

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA ATORVASTATİN
VE ROSUVASTATİN TEDAVİSİNİN ENDOTEL
FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN NONİNVAZİV
YÖNTEMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. VAHİT DEMİR

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2011

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERLİPİDEMİK HASTALARDA ATORVASTATİN
VE ROSUVASTATİN TEDAVİSİNİN ENDOTEL
FONKSİYONLARINA ETKİSİNİN NONİNVAZİV
YÖNTEMLER İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. VAHİT DEMİR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MEHMET TOLGA DOĞRU

KIRIKKALE

2011

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Uzmanlık öğrencisinin adı: Dr. Vahit DEMİR

Çalışmanın Başlığı: Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin ve Rosuvastatin Tedavisinin Endotel Fonksiyonlarına Etkisinin Noninvaziv Yöntemler ile Değerlendirilmesi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Kardiyoloji Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24.10.2011

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Jüri Başkanı
Doç. Dr. Haksun EBİNÇ

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Üye
Doç. Dr. M. Tolga DOĞRU

İmza
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D
Üye
Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, tezimin planlanmasında ve tamamlanmasında emeğini eksik etmeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU'ya

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım; Doç. Dr. Haksun EBİNÇ 'e, Doç. Dr. Nesligül YILDIRIM'a, Yrd. Doç. Dr. Murat TULMAÇ 'a, Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK 'e,

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, tüm hemşire, sağlık memuru ve hastane personeli arkadaşlarıma, her daim sevgi ve desteğini hep yanı başımda hissettiğim sevgili eşim Dr. Münire IŞLAK DEMİR'e ve bu günlere gelmemi sağlayan aileme teşekkür ederim.

Dr. Vahit DEMİR

EKİM 2011

ÖZET

DEMİR V. Hiperlipidemik Hastalarda Atorvastatin ve Rosuvastatin Tedavisinin Endotel Fonksiyonlarına Etkisinin Noninvaziv Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2011.

Hiperlipidemi, ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kolesterol düşürücü ajanlar içinde en etkili grup statinlerdir. Statinlerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmedeki etkisi, endotelyal nitrik oksid sentez enziminin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun erken bulgusu olup kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır. Noninvaziv ultrasonografik yöntemler; farklı bölgelerdeki arteriyel yapılardan fikir edinilmesini sağlamaktadır. Brakiyal arter akıma bağlı vazodilatasyon veya akıma bağlı genişleme (ABG, FMD= flow mediated dilatation) ve karotis intima-media kalınlık (KİMK) ölçümü, endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz yaygınlığını öngörmede kullanılmaktadır.

Biz çalışmamızda; hiperlipidemisi olan hastalarda atorvastatin ve rosuvastatin tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkisini noninvaziv yöntemlerle değerlendirdik ve statinlerin endotel üzerine etkilerini araştırdık.

Çalışmamıza 18-80 yaş aralığında hiperlipidemisi olan toplam 104 hasta dahil edildi. Atorvastatin 20 mg/gün tedavisi alan 50 olgu ve rosuvastatin 10 mg tedavisi alan 54 olgu şeklinde iki gruba randomize edildi. Hastalar bir yıl süreyle takip edildi. Tüm bireylerde çalışma başında ve bir yıl sonra brakiyal arterden FMD, KİMK ve kan lipid değerleri ölçüldü.

İki grup arasında demografik özellikler, başlangıç biyokimyasal parametreler, transtorasik ekokardiyografik ölçümler ve başlangıç brakiyal arter FMD ve KİMK ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Atorvastatin 20 mg/gün doz alan hasta grubunda total-kolesterol, düşük dansiteli kolesterol (LDL-K) ve trigliserid değerlerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalmalar tespit edildi. LDL-K'de tedavi öncesi değere göre 12. ayın sonunda % 52.5'lik azalma gözlenirken, yüksek dansiteli kolesterol (HDL-K) değerinde değişme gözlenmedi. FMD % 22.3 artışla bazale göre istatistiksel anlamlı

artış tespit edildi. Atorvastatin 20 mg/gün alan grupta KİMK'da azalma izlendi. (p<0.001)

Rosuvastatin 10 mg/gün doz alan hasta grubunda LDL-K'de tedavi öncesi değere göre 12. ayın sonunda % 58.5'lik azalma gözlenirken, HDL-K değerinde değişme izlenmedi. Brakiyal arter bazal çap ve hiperemik çapta bazale göre istatistiksel artış gözlemlendi. (sırasıyla p=0.003, p<0.001)

FMD % 30.9 artışla bazale göre istatistiksel anlamlı artış tespit edildi. Rosuvastatin 20 mg/gün alan grupta KİMK'da azalma izlendi. (p<0.001)

İki grup arasında 12 aylık statin tedavisi sonunda rosuvastatin grubunda brakiyal arter nitrat sonrası çap değişim yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p=0.045)

Bazal çap değişimi ve hiperemi hız değişimi değerlerinde de rosuvastatin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da değişim izlenmiştir. (sırasıyla p=0.089, p=0.088)

Hiperlipidemik hastalara verilen ve bir yıl süreyle uygulanan atorvastatin 20 mg/gün ve rosuvastatin 10 mg/gün tedavilerinin her ikisinde endotel fonksiyonları üzerinde önemli fayda sağlamıştır. Ancak rosuvastatinin endotel üzerindeki olumlu etkilerinin, noninvaziv değerlendirme verilerine göre atorvastatine göre daha belirgin olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hiperlipidemi, atorvastatin, rosuvastatin, akıma bağlı dilatasyon, karotis intima media kalınlığı, endotel fonksiyonu

ABSTRACT

DEMIR V, The Effects of Atorvastatin and Rosuvastatin Treatment on Endothelial Functions in Hyperlipidemic Patients Through Noninvasive Methods. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2011.

Hyperlipidemia is an important risk factor in atherosclerosis development. Statins are the most efficient cholesterol lowering agent. The regulatory effect of statins on endothelial dysfunction is maintained by activation of endothelial nitric oxide synthase. Endothelial dysfunction is the early symptom of atherosclerosis, increasing the risk of cardiovascular events. Noninvasive ultrasound methods provide insight of arterial structures in different parts of the body. Brachial artery flow-mediated vasodilatation or flow-mediated dilatation (FMD) and carotid intima-media thickness (CIMT) measurement are used to predict endothelial dysfunction and the extent of atherosclerosis.

In our study we evaluated the effects of atorvastatin and rosuvastatin treatment on endothelial functions of hyperlipidemic patients through noninvasive methods and made researches about the effects of statins on endothelium.

Our study consisted a total of 104 patients with the age range of 18-80. 50 cases were randomized into Atorvastatin 20 mg/day while 54 cases were randomized into rosuvastatin for 12 months. The patients were followed up for 12 months. Brachial artery FMD, CIMT and blood lipid values were measured at the beginning and at the end of the study. No significant difference was detected for demographic characteristics, the initial biochemical parameters, transthoracic echocardiographic measurements, initial brachial artery FMD and CIMT between 2 groups.

In the group of patients receiving Atorvastatin 20 mg/day dose, statistically significant reductions compared to baseline were detected in total-cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and triglyceride levels. Reduction of 52.5 % in LDL-C was observed while there was no changes in high lipoprotein-cholesterol (HDL-C) at the end of the 12th month. A statistically significant increase 22.3 % in FMD from baseline was observed. A significant reduction in CIMT was also observed in atorvastatin 20 mg/day groups. ($p < 0.001$)

There was a 58.5 % reduction in LDL-C while there was no change in HDL-C levels at the end of 12 months in the rosuvastatin 10 mg/day group. A statistically significant increase was in brachial artery basal and hyperemia diameters. ($p=0.003$, $p<0.001$ respectively) A 30.9 % increase in FMD was statistically significant. A significant reduction in CIMT was also observed in rosuvastatin 10 mg/day groups. ($p<0.001$)

At the end of 12 months of statin treatment, the percentage change in post-nitrate brachial artery diameter in the rosuvastatin group was found statistically significant between the two groups. ($p = 0.045$)

Although not statistically significant, a change in basal diameter and in hyperemia velocity change values were observed in favor of the rosuvastatin group. ($p = 0,089$, $p = 0,088$ respectively)

Applied to hyperlipidemic patients for one year, the atorvastatin 20 mg/day and rosuvastatin 10 mg/day treatments both proved to be significantly beneficial on endothelial function. However, the effects of rosuvastatin on endothelium was observed to be more obvious than atorvastatin with the data gained through non-invasive evaluation values.

Key Words: Hyperlipidemia, atorvastatin, rosuvastatin, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, endothelial function

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. LİPİD VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI	3
2.1.1. Lipoprotein Metabolizmasını Düzenleyen Başlıca Apolipoproteinler	4
2.1.2. Lipoprotein Sınıfları	6
2.1.3. Diğer Lipoprotein Fraksiyonları	11
2.2. HİPERLİPİDEMİ	11
2.2.1. Risk Değerlendirmesi ve Risk Kategorileri	15
2.2.2. Hiperlipidemi İçin Tedavi Önerileri	16
2.3. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ	18
2.3.1. Beslenme Tedavisi ve Fiziksel Etkinlik	18
2.3.2. İlaç Tedavisi	18
2.4. STATİNLERİN YAN ETKİLERİ	23
2.4.1. Hepatik Yan Etkiler	23
2.4.2. Miyopati	24
2.5. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI	25
2.5.1. Normal Endotel ve İşlevleri	25
2.5.2. Endotel Disfonksiyonu	27
2.5.3. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi	29

2.6. STATİNLERİN PLEOTROPİK ETKİLERİ	33
2.6.1. Endotel Fonksiyonları Üzerine Olan Etkiler	35
2.6.2. LDL Oksidasyonu Üzerine Olan Etkiler	36
2.6.3. Antiinflamatuvar Etkiler	36
2.6.4. Plak Stabilizasyonu Üzerine Olan Etkiler	37
2.6.5. Düz Kas Hücre Proliferasyonu Üzerine Olan Etkiler	38
2.6.6. Antitrombotik Etkiler	38
2.6.7. Tümör Büyümesi Üzerine Olan Etkiler	38
2.6.8. İmmün Sistem Üzerine Olan Etkiler	39
2.6.9. Osteoporoz Üzerine Etkiler	39
2.6.10. İnme Üzerine Olan Etkiler	39
2.6.11. Antihipertansif etkiler	39
2.6.12. Diyabetes Mellitus Üzerine etkiler	40
GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Hasta Seçimi	41
3.2. Çalışma Yöntemi	42
3.2.1. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	43
3.2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının değerlendirilmesi	44
3.3. İstatistiksel İncelemeler	45
3.4. Etik Kurul Onayı	45
BULGULAR	46
4.1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri	46
4.2. Biyokimyasal özellikler	47
4.3. Başlangıç transtorasik ekokardiyografik ölçümler	47
4.4. Başlangıç brakial arter ve Karotis intima media kalınlık ölçümleri	48
4.5. Atorvastatin grubunun brakial arter, KİMK ölçümleri ve kan lipid parametreleri üzerine olan etkileri	49
4.6. Rosuvastatinin brakial arter, KİMK ölçümleri ve kan lipid parametreleri üzerine olan etkileri	50
4.7. 12 ay sonrasında Atorvastatin ve Rosuvastatinin brakial arter, KİMK ölçüm parametreleri üzerine olan etkileri	52
4.8. Atorvastatin ve Rosuvastatin grupları arasında 12 aylık tedavi sonrası	

brakiyal arter, KİMK ölçümleri arasındaki değişiklikler	53
4.9.FMD ile total-kolesterol, LDL-kolesterol ve KİMK arasındaki ilişki	54
TARTIŞMA ve SONUÇ	55
KAYNAKLAR	62

SİMGE VE KISALTMALAR

ABG(FMD)	: Akıma bağılı genişleme
KİMK	: Karotis intima media kalınlık
NO	: Nitrik oksit
Apo	: Apolipoprotein
LCAT	: Lesitin açıl transferaz
LPL	: Lipoprotein lipaz
HL	: Hepatik lipaz
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
VLDL	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
IDL	: Orta yoğunluklu lipoprotein
TG	: Trigliserid
KDa	: Kilo dalton
HMG-CoA	: Hidroksimetilglutaril-koenzim A
ACAT	: Açıl kolesterol açıl transferaz
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
KKH	: Koroner kalp hastalığı
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asidi
NCEP ATP III:	Ulusal kolesterol eğitimi programı uzman paneli'nin üçüncü raporu
TEKHARF	: Türk erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri
KAH	: Koroner arter hastalığı
TKD-KKHK	: Türk kardiyoloji derneği koroner kalp hastalığı korunma kılavuzu
Lp	: Lipoprotein
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
EDHF	: Endotel kökenli hiperpolarize edici faktör
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
IL	: İnterlökin
PECAM	: Platelet-endotelial hücre adezyon molekülü

NOS	: Nitrik oksit sentetaz
ET	: Endotelin
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentetaz
NADP	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
FMN	: Flavin mononükleotit
cGMP	: Siklik guanilat monofosfat
tPA	: Doku plazminojen aktivator
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
vWf	: Von Willebrand faktör
L-NMMA	: N-mono-metil-L-arjinin
dk	: Dakika
CK	: Kreatin kinaz
EBG	: Endotelden bağımsız genişleme
NTG	: Trinitrogliserin
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
GTPaz	: Guanozin trifosfataz
ROT	: Reaktif oksijen türevleri
NFKB	: Nükleer faktör kappa B
PPAR	: Peroksizom proliferator aktive reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
CRP	: C-reaktif protein
MMP	: Matriks metalloproteinazlar
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
ml	: Mililitre
kg	: Kilogram
cm	: Santimetre

TABLULAR

Tablo 1: NCEP ATP III Kılavuzuna Göre Serum Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması	15
Tablo 2: Hiperlipidemi için NCEP ATP III Tedavi Önerileri	17
Tablo 3: Statinlerin Serum Lipid Düzeylerine Olan Etkileri	21
Tablo 4: Endotel Disfonksiyonuna Neden Olabilecek Faktörler	28
Tablo 5: Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarının Antropometrik Özellikleri ve Kan Basıncı Değerleri	46
Tablo 6: Atorvastatin ve Rosuvastatin Grupların Biyokimyasal Özellikleri	47
Tablo 7: Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarında Transtorasik Ekokardiyografik Ölçümler ve Her İki Grubun İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları	48
Tablo 8: Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarında Brakiyal Arter ve KİMK Ölçümlerine Ait Çalışma Başlangıcında Tespit Edilen Bazal Değerlerin Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırmaları	49
Tablo 9: Atorvastatin Grubunda Çalışma Başlangıcındaki Değerlerin Tedavi Sonrası Değerlerle Karşılaştırılması	50
Tablo 10: Rosuvastatin Grubunda Çalışma Başlangıcındaki Değerlerin Tedavi Sonrası Değerlerle Karşılaştırılması	51
Tablo 11: 12 ay Statin tedavisi Sonrasında Rosuvastatin ve Atorvastatin Gruplarında Noninvaziv Testlerin Sonuçları İle İlgili Karşılaştırmalar	52
Tablo 12: Atorvastatin ve Rosuvastatin Grupları Arasında 12 ay Tedavi Sonrası Brakiyal Arter ve KİMK Ölçümleri Arasındaki Değişiklikler	53

ŞEKİLLER

Şekil 1: İntima-Media Kalınlığının Ultrasonografik Görünümü

45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperlipidemi, ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Kolesterol düşürücü ajanlar içinde en etkili grup statinlerdir. Statin (3-hidroksi 3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörü) tedavisinin kardiyovasküler riski ve endotel fonksiyon bozukluğunu düzelttiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (1, 2). Statinlerin endotel fonksiyon bozukluğunu düzeltmedeki etkisi, upregülasyon aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentaz enziminin aktivasyonu ile gerçekleşmektedir (3). Statinlerin 'pleiotropik etkisi'; endotel fonksiyonlarını düzeltme, antitrombotik, plak stabilizasyonu, antioksidan ve vasküler inflamasyon süresini azaltmayı içermektedir (4). Çalışmalarda, statin tedavisinden birkaç gün sonra farklı damar yataklarında endotel fonksiyon bozukluğunun düzeldiği saptanmıştır. Statin tedavisinin, endotel fonksiyonlarını koruduğuna dair prognozdeki faydaları gösterilmiştir (5-8). Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun erken bulgusu olup kardiyovasküler olay riskini artırmaktadır (9). Noninvaziv ultrasonografik yöntemler; aterosklerozun sistemik bir hastalık olmasından dolayı farklı bölgelerdeki arteriyel yapılardan elde edilen veriler yoluyla koroner arter endotel yapısı hakkında fikir edinilmesini sağlamaktadır. Akıma bağlı vazodilatasyon veya akıma bağlı genişleme (ABG, FMD= flow mediated dilatation) ve karotis intima-media kalınlık (KİMK) ölçümü, ateroskleroz'un derecesini ve yaygınlığını öngörmeye iyi bilinen yöntemler olarak kullanılmaktadır. FMD brakial arterlerde uygulanır ve belirli bir süre yapılan arter kompresyonu sonrası damardaki genişleme yeteneğinin ölçülmesi esasına dayanır. Nitrik oksit (NO) damardaki en önemli vazodilatör üründür ve endotel tarafından üretilir. Endotel disfonksiyonu durumunda üretimi bozulur. NO'nun lokal üretiminde belirli faktörler etkilidir. Makaslama etkisi (shear stres) bunların en önemlilerindedir. FMD'nin dayandığı mekanizma ise damarda akım artışı sonrası olan NO üretimin sonucudur (10).

Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri ile KİMK arasında ilişki bildirilmiştir (11). Bu sebeple arter duvar kalınlığını ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Günümüzde ise araştırmacılar, B-mod Ultrasonografiyi (USG) arter duvarını doğrudan ölçmek ve ateroskleroz boyutları için fikir sahibi olmak amacıyla kullanmaktadır. B-mod USG'de görüntü, dokular

arası akustik farklılıkları ve doku sınırlarını belirleyen sinyallerin değerlendirilmesi ile elde edilir. Damar duvar kalınlığı ölçümünde kullanılan bu araç, erken aterosklerozun, risk faktörleri ile ilişkisini göstermede kullanışlıdır (12).

Primer ve sekonder koruma çalışmalarında; statinlerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve komplikasyon gelişiminin engellenmesi lipid düşürücü etkilerinin dışındaki pleiotropik etkileriyle gerçekleştirdiği anlaşılmış olup, mekanizmaları araştırma konusu olarak hala günceliğini korumaktadır.

Biz çalışmamızda hiperlipidemik hastalarda rosuvastatin ve atorvastatin tedavisinin endotel fonksiyonlarına etkisi üzerindeki farklılıklarını noninvaziv yöntemlerle değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. LİPİD VE LİPOPROTEİN METABOLİZMASI

Kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve serbest yağ asitleri plazmadaki temel lipidlerdir. Plazmada yağ asitleri, serbest, albumine bağlı veya kompleks oluşturmak üzere diğer bazı organik moleküllerle esterleşmiş olarak bulunur. Kompleks lipidler trigliserid, kolesterol ve fosfolipid olarak üç grupta toplanır. Trigliseridler en fazla bulunan kompleks lipidler olup, yağ asitlerinin depo şeklidir. Bir gliserol molekülü ile esterleşmiş üç yağ asidi molekülünden oluşmaktadır. Dokularda yağ deposunun %95' ini oluşturur. Fosfolipidlerin yapısında ise gliserolün üç hidroksil grubundan ikisi yağ asitleriyle, üçüncü grup ise fosfatla esterleşmiştir. Kolesterol, sekiz karbonlu bir yan zincir taşıyan steran halkasından oluşur. Plazmadaki kolesterolün üçte ikisi uzun zincirli yağ asitleriyle esterleşmiş, üçte biri ise serbest (esterleşmemiş) halde bulunur. Lipidlerin en karakteristik özelliklerinden biri suda az miktarda, eter, kloroform, benzen gibi çözücülerde kolaylıkla çözünebilir olmasıdır. Lipidler polar ve non-polar olmak üzere ikiye ayrılır. Polar lipidler az da olsa suda çözünebilme özelliği gösterir. Bu grup içerisinde fosfolipidler, glikolipidler, kolesterol ve yağ asitleri yer alır. Non-polar lipidler ise trigliserid ve kolesterol esterleridir. Suda çözünmeyen lipidlerin, çözünür lipid ve protein kompleksi şeklinde kanda taşınmalarını lipoprotein denen özel yapılar sağlamaktadır. Bir lipoprotein de dış kısmında protein (apolipoprotein) ve polar lipidler (fosfolipid ve serbest kolesterol) den oluşan bir tabaka ile iç kısmında hidrofobik ve nötral lipidler (trigliserid ve kolesterol esteri) den oluşan çekirdek yapısı bulunur (13-16). İçerdiği lipidlerle hücre plazma membranına benzeyen dış tabaka, plazma ile çekirdekdeki nötral lipidler arasında bir tabaka oluşturur. Böylece, bu polar yüzey, plazmada çözünmeyen kolesterol esterleri ve trigliseridlerin bir yerden başka bir yere taşınmasını olanaklı kılar (13).

