

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**BÖLGEMİZDEKİ HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARDA
ATORVASTATİN, ROSUVASTATİN VE SİMVASTATİN
TEDAVİSİNİN DOZ -ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Orhan DEMİR

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr Serdar SEVİMLİ

Uzmanlık Tezi

ERZURUM-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Lipidler	3
2.2. Lipoprotein metabolizması.....	4
2.3. Hiperlipidemi	7
2.4. Ateroskleroz	10
2.5. Ateroskleroz Risk Faktörleri	10
2.6. Hiperlipidemide Tedavi Hedefleri	19
2.7. Hiperlipidemi Tedavisi.....	25
2.8. Statinler	29
3.MATERYAL VE METOD.....	36
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ	48
7.KAYNAKLAR.....	49

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığınca araştırma görevlisi Dr. Orhan DEMİR'in 01.06.2009 tarih ve 188 sayılı yazıyla verilen “ Bölgemizdeki Hiperlipidemili hastalarda Atorvastatin, Rosuvastatin ve Simvastatin tedavisinin doz-etkinliğinin araştırılması ” adlı tez konusunun incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşülmüş ve 19.06.2009 tarih ve 4 nolu oturumunun 14 nolu kararı ile uygun görülmüştür. Çalışma ayrıca Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 04.05.2011 tarihli ve 2 nolu oturumunun 15 nolu Bölüm Kurul Kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

ÖZET

BÖLGEMİZDEKİ HİPERLİPİDEMİLİ HASTALARDA ATORVASTATİN, ROSUVASTATİN VE SİMVASTATİN TEDAVİSİNİN DOZ - ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve amaç: Aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup gelişmiş ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Aterosklerotik damar hastalığına yol açan bağımsız risk faktörleri birçok çalışmada tanımlanmış ve birbirleri ile sinerjistik etki göstererek koroner kalp hastalığı (KKH) gelişimini hızlandırdıkları anlaşılmıştır. Bu faktörlerin başında da hiperlipidemi gelmektedir. HMG-Co A Redüktaz inhibitörleri (statinler) ise hiperlipidemi tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar olup mortalite ve morbidite çalışmalarında etkinlikleri ispatlanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel 3 (NCEP-ATP III) klavuzuna göre statin kullanma endikasyonu konulan hastalarda statinlerin bölgemizdeki etkinliğinin araştırılmasıdır.

Metod: Bu çalışmaya dört haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP-ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan 76'sı bayan, 84'ü erkek olmak üzere toplam 160 olgu çalışmaya alındı. Hastalara KKH risk durumuna göre hastalara simvastatin 10, 20, 40 mg/gün, atorvastatin 10, 20, 40 mg/gün, rosuvastatin 10, 20 mg/gün başlandı. Altı haftalık tedavi sonrası serum lipid profilleri tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 160 (her grupta 20 hasta) hastanın yaş ortalaması 58.95 (37 ile 82 arası) olarak bulundu. Gruplar arasında demografik özellikler açısından farklılık yoktu. Altı haftalık tedavi sonucunda LDL kolesterolde; simvastatin 10-40 mg/gün ile %28-40, atorvastatin 10-40 mg/gün ile %39-51 ve rosuvastatin 10-20 mg/gün tedavisi sonrasında %50-60 oranında düşme saptandı ($p < 0,01$).

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda altı hafta süreyle uygulanan statin tedavisinin tüm gruplarda serum LDL kolesterol, total kolesterol ve trigliserid düzeylerini anlamlı oranda azalttığı görüldü. HDL kolesterol değerini en fazla artıran tedavi ise rosuvastatin 20 mg/ gün olarak bulundu. Çalışmamızda statin tedavisinin bölgemizdeki hastalarda da etkin bir tedavi şekli olduğu gösterildiği halde önceden yapılmış olan çalışmalardan farklı bir sonuç gösteremedik.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, statinler, doz etkinliği

ABSTRACT

DOSE EFFICACY INVESTIGATION OF ATORVASTATIN, ROSUVASTATIN AND SIMVASTATIN THERAPY ON HYPERLIPIDEMIC PATIENTS FROM THE REGION (EASTERN TURKEY)

Introduction and Purpose: Atherosclerotic heart diseases gradually becoming more widespread, still continues to be the most significant reason for death even in developed countries. Independent risk factors causing atherosclerotic vascular diseases have been defined in many studies, in which it is concluded that these risk factors synergistically affecting each other, have accelerated development of coronary heart disease (KHK). Hyperlipidemia is leading (predominant) factor among the risk sources. HMG- Co A Reductase inhibitors (statins) is the most common drugs used for hyperlipidemia therapy, and their efficacy in mortality and morbidity studies are successfully proved. Purpose of this study is to investigate regional efficacy of statins on the patients indicated according to the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel 3 (NCEP-ATP III) guideline.

Method: This research is carried out on 160 patients (with 76 women and 84 man) who are indicated for drug therapy as defined in NCEP-ATP III criteria, in spite of being subjected to 4 weeks of first step dietary. Depending on the Coronary Heart Disease risk level patients were started to perform simvastatin therapy with 10, 20, 40 mg/day, atorvastatin therapy with 10, 20, 40 mg/day and rosuvastatin therapy with 10, 20 mg/day. Serum lipid-profiles re-evaluated, after 6 weeks period.

Findings: The age average of the patients subjected to research 160 (20 patients of each group) is found to be 58.95 (between 37 and 82). No demographic differences found between groups. At the end of six weeks therapy, significant amount of decrease observed in LDL cholesterol; in simvastatin 10-40 mg/day decreased by %28-40, in atorvastatin 10-40 mg/day decreased by %39-51 and in rosuvastatin 10-20 mg/day decreased by %50-60 ($p < 0,01$).

Conclusion and Result : As the result of this study, it is proved that six weeks of statin therapy caused significant decreases in all groups in the level of serum LDL cholesterol, total cholesterol and triglyceride. Therapy which caused the highest increase in HDL cholesterol is the rosuvastatin 20 mg/day treatment. In this study, we could not

redear any result different from the prevaious works, except significance of statin therapy, efficacy on patients from our region, eastern Turkey.

Key words: Hyperlipidemia, statins, dose efficacy

KISALTMALAR

AHA	: American Heart Association
ATP	: Adult Treatment Panel
CRP	: C Reaktif Protein
CK	: Kreatin Kinaz
DKH	: Düz Kas Hücresi
ESC	: European Society of Cardiology
HDL	: High Density Lipoprotein
HMG CoA	: Hidroksi Metil Glutaril- Koenzim A
IDL	: Intermediate Density Lipoprotein
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
LP(a)	: Lipoprotein (a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
LDL	: Low Density Lipoprotein
MI	: Myokard Infarktüsü
NCEP	: National Cholesterol Education Program
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler sistem hastalıkları gelişmiş ülkelerde ölümün en önemli nedenidir (1). Tüm ölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığı (KKH) ilk sırada yer almaktadır. 1999 yılında American Heart Association (AHA); Amerika’da 58,8 milyon kişide özellikle KKH olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardan birinin olduğunu belirtmiştir (2). TEKHARF(Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verileri Türkiye’de KKH sayısının 2000 yılı itibariyle yaklaşık 2 milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160 bin kişinin KKH nedeniyle öldüğünü göstermektedir (3, 4). Ateroskleroz arter intimasında aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar ve fibroproliferatif bir cevaptır. Hiperlipidemi KKH oluşumunda önemli bir risk faktörü olup, bu risk kolesterol düşürücü tedavi ile azaltılabilmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin azaldığı gösterilmiştir (5, 6, 7, 8). Bu yüzden kolesterol düşürücü ajanlardan statinlerin LDL-K düşürmenin yanında pleotropik etkilerinin olması bu ajanların KKH ve KKH için yüksek riskli hastalarda kullanılmasını ön plana çıkarmıştır.

Statinler, kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG CoA redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederler. LDL’nin aterojenik prekürsörü olan VLDL (çok düşük dansiteli lipoprotein) üretimini azaltırlar ve VLDL ve LDL’yi plazmadan temizleyen LDL reseptörü üretimini artırır. Sonuç olarak LDL-K’nin plazma seviyesi azalır. Bu etkinin yanında plazma trigliserid (TG) düzeyinde hafif bir azalma ve plazma yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinde hafif bir artışa yaparlar (9). Birçok çalışmada gösterilmiştir ki HMG CoA redüktaz inhibitörleri olan statinler. LDL-K’ü ortalama %28 ile %55 arasında düşürmektedirler. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study) çalışmasında LDL-K’ü Atorvastatin 10-80 mg/gün dozlarında %38-54, Simvastatin 10-40 mg/gün dozlarında %28-41 oranında düşürmüştür. Benzer şekilde Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial) çalışmasında atorvastatin 10-80 mg/gün dozunda %36-51, rosuvastatin 10-40 mg/gün dozlarında %45-55, Simvastatin 10-80 mg/gün dozunda % 28-45 oranında

LDL-K düşüşü sağlamıştır. (10, 11, 12). Klinik gözlemlerimizde statin tedavisinin bölgemizdeki hastalarda LDL-K'ü düşürme oranının yapılmış çalışmalardan yüksek olduğunu gözlemledik.

Bu çalışmadaki amacımız National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel 3 (NCEP-ATP III) klavuzuna göre statin kullanma endikasyonu konulan hastalarda HMG CoA Redüktaz inhibitörlerinin “statinlerin” (Atorvastatin 10, 20, 40 mg; Rosuvastatin 10, 20 mg, Simvastatin 10, 20, 40 mg) bölgemizdeki doz etkinliğinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lipidler: Lipidler organik bileşiklerin heterojen bir grubudur. En önemli karakteristik özellikleri suda sınırlı düzeyde buna karşılık eter, kloroform gibi organik çözücülerde kolaylıkla çözünebilir olmalarıdır. Lipidler polar ve non polar olmak üzere ikiye ayrılır. Polar lipidler az da olsa suda çözünebilme özelliği gösterirler. Bu grup içerisinde kolesterol, yağ asitleri, glikosfingolipidler ve gliserofosfolipidler yer alır. Non polar lipidler ise trigliseridler ve kolesterol esterleridir (13,14). Lipidler plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipidler başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri ile esterleşmesi ile kompleks lipidler oluşur. Plazmada bulunan başlıca kompleks lipidler kolesterol esterleri, trigliseridler ve fosfolipidlerdir.

Yağ Asitleri: Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipidlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlı olarak taşınırlar.

Kolesterol: Suda çözünmeyen bir moleküldür. Hücre membranının temel öğelerindendir. Safra asidi, adrenal steroidler ve seks hormonlarının prekürsörüdür. Vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebildiği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safrayada geçebilir. Kolesterolün vücuttan atılımı ancak karaciğer tarafından safra ile olur. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanır. Kolesterol plazmada iki ayrı biçimde bulunur. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda bulunan serbest kolesteroldür. Kolesterol esterleri ise tüm kolesterolün yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve plazmada, aterom plaklarında, böbreküstü bezinin korteksinde, karaciğer ve ince bağırsakta fazla miktarlarda bulunur.

Trigliserid: Gliserolün yağ asidi ile esterleşmesi sonucu oluşur. Vücudun esas enerji deposudur. Trigliseridlerin hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. Fazla enerji yağ dokusunda lipid damlacıkları içinde depolanır.

Fosfolipid: Plazmadaki esas fosfolipid fosfatidilkolindir (lesitin). Kolesterol ile birlikte hücre zarının yapısındaki başlıca moleküllerden olan fosfolipidler aynı yapı içinde hem hidrofilik hem hidrofobik zincirleri taşırlar.

Lipoproteinler lipit ve proteinlerin birleşiminden oluşan kompleks yapılardır. Apoproteinler ise lipoprotein parçalarından birisidir. Plazma lipoproteinleri genellikle suda çözünmeyen kolesterol ve trigliserid gibi makromoleküllerin kanda taşınma formlarıdır.

2.2. Lipoprotein metabolizması: Steroid hormonların ve safra asitlerinin ön molekülü olan kolesterol, büyük oranda diyetle alınabildiği gibi %10-20'si karaciğerde olmak üzere bağırsaklar, adrenal korteks, yumurtalıklar, testisler gibi bütün dokularda kolesterol sentezlenebilir. Karaciğer vücudun kolesterol dengesinin düzenlenmesinde merkezi role sahiptir. Diyetle alınan kolesterol, ekstra hepatik dokularda sentezlenen kolesterol ve karaciğerde de nova sentez sonrası oluşan kolesterol karaciğerin kolesterol havuzunu olusturur. Kolesterol, Asetil CoA'dan bir dizi enzimatik reaksiyonla sentezlenir. Bu sentez basamaklarından en önemlilerinden birisi ve hız kısıtlayıcı basamak olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktaz enzimi aracılığıyla HMG-Ko A'dan mevalonik asit oluşumu basamağı bütün statinlerin temel etki yeridir. Lipidler suda çözünmediklerinden plazmda taşınmaları için hidrofilik yapıda protein taşıyıcılara gerek duyarlar. Apolipoprotein adı verilen bu proteinler ile lipidlerin oluşturduğu komplekslere lipoproteinler adı verilir. Lipoproteinlerin dış kısmında serbest kolesterol, fosfolipidler ve apolipoproteinler bulunurken, hidrofobik yapıdaki çekirdek bölümünde kolesterol esterleri ve trigliseridler bulunur. Lipoproteinler çekirdekte bulunan trigliserid ve kolesterol esteri miktarına göre farklılık gösterirler. Klinik açıdan önemli olan ve plazmada saptanabilen beş ana lipoprotein grubu vardır. Bunlar; şilomikronlar, VLDL, orta dansiteli lipoproteinler (IDL), LDL, ve HDL şeklinde sınıflandırılmaktadır (15, 16).

Şilomikronlar: Yağ asitleri ve monogliseridlerden barsak hücrelerinde sentezlenen şilomikronların temel işlevi diyetle alınan yağların transportunu sağlamaktır. Ekzojen lipid transportunda görev alan esas partiküllerdir. Şilomikronlar lipit içerik olarak %90'ı trigliseridlerden oluşur. Protein komponent ise apo B-48 ve apo A'yı içerir. Şilomikronlar bağırsağa boşalan lenfatik sistem tarafından üretilen şiluslarda bulunmaktadır. Lipidleri büyük ölçüde safra ve bağırsak sekresyonlarından kaynaklanan küçük şilomikronlar açlık durumunda bile oluşmaktadırlar. Asıl şilomikronlar ise diyetle alınan triaçilgliserollerin absorpsiyonu sonrası meydana gelmektedir. Enterositlerde sentezlenen şilomikronlar ve karaciğerde sentezlenen VLDL

arasında birçok benzerlik bulunmaktadır. Granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen apo B, triaçilgliserollerin ana sentez bölgesi olan düz endoplazmik retikulumda lipoproteinlere katılır. Golgi sisteminde glikozillenen şilomikronlar enterositlerden dışarı salgılanırlar. İnce bağırsak villuslarından başlayan lenf damarları ile alınan duktus torasikus yoluyla lenfatik sisteme geçen şilomikronlar, sol subklavian venle venöz sisteme geçerler. Dolaşıma katıldıktan kısa bir süre sonra bu partiküller dolaşımdan apo C ve apo E'yi dolaşımdaki HDL'den alırlar. Artık apo C-2 şilomikronların yüzeyinde mevcuttur ve endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde bulunan lipoprotein lipazı aktive eder. Aktive olan lipoprotein lipaz hızlı bir şekilde trigliseridleri hızlı bir şekilde serbest yağ asitlerine hidrolize eder. Bu serbest yağ asitleri albuminle beraber enerji kaynağı olarak kas hücrelerine veya depolanmak üzere yağ hücrelerine alınır. Aynı zamanda bazı fosfolipidler ve apo A şilomikrondan HDL'ye transfer edilir. Yeni oluşan şilomikron kalıntısı, orijinal şilomikron molekülünün trigliserid içeriğinin %80 ile %90'nını içerir. Yüzeylerindeki apo B-48 ve apo E mevcudiyeti ile şilomikron kalıntısı hepatik reseptörler tarafından tanınıp endositozla hücre içine alınır. Daha sonra lizozomlarda hidrolize edilirler. Kolesterol, safra asitlerini oluşturmak üzere yeni lipoprotein sentezinde kullanılır veya kolesterol esteri olarak depolanır. Daha da ilerisi kolesterol HMG-CoA redüktaz enziminin down regülasyonunda rol alır (17).

