

164677

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**DİSLİPİDEMİK ERİŞKİNLERDE,
ANTİHİPERLİPİDEMİK İLAÇ TEDAVİLERİNİN
OPTİMAL ETKİ VE NÖROLOJİK YAN ETKİ
YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Serhat TOKGÖZ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ayşegül ÖGMEGÜL

KONYA - 2005

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	4
2. GENEL BİLGİLER	7
3. MATERYAL VE METOD	43
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	65
6. ÖZET.....	79
7. SUMMARY	81
8. KAYNAKLAR.....	83

KISALTMALAR

- SVH (Serebrovasküler hastalık)
- TK (Total kolesterol)
- TG (Trigliserid)
- LDL-K (Düşük dansiteli lipoprotein)
- HDL-K (Yüksek dansiteli lipoprotein)
- VLDL-K (Çok düşük dansiteli lipoprotein)
- IDL-K (Orta dansiteli lipoprotein)
- CK (Kreatin kinaz)
- HT (Hipertansiyon)
- DM (Diyabetes Mellitus)
- KAH (Koroner arter hastalığı)
- KKH (Koroner kalp hastalığı)
- FL (Fosfolipid)
- LPL (Lipoprotein lipaz)
- LP (a) (Lipoprotein (a))
- EMG (Elektromiyografi)
- Std. (Standart)
- AKM (akut kuadriplejik miyopati)
- LDH (Laktat dehidrogenaz)
- GİA (Geçici iskemik atak)

1- GİRİŞ

Serebrovasküler (SVH) ve koroner kalp hastalığı (KKH), endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, önde gelen mortalite ve morbidite nedenleri arasındadır. Özellikle KKH, erişkin dönemin (>40 yaş) ilk sıradaki ölüm nedenidir. Son 30 yılda, geniş çaplı sağlık harcamaları ve yoğun koruyucu sağlık programları uygulanmıştır. Bu nedenle, KKH morbidite ve mortalitesinde önemli ölçüde azalma sağlanmasına rağmen, günümüzde halen toplum sağlığını tehdit eden önemli bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (1).

KKH gelişmesi, büyük ölçüde yaşam biçimi ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde gerek KKH'dan gerekse HT ve serebrovasküler olaylardan ölümler belirgin şekilde azalmıştır. Bu azalma, erken tanı ve tedavideki yeniliklere de bağlanmakla birlikte, asıl önemli etken, hazırlayıcı risk faktörleri açısından bilinçlenme ve büyük ölçüde beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesidir (2).

Son zamanlarda, KKH oluşumunda etkili olan lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler üzerinde ilgi yoğunlaşmıştır. Bir çok epidemiyolojik çalışmada, kolesterol düzeyleri ile KKH arasında doğrusal bir ilişkinin olduğu belirlenmiştir (3,4).

Yapılan klinik araştırmaların analizinde, serum kolesterol düzeylerinin, özellikle de LDL'nin düşürülmesinin, koroner arter hastalığı ve SVH riskini azalttığı, hatta dislipideminin enerjik biçimde kontrol edilmesiyle, ilerlemiş koroner atheromda bile anjiyografik gerileme sağlandığı gösterilmiştir (2,5).

Kolesterol biyosentezinde rol alan ve hız kısıtlayıcı bir enzim olan 3-hidroksi-3 metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz'ın spesifik yarışmalı inhibitörlerinin

geliştirilmesi; hiperkolesterolemi tedavisi için mevcut farmakolojik seçeneklere önemli bir katkı sağlamıştır (6). Aynı zamanda aerobik egzersiz de; vücut ağırlığında, özellikle hipertansif hastalarda kan basıncında, total kan kolesterolünde (TK) , serum trigliseridi (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterolünde (LDL-K) ılımlı azalmalara, antiaterojenik yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolünde (HDL-K) artışlara yol açabilir (7,8). Hiperkolesterolemili kişilerde, düşük kolesterolü diyet uygulaması ile total kolesterolde (TK) sağlanan düşme genellikle %15-20 civarındadır (9). Ayrıca, hastaların büyük çoğunluğu diyetle yeterince uyum göstermemektedir.

Hiperkolesteroleminin klinik anlatımının (örneğin familial hiperkolesterolemi, poligenik hiperkolesterolemi) genetik faktörler tarafından etkilenmesi nedeniyle terapötik yaklaşım, genellikle tedaviden ziyade uzun süreli kontrolü sağlamaktır. Böylece başarılı bir uygulama; uygun düşük total yağ, düşük kolesterol diyeti ve kolesterol düşürücü ilaçlarla birlikte uzun süreli bir tedaviye gerek duyar. Bu nedenle, ilacın etkisinin nasıl olacağından çok, uzun süreli kullanımdaki zorluklar ilaç başlayanlar için başlıca endişe kaynağıdır (10,11).

En çok kullanılan ilaçlardan olan, nikotinic asit, probukol, gemfibrozil, fibratlar ve safra asidi bağlayanlar, plazma TK ve LDL-K konsantrasyonunu düşürür. Bununla birlikte, istenmeyen yan etkileri bu ilaçların yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. HMGCoA redüktaz'ı selektif olarak inhibe eden yeni bir ilaç sınıfı, hiperkolesterolemi tedavisinde yeni bir terapötik yaklaşım sunmuştur (12).

Dünyada 150 milyondan fazla insanca kullanılmasına rağmen, statinler oldukça güvenilir bir profil sergilemişlerdir. Şiddetli yan etkileri özellikle monoterapide nadirdir. Yapı ve özellikleri farklı olmasına rağmen statinlerin, 2 yıl evvel çekilen

serivastatin dışında, yan etkileri benzer orandadır ve yan etkilerinin görülme ihtimalinin düşük olduğu bildirilmektedir. Hafif yan etkiler; özellikle CK yükselmesi olmadığı için, kas etkilenmesi geniş çalışmalarda genellikle tanımlanamaz ve monitorize edilemez. Bununla birlikte, yan etkilerin önceden inanılandan çok daha sık olabileceğini düşündüren yayınlarda artma gözlenmiştir (13).

Amacımız, sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların, uzun süreler kullanılmasının nörolojik yan etki insidansını ne ölçüde arttırabileceğini değerlendirmek ve bu ilaçların güvenli bir şekilde kullanılması için özen gösterilmesi gereken kuralları belirlemektir.



2- GENEL BİLGİLER

Dislipidemi terimi; plazma lipidlerinin anormal metabolizmasını tanımlamak için kullanılır ve hiperkolesterolemiden hipoalfalipoproteinemiye kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsar.

Hiperlipidemi; kolesterolün, trigliseridlerin veya her ikisinin yükselmesiyle meydana gelen bir **hastalıktır**. Bu lipid moleküllerinin yapısal özellikleri öncelikle incelenmiştir.

2.1. Lipidler

Lipidler, hidrofob olduklarından suda çözünmeyen veya çok az çözünen organik moleküllerdir. Hücrenin bütünlüğünü koruyan ve sitoplazmanın özgül organeller halinde bölümlere ayrılmasını sağlayan hücre zarında bulunur. Ayrıca, besin deposu ana formu (trigliseridler), adrenal steroidler, seks hormonları, safra asitlerinin yapı taşları (kolesterol), hücre içi ve hücre dışı aracı (prostoglandinler ve fosfatidilinozitol) olarak işlev görmektedir (14).

2.1.1. Kolesterol (TK)

Kolesterol, sekiz karbonlu yan zincire sahip dört halkalı bir hidrokarbondur. Dokular ve plazma lipoproteinlerinde hem serbest sterol olarak, hemde uzun zincirli yağ asitlerinden biri ile esterleşmiş olarak bulunur. Serbest kolesterol, bütün hücre membranlarının bir komponenti olduğu gibi, bir çok dokuda da başlıca bu şekilde bulunur. Ancak, adrenal korteks, plazma ve atheromatöz plaklarda daha ziyade esterleşmiş formda bulunur. Ayrıca, intestinal lenfoid sistem ve karaciğerdeki kolesterolün önemli bir bölümü esterleşmiştir. Bir çok dokunun kolesterol sentezleme yeteneği olmakla birlikte, normalde vücutta yeni sentezlenmiş kolesterolün hepsi

karaciğer ve ince barsağın distal kesiminde oluşur. İnsanlar dahil memelilerin bir çoğunda karaciğer, toplam kolesterol sentezinin yaklaşık %10-20'sini gerçekleştirir (14).

Kolesterol biyosentezi asetat ile başlar. Üç asetat molekülü 3 hidroksi-3 metil glutaril coenzim A (HMG-CoA) oluşturacak şekilde dönüşüme uğrar ve sonra HMG-CoA redüktaz enzimi tarafından mevalonik asite dönüştürülür (3,4,5). Kolesterol biyosentezini düzenleyen hız kısıtlayıcı enzim HMG-CoA redüktaz'dır. Bu enzimin inhibisyonu kolesterol biyosentezini azalttığından, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri klinikte hücrel kolesterol sentezini inhibe etmek için kullanılır. Hücrelerdeki kolesterol artışı da, "feed back" etkisiyle HMG-CoA redüktaz aktivitesi ve kolesterol biyosentezini azaltır. Kolesterolün ana metabolitleri; sadece karaciğerde yer alan safra asitleri olup, bu sentezde hız kısıtlayıcı enzim kolesterol-7 hidroksilaz'dır. Diyetle alınan kolesterolün yaklaşık %35-40'ı emilir ve lenf sistemine geçer. Karaciğer kolesterol sentez hızının ayarlanmasında, diyetdeki kolesterol emilimi ile safra kolesterolünün "de novo" sentezinin önemli rolü vardır (15).

Plazma kolesterolünün 2/3'ü esterleşmiş formdadır. Atherosklerotik lezyonlarda major kolesterol esteri, kolesterol oleate'dır. Kolesterolün plazmada esterleşmesinde Lesitin-kolesterol açıl transferaz, karaciğer ve barsakta esterleşmesinde ise Açıl-kolesterol açıl transferaz enzimleri rol oynar (3).

2.1.2 Trigliseridler (TG)

Trigliserid veya triaçilgliserol, gliserolün yağ asidi esteridir ve genellikle iki veya üç değişik yağ asidi içerir. Trigliserid sentezi, karaciğer ve yağ dokusunda

gliserol fosfat yolu ile meydana gelir. İnce barsakta ise yağ absorpsiyonu sırasında monogliserid yolu ile meydana gelir (16).

Diyet trigliseridleri, absorbe edildikten sonra şilomikron şeklinde intestinal lenf kanalcıkları ve daha sonra da torasik kanal yolu ile sistemik dolaşıma girer. Normalde, trigliseridin %90'ından fazlası absorbe edilir ki bu da, bir günde yaklaşık 80-170 mmol (70-150gr) eksojen trigliseridin dolaşıma girmesi demektir. Endojen yağ asitlerinden türeyen trigliseridler, incebarsaktan köken alırsa da asıl sentez yeri karaciğerdir ve buradan kana çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-K) olarak salgılanır. Şilomikronlar ve VLDL-K'deki trigliseridin yağ asidi içeriği, diyet trigliseridinin yağ asidi kompozisyonundan etkilenir. Diyetteki linoleik asit içeriğinin yetersiz olduğu durumlarda, özellikle malabsorpsiyonlu hastalarda, esansiyel yağ asidi defekti oluşur (17).

Trigliseridlerin plazmadaki yarı ömürleri kısadır ve hidrolizin yanı sıra, başta yağ dokusu olmak üzere, çeşitli organlar tarafından alınarak plazmadan ayrılır. Trigliserid düzeyleri, yağlı bir yemek sonrasında saatlerce yüksek kalırsa da normalde, plazmanın bütün şilomikron trigliseridlerinden 12 saat içinde temizlenmesi gerekir. Bu nedenle, açlık plazmasında gerçekleştirilen ölçümler dolaşımdaki endojen trigliseridlerin düzeyini gösterir. Trigliserid normal değerleri, yetişkin erkekler için 0.5-2 mmol/lit (44-77 mg/dl), premenopozal kadınlar için ise 1.5 mmol kadardır (16).

2.1.3. Fosfolipidler (FL)

Biyolojik membranların başlıca komponentlerindedir ve tüm dokularda geniş ölçüde dağılmış olarak bulunur. Fosfotidilkolin (lesitin) ve sfingomiyelin olmak üzere plazmada başlıca iki FL bulunur. Hidrofob ve hidrofil moleküllerin FL'lerde bir araya

getirilmesi, bunların su-lipid sınırında fonksiyon görebilmelerini sağlar ve bu molekülleri, membran lipoprotein yüzey tabakalarının ideal ögesi haline getirir. Bunlar, kompleks lipidlerin en fazla hidrofilik özelliğe sahip olan grubudur (14).

2.1.4. Serbest yağ asitleri

Yağ asitleri, depolandıkları yağ dokusundan kullanım yerleri olan karaciğer ve kas dokusuna serbest yağ asitleri şeklinde taşınır. Yağ asitleri; özellikle palmitoleik, oleik ve linoleik asit yağ dokusunda trigliserid olarak depolanır. Linoleik asit ile metabolik ürünü olan araşidonik asit, vücutta sentez edilemediği için esansiyel yağ asitleridir. Diğer yağ asitlerinin birçoğu, karaciğerde karbonhidrat prekürsörlerinden elongasyon ve bazı durumlarda, yağ açıl zincirlerinin mikrozomal enzimlerce desaturasyonu işlemleriyle sentezlenir.

Serbest yağ asitlerinin insan plazmasındaki normal konsantrasyonu 0.4-0.8 mmol/lt arasındadır ve çoğunluğu albumine bağlıdır. Serbest yağ asitlerinin dönüşümleri çok hızlıdır ve dakikada plazmaya giren total kütlenin %20-40'ı oksidasyon, reesterifikasyonda kullanılır veya diğer yağ asitlerine dönüştür (16).

2.2. Plazma Lipoproteinleri

Belli başlı plazma lipidleri; kolesterol, kolesterol esterleri, trigliserid ve fosfolipidlerdir. Lipidler pek çok doku için gereklidir. Suda çözünemez ve dokulara ulaşmak için kanda, suda çözünebilen lipoproteinlere bağlı kompleksler olarak taşınır. Yapısal olarak lipoproteinler, kolesterol esterleri ve trigliseridlerden oluşan polar olmayan bir nüve ve onun etrafındaki fosfolipid, serbest kolesterol, protein veya apolipoproteinlerden oluşan tek bir sıralı katmandan oluşmuştur.

Ultrasantrifüjdeki dansiteleri ve agar jelindeki hareketlerine göre 5 temel lipoprotein sınıfı tanımlanmıştır. Bunlara ait özellikler tablo 1’de sunulmuştur (2,4).

2.2.1. Şilomikronlar

Şilomikronlar, 100-1000 nm arasında değişen büyüklükleri ile en büyük lipoproteindir ve plazmanın ultrasantrifüjü ile kolaylıkla ayrılabilir. Ana işlevleri, dışarıdan alınan kolesterol ve trigliseridlerin metabolize edilecekleri veya depolanacakları dokulara taşınmasıdır. Barsak lümeninden emilerek epitel hücrelerinde kolesterol esterleri ve trigliseridlere dönüştürülen diyetdeki yağlar, Apo B-48, A-1 ve Apo IV ile birleşerek şilomikron partiküllerini oluşturur (tablo 1). Emilen şilomikronlar, lenfatikler aracılığı ile dolaşım sistemine ulaşır. Şilomikronlar, postprandial plazmada bulunur, kandan hızla temizlenir ve açlık kanında bulunmaz. Şilomikronların temizlenmesi lipoprotein lipaz (LPL) tarafından düzenlenir. Şilomikron artıklarının damar endotelinin zedeleyerek atherojenik oldukları düşünülür. Bu nedenle kandan temizlenmesinin gecikmesi istenmemektedir. LPL veya APO C-II’nin kalıtsal olarak eksikliği, şilomikronların temizlenmesinin gecikmesine neden olabilir. Bu da hastaların klinik olarak atherogenezle karşımıza çıkmasına neden olur (4).

2.2.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler (VLDL-K)

Yoğunlukları şilomikronla IDL-K’nin arasındadır. Karaciğerde oluşur ve TG’den zengindir; ancak içeriğinde kolesterol, kolesterol esterleri ve FL’ler de bulunur. Yüzeylerinde Apo B-100, Apo C, Apo E ve FL taşır. Görevleri endojen olarak oluşan TG ve kolesterolün diğer dokulara taşınmasıdır (3,4).

VLDL-K partikülleri sistemik dolaşıma ulaştığında, TG çekirdekleri, LDL-K tarafından ayrıştırılır ve Apo B-100 dışındaki diğer yüzey elemanları HDL-K'e aktarılır. Geri kalan VLDL-K kalıntısı olan IDL-K, şilomikron kalıntıları gibi Apo B-48'den çok, Apo B-100 içerir. VLDL-K metabolizması halen bütünü ile anlaşılammıştır. Bazı büyük partiküller doğrudan dolaşımdan uzaklaştırılırken, geri kalanlar IDL-K ve sonunda LDL-K'e dönüşmektedir (2,3,4).