2.1.1. Lipoprotein Metabolizmasını Düzenleyen Başlıca Apolipoproteinler

Lipoprotein yapısında yer alan proteinler apolipoprotein (apo) olarak adlandırılır. Yaklaşık on değişik protein partikülü çeşitli lipoproteinlerle ilişkilidir ve adlandırılmasında apoA, apoB, apoC gibi harfler kullanılır (13). Apolipoproteinlerin başlıca üç fonksiyonu vardır.

1. Lipoprotein yapısındaki fosfolipidlerle birleşerek kolesterol esterlerinin ve trigliseridlerin çözünür hale gelmesine yardım eder.
2. Lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), lipoprotein lipaz (LPL) ve hepatik lipaz (HL) gibi enzimlerin aktivitelerinin düzenlenmesinde rol alırlar.
3. Lipoproteinlerin hücrelerdeki reseptörler tarafından tanınmasını sağlayarak, lipoproteinlerin reseptöre bağımlı endositoz ile hücre içine alınmasını kolaylaştırırlar (14, 16).

Apolipoprotein A; HDL' de bulunan major proteinlerdir, fakat şilomikronlarda da bulunurlar.

ApoA-I; ApoA-I insan barsağında ve karaciğerde yapılır. ApoA-I, HDL üzerindeki serbest kolesterolü esterleştiren LCAT' ı aktive edebilir. LCAT' ın maksimum aktivasyonu için apoAI/ fosfolipid oranı 6:1 olmalıdır.

ApoA-II; ApoA-II başlıca karaciğerde yapılır. ApoA-II' nin HL aktivasyonu ve LCAT inhibisyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (16). Fakat kesin metabolik rolü bilinmemektedir. ApoA-I / A-II oranı yaklaşık 3/1' dir. Kadınlarda apoA-I' in konsantrasyonu erkeklere göre daha yüksek olduğu halde, apoA-II düzeyleri her iki cinste de aynıdır (13, 17). HDL2' nin yapısında apoA-I bulunurken, HDL3' ün yapısında apoA-I ve apoA-II bulunur. Serum apo A-I konsantrasyonu ile ateroskleroz arasında negatif bir ilişki vardır (17). A apoproteinleri, karaciğer ve böbrek de yıkılırlar. ApoA-I ve apoA-II' nin katabolizma hızı hemen hemen aynıdır. ApoA' nın bir alt grubu olan apoA-IV normalde plazmada bulunmaz, lenf şilomikronlarının bir bileşimidir.

Apolipoprotein B; HDL' den başka diğer tüm lipoproteinlerin majör kısmını oluşturur. ApoB'nin insanda iki izoformu bulunur. En fazla bulunan formu büyük B veya B-100, diğer formu ise küçük B veya B-48 olarak adlandırılır.

ApoB-100, VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoproteinler), IDL (orta yoğunluklu lipoproteinler) ve LDL' nin başlıca protein içeriğini oluşturur. Yapısal rolüne ek olarak apoB- 100 LDL reseptörü için ligand görevi yapar. ApoB-100' ün karboksil ucu reseptöre bağlanmayı sağlar. ApoB-100' ün LDL reseptörü ile ilişkisinde pozitif yüklü amino asitler arginin ve lizinin önemli olduğu ortaya konmuştur.

ApoB-48 yapısal olarak ismini aldığı apoB-100 amino terminalinin %48' ne eşittir ve böylece apoB-100 karboksil terminalini içermediği için apoB-48 LDL reseptörüne bağlanamaz (15, 16). Serum apoB düzeyi yüksek bulunan bireylerde fatal miyokard enfarktüsü geçirme riski artmıştır (18).

Apolipoprotein E; Arjininden zengin apolipoprotein olarak da bilinen apoE, 299 amino asitli bir proteindir. En az dört polimorfik formu bulunan apoE' nin bu major izoformlarının her biri, posttranslasyonel glikozilasyonun bir sonucu olarak meydana gelir. ApoE' nin %75 den fazlası karaciğerde hepatositler de üretilir. Kolesterol ile yüklü olduklarında tüm vücuttaki makrofajlar bu proteini önemli miktarda sentez ederler ve hücre dışına salarlar.

Apolipoprotein C; Başlıca karaciğerde sentez edilen apolipoprotein C' ler, lipoproteinler arasında kolayca aktarılan düşük moleköl ağırlıklı proteinlerdir. Bu grubun apoC-I, apoC-II ve apoC-III olarak adlandırılan üç farklı alt grubu LDL dışında ki tüm lipoproteinlerin yapısında bulunur. ApoC-III' ün sialik asit içeriği bakımından farklı en az üç izoformu vardır (16). ApoC-II yağ dokusunda şilomikron ve VLDL' yi hidroliz eden LPL' nin kofaktörüdür. ApoC-I, apoE' nin lipoprotein reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek trigliseridden zengin lipoprotein alımını düzenler. ApoC-III' ün tam olarak fonksiyonu bilinmemekle birlikte LPL' yi inhibe ettiği, LCAT' ı aktive ettiği düşünülmektedir.

ApoD ve ApoJ HDL yapısında yer alan apolipoproteinlerdir. ApoD, glikoprotein yapısındadır ve kolesterol ester transfer proteininin (CETP) kofaktörü olduğu düşünülmektedir (16). ApoJ (klusterin), 449 aminoasit içeren bir

glikoproteindir. Olgunlaşmadan önceki molekül ağırlığı 60 kDa' dur. Glikozilasyon sonrası molekül ağırlığı 70-80 kDa olan ve olgunlaşan apoJ sekrete edilir (19). Her biri yaklaşık 40 kDa olan ve birbirine beş disülfid bağıyla bağlı bir α ve bir β zincirinden oluşan heterodimer yapıdadır (20). ApoJ; lipidler, immünoglobulinler, kompleman faktörleri ve amiloid proteinleri gibi birçok molekülü yapısında taşır. Bu nedenle hücrel koruma, üretim, adezyon, veya lipid transportu gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkiler ve doku hasarı, ateroskleroz veya nörodejeneratif hastalıklar gibi fizyolojik rahatsızlıklarla ilişkilidir. Isı şok proteinleri, proteinlerin katlanma basamağında rol oynayan şaperonlardır. Şaperonlar (polipeptid zincir bağlayıcı proteinler), katlanma işlemi sırasında son basamağın hızını artırarak katalizör gibi davranırlar. Isı şok proteinlerine yapısal benzerliği olan apoJ' nin protein agregasyonunu önlemek veya strese cevap olarak sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (21). Bazı çalışmalarda da apoJ' nin sitotoksik ajanlara karşı koruyucu olduğu, epitel hücrelerini H₂O₂' nin oksidatif hasarından koruduğu ileri sürülmüştür (22).

2.1.2. Lipoprotein Sınıfları

Saf yağın yoğunluğu sudan azdır. Dolayısıyla lipoproteinlerin yoğunluğu, içinde lipid oranı arttıkça azalır. Lipoproteinleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre elektroforez ve ultrasantrifügasyon gibi yöntemlerle ayırmak mümkündür (13). Major plazma lipoproteinlerinin yoğunluğuna göre dizilim sıraları şöyledir:

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL)
3. Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
4. Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL)
5. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL)

Şilomikronlar; Postprandial plazmada bulunan şilomikronlar, lipoproteinlerin en büyük olanıdır. Başlıca apolipoproteinleri A-I, A-II ve B-48' dir. ApoB-48, ince barsağın (duodenum ve proksimal jejunum) epitel hücreleri tarafından yapılan tek apoB' dir. ApoA-I ve A-II, HDL' de bulunan C ve E apoproteinleriyle değişime uğrar. ApoC-II tarafından aktive edilen ekstrasellüler LPL enziminin şilomikron ve VLDL' deki trigliseridlerin hidrolizi sonucu serbest yağ asitleri açığa çıkar.

Dolaşımdaki şilomikronlar LPL etkisiyle trigliseridden fakir, kolesterolden zengin şilomikron artıklarına dönüşürler. Serbest yağ asitleri trigliserid olarak depolanmak, enerji kaynağı olarak oksitlenmek veya yeniden trigliserid yapımında kullanılmak üzere çeşitli dokular tarafından alınırlar. HL başlıca fosfolipaz gibi ve ikincil olarak da bir gliserid hidrolaz gibi hareket ederek şilomikron artıklarının hepatositler tarafından alınmasının son aşamasında da rol oynar. Şilomikron artıkları, kısa sürede apoB-48 ve apoE' yi tanıyan karaciğer parankim hücreleri tarafından plazmadan temizlenir (15). Diyetle yüksek düzeyde yağ alımı şilomikron yapımını artırır. Absorbsiyon sonrası (12-15 saat açlıkta) şilomikron dolaşımında bulunmaz. Ayrıca yüksek karbonhidrat, düşük yağ alımı yapımını azaltır. Bu gibi durumlarda ince barsak vene VLDL sekrete eder ve trigliserid transportu bu yolla yapılır. Bu partiküller dolaşımdaki VLDL' nin % 10-20 kadarını oluşturur ve şilomikronlar gibi metabolize edilirler.

Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL); Yağ asidi hepatositlere geldiğinde karaciğerde VLDL üretimi uyarılır. Karaciğere yağ asidi girişinin artması yüksek yağlı diyet veya çeşitli metabolik bozukluklarda ya da açlık nedeniyle yağ dokusundan yağ asidi salınımını takiben ortaya çıkar. VLDL yapımında kullanılacak trigliserid ve fosfolipidlerin yapımı kaba ve düz endoplazmik retikulumda olur. VLDL kolesterolü de novo sentez edilir ya da lipoprotein yıkımından elde edilir. VLDL' ler karaciğer parankim hücreleriyle sinüzoidleri arasındaki alana salınır, oradan da dolaşıma geçerler. VLDL plazmada HDL' den apoC-I, C-II, C-III ve apoE proteinlerini alır. VLDL trigliseridleri LPL ve daha az oranda HL etkisiyle hidrolize edilir. VLDL, trigliseridlerin kaybı ve apoC' nin HDL' ye transferi sonucu giderek küçülen partiküllere dönüşür ve kolesterolden zengin IDL' yi oluşturur.

Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL); Normal olarak plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ve büyüklük ve içerik açısından VLDL ve LDL arasında yer alır. Başlıca proteinleri apoB-100 ve E' dir. VLDL' nin katabolizma ürünü LDL' nin öncülüdür. LDL reseptörü ile dolaşımdan uzaklaştırılır. Genellikle tek tip VLDL artığı olduğuna ve aterosjenik olduğuna inanılır.

Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL); Total plazma kolesterolünün yaklaşık % 70' ini taşır (14, 15). LDL yaklaşık % 75 lipid (% 35 kolesterol esteri, % 10 serbest kolesterol, % 10 trigliserid, % 20 fosfolipid) ve % 25 proteinden oluşur. Eser miktardaki apoE ve C dışında, çok miktarda apoB-100 içerir. Total plazmadaki apoB-100' ün %90-95' i LDL yapısındadır (14). Sağlıklı kişilerde LDL kolesterolü total plazma kolesterolünün 2/3 sini oluşturur. VLDL' nin önce IDL' ye sonra LDL ye dönüşmesiyle plazmada kalma süresi birkaç saatten 2,5 güne çıkar. LDL' nin uzun ömürlü olması dokular için kolesterol kaynağı olarak işlev görmesini sağlar (15). Premenopozal dönemdeki kadınlarda LDL düzeyi erkeklere göre biraz daha düşüktür (14). LDL' nin yaklaşık 2/3 sinin hücre içine alımı reseptör aracılı endositoz ile gerçekleşir. LDL subendotelial bölgeye geçerek okside olabilir ve köpük hücre oluşumunu uyarabilir. LDL' nin plazmadan temizlenmesi apoB-100' e spesifik LDL reseptörleri aracılığıyla olur. LDL reseptörü, glikoprotein yapısında olup, negatif yüklü sisteinden zengin bölgeleri apoB-100' deki pozitif yüklü arginin ve lizin amino asitleri ile etkileşir ve birlikte hücre içine alınırlar (15). Reseptör tekrar hücre yüzeyine gönderilirken LDL lizozomlara yönlendirilir ve hidrolize uğrar. Açığa çıkan serbest kolesterol başlıca üç temel fonksiyonda rol oynar (14, 15):

1. Yeni kolesterol sentezinin hız sınırlayıcı enzimi HMG-CoA redüktazın baskılanması
2. Açıl-kolesterol açıl transferaz (ACAT) enziminin uyarılması
3. Hücre içi aşırı kolesterol birikiminin önlenmesi için plazma membranında LDL reseptör sayısının düzenlenmesi

LDL birçok hücrede kolesterol kaynağı olarak kullanılır ve bütün hücreler, de novo kolesterol sentez edebilir. Karaciğer yüksek afiniteli reseptörler aracılığıyla LDL' nin hemen hemen yarısını dolaşımdan alır ve aldığı kolesterolü membran biyosentezinde, VLDL biyosentezinde, safra asidi yapımında kullanabilir. Adrenal, ovaryum ve testisler LDL kolesterolünü hormon sentezinde, diğer dokular ise hücre onarımı ve proliferasyonunda kullanırlar.

LDL glikozillenme ve oksidasyon gibi çeşitli modifikasyonlara uğrayabilir ve bu lipoproteinler ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynar. Bu patogenezinde üzerinde en çok çalışılan modifiye lipoprotein okside LDL' dir. Okside LDL sitotoksik etkisi

ile vasküler endotelde hasara yol açabilir, T lenfositler ve monositler için kemotaktik etki gösterebilir, köpük hücre oluşumunu arttırabilir (23, 24).

Küçük-yoğun LDL (kyLDL); LDL büyüklük ve yoğunluk bakımından farklı iki fenotipik özellik gösterir. kyLDL' nin (LDL boyutunun 25.5 nm ve altında olması) baskın olduğu şekil B patterni, büyük partiküllerin (LDL boyutunun 25.5 nm ve üstünde olması) baskın olduğu şekil A patterni olarak adlandırılır. Çapı 25.5 nm ve altında olan kyLDL' nin dansitesi 1.044- 1.063 gr/ml' dir (25). kyLDL, koroner kalp hastalığı (KKH) riskini yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, serum trigliserid, LDL ve HDL kolesterol konsantrasyonlarından bağımsız olarak arttırmaktadır (25).

KKH olan hastaların yarısından fazlasında, LDL kolesterolünün normal düzeyde olması kyLDL içeriğinin çok olması ile açıklanabilir (26). Ayrıca kyLDL' nin karotis arter aterosklerozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27). kyLDL aterosklerozunun nedeni; subintimal boşluk içine girme yeteneğinin artmış olmasına, daha fazla okside olmasına ve intimal proteoglikanlara bağlanmasındaki artışa bağlıdır. kyLDL' nin LDL reseptörüne afinitesi az, oksidasyona olan yatkınlığı yüksektir. Yarı ömrü daha uzun olup, dolaşımdan daha güç uzaklaştırılır. Plazmada daha uzun süre kalması nedeniyle oksidasyona uğrama olasılığı artar (28). kyLDL' nin serbest kolesterol içeriğinin düşük, çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içeriğinin ise daha yüksek olması oksidasyona olan yatkınlığına katkıda bulunabilir (29). kyLDL oluşumundaki kilit nokta kanda trigliserid düzeyinin yüksekliğidir. HL ve kolesterol ester transfer proteinin (CETP) aktivitesi de kyLDL oluşumunda rol oynar. Hafif veya orta derecede trigliserid yüksekliğinde, VLDL oranı artar. VLDL yıkımı ile oluşan LDL' nin apoB-100 konformasyonu değiştiğinden LDL reseptörüne bağlanma özelliği azalmış, dolaşımda kalma süresi uzamıştır. LDL, VLDL' den trigliseridleri alır; karşılığında bu lipoproteinlere kolesterol esterleri ile fosfolipidleri transfer eder. Bu transfer, CETP aracılığı ile gerçekleşir. CETP düzeyi yüksek olan bireylerde LDL' ye trigliserid transferi hızlanmıştır (28). Trigliseridden zengin hale gelen LDL, HL için substrat olur. HL' in hidrolizi ile yağ asitleri açığa çıkar ve apoprotein/lipid oranı yüksek kyLDL partikülleri oluşur (27, 28). B patternindeki kişilerin plazma trigliseridleri A patternindeki kişilere göre iki kat daha yüksektir. Ayrıca B patterninde apoB, IDL düzeyi daha yüksek, HDL ve apoA-I düzeyi ise daha düşüktür.

kyLDL'nin kandaki düzeyi, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom, renal hastalık ve preeklampside artmaktadır. Ayrıca yağdan fakir ve karbonhidrattan zengin beslenme bu fenotipe yatkınlığı olan kişilerde kyLDL' nin artmasına zemin hazırlar. Yine, ailesel kombine hiperlipidemide B fenotipinin sıklığı artar (28).

Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL); En küçük lipoprotein partiküllerdir. HDL' nin % 50' si lipid (% 25 fosfolipid, % 15 kolesterol esteri, % 5 serbest kolesterol, % 5 trigliserid) ve % 50' si proteinden oluşur. Başlıca apoproteinleri apoA-I (% 65), apoA-II (% 25) dir (13, 30). ApoJ tüm HDL' lerde bulunmaz. Daha çok proteini yüksek HDL3 subfraksiyonunda bulunur. HDL alt grubunun (HDL1) küçük bir bileşeni olan plazmadaki apoE' nin yaklaşık % 50' si HDL' de bulunur. HDL' nin diğer sınıfları (HDL2 ve HDL3) apoE içermez ve böylece LDL reseptörü ile etkileşmez. HDL plazmada diğer lipoproteinlere apoE ve apoC sağlamak için depo işlevi görür. HDL alt grupları apoA-I veya apoA-I/II kompleksi içerebilir. ApoA-I dolaşımında bulunan HDL ile LCAT enziminin etkinleşmesinde oldukça önemlidir. HDL molekülünün olgunlaşma sürecinde apoA-I ile LCAT birleşir. LCAT, HDL yapısında bir fosfolipid olan lesitinin ikinci karbonu ile linoleik asit arasındaki ester bağı kırarak buraya kolesterolün bağlanmasını ve böylece serbest kolesterolün ester kolesterole dönüşmesini sağlar (14, 15).

HDL karaciğer ve barsak hücreleri tarafından sentezlenir. VLDL' de olduğu gibi HDL' de de bir olgunlaşma süreci bulunur. Yeni sentezlenmiş HDL (nascent HDL) plazmada apoA-I, A-II ve fosfolipid içeren disk halinde bulunur. Nascent HDL' ler, diğer lipoproteinlerden veya aşırı kolesterol içeren hücre zarlarından sınırlı olarak serbest kolesterol alırlar. Serbest kolesterol HDL' de LCAT enzimi ile kolesterol esterine dönüştürülür ve biriktirilmeye başlanır. Böylece disk şeklinde ki olgunlaşmamış HDL küre biçimini almaya başlar ve en küçük formu HDL3 oluşur (15). Gittikçe HDL3' ün hacmi artar ve HDL2a oluşur. HDL2a kolesterol esterlerini CETP aracılığıyla VLDL' deki trigliseridle değiştirerek HDL2b' ye dönüşür. HDL2b' nin içerdiği trigliseridler karaciğer de bulunan HL enziminin etkisi ile parçalanır ve yeniden HDL3 oluşur. Böylece HDL döngüsü tamamlanır (15). HDL reseptör aracılı endositoz ile hepatosit tarafından alınır. Kolesterol esterlerinin

hidrolizi ile açığa çıkan serbest kolesterol lipoproteinlerin sentezinde kullanılır, safra asitlerinin yapısına katılır veya safraya sekrete edilerek vücuttan uzaklaştırılır (14, 15).