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (VLDL): VLDL sentezinde enterositlerde sentezlenen şilomikronlar gibi granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenen apo B, triaçilgliserollerin ana sentez bölgesi olan düz endoplazmik retikulumda lipoproteinlere katılır. Golgi sisteminde glikozillenen VLDL karaciğer hücrelerinden disse boşluğuna salgılanırlar. Disse boşluğuna salgılanan VLDL, daha sonra endoteldeki fenestra vasıtası ile karaciğer sinüsoidlerine geçmektedir. Trigliserid miktarı lipoproteinlerin büyüklüğünü belirlemektedir. VLDL yapısındaki triaçilgliserollerin kaynakları arasında karaciğer hücrelerinde yağ asitlerine dönüşen diyet karbonhidratları, kapiller endotelde ve karaciğerde lipoprotein triaçilgliserollerinin hidrolizi ile adipoz dokudan gelen ve karaciğere alınan serbest yağ asitleri bulunmaktadır.

Ara Dansiteli Lipoprotein (IDL): Plazma konsantrasyonu çok düşük olan IDL, VLDL metabolizmasında yer alan bir ara üründür. Büyüklük ve içerik açısından VLDL

ve LDL arasındadır. Başlıca proteinleri apo B-100 ve apo E'dir. VLDL nin yıkım ürünü ve LDL'nin öncül molekülüdür. Karaciğer tarafından temizlenir veya hepatik lipazın etkisi ile LDL'ye dönüşerek katabolize olur.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL): En küçük ve en yoğun lipoprotein partikülüdür. Lipid içeriği kadar protein içeriği de bulunur. Başlıca apolipoproteinleri apo A-I ve apo A-II'dir. Yapısında daha az miktarda apo A-4, apo E ve apo C-3 de bulunur. Karaciğerden veya ince bağırsaklardan sentezlenen HDL olgunlaşmamış bir şekilde dolaşıma salınır ve hücre membranlarından serbest kolesterolü alarak olgunlaşmaya başlar. HDL partikülünün büyüklüğü birikmiş olan kolesterol esterlerinin miktarına bağlıdır. HDL-3 yapısındaki kolesterol esterlerini artırarak daha büyük bir molekül olan HDL-2'ye dönüşür. HDL-2'deki kolesterol esterleri VLDL'deki trigliseridlerle kolesterol ester transferaz proteini (CETP) aracılığı ile değiş tokuş edilir. Trigliseridden zengin içeriğe dönüşen HDL-2 karaciğerde tekrar hidrolize olarak HDL-3'e dönüşür. CETP'in inhibisyonu kanda HDL-K düzeyini artırır ve kardiyovasküler korumada terapötik hedef olarak presente edilir. HDL yapısında diğer lipoproteinlerden çok daha fazla tür ve miktarda antioksidan bulunur. Okside lipoproteinler ateroskleroz gelişimine zemin hazırladıkları için bu antioksidanlar, lipoproteinlerin oksidasyonunu engellemektedir. Sonuç olarak periferik hücrelerdeki kolesterol, revers kolesterol transport olarak adlandırılan HDL aracılı bir süreç ile periferik hücrelerin plazma membranlarından karaciğere taşınır.

Düşük Dansiteli Lipoprotein(LDL): Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoproteindir. Merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir ve yüzeyinde major apolipoprotein olan apo B-100 bulunur. Plazmadaki toplam kolesterolün %70'i LDL'de bulunur. Esas olarak VLDL ve IDL katabolizması sonucu oluşur. TG'den zengin lipoproteinler LDL çekirdeğindeki lipid kompozisyonunu etkiler. TG'den zengin lipoproteinlerin artması şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile trigliserid değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece TG içeriği artan LDL hepatik lipaz ve kısmende lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül halini alır. Dolaşımdaki LDL'nin %75'i karaciğere, geri kalanı karaciğer dışı dokulara geçer. Karaciğere geçiş LDL reseptörü aracılığı ile olur. Bu yüzden reseptör sentez hızı LDL konsantrasyonu için anahtar rol oynar. Reseptörle

birlikte hücre içine alındıktan sonra lizozomlarda apo B-100 aminoasitlerine hidrolize olur, kolesterol esterleride serbest kolesterol haline hidrolize olur. Hücre içinde serbest kolesterol birikmesi geri bildirimle hem LDL reseptör sentezini hem de kolesterol sentezini yavaşlatır (18).

Küçük yoğun LDL: LDL büyüklük ve yoğunluk bakımından küçük yoğun LDL (sdLDL) ve büyük partiküllerin baskın olduğu LDL olarak farklı iki fenotipik özellik gösterir. sdLDL, KKH riskini yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, serum TG, LDL-K ve HDL-K konsantrasyonlarından bağımsız olarak artırmaktadır. KKH olan hastaların yaklaşık yarısında, LDL-K'nın normal düzeyde olması sdLDL içeriğinin yüksek olması ile açıklanabilir. sdLDL aterojenitesinin nedeni; subintimal boşluk içine daha rahat girmesine, daha fazla okside olmasına bağlanmaktadır (19).

Lipoprotein (a): Plazmada düşük konsantrasyonda bulunan yapısı LDL'ye benzeyen bir lipoproteindir. Karaciğerde sentez edilir ve plazmaya salınır. Apolipoprotein komponentleri Apo(a) ve Apo B dir. Lp (a) düzeyi diğer lipoproteinlerden farklı olarak sigara kullanımı, diyet, kilo, yaş ve cinsiyetten daha az etkilenir. Menapoz sonrası değerler yüksek olmasına karşın yaş ve cinsiyetle kesin bir ilişki gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda lp (a)'nın KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülürken bazı çalışmalarda önemli bir ilişki gösterilememiştir. Yüksek lp(a) düzeyleri, yüksek LDL-K ile birlikte olduğunda özellikle risk oluşturmaktadır (20-22).

2.3. Hiperlipidemi

Hiperlipidemiler, plazmadaki kolesterol ve/veya trigliserid düzeylerinin yükselmesi ile karakterize bir metabolik bozukluklardır. Primer veya sekonder (diyabetes mellitus, nefrotik sendrom, hipotiroidizm, kolestaz, vb.) nedenlerle meydana gelir. Primer hiperlipidemiler Fredricson sınıflaması'na göre beş ayrı tipte ele alınır.

Hiperşilomikronemi(Tip I): Lipoprotein lipaz (LPL) eksikliği veya LPL' nin inaktive olmasına neden olan apo C-II eksikliğine bağlı hipertrigliserideminin görüldüğü tablodur. Şilomikronlar ve VLDL klirensinin yavaş, HDL ve LDL kolesterol düzeyinin düşük olduğu, koroner hastalık riskinde artışın olmadığı hiperlipoproteinemi tipidir. Yağ miktarı düşük, karbonhidrat düzeyi yüksek diyetle tedavi edilebilir. Teşhis

plazmanın +4 C° de bir gece bekletildikten sonra, yüzeyinde kremi bir tabaka oluşması ile konur. Normalde endotel yüzeyinden LPL salınımına neden olan heparin enjeksiyonu sonrası plazma LPL seviyelerinin artmadığı gösterilerek doğrulanır. Düşük LPL seviyeleri apo C-II eksikliğinden kaynaklanıyorsa jel elektroforeziyle apo C-II' nin yokluğu tespit edilebilir. Fazla miktarda apo C-II içeren plazma transfüzyonundan sonra plazmada TG'lerin dramatik düşüşü ile tanı doğrulanır. LPL seviyeleri orta derecede hipertrigliseridemili birçok hastada normal seviyelerdedir. Şiddetli hipertrigliseridemi olan hastaların %5-10'unda LPL geninde heterozigot mutasyon vardır. Bu hastalarda LPL aktivitesi %20-50'ye kadar düşebilir. Heterozigot LPL eksikliği olan hastalarda kontrol altına alınamayan diyabet, hamilelik, fazla miktarda alkol alımı, eksojen östrojen alımı ya da obezite varsa hipertrigliseridemi ciddi seyir gösterebilir (23).

Ailesel Hiperkolesterolemiler (Tip IIa): Karaciğer ve çevresel dokularda LDL reseptör gen mutasyonuna bağlı LDL reseptör eksikliği veya yokluğu ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtmıdır. Heterozigot bireylerde kolesterol 2-3 kat, homozigot bireylerde ise 3-6 kat artar. Heterozigot bireylerin toplumdaki sıklıkları 1/500 olarak bildirilmektedir. Total kolesterol düzeyleri 300 mg/dl ve LDL kolesterol düzeyleri 250 mg/dl üzerinde seyreder. TG düzeyleri normaldir. Prematüre koroner arter hastalığı sık bulgudur.

Ailesel Kombine Hiperlipidemi (Tip IIb): VLDL ve VLDL ile ilişkili hepatik kaynaklı apo B100 fazla üretimi mevcuttur. Ailesel kombine TG ve kolesterol yüksekliği olur. Değerler orta derecede yüksektir. HDL-K düşüktür. Koroner arter hastalığı sıktır. KKH'nin ailesel formlarının 1/3 veya yarısından sorumludur. Hiperlipidemisinin en yaygın formudur. Tahmin edilen prevalansı %0,5-2'dir.

Ailesel Disbetalipoproteinemi (Tip III): Apo E'nin üç izoformundan (E2, E3, E4) apoE2'nin reseptöre bağlanma kusuruyla ortaya çıkan nadir görülen (1/10000 kişi) bir hastalıktır. Şilomikronlar, VLDL artıklarında artış ve elektroforezde geniş β-bandı görülür. TG 250-500 mg/dl, total kolesterol 250-500 mg/dl düzeyindedir. Hiperkolesterolemi, ksantoma, periferik ve koroner arterlerde ateroskleroza neden olur. Aterosklerotik apo E eksikliği oluşturulan fareler üzerinde yapılan çalışmada, serum paraoksonase 1 (PON1) aktivitesi ve serum lipidlerinin oksidatif düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Apo E eksik olan farelerde hızlı ateroskleroz oluşumu ve oksidatif stres artışı belirgin olarak gözlenmiştir.

Ailesel Hipertrigliseridemi (Tip IV): Otozomal dominant geçişlidir. Orta derecede trigliserid yüksekliği (200-500 mg/dl) mevcut olup, sıklıkla insülin direnci, obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve hiperürisemi ile birlikte. Düşük serum HDL-K düzeyi bulunur (hipoalfalipoproteinemi). Lipoprotein lipaz geninde inaktivasyon mutasyonu olabileceği düşünülmektedir. Hastalar koroner arter hastalığı için yüksek risklidirler.

Mikst Hipertrigliseridemi (Tip V): Şilomikron ve VLDL düzeyi artmış, HDL-K ve LDL-K düzeyi ise azalmıştır. LPL veya apo C-II'nin eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmekle birlikte nedeni tam olarak bilinmemektedir.

Sekonder Hiperlipidemiler

Diyabetes mellitus (DM): Diyabetik hastalarda sıklıkla VLDL düzeyleri artmıştır. İnsülin eksikliği veya belirgin yetersizliğine eşlik eden ciddi lipemi, LPL geninin azalmış transkripsiyonuna dayandırılabilir. İnsülin verilmesi ile genellikle trigliserid düzeyleri bir kaç gün içinde normale döner. Orta derecede kontrollü diyabette serbest yağ asitlerinin karaciğere artmış akışı TG üretimini ve dolayısıyla VLDL sekresyonunu artırır; bu nedenle ılımlı düzeyde artmış VLDL düzeyleri görülür. VLDL'ye ek olarak, LDL-K düzeyleride kötü kontrollü diyabetik kişilerde artmıştır; bu da bu kişilerin artmış KKH riskini kısmen açıklayabilir. Diyabet kontrolü kötü olduğunda lipemi çok ciddi olup, hem VLDL hem de şilomikron düzeyleri yüksektir.

Obezite: İnsülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL-K, artmış küçük yoğun LDL ve protrombotik faktörler ile birlikte.

Alkol: Fazla miktarda alkol alımı TG düzeylerini her zaman artırmayabilir. Fakat pek çok alkolik lipemiktir. Alkol asetata çevrilir. Yağ asitlerinin oksidasyonunda idareli bir etki yaparak trigliseridle birleşir. Sonuçta yağ infiltrasyonuna bağlı hepatomegali ve VLDL sekresyonunda belirgin artış oluşur.

Steroid fazlalığı: Cushing sendromunda ve steroid tedavisinde insülin direnci ve LDL-K düzeylerinde artış mevcuttur. Hiperlipidemisinin primer olarak artmış VLDL salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Diğerleri :

- Üremi
- Nefrotik sendrom
- Eksojen Östrojen
- Hipotroidizm, Kolestaz
- Anoreksia Nevroza
- Glukojen Depo Hastalıkları (24).

2.4. Ateroskleroz: Ateroskleroz, subendotelyal lipid birikimi ile karakterize, kronik, immunoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir damar hastalığıdır. Multifaktöriyel etiyopatogeneze sahip progresif bir süreç olan ateroskleroz, yağlı çizgilenmeler ile erken çocukluk döneminden itibaren başlar ve kronik dönemde yol açtığı komplikasyonlar ile tüm dünyada en sık ölüm sebebini oluşturur. Gelişmiş ülkelerdeki tüm ölümlerin %35,3'ünden kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (25, 26). Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2008 yılı verileri Türkiye'de koroner arter hastası sayısının yaklaşık üç milyon olduğunu, ülkemizde her yıl yaklaşık 190000 kişinin koroner arter hastalığı nedeniyle öldüğünü ve bu ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %40'ını oluşturduğunu göstermiştir (27). Ateroskleroz sadece koroner arterler ile sınırlı olmayan, yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Endotel hasarı sonucu intimal lipid birikimi ile başlayan aterosklerotik süreç, lipid oksidasyonu sonucu ortaya çıkan oksidatif stres ile devam eder. Oksidatif stres, lökosit için kemotaktik ve intimal düz kas hücreleri (DKH) için proliferatif özellik taşıyan endotelyal sitokinlerin salınımına sebep olur. Böylece subendotelyal alanda lökosit ve DKH birikimi ile karakterize immunoinflamatuvar ve fibroproliferatif bir süreç başlar. Sıklıkla lümen içine doğru büyüyerek stenoza yol açan aterosklerotik bir plak oluşur ki bu durum, tüm dünyada ölümün en sık sebebi olan, koroner arter hastalığının akut klinik yansımaları olarak tanımlanan akut koroner sendromların patogenezinde rol oynar. Sonuçta yaşamın erken dönemlerinde yağlı çizgilenmeler ile başlayan ve sinsice ilerleyen aterosklerotik süreç, hayatı tehdit eden tıkalıcı trombozlara sebep olacak hassas bir aterosklerotik plağın rüptürü ile sona erer (28).