Tablo 1. İnsan Plazma Lipoproteinlerinin Bileşimi ve Özellikleri (4)

Özellikler	Şilomikron	VLDL-K	IDL-K	LDL-K	HDL-K
Dansite (gr/ml)	<0.95	0.95-1006	1006-1019	1019-1063	1063-1210
Elektroforetik	orijin	Pre-Beta	Beta	Beta	Alfa
Hareket					
Majör lipid	Trigliserid	Trigliserid	Esterleşmiş	Trigliserid	Fosfolipid
İçeriği	(eksojen)	(endojen)	kolesterol	esterleşmiş	kolesterol
		Fosfolipid	fosfolipid	kolesterol	
Apoprotein	Apo A-I	Apo B-100	Apo B-100	Apo B-100	Apo A-I
İçeriği	Apo II	Apo C-I	Apo E		Apo A-II
	Apo IV	Apo C-I			Apo C-II
	Apo B-48	Apo C-III			Apo E
		Apo E			

2.2.3. Orta Dansiteli Lipoproteinler (IDL-K)

VLDL'nin enzimatik olarak LDL'ye dönüşümünde ara ürün olarak meydana gelir. Hem kolesterol, hemde TG taşır. Daha ziyade Apo B-100 bulundurur. Yoğun olarak kolesterol içerir ve elektroforezin beta bölgesinde yer alır (tablo 1). Atherojenik

oldukları düşünölmektedir. IDL-K birikimi disbetalipoproteinemi ve tip III hiperlipoproteinemi için karakteristiktir (2,4).

2.2.4. Düşük Dansiteli Lipoproteinler (LDL-K)

LDL-K ağırlığının %45'i kolesterolden oluşur. Kolesterole ihtiyaç duyan sinir dokusu, hücre membranı gibi dokulara kolesterolü taşır. Elektroforezin beta bandında yer alır. LDL-K sentezinin artması, VLDL-K kalıntılarının yıkımının artması veya Apo B içeren lipoproteinlerin direk olarak karaciğerde üretilmesi sonucu oluşur. Protein olarak başlıca Apo B-100 bulundurur ve bu LDL-K kitlesinin %20'sini oluşturur (Tablo 1). LDL-K partiküllerinin dansiteleri ve kolesterol ester içerikleri farklı olabilir (2,4).

LDL-K partikülleri, karaciğer hücre membranındaki ve bazı karaciğer dışı hücrelerdeki özel LDL-K veya Apo B/E reseptörleri tarafından tanınır. Kandaki LDL-K'nin %75'i özel reseptörler aracılığı ile uzaklaştırılır. Geri kalan LDL-K partikülleri makrofajlar tarafından reseptörler aracılığı ile veya reseptör dışı mekanizmalarla temizlenir. LDL-K reseptör sayısı; genetik eksiklikler, doymuş yağ, kolesterol alımı ve bazı farmakolojik ajanlarla değişebilmektedir (2,3,4).

Deneysel çalışmalar, LDL-K'nin kimyasal modifikasyonunun (asetil LDL-K, asetoasetil LDL-K, malonaldehid LDL-K) makrofajlar tarafından kolesterol alımını artırdığını göstermiştir. Bu kimyasal modifiye LDL-K'lerin insan arter duvarında *invivo* oluşup oluşmadığı henüz bilinmemektedir (18,19). LDL-K oksidasyonunun dolaşımında oluşmadığı tahmin edilmektedir. Zira LDL-K plazma içinde okside olursa, dakikalar içinde hemen karaciğer tarafından alınır. Buna karşılık arter duvarında antioksidanların yetersiz olduğu mikroçevrede okside LDL-K oluşabilir.

Monosit/makrofaj ve düz kas hücreleri, üzerlerindeki LDL-K reseptörü aracılığı ile okside LDL-K'yi almakta ve köpük hücrelerine dönüşmektedir. Okside LDL-K lipooksijenazı uyararak makrofajlardan oksijen salınımına yol açmakta ve oksidatif zedelenmenin ilerlemesine neden olmaktadır. Böylece okside LDL-K; inflamasyona, damar endotelinde zedelenmeye ve tromboza da yol açmaktadır. Sigara; LDL-K'nin oksidasyonuna neden olmakta ve makrofajlara LDL-K'nin alımını uyarmaktadır (20).

2.2.5. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler (HDL-K)

Lipoprotein partiküllerinin en küçüğüdür. Şilomikron ve VLDL-K'nin yıkımı sonucu karaciğer yada gastrointestinal kanalda yapılır. Temel yağ olarak kolesterol esterleri, temel protein olarak da Apo A-I ve A-II içerir (Tablo 1).

HDL₂ ve HDL₃ alt gruplarıdır. Alfa bandında yer alan HDL₂ subfraksiyonunun istatistiksel olarak erken atherosklerozdan koruduğu gösterilmiştir (2,21).

HDL-K partiküllerinin periferik dokulardan kolesterolün ters transportundan sorumlu olduğu ve bunu HDL-K reseptörleri aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir. Bu durum, HDL-K seviyesi düşük olanlarda niçin KKH eğiliminde artış olduğunu açıklayabilir. Düşük HDL-K düzeyi, kolesterol ve TG düzeyinin yüksek olduğu diğer lipid bozuklukları ile birlikte (4).

2.2.6. Lipoprotein (a)

Yapısal olarak LDL-K molekülüne benzer. Elektroforezde pre-beta konumunda yer alır. LDL-K'e benzemekle birlikte, Lp (a)'nın metabolizması ayrıdır ve bağımsız bir koroner risk faktörüdür. LDL-K ve Lp (a) seviyelerindeki eş zamanlı yükseklik, KKH riskini belirgin ölçüde artırır (5). Son koroner anjiyografi çalışmaları ile Lp (a) seviyeleri ve koroner atherosklerozun ciddiyeti arasında pozitif ilişki bulunduğu

saptanmıştır. Lp (a)'nın plazminojene yapısal benzerliği nedeniyle, plazminojene bağlı doğal trombolitik aktiviteyi baskıladığı düşünülmektedir. Lp(a), LDL-K tarafından atherosklerotik plağa kolesterol taşınımını bilinmeyen bir şekilde değiştiriyor olabilir (2,4).

Lp (a) polimorfik bir yapıya sahiptir. Protein olarak Apo B-100 ve Apo (a) bulundurur. Kontrol mekanizması bilinmemektedir.

LDL-K seviyelerini düşüren diyetdeki değişiklikler Lp (a) seviyelerini etkilemez. Lp (a) seviyelerinin niasin, neomisin ve stanozolol ile düşürülebildiği yayınlanmış olmakla birlikte, farmakolojik ajanların etkisi henüz tam olarak bilinmemektedir (4).

2.3. Apolipoproteinler

Apolipoproteinler; vasküler endotel hücreleri dahil, periferik dokulardaki spesifik reseptörlere bağlanmayı tanıyan elementler ve enzimatik kofaktör olarak görev yapar.

Yapılan araştırmalar, total plazma lipid veya lipoprotein seviyelerine göre Apo B-100'ün konsantrasyonlarının, koroner arter hastalığının önceden belirlenmesinde daha iyi parametreler olduğunu göstermiştir (4). Apo A-B-C-D-E fraksiyonları vardır.

2.4. Fizyolojik Faktörlerin Plazma Lipid ve Lipoproteinlerine etkileri

Plazma lipid ve lipoproteinleri, yaş, cinsiyet, ırk, vücut ağırlığı ve fiziksel aktiviteleri gibi değişebilen faktörlerden etkilenir.

2.4.1. Yaş

Yaşamın ilk 6 ayında yükselen serum kolesterolü, daha sonra puberteye kadar pek fazla değişmez. 15 yaşından sonra her iki cinste de TG ve LDL-K konsantrasyonları yükselirken, sadece erkeklerde HDL-K değerlerinde düşme görülür.

Yetişkin yaşlarda plazma lipid değerleri her iki cinste de yükselmeye devam eder. Serum kolesterol konsantrasyonu, 55 yaşına kadar erkeklerde, bu yaştan sonra ise kadınlarda yüksektir. TG ise; 65 yaşına kadar erkeklerde daha yüksek seyrederken, bu yaştan sonra her iki cinste de konsantrasyonları eşitlenir.

TK'deki yükselmeler en çok LDL-K'deki yükselmeyi yansıtır. Erkeklerde HDL-K değerleri genelde değişiklik göstermez. Kadınlarda ise; HDL-K değerleri puberteden başlayarak tüm yaşlarda erkeklere göre daha yüksektir ve menopozdan sonra da düşmez. Aileler üzerinde yapılan çalışmalarda, TK, TG ve LDL-K'deki artışların yaş ile uyumlu olduğu görülmüştür. Yaşın ilerlemesiyle, özellikle kadınlarda meydana gelen hormonal değişikliklerin LDL-K katabolizmasını etkilediği ve böylece LDL-K'de yükselmenin olduğu gösterilmiştir (19).

2.4.2. Cinsiyet

Puberteden başlayarak kadınlarda TG ve VLDL-K değerleri erkeklere göre daha düşük, HDL-K değerleri ise daha yüksektir. Menapoza kadar kadınların total ve LDL-K değerleri erkeklerden daha düşük, menopoz sonrasında ise daha yüksektir (19).

2.4.3. Irk

Lipid Araştırma Klinikleri Prevalans çalışmasında, siyah Amerikan erkeklerin yaşlıları olan beyazlara göre ve Afrikalıların da Avrupalılara göre HDL-K / TK oranı daha yüksektir (22).

2.4.4. Vücut Ağırlığı

Bir çok çalışmada adipozite ile açlık TG yüksekliği arasında olumlu bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (23,24). LRC prevalans çalışmasında, gerek erkekler gerekse kadınlarda vücut ağırlığı ile serum TG arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (25). Bu

ilişkinin, olasılıkla VLDL-K sentezinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. TG kadar olmasa da, plazma kolesterolü ile vücut kitle indeksi arasında da olumlu bir ilişki vardır ve bu yükselme, LDL-K'den çok VLDL-K'deki artışa bağlıdır. HDL-K ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki vardır (26).

2.4.5. Fiziksel Aktivite

Yürüyüş, kayak gibi egzersizler yeterli sıklıkta yapıldığında TG, TK ve LDL-K'de düşmeye, HDL-K'de artmaya neden olmaktadır. Günümüzde, düzenli egzersiz için haftada en az 3 defa 20-45 dakika süreyle izotonik egzersiz yapılması önerilmektedir (27).

2.4.6. Diyet ve Diğer Alışkanlıkların Etkisi

Kalori miktarı, karbonhidratlar, yağlar, kolesteroler, proteinler, lifli besinler, alkol, kahve, sigara, hastalıkların etkisi, mevsimsel ve günlük değişimler, kan lipid profilini etkileyebilir.

2.5. DİSLİPİDEMI

Dislipidemi terimi; plazma lipidlerinin anormal metabolizmasını tanımlamak için kullanılır ve hiperkolesterolemiden hipoalfalipoproteinemiye kadar geniş bir hastalık yelpazesini kapsar.

Hiperlipidemi, genetik bozukluklar sonucu oluşan primer hiperlipidemi, bazı hastalıklar (diyabetes mellitus, hipotiroidi, nefrotik sendrom vb.) ve kullanılan ilaçlarla (beta blokörler, diüretikler, vb.) oluşan sekonder hiperlipidemi ve primer karma hiperlipidemi olmak üzere 3 alt bölüme ayrılır (28).

2.5.1. Hiperlipideminin Sınıflandırılması

**Tablo 2: Hiperlipideminin Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nce yapılan
klasifikasyonu**

Tip	Plazma Kolesterolü	LDL Kolesterol	Plazma Trigliseridi	Lipoprotein Anormalliği
I	Yükselmiş	Düşük veya Normal	Yükselmiş	Aşırı Şilomikronlar
IIa	Yükselmiş veya normal	Yükselmiş	Normal	Aşırı LDL-K
IIb	Yükselmiş	Yükselmiş	Yükselmiş	Aşırı LDL-K ve VLDL-K
III	Yükselmiş	Düşük veya normal	Yükselmiş	Aşırı şilomikron kalıntısı ve IDL-K
IV	Yüksek veya Normal	Normal	Yükselmiş	Aşırı VLDL-K
V	Yükselmiş	Normal	Yükselmiş	Aşırı şilomikron ve VLDL-K

Tablo 3 : ATP III' e göre hiperlipidemi sınıflaması

Total-K (mg/dl)	
<200	Normal
200-239	Sınırdaki yüksek
≥240	Yüksek
LDL-K (mg/dl)	
<100	Optimal
100-129	Optimale yakın veya optimal üstü
130-159	Sınırdaki yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
TG(mg/dl)	
<150	Normal
150-199	Sınırdaki yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek
HDL- K (mg/dl)	
<40	Düşük
>60	Yüksek

2.5.2. Primer Hiperlipidemi

2.5.2.1. Primer Hipertrigliseridemi

Primer hipertrigliseridemi, sekonder bir neden olmaksızın plazma TG metabolizmasındaki defekte bağlı olarak, açlık plazmasında şilomikronların, VLDL-K'nin veya ikisinin birden yükseldiği (tip I, IV veya V fenotipleri) kalıtsal bir bozukluktur. Bunlar; familyal lipoprotein lipaz yetersizliği, familyal Apo C-II yetersizliği, familyal hepatik lipaz yetersizliği, familyal hipertrigliseridemidir (29,30).

2.5.2.2. Primer Hiperkolesterolemi

Primer hiperkolesterolemi, sekonder nedenler olmaksızın, HDL-K veya LDL-K'deki bir artışa bağlı olarak gelişen predominant hiperkolesteroleminin tüm formlarını içerir. Örnek, familyal hiperkolesterolemidir (31).

2.5.3. Sekonder Hiperlipidemi

Sekonder hiperlipidemi; çeşitli hastalıklar, hormonal bozukluklar ve bazı ilaçlar sonucu gelişir. Ayrıca, primer hiperlipidemisinin herhangi bir fenotipi bile beraber bulunarak, benzer sorunlara neden olabilir. Her ne kadar aşağıda anlatılan bozukluklar sekonder hiperlipidemiye yol açsa da, en göze çarpan anormallikler, çevresel ve yapısal etkenlere karşı genetik hassasiyeti bulunan bireylerde görülmektedir (31).

2.5.3.1. Hormonal Etkiler

2.5.3.1.1. Hipotroidizm

Uzun yıllardan beri hipotroidizm, reversibl hiperlipideminin önemli ve yaygın bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Bu, genellikle tip IIa veya IIb fenotipi gösterse de, tip III veya IV’de olabilir. LDL-K gibi HDL-K’de de bazen artma olabilir (32).

2.5.3.1.2. Eksojen Seks Hormonları

Oral kontraseptif kullanan 45 yaş altı kadınlarda, kullanmayanlara göre serum kolesterol ve trigliserid değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (33).

2.5.3.1.3. Gebelik

Gebelikte normal olarak hem TK, hemde TG’de hafif bir yükselme görülür ve postpartum dönemde her ikisi de normale döner. Bu değişiklikler, östrojenlerdeki yükseklığe bağlı olarak gelişir ve VLDL-K, LDL-K ve HDL-K’deki artışları yansıtır (34).

2.5.3.2. Metabolik Bozukluklar

2.5.3.2.1. Obesite

Hipertrigliseridemi, obesiteye genellikle eşlik eder. HDL-K, vücut ağırlığı ile genellikle ters orantılı olarak düşüktür (35). TK ve LDL-K değerleri sıklıkla normaldir fakat “turnover” çalışmasında hem kolesterol, hemde Apo B sentezinin arttığını göstermiştir (36).

2.5.3.2.2. Nefrotik Sendrom

Nefrotik sendromda, hiperlipidemi yaygın olarak görülür ve genellikle şiddetli seyreder. Yapılan bir çalışmada, 19 hastanın 17’sinde hiperlipidemi saptanmıştır (37).

2.5.3.2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği

Başta hipertrigliseridemi olmak üzere hiperkolesterolemi de, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaygın olarak görölmür (38).

2.5.3.2.4. Diabetes Mellitus

Juvenil tip: Tip V hipertrigliseridemi ile birlikte dir (39).

Yetişkin tip: VLDL-K'nin artmış sentezine bağlı oluşan hipertrigliseridemi olup, genellikle tip IV ile kendini gösterir (39).

2.5.3.2.5. Gut

Genellikle hipertrigliseridemi guta eşlik eder (40).

2.5.3.2.6. Antihipertansif İlaçlar

Bazı tiazid grubu diüretiklerin, TK ve TG'yi yükselttiği bilinmektedir. HDL-K'yi etkilemezse de LDL-K ve VLDL-K'yi etkilediği bilinmektedir. Yine diüretiklerden spironolakton ve indapamid de kısmen de olsa hiperlipidemiye neden olabilir (41). Beta blokörlerin de etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte, HDL-K'yi düşürücü ve hipertrigliseridemik etkisi vardır (42). Yine sempatotitikler, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri de lipid metabolizması üzerine etkilidir.

Fenitoin kullanan epilepsi hastalarında, HDL-K'de yükselme saptanmıştır (43).

Benzer etki barbitürat ve simetidinde de vardır (44).

2.6. HİPERLİPİDEMİNİN SAĞALTIMI

2.6.1. Diyet ve Diğer İlaç Dışı Tedaviler

Primer hiperlipidemilerde ilaç dışı tedaviler esastır. Kilo azaltılması, alkol tüketimi ve sigara içiminin azaltılması, egzersiz yapılması, hipertansiyon ve diyabet gibi risk faktörlerin tedavisi ile birleştirildiğinde, diyet esas tedaviyi oluşturur. Büyük

oranda hayvansal kökenli doymuş yağ asitlerinin azaltılması ve bitkisel kökenli diğer yağ asitlerinin veya balık yağının artırılması şeklinde basitlendirilebilir (45).