2.1.3. Diğer Lipoprotein Fraksiyonları

Lipoprotein (a), Lp(a); Lp(a) ilk olarak 1963' de Berg tarafından insan plazmasında β - lipoproteininin genetik bir varyantı olarak tanımlanmıştır (31). Karaciğerde sentez ve sekrete edilir. Lp(a) % 27 protein, %65 lipid ve %8 karbonhidrat içerir ve bu yapısıyla LDL' ye benzer. Ancak plazmada LDL' den daha düşük konsantrasyonda bulunur ve oldukça farklı ek bir protein bileşeni olan apo (a) taşır (32). Apo (a), apoB' ye bir disülfid bağıyla kovalent bağlanmıştır. Lp (a)' nın dansitesi yapısındaki apo (a) ile bağlantılı olup LDL ve HDL2 dansiteleri arasındadır (32). Apo (a)' nın moleküler kütlesi 187-662 kDa' dur (13). Apo (a) yüksek düzeyde plazminojen ile benzerlik gösterir ve bu nedenle trombogenezde rol oynar. Lp (a) aynı zamanda düz kas hücre proliferasyonunu uyarması, köpük hücre oluşumunu arttırması, subendoteliyal yüzeyde monosit kemotaktik aktiviteyi indüklemesi ile aterogenezde rol oynar (14).

Lipoprotein (x); Anormal bir lipoprotein olup genellikle %90 lipid, %10 protein içerir. Lipid içeriğinin büyük kısmını fosfolipidler ve serbest kolesterol oluştururken az miktarda kolesterol esteri içerir. Protein olarak apoB, apoC ve albumin ihtiva eder. Karakteristik olarak, safra kanalı tıkalı hastaların plazmasında görülür. Sağlıklı kişilerde saptanamayan Lipoprotein (x), kolestazda ve ailesel LCAT eksikliği olan hastalarda bulunur (14).

2.2. HİPERLİPİDEMİ

Tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite sebeplerinden olan kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde ateroskleroz önemli rol oynar. Ateroskleroz, etkilenen organın kan akımının azalmasına, oksijen ve diğer besin

maddelerinden yoksun kalmasına neden olarak dokuda iskemi ya da infarktüse yol açar. Damar duvarında lipid depolanması ve ardından gelişen hücre proliferasyonu, aterosklerozdaki kan akımı azalmasının esas nedenidir. Plazmada yüksek oranda kolesterol, özellikle de LDL ve trigliserit (TG) bulunması yanı sıra, HDL'nin düşük olması, tütün kullanımı, hipertansiyon, diyabet, erkek cinsiyet, egzersiz eksikliği, obezite ve stres, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir (33).

Ateroskleroz gelişmiş toplumlarda görülen morbidite ve mortalitenin ana nedeni olarak önemini korumaktadır. Genel tahminlere göre 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle ateroskleroz toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir. Yüksek plazma total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri ve düşük plazma HDL kolesterol seviyeleri aterosklerotik vasküler hastalıklar açısından önemli fakat değiştirilebilir risk faktörleridir.

Özellikle satüre olmak üzere diyetle yüksek miktarda kolesterol bulunması plazma kolesterol seviyelerini yükseltmekte; yüksek plazma kolesterol konsantrasyonları da koroner kalp hastalığı (KKH) riskini artırmaktadır. Plazma kolesterol seviyelerinin düşürülmesi ise KKH riskinin azalması ile sonuçlanmaktadır. Aterosklerotik damar hastalığı tespit edilmesi, pankreatit, ksantom veya ksantalezma görülmesi ya da yüksek plazma lipid seviyelerinin fark edilmesi üzerine başvuran her hastada öykü ve fizik muayeneyi takiben KKH açısından bireysel risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve plazma lipidlerinin ölçülmesi gereklidir. Yüksek plazma lipidlerinin (kolesterol ya da trigliseritler) deri, tendonlar, göz, karaciğer ve dalak gibi çeşitli dokularda makrofajlar içerisinde birikerek depolanmaları fizik muayenede kolayca fark edilebilirler ve bu birikimler, lipid düşürücü tedavi ile neredeyse tamamen düzelirler (34, 35).

Endotel disfonksiyonu ile başlayan aterosklerotik süreç, yağlı çizgi oluşumunu izleyen aterosklerotik plak oluşumu ile devam eder. Plak rüptürü ile de miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar gibi aterosklerozun ciddi sonuçlarını doğurur. Ateroskleroz gelişiminde dislipideminin önemi çok iyi bilinmektedir. LDL-K damar duvar içinde uğradığı değişiklikler sonucu proinflamatuvar etki gösterir, özellikle oksidasyona uğraması sonucu oluşan okside LDL köpük hücresi oluşumuna ve lezyonların gelişimine önemli katkı sağlamaktadır (36). LDL kolesterolün

düşürülmesi ile koroner olaylarda azalma sağlandığı birçok çalışmada gösterilmiştir (36, 37). Bunun yanı sıra trigliserid düzeylerinin artması ile koroner arter hastalığı riskinin arttığı ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler riskin ters orantılı bir ilişki gösterdiği bilinmektedir (38).

Lipid metabolizmasını ikincil olarak etkileyecek obezite, diyabet, hipotiroidizm, gebelik, kolestatik karaciğer hastalığı ve nefrotik sendrom gibi durumlar ve hiperlipidemiye neden olabilecek alkol, östrojenler, progestinler, beta blokerler, oral kontraseptifler, HIV proteaz inhibitörleri ve tiazid diüretikler gibi ajanların kullanımı tüm hastalarda araştırılmalıdır. Ayrıca eksojen androjenler de HDL’de düşüşe neden olabilirler (39).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 2001 yılında yayınlanan “Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli’nin Üçüncü Raporu” (NCEP ATP III), 20 yaş ve üzeri kişilerde en azından her 5 yılda bir tam plazma lipid profilinin ölçülmesini önermektedir (40). Kolesterol ölçümleri öğünlerden etkilenmez, ancak miyokard infarktüsü, ciddi travma gibi durumlarda akut faz yanıtı ile ilk günden 1 ay sonrasına kadar ölçümlerde yanıtıcı şekilde düşük değerler görülebilir. Yemek sonrasında şilomikronların artışına bağlı olarak TG düzeyleri de artar, bu nedenle TG ölçümleri 10 – 12 saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır.

Çoğu laboratuarda total kolesterol, HDL ve trigliseritler ölçülmekte, bundan sonra Friedewald formülü ile LDL hesaplanmaktadır.

Friedewald formülü: $LDL \text{ kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - [\text{HDL kolesterol} + (\text{TG} / 5)]$.

Plazma TG seviyesinin 400 mg/dl’nin üzerinde olduğu durumlarda LDL düzeyi bu formülle doğru şekilde hesaplanamaz. Bu durumda ardışık ultrasantrifüj gibi yöntemlerle ayrı ayrı ölçüm yapmak gerekir. Primer lipid metabolizması bozukluklarının tanısı için plazma Lp(a) seviyesini, apolipoproteinleri ve DNA mutasyonlarını belirleyen özel testler de mevcuttur (35, 41).

Total ve HDL kolesterol arasındaki fark olarak tanımlanabilen non-HDL kolesterol düzeyi de açlık faktörü dikkate alınmaksızın elde edilebilen ve KKH için TG kadar iyi bir belirteç olarak önerilmektedir.

Ailesinde prematür kalp hastalığı öyküsü ya da hiperlipidemi öyküsü olan çocuklarla, kendisinde diğer kardiyovasküler risk faktörleri bulunan çocuklarda ve

ebeveynlerin tıbbi geemiŐi bilinmiyorsa hiperlipidemi açısından tarama yapılması önerilmektedir. Çocuklarda yapılan ölçümlerde açlık faktrü aranmaz (35).

Türk Kalp alıŐması ve “TEKHARF” (Türk EriŐkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktrleri) alıŐması Türk toplumunun dünyada en düşük HDL-K düzeyine sahip toplumlardan biri olduğunu saptamıŐ, ortalama HDL-K düzeyinin Batı Avrupa lkeleri ve Amerika’ da yaŐayanlardan 10-15 mg/dl daha düşük olduğu belirtilmiştir. Türk toplumunda erkeklerin %74’nde, kadınlarda %53’nde HDL-K düzeyi <40 mg/dl olarak belirlenmiŐtir, kadınlarda ortalama HDL-K düzeyi 42 mg/dl, erkeklerde ise 37 mg/dl olarak saptanmıştır. HDL-K düzeyi Avrupa ülkelerine benzer iken ergenlik sonrası dönemde azalmış fiziksel aktivite, obezite ve sigara içimi gibi faktörlere bağlı olarak ortalama 10-15 mg/dl düşer. TEKHARF çalıŐmasının 10 yıllık takibinde Türk toplumunda TK/HDL-K oranının KAH (koroner arter hastalığı) riskini belirleyen en iyi belirleyici olduğu saptanmıştır. Türk kadınlarda TK/HDL-K oranının >5.5 oluşu, <4 oluŐuna göre koroner riski 1.73 kat arttırmaktadır. Bu nedenle etkileyici koruyucu stratejiler tasarlanmalı, lipid bozukluklarının tedavisi ve koroner arter hastalığı riskini azaltmaya yönelik uygulamalar yapılmalıdır. Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyaını belirlemede ilk yapılması gereken serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır.

Ulusal Kolesterol EĞitim Programı EriŐkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) III ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu (TKD-KKHK) kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar için açlık lipid profiline (TK, HDL-K, LDL-K ve TG) bakılmasını önermektedir (32). LDL-K düzeyi ile KAH riski arasındaki ilişki devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi LDL-K gösterilmektedir. ATP III’e göre herhangi bir hastada lipid bozukluğu tespit edilirse anormal lipid bozukluğunun ikincil nedenlerinin araŐtırılması gerekmektedir. Bu ikincil nedenler diyabetes mellitus, tiroid hastalıkları, tıkayıcı karaciğer hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği ve lipid düzeyini deĐiŐtiren ilaçlardır (42).

Tablo 1. NCEP ATP III Kılavuzuna Göre Serum Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması (43)

	Serum Lipid Konsantrasyonu	Sınıflandırma
LDL	<100	Normal
	100-129	Normale yakın/hafif yüksek
	130-159	Sınırdaki yüksek
	160-189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
TK	<200	Normal
	200-239	Sınırdaki yüksek
	≥240	Yüksek
HDL	<40	Düşük
	≥60	Yüksek
TG	<150	Normal
	150-199	Sınırdaki yüksek
	200-499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit

2.2.1. Risk Değerlendirmesi ve Risk Kategorileri

NCEP ATP III' e göre LDL-K'nin dışında koroner arter hastalığı için major risk faktörleri şunlardır (43):

1. Yaş (erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri veya erken menapoz)
2. Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabalarında 55, birinci derece kadın akrabalarında 65 yaşından önce miyokard infarktüsü veya ani ölüm bulunması
3. Sigara kullanımı
4. Hipertansiyon (kan basıncının 140/90 mmHg'dan büyük olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (Total kolesterol >200 mg/dL, LDL >130 mg/dL)
6. Düşük HDL kolesterol düzeyi (<40 mg/dL)

7. HDL >60 mg/dL olduğunda 1 risk faktörü azaltılır.

NCEP ATP III'te diyabetes mellitusun bir risk faktörü olmayıp koroner arter hastalığı ile eşdeğer olduğu belirtilmiştir (32). NCEP ATP III'e göre bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirilmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorlama sistemini kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir (43). Framingham risk skorlaması yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL-K ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır.

2.2.2. Hiperlipidemi İçin Tedavi Önerileri

Düşük risk grubu: 10 yıllık KKH riski % 10' nun altında olan, 0-1 risk faktörüne sahip gruptur. NCEP-ATP III 2004 Güncelleme Raporuna göre, bu risk grubunda LDL kolesterol hedefi <160 mg/dl' dir. ≥ 160 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL kolesterol düzeyleri ≥ 190 mg/dl olanlara ilaç tedavisi verilir. LDL kolesterol düzeyi 160-189 mg/dl olan gruba ilaç tedavisi düşünülebilir (43).

Orta risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KKH riski, % 10' nun altındadır. NCEP-ATP III 2004 Güncelleme Raporuna göre, LDL kolesterol hedefi <130 mg/dl' dir. ≥ 130 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. LDL kolesterol düzeyleri ≥ 160 mg/dl olanlara ilaç tedavisi verilir (43).

Orta-yüksek risk grubu: ≥ 2 risk faktörüne sahiptir ve 10 yıllık KKH riski, % 10-20 arasındadır. NCEP-ATP III 2004 Güncelleme Raporuna göre, LDL kolesterol hedefi <130 mg/dl olmalıdır. ≥ 130 mg/dl olduğunda yaşam tarzı değişikliği ve klinik takip önerilir. Yaşam tarzı değişikliğine rağmen 100-129 mg/dl LDL kolesterolü olan hastalarda ilaç tedavisi uygulanması hekimin kararına bağlıdır (43).

Yüksek risk grubu: Bilinen koroner kalp hastalığı olan veya periferik vasküler hastalık, karotis arter hastalığı gibi ateroskleroz kaynaklı diğer vasküler hastalıklar, birden fazla risk faktörüne sahip kişilerde 10 yıllık koroner kalp hastalığı riski > %20' dir. NCEP ATP-III raporuna göre yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol değeri 100 mg/dl' nin altına indirilmelidir. 2004 NCEP-ATP III raporuna göre, çok yüksek riskli hastalar için tedavi hedefi 70 mg/dl olması isteğe bağlı bir seçenektir (43).

Tablo 2. Hiperlipidemi İçin NCEP ATP III Tedavi Önerileri (43)

Risk Sınıfı (10 yıllık risk)	Hedef LDL (mg/dl)	YTD için LDL (mg/dl)	Medikal tedavi için LDL (mg/dl)
Yüksek Risk: KAH/KAH risk eşdeğerleri (>%20)	<100 (optimal hedef 70)	≥100	≥100 (<100: ilaç tedavisi düşünülebilir)
Moderately yüksek: Risk ≥ 2 risk faktörü (%10-20)	<130	≥130	≥130 (100-129: ilaç tedavisi düşünülebilir)
Orta risk: Risk ≥ 2 risk faktörü (<%10)	<130	≥130	≥160
≤1 risk faktörü (<%10)	<160	≥160	≥190 (160-189: ilaç tedavisi düşünülebilir)

KAH: Koroner arter hastalığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, YTD: Yaşam tarzı değişikliği

2.3. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

2.3.1. Beslenme Tedavisi ve Fiziksel Etkinlik

Beslenme tedavisi sayesinde kilo kontrolü sağlama, sindirilen kolesterolü düşürme, dengeli ve sağlıklı beslenme amaçlanmaktadır. Birinci basamak tedavide kolesterolün günlük alımı 300 mg ile, doymuş yağı total kalorisinin % 10'u ile, total yağı ise toplam kalorisinin % 30'u ile sınırlandırılmaktadır. Bu tedavi ile istenen hedeflere ulaşılamazsa ikinci basamağa geçilmektedir. İkinci basamakta günlük kolesterol alımı 200 mg ile, doymuş yağı ise total kalorisinin % 7'sinin altında olacak şekilde sınırlandırılmaktadır (44). Egzersiz, kilo vermeye yardımcı olmasının yanında, hiperlipidemi tedavisinde de oldukça etkilidir. Özellikle trigliseridler üzerine etkisi belirgin olmakla beraber, total kolesterol ve LDL kolesterol üzerine de orta derecede etkili olmaktadır. Fazla kilolu hastalarda egzersiz ve diyet tedavisi, trigliserid düzeyini, kan basıncını, diyabet riskini ve kan lipid düzeyini belirgin olarak düşürmektedir. Obezite tedavisinde alkolün total alınan kaloriye katkısı ve trigliserid düzeyini artırıcı etkisi nedeniyle sınırlandırılması önemlidir. Beslenme tedavisi ve egzersizden en az altı ay sonra LDL kolesterol seviyesi düşmezse ilaç tedavisine geçilmesi önerilmektedir. Tip 2 diyabetli ve/veya obez hastalarda özellikle diyet, egzersiz ve ilaç tedavisinin beraber uygulanması önerilmektedir (33, 45-47).

2.3.2. İlaç Tedavisi

2.3.2.1. Fibratik asit türevleri (Fibratlar):

Fibratlar daha çok VLDL kolesterol düzeyinin azalması ve trigliseridlerin %50 azaltılmasını sağladıkları için özellikle hipertrigliseridemi tedavisinde önemlidirler. Çocuklarda da tercih edilen hiperlipidemi ilaçlarındandır.

Gemfibrozil, klofibrat, fenofibrat, bezofibrat ve sibrofibrat bu grubun önemli ilaçlarıdır. Bu grup ilaçlar yağ asitlerinin karaciğer ve kaslarda oksidasyonlarını arttırarak, trigliseridden zengin lipoproteinlerin salınımını azaltmaktadırlar.

Fenofibratın, LDL kolesterol düzeyini klofibrat ve gemfibrozilden daha etkili bir şekilde düşürebildiği ve HDL kolesterol düzeyini de %25'e kadar artırdığı tespit edilmiştir.

Yan etkileri; deri döküntüleri, dispepsi, safra taşı oluşumu ve oral antikoagülan etki de artış olarak belirtilmektedir (47, 48).

2.3.2.2. Safra asidi bağlayan reçineler:

Safra asidlerini bağlayıp yeniden emilmelerini önleyerek etki gösterirler. Kolestiramin, kolestipol ve neomisin bu grupta yer almaktadır. Kolestiramin ve kolestipol, barsaklarda safra asidlerine bağlanarak enterohepatik dolaşımı engellemektedirler. Böylece safra asidleri ve reçineler dışkı yoluyla vücuttan atılmaktadır. Bu ilaçlar hipertrigliseridemi hastalarına değil hiperkolesterolemili hastalara daha uygundur (47). Çünkü VLDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini tedavi sırasında artırabilirler. Bu ilaçlar barsakta bulunan K vitamini ile etkileşerek hipoprotrombinemiye sebep olabildikleri gibi, ilaç etkileşimleri açısından (fenilbutazon, varfarin, tiazidler, propanolol, penisilin G, tetrasiklin, fenobarbital ve tiroksin) da dikkatli olunmalıdır. Safra asidi bağlayıcı ilaçlar vücutta emilmedikleri için çocukların hiperlipidemi tedavilerinde ve nefrotik sendromlu kişilerde rahatlıkla kullanılabilirler bildirilse bile (49), uzun süreli kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu gruptaki ilaçlar ile ilgili şikayetler genellikle tadı, kokusu ve büyüklüğü ile ilgili olmaktadır (44, 47).

2.3.2.3. Nikotinik asit (Niasin) ve türevleri:

Ülkemizde genellikle vitamin dozunda preparatları bulunan niasin, 40 yıldır hiperlipidemi tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. Niasinin VLDL kolesterol, LDL kolesterol ve lipoprotein (a) düzeyini azalttığı ve HDL kolesterol düzeyini arttırdığı bildirilmektedir. En yaygın görülen yan etkileri; sıcak basması, yüz-boyunda kızarıklık, kaşıntı ve ishaldir (47, 49).

2.3.2.4. Ezetimib:

Selektif kolesterol emilim inhibitörüdür ve LDL kolesterolü yaklaşık % 15 düşürdüğü saptanmıştır. Tek başına kullanımından ziyade bir statin ile kombine kullanımı, yan etki insidansını artırmaksızın additif etki sağlayabilmektedir (50).

2.3.2.5. 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 redüktazı parsiyel olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar ve bu sayede LDL reseptörlerinin sayısını arttırmakta, LDL ekstraksiyonu ile katabolizmasına katkıda bulunmaktadırlar (51).

Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976 yılında Endo ve ark. (52) 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 pravastatinin lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı. (53). Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL kolesterol, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı (54, 55).

Statinler elde edilişlerine göre doğal ve sentetik olarak ikiye ayrılırlar (55, 56):

1. Doğal statinler: Mevastatin, lovastatin, pravastatin.
2. Sentetik statinler: Serivastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin.