2.5. Ateroskleroz risk faktörleri: KKH için “risk faktörleri” ifadesi ilk kez 1960'ların başlarında sonuçları alınmaya başlanan Framingham Kalp Çalışmasında

kullanılmıştır (29). Risk faktörünün hastalığın sebebi olarak kabul edilebilmesi için hastalığın başlangıcından önce var olması ve biyolojik olarak hastalıkla ilişkili olması gerekmektedir. Aterosklerozun altında yatan mekanizma çok faktörlü ve karmaşıktır. Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi(**primer koruma**), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi(**sekonder koruma**) için gereklidir. Gözleme dayanan ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir.

NCEP-ATP III klavuzu koroner arter hastalığı risk faktörlerini şu şekilde sınıflandırmıştır;

NCEP ATP III klavuzuna göre KKH için risk faktörleri(30):

1. Lipid risk faktörleri (LDL-K, TG, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken KKH öyküsü

NCEP ATP III klavuzuna göre KKH İçin Bağımsız Risk Faktörleri (30):

- 1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- 2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü
- 3. Sigara içiyor olmak
- 4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- 5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır.

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

Lipid Risk Faktörleri: Kolesterol yüksekliği ve ateroskleroz arasındaki ilişki 60 yıl önce tanımlanmış olup günümüzde de geniş kabul görmektedir (31). Günümüz konsepti, lipoproteinlerin aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde kritik rol oynadıklarını kabul etmektedir. LDL-K yüksekliği, HDL-K düşüklüğü en sık bilinen lipid risk faktörleridir. Diğer taraftan non-HDL kolesterol ve TG yüksekliği, Lp (a) ve apolipoproteinler diğer bilinen lipid risk faktörleridir (Tablo 1).

Tablo 1: Türk kardiyoloji derneği ve NCEP ATP III kılavuzuna göre kan lipid sınıflaması

Serum lipid konsantrasyonu (mg/dL)	Sınıflama
LDL Kolestrol	
< 100	Normal
100-129	Normale yakın/hafif
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total Kolesterol	
< 200	İstenen düzey
200-239	Sınırdan yüksek
≥240	Yüksek
HDL kolesterol	
< 40	Düşük
≥ 60	Yüksek
Trigliseridler	
< 150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

LDL Kolesterol Yüksekliği: Çeşitli kanıtlar LDL-K düzeyinin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL-K'ün düşürülmesinin KKH riskini azalttığını göstermiştir. NCEP ATP III klavuzu lipid düşürücü tedavide LDL-K'ü primer hedef olarak belirlemiştir (30).

Yıllar boyunca LDL-K'ün esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL-K'ün proinflatuar bir ajan olduğu bulunmuştur, aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir. Yüksek LDL-K seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır: endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL-K seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerinin sekresyonuna neden olur. Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL-K seviyelerinin tedavi edilmesi, asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur. LDL-K ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir.

Serum kolesterol seviyeleri ile KKH riski arasındaki ilişki doğrusaldır. Düşük total kolesterol ve LDL-K seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri sık olsa bile KKH riski düşüktür. Bu durum LDL-K seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu göstermektedir (32, 33).

Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir. Yapılan çalışmalarda statinler, LDL-K'ü %20-60, koroner olayları ise yaklaşık %30 oranında azaltmıştır. Geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI) ve inme öyküsü olmayan fakat kolesterol seviyeleri yüksek olan hastalarda statinlerin etkinlikleri West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) ve daha yakın bir çalışma olan Management on Group of Adult Japanese (MEGA) çalışmalarında değerlendirildi (34,35). Her iki çalışmada da 5 yıllık takip sonrası MI (%31 WOSCOPS, %48 MEGA) ve mortalitede (%32 WOSCOPS, %28 MEGA) anlamlı azalma gösterildi. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study(AFCAPS/TexCAPS) çalışmasında statin tedavisini yalnızca yüksek riskli hasta gruplarıyla sınırlandırmanın doğru olmayacağını gösteren önemli bir birincil koruma çalışmasıdır. Çalışmaya koroner arter hastalığı öyküsü

olmayan 6500 sağlıklı gönüllü alınmıştır. AFCAPS/TexCAPS çalışmasına alınan bireylerin en önemli özelliği, total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin toplum ortalamasına çok yakın olmasıdır (7). Ortalama 5,2 yıl izlenen hastalar lovastatin 20-40 mg ve plasebo şeklinde randomize edilmiştir. Takip sürecinin sonunda total kolesterolde % 17, LDL-K'de %25 azalma, HDL-K'de ise erkeklerde %8, kadınlarda %7 artış saptanmıştır. Majör koroner olay riskinde %37'lik azalma saptanmıştır. Bu çalışmanın en önemli sonucu, statin tedavisinin, toplum ortalamasında kolesterol değerlerine sahip sağlıklı bireylerde dahi kardiyak olay riskini azalttığını göstermesidir.

Yakın zamanda sonuçları açıklanan, normal kolesterol profiline sahip ama artmış C-reaktif protein seviyesi (CRP) olan yaklaşık 18.000 sağlıklı bireyin değerlendirildiği JUPİTER (the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) çalışmasında MI'da %54, mortalitede ise %20 azalma sağlanmıştır (36).

Sekonder korunmada kolesterol seviyelerini düşürmenin faydaları tartışmasıdır. Bu konuda yapılan ilk büyük klinik çalışma The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) çalışmasıdır (5). KKH olan 4444 hastanın değerlendirildiği çalışmada uzun dönemli statin kullanımının mortaliteyi %30, koroner olayları ise %34 oranında azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmayı takiben yapılan Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) ve Heart Protection Study (HPS) çalışmalarında mevcut veriler doğrulanmıştır (37-39). Artmış LDL-K seviyesi olan hastalarda LDL-K seviyelerini agresif şekilde düşürmenin aterosklerozun progresyonunu anlamlı oranda azalttığı Serial Intravascular Ultrasound Observations From the Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) çalışmasında gösterilmiştir (40). Çok yakın zamanda sonuçları açıklanan Treat to New Targets (TNT) çalışması agresif bir şekilde LDL-K düşürülmesinin ılımlı LDL-K düşürülmesine göre tekrarlayan iskemik olayları önlemede daha üstün olduğunu göstermiştir (41). Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) çalışmasında sadece LDL-K seviyesinin düşürülmesi ve HDL-K seviyesinin yükseltilmesi değil aynı zamanda LDL partikül boyutlarının büyüülmesinde kardiyovasküler olay sıklığını %37 oranında azaltılabileceğini göstermiştir.

HDL kolesterol düşüklüğü: Agresif statin tedavisiyle LDL-K seviyelerinde belirgin azalmalar olmasına rağmen KKH riskinin hala yüksek olması dikkatleri HDL kolesterol komponentine çevirmiştir. Birçok epidemiyolojik çalışmada düşük HDL-K seviyelerinin KKH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Framingham Kalp çalışmasında koroner olayların yaklaşık %44'ü HDL-K'sı 40 mg/dl'nin altındaki hastalarda meydana geldi. HDL-K seviyesi 35 mg/dl'den düşük olanlar HDL-K seviyesi 65 mg/dl'nin üzerinde olanlarla kıyaslandığında kardiyovasküler insidansı 8 kat daha fazla idi. NCEP-ATP III klavuzunda da koroner kalp hastalığı için düşük HDL-K (<40 mg/dl) seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek HDL-K (>60 mg/dl) seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu vurgulanmıştır (42, 44).

Anjiyografik ve ultrasonografik çalışmalar düşük HDL-K seviyelerinin KKH riski ve ciddiyetiyle ilişkili olduğunu belirtmektedir. Gözlemsel çalışmalar HDL-K seviyesindeki her 1 mg/dl azalmanın kardiyovasküler riskinde %2-3 artışa sebep olduğunu göstermiştir (44, 45). Temel bilimsel çalışmalar ve klinik araştırmalar HDL-K seviyeleri ve ateroskleroz arasındaki ters ilişkiyi desteklemektedir. HDL-K, tersine kolesterol transportunu sağlar ve antioksidatif, antienflamatuvar, antitrombotik ve vazoprotektif etkilere sahiptir (46,47). Düşük HDL-K seviyeleri ve kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında kesin kanıtlar bulunmasına rağmen HDL-K daki artışın kardiyovasküler olayları azalttığına dair kesin veri bulunmamaktadır. NCEP-ATP III klavuzu öncelikle LDL-K, ikinci olarak Non HDL-K, ve daha sonra da HDL-K'un hedeflenmesini önermektedir (3). Amerikan Diyabet Cemiyeti ise TG'lerle birlikte HDL-K'yı sekonder hedef olarak önermiştir. Bazı çalışmalarda HDL-K düzeylerinin yükseltilmesinin kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir (48). HDL-K'nın bilinen subgruplarından (pre- β -HDL, HDL2, HDL3) pre- β -HDL en antiaterojenik formudur. Bundan dolayı ilerki dönemlerde bu subgrupları artırmaya yönelik tedaviler ümit verici olabilir (49). Şu an için önerilecek en iyi HDL-K yükseltici strateji, agresif yaşam stili değişikliği (egzersiz, diyet, kilo kaybı ve sigaranın bırakılması) olarak görünmektedir.

Non-HDL-K Yüksekliği: Non-HDL-K, TK'dan HDL-K'nın çıkarılmasıyla hesaplanır. LDL-K'nın tersine Non-HDL-K, TG ölçülmeksizin tokluk kan örneklerinden ölçülebilir. Hem normotrigliseridemik hemde hipertrigliseridemik hastalarda apo B seviyeleriyle yakın koreledir. Diyabetli hastalar KKH açısından artmış

riske sahiptirler ve diyabetik dislipidemi sıklıkla izole LDL-K yüksekliğinden ziyade düşük HDL-K ve yüksek TG seviyeleriyle karakterizedir. Non-HDL-K, diyabetik hastalarda lipid düşürücü tedavinin hedefi olarak ilk kez Garg ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Bu tavsiyeler daha sonra diğer dislipidemik popülasyona genişletilmiş ve NCEP ATP III kılavuzunda da TG seviyesi 200 mg/dl 'nin üzerindeki kişilerde sekonder hedef olarak yerini almıştır (50-52).

Trigliseridler: Prospektif epidemiyolojik çalışmaların çoğunun tek değişkenli analizinde, plazma trigliseridleri, daha sonra gelişebilecek koroner olayları öngörmede işe yarar. Öte yandan diğer risk faktörlerinin etkileri yönünden gerekli istatistiksel ayarlamalar yapıldığında, plazma trigliseridlerinin bağımsız etkileri zayıflamakta veya yok olmaktadır (53).

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur. Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınırda (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) TG düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (54-57).

Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, bu mekanizmanın neden olabildiği kişilerde alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. TG düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir (58).

Daha önce yapılmış çeşitli çalışmalar hipertrigliseridemisinin çeşitli aterojenik faktörler ile güçlü bir birliktelik gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu faktörler arasında aterojenik dislipidemi (artmış serum TG, küçük yoğun LDL partikülleri ve düşük HDL-K'den oluşan lipid triadı) ve metabolik sendrom sayılabilir. Bu nedenle, hipertrigliseridemili hastaların tedavisine klinik yaklaşım geniş tabanlı bir stratejiyi gerektirir; yani böyle bir yaklaşım, aterojenik TG içeriği zengin lipoproteinlerin azaltılmasını, lipid triadının düzeltilmesini, ve metabolik sendromun uygun biçimde modifiye edilmesini kapsamalıdır (59).

Nonlipid Risk Faktörleri

Hipertansiyon: Hipertansiyon (HT), patogenetik olarak kolesterole bağımlı ateroskleroza hızlandırmakla beraber aynı zamanda KKH için bağımsız risk faktörüdür

(60, 61). Amerikan Birleşik Ulusal Komitesinin 7. Raporu (The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; JNC 7) hipertansiyonu; sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzeri olması veya antihipertansif ilaç kullanıyor olmak şeklinde tanımlamaktadır. Hipertansiyon hem yüksek riskli hem düşük riskli toplumlarda KKH'a bağlı göreceli ölüm riskinde 1,5-2 kat artışla ilişkili bulunmuştur. Kan basıncındaki artış endotelin vazoprotektif ve antikoagülan özelliklerini bozarak lökositlerin subendotelyal mesafeye penetrasyonuna neden olur ve lipoproteinlere karşı endotel permeabilitesini artırır. Damar düz kas hücresi migrasyon ve proliferasyonuna, trombosit adezyon ve agregasyonunun artmasına yol açar. Bu değişiklikler hiperlipidemi ile beraber ise aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlanır. Hipertansiyon özellikle yağlı çizgilerin fibröz plağa dönüşümünü hızlandırmaktadır. HT, normal kolesterol düzeyleri olan deney hayvanlarında ateroskleroza indüklediği ve tek başına aterojenik olmadığı düşünülmektedir. Total kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda hipertansif bireylerde bile aterosklerotik olaylar seyrekler. Hipertansiyon, sıklıkla KKH için sessiz bir faktördür. Hipertansif hastaların üçte biri hastalıklarının farkında değildir ve HT tanısı alan hastaların ancak dörtte biri etkili tedavi alabilmektedir (62-65).

Yaş ve Cinsiyet: Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı için yaş güçlü bir risk faktörüdür. NCEP-ATP III klavuzu erkeklerde 45 yaşın, kadınlarda 55 yaşın üzerinde olmanın ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir (3). Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Kadınlarda aterosklerotik damar hastalığının erkeklerden 10-20 yıl geç geliştiği bilinmektedir. Kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapozla birlikte serum LDL-K düzeyi yükselmeye başlar, HDL-K düzeyinde artma durur veya düşmeye başlar (66, 67).

Diyabetes Mellitus: DM iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. KKH riskini erkeklerde iki üç kat kadınlarda yedi kat artırır. NCEP-ATP III'de, diyabetin oluşturduğu kardiyovasküler riskin boyutu nedeniyle bir risk faktörü olarak değil bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak tanımlamıştır (3). Myokard infarktüsü (MI) hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik

olmayan hastaların riski ile aynıdır. Diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetik dislipidemi, TG yüksekliği, HDL-K ve küçük yoğun LDL partiküllerinin varlığı ile karakterizedir. TG yüksekliği ve HDL-K düşüklüğü genellikle hafif düzeydedir. Diyabetli hastalarda LDL-K seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı, böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bilinmektedir (68-70).