2.6.2. Dislipideminin İlaçla Tedavisi

2.6.2.1. İlaç Tedavisinin Endikasyonları

LDL-K'nin kanda 100 mg/dl'nin altında olması idealdir. 100-129 mg/dl arası ideal üzeri olarak kabul edilir. 130-159 mg/dl arasındaki LDL-K seviyeleri sınırdaki değerlerdir. Risk faktörü olanlarda LDL-K'nin 160 mg/dl'in üstünde olması, yüksek risk grubu olarak kabul edilir. İlaç tedavisi, KKH olmamakla birlikte 3-6 aylık diyet tedavisine rağmen LDL-K seviyeleri 190 mg /dl'nin üzerinde olan hastalar için önerilir. Ancak risk faktörleri olan hastalarda diyet süresi daha da kısaltılabilir (45). Tedavinin yararını teyit etmek için, seri halde kan lipid seviyelerinin gözlenmesi gerekir. 6 hafta içinde istenilen düzeye ulaşılamazsa, ilaç dozu gözden geçirilmelidir. Genelde önerilenlerden daha düşük dozlar, diyet veya ilaç kombinasyonları ile birlikte kullanılabilir. Amerika'da kullanımı uygun görülen ilaçlar Tablo 3'de sunulmuştur (46).

2.6.2.2. TG Düşürücü İlaçlar

Başlıca 3 sınıf TG düşürücü ilaç vardır. Fibratlar, nikotinic asit bileşikleri ve balık yağı preparatlarıdır. Bu 3 sınıf başlıca VLDL-K'de azalma yapar. LDL-K düzeyleri nikotinic asit ile düşürülürken fibratlar ve balık yağı hiperlipideminin tipine bağlı olarak, LDL-K'yi artırabilir veya azaltabilir. Bu ilaçlar tip II-b, III ve V hiperlipoproteinemilerin tedavisinde kullanılır. Ayrıca HDL-K'de arzulanan artışı

sağladıkları için, kolesterol düşürücü ilaçlar ile kombine kullanım için uygundur (28).

Tablo 4: Antidislipidemik İlaçların Sınıflanması

MAJOR GRUPLAR

Safra asidi sekestranları:

Kolestramin, kolestipol

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, servastatin

Nikotinik asit

Niasin

DİĞER GRUPLAR

Fibrik asit deriveleri:

Gemfibrozil, klofibrat

Probukol

HORMONLAR

Kadınlarda östrojen replasmanı

2.6.2.2.1 Fibratlar

2.6.2.2.1.1. Klofibrat

Günde iki kez 0.5-1 gr'lık dozlar, total kolesterolde %15-20, serum trigliseridinde %30-40 azalmaya neden olur. Etkisi VLDL-K katabolizmasında artma, HDL-K'de artma şeklindedir ve özellikle tip III-IV hiperlipidemilerde kullanılır (47).

2.6.2.2.1.2 Bezafibrat

Serum TK'yi ve TG'yi düşürmede klofibrattan daha etkilidir. Tip IIa-b'de LDL-K düzeyleri düşmüş ve HDL-K seviyelerinde artma görülmüştür (48).

2.6.2.2.1.3 Gemfibrozil

Klofibratın homoloğu olan gemfibrozilin etki mekanizması diğer fibratlara benzer; ancak trigliseridleri klofibrattan daha fazla, LDL-K'yi ise daha az düşürür (49).

LDL-K düşürücü etkisi daha fazla olan siprofibrat ve fenofibratta bu gruptadır (50).

2.6.2.2.2. Nikotinic Asit Bileşikleri

Bu ilaçlar, fibratlar gibi özellikle trigliseridi fazla olmak üzere, hem kolesterol hemde trigliseridi azaltır. HDL-K'yi, özellikle de HDL2 - K'yi yükseltir (51).

2.6.2.2.3. Balık Yağı

TK ve TG'yi sırasıyla tip IIb hastalarında %27 ve %64, tip V hastalarında %45 ve %79 düşürdüğü gözlenmiştir. Bu olgularda tip IIb hastalarında VLDL-K'de, tip V hastalarında şilomikronlarda görülen belirgin azalmalar saptanmıştır (52).

2.6.2.3. Kolesterol Düşürücü İlaçlar

Bu ilaçlar, özellikle LDL-K'yi düşürerek etki eder. Kullanılan ilacın türüne göre bu etkiye bazen HDL-K'de azalma, bazen de yükselme eklenir.

2.6.2.3.1. Anyon Değiştirici Reçineler

Hiperkolesterolemi sağaltımında kullanılan anyon değiştirici reçineler, intestinal lümende safra asitlerini bağlayıp, safra asitlerinin reabsorbsiyonunun bozmak suretiyle fekal atılımlarını artırarak etki eden "insoluble" bileşiklerdir.

Sonuçta safra asidi sentezi belirgin olarak stimüle olur ve karaciğerde kolesterole olan gereksinim artar.

2.6.2.3.2. Probukol

Bu ilaç muhtemelen, kolesterolün safraya atılımını artırarak, TG düzeylerini etkilemeden HDL-K ve LDL-K'nin dolaşımından uzaklaştırılmasını sağlar.

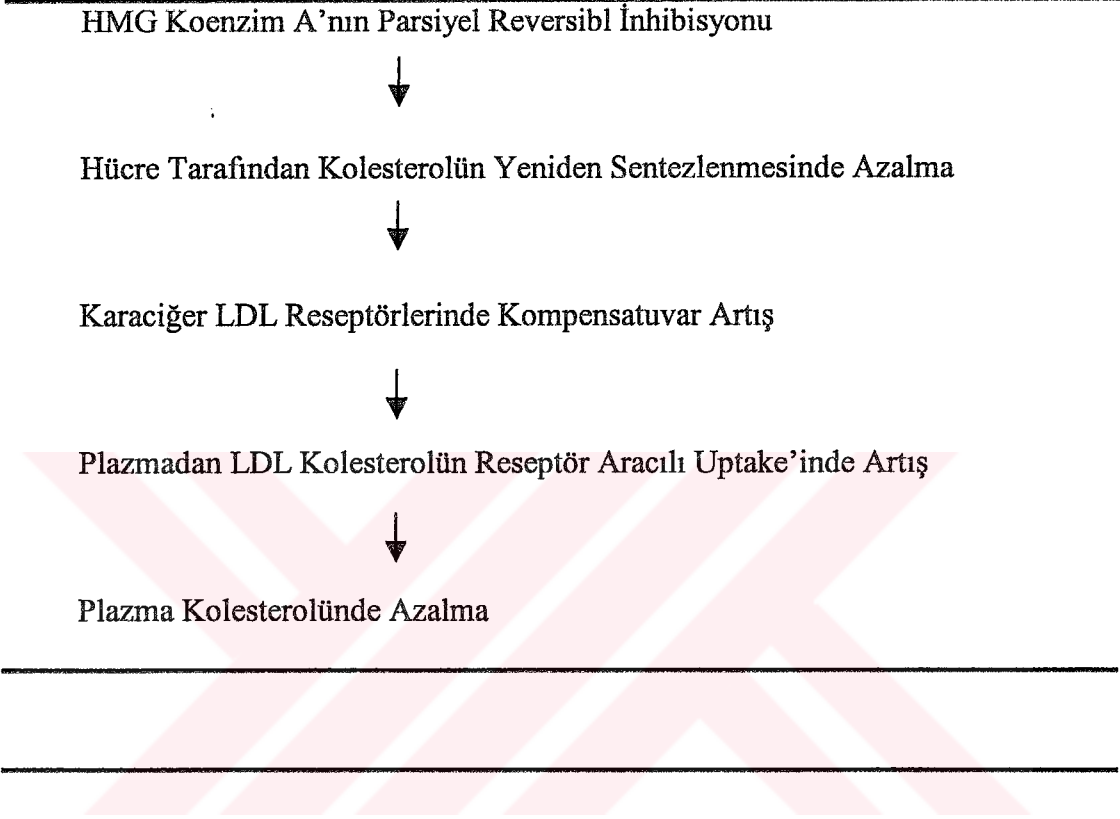
2.6.2.3.3. Statinler: HMG-CoA Redüktaz İnhibitörleri

En son onaylanan lipid düşürücü ilaç sınıfı olup, LDL-K'yi düşürmede en etkili gruptur. Kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metil glutaril koenzim A inhibitörüdür. Etkileri parsiyel blokaj ve kompetisyon yoluylaadır. Çünkü, bu ajanlardaki yan zincir yapı bakımından HMG CoA'ya benzer. Karaciğer kolesterol sentezini azaltır ve böylece karaciğer doku yüzeyindeki LDL-K reseptörlerinin sayısını artırır (3,4,45,53).

Karaciğerden ilk geçişte yüksek oranda tutulmaları, çok etkili olmalarını sağladığı gibi, güvenilirliklerine de imkan tanımaktadır. İlk geçişte tutulma, periferik dokuların bu ilaca göreceli olarak daha az maruz kalmaları ile sonuçlanmakta, kolesterol biyosentezinin çok önem taşıdığı dokuları korumaktadır. Kolesterol biyosentezinin tam istenilen yer, yani karaciğerde engellenebilmesine imkan sağlamaktadır. Ayrıca karaciğer kolesterol biyosentezinin engellenmesi, plazma LDL-K'de daha fazla düşmeyle sonuçlanmaktadır.

Statinlerle yapılan çalışmalarda; total mortalite ve koroner olaylar azalmıştır (54,55)

Tablo 5: HMG - Koenzim A Redüktaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizması (4)



Tablo 6: Statinlerin Farmakolojik Özellikleri (61)

İlaç	Predominant Metabolik enzim	Proteine bağlanma(%)	Hepatik ilk geçiş eliminasyonu(%)	Aktif metabolitler (sayısı)	Renal atılım(%)	Lipofilik özellik	Yarılanma ömrü(h)
Lovastatin	CYP3A4	>95	40-70	3	30	evet	2
Pravastatin	Hidroksilaz	50	50-70	2	60	hayır	2
Simvastatin	CYP3A4	>95	50-80	3	13	evet	3
Fluvastatin	CYP2C9	>99	40-70	yok	<6	evet	3
Atorvastatin	CYP3A4	>98	20-30	2	<2	evet	15
Serivastatin	CYP3A4, CYP2C8	>99	50-60	2	24	evet	3

CYP= Sitokrom P450

a) Lovastatin (Mevacor)

Günde bir veya iki kez 5-40 mg dozda TK, LDL-K ve TG'nin azaltılmasında doza bağlı bir etki vardır. HDL-K, ise artar. EXCEL çalışmasında en iyi lipid düşürücü etki, günde iki kez 40 mg ile görülürken yan etkilerde hafif artma olmuştur (56). Karaciğer harabiyeti doza bağlı olarak % 0.1-1.5'tir. Nadir oluşan miyopati, özellikle fibrat veya nikotinik asitle, transplant hastalarında da siklosporinle birlikte kullanımında ortaya çıkmaktadır. Miyopatiye rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği de eşlik etmektedir. Gastrointestinal yan etkilere de rastlanmaktadır (45).

b) Pravastatin (Pravachol)

Etki mekanizmaları aynıdır. Akşam yemekleri ile günde bir kez 10-40 mg dozda verilir. Yan etkileri lovastatin gibidir. Karaciğer harabiyeti ve miyopati nadir ama ciddidir. Baş ağrısı artmış sıklıktadır (45).

c) Simvastatin (Zocor)

Benzer etkiye sahip bir ön ilaçtır. Akşam yemekleri ile 5-10 mg başlanır ve kolesterol değerlerine göre 6 haftada 40 mg'a yükseltilebilir. Miyopati ve karaciğer harabiyeti yapabilir. Köpeklerde merkezi sinir sistemi toksisitesi tespit edilmiştir. İnsanlarda dört olguda daha ciddi nörolojik harabiyetle birlikte, 22 olguda parestezi saptanmıştır (45).

Simvastatinin fibratlar, nikotinik asid, siklosporin ve eritromisinle birlikte kullanımında, miyopati riskinde artış olmaktadır.

d) Fluvastatin (Lescol)

Bu ilacın, diğer statinlere göre çok sayıda avantajının olduğu iddia edilmektedir. İlk olarak, miyopati ve rabdomiyoliz insidansı belirgin olarak artış

göstermemektedir. Bu nedenle diğer statinlere zıt olarak nikotinik asit deriveleri ile birlikte kullanılabilir (26,45).

e) Atorvastatin (Lipitor, Ator...)

Atorvastatin, gastrointestinal kanaldan 1-2 saat içinde maksimum olmak üzere hızlı absorbe edilir. Gastrointestinal mukoza ve/veya ilk geçiş eliminasyonunda presistemik temizlenmeye bağlı atorvastatinin kesin biyoyararlanımı, yaklaşık %12 kadardır (58-59). CYP 3A4 vasıtasıyla aktif metabolitlerine parçalanır ve HMGCoA redüktaz için sirküle olan inhibitör etkinin %70'i, bu aktif metabolitlerce sağlanır. İn vitro ortho ve para - hidrosilaz metabolitleri tarafından HMGCoA redüktaz inhibisyonu, aynı ailedeki diğer bileşiklere eşdeğerdedir. Ortalama yarılanma ömrü, aktif metabolitlerinin yaklaşık olarak 20-30 saate kadar uzamasına rağmen, yaklaşık 14 saattir. Atorvastatinin %98'i plazma proteinlerine bağlıdır ve primer olarak metabolitler şeklinde safra asitleri ile atılır. Önemli bir şekilde enterohepatik sirkülasyonda bulunmaz ve farmakokinetiği renal disfonksiyondan etkilenmez (60).

f) Serivastatin (Baycol)

Serivastatin, gastrointestinal kanaldan maksimum 2-3 saate kadar hemen hemen tamamen emilir. Kesin biyoyararlanımı yaklaşık %60'dır (60). Tekrarlayan dozlarda birikim gözlenmemektedir. % 99'un üzerinde, özellikle albumin olmak üzere kan proteinlerine bağlanır. Serivastatin CYP 2C8 için yüksek afinite gösterir. Plazma eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir . Metabolitlerinin %30'u idrarla, %70'i ise feçesle atılır.

2.6.2.4. Kombine ilaç tedavisi

Lipid düşürücü ajanların kombinasyonu, ilaçların tek tek kullanımına göre daha etkilidir. Kombine ilaç kullanım endikasyonları şunlardır (46).

- Kombine hiperlipidemilerin tedavisi,
- Tek bir lipoprotein anormalliğinde daha fazla etki,
- Daha düşük dozlarda istenilen lipoprotein düzeylerine ulaşılarak maliyeti azaltmak,
- Daha düşük dozlar kullanılarak yan etki oluşumunu azaltmak,
- Dirençli hiperlipidemi olgularında sinerjik etki sağlamak.

Tablo 7 Hiperlipidemilerde İlaç Seçimi (57)

İLAÇ SEÇİMİ			
Tip	Birinci seçenek	Alternatif	Kombine tedavi
Hiperkolesterolemi	Resin, statin	Niasin, fibrat, Probukol	Resin+statin
			Resin+ niasin
			Resin+probukol
			Statin+ probukol
			Statin+fibrat (dikkatli)
Kombine Hiperlipidemi	Fibrat,niasin, statin	Statin	Resin+fibrat
			Resin+niasin
			Fibrat+niasin
			Statin+ fibrat (dikkatli)
			Statin+ niasin (dikkatli)
Hipertrigliseridemi	Fibrat,niasin	Statin	Fibrat+ niasin

2.7. ANTİHİPERLİPİDEMİK TEDAVİNİN YAN ETKİLERİ

- En sık gastrointestinal şikayetler görülür. Daha sonra sıklık sırasına göre;
- Merkezi sinir sistemindeki etkilerine bağlı olarak; baş ağrısı, uyku bozukluğu, görme ile ilgili yakınmalar, psikolojik bozukluklar,
- Ciltte allerjik reaksiyonlara bağlı döküntü ve lezyonlar, fotosensitivite, saç dökülmesi
- Miyopati (CK yükselmesi ve kas ağrıları)
- Karaciğerde; transaminazlarda yükselme, hepatit, kolestaz
- Kanda; kan tablosunda değişiklikler, otoimmün hemolitik anemi
- Otoimmün fenomenler

2.7.1. MİYOPATİ

Miyopati: Kas fibrillerinde ve destek dokuda oluşan patolojik, biyokimyasal ve elektrofizyolojik değişikliklerin oluşturduğu semptomlar veya fizik bulgulara miyopati denilmektedir. Antihiperlipidemik tedavilerin en sık rastlanan nörolojik yan etkisi olan miyopatiler aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır.

