

T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ATORVASTATİNİN KALBİN DİYASTOLİK
FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
EKOKARDİYOĞRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU ETKİNİN SERUM
KOENZİM Q10 DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazmi İlker Bayrak

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Osman Alper Onbaşlı

AYDIN-2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I- GİRİŞ ve AMAÇ	4
II- GENEL BİLGİLER (BİRİNCİ BÖLÜM)	6
GENEL BİLGİLER (İKİNCİ BÖLÜM)	31
III- MATERYAL-METOD	47
IV- BULGULAR	51
V - TARTIŞMA	58
VI- SONUÇ	61
VII- ÖZET	62
VIII- KISALTMALAR	64
IX- KAYNAKLAR	66
X- TABLO - ŞEKİL - GRAFİK DİZİNİ	80

Kardiyoloji uzmanlık tezi çalışmaları süresince çok büyük katkıları ve destekleri olan değerli ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Osman Alper ONBAŞILI'ya, ayrıca tüm Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emekleri bulunan değerli ve saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Tarkan TEKTEN ve Doç. Dr. Ceyhan Ceyhan ile sonograf Öznur ŞENTÜRK'e, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Berent DİŞCİGİL, Doç. Dr. İsmail BADAK, Doç. Dr. Mehmet BOĞA, Yrd. Doç. Dr. Uğur GÜRCÜN, Yrd. Doç. Dr. Erdem ÖZKISACIK ve Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyeleri saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Taşkın ŞENTÜRK, Prof. Dr. A. Zahit BOLAMAN, Prof. Dr. Ali Önder KARAOĞLU, Prof. Dr. Hadi YAŞA, Doç. Dr. Gürhan KADIKÖYLÜ, Doç. Dr. Hulki Meltem SÖNMEZ, Doç. Dr. Engin GÜNEY, Doç. Dr. Sabri BARUTCA, Doç. Dr. Harun AKAR, Doç. Dr. Yavuz YENİÇERİOĞLU, Doç. Dr. Vahit YÜKSELEN, Doç. Dr. Nezih MEYDAN, Yrd. Doç. Dr. Oğuz GÜRLER'e teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık hayatım süresince bana en büyük desteği veren eşim Dr. Suna BAYRAK ile iş arkadaşlarım Dr. İlker YILMAZ, Dr. Tever SARUHAN, Dr. Hülya TURGUT, Dr. Serkan KOCAKUŞAK, Dr. Gaffar KARADOĞAN ve Dr. Mehmet Tolga HEKİM'e teşekkürlerimi sunarım. Anjiyografi ünitesinde beş yılımızı paylaştığımız teknisyen arkadaşlarım Ümit Afyoncu ile Mete Turan'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bununla birlikte tez çalışmaları esnasında yardımlarını esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Aslıhan KARUL ve Dr. Nilüfer SERT ile Psikiyatri Anabilim Dalı'ndan Dr. Bülent GÜLTEKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nazmi İlker Bayrak

Aydın, 2007

GİRİŞ ve AMAÇ (I)

Koroner arter hastalıklarında altta yatan temel bozukluk aterosklerozdur. Ateroskleroz gelişimi birçok faktöre bağlı olmakla birlikte, serum kolesterol seviyesinin özellikle de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin yüksek olması en önemli faktörlerden biri olarak bilinmektedir (1,2,3). Hiperkolesteroleminin oluşturduğu koroner arter hastalığı riskinin, kolesterol düşürücü tedaviyle azaltılabildiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (4,5,6).

Primer hiperkolesterolemi hastaları, tanı konulduktan sonra düzenli olarak ömür boyu ilaç kullanmak durumundadırlar. Serum total kolesterol ve LDL düzeyleri uygun tedavi ile kontrol altında tutulmayan hastalarda, ateroskleroz, koroner arter hastalığı ve bunların neticesinde kalp yetmezliği gibi ciddi hastalıklar ile ani kalp ölümü gibi yıkıcı sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde primer hiperkolesterolemi tedavisinin temel taşı 3-Hidroksimetil 3-Glutaril Koenzim A (HMG CoA) redüktaz inhibitörü (diğer adıyla statin) grubu ilaçlar oluşturmaktadır. Ömür boyu kullanılması gereken bu ilaçların, serum total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeylerini azaltmanın yanısıra mevcut aterosklerotik plakları stabilize edici ve hatta geriletici etkileri de vardır (7).