Statinler metabolizmalarına göre hidrofilik ve lipofilik olarak ikiye ayrılırlar (56):

1. Hidrofilik statinler: Pravastatin, rosuvastatin.
2. Lipofilik statinler: Lovastatin, simvastatin, pravastatin, atorvastatin.

Plazma LDL konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregulasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL ve trigliserid miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir. LDL düşürücü etkiye ek olarak statinler, trigliseridlerde %10–45 azalmaya, HDL’de %5–10 artmaya neden olurlar. Trigliseridler üzerindeki etki için yüksek dozda statin gerekirken, HDL üzerindeki etkileri dozdan bağımsızdır. Farklı statinlerin serum lipid düzeyleri üzerine olan etkileri farklıdır. Bu etkiler tablo3’de özetlenmiştir.

Tablo 3. Statinlerin Serum Lipid Düzeylerine Olan Etkileri (43, 55)

Statin	LDL (%)	HDL (%)	TK (%)	TG (%)
Atorvastatin	26-60	5-13	25-45	17-53
Fluvastatin	22-36	3-11	16-27	12-25
Fluvastatin XL	33-35	7-11	25	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
Simvastatin	26-47	8-16	19-36	12-34
Rosuvastatin	45-63	8-14	33-46	10-35

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit

Statinler pek çok yapısal benzerlikler göstermekle birlikte aralarında klinik önemi olan farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal emilimleri %30(pravastatin) ile %90(fluvastatin) arasında değişmektedir. Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pik etki süreleri 1-3

saattir. Kolesterol sentezi gece daha fazla olduğundan plazma yarı ömrü kısa olan statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlarlar. Ancak yarı ömrü uzun olan statinler (atorvastatin, rosuvastatin) günün herhangi bir saatinde verildiklerinde de aynı derecede etkinlik gösterebilir (57). Pravastatin dışındaki diğer statinler sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin; sitokrom P-450 3A4 izoenzimi, Rosuvastatinin % 10'u ve Fluvastatin sitokrom P 450 2C9 izoenzimi, atorvastatin sitokrom P 450 3Y4 izoenzimi ile metabolize olur. Statinlerin maksimum etkinlikleri 3-4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL kolesterolde ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Toksikite ve doz arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken buna dikkat edilmelidir.

Statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlar. Karaciğerden ilk geçişte temizlenmeleri genellikle yüksek olup, yarılanma ömürleri genelde kısadır; atorvastatinin ve rosuvastatinin yarılanma ömrü uzun olduğu için sabah verildiğinde aynı derecede etki gösterebilir (55, 57). Statinler genellikle iyi tolere edilirler, klinik açıdan en önemli yan etkileri hepatotoksikite, rabdomiyozis ve ilaç etkileşimleridir. Büyük statin çalışmaları giderek artan sayıda olguyu ve yüksek dozları içermelerinin yanında, bizlere statin kullanımı emniyeti bakımından yeterli güvenceyi vermektedir (55).

2.3.2.5.1. Atorvastatin

Oral olarak alındığında oldukça hızlı bir şekilde absorbe edilir ve 1-2 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gıda maddeleriyle etkileşime girebilir. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Sentetik bir statin olup lipofilik özelliktedir. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrayarak biyotransformasyona uğrar. Sitokrom P450 enzim sistemiyle beta oksidasyon ürünlerine ve orto-parahidroksilat türevlerine dönüşür. Bazı metabolitleri farmakolojik olarak aktiftir. Enterohepatik sıklusa katılmasına rağmen klinik yönden sakınca oluşturmaz. Esas olarak safra yoluyla atılır, fakat %2 oranında üriner atılım sözkonusudur. Biyolojik yarılanma ömrü 15 saat kadardır (58).

2.3.2.5.2. Rosuvastatin

Rosuvastatin kimyasal yapı olarak diğer statinlerden farklıdır. Sentetik bir enantiomerdir ve hidrofilik özellik taşır. Polar metan sülfonamid grubu içerir (53, 59) . Oral alımı takiben orta hızda emilir ve doruk plazma düzeylerine 3-5 saat sonra ulaşır. Yarılanma ömrü 18-20 saat kadardır. Farmakokinetiği birden çok doz alımını takiben değişmez ve kararlı duruma 5 günde ulaşılır. Günün herhangi bir saatinde aç ya da tok alınabilir. Başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır ve metabolitleri aktiftir. Yaklaşık %90'ı dışkı ile değişmeden atılır, geri kalanı ise idrarla atılır. Metabolizması sınırlıdır (%10 kadar). İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar rosuvastatinin sitokrom P450 izoenziminin ne inhibitörü ne indükleyicisi olduğunu göstermektedir ve bunun sonucunda ilacın tamamına yakını değişmeden atılır (60, 61).

2.4. STATİNLERİN YAN ETKİLERİ

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Statinlere bağlı en önemli yan etkiler rabdomiyoliz ve karaciğer üzerine olan olumsuz etkilerdir. Ayrıca gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, ciltte döküntü, periferik nöropati, uyku bozuklukları, merkezi sinir sistem bozuklukları ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkileri vardır (55).

2.4.1. Hepatik Yan Etkiler

Statinlere bağlı hepatik transaminaz düzeylerinde (ALT, AST) normalden 3 kat fazla artışlar %0,5-2 oranında görülüp bu transaminaz artışı statin dozu ile doğrudan ilişkilidir (62). Hastaların büyük kısmı klinik olarak semptom vermeyip, sarılık, kolestaz ve karaciğer hastalığına ait başka bir klinik semptom izlenmez. Büyük çalışmalarda klinik olarak önemli transaminaz yüksekliği plasebo ile benzer bulunmuştur. Statinlere bağlı transaminazlardaki yükselmenin gerçek hepatotoksiteyi gösterip göstermediği kesin değildir (55).

Transaminaz yüksekliğine genellikle statin tedavisinin ilk üç ayı içerisinde ya da doz ayarlamasının yapıldığı dönemlerde rastlanır. Transaminaz yüksekliği genellikle statin dozunun azaltılmasıyla normale geriler. Bu dönemde transaminaz yüksekliği diğer karaciğer fonksiyon testleriyle doğrulanmalı, testler normale

dönüncüye kadar sık aralıklarla takip yapılmalıdır. Transaminaz düzeylerinin 3 kat ve üzeri olduğunda statin tedavisi kesilmesi önerilmektedir (55, 63).

Hafif transaminaz yükselmeleri, asemptomatik olan hastalarda önemli değildir. Normalin 3 katından az transaminaz yükselmeleri olan hastalar sık aralıklarla takip ediliyorsa statin tedavisine başlamak, devam etmek veya dozu artırmak için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. Aşırı doz alkol tüketimi statinlere bağlı hepatotoksiteyi artırmaktadır. Aktif karaciğer hastalığı ve kolestaz statin tedavisi için kontrendikasyon oluşturur. Obeziteye bağlı hepatosteatoz saptanan hastalarda statin tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (55, 64).

Transaminaz düzeyleri statinlerle tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. haftasında bakılmalı, sonrasındaki takipler yıllık, gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır (55).

2.4.2. Miyopati

Kaslardaki herhangi bir hastalığı tanımlamada kullanılan genel terim miyopatidir. Miyalji, kreatin kinaz (CK) yüksekliği olmadan kas ağrısı ve hassasiyeti olması durumunu tanımlar. Miyozit ise CK yüksekliği ile birlikte kas ağrısı ve hassasiyeti olması durumudur. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katından fazla CK yükselmesi ve ciddi bir miyopati durumudur. Rabdomiyolize sıklıkla miyoglobüri eşlik eder.

Statinlere bağlı ciddi miyopati statin monoterapisinde oldukça enderdir. CK artışının olmadığı nonspesifik kas ve eklem ağrıları görülebilir. Plasebo kontrollü statin çalışmalarında miyalji ve atralji tarzındaki şikayetlerin sıklığı plasebo ile benzer bulunmuştur (63, 65). Lakin miyopati fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; düşük vücut ağırlığı, ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, kollejen doku hastalıkları, travma, hipotermi, hipertermi, toksinler ve statinlerin fibrat, makrolid antibiyotikler, verapamil, amiodaron veya nikotinic asit gibi ilaçlarla birlikte kullanımıdır (63). Serivastatin ile ölümcül rabdomiyoliz diğer statinlere göre daha fazladır. Kas semptomları olan hastalarda, hipotiroidide miyopatiye yatkınlık olacağı için TSH düzeylerine bakılmalıdır.

Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak statinlerin kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan ubiquinone bileşiklerinin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Bu mekanizma invitro olarak desteklenmesine rağmen, klinik çalışmalarda kanıt bulunamamıştır (66). Statinlerin aynı metabolik yolu kullanan bazı ilaçlarla birlikte verilmesi miyopati riskini artırmaktadır. Sitokrom P 450 enzimi ile statin etkileşimi miyopati ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (67).

2.5. ENDOTEL VE FONKSİYONLARI

2.5.1. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan yüksek seçici geçirgenliğe sahip, kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlayan tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir (68). Endotel tabakası homeostazın sağlanması, damar tonusunun ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır (69). Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür.

Bunlar:

- Antikoagülan etkili heparin benzeri proteoglikan ve trombomodulin
- Profibrinolitik etkili tPA (doku plazminojen aktivatörü) ve ürokinaz
- Antifibrinolitik etkili PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü)
- Antiplatelet etkili prostasiklin, NO (nitrik oksit) ve ecto ADPase
- İnflamasyon ve hücre adezyonunda görev alan selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), ve IL-8 (interlökin-8)
- Vasküler tonusun düzenlenmesinde prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör) ve endotelin

Endotel sisteminin; damar tonusunun ve geçirgenliğinin ayarlanması, dolaşan hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi, homeostazın sağlanması ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesi gibi görevleri vardır (69).

2.5.1.1. Damar Tonusunun Ayarlanması:

Endotel vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler vasıtasıyla vazoregülasyonu sağlar. Endotel kaynaklı major vazodilatör ajanlar NO ve prostasiklidir. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ise platelet aktivasyon faktörü, endotelin-1 ve tromboksan A₂ 'dir (70, 71). Farklı etkilere sahip bu mediatörler doku perfüzyon ihtiyacına göre salınarak vasküler tonusu ve yeterli doku perfüzyonunu sağlarlar.

2.5.1.2. Damar Geçirgenliğinin ve İnflamatuvar Yanıtın Ayarlanması:

Endotel tabakası damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişini düzenler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtta bulunur. Hücre adezyonunda; selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin), β 2 integrinler (CD11/CD18) ve immunglobulin süper ailesi [(ICAM-1, VCAM-1, platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)] gibi mediatörler görev alırlar (72, 73).

2.5.1.3. Hemostazın Sağlanması ve Dolaşan Hücre Fonksiyonlarının Düzenlenmesi:

Endotelin en önemli özelliklerinden biri de dolaşımdaki kanla eşsiz uyumu ve nontrombojenik bir yüzey sağlamasıdır. Endotelin kuvvetli antitrombotik özellikleri antikoagülan, profibrinolitik ve platelet inhibe edici faktörlerin etkilerinden kaynaklanır. Normal fizyolojik koşullarda endotel yüzeyindeki heparan sülfat, trombomodulin, antitrombin, plazminojen aktivatörleri ve eikosanoidler antitrombotik bir ortam sağlar. Böylece kan akışkanlığı sağlanmış olur. Sağlıklı endotel esas olarak antikoagülan bir bariyer olarak işlev görür (74). Fibrinojenin fibrine dönüşümünde anahtar molekül trombindir ve endotel de trombin ve koagülasyon kaskadındaki diğer enzimlerin aktivitesinin başlıca düzenleyicisidir (73).

Mekanik olarak ya da kimyasal toksinlerle endotel bütünlüğünün bozulması durumunda protrombotik durum ortaya çıkar. Bu protrombotik etkide endotel

tarafından sağlanan prokoagulan doku faktörleri, antifibrinolitik plazminojen aktivatör inhibitörü, trombositleri aktive eden von Willebrand faktörü ve platelet aktivasyon faktörü görev alır (75, 76). Fibrinolitik sistem fibrini parçalar ve pıhtı oluşumunu azaltır. tPA ve PAI-1 arasındaki denge kanın fibrinolitik aktivitesini belirler. Normal fizyolojide endotel baskın olarak antiagregan, antikoagulan ve fibrinolitik özelliklere sahiptir (77).

2.5.2. Endotel Disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotel kaynaklı gevşetici ve endotel kaynaklı konstriktör maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulduğunda endotel disfonksiyonundan bahsedilir (69). Endotel disfonksiyonu terimi genellikle endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır. Ayrıca endotel disfonksiyonu lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, anormal endotel aktivasyonuna yol açan durumları da içine alır (78). Endotel disfonksiyonu aterosklerozun yanında sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kardiyomiyopatiler, vaskülitler gibi birçok hastalığın patogenezinde de rol oynar.

Sağlıklı endotelde endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vazodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonunun bir nedeni de bozulmuş nitrik oksit sentetaz (NOS) aktivitesi olarak öne sürülmüştür (79). Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (80).

Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu, platelet adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO vasküler tonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. NO bazal koşullarda anjiyotensin II ve endotelin-

1 (ET-1) gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür.

NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden endotelial nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri NADP, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. NO oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO sentetaz (NOS) izoformu vardır (81). Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı bir enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İndüklenebilir NOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salınır. Kanın damar yüzeyinde sheer stres etkisi de NO üretimini uyarır (82). NO endotelde oluştuğundan sonra damar düz kasında guanilat siklaz enzimini aktive edip siklik guanilat monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır (81). cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve sonuç olarak hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (83).

Endotel disfonksiyonuna yol açabilen birçok faktör mevcuttur (78). Bu faktörler tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4. Endotel Disfonksiyonuna Neden Olabilecek Faktörler

Ateroskleroz	Yaşlanma
Hiperkolesterolemi	Post menopozal kadınlar
Tip I ve Tip II diyabet	Vaskülitler
Hiperglisemi	Kawasaki hastalığı
Düşük HDL kolesterol	Transplantasyon aterosklerozu
Akut postprandiyal hiperglisemi	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Yüksek Lipoprotein a	Sendrom X
Aktif-pasif sigara içiciliği	Preeklampsi
Küçük yoğun LDL	Variant angina
Dilate kardiyomyopati	Pulmoner hipertansiyon
Hipertansiyon	İnsulin rezistansı
Chagas hastalığı	Metiyonin yüklemesi
Hiperhomosisteinemi	Koronar arter hastalığı için aile öyküsü

2.5.3. Endotel İşlevlerinin Değerlendirilmesi

Sağlıklı bir endotel kardiyovasküler sistem için çok önemlidir. Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel disfonksiyonu tanısı için endotele bağlı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür (84).

İdeal olarak endotel fonksiyonunu tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, sublinik aterosklerozu tespit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Şu an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır (85).

2.5.3.1. Endotel İşlevinin Dolaşımdaki Belirteçleri:

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)

eNOS enzimini kompetitif olarak inhibe eden endojen bir moleküldür. Koroner arter hastalarında ADMA seviyesinin arttığı, ADMA seviyesi ile endotel disfonksiyonu şiddetinin korele olduğu bildirilmiştir (86, 87).

Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1

Plazminojeni plazmine çeviren bir proteaz inhibitörü olan t-PA, endotel hücreleri tarafından sentez edilir ve salgılanır. Bu madde, fibrinolizisin önemli bir düzenleyicisi olan plazminojen aktivatör-1 tarafından inhibe edilir. Normal bir endotelde, t-PA ile PAI-1 arasında hassas bir denge bulunmaktadır (88).

Endotelin-1

Vasküler endotel hücrelerinin hasarlanması sonucu ET-1 üretimi artmaktadır. Okside LDL de ET-1 üretimi ve salınımını arttırmaktadır. İnvazif koroner testlerle endotelial disfonksiyon saptanan grupta ET-1 düzeyleri de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (89).

Von Willebrand faktörü

Son yapılan çalışmalarla yükselmiş plazma Von Willebrand faktörü (vWf) seviyelerinin kardiyovasküler hastalığı olanlarda, tekrarlayan olay riskini predikte edebileceği düşüncesi ortaya atılmıştır (90). Ayrıca hiperkolesterolemik hastalarda da yüksek olarak tespit edilen vWf, uygun antihiperlipidemik tedavi ile normal sınırlara gerilemektedir (91). Böylece plazma vWf seviyelerinin endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür.

Adezyon molekülleri

Aterosklerozun başlangıcındaki mekanizma, monositlerin endotel üzerinde toplanması ve sonrasında endotel hücre yüzeyinde, başta E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 olmak üzere adezyon moleküllerinin artışıdır (92). Sonuç olarak adezyon moleküllerinin ölçülmesi endotel fonksiyonları hakkında fikir verebilir.

2.5.3.2. NO Bağımlı Vazoaktiviteyi Ölçen İşlevsel Testler:

Ultrasonografik yöntem

Endotel disfonksiyonu ölçümünün en popüler yöntemidir. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için belli şartlar işlemiden önce oluşturulmalıdır. İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir.

Brakiyal arterde akımı uyarmak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağlı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir. ABG'nin $>10\%$ olması endotel fonksiyonlarının korunduğunu, $<10\%$ olması ise endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir.

Endotelden bağımsız vazodilatasyonun değerlendirilmesi için nitrogliserin (NTG) kullanılır. Düz kas içine difüze olan nitrogliserinden NO üretilir. Endotelden bağımsız vazodilatasyonun doğru değerlendirilebilmesi için ABG'den sonra 10 dk'lık bir süre geçmesi gerekir. Sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey sublingual verilir. Maksimal vazodilatasyon NTG'den sonra 3. ve 4. dk'larda ortaya çıkar. Bazal çap ile NTG verilmesinden sonra ölçülen çap arasındaki yüzde çap değişimi endotelden bağımsız genişleme (EBG) olarak alınır (93).

İnvaziv koroner testler

İnsan koroner dolaşımında in vivo endotel fonksiyonunun değerlendirileceğini ilk kez Ludmer ve arkadaşları göstermişlerdir (94). Buna göre giderek artırılan asetilkolin konsantrasyonları doğrudan koroner arterlerin içine infüze edildiğinde, anjiyografik olarak normal koroner arterleri bulunan kişilerde gevşeme olurken anjiyografik olarak ateroskleroz kanıtları bulunan hastalarda asetilkoline yanıt olarak paradoks vazokonstriksiyon oluşmuştur. Ayrıca L-NMMA gibi NOS inhibitörlerinin uygulanması asetilkoline verilen vazodilatör yanıtı ortadan kaldırmaktadır. Yukarıdaki bulgular asetilkolinin normal damar endotelinden NO salınımını uyararak vazodilatasyon yaptığını, endotel disfonksiyonu olduğunda ise NO biyoaktivitesinin az olması ve asetilkolinin düz kaslara direk etkisi nedeniyle vazokonstriksiyona yol açar.

Koroner endotel yanıtının değerlendirilmesi endotel disfonksiyonu için altın standart testtir. Bu testte koroner arter çapında, akım hızında ve damar direncinde intrakoroner asetilkolin ve nitrogliserin infüzyonu sonrası oluşan değişiklikler

kaydedilir. Vazodilatasyon ve akım yanıtı epikardiyal ve mikrovasküler endotel fonksiyonlarını gösterir (95).

İnvaziv ön kol pletismografi yöntemi

Bu yöntem ön kol arteriyel dolaşımına endotel bağımlı ve endotel bağımsız damar genişletici madde enjeksiyonu, sıklıkla asetilkolin veya serotonin verilmesi ve daha sonra pletismografi teknikleri ile ön kol akımının değerlendirilmesine dayanır. Deneysel olarak elde edilen ile bazal ön kol akımı oranlanarak sonuçlar bulunur. Genel olarak uygulanan yöntemde NO sentezini inhibe etmek için asetilkolin ve L-NMMA karışımı kullanılır. Böylece tam olarak asetilkoline bağlı akımın NO'ye bağlı kısmı değerlendirilebilir. Tek başına L-NMMA infüzyonu ile de NO'ye bağımlı temel akım ölçülür. İnvazif ve zahmetli bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmez (96).