2.7.1.1. Kas Hastalıkları

A) Genetik Kaynaklı Miyopatiler

a) Muskuler distrofiler

- Duchenne Müsküler Distrofi
- Becker Müsküler Distrofi
- Fasiyo Skapulo Humeral Müsküler Distrofi (FSH)
- Kavşak tipi Müsküler Distrofi (LGMD)

- Skapuloperoneal Müsküler Distrofi
- Distal Miyopati
- Oküler miyopati
- Okülofaringeal miyopati

b) Kongenital miyopatiler

- Central Core Hastalığı
- Multicore Hastalığı
- Centronükleer miyopati
- Nemalin miyopati

c) Mitokondrial miyopati

d) Miyotonik hastalıklar

- Miyotonik distrofi
- Miyotonia konjenita
- Dominant (Thompson)
- Resesif (Becker)

e) Glikojen Depo Hastalıkları

f) Lipid Metabolizma Bozuklukları

g) Periyodik Paraliziler

B) Genetik Olmayan Miyopatiler

- Polimiyozit
- Dermatomiyozit
- Trişinoz
- Sarkoidoz

- Polimiyaljik Romatizma

C) Hormonal Bozukluklara Bağlı Miyopatiler

- Tirotoksik miyopati
- Hipotiroidik miyopati

D) İlaçlara Bağlı Miyopatiler

- Kortikosteroidler
- Klorokin
- *Antihiperlipidemikler*
- Alkol
- Amiodarone
- Carbimazole
- Chloroquine
- Cimetidine
- Clozapine
- Colchicine
- Cyclosporin
- D-penicillamine
- Emetine
- Altın tuzları
- Growth hormon
- Interferon-alpha-2b
- Labetolol
- Omeprazole

- Perhexiline
- Phenybutazolidine
- Phenytoin
- Propylthiouracil
- Retinoidler
- Vincristine
- Zidovudine

İlaçlara bağlı olarak ortaya çıkan miyopatiler; hasta şikayeti, muayene bulguları, EMG sonuçları yönünden genellikle benzerlik göstermektedir. Lipid düşürücü ajanlar, diğer ilaçlardan daha yüksek sıklıkta diffüz miyopati yapar. Yan etkiler, iskelet kasında göz alıcı ama nadirdir. Miyalji, keyifsizlik ve kas hassasiyeti şeklinde CK, LDH, aspartat aminotransferazda artış yaparak başlar. Aşırı yorgunluk ağrı olsun veya olmasın miyalji semptomu olabilir. Nikotinic asit, fibrat, ve statinler miyopati yapabilir (73). Histopatolojik olarakta sıklıkla kalın miyozin flamanlarının selektif kaybıdır. Antihiperlipidemik ilaç kullanan hastalarda en sık görülen şikayet miyaljidir.

İlaç nedenli miyopati; kas zayıflığı, ağrısı ve kas destrüksiyonu ile rabdomiyolize neden olabilir. Kas lifi destrüksiyonu, miyoglobinin serbest kalmasına neden olur. Bu büyük moleküller böbrek yetmezliğine neden olabilir (73).

Diğer rabdomiyoliz nedenleri ayırtedilmelidir. Fibratlar miyopati nedeni olan ilaçlar olarak tarif edilirler ama rabdomiyoliz oldukça ender görülür. Rabdomiyoliz, lipid düşürücü ajanların özellikle statinlerin en korkulan yan etkisidir. Bunlar, hem kendi başlarına hemde fibrat asit ile kombinasyonu ile belirgin olarak kasta CK'da

yükselme, belirgin kas zayıflığı ve ağrı ile nekrozda artışa neden olabilir. İlacın kesilmesi sonrasında CK'da düşme gözlenir (73).

2.7.1.2. Fibratlar

1950'de, klofibrat lipid düşürücü ajan olarak bulundu. 1966'da, diğer fibratlar geliştirildi (fenofibrat, bezafibrat, siprofibrat ve gemfibrozil) . Son 20 yılda geniş kullanım alanı buldu. Fibrat nedenli miyopati, doz bağımlıdır ve sık değildir. Renal yetmezlikli, hipoalbuminemi veya hipotroidili hastalarda, muhtemelen ilaç ve metabolitlerinin serum seviyelerinde artma yapmaları nedeniyle, miyopati gelişme ihtimali daha fazladır. İlaçların çekilmesi ile kas ağrısı ve zayıflaması düzelir. İlacın tekrar başlanması miyopati rekürrensine neden olabilir. Fibratlar, selektif klorid kanallarında etkilidir. İyon bozukluğu, mitokondrial enerjide değişikliklere yol açabilir. Bu mekanizma statinler içinde geçerlidir (73,75,76).

En sık rabdomiyolizi etkisi gösteren gemfibrozildir. Kastaki klinik belirtiler çeşitlidir ve kronik veya akut formda (tedaviye başladıktan sonra 36 saat ile 2 yıla kadar değişen gecikmeler rapor edilmiştir) oluşabilir. Kas semptomlarının en sık lokalizasyonu proksimaldedir. Miyalji, kramp, palpasyonla kas ağrısı ve güçsüzlük rabdomiyoliz, miyopati ve hatta bir polimiyozit vakasında tanımlanmıştır. Refleks ve duyu muayeneleri normaldir. Üst ve alt ekstremitte proksimalinin elektromiyogramı nörojenik ve miyojenik belirtiler gösterebilir. CK aktivitesi bazı vakalarda artabilir (74).

Gemfibrozil rosuvastatinin (crestor) plazma konsantrasyonunu yaklaşık iki kat artırır. Bu gemfibrozilin pravastatine, simvastatine, lovastatine etkisine benzerdir. Gemfibrozil rosuvastatinin hepatik uptake'ini etkileyerek etki eder (77).

2.7.1.3. Statinler

Kolesterol sentezinin erken safhasında etki eder. Statinlerin her birinin etki mekanizmaları özdeş değildir. Fibrat ve statinlerin kombinasyonu kas toksisitesini artırabilir. Nikotinamid miyopatiye yol açmada suçlanmaktadır.

Lovastatinin 5000 üzerinde hastada kullanıldığı bir çalışmada %1.5 oranında CK'da basit elevasyon görüldü. Güçlü elevasyon ise %0.1 görüldü (73).

Tedavi ile ilişkili miyopatinin insidansı, atorvastatinde %1.9, plaseboda %0.8 ve diğer statinlerde %2.0 idi. Atorvastatinde, 10-20 mg doz aralığında, diğer statinler ile birlikte plasebo benzeri yan etkiler görüldü. Atorvastatin alan hastalarda, çekilmeye neden olan en çok yan etki %0.4 ile miyalji, %0,2 ile abdominal ağrıdır. Diğer statinlerde ise, miyalji %0.7, dispepsi %0.4, plaseboda ise abdominal ağrı %0.3, bulantı %0.3, diyare %0.2'dir. Atorvastatin alanların %3'ünde, plasebonun %1'inde, diğer statin alanların %4'ünde yan etki nedeniyle ilaç kesimi olmuştur (78).

Serivastatin, fatal miyopati yapması nedeniyle, 2001 tarihinde piyasadan çekildi. Etyopatogenezi tam olarak anlaşılamadı (73).

Fibratlar, karaciğer bozukluğuna sebep olarak statinlerin hepatik atılımının azaltıp, yüksek plazma ilaç seviyesine neden olabilir. Son yayınlarda, gemfibrozilin aktive asit formlarının simvastatin ve lovastatinin plazma konsantrasyonlarını arttırdığı, bezofibratın ise artırmadığı gösterilmiştir (79). Serivastatin gemfibrozille birlikte kullanılınca, kan seviyesi %307 oranında artmıştır (74,79).

Plazma ilaç konsantrasyonları önemlidir. Miyopati doz bağımlıdır (73,74). Bununla birlikte, kas dokusunda statin konsantrasyonunu artıran faktörler miyotoksisite riskini artırır. Statinin periferik doku içine penetre olma yeteneği,

sirkülasyondaki seviyesinden etkilenir. Statinlerin çoğu lipofiliktir ve aktif uptake mekanizması mevcuttur (74).

Yüksek doz statin kullanımı ile miyopati ihtimali yüksek olabilir. Hidrofilik statinlerin, düşük pasif difüzyon nedeniyle, nonhepatik hücrelerin içine penetrasyonu sınırlıdır ama karaciğere aktif transport ile taşınır. Lipofilik statinlerin periferel doku içine pasif difüzyonu nedeniyle, kas içine penetrasyon ihtimali daha fazladır ve miyotoksik etki olabilir. Simvastatin ve lovastatin lipofilik olup, büyük ihtimalle protein sentezinde ve ATP seviyesinde azalmaya, hücre ölümüne neden olabilir. Pravastatin, hidrofilik olması nedeniyle, daha az yan etkiye sahiptir (74). Statin nedenli miyopati, nonspesifik miyaljiden rabdomiyolize kadar ilerleyebilir. Miyalji, kas ağrısı ve hassasiyettir. CK normal veya minimal yüksek olabilir. Miyozit ve rabdomiyoliz teşhisi için, standart CK yükselme seviyesi yoktur. Klinik olarak belirgin miyozitte, CK seviyesi normalin 10 katından fazla artış göstermektedir. Rabdomiyoliz kas biyopsisi ile doğrulanır. Kas patolojilerinin bir kısmı, rejenerasyon ile birlikte, infiltrasyon ve inflamasyon olmadan nükleus ve “cross striation” kaybı ile karakterizedir. Rabdomiyoliz agresif sıvı replasmanı, idrar alkalinizasyonu ve elektrolit monitorizasyonu ile tedavi edilir (76).

İlaç nedenli miyopatinin erken teşhisi, ilacın çekilmesiyle tamamen iyileşme görülmesi nedeniyle zorunludur. İlaç çekilmediği zaman morbidite gelişmesi şart değildir. Şiddetli vakalarda rabdomiyoliz sekonder böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Hızlıca tedavi kesilmelidir. Miyopati teşhisi CK ve EMG ile doğrulanabilir. Kas biyopsisi, iskelet kasında patolojik sürecin tabiatını gösterebilir. Suçlanan ilaç konsantrasyonunun bilinmesi büyük önem arzeder. Dikkatli anamnez, diğer faktörler

hakkında ipucu verir (fiziksel egzersiz, diğler ilaçlar, salisilat vb). İlaç tedavisinde kas semptomları gelişen ve miyotoksisitesi bilinen veya şüphelenilen hasta gruplarının, dikkatli klinik ve elektrofizyolojik çalışması, ilaç nedenli miyopatinin insidansını tayin etmeyi gösterecek ve toksik kas hastalığının patogenezi ve patofizyolojisinin anlaşılmasını sağlayacaktır (73).

Miyotoksisite tarif terminolojisi tutarlı değildir. Amerikan Kardiyoloji Koleji ,American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute “miyotoksisite”nin kas hastalıkları için genel bir adlandırma olabileceğini belirtmiştir. Hafif kas ağrısından belirgin rabdomiyolize kadar doz bağımlı kas yan etki insidansı %1-7 arasındadır. International Drug Information System’e rapor edilen statinle ilişkili yan etkilerin %10-14’ü kas iskelet yan etkileridir. En sık yan etki miyaljidir (%6-14) ama gerçek insidansı daha düşük olabilir (77).

Statinlerin pek çoğu sitokrom P450 3A4’ü kullanır, fluvastatin ise 2C9’u kullanır. Pravastatin ise, sitozolde enzimatik olarak transforme edilir ve sitokrom sistemini kullanmaz. Serivastatin ise, ayrıca P450 2C8 enzimini kullanır. Lipofilik statinlerde kas toksisitesi potansiyel olarak artmaktadır (kas penetrasyonu arttığı için) (76).

Fibratların TG’yi düşürmek için eklenmesinden sonra, ilaç-ilaç etkileşimleri belirtilmiştir. Statin - fibrat kombinasyonu ile özellikle rabdomiyolizin olduğu miyotoksisitede artış tespit edilmiştir (74).

2.7.1.4. Miyopati etki mekanizması

Genel olarak, ilaç tedavisi sonrası kas tutulumu, kas liflerinin metabolizmasında ilacın direkt etkisinden olabilir veya periferik sinir fonksiyonunun nöromüsküler transmisyonuna sekonder olabilir (73).

Lipid düşürücü ajanlar, direk nekrotizan miyopati yapabilir. Miyopatinin kökeninde; kas lifi içine kalsiyum hücumu ile protein sentezi ve mitokondrial metabolizmin bozulması, kontraktıl apparatusun bozulması ve kas lifinin plazma membranının bütünlüğünün bozulmasına nedeniyle lif ölümüne sebep olması yatar. Bu reaksiyon muhtemelen doz bağımlıdır (73).

Fibratlar, kolesterol biyosentezine müdahalede bulunabilir ve kas lifi plazma membran fonksiyonuna müdahalede bulunabilir. Kas nekrozunun gelişmesinde fibratların diğer etkileri; kas glukoz, yağ asidi ve artmış kas lipoproteini aktivitesinin bozulmasıdır. Klor iletiminde etkilenmenin de önemli olduğu vurgulanmıştır (73,74).

Miyositlerde lipid birikimide bir başka miyopati nedenidir ve kas biyopsisinde CK artışı olmadan hastalarda miyopati gözlenmiştir (77).

Vakalarda kas biyopsisinin patolojisinde; atrofik kas dejenerasyonu, fragmantasyon, hiyalinizasyon, vakoulizasyon, inflamatuvar infiltrasyon olmaksızın makrofajlar ile fagositoz ve karışmış mitekondri gösterilmiştir. Özellikle bu anormallikler, statinle fibratlar birlikte kullanıldığı zaman belirgin olarak artmıştır (74,76).

2.7.1.5. Miyotoksisitenin temel genetik mekanizmaları

Miyotoksisite mekanizması, farmakogenetik ve farmakogenomik tek gen veya bütün human genomu seviyesinde ilaç cevabının genetik etkiye neden olması noktasında odaklanmaktadır (75).

Son zamanlarda, iki önemli genetik polimorfizmin statinin etkinliğinde rol oynadığı tanımlandı; bir tanesi kolesterol ester transfer protein gen, bir başkası apolipoprotein E geni. Bazı varyasyonlar, karaciğerde ilaç etkileşimlerine bağlı olabilir (75).

Literatürde bu tür tedavilerin kas yan etkileri geniş olarak yer almıştır. American Collage of Cardiology/ American Heart Association klinik olarak 4 ilaç nedenli sendrom tanımladı.

- İlaç ile ilgili hiçbir komplikasyon yok.
- Miyalji: CK artışı olmaksızın kas şikayetleri
- Miyozit: serum CK artışı ile birlikte kas şikayetleri
- Rabdomiyoliz: CK'nın 10 kat artması, nefropati ile kreatinin seviyesinin yükselmesiyle birlikte olan kas şikayetleri.

Bununla birlikte, semptom olmadan hafif derecede CK artışı veya CK artışı olmaksızın miyozit sık olarak görülebilmektedir (75).

Proksimal veya diffüz kas ağrısı, kramp ve zayıflık tedavi edilen hastaların %1-5'inde vardır. CK hastaların %3-5'inde artar. Bazı çalışmalar, statinlerin geri çekilmesi sonrasında miyalji ve CK yükselmesinin ısrar ettiğine işaret eder. Statin kullanımı ile olan rabdomiyoliz insidansı yaklaşık olarak %0.04-0.2'dir. Rabdomiyoliz riski doz bağımlı olarak artar. Rabdomiyolizli hastaların %7.8'i ölür.

Ocak 1990 ile mart 2002 arasında, statin kullanımına bağlı rabdomiyolizli 3339 vaka tespit edilmiştir (75).

Farklı statinlere bağlı rabdomiyoliz yüzdeleri

- simvastatin	%36
- cerivastatin	%32
- atorvastatin	%12
- pravastatin	%12
- lovastatin	%7
- fluvastatin	%2

2.7.1.6. Klinik ve biyolojik prezentasyon

Hekim bir çok klinik durumla karşılaşabilir. Belirsiz fiks miyalji, CK serum seviyesinde artışa neden olan sık bir semptomdur.

Rabdomiyolizde, periferik kasların lizisine bağlı olarak şiddetli kas tutulumu olur. Salınan kas komponentleri myoglobinin artışı (normalin 20 katı) ile başlar, takiben CK (1000 in üstüne çıkar) artar, serum aldolaz, SGOT ve LDH (10 kat) artar. şiddetli vakalarda geniş kas grupları ve farinks kaslarının tutulumu olabilir. Solunum fonksiyon bozukluğuna neden olan diaframatik tutulum gibi fokal komplikasyonlar, vasküler ve nörolojik iskemiye neden olan kas locu kompresyonu ile kanda ve böbreklerde miyoglobin ve K içeren hücre içeriklerinin salınmasına bağlı sistemik komplikasyonlar görülebilir. Renal tubullerde, tübüler nekroz yapan miyoglobin maruziyeti nedeniyle, akut renal yetmezlik gibi şiddetli komplikasyonlar olur. İdrar koyu kırmızı veya kahverengidir. Miyoglobinin varlığı, rabdomiyolizin belirticidir. Bununla birlikte uygun kesin bir kriter yoktur. Renal lezyonlar

hipovolemi, hipotansiyon ve asidik idrar ile alevlenir. Bahsedilen iki majör komplikasyon, kardiyak aritmi ve iletim anormallikleri yapan hiperkalemi ve kas hücrelerinden sülfat ve fosfat salınması sonucu oluşan metabolik asidozdur (75).

İlaçların yanı sıra alkol, hipokalemi (diüretikler, periodik paraliziler), infeksiyonlar (influenza virusu, streptococcus, CMV, legionella) veya egzersiz, miyopati ve rabdomiyoliz yapar (75).



3- MATERYAL VE METOD

3.1. Olgu seçimi, çalışma düzeni

Nöroloji ve Kardiyoloji anabilim dalları polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 42 kadın, 87 erkek toplam 129 hiperlipidemik hasta çalışmamız için seçildi. Tüm hastalara ideal kilolarına ulaşmaları ve standart lipidden fakir beslenme tarzı da önerildi. Sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçların etkilerini gözlemlemeyi amaçladığımız için, ilaç seçimi konusunda hekimler serbest bırakıldı. Daha önce antihiperlipidemik ilaç kullanmayan bu hastalara, en sık kullanılan antihiperlipidemik ilaçlardan atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fenofibrat ve fenofibrat + statin kombinasyonu başlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar çalışma kullanılan ilaç tiplerine göre 5 gruba ayrıldılar. 1. grup (n=67; 25 kadın, 43 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin, ikinci grup (n=13; 4 kadın, 9 erkek) diyet + 10 mg pravastatin, üçüncü grup (n=10; 5 kadın, 5 erkek) diyet + 10 mg simvastatin, dördüncü grup (n=15; 1 kadın, 14 erkek) diyet + 200 mg fenofibrat, beşinci grup ise (n= 24; 7 kadın, 17 erkek) diyet + 10 mg atorvastatin+ 200 mg fenofibrat alıyordu. Bu hastalar 3 ay aralıklarla, ortalama yaklaşık 1 yıl izlendi.