Sigara Kullanımı: Hem yüksek riskli hem düşük riskli toplumlarda en önemli düzeltilebilir risk faktörüdür. Tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sigara sorumludur ve bunların yarısı kardiyovasküler hastalığa bağlıdır. Sigaranın olumsuz etkileri, günlük içilen miktara ve alışkanlığın süresine bağlı olarak ortaya çıkar. Sigara serbest oksijen radikallerini artırır, endotel fonksiyonlarını bozar, HDL-K düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını artırır ve bu şekilde protrombotik bir etki oluşturur. Pasif içiciliğinde KKH riskini az da olsa artırdığı gösterilmiştir (71, 72).

Aile Öyküsü: Ailede 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailede aterosklerotik damar hastalığı öyküsü olan kişilerde erken koroner ateroskleroz riski 1,3-1,6 kat artar (73, 74).

C- reaktif protein: CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir. CRP akut enfeksiyon ve enflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bugüne dek yapılan birçok çalışmada artmış hs-CRP (yüksek duyarlıklı CRP) düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riski artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Women's Health Study çalışmasında CRP analizlerinde başlangıç CRP düzeyleri ile gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (75). Bu çalışmada CRP ve LDL-K düzeyleri birlikte değerlendirildiğinde CRP ve LDL-K'sı yüksek olanlar en yüksek riskli grubu oluştururken LDL-K ve CRP'si düşük olanlar kalp damar hastalığı gelişimi açısından en düşük riskli grup olarak belirlenmiştir. LDL-K'sı yüksek ama CRP'si düşük grubun riski LDL-K'sı düşük ama CRP'si yüksek grupla benzer bulunmuştur. Physicians Health Study (76), AFCAPS / TEXCAPS (7) ve CARE (77) çalışmalarının alt grup analizlerinde de benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak 2009'da yayınlanan büyük bir

metaanalizde ise bir belirteç olarak CRP'nin KKH ile ilişkisinin, geleneksel risk faktörlerinin varlığında oldukça zayıf olduğu gösterilmiştir. Son yayınlarda başlangıç CRP düzeyine bakmanın, statin tedavisini yönlendirmede klinik bir yarar sağlamadığı yönünde kanıtlar mevcuttur. Bu amaçla HPS (6) kohortundaki yaklaşık 20 bin kişi incelendi. CRP düzeylerine bakılmaksızın simvastatin kullanan grupta koroner ölüm, MI, revaskülarizasyon ve inmeden oluşan önemli vasküler olaylarda %24 azalma sağlandı. Başlangıç CRP düzeylerinin klinik yarar açısından hiçbir katkısının olmadığı gösterildi.

2.6. Hiperlipidemide Tedavi Hedefleri: Hiperlipidemi tedavisi koroner arter hastalığı olan (sekonder koruma) ve olmayan (primer koruma) hastalarda hiperlipidemi tedavisi şeklinde iki kategoriye ayrılabilir (78). Tedavi yaklaşımı KKH gelişim riskinin derecesiyle çok yakından ilişkilidir.

Tedavi yaklaşımında on yıllık kısa dönem ve uzun dönem değerlendirmeler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. KKH veya eşdeğeri eşdeğeri bir hastalığı olan hastalar en büyük risk grubunu oluştururlar ve bu nedenle bu grupta hedef LDL-K düzeyi en düşüktür. Koroner kalp hastalığı olmayan hastalar risk faktörlerine göre ve gelecek 10 yıllık KKH geçirme risklerine göre sınıflandırılarak tedavileri buna göre düzenlenir.

Hasta ilk değerlendirildiğinde lipid düzeyleri ile beraber risk faktörleri değerlendirilmeli ve on yıllık risk değerlendirmesi yapılmalıdır. NCEP-ATP III'e göre, kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın, 20 yaş üzeri her yetişkinin total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG düzeylerini içeren açlık lipid profiline bakılmalı ve normal ise her beş yılda bir tekrarlanmalıdır. LDL-K ile KKH arasındaki ilişki devamlılık gösterdiğinden NCEP-ATP III tedavinin ana hedefi olarak LDL-K'ü göstermektedir. Tokluk kanında, sadece total kolesterol ve HDL-K sonuçları güvenilir olacaktır. Total kolesterol değeri 200 mg/dl'nin üstünde ve HDL-K değeri 40 mg/dl'nin altında olması durumunda açlık kanında bütün lipid profiline bakılır (3, 52).

İlk değerlendirmeden sonra yaşam tarzı değişikliği ve diyet önerilebilir, gerekli ise ilaç tedaviside eklenebilir. İlk olarak diyet tedavisi verildiyse üç ay sonra tekrar değerlendirilir. Hedef LDL-K düzeyine ulaşılamamışsa iki yol izlenebilir. Hastaya ilaç tedavisi başlanabilir ya da ek yaşam değişiklikleri önerilebilir. 2004 yılında modifiye

edilen NCEP- ATP III kılavuzunda risk değerlendirmesi ve LDL-K düzeylerine göre tedavi hedefleri Tablo 2’de özetlenmiştir (79).

Tablo 2: NCEP- ATP III LDL-K hedefleri

Risk grubu	LDL kolesterol	yaşam tarzı deęiřimi	ilaç tedavisi
Yüksek risk			
KKH veya eşdeğeri	<100 mg/dl	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl
10 yıl risk > %20	(opsiyonel hedef < 70 mg/dl)		(<100 mg/dl ilaç opsiyonları düřün)
Orta derece	< 130 mg/dl	> 130 mg/dl	> 130 mg/dl
yüksek risk 2+RF			(100-129 mg/dl
10- yıl risk %10-20			ilaç opsiyonları düřün.)
Orta risk	<130 mg/dl	> 130 mg/dl	> 160 mg/dl
2+RF			
10-yıl risk <% 10			
Düşük risk	<160 mg/dl	> 160 mg/dl	>190 mg/dl
0-1 risk faktörü			(160-189 mg/dl; ilaç opsiyonel)

KKH; koroner kalp hastalığı, RF; Risk faktörü

Kanada kardiyoloji derneğinin 2009 yılında yayınladığı dislipidemi klavuzunda da LDL-K primer hedef, TK/HDL-K oranında sekonder hedef olarak belirtilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Kanada Kardiyoloji Derneği 2009 Dislipidemi Kılavuzu Tedavi Önerileri**Sınıf I Endikasyon, Kanıt Düzeyi A**

Yüksek riskli hastalarda (FRS'ye göre 10 yıllık KVH gelişme riski $\geq$ %20)

Primer hedef: LDL-K değerinin <2 mmol/l

Sekonder hedef: TK/HDL-K oranının < 4 olması

Sınıf IIa Endikasyon, Kanıt Düzeyi A

Orta derecede risk (FRS ye göre 10 yıllık KVH gelişme riski %10-19 arasında)

LDL-K $\geq 3,5$ mmol/l veya

TK/HDL-K oranı ≥ 5 ise tedavi başla

Sınıf IIa Endikasyon, Kanıt Düzeyi A

Düşük derecede risk (FRS ye göre 10 yıllık KVH gelişme riski $<$ %10)

LDL-K ≥ 5 mmol/l veya TK/HDL-K oranı ≥ 6 ise tedavi başla

TK: Total Kolesterol, KVH: Kardiyovasküler hastalık, FRS: Framingham Risk Skoru

Primer Korumada Tedavi Hedefleri: Primer korunmada amaç KKH öyküsü olmayan bireylerde klinik kardiyovasküler olayların sıklığını azaltmaktır. Çalışmalar, total kolesterol ve LDL-K değerleri yüksek, HDL-K değerleri düşük, üç veya daha fazla risk faktörü olan orta ve yaşlı hastalarda lipid düşürücü tedavinin risk azalmasına neden olduğunu göstermiştir (80).

Total kolesterolde %10'luk bir azalmayı 5 yıl sonra koroner arter hastalığı insidansında %25'lik bir azalma izlemekte, LDL-K düzeyinde 40 mg/dl'lik bir azalmayı KKH olaylarında %20'lik bir azalma izlemektedir (81).

LDL-K düzeyi belirlendikten sonra yapılması gereken hastanın KKH riskini değerlendirmektir. Bu iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta hastanın risk faktörleri belirlenir. İkinci basamakta ise hastanın Framingham risk skorlaması yapılır. En fazla bir adet risk faktörü bulunan hastada uygun tedaviyi saptamak için risk skorlamasına gerek yoktur, çünkü bu hastada 10 yıllık KKH riski %10'un altındadır. İki risk faktörü olan hastalarda ise Framingham risk skorlaması kullanılarak on yıllık KKH riski hesaplanması önerilmektedir. Framingham risk skorlaması yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL-K, sigara kullanımına göre hesaplanır. Bu skorlama sistemi

ile iki veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalar on yıllık KKH riski; $>20\%$, $10-20\%$, $<10\%$ şeklinde üç gruba ayrılır.

Düşük riskli hastalar: NCEP-ATP III'e göre 0-1 risk faktörüne sahip asemptomatik bireylerin 10 yıllık KKH riski 10% 'un altındadır. Bu risk kategorisinde hedef LDL-K değeri 160 mg/dl 'nin altında olmalıdır. Bu bireyler için, LDL-K düzeyi 160 mg/dl üzerinde olduğunda klinik takip ve yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Amaç, LDL-K düzeyinin 160 mg/dl altına çekilmesidir. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasından üç ay sonra LDL-K 160 mg/dl 'nin altında ise yaşam tarzı değişikliğine devam edilir. Fakat yeterli yaşam tarzı değişikliğine rağmen LDL-K düzeyi $160-189\text{ mg/dl}$ ise ilaç tedavisi, klinik karar temelinde opsiyoneldir. Ciddi tek risk faktörü varlığı (yoğun sigara içimi, kontrolsüz hipertansiyon, güçlü aile öyküsü veya çok düşük HDL-K düzeyi), 10% 'a yaklaşan 10 yıllık KKH riski ilaç kullanılmasını destekleyen durumlardır. Yaşam tarzı değişikliği uygulamasına rağmen LDL-K 190 mg/dl üzerinde ise hedef LDL-K 160 mg/dl 'nin altına çekmek için ilaç tedavisinin düşünülmesi gerektiği önerilmektedir (79).

Orta riskli hastalar: NCEP- ATP III'e göre en az 2 risk faktörüne sahip olan ve 10 yıllık KKH riski $<10\%$ ise orta riskli olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda LDL-K hedef değeri 130 mg/dl 'nin altıdır ve uzun dönem riski azaltmak amaçlanır. İlk değerlendirmede LDL-K 130 mg/dl üzerinde ise yaşam değişikliği ve diyet önerilir. Üç ay sonraki değerlendirmede LDL-K 160 mg/dl altında ise diyetle devam edilir. LDL-K 160 mg/dl üzerinde ise LDL-K düşürücü tedavi eklenebilir (79).

Orta derecede yüksek riskli hastalar: İki ve daha fazla risk faktörü olan ve 10 yıllık KKH riski $10-20\%$ arasında olan hastalar: Bu hastalarda LDL-K değeri 130 mg/dl 'nin altında olmalıdır. Bazal LDL-K düzeyi 130 mg/dl 'nin üzerinde ise yaşam tarzı değişikliği ve diyet tedavisi önerilir. 3 ay sonra tekrar değerlendirilir. Hala LDL-K düzeyi 130 mg/dl 'nin üzerinde ise tedavi başlanabilir. LDL-K seviyesi $100-130\text{ mg/dl}$ arasında ilaç başlanması opsiyoneldir (79).

Yüksek riskli hastalar: İki ve daha fazla risk faktörü olan ve 10 yıllık riski $>20\%$ olan hastaları içerir. Bu hastalar KKH eşdeğeri kabul edilir ve sekonder koruma gibi tedavisi düzenlenir. Hedef LDL-K değeri 100 mg/dl 'nin, opsiyonel hedef ise 70 mg/dl 'nin altıdır. (79).

Sekonder korunmada tedavi hedefleri: Sekonder korunmada amaç KKH olan bireylerde risk modifikasyonu yapmak ve gelişebilecek ek koroner olayları azaltmaktır. Bu hastalar yüksek risk grubuna girmektedir. Bu risk kategorisinde bulunan risk faktörleri; KKH ve risk eşdeğerlerini (DM, periferik arter hastalığı, semptomatik karotid arter hastalığı ve abdominal aort anevrizması gibi koroner olmayan aterosklerotik durumlar) kapsar. Bu hastalarda NCEP- ATP III tarafından önerilen hedef LDL-K değeri 100mg/dl'nin altıdır. Bu değere ulaşmak kardiyak olayları ve kardiyak olaylardan dolayı oluşan ölümleri azalttığından hedef değerlere ulaşmak için agresif ilaç tedavisi gereklidir. Birçok çalışma bu hastalarda tedavi ile tüm nedenlere bağlı ölümlerinde azaldığını göstermiştir. NCEP-ATP III klavuzu LDL-K değeri 100 mg/dl'nin üzerinde olan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile beraber statin tedavisini önermektedir. 100 mg/ dl altında ise ilaç tedavisi opsiyonel olarak verilmiştir. Ülkemizde HDL-K seviyesinin yaygın olarak düşük seviyelerde bulunması koroner riski belirleyen önemli etmenlerdendir. Yüksek riskli grupta TK/HDL-K oranının 5'in altına çekilmesinin tedavi hedeflerinden biri olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (79, 81).

Çok yüksek riskli hastalarda tedavi: Bu hastalarda (akut koroner sendromlar, KKH ile beraber DM veya ciddi/ iyi kontrol edilemeyen risk faktörlerinin varlığı veya metabolik sendrom) tedavi hedefi 70 mg/dl'nin altıdır. Akut koroner sendromlu hastalar tekrarlayan koroner olaylar için yüksek risk altındadırlar. MIRACL (Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes) çalışması (82), yoğun LDL-K düşürücü tedavinin akut koroner sendrom sonrası ilk 18 ayda tekrarlayan kardiyak olayları azalttığını göstermiştir. PROVE-IT (C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy) (83) çalışmasında da akut koroner sendrom sonrası ilk 2 yılda yoğun tedavi ile ölüm ve major kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmiştir. HPS, (6), PROVE IT, TNT (41) çalışmaları, yüksek riskli hastalarda LDL-K seviyeleri 100 mg/d üstünde tedavinin başlanmasını ve LDL-K'yı 70 mg/dl'nin altına düşürmenin gerekliliğini desteklemektedir. LDL-K 100 mg/dl altında ise ilaç tedavisi opsiyoneldir. Primer koruma çalışmalarında LDL-K'nın 57 mg/dl sekonder koruma çalışmalarında ise 30 mg/dl' ye düştüğünde kardiyovasküler olayların sifra yaklaştığı gösterilmiştir. İntravasküler ultrason (IVUS) çalışmalarında da LDL-K değerinin 67 mg/dl'ye düşürülmesiyle ateroskleroz ilerlemesinin durduğu gösterilmiştir.

Bu sonuçlar ışığında insanda fizyolojik LDL-K seviyesinin 30-70 mg/dl olduğu düşünülmektedir.