Pozitron Emisyon Tomografisi İle Koroner Akımın İnvazif Olmayan Yöntemle Değerlendirilmesi

Pozitron emisyon tomografisi (PET) miyokard kan akımının invazif olmayan yollarla kantitatif değerlendirilmesine olanak verir. Kan akımının istirahatte ve dipiridamol veya adenozin gibi farmakolojik bir ajanla stimülasyonundan sonra değerlendirilmesi ile koroner akım rezervi hesaplanabilir. Akım rezervinin işaretli oksijen veya nitrojen molekülleri ile ölçülmesine dayanan yeni çalışmalarda sınırda hipertansiyonu veya hiperkolesterolemisi olanlarda koroner endotel vazoreaktivitesinde azalma gösterilmiştir (97).

2.5.3.3. Karotis İntima-Media kalınlığı

Karotis İntima-Media kalınlığı (KİMK), ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (98). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren KİMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır. O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda KİMK ateroskleroza belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (98-101).

KİMK'nin ultrason ile gösterilmesi intima ile mediayı birbirinden ayıramaz. KİMK'nin artışı, intima ve media tabakalarının kalınlaşması sonucunda olmaktadır (102). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır.

B-mod ultrasonografi noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle, bireylerdeki aterosklerotik yükün değerlendirilmesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-mod ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmanları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (103).

Sağlıklı bireylerde normal İMK 0.25-1.0 mm olarak kabul edilir. İMK yaşla ilişkilidir, yıllık 0.01-0.02 mm artış gösterir (104). Bu nedenle, yetişkinlerde normal olarak kabul edilen 1.0 mm sınırı gençlerde normal olarak kabul edilemez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da, genellikle gençlerde 0.75 mm üzerindeki değerler anormal olarak kabul edilmektedir. Bazı çalışmalarda ise anormal demek için o popülasyonun ortalama değerlerinin üzerinde olması gerektiği savunulmaktadır. KİMK progresyon hızında ise 0.02-0.05 mm/yıl artış anormal olarak kabul edilmektedir (104, 105).

Karotis intima-media kalınlığı kardiyovasküler risk ile güçlü bir korelasyon gösterir. Hipertansiyon, dislipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri olan asemptomatik olgular artmış intima-media kalınlığı gösterirler. Ayrıca karotis intima-media kalınlığı, brakiyal arterin akım bağımlı genişlemesi ile güçlü bir korelasyon göstermekte olduğundan endotel fonksiyonları ile ilgili fikir verebilir.

2.6. STATİNLERİN PLEOTROPİK ETKİLERİ

Bir ilacın istenen etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etki denir. Klinik çalışmalarda kardiyovasküler olaylardaki azalma ile LDL kolesterol düşüşü arasında ilişkinin zayıf olması, bu duruma sebep olabilecek

başka mekanizmaları da akla getirmektedir. Statinlerin pleiotropik etkileri şu şekilde sıralanabilir (55):

- Endotel fonksiyonları üzerine olan etkiler
- LDL oksidasyonu üzerine olan etkiler
- Antiinflamatuvar etkiler
- Plak stabilizasyonu üzerine olan etkiler
- Düz kas hücre proliferasyonu üzerine olan etkiler
- Antitrombotik etkiler
- Tümör büyümesi üzerine olan etkiler
- İmmün sistem üzerine olan etkiler
- Osteoporoz üzerine olan etkiler
- İnme üzerine olan etkiler
- Antihipertansif etkiler
- Diyabetes mellitus üzerine etkileri

Statinlerin pleiotropik etkilerinin biyolojik temelini, kolesterol sentez yolundaki etki yerleri oluşturmaktadır. Statin tedavisi ile intrasellüler kolesterol sentezinin azalmasına ek olarak, kolesterol sentez yolundaki ara ürünlerinden oluşan izoprenoidlerin düzeyleri de düşer. Yani statinlerin lipid düşürücü etkilerinden başka, izoprenoidlerin azalmasıyla ortaya çıkan pleiotropik etkileri de vardır.

Statinler HMG-CoA redüktazı inhibe ederek, mevalonat yolundan köken alan izoprenoidler gibi pek çok bileşiğin sentezini etkilerler. İzoprenoidler bir çok fizyolojik olaya katılır ve hücre içi sinyal iletiminde rol alırlar (106, 107). Statinler kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak, küçük G proteinler Rho ve Rac' ın inhibisyonu yoluyla vazoprotektif etki gösterirler. Rho endotelial nitrik oksit sentetazı (eNOS) negatif olarak regüle eder. Rac ise NADH/NADPH oksidaz aktivasyonuna ve süperoksit üretimine neden olur (108). Statinler hem Rho hem de Rac GTPaz aktivasyonunu inhibe ederler. Böylece eNOS upregülasyonunu arttırırlar ve süperoksit yapımını azaltırlar. Statinlerin endotel disfonksiyonunu düzeltmesi, NO biyoyararlanımını arttırması, antioksidan etkileri, inflamasyon cevaplarını engellemesi ve aterosklerotik plağın stabilizasyonu gibi pleiotropik etkilerinin temelinde bu mekanizmalar rol oynar. Statin tedavisinin ani kesilmesi Rho ve Rac'ın

aşırı aktivasyonuna yol açarak NO biyoyararlanımı üzerine olumsuz etkiler yapar (109, 110).

2.6.1. Endotel Fonksiyonları Üzerine Olan Etkiler

Endotel hücreleri vasküler sistemin homeostazında rol oynayan, hücresel bütünlüğün sürekliliğini sağlayan ve vasküler sistemin tonüsünü düzenleyen önemli bir endokrin organdır. Çeşitli endojen ve eksojen faktörler nedeniyle vasküler endotelyumun fonksiyonlarında bozukluk görülebilir. Bu faktörlerden birisi de ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunan hiperkolesterolemidir. Hiperkolesterolemi ile endotelyal fonksiyon bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz gelişiminin ilk ve en önemli göstergesidir (111, 112). Endotelyal fonksiyon bozukluğunun en önemli karakteristiği ise endotel hücrelerinden salgılanan NO yapımındaki, salınımındaki ve etkinliğindeki azalmadır. Endotelyal NO'nun vasküler gevşemeyi düzenleyerek, trombosit agregasyonunu ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe ederek aterojenik pek çok fizyopatolojik olguyu giderdiği gösterilmiştir (113).

Hiperkolesterolemi ve aterosklerozda artan oksidatif strese bağlı olarak endotel hücre disfonksiyonu meydana gelir. Okside LDL-K'nın olumsuz etkileriyle NO salınımını azalır ve arteryal duvarın NO ilişkili relaksasyonunu bozulur. NO salınımındaki azalma sonucunda vazokonstriksiyon meydana gelir, yüzey gerilimi, trombosit ve lökosit adhezyonu artar, tromboz kolaylaşır. Yapılan çalışmalar endotel bağımlı vazodilatasyonun statinlerle düzeldiğini göstermiştir (114, 115). Endotel bağımlı vazodilatasyondaki düzelme, statinlere bağlı NO biyoyararlılığındaki artışla ilişkilidir.

Simvastatin bazlı yapılan bir çalışmada 4 haftalık simvastatin tedavisi sonrasında endotel bağımlı vazodilatasyonda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Bu artışın serbest oksijen radikallerinin azalmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür (116).

Statinlerin endotel fonksiyonu düzeltici etkilerinin oluşmasında rol aldığı ileri sürülen diğer bir mekanizma antioksidan özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Statinler, endotel-kaynaklı gevşemeleri, süperoksid ve hidroksil radikalleri gibi, reaktif oksijen türevlerinin (ROT) oluşumunu inhibe ederek arttırır (117); bununla

birlikte, lipid düşürücü etkileriyle vasküler oksidatif stresi zaten azaltmaktadırlar (118, 119). Örneğin atorvastatinin aktif metabolitinin antioksidan etkinlik göstererek membran kolesterol birikimini azalttığı gösterilmiştir (113, 120).

2.6.2. LDL Oksidasyonu Üzerine Olan Etkiler

LDL kolesterol düzeyleri ile klinik olaylar arasındaki ilişkiyi bulanıklaştıran bir başka faktör de, plak içinde LDL alt guruplarının dağılımı ve bazı LDL partiküllerinin oksidasyona yatkın oluşlarıdır. LDL-B olarak adlandırılan bu tip daha küçük ve trigliseridden zengin yapıdadır. LDL-B daha aterojenik kabul edilmektedir. Bunun nedeni bu tipin oksidasyona yatkın oluşu ve total antioksidan savunmasındaki azalmadır. LDL-B komplike plak oluşumunu artırır ve endotelden daha kolay geçer, bu konuda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (121). Kuopio ateroskleroz önleme (KAPS) çalışmasında 3 yıllık pravastatin tedavisi ile LDL lipoproteinlerinin oksidatif direncinin arttığı gösterilmiştir (122).

2.6.3. Antiinflamatuvar Etkiler

Statinlerin normal LDL düzeyleri olan kişilerde plak stabilizasyonuna ve KAH riskinde azalmaya yol açması, kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak antiinflamatuvar etkileri olduğunu düşündürür. Statinlerin inflamasyonla ilişkili çeşitli yollarda görevli genleri düzenleyen transkripsiyon faktörleri olan Nükleer Faktör Kappa B (NFkB) ve aktivatör protein-1 düzeylerini azaltması antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunur. Hücresel oksidatif ve inflamatuvar cevabın bir parçası olarak NFkB aktivasyonu için, Rac gibi GTP bağlayıcı proteinlerin, izoprenilasyon yoluyla hücre membranının fosfolipid tabakasına kenetlenip membranı geçmesi gerekir. Statinler Rac'ın membran translokasyonunu inhibe ettiği için NFkB aktivasyonu ve buna sekonder olarak İL-6 üretimini de engellerler (123, 124).

PPAR-alfa ve PPAR-gama aktivasyonu, statinlerin antiinflamatuvar etkilerine katkıda bulunur. Atorvastatin PPAR-gama'yı doza bağımlı bir şekilde inhibe eder. Atorvastatin kültür ortamındaki insan monositlerinde TNF-alfa üretimini ve MCP-1 üretimini inhibe etmiştir (125). Buna benzer bir şekilde pravastatin de insan monositlerinde PPAR-gama ekspresyonunu arttırarak NFkB ekspresyonunu ortadan

kaldırılmış ve matris metalloproteinazlarının (MMP), MCP-1'in ve TNF-alfanın ekspresyonunu anlamlı bir şekilde inhibe etmiştir (126).

Statinler majör histokompatibilite kompleksi II (MHC-II) aracılı immüniteyi inhibe ederler. Statiner ayrıca MHC-II ekspresyonunun interferon-gama tarafından indüklenmesini de inhibe ederler (124). Statin tedavisi ile aterosklerotik lezyonlarda bulunup, çeşitli immünolojik olaylardan sorumlu olan ve proaterojenik özelliği olan CD40'ın hücre yüzeyinden ekspresyonu da azaltılır (127). Statinlerin LDL düşüşünden bağımsız olarak CRP düzeylerini düşürmesi antiinflamatuvar etkisine aracılık eder. Karaciğer tarafından CRP üretimi İL-6 tarafından uyarılır. İL-6 ekspresyonu ise NFKB, TNF-alfa ve okside LDL tarafından arttırılır. Statin tedavisi ile bu uyarılar engellenir ve sonuç olarak CRP düzeyleri düşer (124). REVERSAL (Agresif Lipid Düşürülmesiyle Aterosklerozun Tersine Çevrilmesi) çalışmasında, statin tedavisinden sonra plak ilerleme hızlarındaki düşüş intravasküler ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve burada hem CRP düzeylerinin hem de LDL düzeylerinin plak ilerleme hızlarında bağımsız öngördürücüler olduğu sonucuna varılmıştır (128).

2.6.4. Plak Stabilizasyonu Üzerine Olan Etkiler

Plak stabilitesini darlığın derecesi değil, vasküler biyoloji belirlemektedir. Aterosklerotik plakta bulunan kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen önemli bir faktördür. Plakta lipid içeriğinin azalması ile plak rüptüre dayanıklı hale gelmektedir (55).

Statinler serumdaki LDL kolesterolü azaltarak, plak içine giren LDL kolesterolü azaltır, HDL kolesterolü artırarak LDL'nin damar duvarı ve makrofajlardan yok edilmesine katkıda bulunur. LDL oksidasyonunu inhibe eder. Kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümünü hızlandırarak plağın daha kararlı ve rüptüre dayanıklı hale gelmesine katkıda bulunur. Statiner lezyonların anjiyografik boyutlarında küçük bir azalma, aterosklerotik lezyon etrafında oluşan inflamatuvar ve diğer metabolik olaylarda önemli değişiklikler meydana getirir. Böylece lipid düşüşü ile lezyon büyüklüğünde değişikliklerden bağımsız olarak, aterosklerotik plak kalitatif olarak değişerek klinik olaylar engellenebilir (55, 129, 130).

2.6.5. Düz Kas Hücre Proliferasyonu Üzerine Olan Etkiler

Vasküler düz kas hücre proliferasyonu vasküler lezyon patogeneğinde önemli bir olaydır. Hücresel proliferasyonun artmasıyla birlikte vasküler yataklarda belirgin bir kalınlaşma görülebilmektedir. Yapılan çalışmalar, statinlerin, transplant-ateroskleroz gibi immunolojik kaynaklı vasküler proliferatif hastalıkları azalttığını göstermiştir (131, 132). Statinlerin sağladığı izoprenoid inhibisyonu, düz kas hücrelerinde trombosit türevli büyüme faktörü ile indüklenen DNA sentezini azaltmakta (133) ayrıca statinlerin pleotropik etkinliğine aracılık etmektedir (134). Küçük GTP-bağlayan proteinler olan Ras ve Rho, membran lokalizasyonu ve aktivasyonu için posttranslasyonel modifikasyonu gerektirdiğinden ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol aldığından, statinlerin direkt düz kas antiproliferatif etkileri için olası temeli oluşturur (113).

2.6.6. Antitrombotik Etkiler

Hiperkolesterolemili hastalarda doku faktörü, trombosit agregasyonu, fibrinojen ve kan viskozitesi artar, fibrinolitik denge bozulur. Bunun dışında okside LDL, trombositleri direkt olarak aktive edebilir. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini, dolayısıyla da membranın akışkanlığını değiştirerek agregasyonunu azaltır. Statinlere bağlı bu etki lipid düşürücü etkiden daha kısa sürede meydana gelir (135, 136). Statinler endotelial ve düz kas hücrelerindeki tPA'nın üretimini artırırken, PAI-1'i inhibe ederek fibrin oluşumunu ve trombüs gelişimini azaltırlar (55, 137).

2.6.7. Tümör Büyümesi Üzerine Olan Etkiler

Kolesterol sentezindeki mevolanat yolu hücre proliferasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Bundan dolayı tümör hücresinde HMG-CoA redüktaz aktivitesi arttığında, bu enzimin selektif inhibisyonu ile tümör büyümesinin azaltılabileceği düşünülmüştür. İn vivo koşullarda statinlerin onkoprotektif etkili olabileceği gösterilmiştir (138).

2.6.8. İmmün Sistem Üzerine Olan Etkiler

Klinik bir çalışmada kardiyak transplantasyon yapılan hastalarda, pravastatin ile rejeksiyonun ve koroner vaskülopatinin azaldığı, bir yıllık yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir (132). Diğer bir çalışmada statinler insan endotelyal hücrelerinde ve makrofajlarında gama interferon ile indüklenen MHC-II'yi azalttığı gösterilmiştir (139). Sonuç olarak statinlerin immünomodülatör olarak rol alabileceği ve organ transplantasyonu ve immünsüpresyon gereken diğer durumlarda kullanılabileceği akla gelmektedir (55).

2.6.9. Osteoporoz Üzerine Etkiler

Bazı çalışmalarda statin kullanan hastaların spinalarında kemik mineral dansitesinde artış, 3 yıl sonunda özellikle kalça kemiği kırıklarında azalma gözlenmiştir (140). Ancak yapılan başka bir çalışmada statin kullanan ve kullanmayan postmenopozal kadınlarda, kırık oluşumu bakımından fark bulunamamıştır (55, 141).

2.6.10. İnme Üzerine Olan Etkiler

4S çalışmasında simvastatin ile fatal ve nonfatal inme oranlarının azaldığı görülmüştür (36). CARE çalışmasında pravastatin alan grupta inme insidansı %31 oranında azalmıştır (142). LIPID çalışmasında pravastatin ile, MIRACLE çalışmasında ise atorvastatin ile inme oranı düşük bulunmuştur (143, 144).

2.6.11. Antihipertansif Etkiler

Bir çalışmada sistolik hipertansiyonu bulunan hastalar, atorvastatin tedavisi veya plaseboya randomize edilmiş, sistolik ve diyastolik kan basıncının atorvastatin tedavisi sonrası azaldığı gözlenmiştir. Bu durumun sistemik arteriyel kompliansta azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (145). Başka bir çalışmada tedavi edilmemiş hipertansiyonu olan 25 hastada , pravastatin tedavisi ile total kolesterol veya LDL-K düzeylerindeki düşüştü bağımsız olarak, sistolik kan basıncında 8 mmHg , diyastolik kan basıncında 5 mmHg azalma görülmüştür (146).

2.6.12. Diyabetes Mellitus Üzerine Etkiler

Tip 2 diyabeti olan hastalarda yapılmış bir çalışmada, 8 haftalık simvastatin ve atorvastatin tedavileri ile plaseboya göre insülin rezistansında düzelme görülmüştür (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Mayıs 2010-Mayıs 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'nde, daha önce hiç kolesterol düşürücü ilaç kullanmamış veya son iki aydır kolesterol ilacı kullanmayan, dört haftalık birinci basamak diyetine rağmen ilaçla tedavi endikasyonu olan 55 atorvastatin 20 mg ve 57 rosuvastatin 10 mg tedavisi başlanan toplam 112 hiperlipidemili hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve hastaların yazılı onayı alındı.

4 olgu uyum problemi, 1 olgu akciğer kanseri teşhisi konması, 3 hasta ilaç kullanımını uyumsuzluğu nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Çalışma 50 atorvastatin 20 mg/gün ve 54 rosuvastatin 10 mg/gün kullanan toplam 104 hiperlipidemili hasta ile tamamlandı.

Şu hastalar çalışmaya alınmadı:

- 18 yaş altı ve 80 yaş üzerindeki hastalar
- Kalp yetmezliği olanlar hastalar
- Hipertansiyonu olup kan basıncı regüle olmayan hastalar
- Endokrin hastalığı olanlar (Tiroid bezi hastalıkları, Diyabetes mellitus, Sürrenal bez anormallikleri gibi)
- Koroner anjiyografi ile ispatlı koroner arter hastalığı, miyokard enfarktüsü öyküsü ve noninvaziv tetkiklerle koroner arter hastalığı düşünülen hastalar
- Sık ve kalıcı kalp ritm bozukluğu olan hastalar
- Malignitesi olanlar
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar
- Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- Kronik böbrek hastalığı olanlar
- Nörolojik hastalığı olan hastalar
- Uyum problemi yaşanacağı düşünülen psikiyatrik hastalığı olanlar
- Ayrıca çalışmaya kabul edildikten sonra herhangi bir sebeple çalışmadan çıkmak isteyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan 112 hiperlipidemili hastasının risk faktörlerinin tayini ve metabolik kontrollerinin değerlendirilebilmesi amacıyla anamnezleri alındıktan sonra, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Yaklaşık 10 dk destekli oturur pozisyonda dinlendikten sonra her iki koldan, kolları kalp seviyesinde olacak şekilde tansiyonları ölçüldü ve yüksek olan değer kan basıncı olarak kaydedildi ve EKG'leri çekildi. Kiloları sabah aç, hafifçe giyinmiş, boyları ayakkabılar çıkartılmış olarak ölçüldü. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) kilo (kg) /boy² (metre) olarak hesaplandı ve kaydedildi. Bel çevresi kostalar ve ilak krest arasındaki bölgeden, ayakta anatomik pozisyonda en uzun horizontal çevre olarak ölçüldü. Ölçüm yapılan kişilerden karınlarını kasmamaları istenildi ve ölçüm sırasında sabit gerilimli destekli mezura kullanıldı. Kalça çevresi ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak ölçüldü. Tüm hastalara transtorasik ekokardiyografi incelemesi, brakiyal arterden akıma bağlı genişleme ile endotel fonksiyonlarına yönelik ölçümler ve karotis intima-media kalınlık ölçümleri yapıldı.