Periyodik izlemlerde lipid değerleri “TK, LDL-K, HDL-K, TG” ve CK, SGOT, SGPT enzimleri, enzimatik kalorimetrik metodlarla otoanalizör cihazı ile yapıldı. Daha önceden karaciğer fonksiyon testleri ve CK değerleri normalin %30’unun üstünde olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların daha önceden kullandığı ilaçlar (kalsiyum kanal blokörleri, selektif beta-blokerler, nitratlar, antiagreganlar) kesilmedi.

Başlangıç döneminde, nörolojik bir hastalığın yarlığını düşündürecek şikayetleri olup olmadığı sorgulandı. İlaç kullanımı sonrası şikayetleri olanlara, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu tespit edilenlere ve kas enzimlerinde yükselme olanlara EMG yapıldı.

Çalışmamızda yer alan dislipidemik hastalarda; lipid düzeylerinin verilen düşük doz antihiperlipidemik ilaçlarla belli periyotlardaki düşme hızı (3,6 ve 12. ay değerleri başlangıç değeri ile karşılaştırılarak) değerlendirildi. Gruplandığımız ilaçların etki-yan etki açısından kendi aralarında bir fark gösterip göstermediği incelendi. Ayrıca hastalar 3,6 12. ay periyotlarında bireysel şikayet, nörolojik muayene ve laboratuvar bulgularıyla yan etki açısından takip edildi. Düzenli kontrole gelmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için belli zaman dilimindeki gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, Univariate Kovaryans Analizi ve Tukey HSD testi uygulandı.

Miyalji için Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Testi yapıldı.

4- BULGULAR

Çalışma grupları; 67 kişilik diyet + atorvastatin grubu, 13 kişilik diyet + pravastatin grubu, 10 kişilik diyet + simvastatin grubu, 15 kişilik diyet + fenofibrat grubu, 24 kişilik diyet + atorvastatin + fenofibrat kombine grubu olmak üzere 5 gruptan oluşan 129 olgudan oluşmaktaydı. Çalışma gruplarının cinsiyet, yaş, önemli klinik özellikleri aşağıdadır. Çalışma grubunu oluşturan olguların 42 (% 32,6)'si kadın, 87 (%67,4)'si erkek. 37-77 yaşları arasındaydı (tablo 8).

Tablo 8 : İlaç Gruplarına Göre Cinsiyet Dağılımı

		CİNSİYET		Toplam	
		Kadın	Erkek		
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	25	42	67
		%	37,3%	62,7%	100,0%
	Pravastatin	sayı	4	9	13
		%	30,8%	69,2%	100,0%
	Simvastatin	sayı	5	5	10
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
	Fenofibrat	sayı	1	14	15
		%	6,7%	93,3%	100,0%
	Kombine	sayı	7	17	24
		%	29,2%	70,8%	100,0%

Hipertansiyon; atorvastatin grubunda 24 (%35.8), pravastatin grubunda 5 (%38.5), simvastatin grubunda 0, fibrat grubunda 1 (%6.7), kombine grupta 7 (%29.2) olguda mevcuttu (tablo 9).

Tablo 9: İlaç Gruplarına Göre HT Dağılımı

			HT		Toplam
			Yok	Var	
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	43	24	67
		%	64,2%	35,8%	100,0%
	Pravastatin	sayı	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
	Simvastatin	sayı	10		10
	%	100,0%		100,0%	
	Fenofibrat	sayı	14	1	15
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	Kombine	sayı	17	7	24
		%	70,8%	29,2%	100,0%

KAH; atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 15 (%22.4), 1 (%7.7), 2(%20), 1 (%6.7), 3 (%12.5), olguda mevcuttu (tablo10).

Tablo 10: İlaç Gruplarına Göre KAH Dağılımı

			KAH		Toplam
			Yok	Var	
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	52	15	67
		%	77,6%	22,4%	100,0%
	Pravastatin	sayı	12	1	13
		%	92,3%	7,7%	100,0%
	Simvastatin	sayı	8	2	10
	%	80,0%	20,0%	100,0%	
	Fenofibrat	sayı	14	1	15
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	Kombine	sayı	21	3	24
		%	87,5%	12,5%	100,0%

DM atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 11 (%16,5), 0, 0, 1(%6.7), 3 (%12.5), olguda mevcuttu. (Tablo 11)

Tablo 11: İlaç Gruplarına Göre DM Dağılımı

		DM		Toplam	
		Yok	Var		
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	56	11	67
		%	83,5%	16,5%	100,0%
	Pravastatin	sayı	13		13
		%	100,0%		100,0%
	Simvastatin	sayı	10		10
	%	100,0%		100,0%	
	Fenofibrat	sayı	14	1	15
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	Kombine	sayı	21	3	24
		%	87,5%	12,5%	100,0%

Sigara içimi; sırasıyla 11 (%16,5), 4 (%30,8), 4 (%40,0), 6 (%40,0), 3 (%12,5) olguda mevcuttu (tablo 12).

Tablo 12: İlaç Gruplarına Göre Sigara Dağılımı

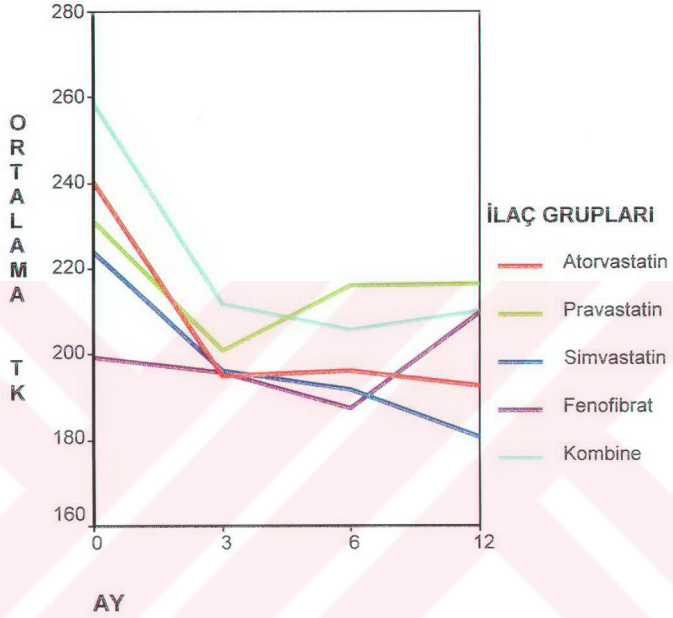
		SİGARA		Toplam	
		Yok	Var		
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	56	11	67
		%	83,5%	16,5%	100,0%
	Pravastatin	sayı	9	4	13
		%	69,2%	30,8%	100,0%
	Simvastatin	sayı	6	4	10
	%	60,0%	40,0%	100,0%	
	Fenofibrat	sayı	9	6	15
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Kombine	sayı	21	3	24
		%	87,5%	12,5%	100,0%

Hastanın ilaç kullanımını sonrasında miyalji görülme oranları; atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 13 (%19.4), 6 (%46.2), 0, 3 (%20), 6 (%25), olguda mevcuttu (Tablo 13). Miyalji görülen hastaların atorvastatin, pravastatin, simvastatin, fibrat ve kombine grupta sırasıyla 6 (%46,5), 3 (%50,0), 0, 1(%33,3), 3(%50,0) kadarı ilaç kullanmak istemiyordu. Miyalji görülen hastaların hepsine de EMG yapıldı. EMG'leri normal bulundu.

Tablo 13: İlaç Gruplarına Göre Miyalji Dağılımı

			MİYALJİ		Total
			Yok	Var	
İLAÇ GRUP	Atorvastatin	sayı	54	13	67
		%	80,6%	19,4%	100,0%
	Pravastatin	sayı	7	6	13
		%	53,8%	46,2%	100,0%
	Simvastatin	sayı	10		10
	%	100,0%		100,0%	
	Fenofibrat	sayı	12	3	15
		%	80,0%	20,0%	100,0%
	Kombine	sayı	18	6	24
		%	75,0%	25,0%	100,0%

Şekil-1: Antihiperlipidemik ilaçların Total Kolesterol üzerine etkileri



Şekil 1. Tedavi sonucu Total kolesterol değişimi (12 ay)

İlk 3 ayda atorvastatin 10 mg alan hastalarda, TK seviyesi başlangıç seviyeden (başlangıç TK: 239) %16,98 oranında azalmıştır. 6. ve 12. aylarda sırasıyla %18,23 - %14,27 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

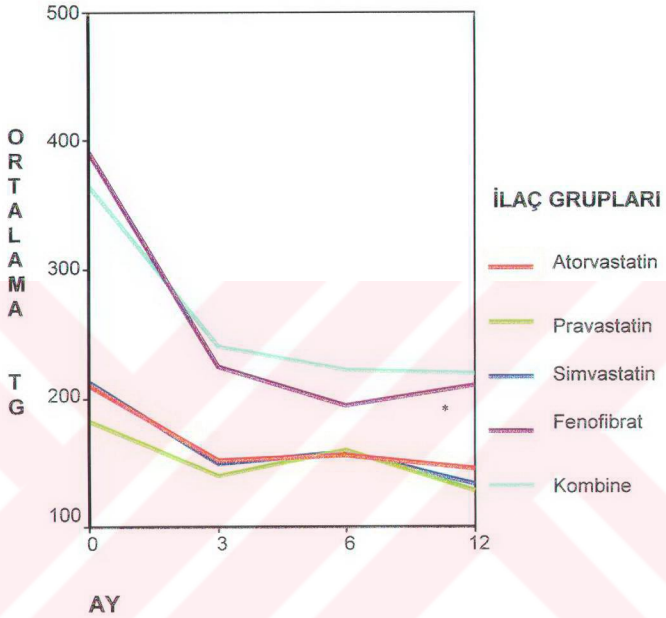
Pravastatin 10 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12 aylar arasında sırasıyla, başlangıç seviyeden (başlangıç TK: 231) %12,69 - %3,30 - %12,68 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TK: 223) %9,48 - %10,22 - %6,23 oranında düşme görülmüştür (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6 aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TK: 199) %1,79 - %5,13 oranında düşme olmuştur. 0-12 aylarda başlangıca göre %1 oranında artış görülmüştür (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda TK seviyelerinde sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TK: 258) %15,62 - %15,96 - %13,39 oranında düşüş sağlanmıştır (Tablo 15).

Şekil-2: Antihiperlipidemik ilaçların Trigliseridler üzerine etkileri



Şekil 2. Tedavi sonucu trigliserid değişimi (12 ay)

* Pravastatine göre $p < 0.05$

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda;TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 208) %18,26 - %15,82 - %12,27 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

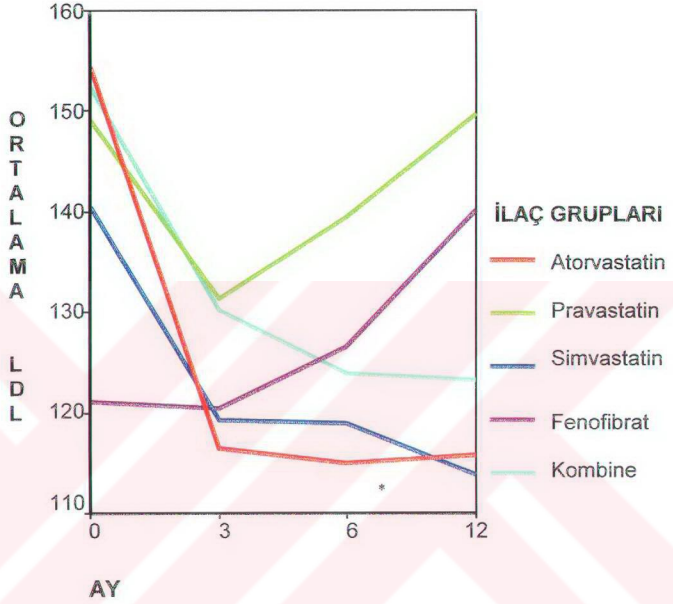
Pravastatin 10 mg alan hastalarda; trigliserid seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç trigliserid: 111 hiperkolesterolemi nedeniyle başlandı) %12,04 - %,01 - %5,11 oranlarında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 212) %21,24 - % 22,60 - % 13,74 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 390) %25,04 -%38,11 - %31,24 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG :364) %24,00 - %31,12 - %30,69 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Şekil-3: Antihiperlipidemik ilaçların LDL-K üzerine etkileri



Şekil 3. Tedavi sonucu LDL-K değişimi (12 ay)

* Fibratlara göre $p < 0.05$

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç: 153) %21,19 - %23,52 - %17,84 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:149) %7,94 - %9,99 - %15,25 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:140) %11,29 - %8,97 - %6,87 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:121 hipertrigliseridemi nedeniyle verildi) %12,67 - %14,03 - %16,21 oranında artışa neden olmuştur (Tablo 15).

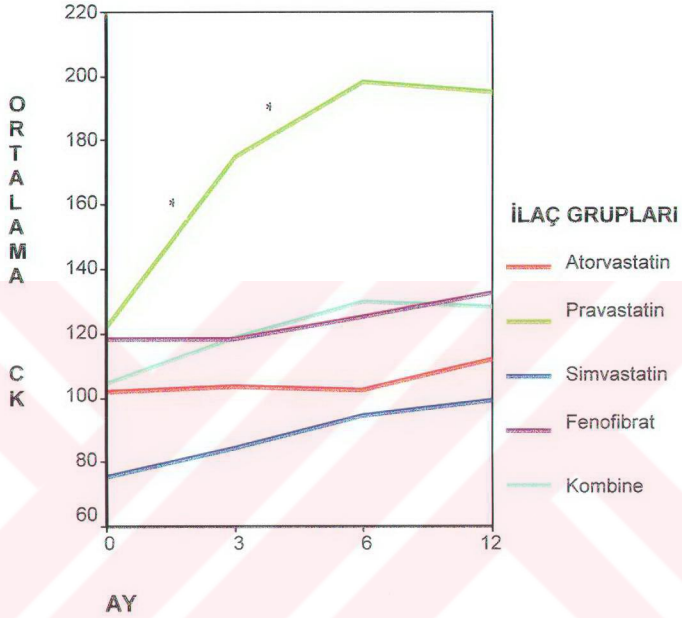
10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3,0-6,0-12. aylarda sırasıyla sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:152) %13,06 - %13,11 - %12,22 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç: 39,6) %14,09 - %16,87 - %2,02 oranında artış tespit edildi (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, (başlangıç: 38,40) başlangıca göre %5,93 - %4,21 oranında artış ve 0-12. aylarda %1,35 oranında düşüş görülmüştür (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:40,13) %6,64 - %10,04 oranında artış, 0-6 aylarda 1,52 oranında düşüş görülmüştür (Tablo 15).

Şekil-5: Antihiperlipidemik ilaçların CK üzerine etkileri



Şekil 5. Tedavi sonucu CK değişimi (12 ay)

* Atorvastatine göre $P < 0.05$

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 102) %9,6 - %12,43 - %30,33 oranında artmıştır (Tablo 15).

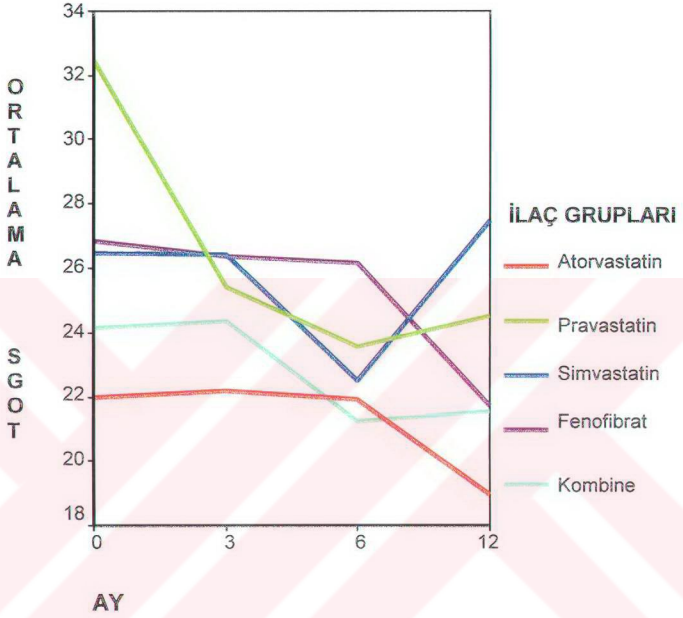
Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 122) %46,55 - %68,43 - %59,62 oranında artmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç:147) %7,36 - %29,32 - %22,37 oranında artmıştır (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç:118) %4,03 - %8,03 - %16,42 oranında artmıştır (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç:104,50) %13,03 - %28,37 - %22,16 oranında artmıştır (Tablo 15).

Şekil-6: Antihiperlipidemik ilaçların SGOT üzerine etkileri



Şekil 6. Tedavi sonucu SGOT değişimi (12 ay)

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6. aylarda sırasıyla SGOT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç 22,03) %6,86 - %10,33 oranında artmıştır. 0-12. ayda % 5,10 oranında düşmüştür (Tablo 15).