Akut Koroner Sendrom ve Kronik Aterosklerozda Tedavi Hedefleri:

Sekonder korumada yeni iskemik olayların ve mortalitenin önlenmesinde uzun süreli statin tedavisinin yararları daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. MI sonrası European Society of Cardiology (ESC) tarafından önerilen lipid hedefleri şöyledir: total kolesterol: 175 mg/dl (mümkünse 155 mg/dl), LDL-K için ise 100 mg/dl'dir (mümkünse 80mg/dl) (84). Yaklaşık 30.000 hastayı içeren yedi çalışmayı ele alan bir metaanalizde, görece daha az yoğun tedavi rejimleriyle karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle LDL-K düzeyi daha fazla düşmekte ve miyokard infarktüsü riski ve inme riski azalmaktadır (85). Akut koroner sendromda daha yoğun tedavi rejimi alan hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı bildirilmiştir ve bu hastalara doz titrasyonu yerine tam doz statin başlanması önerilir. ST elevasyonsuz MI sonrasında hemen statin tedavisine başlanmalıdır. Onüç çalışmayı içeren bir metaanalizde statin tedavisine erken başlamanın güvenli olduğu, 2 yıllık izlem sonunda ölüm ve kardiyovasküler olaylarda olumlu etkiler gözlemlendiği belirtilmiştir. Sağkalım yararı 4 ay sonra görünür hale gelmiş ve 12 ay sonunda istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (86). ST elevasyonsuz MI'larda lipid düşürücü tedavi hemen başlanmalı ve LDL-K düzeyleri 70 mg/dl'nin altına hedeflenmelidir (82).

Diyabette Hedefler: Diyabetik hastalar, KKH için normal popülasyona göre en az iki kat fazla risk altındadırlar ve KKH tanısı konmamış diyabetik hastaların riskleri ile diyabetik olmayıp KKH tanısı konmuş hastaların riskleri birbirlerine yakındır (87). KKH olmayan diyabetiklerde primer hedef LDL-K değeri 100 mg/dl'nin altıdır. Diyabetik hastalar LDL-K düzeyini 100 mg/dl'nin altına düşürecek dozda statinle tedavi edilmelidirler. Eğer bu hastalarda tek başına statinle LDL-K düzeyi 100 mg/dl'nin altına düşmezse ikinci bir lipid düşürücü ajanın eklenmesi önerilir. Kırk yaş üstü diyabetiklerde bazal LDL-K düzeyi ne olursa olsun, LDL-K düzeyinde %30-40 düşüş sağlayacak şekilde statin tedavisi başlanmalıdır. Kırk yaş altı diyabetiklerde diğer KKH risk faktörlerine bağlı olarak önce yaşam tarzı değişikliği, başarıya ulaşılamazsa lipid düşürücü tedavi önerilir. KKH olan diyabetik bireylerde LDL-K'de %30-40 düşüş sağlayacak şekilde statinle tedavi edilmelidir. Bu hastalarda TG düzeyi 150 mg/dl'nin altında, HDL-K düzeyi ise erkekte 40 mg/dl'nin, kadında 50 mg/dl'nin üstünde şeklinde

tutulmalıdır. TG düzeyi yüksek, HDL-K düzeyi düşük, LDL-K düzeyi normale yakın KKH olan hastalarda fibratlarla TG'leri düşürmek, HDL'yi yükseltmek kardiyovasküler olayları azaltmaktadır. Yapılan son çalışmalarda diyabetik hastalarda, LDL-K'ü 70 mg/dl'nin altında tutmanın makul olabileceği belirtilmektedir.

Aterojenik Dislipidemi ve Metabolik Sendromlularda Hedefler: LDL-K primer risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL-K seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda TG, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır.

Aterojenik dislipidemide tedavi stratejisi TG üzerine yoğunlaşır. Klavuzlara göre TG düzeyi 150 mg/dl'nin altında olmalıdır. TG düzeyi 200-499 mg/dl arasında ise eğer LDL-K hedefine ulaşılmış ve non-HDL düzeyi yüksek ise non-HDL-K hedefine ulaşmak için ilaç eklenebilir. Eğer TG seviyesi 500 mg/dl'nin üzerinde ise hedefimiz akut pankreatiti önlemek olur ve TG düşürücü tedavi ilk basamak tedavi olur. Metabolik sendromlu hastalarda yaşam tarzı değişikliği, diyet, kilo verilmesi ve fiziksel aktivite artışı önerilir. Spesifik bir HDL-K hedefi bulunmamakla birlikte HDL-K erkeklerde 40 mg/dl'nin kadınlar da da 50 mg/dl'nin üzerine çıkarılmasına çalışılmalıdır (88).

2.7.HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Diyet: Sağlıksız beslenme ve hareketsiz yaşam biçiminin yaygınlaşması, obezite ve beraberinde kalp damar hastalıkları, diyabet ve daha birçok hastalığın sıklığını artırmıştır. Kontrollü beslenme çalışmaları diyetteki doymuş yağ miktarı ile kan kolesterol seviyesinin arasında pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Epidemiyolojik çalışmalar (Framingham, The Seven Countries study, Chicago Heart Association Detection Project in Industry) serum kolesterolündeki artışın, KKH ile diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (89).

Toplam kolesterol düzeyleri önemli olmakla birlikte, diyetteki kolesterol miktarının serum kolesterol düzeyleri üzerinde çok belirleyici olmadığını gösteren çalışmalarda yayınlandı. Nurses Health Study ve Health Professionals Study çalışmalarında özellikle yumurta tüketim sıklığı ve KKH arasında belirgin bir bağlantı diyabetik kadınlar hariç bulunmadı (90). Ancak, diğer birçok çalışma yüksek kolesterollü beslenmenin serum LDL-K düzeylerini arttırdığını göstermiştir (91, 92).

LDL-K'deki bu artış derecesi kişiden kişiye değişir. Bu şekilde beslenme ile özellikle total kolesterol/HDL-K oranı artar. Bu sebeple yüksek kolesterol içerikli beslenme KKH riskini artırır. Western Electric Study çalışması verilerine göre ise diyet kolesterolü, serum LDL-K üzerindeki etkisinden bağımsız olarak kalp hastalığı riskini arttırmıştır (93).

Yağ asitlerinin kan lipoproteinleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada LDL-K'yı arttıran temel besin öğelerini doymuş yağ asitleri ve trans yağlardan zengin yiyecekler oluşturduğu gösterilmiştir (94). Çalışmalarda diyetdeki doymuş yağ oranının azaltılmasının LDL-K'ü %11 azalttığını, Gordon ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde de doymuş yağ alımını azaltmanın serum kolesterolünü düşürdüğünü ve KKH riskinde %24 oranda azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde koroner mortalitede %21, toplam mortalitede %6 oranında düşme saptanmıştır. NCEP-ATP III klavuzu sağlıklı beslenme önerileri Tablo 4'de gösterilmiştir (3).

Tablo 4: NCEP ATP III Klavuzu Sağlıklı Beslenme Önerileri

Besin İçeriği	Tavsiye Edilen Miktar (Günlük Kalorinin %)
Doymuş Yağ	< % 7
Çoklu Doymamış Yağ	%10
Tekli Doymamış Yağ	%20
Toplam Yağ	%25-30
Karbonhidrat	%50-55
Protein	%10-15
Posa	20-30 g
Kolesterol	200 mg/gün KKH için, 300 mg/gün Sağlıklı bireyler için.

Fiziksel aktivite: Çok sayıda hasta katılımıyla yapılmış egzersiz çalışmaları olmamakla birlikte egzersizin kilo kaybı olmasa bile özellikle HDL-K üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Ancak egzersizden fayda sağlanabilmesi için belli bir süre

düzenli olarak yapılması gerekmektedir. On iki haftadan uzun egzersiz süresi ve 4700 kişinin incelendiği 52 egzersiz çalışmasının metaanalizinde, HDL-K'de %46 artış, TG ve LDL-K'de sırasıyla % 3,7 ve %5 düşme sağlanmıştır. Egzersizle ilgili yapılan en büyük ve kontrollü çalışma olan Health Risk factors, exercise Training And Genetics (HERİTAGE) çalışmasında, 675 normolipidemik birey beş ay boyunca egzersiz programına katılmış, çalışma sonucunda 299 erkekte HDL-K %3 artmış, trigliserit %2,7 ve LDL-K %0,8 düşmüştür. Aynı sırayla 376 kadında değişim oranları %3, %0,6 ve %4 olarak izlenmiştir. En çok HDL-K artışı başlangıç TG düzeyi yüksek olanlarda olmuş. Egzersiz çalışmalarında trigliseridlerin cevabının diğer lipoproteinlerden daha hızlı olduğu bilinmektedir. En fazla düşme ise daha önce hareketsiz yaşantı süren ve beraberinde başlangıç TG değerleri yüksek olan bireylerdir. 12 haftadan daha uzun süre yapılan egzersizle HDL-K' %4-22 oranında artabilir. HDL-K'nın egzersize verdiği yanıt kişinin başlangıç TG düzeylerine, yapılan egzersizin süresine ve yoğunluğuna göre değişebilir. LDL-K düşüşü tek seanslık aerobik egzersizle sağlanamaz, ancak düzenli egzersize cevap olarak sağlanabilir. Aynı şekilde egzersiz sonucunda vücut yağ ve kas oranının, kas lehine gelişmeside LDL-K'da düşmeye sebep olur. Lipoprotein(a) hiçbir egzersiz türünden ve egzersizin yoğunluğundan etkilenmez (95).

Yapılacak egzersiz türünün ve yoğunluğunun hastanın sağlık durumuna göre mutlaka doktor tarafından belirlenmesi gerekir. Orta düzeyde egzersizle başlamak (4-7 kcal/dk veya 3-6 MET) ve sonra haftada 5 gün ortalama 1 saate çıkarmak uygun olur. Tablo 5'de NCEP-ATP III klavuzuna göre tedavi edici yaşam tarzı değişikliğinin LDL-K üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 5: NCEP ATP III Klavuzunda tedavi edici yaşam tarzı değişikliğinin LDL-K üzerine etkisi.

Diyet İçeriği	Diyetteki Oranı	Ortalama LDL düşüşü
Sature Yağ	<%7	%8-10
Diyet Kolesterolü	< 200 mg/gün	%3-5
Kilo Kaybı	5 kg verme	%5-8
Eriyebilir Lif	5-10 g/gün	%3-5
Bitkisel sterol/stanol	2g/gün	%6-15
Toplam		%20-30

İlaç Tedavisi:

Lipid düzenleyen ilaçlar ve mekanizmaları

- 1. HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler);** Karaciğerde kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alan HMG-Co A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar.
- 2. Fibrik asit deriveleri;** Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar.
- 3. Safra asidi bağlayan ilaçlar;** İntrahepatik kolesterolü safra asitlerine bağlanarak azaltırlar. LDL reseptör aktivitesini artırır.
- 4. Nikotinik asit;** VLDL üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipozitlerden mobilizasyonunu azaltırlar.
- 5. Probucol;** Sirkulasyondaki LDL-K'nın klirensini artırmaktadır.
- 6. Ezetimibe;** Ezetimibe bağırsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden yeni bir ajandır. Statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir.
- 7. CETP inhibitörleri;** HDL'den VLDL'ye veya LDL'ye kolesterol transferi yapan kolesterol ester transfer proteinini (CETP) inhibe ederek etkisini gösteren ilaçlardır.

2.8. STATİNLER:

Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleri ya da sık kullanılan isimleri ile “statinler” günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların başında gelmektedir. Bu ilaçlar, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan HMG-CoA redüktaz enzimini parsiyel olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar ve bu sayede LDL-K reseptörlerinin sayısını arttırmakta, LDL ekstraksiyonu ile katabolizmasına katkıda bulunmaktadır. Statinler ayrıca apo B ve TG düzeyini düşürür ve HDL-K düzeyini yükseltir (96-98).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. 1980’lerin sonlarında klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. Birçok çalışmada pravastatin, lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı. Rosuvastatin diğer statinlere göre LDL-K, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş, HDL-K düzeylerinde ise daha fazla artış sağlamaktadır (52). Rosuvastatin öncesi dönemde statinler arasında yapılan karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları en potent statin olarak atorvastatini göstermekteydi. Rosuvastatin molekülünün keşfedilmesiyle birlikte bu yeni statinin diğer statinlerle karşılaştırıldığı çok sayıda randomize çalışma planlanmıştır. Bu çalışmalar arasında en geniş kapsamlı olanı çok merkezli STELLAR çalışmasıdır. Bu çalışmada rosuvastatin 10-40 mg, atorvastatin 10-80 mg, simvastatin 10-80 mg ve pravastatin 10-40 mg değişik doz aralıklarında birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. 2431 hastanın dahil edildiği altı hafta takipli çalışmada ayrıca NCEP-ATP III hedeflerine ulaşma oranları da değerlendirilmiştir. Sonuç olarak mevcut doz aralıklarında rosuvastatin; atorvastatine göre %8, pravastatine göre %26, simvastatine göre %18 oranında daha fazla LDL-K düşüşü sağlamıştır. Rosuvastatinin başlangıç dozu olan 10 mg ile NCEP-ATP III hedefine ulaşma oranı %82 iken atorvastatin 10 mg’lık başlangıç dozuyla bu oran %69’da kalmıştır. Diğer yandan,

rosuvastatinin maksimum dozu olan 40 mg ile NCEP-ATP III hedefine ulaşma oranı %89, atorvastatin maksimum dozu olan 80 mg ile bu hedefe ulaşma oranı %85 olarak bulunmuştur.

Benzer bir çalışmada CURVES çalışmasıdır. Bu çalışmada da atorvastatin, simvastatin, pravastatin, lovastatin ve fluvastatinin etkinlikleri araştırılmış, atorvastatinin lipid profili üzerine simvastatin, pravastatin, lovastatin ve fluvastatininden daha etkin olduğu gösterilmiştir. Statinlerin serum lipidleri üzerinde olan etkileri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6: Statinlerde FDA onaylı dozlarında serum lipitleri üzerindeki etkileri.

Statin	LDL kolesterol Yüzde ↓	HDL kolesterol Yüzde ↑	Total Kolesterol Yüzde ↓	Trigliserid Yüzde ↓
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	19-32	19-25
Lovastatin	21-42	2-10	16-34	6-27
Lovastatin XL	24-41	9-13	18-29	10-25
Pravastatin	22-34	2-12	16-25	15-24
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-36
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34

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

1)Doğal statinler

- Mevastatin
- Pravastatin
- Lovastatin
- Simvastatin

2) Sentetik statinler

- Fluvastatin
- Atorvastatin

- Rosuvastatin

Metabolizmalarına göre sınıflandırmak gerekirse pravastatin ve rosuvastatin hidrofilik, lovastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin ise lipofilik statinlerdir.

Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri: Lovastatin ve simvastatin ön ilaç lakton şeklinde uygulanıp vücutta enzimatik olarak aktif hidroksi asit formuna hidrolize edilirler, diğer statinler ise aktif hidroksi asit formunda verilirler. Tüm statinler uygulamanın ardından hızla absorbe edilerek dört saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar. Atorvastatinin absorpsiyon hızı ve oranı gün içinde alınma zamanına göre değişirken, rosuvastatinin farmakokinetik özellikleri zamandan etkilenmez. Ancak her iki ilaç içinde sabah veya akşam uygulanmaları, ilacın lipid düşürücü etkisini değiştirmez. Bunun sebebi yarılanma ömürlerinin uzun olmasıdır. Yarı ömürleri üç saat veya daha az olan diğer statinler için en iyi uygulama zamanı, endojen kolesterol sentezinin en hızlı olduğu akşam saatlerinde verilmeleridir. Atorvastatin ve rosuvastatinin yarı ömrünün daha uzun olması diğer statinlere kıyasla LDL-K'ü düşürme etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunur. İleri derecede ilk geçiş eliminasyonundan dolayı, genellikle statinlerin sistemik biyoyararlanımları düşüktür. Ancak statinler için hedef organ karaciğerdir ve bu yüzden ilk geçişte alınmaları, etkileri açısından biyoyararlanımlarından daha önemlidir (99-107).

Yiyecek alımının statinler üzerine etkileri değişkendir; lovastatin yiyeceklerle birlikte alındığında daha etkin şekilde absorbe edilirken, atorvastatin, fluvastatin ve pravastatinin biyoyararlanımları azalır. Simvastatin ve rosuvastatin için ise herhangi bir etki saptanmamıştır. Bununla birlikte kolesterol düşürücü etkilerin, ilacın akşam yemeğiyle birlikte veya yatarken alınması durumunda değişmediği gösterilmiştir. Pravastatin dışındaki tüm statinler büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar, bu sebeple de bağlı olmayan yani sistemik olarak aktif ilaca maruziyet nispeten azdır.

Endojen kolesterol sentezinin büyük çoğunluğu karaciğerde yapılır ve statinler etki ettikleri yer olduğu için kısmen hepatoselektiftirler. Bu hepatoselektif etkiye katkıda bulunan mekanizma, statinlerin çözünürlük profili tarafından yönetilir. Lipofilik statinler için hepatosit membranından etkin ilk geçiş eliminasyonu öncelikle pasif difüzyonla gerçekleşirken, hidrofilik statinler için ana mekanizma taşıyıcı yoluyla alınmadır. Lipofilitate etkin hepatik geçişle birlikte karaciğer dışı doku membranlarından geçişi de kolaylaştırır. Bu özellik hidrofilik statinlerin daha hepatoselektif olduğunu

ortaya koyar. Statinler, ağırlıklı olarak otuzun üzerinde üyesi bulunan sitokrom P450 (CYP450) enzim ailesi tarafından metabolize edilirler. Statinlerin çoğunluğu, ağırlıklı olarak karaciğer tarafından metabolize edildikten sonra safra yoluyla atılır. Bu sebeple karaciğer disfonksiyonu statinle uyarılan miyopati için risk faktörüdür. Karaciğer hastalığı olan kişiler statinlerden kaçınmalıdır veya bu kişilere standart dozlardan daha düşük dozlar verilmelidir (108-115).

Statinlerin Pleiotropik Etkileri: Statinlerin pleiotropik etkiler dediğimiz LDL-K düşüşünden bağımsız etkileri de bulunmaktadır. Pek çok hekim statinleri, KKH'nın önlenmesinde ve sonrasında etkili olan plazma LDL-K düzeylerini istenilen düzeye düşürmek amacıyla yazmasına rağmen, in vitro, in vivo deneysel ve klinik çalışmalar, statinlerin, endotel disfonksiyonunu azaltmak, inflamatuvar yanıtı baskılamak, aterosklerotik plağı stabilize etmek, prokoagülan aktivite ve trombosit fonksiyonlarını düzenlemek gibi pleiotropik etkilerinin olduğunu göstermiştir. Tüm bu pleiotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde yararlı olabilir.

Anti-inflamatuvar Etkinlik: Statin tedavisi ile endotel disfonksiyonu azalmakta, lokal inflamatuvar olaylar inhibe olmakta, plak rüptüründen sonra trombotik risk azalmaktadır. Statinler ile endotelyal ve monosit adezyon molekül ekspresyonu azalmakta ve lökositlerin damar duvarına adezyonu ile düz kas hücre proliferasyonunun azaldığı gözlenmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda statinlerin antiinflamatuvar etkilerinin HMG-CoA redüktaz üzerinden hemde HMG-CoA redüktazdan bağımsız olarak (LFA-1=Lymphocyte associated function antigenin inhibisyonu) ortaya çıktığı gösterilmiştir (116-119). Bu etkilerle statinler, normal kolesterol düzeyli ama CRP'si yüksek olan riskli kişilerde kardiyovasküler olayları azaltmaktadır (36).

Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkileri: DM, HT, sigara ve yüksek LDL-K seviyeleri başta olmak üzere birçok faktör endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonu ise endoteli inflamatuvar hücrelerin migrasyonuna, adezyonuna, transmigrasyonuna uygun hale getirir ve endotelin tonusunu sağlayan medyatörler arasındaki dengeyi bozar. Bu medyatörlerin başlıcaları ise vazodilatör etkili nitrik oksit (NO) ve vazokonstriktör etkili endotelin-1'dir. Statinler nitrik oksit sentaz aktivitesini artırarak NO seviyelerinde artışa neden olurken, endotelin-1 sentezinde azaltır. Bu sayede vazomotor tonusu düşürerek endotel disfonksiyonunun iyileşmesine, NO'nun

antiagregan özelliği sayesinde de tromboz gelişiminin engellenmesine katkıda bulunur. Statinler bir hafta gibi kısa bir süre içinde kemik iliğinden progenitör hücrelerin mobilizasyonunu, dolaşımdaki sayılarını ve dolaşımda kalış sürelerini arttırarak endotelizasyonu hızlandırmaktadır (120).

Plak İnstabilitesi Üzerine Etkileri: Plağın içerdiği kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Statinler, LDL-K'ü azaltarak plak içine giren LDL-K miktarının azalmasına sebep olurlar. Statinlerin, özellikle plağın kolesterol esterlerinin azalmasında ve birikiminin önlenmesinde etkili oldukları gözlenmiştir. LDL oksidasyonunun inhibe olması da endotel içine kolesterol girişini inhibe etmekte, bu da plağın kollajen sentezini ve içeriğini arttırmakta ve stabil hale gelmesini sağlamaktadır. Yine statin tedavisiyle intima ve mediada makrofaj içeriğinin azaldığı gösterilmiştir (121).

Anti-trombotik Etki: Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini azaltır ve değişen membran akışkanlığı sebebi ile trombosit agregasyonu azalır. Statinlere bağlı bu etki lipid düşürücü etkiden daha önce ortaya çıkar. Ayrıca statinler fibrin oluşumunu ve tromboksan A₂'yi azaltarak, trombüs gelişimini azaltırlar (122,123).

Düz Kas Proliferasyonu Üzerine Etki: Bilindiği üzere FGF (fibroblast growth faktör) ve PDGF (platelet derive growth faktör) düz kas hücre proliferasyonunu tetikleyen medyatörlerdir. NO ise düz kas proliferasyonunu engelleyici etkilere sahiptir. Statinler FGF ve PDGF'nin etkilerini bloke edici ve NO miktarını arttırıcı etkileriyle düz kas proliferasyonunu azaltır. Bu etkilerinin mevalonat ile geri dönüşüm göstermesi lipid düşürücü etkisinden bağımsız olduğunu göstermektedir (124,125).

Anti Oksidan Etkileri: Birçok çalışmada statinlerin lipoprotein oksidasyonunu azalttığı ve serbest radikal hasarında kısmi düzelme sağladığı gösterilmiştir. Lovastatin, lökositlerin uyardığı LDL oksidasyonunu azaltmakta ve süperoksit dismutaz enzimini korumaktadır. Fluvastatin LDL'nin ekzojen oksidasyonunu yavaşlatırken, atorvastatin'in pek çok oksidatif sistemde lipoprotein oksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Buna ek olarak simvastatin tedavisi alan hiperkolesterolemili kişilerde, sağlıklı kontrollere kıyasla antioksidan özelliği olan alfa tokoferolün arttığı saptanmıştır (126,127).

Statinlerin Yan Etkileri: Statinler genellikle iyi tolere edilmelerine rağmen %0,1 - 2 oranında genellikle doza bağımlı önemli yan etkileri görülebilir.

Hepatik yan etkiler: Karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında ya da doz ayarlanması döneminde görülür. Alanin aminotransferaz (ALT) ve Aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde normalin üst sınırının üç katını aşan artışlar genellikle doza bağımlı olup, %0,5-2 oranında görülür. Transaminaz yüksekliği dozun azaltılması ile sıklıkla normale döner. Klavuzlar serum transaminaz düzeyinde normalin üç katı veya üzerindeki yükselmenin devam etmesi durumunda statin tedavisinin kesilmesini önermektedir. Aşırı alkol kullanımı hepatotoksisite riskini arttırmaktadır. Hastaların büyük kısmı asemptomatik olup, sarılık, kolestaz, karaciğer hastalığına ait başka klinik semptom görülmez. Statin tedavisinin kesilmesi durumunda, toksisitenin düzelmesinde sonra aynı statin veya başka bir statin kullanıldığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi görülmez (128).

Obesiteye bağlı karaciğer yağlanmasında hafif karaciğer enzim yükselmesi görülür ve bu hastalarda statin tedavisi ile transaminaz düzeyleri düşebilmektedir.

Miyopati: Statinlere bağlı ciddi miyopati statin monoterapisinde oldukça nadirdir. Kreatin kinaz (CK) artışının olmadığı nonspesifik kas ve eklem ağrıları görülebilir. Plesebo kontrollü çalışmalarda bu şikayetlerin sıklığı pleseboyla benzer bulunmuştur. Eğer miyopati fark edilmez ve ilaca devam edilirse, rabdomyoliz ve akut böbrek yetersizliğine neden olabilir. Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak statinlerin, kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan ubiquinone sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Ancak bu mekanizma invitro olarak desteklenmesine karşılık, klinik çalışmalarla desteklenmemektedir. Bu ilaçların aynı metabolik yolu kullanan diğer bazı ilaçlarla birlikte verilmesi miyopati riskini artırmaktadır. Sitokrom P-450 hepatik enzimi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (129-132).

Statinlerin diyabet gelişimi üzerine etkisi: Statinlerin diyabet gelişimi üzerine az da olsa etkisi olabileceği son çıkan yayınlarda gösterilmiştir. 255 kişinin 4 yıl süreyle statinle tedavi edilmesi durumunda, bir kişide ilaca bağlı diyabet gelişeceği gösterilmiştir (133).

Statinler teratojenik etkileri nedeni ile gebelikte kontrendikedirler. Kıkırdak

ve kemik gelişmesi üzerindeki potansiyel bozucu etkileri nedeniyle emziren kadınlarda da kontrendikedirler.

3. MATERYAL VE METOD

Hasta popülasyonu: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine Kasım 2010 ve Mayıs 2011 tarihleri arasında başvuran, dört haftalık birinci basamak diyetine rağmen NCEP-ATP III kriterlerine göre ilaçla tedavi endikasyonu olan ve Tablo 7’de belirtilen çalışma dışı kalma kriterleri bulunmayan 76’sı bayan, 84’ü erkek olmak üzere toplam 160 olgu çalışmaya alındı.

Tablo 7: NCEP ATP III Kriterlerine Göre ilaçla Tedavi Endikasyonu Olan

Hastalarda Çalışma Dışı Kalma Kriterleri

-
1. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine karşı bilinen aşırı duyarlılık.
 2. Açlık trigliserit düzeyinin >400 mg/dL olması.
 3. Son iki ay içerisinde lipid düşürücü tedavi almış olmak.
 4. Gebelik yada emzirme.
 5. Kontrol edilemeyen hipotiroidizm, nefrotik sendrom, ağır renal yetmezlik, alkol bağımlılığı, hepatobilier hastalıklar gibi sekonder hiperlipidemi nedenleri.
 6. Bilinen kas hastalığı
 7. Malignite ya da başka ciddi tıbbi hastalık varlığı
 8. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile birlikte alındığında rabdomiyoliz riskini arttırdığı bilinen siklosporin, eritromisin, itrakonazol, antihistaminik, fibrat gibi ilaçların kullanımı.
-

Tıbbi öykü, fizik muayene, klinik-laboratuvar değerlendirmeler ve lipid profilleri incelenerek çalışmaya uygun bulunan hastalara Simvastatin 10-20-40 mg/gün, Atorvastatin 10-20-40 mg/gün, Rosuvastatin 10-20 mg/gün başlandı. Hastalar çalışma süresince 2 kez görüldü. Bu kontroller başlangıç ve 6. hafta olarak planlandı.

Laboratuvar yöntemleri: Açlık serum glukoz, kreatinin, sodyum (NA), potasyum (K), AST, ALT, kreatin kinaz (CK), total kolesterol, TG, HDL-K ve LDL-K düzeyleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda Cobas 8000 marka otoanalizör kullanılarak spektrofotometrik metotla ölçüldü.

İstatistiksel Analiz: Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. İstatistiksel değerlendirme, SPSS 18 paket bilgisayar programı ile yapıldı. Kantitatif değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, kalitatif değişkenler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin tedavisi öncesi ve tedavisi sonrası total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve TG karşılaştırmaları Wilcoxon testi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Kasım 2010 - Mayıs 2011 tarihleri arasında toplam 160 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 37 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş 58.95 ± 10.22 'dir. Olguların 76'sı (%47,5) kadın; 84'ü (%52,5) erkektir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun bulunan hastaların demografik özellikleri Tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri

	n	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	76	47,5
Erkek	84	52,5
Sigara kullanımı	41	25,6
DM	35	21,9
HT	67	41,9
Aile öyküsü	28	17,5
KKH	41	25,6

Olguların sigara kullanım oranı %25,6, ailede kardiyovasküler hastalık varlığı %17,5 ve KKH oranı %25,6, DM oranı %21,9 olarak saptandı. Gruplar arasında demografik özellikler açısından anlamlı farklılık yoktu. Sigara içme oranları erkeklerde anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 9: Total kolesterol düzeyine ilişkin karşılaştırmalar

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi OD ve SD	Tedavi sonrası BS ve SD	P değeri	Değişiklik %
Simvastatin 10 mg	20	223,05±31,20	176,90±25,04	<0,01	20
Simvastatin 20 mg	20	240,25±42,02	180,75±32,01	<0,01	24
Simvastatin 40 mg	20	232,65±28,36	166,50±23,47	<0,01	28
Atorvastatin 10 mg	20	239,25±49,32	172,05±35,65	<0,01	28
Atorvastatin 20 mg	20	231,30±38,18	148,50±27,46	<0,01	35
Atorvastatin 40 mg	20	238,70±39,56	147,90±27,03	<0,01	38
Rosuvastatin 10 mg	20	226,45±46,70	141,75±22,72	<0,01	37
Rosuvastatin 20 mg	20	252,75±32,20	138,85±16,80	<0,01	44

OD:Ortalama değer, SD: Standart deviasyon

Tüm statin grublarında olguların başlangıçtaki total kolesterol düzeylerine göre 6. haftadaki total kolesterol düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo 10: LDL kolesterol düzeyine ilişkin karşılaştırmalar