Tüm ölçümler kayıt altına alındı. Transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül ve kapak işlevleri değerlendirildi. Hastaların kan örnekleri en az 12 saat açlık sonrasında alındı. Kan örnekleri, ön kol antekübital fossadan 20 gauge enjektör vakutainer sistemi ile 8,5 ml BD Vacutainer Systems, Preanalytical Solutions içeren kuru biyokimya tüpüne alınarak; kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, TSH, AST, ALT, CK 'Roche-Hitachi' (New Jersey USA) otoanalizatörü ile Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Hemogram için alınan 3ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak Beckam Coulter Hmx (Florida USA) cihazında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Süleyman Demirel Araştırma ve Uygulama Hastanesi merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü.

Hastalara kardiyoloji polikliniğinde rastgele yöntemle rosuvastatin 10 mg/gün veya atorvastatin 20 mg/gün tedavisi başlatıldı. Oniki ay sonunda hastalara çalışmanın başında yapılan işlemler aynen tekrar edilerek sonuçlar kaydedildi.

3.2.1. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' Eko Cihazı ve 12L Prob ile brakial arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. İşlem 21-23 °C sıcaklığında bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık dönemi sonrası ve tetkik öncesi 10 dakika istirahat ettirilerek yapıldı. Olgulardan testten önceki 12 saat alkollü veya kafeinli içecekleri içmemeleri istenildi. ABG (Akım Bağımlı Genişleme) ölçümü öncesi hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçüldü. Hastalar sırtüstü rahat bir pozisyonda yatırıldı ve brakial arter longitudinal düzlemde, antekübital fossanın tam üzerinde palpe edildi. Ultrasonografi probu sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, trase boyunca kıvrımlılığın olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgeden uzunlamasına olarak öncelikle dopler kayıtları alındı. Cihazın otomatik ölçüm sistemi ile brakial arter bazal dopler hızı (BH) cm/sn olarak kayıt edildi. Daha sonra lümen ve damar duvarı arasında ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen bir segment iki boyutlu (2D) görüntüleme için seçildi. Brakial arter çapı EKG monitörizasyonu kullanılarak diyastol sonunda 3 kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması, bazal çap (BÇ) olarak kaydedildi. Brakial arterde akım uyarını oluşturmak için tansiyon aletinin manşonu sağ antekübital fossanın üst kısmına yerleştirildi. Bazal ölçümler kaydedildikten sonra arter akımının tam olarak kesilmesi için; manşon basıncı hastanın sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılacak şekilde şişirilerek kan akımı kesildi. Manşon 5 dakika bu pozisyonda tutularak iskemi oluşturuldu. Daha sonra manşon indirildi ve ilk görüntülerin alındığı brakial arterin aynı yerinden longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar dopler ölçümleri alındı, cihazın otomatik ölçüm sistemi ile ölçülerek kaydedildi. Brakial arter hiperemi hızı (HH) cm/sn olarak kayıt edildi. Dopler ölçümünün hemen ardından 1.dakikada tekrar 2D görüntüleri alındı. 2D görüntülerinden üç farklı ölçümün ortalaması akım sonrası brakial arter lümen çapı (Hiperemi çap= HÇ, Akım Bağımlı Genişleme Yanıtı=ABGY) olarak kaydedildi.

ABG, bazal damar çapına (BÇ) göre %(yüzde) artış olarak ifade edildi. ABG, $ABG\% = [(ABGY - BÇ) / BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. Endotelden bağımsız genişleme (EBG) ölçümü için, bazal şartların yeniden sağlanabilmesi amacı ile manşon indirildikten sonra 10 dakika beklendi tekrar bazal ölçümler alındı ve Nitrat Öncesi BÇ olarak kaydedildi. Daha sonra hastalara dilalti 400 mikrogram

Nitrolingual Sprey® verildi ve 3-5dk sonra Nitrat sonrası dopler nitrat sonrası hız (NTGH) ve nitrat sonrası çap (NTGÇ) ölçümleri tekrarlandı. Lümen çapı üç kez ölçülerek ortalaması alındı. Nitrat sonrası ölçülen damar çapı NBGY=Nitrat Bağımlı Genişleme Yanıtı olarak kaydedildi. EBG, EBG % $=[(NBGY-Nitrat \text{ Öncesi } BÇ)/Nitrat \text{ Öncesi } BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

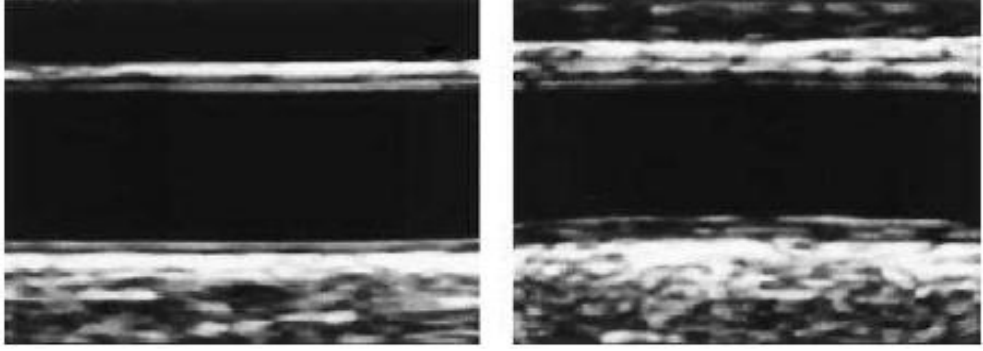
EBG ölçümü için Nitrat Öncesi BÇ yerine test başlangıcında ölçülen BÇ alınarak Düzeltilmiş EBG değeri hesaplandı. Düzeltilmiş EBG, Düzeltilmiş EBG % $=[(NBGY-BÇ)/BÇ] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası EBG ve ABG değişimi % değişim olarak hesaplandı. Bazal çap değişim yüzdesi % $=[(Tedavi \text{ sonrası } BÇ-Tedavi \text{ öncesi } BÇ)/Tedavi \text{ öncesi } BÇ] \times 100$, Bazal hız değişim yüzdesi % $=[(Tedavi \text{ sonrası } BH-Tedavi \text{ öncesi } BH)/Tedavi \text{ öncesi } BH] \times 100$, Hiperemi çap değişim yüzdesi % $=[(Tedavi \text{ sonrası } HÇ-Tedavi \text{ öncesi } HÇ)/Tedavi \text{ öncesi } HÇ] \times 100$, Nitrat sonrası çap değişim yüzdesi % $=(Tedavi \text{ sonrası } NTGÇ-Tedavi \text{ sonrası } NTGÇ)/Tedavi \text{ öncesi } NTGÇ] \times 100$ ve Nitrat sonrası dopler hız değişimi yüzdesi % $=(Tedavi \text{ sonrası } NTGH-Tedavi \text{ öncesi } NTGH)/Tedavi \text{ öncesi } NTGH] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

3.2.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının değerlendirilmesi

‘Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD’ Eko Cihazı ve 12L Prob ile karotis arterin ultrasonografik ölçüm tekniği ile gerçekleştirildi. Tüm taramalar hasta supin pozisyonundayken yapıldı. Bütün hastalarda her iki arteria carotis communis, internal karotid arter ve karotis bulbusu ayrıntılı olarak incelendi.

Aterosklerotik plak varlığı ve KİMK, ayrı olarak değerlendirmeye alındı. Yalnızca arka(uzak) duvar 1 cm’lik alanda değerlendirildi ve KİMK ölçümleri yapıldı. Aterosklerotik plaklı segmentler kullanılmadı. Ultrasonografik analiz için, lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanılarak sağ ve sol karotis intima-media kalınlığı ölçüldü. Aynı ölçümler bir yıl statin tedavisi sonrasında tekrar edildi. Karotis intima media kalınlık değişim yüzdesi % $=(Tedavi \text{ sonrası } KİMK-Tedavi \text{ öncesi } KİMK)/Tedavi \text{ öncesi } KİMK] \times 100$ eşitliği ile hesaplandı.

Şekil 1.



İntima-Media Kalınlığının Ultrasonografik Görünümü. Solda Normal İntima-Media Kalınlığı Olan Karotis Arter; Sağda ise İntima-Media Kalınlığı Artmış Karotis Arter.

3.3. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların [Ortalama, standart sapma(SS)] yani sıra ölçülen niceliksel verilerden normal dağılım gösteren bağımsız değişkenler Student t testi ile, normal dağılım göstermeyenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca takipli verilerin değerlendirilmesinde bağımlı değişkenlere ait istatistik karşılaştırmada normal dağılım gösteren değişkenler Paired sample T test kullanılarak ve normal dağılım göstermeyenler ise Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Parametreler arası bağıntıların belirlenmesinde parametrik olanlarda Pearson, nonparametrik olanlarda Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.4. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 24.05.2010 tarih ve 2010/B048 sayılı etik kurul onayı almıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 104 hiperlipidemik olgu alındı. Bunlardan 50'si (%48.1) Atorvastatin tedavisi alan hastalar (Grup 1) ve 54'ü (%51.9) Rosuvastatin tedavisi alan hastalardan (Grup 2) oluşmaktadır. Toplam hastaların 46'si erkek (Min:38-Max:72; Ortalama±SS: 53.7±9.7) 58'si kadın (Min:30-Max:79; Ortalama±SS: 54.3±10.1) hastadır.

4.1. Çalışmaya katılan hastaların özellikleri

Çalışmaya katılan hastaların antropometrik özellikleri Grup 1 ve Grup 2 arasındaki istatistiksel farklılıklar Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarının Antropometrik Özellikleri ve Kan Basıncı Değerleri

		Atorvastatin Grubu (Grup 1) N: 50	Rosuvastatin Grubu (Grup 2) N:54	P
Yaş (Yıl)		55.8±10.3	52.7±9.4	0.162
Cinsiyet	E	23 (%50)	23(%50)	1.000*
	K	27 (%46.5)	31(%53.5)	0.844*
Boy (m)		1.64±0.81	1.63±0.82	0.608
Kilo (kg)		77.4±9.5	78.7±10.2	0.505
VKİ (kg/m²)		28.8±3.6	29.6±4.4	0.328
Diastolik K.B (mmHg)		76.8±9.5	78.7±6.1	0.227
Sistolik K.B (mmHg)		125.6±15	127.2±10	0.530
Bel çevresi (cm)		95.5±7	97.05±8.2	0.312
Kalça çevresi (cm)		97.6±8.5	99.3±8.8	0.315

Student T test, *Ki-kare testi, p<0.05, E: Erkek, K: Kadın, VKİ: Vücut kitle indeksi, K.B: Kan basıncı

4.2. Biyokimyasal özellikler

İki grubun hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, üre, kreatinin, AST, ALT, CPK, total kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 6**).

Tablo 6. Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarının Biyokimyasal Özellikleri

	Atorvastatin Grubu	Rosuvastatin Grubu	P*
Hgb (mg/dl)	14.03±1.44	14.14±1.48	0.712
Hct (%)	42.36±4.08	42.44±4.23	0.925
B.K (10³/µL)	7.44±1.57	8.09±1.79	0.072
PLT (10³/µL)	231.88±67.65	266.56±112.98	0.063
Üre (mg/dl)	31.79±8.66	30.31±10.09	0.428
Crea (mg/dl)	0.87±0.11	0.88±0.13	0.281
AST (U/L)	23.86±9.16	22.81±6.77	0.508
ALT (U/L)	23.68±12.82	22.83±9.79	0.704
CPK (U/L)	136.82±74.71	94.0±31.36	0.990
T. Kol (mg/dl)	261.34±28.30	271.29±35.76	0.120
TG (mg/dl)	161.79±66.19	173.5±55	0.332
LDL (mg/dl)	176.87±23.49	180.54±26.36	0.456
HDL (mg/dl)	54.7±12.15	56.79±13.63	0.421

*Student T-Test , p<0.05

Hgb: Hemoglobin, Hct: Hemotokrit, B.K: Beyaz küre, PLT: Platelet, Crea: Kreatinin, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, TG: Trigliserit, T.Kol: Total Kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

4.3 Başlangıç transtorasik ekokardiyografik ölçümler

İki grubun çalışma başlangıcı transtorasik ekokardiyografik ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 7**).

Tablo 7. Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarında Transtorasik Ekokardiyografik Ölçümler ve Her İki Grubun İstatistiksel Karşılaştırma Sonuçları

	Atorvastatin Grubu ort±(ss)	Rosuvastatin Grubu ort±(ss)	P*
LA (cm)	3.46±0.44	3.43±0.42	0.701
LVEDV (ml)	89.01±24.91	90.76±30.14	0.607
LVESV (ml)	32.5±13.18	33.7±11.28	0.638
EF (%)	65.68±6.04	66.12±5.16	0.512
FS (%)	34.67±4.52	35.56±4.02	0.196
SV (ml)	60.01±13.62	62.12±20.73	0.108
Mitral E Vel (m/s)	0.72±0.22	0.72±0.12	0.841
Mitral A Vel (m/s)	0.74±0.20	0.78±0.15	0.293
Mitral A/E	0.95±0.26	0.94±0.25	0.858
IVRT (ms)	79.2±18.0	78.2±18.0	0.785
IVCT (ms)	39.1±10.0	38.6±9.0	0.807
ET (ms)	286.0±35.0	293.9±33.0	0.293
MPI	0.42±0.09	0.41±0.08	0.211

*Student T test, p<0.05 , ort±(ss):ortalama ±(standart sapma)

LA: Sol atriyum boyutu, LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacim, LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacim, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, FS: Fraksiyonel kısalma, SV: Strok volüm, E Vel: Mitral kapak E dalga hızı, A Vel: Mitral kapak A dalga hızı, IVRT: Izovolemik gevşeme zamanı, ICRT: Izovolemik kasılma zamanı, ET: Ejeksiyon zamanı, MPI: Miyokard performans indeksi

4.4.Başlangıç brakiyal arter ve Karotis intima media kalınlık ölçümleri

İki grubun başlangıç brakiyal arter ve karotis intima media kalınlık ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 8**).

Tablo 8. Atorvastatin ve Rosuvastatin Gruplarında Brakiyal Arter ve KİMK Ölçümlerine Ait Çalışma Başlangıcında Tespit Edilen Bazal Değerlerin Gruplar Arası İstatistiksel Karşılaştırmaları

Başlangıç ölçümler	Atorvastatin Grubu ort±(ss)	Rosuvastatin Grubu ort±(ss)	P*
BA Bazal çap (mm)	4.01±0.6	4.02±0.5	0.850
BA Bazal hız (cm/sn)	71.95±14.8	79.32±16.9	0.240
BA Hiperemi çap (mm)	4.34±0.6	4.43±0.5	0.404
BA Hiperemi hız (cm/sn)	72.21±15.9	73.4±16.3	0.713
BA NTG çap (mm)	4.6±0.6	4.69±0.5	0.451
BA NTG hız (cm/sn)	68.92±15.4	68.23±15.5	0.833
BA ABG (%)	8.52±3.3	9.71±3.4	0.750
BA EBG (%)	15.31±5.1	16.84±5.8	0.159
KİMK-R (mm)	10.23±0.18	6.15±0.14	0.110
KİMK-L (mm)	8.57±0.13	6.3±0.16	0.214

*Student T-Test, p<0.05, ort±(ss):ortalama ±(standart sapma)

BA: Brakiyal Arter, NTG:Nitrat Sonrası, ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme, KİMK-R: Sağ Karotis İntima Media Kalınlık, KİMK-L: Sol Karotis İntima Media Kalınlık

4.5. Atorvastatin grubunun brakiyal arter, KİMK ölçümleri ve kan lipid parametreleri üzerine olan etkileri

Atorvastatin 20 mg/gün doz alan hasta grubunda lipid parametreleri çalışma başlangıcında ve 12 ay sonra tekrar değerlendirildi. Total-Kolesterol, LDL-K ve Trigliserid değerlerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalmalar tesbit edildi. LDL-K'de tedavi öncesi değere göre 12. ayın sonunda %52.5'lik azalma gözlenirken, HDL-K değerinde değişme gözlenmedi. Akım bağımlı genişlemede (ABG) % 22. 3

artışla bazale göre istatistiksel anlamlı artış tesbit edildi. Karotis arter intima media kalınlık ölçümlerinde de başlangıç değerlere göre istatistiksel anlamlı azalma tesbit edildi (**Tablo 9**).

Tablo 9. Atorvastatin Grubunda Çalışma Başlangıcındaki Değerlerin Tedavi Sonrası Değerlerle Karşılaştırılması

Atorvastatin	Başlangıç ort±(ss)	12.Ay ort±(ss)	P*
Bazal çap (mm)	4.0±0.6	4.1±0.6	0.045
Hiperemi çap (mm)	4.2±0.6	4.3±0.6	0.436
NTG çap (mm)	4.5±0.6	4.7±0.6	0.002
ABG (%)	8.5±3.3	10.4±4.1	<0.001
EBG (%)	15.5±5.1	16.3±4.8	0.143
KİMK-R (mm)	9.2±0.1	6.0±0.1	<0.001
KİMK-L (mm)	8.5±0.1	6.4±0.1	<0.001
T. Kol (mg/dl)	261.3±28.3	174.3±38.9	<0.001
TG (mg/dl)	161.8±66	131.9±50	<0.001
LDL (mg/dl)	176.8±23.5	92.9±28.1	<0.001
HDL (mg/dl)	54.7±12.1	54.4±12.4	0.145
AST (U/L)	23.8±9.1	21.9±5.6	0.068
ALT (U/L)	23.6±12.8	24.1±13.1	0.746
CPK(U/L)	136.8±74	113.4±67	0.427

*Student T-Test, p<0.05, ort±(ss): ortalama ±(standart sapma)

NTG: Nitrat sonrası, ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme, KiMK-R: Sağ Karotis intima Media Kalınlık, KiMK-L: Sol Karotis intima Media Kalınlık, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, TG: Trigliserit, T.Kol: Total Kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

4.6. Rosuvastatinin brakiyal arter, KİMK ölçümleri ve kan lipid parametreleri üzerine olan etkileri

Rosuvastatin 10 mg/gün doz alan hasta grubunda lipid parametreleri tedavi başlangıcında ve 12 ay sonra değerlendirildi. Total-Kolesterol, LDL-K ve Trigliserid

değerlerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalmalar tesbit edildi. LDL-K'de tedavi öncesi değere göre 12. ayın sonunda %58.5'lik azalma gözlenirken, HDL-K değerinde değişme gözlenmedi. Brakiyal arter bazal çap ve hiperemi çapta bazale göre istatistiksel artış gözlenirken, nitrat sonrası çap ve EBG değerlerinde bazale göre değişme gözlenmedi. Akım bağımlı genişlemede (ABG) % 30.9 artışla bazale göre istatistiksel anlamlı artış tesbit edildi. Karotis intima media kalınlık ölçümlerinde bazale göre istatistiksel anlamlı azalma tespit edildi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Rosuvastatin Grubunda Çalışma Başlangıcındaki Değerlerin Tedavi Sonrası Değerlerle Karşılaştırılması

Rosuvastatin	Başlangıç ort±(ss)	12. Ay ort±(ss)	P*
Bazal çap (mm)	4.0±0.5	4.2±0.5	0.003
Hiperemi çap (mm)	4.4±0.5	4.6±0.5	< 0.001
NTG çap (mm)	4.6±0.5	4.7±0.5	0.687
ABG (%)	9.7±3.4	12.7±3.7	< 0.001
EBG (%)	16.8±5.8	18.2±5.8	0.105
KiMK-R (mm)	6.1±0.1	5.7±0.1	< 0.001
KiMK-L (mm)	6.2±0.1	5.7±0.1	< 0.001
T. Kol (mg/dl)	271.2±35.7	188.4±44.8	< 0.001
TG (mg/dl)	173.5±55.2	143±54.1	< 0.001
LDL (mg/dl)	180.5±26.1	105±39.2	<0.001
HDL (mg/dl)	56.8±13.6	54±11.5	0.093
AST (U/L)	22.8±6.7	23.3±6.5	0.819
ALT (U/L)	22.8±9.7	23.6±9.3	0.759
CPK (U/L)	94±31.3	116±73.8	0.007

*Student T-Test, p<0.05 , ort±(ss): ortalama ±(standart sapma)

NTG: Nitrat sonrası, ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme, KiMK-R: Sağ Karotis intima Media Kalınlık, KiMK-L: Sol Karotis intima Media Kalınlık, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, CPK: Kreatin fosfokinaz, TG: Trigliserit, T.Kol: Total Kolesterol, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

4.7. 12 ay sonrasında Atorvastatin ve Rosuvastatinin brakiyal arter, KİMK ölçüm parametreleri üzerine olan etkileri

Atorvastatin ve rosuvastatin gruplarının bir yıl sonraki noninvaziv ultrasonografik brakiyal arter ve karotis arter ölçümleri üzerine etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark saptanmadı. Lakin hiperemi çapta ve sol KİMK’de rosuvastatin lehine anlamlı fark izlendi. (**Tablo 11**).