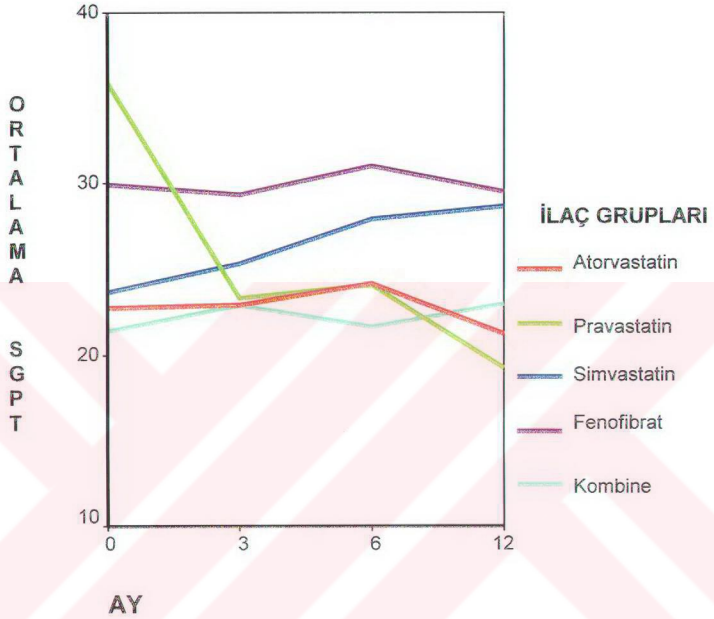
Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla SGOT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 32) % 7,06 - %11,40 - %8,27 oranında azalmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-12. aylarda sırasıyla SGOT seviyeleri, (başlangıç: 26) başlangıca göre %43 - %26,71 oranında artmış, 0-6 ay döneminde %6,15 oranında azalmıştır (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3,0-6aylarda sırasıyla SGOT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 26) % 1,40 - %1,65 oranında artmış ,0-12 ay aralığında %14.45 oranında düşmüştür (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; SGOT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 24) 0-3 aylık dönemde %4,14 oranında artmıştır. 0-6, 0-12 aylık dönemlerde sırasıyla %7,99-3,91 oranında azalmıştır (Tablo 15).

Şekil-7: Antihiperlipidemik ilaçların SGPT üzerine etkileri



Şekil 7. Tedavi sonucu SGPT değışimi (12 ay)

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla SGPT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 22) %4,53 - %12,33 - %1,19 oranında artmıştır (Tablo 15).

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla SGPT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 35) %5,63 - %3,61 - %18,50 oranında azalmıştır (Tablo 15).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla SGPT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç: 23) % 5,88 - %19,26 - %11,07 oranında artmıştır (Tablo 15).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6. aylarda sırasıyla SGPT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç:29,93) %2,80 - %4,81 oranında artmıştır. 0-12.aylarda %4,12 düşmüştür (Tablo 15).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-12. aylarda sırasıyla SGPT seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç:21,38) % 8,75 - %4,65 - %13,24 oranında artmıştır (Tablo 15).

Tablo 14: İlaç Gruplarının Aylara Göre Biyokimyasal Parametrelere Etkileri

Ay	İLAÇ GRUPLARI											
	Atorvastatin		Pravastatin		Simvastatin		Fenofibrat		Kombinasyon			
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma		
TK 0	239,51	45,0	231,00	35,0	223,90	78,1	199,53	35,1	238,38	75,1		
TK 3	194,61	45,0	201,08	39,6	196,00	44,7	195,86	42,7	211,62	49,8		
TK 6	196,31	47,1	216,00	48,5	191,90	46,0	187,29	39,2	205,83	61,2		
TK 12	192,46	46,4	216,50	46,1	180,50	32,3	209,50	29,6	210,24	49,6		
TG 0	208,64	111,0	182,46	95,8	212,60	91,0	390,80	398,3	364,50	169,3		
TG 3	151,49	90,9	139,83	56,1	148,50	31,9	224,71	137,7	240,52	108,9		
TG 6	155,38	76,9	159,44	80,1	158,20	73,0	194,64	86,6	221,96	105,4		
TG 12	145,42	45,9	128,00	57,2	132,67	36,5	210,10	55,2	219,65	110,9		
LDL 0	153,60	41,7	149,00	35,6	140,40	54,1	121,13	38,9	152,42	44,7		
LDL 3	116,15	34,3	131,42	37,7	119,30	35,8	120,38	26,7	130,21	38,8		
LDL 6	114,86	34,0	139,44	45,8	119,00	32,8	126,50	30,4	123,92	41,8		
LDL 12	115,38	36,4	149,75	44,0	113,83	25,0	140,10	26,1	123,18	40,3		
HDL 0	46,16	13,5	40,85	7,0	39,60	11,8	38,40	6,93	40,13	10,3		
HDL 3	46,60	13,2	40,58	8,5	42,10	7,8	39,46	5,6	42,04	8,9		
HDL 6	46,22	12,3	40,22	6,4	43,20	8,1	38,93	7,7	38,83	12,6		
HDL 12	44,33	11,5	38,25	4,0	41,50	10,3	39,20	7,0	44,35	15,3		
SGOT 0	22,03	7,6	32,46	16,3	26,50	11,5	26,87	10,4	24,12	7,2		
SGOT 3	22,24	6,2	25,42	6,5	26,40	11,0	26,38	7,8	24,38	7,7		
SGOT 6	19,05	6,0	23,56	4,1	22,50	5,3	26,14	7,6	21,25	7,8		
SGOT 12	22,02	4,6	24,50	3,3	27,50	20,1	21,70	9,8	21,53	5,0		
SGPT 0	22,87	8,5	35,92	39,8	23,70	4,9	29,93	12,7	21,38	4,2		
SGPT 3	23,00	7,0	23,33	9,0	25,30	7,7	29,38	13,0	22,87	7,1		
SGPT 6	24,17	12,0	24,11	9,5	27,90	13,7	31,07	20,1	21,67	10,0		
SGPT 12	21,40	7,1	19,25	5,9	28,67	26,1	29,50	22,5	23,00	8,41		
CK 0	102,21	93,1	122,00	52,3	75,50	30,8	118,53	44,2	104,50	45,3		
CK 3	103,76	61,7	174,85	147,6	84,30	46,4	118,15	39,6	118,57	51,9		
CK 6	101,80	43,1	198,44	238,6	94,60	40,6	125,14	69,7	130,00	70,2		
CK 12	111,33	55,5	195,00	239,3	99,17	40,9	132,60	100,5	128,35	66,8		

Tablo 15: İlaç Gruplarının Başlangıçta Göre Kan Lipid Profilini Düşürme Oranları

Ay	İLAÇ GRUPLARI											
	Atorvastatin		Pravastatin		Simvastatin		Fenofibrat		Kombinasyon			
	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.	Std.			
	Ortalama	sapma	Ortalama	sapma	Ortalama	sapma	Ortalama	Sapma	Ortalama	Sapma		
TK 03	16,98	19,2	12,69	15,4	9,5	12,3	1,79	22,2	15,62	15,4		
TK 06	18,23	19,0	3,30	14,9	10,22	22,1	5,13	24,2	15,96	25,6		
TK 012	14,57	23,4	12,68	15,6	6,23	20,2	-1,04	13,4	13,39	20,0		
TG 03	18,26	49,5	12,04	28,2	21,24	26,0	25,04	58,7	24,00	31,2		
TG 06	15,82	44,8	-0,1	34,0	22,60	19,1	38,11	27,6	31,12	35,5		
TG 012	12,27	44,5	5,11	25,6	13,74	18,9	31,24	33,2	30,69	31,7		
LDL 03	21,19	22,9	7,99	35,8	11,29	17,5	-12,67	28,4	13,06	15,9		
LDL 06	23,52	26,0	9,28	18,1	8,97	31,3	-14,03	35,2	13,21	32,3		
LDL 012	17,84	31,7	15,25	21,8	6,87	28,0	-16,21	32,2	12,21	31,3		
HDL 03	-1,62	11,3	2,78	15,1	-14,09	43,0	-5,93	14,4	-6,14	12,1		
HDL 06	-1,34	14,4	2,65	11,2	-16,87	42,3	-4,20	21,5	1,52	26,0		
HDL 012	-1,25	15,3	9,82	17,6	-2,02	29,0	1,05	13,5	-10,04	42,4		
SGOT 03	-6,86	36,2	7,06	21,1	-4,3	9,0	-1,40	27,0	-4,14	22,9		
SGOT 06	-10,33	52,1	11,40	19,3	6,15	28,5	-1,65	24,5	7,99	37,9		
SGOT 012	5,10	33,6	8,27	14,5	-26,71	92,2	14,45	26,1	3,91	32,2		
SGPT 03	-4,53	26,3	5,63	22,3	-5,88	18,7	-2,80	25,9	-8,72	35,2		
SGPT 06	-12,33	57,7	3,61	24,3	-19,26	53,4	-4,81	39,6	-4,65	55,5		
SGPT 012	-1,19	30,9	18,50	16,1	-11,07	94,2	4,12	36,9	-13,24	57,7		
CK 03	-9,65	27,9	-43,55	90,1	-7,36	14,3	-4,03	24,5	-13,03	17,8		
CK 06	-12,43	37,7	-68,43	146,1	-29,32	48,0	-8,03	35,7	-28,37	56,0		
CK 012	-30,33	74,3	-59,62	140,3	-22,37	35,9	-16,42	65,2	-22,16	35,9		

5- TARTIŞMA

Strok, birçok toplumda ölüm ve sakatlığın majör sebebidir. Son zamanlarda, strok riskine kan kolesterol konsantrasyonlarının katkısını değerlendirmeyi amaçlayan yeni çalışmalar yapılmaktadır (80). Eastern Stroke Grubunun yaptığı bir çalışmada, kan kolesterol konsantrasyonlarının strok riskinde öneminin az olduğunu belirtmiştir (80).

Kolesterol ve koroner kalp hastalığı birlikteliği iyi bilinmesine rağmen, strok – kolesterol ilişkisi henüz tam berrak değildir. Epidemiyolojik bir çok çalışmada, özellikle eski çalışmalarda, strok - kolesterol arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Son yayınlarda öncekilerin aksine, özellikle daha güçlü ilaçların çıkması (HMGCoA red. inh.) ile, strokta azaltmada istatistiksel olarak güçlü belirtiler ortaya çıkmıştır (%30) (81). Mekanizma büyük olasılıkla, intrakranial ve ekstrakranial karotis arter plak progresyonunda gerileme, plak stabilizasyonu ve ilave olarak koroner kalp hastalığını azaltarak indirek olarak strok riskinde azalma şeklindedir (81). John R. Crouse ve ark. yaptığı çalışmada, primer önleme çalışmalarında, strok riskinde %11 azalma sağlarken, sekonder önleme çalışmalarında, koroner kalp hastalıklarındakine benzer şekilde, %30 oranında bir azalma sağlamaktadır (81).

Lojistik regresyon analizlerinde kolesterol konsantrasyonunun genellikle azalması ile nonhemorajik strok riskinde azalma, hemorajik strok riskinde artma eğilimi vardır (80). Böylece, hemorajik ve nonhemorajik strok ile kolesterol konsantrasyonları arasında kalitatif fark bulunmaktadır. Farklılık nedeni, kolesterol konsantrasyonu artması ile hemorajilerin azalmasıdır (80).

ASCOT - LLA çalışmasında, 10 mg atorvastatin kullanımı ile inme riskinde %27'lik düşme, önceki araştırma raporlarında belirtilen statinlerin faydaları ile paralellik göstermektedir. 70 yaş üstü hastalar üzerinde yapılan pravastatinle ilgili PROSPER çalışmasında, inme oranlarında hiçbir azalma gözlemlenmemiştir. Ancak ASCOT verilerinin analizinde inmenin önlenmesinin 70 yaş üzeri ile 70 yaş altı hastalar arasında benzer olduğu görülmüştür (%31'e karşı %24 azalma) (82).

4S çalışmasında araştırmacılar, simvastatin ile yaptıkları çalışmalarda strokta azalmanın yanı sıra Geçici iskemik atak (GİA) insidansında da azalma tespit ettiler (54,81).

Antihiperlipidemik ilaçlar genellikle iyi tolere edildiği düşünülen ve lipid seviyeleri etkili biçimde düşüren ilaçlardır. Vasküler hastalıklara yönelik çalışmaların sonuçlarına göre: özellikle LDL-K ve TG seviyelerinin düşük tutulması vasküler hastalık riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. Statinlerin yaygın kullanımından sonra serebro ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarda azalma gözlenmesi bu görüşü doğrulamaktadır (%20-40) (62).

Çalışmamızda;

İlk 3 ayda atorvastatin 10 mg alan hastalarda; başlangıca göre TK seviyesi, %16.98 oranında azalmıştır. 6. ve 12. aylarda sırasıyla, %18.23 , %14.27 oranında, yaklaşık başlangıçla aynı oranda bir düşüş sağlanmıştır. 3. aydan sonra bir stabil plato seviyesine girmektedir. ASCOT-LLA çalışmasında 10 mg atorvastatinde 1 yıl sonunda %24 oranında düşme sağlamıştır (82). Hastalarımızın TK seviyelerinin sınırdan yüksek olması, (başlangıç TK: 239) yüksek riskli hastalarda sınırdan yüksek

vakalarda antihiperlipidemik ilaç etkilerinin gözlenmesi açısından önem arz etmektedir.

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12 aylar arasında sırasıyla, başlangıç seviyeden (başlangıç TK: 231) %12,69 - %3,30 - %12,68 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). 3 - 6 . aylar arasında TK seviyesinde bir miktar artış olmuştur. Bunun sebebi ilaç kullanımında ve diyetle aksamalar olarak düşünülmüştür. 6-12 aylar arasında TK seviyesi 3. aydaki değerine benzemekte ve plato fazı izlemektedir. Literatürde %18-27 arasında düşme belirtilmektedir (83). CARE çalışmasında, 40 mg pravastatin alan yüksek sınırdaki hiperkolesterolemi vakalarında TK %20 oranında düşmüştür (84).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TK: 223) %9,48 - %10,22 - %6,23 oranında düşme görülmüştür (Tablo 15). 6-12 aylar arasındaki bir miktar yükselme ise diyet ve ilaç dozu atlama ile ilişkili olabilir. Türk hastalarda yapılan bir çalışmada 10 mg simvastatin ile TK'de %23 oranında düşme sağlanmıştır. Bazı literatürlerde ise %20-30 oranında düşme belirtilmiştir (86). Literatür ile fark, ilaçların düşük doz kullanımı ve sınırdaki hiperkolesterolemi vakalarına uygulanmasıyla açıklanabilir. Bu sonuçlarla, ilaçların TK seviyesini çok düşürerek normalin altına indirmediği, normal sınırlar içinde seyrini sağladığı söylenebilir. Yine TK seviyelerinde düşme 3. aydan sonra bir plato fazı izlemektedir.

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; TK seviyelerinde 0-3, 0-6 aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TK: 199) %1,79 - %5,13 oranında düşme olmuştur. 0-12 aylarda başlangıca göre %1 oranında artış görülmüştür (Tablo 15).

Literatürde 200 mg/gün tedavi ile %9 oranında TK'de düşme gözlenmektedir (87). Hipertrigliseridemi nedeniyle başlanan fenofibratin, normal sınırlar içindeki TK seviyelerine %1-6 oranında düşüş şeklinde etki ettiğini gözlemledik.

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda TK seviyelerinde sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç kolesterol 258) %15,62 - %15,96 - %13,39 oranında düşüş sağlanmıştır (Tablo 15). Sınırdaki yüksek hiperkolesterolemi vakalarında bu sonuç atorvastatin monoterapisine benzer değerlerde çıkmaktadır. Fenofibrat monoterapisiyle %1-6 oranında düşüş sağlanması da, TK seviyelerine atorvastatinin fenofibrat grubundan daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Yine 3. aydan sonra TK seviyelerinde bir plato fazı izlenmektedir. Literatürde 20 mg statin ve fibrat kombinasyonu %35 civarında TK seviyesinde düşürmektedir (88).

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 208) %18,26 - %15,82 - %12,27 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). Bu da, 3. ay sonrasında TG seviyelerinin sabit bir seyir izlediğini göstermektedir. ASCOT-LLA çalışmasında, 10 mg atorvastatin 1 yıllık izlemde %17'lik göreceli bir düşüş sağlanmıştır (82).

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 111 hiperkolesterolemi nedeniyle başlandı) %12,04 - %,01 - %5,11 oranlarında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). 6. ayda bir miktar yükselmenin ilaç dozu atlama ve diyet aksaklıklarının sonucu olabileceği düşünülmüştür. Hiperkolesterolemi için tedavi alan hastalarda, normal sınırlar içindeki TG seviyesine pravastatinin önemli derecede düşüşe neden

olmadığını gözlemledik. Fibratlar, pravastatine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TG seviyesinde düşüş sağlamıştır. CARE çalışmasında, 40 mg pravastatin ile 1 yıllık takipte TG'de %14 düşme tespit edilmiştir (84).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 212) %21,24 - % 22,60 - % 13,74 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). 6-12. aylarda bir miktar yükselmenin diyetle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Türk hastalarda yapılan 10 mg simvastatin çalışmasında TG'de %4,5 oranında düşme gözlenmiştir. Bazı literatürlerde %37 oranında düşüş olduğu belirtilen (86) simvastatinin sınırdaki yüksek vakalarda daha az bir oranda düşme sağladığını gözlemledik.

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG: 390) %25,04 -%38,11 - %31,24 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). Literatürde bu oran %50 - %58 olarak belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda, %35-50 oranında düşme sağlandığı bildirilmektedir. (86, 87).

Fenofibratın, 6-12 ay arası periyotlarda pravastatine oranla TG seviyesini düşürmede istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün olduğu tespit edilmiştir (p <0,05). TG üzerine en etkili antihiperlipidemik ilacın fenofibrat olduğunu belirledik.