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi OD ve SD	Tedavi sonrası OD ve SD	P değeri	Değişiklik %
Simvastatin 10 mg	20	153,10±28,83	109,20±19,52	<0,01	28,7
Simvastatin 20 mg	20	168,35±28,72	111,85±22,15	<0,01	33,5
Simvastatin 40 mg	20	164,30±22,99	98,20±13,73	<0,01	40,2
Atorvastatin 10 mg	20	169,85±40,85	103,40±29,26	<0,01	39,1
Atorvastatin 20 mg	20	160,10±32,53	83,00±20,45	<0,01	48,1
Atorvastatin 40 mg	20	169,40±30,17	82,90±18,61	<0,01	51,1
Rosuvastatin 10 mg	20	159,90±34,53	79,80±16,44	<0,01	50,1
Rosuvastatin 20 mg	20	182,25±28,67	71,85±15,79	<0,01	60,5

OD:Ortalama değer, SD: Standart deviasyon

Tüm statin grublarında olguların başlangıçtaki LDL-K düzeylerine göre 6. haftadaki LDL-K düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo 11: Trigliserid düzeyine ilişkin karşılaştırmalar

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi OD ve SD	Tedavi sonrası OD ve SD	P değeri	Değişiklik %
Simvastatin 10 mg	20	177,15±65,21	150,90±48,60	<0,01	14,8
Simvastatin 20 mg	20	185,95±67,69	149,45±50,40	<0,01	19,6
Simvastatin 40 mg	20	188,05±42,33	158,35±36,29	<0,01	15,7
Atorvastatin 10 mg	20	176,25±59,61	144,80±53,31	<0,01	17,8
Atorvastatin 20 mg	20	164,50±57,44	125,05±43,17	<0,01	23,9
Atorvastatin 40 mg	20	179,90±60,70	124,80±42,23	<0,01	30,6
Rosuvastatin 10 mg	20	175,65±56,92	132,50±44,04	<0,01	24,5
Rosuvastatin 20 mg	20	188,30±55,53	143,70±35,87	<0,01	23,7

OD:Ortalama değer, SD: Standart deviyasyon

Tüm statin grublarında olguların başlangıçtaki TG düzeylerine göre 6. haftadaki TG düzeylerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Tablo 12: HDL kolesterol düzeyine ilişkin karşılaştırmalar

	Hasta sayısı	Tedavi öncesi OD ve SD	Tedavi sonrası OD ve SD	P değeri	Değişiklik %
Simvastatin 10 mg	20	43,40±10,39	45,20±9,80	0,003	4,1
Simvastatin 20 mg	20	41,65±9,46	44,10±8,26	0,013	5,8
Simvastatin 40 mg	20	39,40±7,59	41,35±7,14	0,008	4,9
Atorvastatin 10 mg	20	43,05±13,41	45,45±12,86	0,005	5,5
Atorvastatin 20 mg	20	41,70±8,57	43,40±9,60	0,10	4,1
Atorvastatin 40 mg	20	42,55±11,98	43,15±12,80	0,87	1,4
Rosuvastatin 10 mg	20	38,40±6,87	40,10±7,16	0,07	4,4
Rosuvastatin 20 mg	20	42,55±8,08	46,70±9,26	0,003	9,7

OD:Ortalama değer, SD: Standart deviyasyon

Olguların başlangıçtaki HDL-K düzeylerine göre 6. haftadaki HDL-K düzeylerinde görülen artış en fazla rosuvastatin 20 mg/gün dozunda ortaya çıkmıştır. Hastaların açlık serum glukozu, kreatinin, NA, K değerlerinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası anlamlı değişiklik gözlenmedi.

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz günümüzde, özellikle gelişmiş ülkelerde, mortalitenin en önemli nedenidir. ABD'deki tüm ölümlerin üçte birinden kardiyovasküler hastalıklar sorumlu tutulmaktadır. HT, sigara, hiperlipidemi ve DM en önemli değiştirilebilir risk faktörleridir. Hiperlipidemi ele alındığında epidemiyolojik veriler total kolesterol, LDL-K ve TG yüksekliğinin, HDL-K düşüklüğü ile birlikte ateroskleroz riskini arttırdığını göstermektedir. Özellikle LDL-K seviyesinin KKH gelişimi ile lineer bir ilişkisi vardır. Bu yüzden LDL-K'ü hiperlipidemi tedavisinde primer hedef kılmaktadır.

Bu hedef doğrultusunda 1980 li yıllarda ilk statinler klinik uygulamaya girmiştir. İlk jenerasyon statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Takip eden yıllarda daha etkin olan atorvastatin ve rosuvastatinlede birçok çalışma yapılmış klinik uygulamaya girmiştir.

Bu çalışmada hiperlipidemisi olan hastalarda altı hafta süreyle uygulanan statin tedavisinin serum lipid profili üzerine etkisi araştırıldı. Statinlerin total kolesterol, LDL-K ve TG düzeyleri üzerine olan bilinen hipolipidemik etkisi çalışmamızda da gözlemlenmiş olup, bu değerlerde tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler meydana gelmiştir. HDL-K düzeylerinde ise beklendiği gibi hafif düzeyde artış gözlenmiştir.

Rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin hiperlipidemi üzerine etkisini Prakash ve arkadaşları STELLAR çalışmasında değerlendirmişlerdir (11). Rosuvastatine karşı atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin hiperkolesterolemisi olan hastalarda LDL-K ve diğer lipidler üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 2431 hiperlipidemik hasta alınmış ve 6 hafta statin tedavisi sonrası lipid paneli üzerine olan etkilerine bakılmıştır. Pravastatin 10, 20, 40 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırasıyla %20, %24, %29, TG düzeylerinde %8, %7, %13, total kolesterol düzeylerinde %14, %17, %21 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K düzeylerinde ise %3, %4, %5 oranında artma saptanmıştır. Simvastatin 10, 20, 40, 80 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırasıyla %28, %35, %39, %46, TG düzeylerinde %12, %17, %15, %18 ve total kolesterol düzeylerinde %20, %26, %28, %33 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K düzeylerinde ise %5, %6, %5, %6 oranında artma saptanmıştır. Atorvastatin 10, 20,

40, 80 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırasıyla %37, %42, %48, %51, TG düzeylerinde %20, %22, %27, %28 ve total kolesterol düzeylerinde %27, %32, %36, %39 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K düzeylerinde ise %5, %5, %4, %2 oranında artma saptanmıştır. Rosuvastatin 10, 20, 40 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırasıyla %46, %52, %55, TG düzeylerinde %20, %24, %26 ve total kolesterol düzeylerinde %33, %37, %40 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K düzeylerinde ise %7, %9, %9 oranında artma saptanmıştır. Sonuç olarak mevcut doz aralıklarında rosuvastatin; atorvastatine göre %8, pravastatine göre %26, simvastatine göre %18 oranında daha fazla LDL-K düşüşü sağlamıştır. Yine rosuvastatin ve atorvastatin diğer statinlere göre daha fazla TG düşüşü sağlamıştır. Rosuvastatin, simvastatin ve pravastatinde doz artışıyla birlikte HDL-K üzerine olumlu etki belirginleşirken atorvastatinde artan dozla birlikte HDL-K artırıcı etki anlamlı derecede azalmaktadır. Atorvastatinin artan dozla birlikte HDL-K üzerine olumlu etkisinin azalması başka çalışmalarda da gözlenmiş olup mekanizması açık değildir. Çalışmada ilaca bağlı miyopati, rabdomiyoliz görülmemiş ancak 6 hastada ALT yüksekliği, 3 hastada CK yüksekliği görülmüştür. Miyalji ise ortalama %3-5 oranında görülmüştür (rosuvastatin 20 mg/gün grubunda % 7).

Yine benzer şekilde CURVES çalışmasında da; atorvastatin, simvastatin, pravastatinin, lovastatin ve fluvastatinin hiperkolesterolemisi olan hastalarda LDL-k ve diğer lipidler üzerine etkisi araştırılmıştır(12). Çalışmaya 534 hiperlipidemik hasta alınmış ve 8 hafta statin tedavisi sonrası lipid paneli üzerine olan etkilerine bakılmıştır. Atorvastatin bu çalışmada LDL-K, TG ve total kolesterolü çalışmadaki diğer statinlerden daha etkin bir şekilde düşürmüştür ancak HDL-K artırıcı etkisinin artan dozlarda azaldığı bu çalışmada da gösterilmiştir.

Geniş çaplı, prospektif ve uzun dönem çalışmalardan ilki olan 4S çalışmasında kolesterol düzeyi yüksek koroner arter hastalığı olan 4444 hasta 8 haftalık diyet sonrası simvastatin 10-40 mg/gün ve plaseboya randomize edilip 5,4 yıl izlendiklerinde; total kolesterol düzeyi %25, LDL-K düzeyi %35, TG düzeyi %10 düşmüş total mortalitede %29, kardiyak mortalitede %42 azalma sağladığı gösterilmiştir (5). Bu bulgular, KKH'da yapılan sekonder korumanın yararlarını net olarak ortaya koyması bakımından önemlidir.

Dennis W. Schneck ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada rosuvastatin ve atorvastatinin etkinliğini araştırmışlar, çalışmaya 374 hiperlipidemik hasta alınmış rosuvastatin 5-80 mg ve atorvastatin 10-80 mg ile 6 haftalık tedavi sonrası lipit paneli üzerine olan etkilerine bakılmıştır. Rosuvastatin grubunda LDL-K'de %42-62 oranında, atorvastatin grubunda ise %38-54 oranında düşme sağlanmıştır. Rosuvastatin grubunda total kolesterolde %30-45, atorvastatin grubunda %28-40 düşüş sağlanmıştır. HDL-K'de ise en fazla artış %12 ile rosuvastatin 40 mg dozunda gözlenmiştir. Atorvastatinin artan dozlarıyla beklenen HDL-K artışı gösterilememiştir. Tedaviye bağlı kalıcı transaminaz ve CK artışı görülmemiş ancak atorvastatin 80 mg/gün alan bir olguda ve rosuvastatin 20 mg/gün alan bir olguda normalin üst sınırından 3 kat fazla ALT artışı görülmüştür (134).

Anders G. Olsson ve arkadaşlarının LDL-K düzeyleri 160 mg/dl'nin üzerinde olan 206 olgu üzerinde yaptıkları 6 haftalık bir çalışmada atorvastatin 10, 80 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırasıyla %44, %58, TG düzeylerinde %14, %30 oranında düşme sağlanmış, HDL-K düzeylerinde ise %6, %3 oranında artma saptanmıştır. Rosuvastatin 10, 20 mg/gün dozunda ise LDL-K düzeylerinde sırasıyla %50, %57, TG düzeylerinde %10, %23 oranında düşme sağlanmış, HDL-K düzeylerinde ise %14, %10 oranında artma saptanmıştır. Çalışmada yüksek doz rosuvastatin alan grupta dahi plaseboya benzer yan etkiler görülmüştür. AST, ALT ve CK düzeylerinde artış saptanmamış ancak 7 hastada myalji görülmüştür (1 olgu plasebo, 2 olgu atorvastatin, 4 olgu rosuvastatin grubunda) (135).

Cesar S. Recto ve arkadaşlarının LDL-K düzeyleri 130 mg/dl'nin üstünde olan 258 olgu üzerinde simvastatin ve atorvastatinin etkinliğini karşılaştırdıkları 6 haftalık bir çalışmada simvastatin 20, 40 mg/gün kullanımı ile LDL-K düzeylerinde sırası ile %34, %41, total kolesterol düzeylerinde %25, %30, TG düzeylerinde %21, %21 oranında düşme sağlanmış, HDL-K düzeylerinde ise %8, %9 oranında artış saptanmıştır. Atorvastatin 10, 20 mg/gün kullanımı sonunda ise LDL-K düzeylerinde sırası ile %36, %42, total kolesterol düzeylerinde %27, %31, TG düzeylerinde %22, %25 oranında düşme sağlanmış, HDL-K düzeylerinde ise %8, %8 oranında artış saptanmıştır. Bu çalışma simvastatin ve atorvastatinin karşılaştırıldığı önemli bir çalışma olup her iki ilacında lipit profiline etkisi ve güvenirliliği benzer bulunmuştur (136).

Peter H. Jones ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları başka bir çalışmada ise atorvastatinin 10, 20, 40 ve 80 mg/ gün dozlarındaki etkinliği ve güvenilirliği mukayese edilmiştir. Çalışmaya 919 olgu alınmış olup 8 haftalık tedavi sonrasında atorvastatin 10, 20, 40, 80 mg/ gün tedavisi ile LDL-K değerlerinde sırasıyla %35, %42, %48, %52, total kolesterol düzeylerinde %26, %31, %36, %41, TG düzeylerinde %16, %23, %28, %36 oranında düşüş gözlemlenmiştir. HDL-K düzeylerinde ise sırasıyla %5, %5, %4, %2 oranında artış saptanmıştır. Yan etki olarak rabdomyoliz ve myopati görülmemiştir. AST-ALT artışı 6 olguda gözlemlenmiş ancak bir tanesi ilaca bağlanmıştır. CK seviyesi artışı ise 2 olguda görülmüş ve takibinde normal seviyesine dönmüştür (137).

ECLIPSE (Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with primary hypercholesterolemia) çalışmasında ise LDL-K seviyesi 160 mg/dl'nin üstünde olan 1036 olgu çalışmaya alınmış ve benzer şekilde 6. haftanın sonunda aynı dozlarda rosuvastatin tedavisinin atorvastatin tedavisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. İlaça bağlı yan etki olarakta her iki grup arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (138).

ARIES (Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial) çalışmasında ise 774 olgu randomize edilmiş, 6 haftalık rosuvastatin 10, 20 mg/ gün ve atorvastatin 10, 20 mg/ gün tedavisi sonrası lipid parametreleri karşılaştırılmıştır. Atorvastatin 10, 20 mg/gün tedavisi ile LDL-K seviyesinde sırasıyla %32, %38, TG düzeylerinde %17, %20, total kolesterol düzeylerinde %23, %28 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K düzeylerinde ise her iki doz içinde %5 oranında artış görülmüştür. Rosuvastatin 10, 20 mg/ gün tedavisi sonrası ise LDL-K seviyesinde sırasıyla %37, %45, TG düzeylerinde %16, %21, total kolesterol düzeylerinde %27, %33 oranında düşme sağlanmıştır. HDL-K üzerine ise atorvastatin tedavisinden %2-3 oranında daha etkili bulunmuştur (139).

MERCURY 1 (Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial) çalışmasında metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin ve pravastatinin etkinliğine bakılmış her iki grupta tüm ilaçların LDL-K üzerindeki etkinliği gösterilmiştir (140).