Tablo 11. 12 ay statin tedavisi sonrasında Rosuvastatin ve Atorvastatin Gruplarında Noninvaziv Testlerin Sonuçları İle İlgili Karşılaştırmalar

12 AY TEDAVİ SONRASI	Atorvastatin Grubu N:50 ort±(ss)	Rosuvastatin Grubu N:54 ort±(ss)	P*
BA Bazal çap (mm)	3.87±0.59	4.17±0.54	0.09
BA Bazal hız (cm/sn)	78.82±13.40	72.55±22.3	0.743
BA Hiperemi çap (mm)	4.29±0.60	4.60±0.52	0.006
BA Hiperemi hız (cm/sn)	80.03±16.8	71.12±18.5	0.017
BA NTG çap (mm)	4.78±0.60	4.75±0.52	0.757
BA NTG hız (cm/sn)	71.2±19.45	61.1±16.32	0.323
BA ABG (%)	10.42±3.3	11.75±3.7	0.122
BA EBG (%)	16.3±4.83	18.2±5.83	0.115
KİMK-R (mm)	6.01±0.15	5.74±0.15	0.392
KİMK-L (mm)	6.39±0.18	5.72±0.139	0.050

*Student T-Test, ort±(ss): ortalama ±(standart sapma), p<0.05

BA: Brakiyal Arter, NTG: Nitrat Sonrası, ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme, KİMK-R: Sağ Karotis İntima Media Kalınlık, KİMK-L: Sol Karotis İntima Media Kalınlık

4.8. Atorvastatin ve Rosuvastatin grupları arasında 12 aylık tedavi sonrası brakiyal arter, KİMK ölçümleri arasındaki değişiklikler

İki grup arasında 12 aylık statin tedavisi sonunda brakiyal arter noninvaziv değerlendirme parametrelerinde yaşanan yüzdesel değişiklikler değerlendirildi. Rosuvastatin grubunda brakiyal arter nitrat sonrası çap değişim yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. (p=0.045)

Bazal çap değişimi ve hiperemi hız değişimi değerlerinde de rosuvastatin grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı olmasada değişim izlenmiştir. (sırasıyla p=0.089, p=0.088) (Tablo 12).

Tablo 12. Atorvastatin ve Rosuvastatin Grupları Arasında 12 aylık Tedavi Sonrası Brakiyal Arter ve KİMK Ölçümleri Arasındaki Değişiklikler

12 AY TEDAVİ SONRASI	Atorvastatin Grubu N:50 Median(%25-%75)	Rosuvastatin Grubu N:54 Median(%25-%75)	P*
Bazal çap değişim(%)	0.011[(-0.041)-(-0.031)]	0.010[(-0.007)-(-0.045)]	0.089
Bazal hız değişim(%)	0.001[(-0.119)-(-0.157)]	-0.043[(-0.206)-(-0.378)]	0.120
Hiperemi çap değişim(%)	0.018[(-0.034)-(-0.060)]	0.021[(0.011)-(-0.048)]	0.644
Hiperemi hız değişim(%)	0.056[(-0.087)-(-0.0347)]	-0.012[(-0.168)-(-0.116)]	0.088
NTG çap değişim(%)	0.028[(0.008)-(-0.045)]	0.020[(-0.028)-(-0.036)]	0.045
NTG hız değişim(%)	-0.004[(-0.167)-(-0.113)]	-0.020[(0.0113)-(-0.088)]	0.982
ABG değişim(%)	0.203[(0.008)-(-0.441)]	0.193[(0.049)-(-0.0433)]	0.958
EBG değişim(%)	0.110[(-0.115)-(-0.225)]	0.037[(-0.460)-(-0.347)]	0.827
KİMK-R değişim (%)	-0.066[(-0.173)-(-0.001)]	0.001[(-0.143)-(-0.012)]	0.231
KİMK-L değişim(%)	-0.070[(0.200)-(-0.001)]	0.001[(-0.167)-(-0.012)]	0.664

* Mann-Whitney U testi, p<0.05

NTG: Nitrat Sonrası, ABG: Akım Bağımlı Genişleme, EBG: Endotelden Bağımsız Genişleme, KİMK-R: Sağ Karotis İntima Media Kalınlık, KİMK-L: Sol Karotis İntima Media Kalınlık

4.9.FMD ile total-kolesterol, LDL-kolesterol ve KİMK arasındaki ilişki

FMD, total-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkilidir. ($r=-0.255$, $p=0.09$). FMD, LDL-kolesterol düzeyi ile negatif ilişkilidir. ($r=-0.224$, $p=0.022$). FMD, sağ KİMK ve sol KİMK ile negatif ilişkilidir. (sırasıyla $r=-0.283$, $p=0.004$, $r=-0.192$, $p=0.005$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, statin tedavisi gerektiren hiperlipidemik hastalar iki gruba randomize edildi. Bir gruba atorvastatin 20 mg/gün, diğer gruba da rosuvastatin 10 mg/ gün 12 ay süreyle statin tedavisi verildi. Çalışma sonunda atorvastatin ve rosuvastatinin endotel fonksiyonları üzerine etkileri brakial arter bazal çap, hiperemik çap, nitrat sonrası çap, FMD, EBG ve karotis intima media kalınlık ölçümleri yapılarak değerlendirildi. Çalışma sonucunda her iki statinin de bazal lipid değerleri, brakial arter bazal çap ve hiperemik çap değerleri , FMD , EBG ve karotis intima media kalınlığı ölçümleri üzerinde etkin olduğu izlendi. Ancak atorvastatin ve rosuvastatin 12 ay sonunda elde edilen noninvaziv değerlendirme sonuçları karşılaştırıldığında; rosuvastatin alan grupta brakial arter bazal çap, hiperemik kan akım hızı, akıma bağlı genişleme ve karotis intima media kalınlık parametreleri açısından daha fazla yarar gördüğü saptandı.

Her iki grup arasında 12 ay sonunda noninvaziv değerlendirme parametrelerinde yaşanan yüzdesel değişiklikler karşılaştırıldığında özellikle nitrogliserin sonrası çap değişim yüzdesinde rosuvastatin alan grupta istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.045$) farklılık tespit edilmiştir. Aynı zamanda bazal çap değişimi, hiperemik hız değişimi değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da önemli ölçüde rosuvastatin lehine değişim göstermiştir. (Sırasıyla $p=0.089$, $p=0.088$)

Endotel işlev bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların erken bulgusu olduğu ve prognozunda da önemli olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara içiciliği, aile öyküsü ve hiperlipidemi gibi risk faktörlerinin endotel işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (148).

Aterosklerotik hastalığın subklinik dönemdeki en önemli değişiklikleri, karotis intima-media kalınlığında artma ve tüm arteriyel yatakta görülen endotel fonksiyon bozukluğudur (149). KİMK ve endotel disfonksiyonu fonksiyonel olarak, aterosklerozun erken belirteçleridir. Klinik aterosklerotik olaylar ortaya çıkmadan önce önlem alınması gerekir. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. KİMK ateroskleroz tanısında ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmıştır (101). KİMK kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner

arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur (150). Endotel fonksiyonu, noninvazif, kolay uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir yöntem olan akım bağımlı genişleme (ABG, FMD) ile tespit edilebilir. KİMK' nın, endotel fonksiyonunun iyi bir göstergesi olan FMD ile korele olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Günümüzde hiperlipidemi HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. 1990'lı yılların başlarında yapılan WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study), 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) ve LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) gibi çalışmalarda, statinlerin morbidite ve mortaliteyi düşürmeleri kolesterol düşürücü etkilerine bağlansa da, bu çalışmaların alt grup analizleri ve daha sonra yapılan diğer çalışmalar, statinlerin kolesterol düşürücü etkilerinden bağımsız olarak bu duruma neden olabilecek farklı mekanizmalar ve etkileşimlerle ek faydalarının olabileceğini düşündürmüştür (36, 37, 143, 151). 1990'lı yıllarda yapılmış bir meta analizde de statin kullanan hastalarla diğer lipid düşürücü ilaçları kullanan veya yaşam tarzı değişiklikleriyle kolesterolü düşürülen hastalar karşılaştırıldıklarında, kolesteroldeki düşme oranı benzer olmasına rağmen, statin kullanan hastalarda miyokard infarktüsü riski daha düşük bulunmuştur (152). Benzer şekilde 2002 yılında Shepherd ve arkadaşları tarafından yayınlanan plasebo kontrollü PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) çalışmasında, 70 yaş üstü ve yüksek riskli 5804 olguda 40 mg pravastatin verilmesi ile majör koroner olaylarda %19, koroner kalp hastalığı mortalitesinde % 24, geçici iskemik atak oranında % 25 oranında azalma saptanmıştır (153). CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışmasında koroner, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı olmayan, LDL kolesterolü 160 mg/dL'den düşük olan ve en az bir risk faktörü taşıyan tip 2 diyabetik 2838 hasta atorvastatin 10 mg/güne veya plaseboya randomize edilmiş ve 4 yılın sonunda atorvastatinin ilk majör vasküler olay oluşumunu %37 oranında azalttığı ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranında %27'lik bir azalma sağladığı görülmüştür (154). ACTFAST-2 (Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration) çalışmasında sekiz Avrupa ülkesinde çeşitli merkezlere başvuran 610 yüksek riskli hiperlipidemili hastaya başvuru LDL-K düzeylerine göre 10, 20, 40 ve 80 mg/gün atorvastatin tedavisi başlanmış ve altı hafta sonunda gerekli görülürse dozlar tekrar

düzenlenmiştir. 12 haftalık tedavi sonrasında hastaların %68'inde hedef LDL-K düzeylerine ulaşılmıştır (155). 3T (The Treat-to-Target) çalışmasında ise simvastatin ve atorvastatin tedavisi ile hastaların NCEP ATP III kılavuzuna göre hedef değerlere ulaşması açısından farklılıkları araştırılmıştır. Çok merkezli, çif kör randomize bu çalışmada 552 hastaya 20 mg/gün atorvastatin, 532 KKH bulunan hiperlipidemik hastaya 20 mg/gün simvastatin tedavisi başlanmıştır. Dozlar hedef değerlere ulaşamayan hastalarda 12. haftada ikiye katlanarak artırılmış. Sekiz hafta tedavi sonrasında atorvastatin tedavisi ile hastaların %45'i, simvastatin tedavisi ile hastaların %24'u hedef değerlere ulaşmıştır. 52 haftalık tedavi sonrasında atorvastatin grubunun %61'i, simvastatin grubunun %41'i hedef LDL-K değerlerine ulaşmıştır ve atorvastatin grubunda daha az hastada dozlar artırılmıştır (156).

MERCURY I (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy-I) çalışmasında 20 mg/gün atorvastatin ile 10 mg/gün rosuvastatinin 8 haftalık tedavi sonunda; NCEP ATP III LDL-K hedeflerine ulaşma açısından karşılaştırılmış rosuvastatinle hastaların %80'i atorvastatinle hastaların %74 hedef LDL-K değerlerine ulaşmıştır (157). SOLAR (Satisfying Optimal LDL-C ATP III goals with Rosuvastatin) çalışmasında yüksek riskli 1634 hastaya altı hafta süre başlangıç dozu olarak 10 mg/gün atorvastatin, 10 mg/g rosuvastatin, 20 mg/gün simvastatin tedavisinden birisi uygulanmıştır. NCEP ATP III verilerine göre değerlendirildiğinde hastaların tedavi sonrası LDL-K hedef değerleri < 100 mg/dL olarak kabul edilmiş ve altı hafta sonunda rosuvastatin alan hastaların %65'i, atorvastatin alan hastaların %41'i, simvastatin alan hastaların %39'unda hedef LDL-K değerlerine ulaşılmıştır. Altı hafta sonunda hedef değerlere ulaşamayan hastalarda doz iki katına artırılmış ve altı hafta daha tedaviye devam edilmiştir. 12 hafta sonunda rosuvastatin ile hastaların % 76'sı, atorvastatin ile %58'i, simvastatin ile %53'u hedef değerlere ulaşmıştır (158).

Çalışmamızda 12 ay sonunda LDL-K değerleri başlangıç değerlerine göre her iki statinle LDL-K'de düşüş izlenmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. ($p>0.05$) Fakat istatistiksel olarak anlamlı olmasada LDL-K'da atorvastatin grubunda %52.5 ve rosuvastatin grubunda da %58.5'lik azalma izlenmiştir. Sözü geçen çalışmalarla uyumlu olarak hedef LDL-K değeri

olarak 100 mg/dL altı referans alındığında, 12 ay sonunda rosuvastatin alan hastaların %74.8'i, atorvastatin tedavisi alan hastaların %67.6'si hedef LDL-K değerlerine ulaşmıştır.

Kan akımının korunması ve trombüs oluşumunun önlenmesi için endotelin fonksiyonel bütünlüğü kritik önem taşımaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu endotelden salınan relaksasyon ve kontraksiyona neden olan faktörler arasındaki dengesizlikle karakterizedir. Ayrıca hiperlipidemi gibi kardiyovasküler risk faktörleri aterogenez için ilk adım olan endotel fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunmaktadırlar. Hiperlipidemi, koroner arter hastalığı için bağımsız ve en önde gelen risk faktörüdür. Hiperlipidemi ile endotel fonksiyon bozukluğu birlikteliği sık görülmekle birlikte mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Ancak okside LDL-K varlığının endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Bir çok çalışmada endotelin okside LDL'ye maruz kalma süresi artıkça endotele bağımlı genişlemenin bozulduğu gösterilmiştir (159). Kawano ve ark. sağlıklı bireylerde oluşturulan akut hipergliseminin ve yağlı diyetin akıma bağımlı genişlemenin bozduğunu göstermişlerdir (160). Harrison ve ark. diyetle kolesterolün düşürülmesi sonucu endotel fonksiyonlarında düzelme olduğunu göstermişlerdir (161). Endotel fonksiyon bozukluğunun gerilemesi ile kardiyovasküler riskin azaltılabileceği hipotezinden yola çıkılarak yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik girişimleri içeren birçok çalışma yapılmış olsa da bu girişimlerin çoğunluğunun zaten kardiyovasküler riski azalttığı bilinmektedir. Statinlerle yapılan çalışmalarda endotel fonksiyonlarında düzelme saatler ile aylar arasında değişmektedir. İlk yapılan çalışmalarda statin tedavisiyle NO artışına bağlı endotel fonksiyonlarında düzelme altı aylık tedavi sonunda gözlenmiştir (162). Buna karşılık Marchesi ve arkadaşları tarafından hiperlipidemili postmenapozal kadınlarda, iki haftalık atorvastatin tedavisinden sonra endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme gözlenmiştir (163). RECIFE çalışmasında hiperlipidemili akut koroner sendromlu olgularda alt haftalık pravastatin tedavisinin akım aracılığı ile olan FMD'de %42 oranında artış saptanmıştır ve ayrıca endotel fonksiyonlarındaki düzelme total kolesterol düzeyindeki azalma ile korelasyon göstermemiştir.

Bu çalışmada 12 aylık statin tedavisi sonrası hem atorvastatin ve hem de rosuvastatin gruplarında endotel fonksiyonların göstergesi olarak kabul gören akıma

bağlı genişlemede (FMD) artış izlenmiştir. FMD endotel bağımlı genişlemeyi yani endotel işlevini, nitrat sonrası ölçülen EBG endotelden bağımsız doğrudan damar düz kası üzerine etkili olan vasodilatasyonu gösterir. FMD’de atorvastatin grubunda %22.3 ve rosuvastatin grubunda da %30.9 oranında artış izlenmiştir. FMD’de ki düzelme LDL-K azalması ile korelasyonu izlenmemiştir. FMD’de ki düzelme statinlerin kolesterol düşürmedeki etkilerinden bağımsız pleiotropik etkilerinin olduğunu düşündürmektedir. Endotelden bağımsız dilatasyonda her iki statin grubunda artış görülmekle birlikte artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Statinlerin etkisiyle rosuvastatinde daha belirgin olmak üzere brakial arter bazal çap olası artmış nitrik oksit seviyelerine bağlı olarak 12 aylık tedavi sonrası FMD sonucunda elde edilen çapa yakın bir değer taşımaktadır. FMD ve bazal çap artışının rosuvastatin grubunda daha belirgin olması, daha önceki çalışmalarda gösterildiği üzere rosuvastatinin endotelden NO salgılatıcı özelliğinin atorvastatinden daha belirgin olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

KİMK, erken veya subklinik ateroskleroz için bir ateroskleroz belirtecidir (164). Sistemik bir hastalık olan ateroskleroz çocukluk çağından itibaren sessiz bir ilerleme ile klinik olarak orta ve ileri yaşlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle erken aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi çok önemlidir. Bu erken değişiklikler KİMK’nın artması ve arterlerin vazodilatasyon fonksiyonlarının bozulmasıdır (105). Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama KİMK değeri erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmıştır (165). Sağlıklı insanlarda KİMK’nin genel olarak 0.7 mm altında olması gerektiği, genel olarak 0.7 mm üzerindeki değerlerin ise endotelde kalınlaşma olarak değerlendirildiği bilinmektedir (166). Avrupa Kardiyoloji Derneği’nin son yayınladığı kılavuzda ise, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan KİMK’nin 0.9 mm üzerinde olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir (167). Matsushima Y ve ark.’larının yaptığı çalışmada karotis İMK’sının brakial FMD ile iyi korele olduğu, yine bu değerlerin koroner stenoz indeksi ile de bağıntılı olduğu gösterilmiştir (168). Bu çalışmada brakial FMD ile karotis İMK’nın, koroner arter hastalığının ciddiyetinin belirlenmesinde oldukça değerli yöntemler olduğu belirtilmiştir. Gullu H ve ark.’larının (169), koroner risk faktörü taşımayan sağlıklı olgularda yaptığı

çalışmada karotis İMK'nın, Brakiyal arter FMD ve koroner akım rezervi ile iyi korele olduğu belirtilmiştir. Birkaç çalışma karotis İMK ile FMD arasında korelasyon olmadığını belirtse de (170), çok sayıda çalışma karotis İMK'sının FMD ile iyi korele olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada da FMD'de düzelme, sağ ve sol karotis intima media kalınlığında gerileme gözlenmiştir.

Vicenzini ve arkadaşları ise, intima media kalınlığı ile yaş arasında kuvvetli pozitif lineer bir ilişki saptamışlardır (171). Vicenzini ve arkadaşları aynı çalışmada ayrıca erkeklerde daha kalın intima media kalınlıklarının gözlendiği tespit etmişlerdir (171). Benzer şekilde Nikic ve arkadaşları da karotis intima media kalınlığı açısından her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğunu göstermişlerdir (172). Preston ve arkadaşları, artmış LDL kolesterol seviyeleri ile karotis intima media kalınlıkları arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (173). Yokoyama ve arkadaşları da yüksek kan basıncı ve abdominal obezitenin artmış intima media kalınlığı ile birlikte olduğunu ortaya koymuşlardır (174).