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; TG seviyelerinde 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla, başlangıç seviyelerine göre (başlangıç TG :364) %24,00 - %31,12 - %30,69 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). Bu durum fenofibrat monoterapisi ile aynı oranlarda düşmenin olduğunu düşündürmektedir. TK seviyelerine kombine tedavide atorvastatin monoterapisine

benzer etki çıkması, bu tablo ile benzeşmektedir. Literatürde 20 mg statin ve fibrat kombinasyonu TG seviyesinde %59 oranında düşme olduğu belirtilmiştir (88).

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç: 153) %21,19 - %23,52 - %17,84 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). ASCOT-LLA çalışmasında, 10 mg atorvastatin kullanımı 1 yıl sonunda %35 oranında LDL-K seviyesinde azalma sağlamıştır (82).

İlk 3 ayda atorvastatin fenofibrata oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde LDL-K seviyelerinde düşme sağlamıştır ($p<0.05$).

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç LDL-K:149) %7,94 - %9,99 - %15,25 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). CARE çalışmasında, 40mg pravastatin ile 1 yıllık takiplerde TG düzeyinde %28 oranında bir azalma tespit edilmiştir (84).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç LDL-K:140) %11,29 - %8,97 - %6,87 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). Literatürde Türk hastalarda yapılan 10 mg simvastatin çalışmasında, %31,3 seviyesinde LDL-K'de düşme görülmüştür (86).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç LDL-K: 121 hipertrigliseridemi nedeniyle verildi) %12,67 - %14,03 - %16,21 oranında *artışa* neden olmuştur (Tablo 15). Literatürde %17 oranında LDL-K düşmesi bildirilmektedir. LDL-K'de %10-25 oranında düşmelerde literatürlerde bildirilmektedir (87). Aynı zamanda fenofibratların LDL-K'yi yükseltici etkisi de olabilir (28).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3,0-6,0-12. aylarda sırasıyla sırasıyla LDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç:152) %13,06 - %13,11 - %12,22 oranında düşme sağlanmıştır (Tablo 15). 20 mg statin ile fibrat kominasyonu, LDL-K seviyesinde %42 oranında düşme sağlamıştır (88).

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç HDL-K: 46) %1,62 - %1,33 - %1,25 oranında artış sağlanmıştır (Tablo 15). ASCOT-LLA çalışmasında, 10 mg atorvastatin kullanımı ile HDL-K seviyesinde değişiklikler düşük seviyedeydi (82).

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3,0-6,0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç: 40) %2,78 - %2,65 - %4,82 oranında düşme görülmüştür (Tablo 15). Bu düşme ciddi risk taşıyan seviyeleri bulmamıştır. CARE çalışmasında, HDL-K seviyesinde 40 mg pravastatin ile %5 oranında artma tespit edilmiştir. CARE ve LIPID çalışmasında 40 mg pravastatin ile çalışma yapılmıştır ve pravastatinin daha düşük dozunun etkisinin olup olmadığı sorusu sorgulanmıştır. Düşük doz pravastatin kullanımının antihiperlipidemik etkisi için çalışmamız yol gösterici olabilir (84,85).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç HDL-K: 39,6) %14,09 - %16,87 - %2,02 oranında artış tespit edildi (Tablo 15). Literatürde Türk hastalarda yapılan bir çalışmada HDL-K seviyesinde %5 oranında yükselme görülmüştür (86).

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, (başlangıç HDL-K: 38,40) başlangıca göre %5,93 - %4,21 oranında

artış ve 0-12. aylarda %1,35 oranında düşüş görülmüştür (Tablo 15). Literatürde HDL-K seviyesinde değişiklikler düşük seviyedeydi (87).

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla HDL-K seviyelerinde, başlangıca göre (başlangıç HDL-K: 40,13) %6,64 - %10,04 oranında artış, 0-6 aylarda 1,52 oranında düşüş görülmüştür (Tablo 15).

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç CK: 102) %9,6 - %12,43 - %30,33 oranında artmıştır (Tablo 15). Atorvastatin kullananlardan 13 hastada (%19.4) miyalji tespit edilmiştir. Bunların 6'sı (%46,5) ilacı bırakacak derecede şikayetçi olmuştur. Miyalji CK artışına her zaman bağlantılı değildir.

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç CK: 122) %46,55 - %68,43 - %59,62 oranında artmıştır (Tablo 15). 6 hastada (%46.2) miyalji mevcut olup 3 hastada (%50) ilacı bırakacak düzeyde oldu.

Atorvastatine göre pravastatin 3 ve 6. aylarda, CK'yi istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseltmiştir ($p<0.05$).

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç CK:147) %7,36 - %29,32 - %22,37 oranında artmıştır (Tablo 15). Miyalji şikayeti hastalarda gözlenmemiştir.

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 0-3, 0-6, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç CK:118) %4,03 - %8,03 - %16,42 oranında

artmıştır (Tablo 15). 3 hastada (%20) miyalji görülmüştür. 1 hasta (%33,3) ilacı bırakacak derecede kas ağrısından şikayet etmiştir.

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 0-3, 0-12. aylarda sırasıyla CK seviyeleri, başlangıca göre (başlangıç CK: 104,50) %13,03 - %28,37 - %22,16 oranında artmıştır (Tablo 15). 6 hastada (%25) miyalji görülmüş olup 3 hasta (%50) ileri derecede kas ağrısından şikayet etmiştir.

Sonuçta 5 grupta CK seviyelerinde ortalama %4-68 oranında yükselme olmaktadır. Bu yükselmelerin çoğunluğu hafif yükselme olup literatürlerde söylenen 10 kat yüksekliğe hiçbir zaman ulaşmamıştır. Birçok literatürde, hidrofilik yapıda olan pravastatinin miyopati insidansı lipofilik statinlere göre düşük olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmamızda, pravastatin literatürlerin aksine, diğer gruplara oranla CK'de daha fazla artışa sebep olmuştur. Aynı zamanda, miyalji şikayeti de pravastatin alan hastalarda daha sık olarak gözlenmiştir. CK değeri; yan etkileri belirlemek için önemli bir parametre olmakla birlikte, nöromusküler hastalıklarda, im. enjeksiyonlarda, yoğun aktivitelerde, bazen de hiperCKemi diye isimlendirilen ve nedeni gösterilemeyen olgularda da yükselmektedir. Çalışmamızdaki olgularda da CK yükselmesi ve hasta şikayeti/ klinik bulgu her zaman paralellik göstermemiştir. Literatürde de bu şekildedir (63). Proksimal veya diffüz kas ağrısı, kramp ve zayıflık statinler ile tedavi edilen hastaların %1-5'inde vardır. CK, hastaların %3-5'inde artmaktadır. Bazı çalışmalar, statinlerin geri çekilmesi sonrasında miyalji ve CK yükselmesinin ısrar ettiğine işaret etmektedir. Statin kullanımı ile olan rabdomiyoliz insidansı yaklaşık olarak %0.04 - 0.2 dir (75).

Hafif yan etki sayılabilecek miyozitis migrans; Atorvastatin, Provastatin, Simvastatin tedavilerinde ortaya çıkmış, Lovastatin tedavisinde gözlenmemiştir. Miyozitis migrans olguları gün içinde rahatsız edici boyutta, değişik kas gruplarında ağrı tanımlarlar. Bu olgularda CK düzeyleri normaldir (13). Olgularımızda miyozitis migrans gözlenmedi.

Monoterapilerin daha risksiz olduğu belirtilmiştir. Kombinasyonlar ise, özellikle statin grubu ilaçlarla gemfibrozil ilaç kombinasyonu, miyopati riskini artırmaktadır (67). Simvastatin + gemfibrozil kombinasyonunun fatal sonlandığı bir olgu bildirilmiştir (67). Olgularımızda rabdomyolize rastlanmadı. Kombine ve monoterapilerde 4 hafta - 12 hafta arasında nörolojik yan etkilerin çıkabileceği bildirilmiştir. 2 hafta içinde yan etkilerin çıktığı olgularda vardır (64). Miyalji şikayeti çoğu kez ilk dört haftada ortaya çıkmıştır.

Statin ve fibratların birlikte kullanılması miyopati ihtimalini dikkat çekecek düzeyde artırmaktadır. Öyleki, serivastatinin fibrat deriveleri ile kullanımı ile birçok rabdomyoliz vakası tespiti sonrası kombine kullanımı kontrendike kabul edilmiş, daha sonra serivastatin rabdomyoliz etkisi yüzünden yasaklanmıştır (65). Statin tedavisiyle başarı sağlanamayan olgularda fibrat kombinasyonu yerine niasin eklenebilir. Olgularımızda kombine terapi ile monoterapi arasında miyalji ve CK artışında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. HMGC_oA redüktaz inhibitörleri olan statinlerle niasinin birlikte kullanımı sonucu gelien progressif polinöropati bildirilmiştir (66).

Kombine tedaviler; yani statinlerin, fibratlar, niasin, siklosporin, makrolit antibiyotikler, warfarin, digoksin gibi ilaçlarla birlikte verilmesi miyopati riskini çok

arttırmaktadır. Lovastatin + gemfibrozil + siklosporin kombinasyonu %28 oranında yan etkiyle sonlanmaktadır. Diyabetik ve böbrek hastalığı olanlarda yan etki riski daha fazladır. Çok sık kullanılan makrolit antibiyotiklerle statinlerin birlikte kullanılmaması için intaniye - dahiliye - kardiyoloji hekimleri uyarılmalıdır. Makrolit antibiyotik +lovastatin kombinasyonu sonucu; 2 hafta içinde miyopati ve akut renal yetmezlik tablosu bildirilmiştir. Olgularımızda makrolit antibiyotik ve yukarıdaki diğer ilaçların kullanımı yoktur (67).

1998 sonrası organ transplantasyonu sonrası subakut dönemde gelişen ağır kuadriplejik miyopati (AKM) vakaları bildirilmiştir. 281 olgunun 4'ünde arefleksik flask kuadriparezi gözlenmiştir. Bu olgularda kortikosteroid ve siklosporin A, özellikle siklosporin A sorumlu tutulmuştur. AKM'nin görülme oranı solid organ transplantasyonu sonrası %7 olarak ifade edilmiştir. Bu olgularda CK sıklıkla normal, EMG patolojiktir. Bu nedenle organ transplantasyonu yapılmış kişilerde antihiperlipidemik tedavinin sakıncalı olabileceğini göz önüne almak gerekir (68). Olgularımızda kortikosteroid ve siklosporin kombinasyonu yoktur.

AKM sonrası iyileşme çok uzun zaman alabilmekte ve genel olarak sekel kalmaktadır. Zorunlu olgularda, siklosporin A'nın fluvastatin ve pravastatinle kombinasyonunun diğer alternatiflere göre daha güvenli olduğu bildirilmektedir (68).

Simvastatin ve nefazodone kombinasyonu fatal sonlanabilir. Depresyon ve hiperlipideminin sıklığı göz önüne alınırsa bu kombinasyonun yapılmaması konusunda ilgili hekimler uyarılmalıdır (69). Olgularımızda nefazodone kullanımı yoktur.

Statin alan 4 olguda tendinopati bildirilmiştir 4-8 hafta içinde gelişen tenosinovit ve aşil tendinopatileri ilaç kesiminden sonra 4-8 hafta içinde düzelmiştir. Bu dört hastanın ikisi simvastatin ikisi atorvastatin kullanmaktaydı (70).

Gaist ve Rodriguez tarafından yapılan bir çalışmada fenofibrat kullanımının en yüksek , simvastatin kullanımının en düşük miyopati riski taşıdığı bildirilmiştir (71). Çalışmamızda simvastatinin diğer ilaç gruplarından istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığını tespit ettik.

Diğer bir çalışmada fluvastatinin en az nörolojik yan etki gösterdiği bildirilmiştir (72). Kombine antihiperlipidemik tedavi zorunluysa, statin kullanımının gün aşırı ve düşük dozda tutulması önerilmektedir (64). Kombine ilaç kullanan hastalarımızda (statin + fibrat) yan etki açısından diğer gruplarla istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Miyopati ve diğer nörolojik yan etkiler için kimin daha risk altında olduğunu belirleyecek özel bir test bulunmamaktadır. Bu yüzden kas ağrılarının ve kas güçsüzlüğü yakınmalarının yakından izlenmesi gereklidir. CK yüksekliği önemli olmakla birlikte her vaka için aynı derecede yükselmemektedir.

Bu konudaki çalışmalarda genellikle nörolojik yan etkileri yüksek statin dozu ve kombinasyonlara bağlanmaktadır ve yüksek doz statinlerden düşük doza geçince CK değerleri 4 hafta içinde normale dönmektedir. Bu nedenle doz yüksekliği ile miyopati çıkma ihtimalinin arttığı görüşüne katılmaktayız. Çalışmamızda yüksek lipid değerlerinin düşük doz antihiperlipidemiklerle diyet desteği sağlandığında kontrol altına alınabildiğini gözlemledik.

Şikayetler mi yoksa CK yükselmesi mi daha öncü miyopati belirtisi olabilir tartışma konusudur. Çalışmamızda her ikisinin de benzer olduğunu ve dikkatle izlenmesi gerektiğini gözlemledik.

Atorvastatin 10 mg alan hastalarda; 1 yıl süreyle SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir.

Pravastatin 10 mg alan hastalarda; 1 yıl süreyle SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir.

Simvastatin 10 mg alan hastalarda; 1 yıl süreyle SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir.

Fenofibrat 200 mg alan hastalarda; 1 yıl süreyle SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir.

10 mg atorvastatin ve fenofibrat kombine tedavisi alan hastalarda; 1 yıl süreyle SGOT ve SGPT düzeylerinde anlamlı bir yükselme görülmemiştir.

Tüm ilaç grupları arasında, karaciğer fonksiyon testlerine etki açısından anlamlı bir fark istatistiksel olarak gösterilememiştir. Literatürlerde de karaciğer yan etkisi %0.01-0.04 oranında görülmektedir (82,84,86,87).

Sonuç olarak, serebrovasküler hastalık yönünden risk faktörlerinin öneminin giderek artması, kan lipid seviyelerinin daha da aşağı çekilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca yeni çalışmalarda, dislipideminin Alzheimer hastalığı gelişimi riskiyle bağlantılı olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmaların verileri, kolesterol düşürücü tedavinin Alzheimer progresyonunu durdurabileceğini yada geciktirebileceğini düşündürmektedir (89). Bu nedenlerden dolayı uzun süreli profilaktik kullanımı gündemde olan antihiperlipidemik ilaçlar; düşük dozlarda bile

miyalji, kramp gibi kas bulgularına yol açabilmektedir. Halen devam etmekte olan çok merkezli çalışmalar sonuçlanıncaya kadar uzun süreli statin tedavisinin yüksek risk taşıyan ve düzenli kontrol edilebilen hastalarda önerilmesinin uygun olduğu kanısındayız.

Antihiperlipidemik ilaçların düşük dozlarda nasıl bir etki – yan etki seyri izlediğini göstermek açısından çalışmamızın yeni çalışmalara ışık tutacağına inanıyoruz.

6- ÖZET

Antihiperlipidemik ilaç gruplarının birbirleri arasında etki yan etki profilinde bir fark olup olmadığını araştırmak amacıyla, Nöroloji ve Kardiyoloji anabilim dalları polikliniklerine başvuran 37-77 yaşları arasında 129 (42 kadın, 87 erkek) dislipidemik hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastalar 5 gruba ayrıldı. Tüm hastalara ideal kilolarına ulaşmaları ve standart lipiddenden fakir beslenme tarzı önerildi. Çalışmamız 10 mg atorvastatin (67 kişi), 10 mg pravastatin (13 kişi), 10 mg simvastatin (10 kişi), 200 mg fenofibrat (15 kişi), 10 mg atorvastatin + 200 mg fenofibrat (24 kişi) gruplarından oluşuyordu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3., 6. ve 12. aylarda lipid değerleri “TK, LDL-K, HDL-K, TG” ve CK, SGOT, SGPT enzimleri biyokimyasal olarak takip edildi. Grupların istatistiksel olarak değerleri karşılaştırıldı. 1 yıllık takip sonunda;

TK seviyelerindeki dūřmeye olan etkilerinde, istatistiksel olarak bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

6. aydan sonra fenofibratın pravastatine oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TG’de dūřme sağladığını gözlemledik ($p<0.05$). Dięer ilaç gruplarının TG değerleri üzerine etkisinde bir fark yoktu ($p>0.05$).

Özellikle ilk 3 ayda atorvastatinin fenofibrata oranla LDL-K değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir dūřme sağladığını görüldü ($p<0.05$). Dięer gruplar arasında LDL-K değerleri üzerine etki yönünden bir fark yoktu ($p>0.05$).

İlaç grupları arasında HDL-K değerlerini artırma yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tüm ilaç gruplarında yaklaşık 3. aydan sonra kan lipid seviyelerinin stabil bir seyir izlediğini gözlemledik.

İlk 6 ayda pravastatinin atorvastatine oranla CK seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Birçok yayında hidrofilik yapısı nedeniyle diğer lipofilik ilaçlara göre yan etki profilinin düşük olduğu söylenen pravastatin, bizim çalışmamızda CK'yi daha fazla arttırdı. Diğer ilaç grupları arasında CK'yi yükseltme oranları arasında bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$). Pravastatinin miyalji yapma oranı diğer gruplara göre daha yüksekti ancak pravastatin de dahil tüm ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Karaciğer fonksiyonları üzerine tüm grup ilaçların etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Çalışmamızda bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde önem kazanmaya başlayan antihiperlipidemik ilaç tedavi ve takiplerinin önemini vurgulamayı amaçladık.

