Who can benefit? *Vasc Health Risk Manag* 7:525–534
5. Napoli C, Quehenberger O, De Nigris F, Abete P, Glass CK, Palinski W (2000) Mildly oxidized low density lipoprotein activates multiple apoptotic signaling pathways in human coronary cells. *FASEB J* 14:1996–2007
6. Wagner S, Apetrii M, Massy ZA, et al (2017) Oxidized LDL, statin use, morbidity, and mortality in patients receiving maintenance hemodialysis. *Free Radic Res* 51:14–23
7. Vaziri ND, Moradi H, Pahl M V., Fogelman AM, Navab M (2009) In vitro stimulation of HDL anti-inflammatory activity and inhibition of LDL pro-inflammatory activity in the plasma of patients with end-stage renal disease by an apoA-1 mimetic peptide. *Kidney Int* 76:437–444
8. Vasankari T, Ahotupa M, Toikka J, Mikkola J, Irjala K, Pasanen P, Neuvonen K, Raitakari O, Viikari J (2001) Oxidized LDL and thickness of carotid intima-media are associated with coronary atherosclerosis in middle-aged men: Lower levels of oxidized LDL with statin therapy. *Atherosclerosis* 155:403–412
9. Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, Daida H (2004) Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 174:343–347
10. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N (2000) C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342:836–843
11. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS (2010) Myeloperoxidase and C-Reactive Protein Have Combined Utility for Long-Term Prediction of Cardiovascular Mortality After Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol* 55:1102–1109

12. Correa S, Pena-Esparragoza JK, Scovner KM, Waikar SS, Mc Causland FR (2020) Myeloperoxidase and the Risk of CKD Progression, Cardiovascular Disease, and Death in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 76:32–41
13. Zhang R, Brennan ML, Fu X, Aviles RJ, Pearce GL, Penn MS, Topol EJ, Sprecher DL, Hazen SL (2001) Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 286:2136–2142
14. Meuwese MC, Stroes ESG, Hazen SL, et al (2007) Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals. The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol* 50:159–165
15. Scharnagl H, Kleber ME, Genser B, et al (2014) Association of myeloperoxidase with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography - The LURIC study. *Int J Cardiol* 174:96–105
16. Zhou Q, Liao JK (2010) Pleiotropic effects of statins - Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 74:818–826
17. Hernández-Perera O, Pérez-Sala D, Navarro-Antolín J, Sánchez-Pascuala R, Hernández G, Díaz C, Lamas S (1998) Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 101:2711–2719
18. Andreou I, Tousoulis D, Miliou A, et al (2010) Effects of rosuvastatin on myeloperoxidase levels in patients with chronic heart failure: A randomized placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 210:194–198
19. Zhou T, Zhou S hua, Qi S shan, Shen X qian, Zeng G feng, Zhou H nian (2006) The effect of atorvastatin on serum myeloperoxidase and CRP levels in patients with acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 368:168–172
20. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS (1998) Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 138:271–280
21. Norata GD, Pirillo A, Catapano AL (2003) Statins and Oxidative Stress During Atherogenesis. *Eur J Prev Cardiol* 10:181–189
22. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH (2000) Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102:2165–2168
23. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J (2001) C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 103:1194–1197

24. Altunkeser BB, Tuncel A, Ozturk B, Tezcan H, Ates MS, Yilmaz C, Yalcin MU, Aygul N, Demir K (2019) Comparative effects of high-dose atorvastatin versus rosuvastatin on lipid parameters, oxidized low-density lipoprotein, and proprotein convertase subtilisin kexin 9 in acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis* 30:285–290
25. Steinberg D (1997) Lewis A Conner Memorial Lecture: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 95:1062–1071
26. Hodis HN, Kramsch DM, Avogaro P, Bittolo-Bon G, Cazzolato G, Hwang J, Peterson H, Sevanian A (1994) Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulating oxidized low density lipoprotein (LDL-). *J Lipid Res* 35:669–677
27. Yang H, Mohamed ASS, Zhou SH (2012) Oxidized low density lipoprotein, stem cells, and atherosclerosis. *Lipids Health Dis* 11:1
28. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL (2011) Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci* 342:135–142
29. Hagemann C (2012) A complete compilation of matrix metalloproteinase expression in human malignant gliomas. *World J Clin Oncol* 3:67
30. Imanishi T, Hano T, Sawamura T, Nishio I (2004) Oxidized low-density lipoprotein induces endothelial progenitor cell senescence, leading to cellular dysfunction. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 31:407–413
31. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, Uchida S, Masuda H, Kawamoto A, Walsh K, Isner JM, Asahara T (2001) HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 108:399–405
32. Ma FX, Chen F, Ren Q, Han ZC (2009) Lovastatin restores the function of endothelial progenitor cells damaged by oxLDL. *Acta Pharmacol Sin* 30:545–552
33. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M (1993) Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab* 1165:335–338
34. Akinkuolie AO, Pradhan AD, Buring JE, Ridker PM, Mora S (2015) Novel Protein Glycan Side-Chain Biomarker and Risk of Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:1544–1550
35. Ridker PM (2016) From CRP to IL-6 to IL-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *HHS Public Access* 118:145–156
36. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al (2017) Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 377:1119–1131
37. Libby P (2017) Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy. *J Am Coll Cardiol* 70:2278–2289