Çalışmamızda ise bölgemizdeki hiperlipidemik olgularda simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatinin farklı dozlardaki etkinliğine bakıldı. Olgular 8 gruba ayrılıp 6 haftalık tedavi sonrası değerlendirmeler yapıldı. Simvastatin 10, 20, 40 mg/gün tedavisi ile LDL-K değerlerinde sırasıyla %28, %33, %40, total kolesterol değerinde %20, %24, %28, TG düzeyinde %14, %19, %15 oranında düşme, HDL-K düzeyinde ise sırasıyla %4, %5, %5 oranında artış saptandı. Atorvastatin 10, 20, 40 mg/gün tedavisi ile LDL-K değerlerinde sırasıyla %39, %48, %51, total kolesterol değerinde %28, %35, %38, TG düzeyinde %14, %19, %15 oranında düşme, HDL-K düzeyinde ise sırasıyla %4, %5, %5 oranında artış saptandı. Rosuvastatin 10, 20 mg/gün tedavisi sonrasında ise LDL-K değerlerinde sırasıyla %50, %60, total kolesterol değerinde %37, %44, trigliserid düzeyinde %24, %23 oranında düşme, HDL-K düzeyinde ise sırasıyla %4, %9 oranında artış saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda rosuvastatin en etkili statin olarak saptandı. Özellikle LDL-K düşürücü etkisi diğer birçok çalışmadan daha yüksek bulundu. Atorvastatinin artan dozlarında HDL-K üzerine etkisi azalırken, rosuvastatinin artan dozlarında ise tam tersine daha etkin artış saptandı. Her üç tedavininde etkin ve güvenli olduğu gösterildi.

Bizim çalışmamızda rosuvastatin 10 mg/gün başlanan bir hastada ve atorvastatin 40 mg/gün başlanan bir hastada AST, ALT düzeyleri yükseldi (normalin üst sınırının 3 katından daha fazla). Tedavinin kesilmesinden sonra karaciğer fonksiyon testleri normal seviyeye döndü. Rosuvastatin 20 mg/gün başlanan bir hastada ise CK seviyesi belirgin olarak artmış saptandı (normalin üst sınırının 10 katından daha az). Tedavisi kesilip takibe alınan hastanın 3. kontrolünde CK seviyesi normale döndü. Atorvastatin 20 mg/gün ve 40 mg/gün başlanan birer hastada ise CK yüksekliği olmaksızın myalji şikayeti olması üzerine takibe alındı. Takipte ilacın kesilmesinden sonra şikayetleri düzeldi.

Sonuçta statinler total kolesterol ve LDL-K değerlerine ulaşmada kullanabileceğimiz en etkin ve güvenli ilaçlardır. Rosuvastatin ve pratikte daha sık olarak kullanılan atorvastatinin bu etkileri belirgin düzeyde daha güçlüdür. Özellikle LDL-K değeri belirgin derecede yüksek, HDL-K değeri ise düşük hastalarda rosuvastatin tedavisi daha mantıklı olabilir. Pratikte kullanılırken ise statinlerin miyopati ve hepatotoksisite açısından dikkat edilerek güvenli şekilde kullanılabilir.

6. SONUÇ

Hiperlipidemi kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli değiştirilebilir bağımsız risk faktörlerinden olup statin tedavisi ile etkin ve güvenli şekilde tedavi edilebilir. Statinler total kolesterol ve LDL-K değerlerine ulaşmada kullanabileceğimiz en etkin ve güvenli ilaçlardır. Çalışmamızda altı hafta süre ile verilen simvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin tedavisinin etkinliğine bakıldı. Altı haftalık tedavi sonucunda LDL-K de; simvastatin 10-40 mg/gün ile %28-40, atorvastatin 10-40 mg/gün ile %39-51 ve rosuvastatin 10-20 mg/gün tedavisi sonrasında %50-60 oranında düşme saptandı. Rosuvastatin 20 mg/gün dozunda en fazla HDL-K artışı yapan statin olarak saptandı. Rosuvastatin tedavisinin LDL-K'e etkisi çalışmamızda biraz daha yüksek bulunmasına rağmen sonuçlar daha önce yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak bulundu.

7-KAYNAKLAR

1. World Health Organisation. World Health report 1999, making difference, Geneva WHO 1999.
2. La Rosa JH, La Rosa JC. Enhancing drug compliance in lipid-lowering treatment. Arch Fam Med. 2000; 9: 1169-75.
3. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel 3). JAMA 2001; 285:2486-97.
4. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Editör: Prof. Dr. Atan Onat, Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş. İstanbul, Eylül 2001.
5. 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;344:1383-89.
6. Heart Protection Study Collaborative Group: Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360:7-22.
7. Downs J, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS /TexCAPS. JAMA 1998; 279:1615-22.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-

- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
9. Vaughn CJ, Gotto AM. Update on statins 2003. *Circulation* 2004;110:886-92.
 10. 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.
 11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92: 152-60.
 12. Peter H.Jones, Michael H.davidson, Evan A. Stein et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol* 1998;81: 582-87.
 13. Bhagavan NV. Medical Biochemistry. Jones and Bartlett Publishers, Boston, 1992.
 14. Burtis CA, Ashwood ER. Fundamentals of clinical chemistry. In: Stein EA, Myers GL, eds. Lipids, Apolipoproteins and lipoproteins. 4th ed. Philadelphia: Saunders Company, 1996:375-401.
 15. Başkal N. Lipid Metabolizması Bozuklukları. In Erdoğan G (ed). Koloğlu Endokrinoloji, Temel ve Klinik, 2nd ed. Ankara, MN Medikal&Nobel, 2005, pp 755 -73.
 16. Mahley RW: Aterogenezisin hücresel ve moleküler biyolojisi, kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Çeviri editörü: O. Gökdemir, K.E.Palaoğlu, Merck & Co, New Jersey, syf: 33-57, 1993.
 17. Mayes PA. Harper's Biochemistry 25. Edition, 2000,chapter 28,pp:285-297
 18. Bhagavan NV: Plasma Lipoproteins. Medical Biochemistry. 4th edition, Harcourt Academic Press, 2002, pp.429-52.

19. Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. In: Lawrence Kaplan Amadeo JP, Steven CK. Mosby; eds. Clinical Chemistry. 4th ed. 2003. p.603-38.
20. Mayes PA. Translator: Mentep G, Ersöz B. [Lipid taşınması ve depolanması]. In: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Victor W. Rodwell VW, eds. Harper'ın Biyokimyası. 22nded. Barış Kitabevi; 1993. p.292-326.
21. MBewu AD, Durrington PN. Lipoprotein (a): Structure properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. Atherosclerosis 1990; 85(1):1-14
22. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, et al. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. Atherosclerosis 1991;86: 69-83.
23. Aviram M, Dornfeld L, Rosenblat M, Volkova N, Kaplan M, Coleman R, et al. Pomegranate juice consumption reduces oxidative stress, atherogenic modifications to LDL, and platelet aggregation: studies in humans and in atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. Am J Nutr 2000;71: 1062-76.
24. Lavin N (ed). Manual of Endocrinology and Metabolism, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 2002.
25. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Atherothrombosis and Thrombosis-Prone Plaques. Hurst's The Heart 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p.1123-34.
26. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, DeSimone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2009;119(3):e21-181.
27. Onat A, Uğur M, Tuncer M, ve ark. TEKHARF taramasında ölüm yaşı: 56,700 kişi-yıllık izlemede dönemsel eğilim ve bölgesel dağılım. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2009;37(3):155-160.

28. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989 320(14):915-24.
29. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961; 55: 33-50.
30. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002.
31. Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 1951;11(4):480-93.
32. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001.Prof. Dr. Hakan K lt rsoy. Sayfa 101-190.
33.    Hastalıkları.  li in, Biber  lu, S leymanlar,  nal. 2003. Sayfa 449-474.
34. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
35. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9542):1155-63.
36. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAG, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21): 2195-207.
37. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335 (14):1001-9.

38. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19): 1349-57.
39. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
40. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352 (1):29-38.
41. LaRosa JC, Deedwania PC, Shepherd J, Wenger NK, Greten H, DeMicco DA, et al; TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial). *Am J Cardiol* 2010;105(3):283-87.
42. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study. *JAMA* 1986;256(20):2835-38.
43. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001;104(10):1108-13.
44. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid-a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004;20(8):1253-68.
45. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989;321(19):1311-16.
46. Shah PK, Kaul S, Nilsson J, Cercek B. Exploiting the vascular protective effects of highdensity lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. *Circulation* 2001;104 (19):2376-83.

47. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fonarow GC, et al. The oxidation hypothesis of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res* 2004; 45(6):993-1007.
48. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.
49. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006;354(12): 1253- 63.
50. Leroux G, Lemieux I, Lamarche B, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ, et al. Influence of triglyceride concentration on the relationship between lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B and A-1 levels. *Metabolism* 2000;49(1):53-61.
51. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13(2):153-69.
52. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.
53. Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220-25.
54. Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991; 121:1283-88.
55. Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med.* 1992;152: 28-34.
56. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 (suppl M): M8- M14.
57. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 7B-12B.

58. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) Circulation 2003; 107: 149.
59. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190.
60. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 1995; 130:580-600.
61. Keys A. Seven Countries: A Multivarite Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambiridge: Harvard University Pres;1980.
62. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003;289:2560-72.
63. Van den hoogen PCV, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The Relation between Blood Pressure and Mortality Due to Coronary Heart Disease among Men in Different Parts of the World. N Eng J Med 2000; 342:1-8.
64. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk favior. Prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-76.
65. 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.
66. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study.Am J Med 1984; 76:4-12.
67. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, et al. Effects of post menopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plazma lipoproteins. N Engl J Med 1991;325:1196- 1204.
68. Mosca L, Grungy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. Circulation 1999; 99: 2480-84.

69. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-34.
70. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa: 1377-87.
71. Bartechi CE, MacKenzie TD, Schrier RW. The human costs of tobacco use (first oftwo parts). *NEJM* 1994;330:907-12.
72. Wilhelmsen JE: Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J* 1998;115:242-49.
73. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, KAnnel Wb. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-69.
74. Schildkraut JM, Myers RH, Cuooles LA, et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingh Study. *Am J Cardiol* 1989;15: 555-59.
75. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engj J Med*. 2000 Mar 23;**342**(12):836-43.
76. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk ofcardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-79.
77. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9
78. Mahley RW, Bersot TP. Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.933-66.

79. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227-39.
80. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493):1267-78.
81. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323(19):1289-98.
82. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, 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.
83. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
84. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28(19):2375-414.
85. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84.
86. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1814-21.
87. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al: Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999;100(10):1134-46.
88. Chait A, Brunzell JD: Chylomicronemia syndrome. *Adv Intern Med* 1991;37:249-73.
89. Kromhout D., Menotti A., Kesteloot H., Sans S. Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle. *Circulation*. 2002;105:893-98.

90. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, et al. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999;281:1387-89.
91. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-17.
92. Hopkins PN. Effects of dietary cholesterol on serum cholesterol: a meta-analysis and review. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 1060-70.
93. Stamler J, Shekelle R. Dietary cholesterol and human coronary heart disease: the epidemiologic evidence. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112:1032-40.
94. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997;314: 112–17.
95. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22: 385-98.
96. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1980; 343:425-30.
97. Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998;97: 1436-39.
98. Gotto AM. Lipid risk factors and regresion of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 76:3A-7A.
99. Corsini A, Maggi FM, Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMGCoA reductase. *Pharmacol Res.*1995; 31: 9–27.
100. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into thepharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.*1999; 84: 413–28.
101. Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000; 9: 2653–61.
102. Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.*1996; 36: 604-609.

103. Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.*1992;32: 630-38.
104. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMGCoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 472–77.
105. Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.*1990; 29: 239–243.
106. Naumova RP, Dunn S., Rallidis L. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res.* 1997; 38: 1496-1500.
107. Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42 1141-60.
108. Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52: 1639-45.
109. Radulovic LL, Cilla DD, Posvar EL, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of food on the bioavailability of atorvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 1995;35: 990-94.
110. Smith HT, Jokubaitis LA, Troendle AJ, Hwang DS, Robinson WT. Pharmacokinetics of fluvastatin and specific drug interactions. *Am J Hypertens.* 1993; 6: 375–82.
111. Pan HY, DeVault AR, Brescia D. Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1993;31: 291–94.
112. Hamelin BA, Turgeoun J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *TiPS.* 1998;19: 36–37.
113. Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism – monograph for physicians. *Arch Intern Med.*2000;160: 2273-80.

114. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med*.1999; 341: 498-511.
115. Mosca L. Hiperlipidemi Tedavisi. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. Crawford Kardiyoloji. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Sti. Türkçe 1. baskı.2003.Bölüm 1:7.1-7.19.
116. Crea F, Monoco C, Lanza GA, et al. inflammatory predictors of mortality in theScandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Cardiol* 2002;25: 461-66.
117. Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Simvastatin inhibits leucocyte-endothelial cell interactins and protects againts inflammatory processes in normocholesterolemic rats. *Arterioscler Thromp Vasc Biol* 1999; 9: 2894-2900.
118. Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD 11b expression and CD11b- dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hipercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 20: 1212-17.
119. Weitz-Schmidt G. Statins as anti-inflammatory agents. *Trends in Pharmacological Scienses* 2002;23:482-86.
120. Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Navarro-Antolin J. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors,atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin Invest* 1998; 101: 2711-19.
121. Koh KK, Effects of statins vascular wall: vasomotor function, inflamation and plaque stability. *Cardiov Research* 2000;47: 648-57.
122. Koh KK. Effects of HMGCoA inhibitor on hemostasis. *Int J cardiol* 2000;76: 23-32.
123. Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol –independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol* 2004;96:131-39.
124. Braun-Dullaesus RC, Mann MJ, Dzau VJ. “Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease” *Circulation* 1998;98: 82-89.
125. Rutishauser J “The role of statins in clinical medicine LDL—cholesterol lowering and beyond” *Swiss Med Wkly* 2006; 136(3-4): 41-49.

126. Cucchiara B, Kanser SE. Use of statins in CNS disorders. *J Neur Sci.* 2001;187: 81-89.
127. Human JA, Ubbink JB, Jerling JJ, Delport R, Vermaak WJ, Vorster HH. The effect of Simvastatin on the plasma antioxidant concentrations in patients with hypercholesterolaemia. *Clin Chim Acta.* 1997;263(1) :67–77.
128. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: anew approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988;55: 93-100.
129. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346:1221-31.
130. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arc Intern Med* 1991;151 :43-49.
131. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, et al. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high energy phosphates and ubiquinone in skeletal muscle. *Am J Cardiol* 1996; 77: 851-54.
132. Davidson MH: Does differing metabolism by cytochrome P450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Reports* 2000;1: 14-19.
133. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Endocrinologic and Metabolic drugs Advisory Committee. July 9,2003. Accessed May 16,2005.
134. Dennis W. Schneck, MD, PhD, Robert H. Knopp, MD, Christie M. Ballantyne et al. Comparative effects of rosuvastatin and atorvastatin across their dose ranges in patients with hypercholesterolemia and without active arterial disease. *Am J Cardiol* 2003;91: 33–41.
135. Effect of rosuvastatin on low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypercholesterolemia. Anders G. Olsson, MD, PhD, John Pears, MB, ChB, MD, John McKellar et al. *Am J Cardiol* 2001;88: 504–508.
136. Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia. Cesar S. Recto, Stella Acosta, Adrian Dobs et al. *Clin. Cardiol.* 2000;23: 682-88.

137. Peter H. Jones, James M. McKenney, Dean G. Karalis et al. Comparasion of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different doses in patients with dyslipidemia. *Am Heart J* 2005;149(1):e1.
138. Ole Faergeman, Laurie Hill, Eberhard Windler et al. Efficacy and Tolerability of Rosuvastatin and Atorvastatin when Force-Titrated in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *Cardiology* 2008;111:219-28.
139. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol.* 2006;97 (2):229-35
140. Stender S, Schuster H, Barter P, Watkins C. Et al. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jul;7(4):460.