7- SUMMARY

This study comprised 129 patients (42 women, 87 men) between ages of 37-77 who had to Neurology and Cardiology clinics, in order to search for any difference on the effect-side effect profile among antihyperlipimedic drug groups.

Patients were grouped in 5 in the study. All patients were asked to follow a diet low in standart lipids and reach their ideal weight. Groups were determined as 10 mg astorvastatin receiving group (67 patients), 10 mg pravastatin receiving group (13 patients), 10 mg simvastatin receiving group (10 patients), 200 mg fenofibrat receiving group (15 patients), and 10 mg atorvastatin +200 mg fenofibrat receiving group (24 patients). Lipid levels "TK, LDL-K, HDL-K, TG" and CK, SGOT, SGPT enzymes were tracked/ followed biochemically in the 3.,6., and 12. months pretreatment and after treatment.

No difference was observed statistically on the effects causing drop in TK levels ($p>0.05$).

We observed a statistically meaningful drop in TG levels with fenofibrat compared to pravastatine after 6 months ($p<0.05$). No difference in effects on TG levels with other drugs was obtained ($p>0.05$).

Atorvastatin provided a statistically meaningful drop in LDL-K levels compared to fenofibrat especially in the first 3 months ($p< 0.05$). There was no difference in effect on LDL-K levels in the other groups ($p> 0.05$).

No meaningful difference in increasing HDL-K valves among drug groups was observed ($p> 0.05$).

We observed a stable course on the blood lipid levels after the 3. month in all drug groups.

Pravastatin was found to have resulted in a statistically meaningful increase in CK levels compared to atorvastatin in the first 6 months ($p < 0.05$). Pravastatin which was reported as having a low side effect profile compared to other lipophilic drugs due to its hydrophilic structure/ nature in many publications, increased CK at a higher level in our study. No difference was observed in CK increasing percentages among all drug groups including pravastatin ($p > 0.05$).

No effect on liver functions was obtained with all drug groups.

We aimed to emphasize on the treatment and following of antihyperlipidemic drugs gaining, more importance in same Neurological illnesses' treatment.

8- KAYNAKLAR

- 1) Kannel WB, Thom TJ. Incidence, prevalence and mortality of cardiovascular disease. In:Schland RC, Alexander WR(eds.). Hurst's the Heart (8 th ed.) London, Mc.Graw-Hill Inc. 1994:185-97
- 2) Eren N, Erzenin F. Koroner Kalp Hastalığında Risk Faktörü Olarak Dislipidemiler; Tedavide Yeni Prensipler. MN Kardiyoloji. 1994;1;86-94
- 3) Jones PH, Patsch J, Gotto AM, The biochemistry of blood lipid regulation and the assesment of lipid abnormalities. In: Schland RC, Alexander RW (eds) Hurst's the heart. 8 th ed. London. Mc. Graw Hill Inc. 1994:973-87
- 4) Braunwald E. The Pathogonesis of Atherosclerosis, Dyslipidemia and other Risk Factors for Coronary Artery Disease and Acute Myocardial Infarction. Braunwald's Heart Disease. In: Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Libby Peter, Robert Bonow (Eds.). A Textbook of Cardiovascular Medicine: 5 th. ed). Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997;1105-291.
- 5) Gök H. Klinik Kardiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 1996:97-107
- 6) Thiessen ES. Simvastatin Pravastatin Eurapoean Study Group, Comparative Efficacy and Tolerability of, 5mg and 10 mg. Simvastatin and 10 mg Pravastatin in Moderate Primary Hypercholesterolemia. Clin Pharmacol; Cardiol. 1994;85:244-54
- 7) Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. JAMA. 1985 Aug 16;254(7):919-24.

- 8) Franklin BA, Gordon S, Timmis GC. Exercise prescription for hypertensive patients. *Ann Med.* 1991 Aug;23(3):279-87.
- 9) Elston RC, Jhonson WD: *Essential of Biostatistics* F.A. Davis Company. 1987;40;24
- 10) The Expert Panel: Report of the National Cholesterol Education Program expert' panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern. Med.* 1998; 148: 36-39.
- 11) Bilheimer DW: Disorders of Lipid Metabolism. *Textbook of Internal Medicine*, Edited by, Kelley, WN, De Vita, VT Jr, Dupont, HL. Philadelphia: Lippincott, 1989: 2258-2269.
- 12) Illingworth DR, Tobert JA: A Review of Clinical Trials Comparing HMG-CoA Reductase Inhibitors, *Clinical Therapeutics* 1994;16:366-385.
- 13) Sinzinger H. Statin-induced myositis migrans. *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Nov 30;114(21-22):943-4.
- 14) Robert WM. *Atherogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi, Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması.* İstanbul.1993
- 15) Alberts AW. Lovastatin and simvastatin -inhibitors of HMG CoA reductase and cholesterol biosynthesis. *Cardiology.* 1990;77 Suppl 4:14-21.
- 16) Thompson G.R.: *Hiperlipidemia El Kitabı.* İstanbul Uycan Yayınları AŞ. 1991:3-34
- 17) Press M, Kikuchi H, Shimoyama T, Thompson G: Diagnosis and Treatment of Essential Fatty Acid Deficiency in Man. *Br Med J.* 1974 May 4;2(913):247-50.

- 18) Yardımcı S. Damar Sisteminin Yaşlanması. Aterosklerozun Etyopatogenezi ve Korunma Önlemleri. T J Cardiol 1993; 6: 217-25
- 19) Bayram A. Primer hiperkolesterolemili kişilerde lovastatinin etkileri (uzmanlık tezi), Konya S.Ü. Tıp Fakültesi 1992.
- 20) Scheffler E, Huber L, Frühbis J et. al. Alteration of plasma low density lipoprotein from smokers. Atherosclerosis:1990;82:261-5.
- 21) Ortola J, Castinares MJ. Biological variation data applied to the selection of serum lipid ratios used as risk markers of coronary heart disease. Clin Chem 1992; 38(1): 56-59
- 22) Green MS, Heiss G, Rifkind BM, Cooper GR et al.: The ratio of plazma high lipoprotein cholesterol to total and low density lipoprotein cholesterol: age – related changes and race and sex differences in selected North American Populations: The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study, Circulation. 1985 Jul;72(1):93-104.
- 23) Connor SL, Connor WE, Sexton G, Calvin L, Bacon S: The effects of age, body weight and family relationships on plasma lipoproteins and lipids in men, women of randomly selected families. Circulation. 1982 Jun;65(7):1290-8.
- 24) Philips NR, Havel RJ, Kanz JP: Levels and interrelationships of serum and lipoprotein cholesterol and triglycerides. Association With Adiposity and The Consumption of Etanol, Tobacco and Beverages Containing Caffeine, Arteriosclerosis 1981;1:13-24.

- 25) Covan LD, Wilcosky T, Criqui MH, Barrett E et al.: Biochemical and dietary correlates of plasma triglycerides. Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Arteriosclerosis*.1985;5:466-80.
- 26) Post Study-Waldius G, Erikson U, Olhsson Ag et al. The effect of probucol on femoral atherosclerosis: The ProbucoL Quantative Regression Swedish Trial (PQRST). *Am J Cardiol* 1994;74:875-83
- 27) Blake GH: Primary hypertension: The role of individualized therapy. *Am Fam Physician* 1994;50:138-46
- 28) Mahley RW. Aterogenezin hücresel ve moleküler biyolojisi kolesterol taşınması ve lipoprotein metabolizması. Gökdemir, Palaoğlu, KE. ed. Merck Sharp ve Dohme İlaçları AŞ İstanbul, 1993:45-191.
- 29) Niccila, EA: Familial lipoprotein lipase deficiency and related disorders of chylomicron metabolism, in metabolic basis of inherited disease 5 th. Ed. by Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, New York: McGraw Hill, 1983:622-642
- 30) Levy RI, Rifkind BM: Diagnosis and Management of Hyperlipoproteinemia in Infants and Children. *Am J Cardiol*. 1973;31:547-556.
- 31) Russel DW, Lehrman MA, Sudhof TC, Yamamoto TC, et al.: The LDL receptors in familial hypercholesteremia : Use of human mutations to dissect a membrane protein. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*.1986; 51:811-9.

- 32) Series JJ, Biggart, EM, Oreillysdst J, Packard CJ et al.: Thyroid Dysfunction and Hypercholesterolemia in the General Population of Glasgow. Scotland, Clin. Chim Acta.1988;172:217-22.
- 33) Wallace RB, Hoover J, Barrett-Connor, E, Hunninghake DB, et al.: Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and oestrogen Use. Lancet. 1979 Jul 21;2(8134):112-5.
- 34) Mabuchi H, Sakai Y, Watanabe A, Haba T, et al.: Normalization of low density lipoprotein levels and disappearance of xanthomas during pregnancy in a women with heterozygous familial hypercholesteremia. Metabolism. 1985 Apr;34(4):309-15.
- 35) Angel A, Roncari DA. Medical complications of obesity. Can Med Assoc J. 1978 Dec 23;119(12):1408-11.
- 36) Kesaniemi YA, Grundy SM.: Increased low density lipoprotein production associated with obesity. Atherosclerosis. 1983; 3: 170-177.
- 37) Jungst D, Caselmann WH, Kutschera P, Weisweiler P: Relation of hyperlipidemia in serum and loss of high density lipoproteins in urine in the nephrotic syndroma. Clin Chim Acta. 1987 Sep 30;168(2):159-67.
- 38) Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH: Increased lipoprotein remnant formation in chronic renal failure. N Engl J Med. 1982 Aug 5;307(6):329-33.
- 39) Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. J Lipid Res. 1987;28:613-628.
- 40) Bluestone R, Lewis B, Mervart I: Hyperlipoproteinemia in gout. Ann Rheum Dis. 1971;30:134-137

- 41) Miller NE. Effects of adrenoceptor – blocking drugs on plasma lipoprotein concentrations. *Am J Cardiol.*1987; 60:17E-23E.
- 42) Chobanian AV. Effects of beta blockers and other antihypertensive drugs on cardiovascular risk. *Am J Cardiol.*1987;59: 48F-52F.
- 43) Nikkila EA, Kaste M, Ehnholm C, Viikari J. Increase of serum high density lipoprotein in phenytoin users. *Br Med J.* 1978 Jul 8;2(6130):99.
- 44) Katz, RA, Jorgensen H, Nigra TH: Elevation of serum triglyceride levels from oral isotretinoin in disorders of keratinization. *Arch Dermatol.* 1980 Dec;116(12):1369-72.
- 45) Opie LH, Frishman WH. Lipid lowering and antiatherosclerotic drugs. In: Opie LH (ed), *Drugs for the Heart*, 4th edition. Philadelphia, WB. Saunders Company. 1997; 288-307
- 46) Hunninghake DB: Lipid lowering drugs. In : Braunwald M (ed). *Atlas of heart disease: Atherosclerosis: Risk factors and treatment.* Philadelphia. Wolfe. 1996; X: 9.9-9.19
- 47) Lucis OJ: The present status of clofibrat (Atromid-S) in Canada. *Can Med Assoc J.* 1981 Aug 15;125(4):346-8.
- 48) Ollson A, Rossner S, Walldius G, Carlson LA :Effects of BM 15.075 on lipoprotein concentrations in different types of hyperlipoproteinemia, *Atherosclerosis.*1977; 27: 279-287
- 49) Kesainemi YA, Grundy SM: Influence of gemfibrozil and clofibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man, *JAMA.*1992; 251: 2241-2246

- 50) Illingworth DR: Drug therapy of hypercholesteremia, Clin.Chem. 1988;34: B123-B132.
- 51) Coronary Drugs Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease, JAMA. 1975; 231:360-381.
- 52) Tollefson JH, Albers JJ: Isolation, characterization and assay of plasma lipid transfer proteins, in methods in enzymology. Edited by Albers JJ, Segrest JP, London: Academic Pres. 1986;129:797-816.
- 53) William R. Yeni bir HMG-CoA redüktaz inhibitörü olan fluvastatinin farmakolojisi, Clin Cardiol 1994;17: (suppl 4) p. IV3-IV10
- 54) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994 Nov 19;344(8934):1383-9.
- 55) Karter Y, Tunçkale A, Köksal S, et al. Primer hiperlipidemide kolestramin ve pravastatin karşılaştırılması; Kolestramin-Pravastatin kombinasyonunun etkinliği. T Klin. Kardiyoloji 1996;9(4):186-91
- 56) Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, 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 Jan;151(1):43-9.
- 57) Gotto MA, Assmann G, Carmena R et al.: International lipid information: The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice: Blood lipids and coronary heart disease. Houston. 1995.

- 58) Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidemias. *Drugs*. 1997 May;53(5):828-47
- 59) Chong PH, Seeger JD. Atorvastatin calcium: an addition to HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1997 Nov-Dec;17(6):1157-77
- 60) Stern RH, Yang BB, Horton M, Moore S, et al. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol*. 1997 Sep;37(9):816-9.
- 61) Bays HE, Dujovne CA. Drug interactions of lipid-altering drugs. *Drug Saf*. 1998 Nov;19(5):355-71.
- 62) Gotto AM Jr. Risks and benefits of continued aggressive statin therapy. *Clin Cardiol*. 2003 Apr;26(4 Suppl 3):III3-12.
- 63) Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, Reiner A, et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta*. 1999 Jan;279(1-2):107-15.
- 64) Kind AH, Zakowski LJ, McBride PE. Rhabdomyolysis from the combination of a statin and gemfibrozil: an uncommon but serious adverse reaction. *WMJ*. 2002;101(7):53-6.
- 65) Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001 Jul-Aug;35(7-8):908-17.
- 66) Ziajka PE, Wehmeier T. Peripheral neuropathy and lipid-lowering therapy. *South Med J*. 1998 Jul;91(7):667-8.

- 67) Landesman KA, Stozek M, Freeman NJ. Rhabdomyolysis associated with the combined use of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors with gemfibrozil and macrolide antibiotics. *Conn Med.* 1999 Aug;63(8):455-7.
- 68) Miro O, Salmeron JM, Masanes F, Alonso JR, et al. Acute quadriplegic myopathy with myosin-deficient muscle fibres after liver transplantation: defining the clinical picture and delimiting the risk factors. *Transplantation.* 1999 Apr 27;67(8):1144-51.
- 69) Thompson M, Samuels S. Rhabdomyolysis with simvastatin and nefazodone. *Am J Psychiatry.* 2002 Sep;159(9):1607.
- 70) Chazerain P, Hayem G, Hamza S, Best C, et al. Four cases of tendinopathy in patients on statin therapy. *Joint Bone Spine.* 2001 Oct;68(5):430-3.
- 71) Gaist D, Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, et al. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy: a population-based follow-up study. *Epidemiol.* 2001 Sep;12(5):565-9
- 72) Modi JR, Cratty MS. Fluvastatin-induced rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 2002 Dec;36(12):1870-4.
- 73) Hodel C. Myopathy and rhabdomyolysis with lipid-lowering drugs. *Toxicol Lett.* 2002 Mar 10;128(1-3):159-68.
- 74) Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004 Mar 15;116(6):408-16.
- 75) Guis S, Mattei JP, Liote F. Drug-induced and toxic myopathies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003 Dec;17(6):877-907.
- 76) Jamal SM, Eisenberg MJ, Christopoulos S.. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J.* 2004 Jun;147(6):956-65.

- 77) Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, Mitchell PD, et al. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 May;75(5):455-63.
- 78) Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol.* 2003 Sep 15;92(6):670-6.
- 79) Paoletti R, Corsini A, Bellostta S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl.* 2002 May;3(1):35-40
- 80) Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. *Lancet.* 1998 Dec5;352(9143):1801-7.
- 81) Crouse JR 3rd, Byington RP, Furberg CD. HMG-CoA reductase inhibitor therapy and stroke risk reduction: an analysis of clinical trials data *Atherosclerosis.* 1998 May;138(1):11-24.
- 82) Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial *Lancet.* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
- 83) Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, Blasetto JW; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004 Sep;26(9):1388-99.
- 84) Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999 Jan 19;99(2):216-223

- 85) 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 Nov 5;339(19):1349-57.
- 86) Onat A, Tokgözoğlu L, Soydan İ, Sansoy V, et al. Higher efficacy of 10 mg/day of simvastatin in Turkish patients with hyperlipidemia. *Türk Kardiyol Der.* 2000 October;28(10):635-42
- 87) Kayıkçıoğlu M, Can HL, Özerkan F, Kültürsay H, et al. Tip 2 kombine hiperlipidemi olgularında fibrat tedavisinin lipid profili, C-Reaktif Protein ve fibrinojen düzeylerine etkisi. *Türk Kardiyol Der* 2002 February;30(2):88-92.
- 88) Klosiewicz-Latoszek L, Szostak WB, Gryzbowska B et al. Comparison of combined statin-fibrate treatment to monotherapy in patients with mixed hyperlipidemia. *Kardiol Pol.* 2004 Jun;60(6):567-77.
- 89) Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link? *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6):1089-93.

9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan değerli hocalarım Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Süleyman İlhan ve tezimin hazırlanmasında her türlü fedakarlığı gösteren Prof.Dr. Ayşegül Ögmeğül'e, asistanlığım süresince yetişmemde katkıları olan Prof.Dr. Nurhan İlhan, Prof.Dr. Betiğül Yürüten, Prof.Dr. Orhan Demir, Yrd.Doç.Dr. Bülent Oğuz Genç, Yrd.Doç.Dr. Zehra Akpınar, Yrd.Doç.Dr. Emine Genç, Yrd.Doç.Dr. Figen Güney'e, İstatistik hocam Prof.Dr. Sait Bodur'a ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.