38. Krysiak R, Zmuda W, Okopien B (2014) The effect of simvastatin-ezetimibe combination therapy on adipose tissue hormones and systemic inflammation in patients with isolated hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther* 32:40–46
39. Florkowski CM, Molyneux SL, George PM (2008) Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 358:1301
40. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM (2008) Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 359:2195–2207
41. Pasterkamp G, Van Lammeren GW (2010) Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:1235–1237
42. Hansson GK (2005) Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 352:1685–1695
43. Ray KK, Cannon CP, Ganz P (2006) Beyond Lipid Lowering: What Have We Learned About the Benefits of Statins from the Acute Coronary Syndromes Trials? *Am J Cardiol* 98:18–25
44. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al (2002) Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science* (80- ) 296:2391–2394
45. Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH, Penn MS, Keaney JF, Hazen SL (2004) Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 110:1134–1139
46. Tang WHW, Wu Y, Nicholls SJ, Hazen SL (2011) Plasma myeloperoxidase predicts incident cardiovascular risks in stable patients undergoing medical management for coronary artery disease. *Clin Chem* 57:33–39
47. Ismael FO, Proudfoot JM, Brown BE, Van Reyk DM, Croft KD, Davies MJ, Hawkins CL (2015) Comparative reactivity of the myeloperoxidase-derived oxidants HOCl and HOSCN with low-density lipoprotein (LDL): Implications for foam cell formation in atherosclerosis. *Arch Biochem Biophys* 573:40–51
48. Ismael FO, Barrett TJ, Sheipouri D, Brown BE, Davies MJ, Hawkins CL (2016) Role of myeloperoxidase oxidants in the modulation of cellular lysosomal enzyme function: A contributing factor to macrophage dysfunction in atherosclerosis? *PLoS One* 11:1–16
49. Ndrepepa G (2019) Myeloperoxidase – A bridge linking inflammation and oxidative stress with cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 493:36–51
50. Hazen SL, Heinecke JW (1997) 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest* 99:2075–2081

51. Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hörkkö S, Barnard J, Reynolds WF, Topol EJ, DiDonato JA, Hazen SL (2007) Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med* 13:1176–1184
52. Sirpal S (2009) Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease. *Clin Sci* 116:681–695
53. Zheng L, Nukuna B, Brennan ML, et al (2004) Apolipoprotein A-I is a selective target for myeloperoxidase-catalyzed oxidation and function impairment in subjects with cardiovascular disease. *J Clin Invest* 114:529–541
54. Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW (2010) Myeloperoxidase: An oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol* 23:447–454
55. Nicholls SJ, Hazen SL (2005) Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1102–1111
56. Wong ND, Gransar H, Narula J, et al (2009) Myeloperoxidase, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease Events. *JACC Cardiovasc Imaging* 2:1093–1099
57. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Von Beckerath N, Schömig A, Kastrati A (2008) Myeloperoxidase level in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest* 38:90–96
58. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A (2000) Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: Risk or benefit? *Acta Haematol* 104:10–15
59. Gensini GF, Gori AM, Dilaghi B, et al (2010) Effect of atorvastatin on circulating hsCRP concentrations: A sub-study of the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST) study. *Int J Cardiol* 142:257–264
60. Koshiyama H, Taniguchi A, Tanaka K, et al (2008) Effects of pitavastatin on lipid profiles and high-sensitivity CRP in Japanese subjects with hypercholesterolemia: Kansai Investigation of Statin for Hyperlipidemic Intervention in Metabolism and Endocrinology (KISHIMEN) investigators. *J Atheroscler Thromb* 15:345–350
61. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al (2009) Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 16:546–552
62. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al (2012) Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study. *J Cardiol* 60:389–394

63. Okumura K, Tsukamoto H, Tsuboi H, Hirayama H, Kamiya H, Watarai M, Ishiki R, Murohara T (2015) High HDL cholesterol level after treatment with pitavastatin is an important factor for regression in carotid intima-media thickness. *Heart Vessels* 30:154–161
64. Hong YJ, Jeong MH, Ahn Y, et al (2012) Effect of pitavastatin treatment on changes of plaque volume and composition according to the reduction of high-sensitivity C-reactive protein levels. *J Cardiol* 60:277–282
65. Wang Y-B, Fu X-H, Gu X-S, Fan W-Z, Jiang Y-F, Hao G-Z, Miao Q, Cao J, Fu B, Li Y (2017) Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 7:89–96
66. Gumprecht J, Gosho M, Budinski D, Hounslow N (2011) Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. *Diabetes, Obes Metab* 13:1047–1055
67. Arnaboldi L, Corsini A (2015) Could changes in adiponectin drive the effect of statins on the risk of new-onset diabetes? The case of pitavastatin. *Atheroscler Suppl* 16:1–27
68. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, Tsimikas S, Yoshida H, Ray KK (2015) Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis* 241:409–418
69. Yamakawa T, Takano T, Tanaka SI, Kadonosono K, Terauchi Y (2008) Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 15:269–275

## KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA STATİN TEDAVİSİNİN OKSİDATİF BELİRTEÇLER ÜZERİNE ETKİSİ

ORIJINALLIK RAPORU

%**8**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**7**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**5**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