Smilde ve arkadaşlarının familyal hiperkolesterolemili hastalarda yaptıkları çalışmada ise LDL kolesterol seviyesindeki azalmanın karotis arter ateroskleroza ile ilişkili intima-media kalınlaşmasını önemli derecede azalttığı belirtilmiştir (175). REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) çalışmasında koroner arter hastalarında 80 mg atorvastatin ve 40 mg pravastatin tedavisi aterosklerotik plağı geriletmesi açısından karşılaştırılmış, 18 aylık takip sonunda atorvastatin ile aterosklerotik plakda anlamlı gerileme olduğu bildirilmiştir (176). ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden) çalışmasında yüksek doz (40 mg/gün) rosuvastatin ile tedavi edilen hastalarda tedavi sonucunda plak gerilemesi ultrasonografi ile ölçülerek değerlendirilmiştir ve sonuç olarak yüzde aterom hacminin yanısıra hastalığın en yüksek düzeyde olduğu segmentte aterom hacminde azalma tespit edilmiştir (177). Benzer şekilde METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness) çalışmasında karotis İMK'si kalınlaşmış, koroner kalp hastalığı riski düşük olan asemptomatik, hiperkolesterolemik hastalarda rosuvastatin, plaseboya kıyasla karotis intima media kalınlığında önemli regresyon sağlamıştır (178). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak 12 ay sonraki karotis

intima media kalınlık ölçümlerinde hem atorvastatin grubunda hemde rosuvastatin grubunda karotis intima media kalınlığında azalma izlenmiştir.

Çalışmanın kısıtlılıkları; Çalışmamızın en önemli sınırlamaları hasta sayısının azlığı, kanda nitrik oksit ve asimetrik dimetil arginin düzeylerinin teknik nedenlerden dolayı ölçülememesidir.

Sonuç; Çalışmamızda hiperlipidemik hastalara verilen ve bir yıl süreyle uygulanan atorvastatin 20 mg/gün ve rosuvastatin 10 mg/gün tedavilerinin her ikisinde endotel fonksiyonları üzerinde önemli fayda sağlamıştır. Ancak rosuvastatinin endotel üzerindeki olumlu etkilerinin noninvaziv değerlendirme verilerine göre atorvastatine kıyasla daha belirgin olabileceği gösterilmiştir.

6. KAYNAKLAR

1. Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001, 104(3):365-372.
2. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS et al: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995, 332(8):481-487.
3. Liao JK: Statins: potent vascular anti-inflammatory agents. *Int J Clin Pract Suppl* 2004(143):41-48.
4. Yildirim A, Muderrisoglu H: Non-lipid effects of statins: emerging new indications. *Curr Vasc Pharmacol* 2004, 2(4):309-318.
5. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P: Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999, 99(25):3227-3233.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002, 360(9326):7-22.
7. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators. *Can J Cardiol* 1996, 12(2):127-137.
8. Hecker M, Bara AT, Busse R: Relaxation of isolated coronary arteries by angiotensin-converting enzyme inhibitors: role of endothelium-derived kinins. *J Vasc Res* 1993, 30(5):257-262.
9. Hensen A, Larsson O, Lundberg JM: Characteristics of endothelin A and B binding sites and their vascular effects in pig peripheral tissues. *Eur J Pharmacol* 1991, 208(4):313-322.
10. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD: Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003, 145(6):943-951.

11. Lamont D, Parker L, White M, Unwin N, Bennett SM, Cohen M et al: Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study. *BMJ* 2000, 320(7230):273-278.
12. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, 3rd, Tracy RE, Wattigney WA: Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998, 338(23):1650-1656.
13. Rifai N, Bachorik P, Albers J: Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins. In: *Tietz textbook of clinical chemistry*. Edited by Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW, 3rd ed. / [edited by] Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood. edn. Philadelphia ; London: W.B. Saunders; 1999: 809-861.
14. Naito HK: Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. In: *Clinical chemistry : theory, analysis, correlation*. Edited by Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC, 4th ed. / [edited by] Lawrence A. Kaplan, Amadeo J. Pesce, Steven C. Kazmierczak. edn. St. Louis ; London: Mosby; 2003: 603-638.
15. Bhagavan NV: Plasma Lipoproteins. In: *Medical biochemistry*. Edited by Bhagavan NV, 4th ed. edn. San Diego, Calif. ; London: Harcourt/Academic Press; 2002: 429-452.
16. Mayes PA: Lipid Taşınması ve Depolanması. In: *Harper'ın Biyokimyası*. Edited by K. R. Murray PAM, Daryl K. Granner, Victor W. Rodwell,, vol. 22.baskı. Appleton & Lange: Barış Kitabevi; 1993: 292-326.
17. Roheim PS, Asztalos BF: Clinical significance of lipoprotein size and risk for coronary atherosclerosis. *Clin Chem* 1995, 41(1):147-152.
18. McGill HC, Jr.: The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Chem* 1988, 34(8B):B33-39.
19. Lakins J, Bennett SA, Chen JH, Arnold JM, Morrissey C, Wong P et al: Clusterin biogenesis is altered during apoptosis in the regressing rat ventral prostate. *J Biol Chem* 1998, 273(43):27887-27895.
20. Caccamo AE, Scaltriti M, Caporali A, D'Arca D, Scorcioni F, Astancolle S et al: Cell detachment and apoptosis induction of immortalized human prostate

epithelial cells are associated with early accumulation of a 45 kDa nuclear isoform of clusterin. *Biochem J* 2004, 382(Pt 1):157-168.

21. Michel D, Chatelain G, North S, Brun G: Stress-induced transcription of the clusterin/apoJ gene. *Biochem J* 1997, 328 (Pt 1):45-50.
22. Viard I, Wehrli P, Jornot L, Bullani R, Vechietti JL, Schifferli JA et al: Clusterin gene expression mediates resistance to apoptotic cell death induced by heat shock and oxidative stress. *J Invest Dermatol* 1999, 112(3):290-296.
23. Witztum JL, Steinberg D: Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991, 88(6):1785-1792.
24. Kokoglu E, Suer S, Sonmez H, Ucisik N: The relationship between the electrophoretic mobility of lipoproteins and coronary heart disease. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996, 91(1):109-116.
25. Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais GR, Lupien PJ et al: Small, dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997, 95(1):69-75.
26. Mohan V, Deepa R, Velmurugan K, Gokulakrishnan K: Association of small dense LDL with coronary artery disease and diabetes in urban Asian Indians - the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-8). *J Assoc Physicians India* 2005, 53:95-100.
27. Landray MJ, Sagar G, Muskin J, Murray S, Holder RL, Lip GY: Association of atherogenic low-density lipoprotein subfractions with carotid atherosclerosis. *QJM* 1998, 91(5):345-351.
28. Packard CJ: Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003, 31(Pt 5):1066-1069.
29. Berneis K, Rizzo M: LDL size: does it matter? *Swiss Med Wkly* 2004, 134(49-50):720-724.
30. Vallance P, Chan N: Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001, 85(3):342-350.
31. Berg K: A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963, 59:369-382.

32. AD MB, Durrington PN: Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990, 85(1):1-14.
33. 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. *Circulation* 2002, 106(25):3143-3421.
34. Grundy SM: Cholesterol and atherosclerosis : diagnosis and treatment: Lippincott; 1990.
35. Mahley RW: Disorders of Lipid Metabolism. In: Williams textbook of endocrinology. Edited by Larsen PR, 10th ed. edn. Philadelphia, Pa. ; [London]: W. B. Saunders; 2003: 1642-1691.
36. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, 344(8934):1383-1389.
37. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998, 97(15):1440-1445.
38. Castelli WP: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992, 70(19):3H-9H.
39. Lavin N: Manual of endocrinology and metabolism, 3rd ed. edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
40. 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 III). *JAMA* 2001, 285(19):2486-2497.
41. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS: Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972, 18(6):499-502.
42. Safeer RS, Ugalat PS: Cholesterol treatment guidelines update. *Am Fam Physician* 2002, 65(5):871-880.

43. 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):227-239.
44. Kayaalp O: Hipolipidemik İlaçlar. In: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Edited by Kayaalp O, vol. 8. Ankara: Hacettepe TAŞ Kitapçılık Ltd Şti; 2000: 567-587.
45. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003, 26 Suppl 1:S33-50.
46. Altan O: Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Kalp-Damar Hastalıklarından Korunma Stratejileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004, 32:596-602.
47. Rağbetli C: Hiperlipidemi. *Van Tıp Dergisi* 2009, 16(1):43-47.
48. Uiterwaal CS, Grobbee DE, Witteman JC, van Stiphout WA, Krauss XH, Havekes LM et al: Postprandial triglyceride response in young adult men and familial risk for coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1994, 121(8):576-583.
49. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, Wiegman A, Kastelein JJ: Lipid-lowering medications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004, 2 Suppl 1:171-180.
50. Tamer İ, Dabak R, Tamer G, Orbay E, Sargın M: Güncel Kılavuzlar Işığında Hiperlipidemi. *Aile Hekimliği Dergisi* 2008, 2(3):6-10.
51. Grundy SM: Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy. *Circulation* 1998, 97(15):1436-1439.
52. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinium*. *J Antibiot (Tokyo)* 1976, 29(12):1346-1348.
53. Olsson AG, McTaggart F, Raza A: Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002, 20(4):303-328.
54. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003, 92(2):152-160.

55. Baykan M: Hiperlipidemide Statinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(7):57-65.
56. Hamelin BA, Turgeon J: Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998, 19(1):26-37.
57. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998, 81(5):582-587.
58. Reinoso RF, Sanchez NA, Garcia MJ, Prous JR: Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003, 25(10):457-481.
59. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A: Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003, 91(5A):3C-10C; discussion 10C.
60. McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D et al: Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001, 87(5A):28B-32B.
61. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ et al: Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 2003, 25(11):2822-2835.
62. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE: Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995, 29(7-8):743-759.
63. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE: HMG-CoA reductase inhibitors. A new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988, 55(1):93-100.
64. Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346(16):1221-1231.
65. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA et al: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I.

- Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991, 151(1):43-49.
66. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ 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(10):851-854.
 67. Davidson MH: Does differing metabolism by cytochrome p450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Rep* 2000, 2(1):14-19.
 68. Battagay E, Lip G, Bakris G: Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Rolü. In: *Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama*. Edited by Kozan Ö. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 2009: 99-118.
 69. Kharbanda RK, Deanfield JE: Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001, 12(6):485-491.
 70. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P: Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. *Am Heart J* 1996, 131(2):379-384.
 71. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990, 323(1):27-36.
 72. Lefer AM, Lefer DJ: The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996, 32(4):743-751.
 73. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D: Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000, 402(1-2):1-10.
 74. Sagripanti A, Carpi A: Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000, 54(2):107-111.
 75. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW: Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991, 65(2):123-137.
 76. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS: Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986, 48:307-320.

77. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F et al: High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998, 98(21):2241-2247.
78. Anderson TJ: Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34(3):631-638.
79. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H: Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991, 84(5):1984-1992.
80. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992, 340(8828):1111-1115.
81. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986, 320(6061):454-456.
82. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991, 43(2):109-142.
83. Arnold WP., Mittal CK., Katsuki S: Role of the enzyme calmoduline binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995, 270:14705-14711.
84. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101(16):1899-1906.
85. Raitakari OT, Celermajer DS: Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000, 32(5):293-304.
86. Endemann DH, Schiffrin EL: Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15(8):1983-1992.

87. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH et al: Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46(3):518-523.
88. Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Glerup G, Winther K: Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995, 18(3):188-194.
89. Lerman A, Holmes DR, Jr., Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC, Jr.: Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995, 92(9):2426-2431.
90. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O: von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991, 66(5):351-355.
91. Blann AD, Bushell D, Davies A, Faragher EB, Miller JP, McCollum CN: von Willebrand factor, the endothelium and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993, 17(12):723-725.
92. Ross R: Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999, 138(5 Pt 2):S419-420.
93. Korkmaz H, Onalan O: Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008, 15(4):157-163.
94. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al: Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986, 315(17):1046-1051.
95. Lefroy DC, Crake T, Uren NG, Davies GJ, Maseri A: Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 1993, 88(1):43-54.
96. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J et al: Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990, 86(1):228-234.
97. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkanen OP, Iida H, Viikari J et al: Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998, 32(1):147-153.

98. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986, 74(6):1399-1406.
99. Mayet J, Stanton AV, Chapman N, Foale RA, Hughes AD, Thom SA: Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002, 9(2):77-81.
100. Jadhav UM, Kadam NN: Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2001, 53(4):458-462.
101. O'Leary DH, Polak JF: Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002, 90(10C):18L-21L.
102. Sinha AK, Eigenbrodt M, Mehta JL: Does carotid intima media thickness indicate coronary atherosclerosis? *Curr Opin Cardiol* 2002, 17(5):526-530.
103. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG: Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993, 13(4):482-486.
104. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN et al: Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999, 30(4):841-850.
105. Fathi R, Marwick TH: Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J* 2001, 141(5):694-703.
106. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr.: Update on statins: 2003. *Circulation* 2004, 110(7):886-892.
107. Laufs U, Liao JK: Isoprenoid metabolism and the pleiotropic effects of statins. *Curr Atheroscler Rep* 2003, 5(5):372-378.
108. Endres M, Laufs U: Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke* 2004, 35(11 Suppl 1):2708-2711.
109. Davignon J: Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004, 109(23 Suppl 1):III39-43.
110. Davignon J, Ganz P: Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004, 109(23 Suppl 1):III27-32.

111. Liao JK, Bettmann MA, Sandor T, Tucker JI, Coleman SM, Creager MA: Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res* 1991, 68(4):1027-1034.
112. Libby P, Sukhova G, Lee RT, Liao JK: Molecular biology of atherosclerosis. *Int J Cardiol* 1997, 62 Suppl 2:S23-29.
113. Irat A, Isik A: Pleiotropic Effects Of HMG-CoA Reductase Inhibitors. *Ankara Ecz Fak Derg* 2006, 35(3):197-209.
114. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T et al: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994, 89(6):2519-2524.
115. Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS: Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87(2):563-568.
116. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR: Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997, 95(5):1126-1131.
117. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S, Yamashita T, Azumi H, Yasuhara M et al: Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001, 154(1):87-96.
118. Cai H, Harrison DG: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000, 87(10):840-844.
119. Landmesser U, Hornig B, Drexler H: Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia: mechanisms, pathophysiological importance, and therapeutic interventions. *Semin Thromb Hemost* 2000, 26(5):529-537.
120. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF: Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006, 281(14):9337-9345.
121. Steinberg D: Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997, 95(4):1062-1071.

122. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park JS et al: Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995, 92(7):1758-1764.
123. Schonbeck U, Libby P: Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004, 109(21 Suppl 1):II18-26.
124. Schieffer B, Drexler H: Role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors, angiotensin-converting enzyme inhibitors, cyclooxygenase-2 inhibitors, and aspirin in anti-inflammatory and immunomodulatory treatment of cardiovascular diseases. *Am J Cardiol* 2003, 91(12A):12H-18H.
125. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S: Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res* 2002, 51(2):58-62.
126. Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S: Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res* 2002, 45(2):147-154.
127. Mulhaupt F, Matter CM, Kwak BR, Pelli G, Veillard NR, Burger F et al: Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) reduce CD40 expression in human vascular cells. *Cardiovasc Res* 2003, 59(3):755-766.
128. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J et al: Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005, 352(1):29-38.
129. Koh KK: Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000, 47(4):648-657.
130. Bellosto S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L et al: Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis* 1998, 137 Suppl:S101-109.

131. Braun-Dullaeus RC, Mann MJ, Dzau VJ: Cell cycle progression: new therapeutic target for vascular proliferative disease. *Circulation* 1998, 98(1):82-89.
132. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM et al: Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995, 333(10):621-627.
133. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27(Kip1). *J Biol Chem* 1999, 274(31):21926-21931.
134. Rutishauser J: The role of statins in clinical medicine--LDL--cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly* 2006, 136(3-4):41-49.
135. Rosenson RS, Tangney CC: Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998, 279(20):1643-1650.
136. Koh KK: Effects of HMG-CoA reductase inhibitor on hemostasis. *Int J Cardiol* 2000, 76(1):23-32.
137. Gupta S: Does aggressive statin therapy offer improved cholesterol-independent benefits compared to conventional statin treatment? *Int J Cardiol* 2004, 96(2):131-139.
138. Wong WW, Dimitroulakos J, Minden MD, Penn LZ: HMG-CoA reductase inhibitors and the malignant cell: the statin family of drugs as triggers of tumor-specific apoptosis. *Leukemia* 2002, 16(4):508-519.
139. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F: Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000, 6(12):1399-1402.
140. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG et al: Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000, 355(9222):2185-2188.
141. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, Hsia J, Bauer DC, McGowan J et al: Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003, 139(2):97-104.

142. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S et al: Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998, 98(9):839-844.
143. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339(19):1349-1357.
144. 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(13):1711-1718.
145. Ferrier KE, Muhlmann MH, Baguet JP, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM et al: Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39(6):1020-1025.
146. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parpaglia PP et al: Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension* 1999, 34(6):1281-1286.
147. Paolisso G, Barbagallo M, Petrella G, Ragno E, Barbieri M, Giordano M et al: Effects of simvastatin and atorvastatin administration on insulin resistance and respiratory quotient in aged dyslipidemic non-insulin dependent diabetic patients. *Atherosclerosis* 2000, 150(1):121-127.
148. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995, 92(5):1094-1100.
149. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987, 316(22):1371-1375.

150. Mukherjee D, Yadav JS: Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002, 144(5):753-759.
151. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998, 279(20):1615-1622.
152. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Albers JJ: Lipid lowering and plaque regression. New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993, 87(6):1781-1791.
153. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM et al: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360(9346):1623-1630.
154. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, 364(9435):685-696.
155. Farsang C, Athyros V, Gaw A: A multicentre, open study to assess the effect of individualizing starting doses of atorvastatin according to baseline LDL-C levels on achieving cholesterol targets: the Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration (ACTFAST-2) study. *Curr Med Res Opin* 2007, 23(8):1945-1956.
156. Olsson AG, Eriksson M, Johnson O, Kjellstrom T, Lanke J, Larsen ML et al: A 52-week, multicenter, randomized, parallel-group, double-blind, double-dummy study to assess the efficacy of atorvastatin and simvastatin in reaching low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride targets: the treat-to-target (3T) study. *Clin Ther* 2003, 25(1):119-138.
157. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM et al: Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring

- Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004, 147(4):705-713.
158. Insull W, Jr., Ghali JK, Hassman DR, JW YA, Gandhi SK, Miller E: Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc* 2007, 82(5):543-550.
 159. Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, Nakagawa K, Goto C, Matsuura H et al: Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension* 2001, 37(2 Part 2):651-657.
 160. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T et al: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34(1):146-154.
 161. Harrison DG, Armstrong ML, Freiman PC, Heistad DD: Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis. *J Clin Invest* 1987, 80(6):1808-1811.
 162. John S, Schlaich M, Langenfeld M, Weihprecht H, Schmitz G, Weidinger G et al: Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation* 1998, 98(3):211-216.
 163. Marchesi S, Lupattelli G, Siepi D, Schillaci G, Vaudo G, Roscini AR et al: Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000, 36(5):617-621.
 164. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E: Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis* 2008, 197(1):435-442.
 165. Depairon M, Tutta P, van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R: [Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000, 93(6):721-726.
 166. Aboyans V, Guillaux J, Lacroix P, Yildiz C, Postil A, Laskar M: Common carotid intima-media thickness measurement is not a pertinent predictor for

- secondary cardiovascular events after coronary bypass surgery. A prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005, 28(3):415-419.
167. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003, 21(6):1011-1053.
168. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F et al: Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 2007, 117(2):165-172.
169. Gullu H, Erdogan D, Caliskan M, Tok D, Yildirim E, Ulus T et al: Interrelationship between noninvasive predictors of atherosclerosis: transthoracic coronary flow reserve, flow-mediated dilation, carotid intima-media thickness, aortic stiffness, aortic distensibility, elastic modulus, and brachial artery diameter. *Echocardiography* 2006, 23(10):835-842.
170. Yan RT, Anderson TJ, Charbonneau F, Title L, Verma S, Lonn E: Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men. *J Am Coll Cardiol* 2005, 45(12):1980-1986.
171. Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Altieri M, Vanacore N, Di Piero V et al: Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *J Ultrasound Med* 2007, 26(4):427-432; quiz 434.
172. Nikic P, Savic M, Jakovljevic V, Djuric D: Intima-media thickness of common carotid artery, carotid atherosclerosis and subtypes of ischemic cerebral disease. *Rom J Intern Med* 2004, 42(1):149-160.
173. Preston E, Ellis MR, Kulinskaya E, Davies AH, Brown EA: Association between carotid artery intima-media thickness and cardiovascular risk factors in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005, 46(5):856-862.
174. Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota Y, Kamikawa F: Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007, 75(2):200-206.

175. Smilde TJ, van den Bergmortel FW, Wollersheim H, van Langen H, Kastelein JJ, Stalenhoef AF: The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2000, 30(6):473-480.
176. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291(9):1071-1080.
177. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, 295(13):1556-1565.
178. Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH et al: Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007, 297(12):1344-1353.