Hiperlipidemi tedavisinde LDL kolesterol tedavinin primer hedefidir (8). Klinik çalışmalarda LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin azaltıldığı gösterilmiştir (4,5,6). Koroner arter hastalığı gelişme riskini ve aynı zamanda LDL kolesterolü azaltan; diyet, ideal kiloya ulaşma ve düzenli egzersiz, tüm primer hiperkolesterolemisi olan hastalara önerilmektedir. Ancak birçok hastada, günümüz kılavuzlarının önerdiği LDL kolesterolü hedeflerine ulaşabilmek için, statin grubu ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır (9). Bu nedenle statin grubu ilaçlar, koroner arter hastalığı veya risk faktörleri bulunan hastalarda hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Koenzim Q10 (KoQ10), endojen kolesterol sentezi esnasında bir ara ürün olarak oluşur. Mitokondri iç zarında bulunan bu molekül, daha sonra krebs döngüsüne katılarak,

enerji üretimine katkıda bulunmaktadır. Endojen kolesterol sentezini, hız kısıtlayıcı basamak olan HMG CoA redüktaz enzimini inhibe etmek suretiyle baskılayan statin grubu ilaçların, aynı zamanda serum KoQ10 düzeyini de düşürdüğüne dair çalışmalar mevcuttur (10,11,12,13,14).

Kalbin diyastolik fonksiyonları enerji gerektiren aktif bir süreçtir. Statin tedavisi alan hastalarda, kullanmakta oldukları ilacın doğal bir sonucu olarak azalan serum KoQ10 düzeyi nedeniyle, diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilenmesi muhtemeldir (15). Kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, gelişen bir kardiyomyopatinin ilk belirtisi olabilir. Ömür boyu kullanma gerekliliği, bu ilaçların, diyastolik fonksiyonlar üzerine olası etkilerini daha önemli ve araştırmaya değer kılmaktadır.

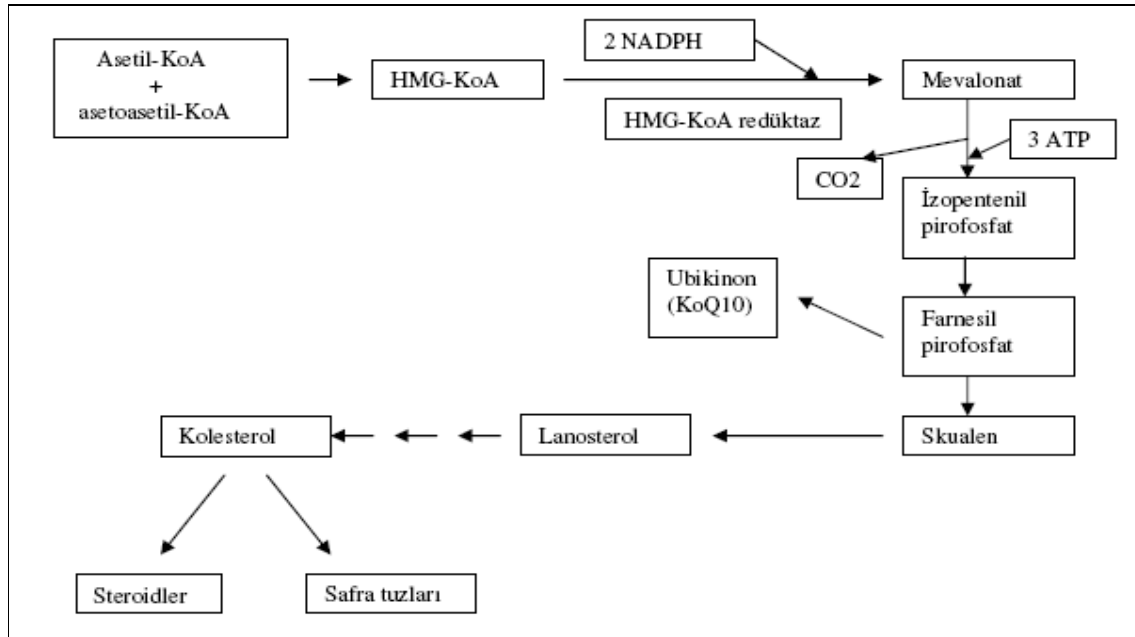
Bizim çalışmamızda, statin grubu bir ilaç olan atorvastatinin, kalbin diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi ve bu etkinin serum KoQ10 düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması hedeflendi.

GENEL BİLGİLER (II)

BİRİNCİ BÖLÜM

KOLESTEROL YAPISI VE METABOLİZMASI

Kolesterol, vücutta başlıca yapım yeri karaciğer olan, hücre duvarı stabilitesi ve transmembran madde taşınmasında, steroid hormon sentezinde ve safra asidi oluşumunda önemli rol oynayan, hidrofobik özellikte bir biyolojik moleküldür. Yapısını, karbonları sırayla numaralanmış olan dört adet birleşik halka ve dördüncü halkaya tutunmuş sekiz üyeli dallanmış hidrokarbon zinciri oluşturur (16). İnsan vücudundaki kolesterol temel olarak asetat molekülünden oluşur. Bunun için 3 molekül asetat kondanse olarak, 3 hidroksi 3 metil glutaril koenzim A'yı oluşturur. Oluşan bu molekül, HMG CoA redüktaz enzimi aracılığıyla mevalonik asite dönüşür. Mevalonik asit ise kondansasyon ve yeniden düzenlemeler sürecinden geçerek, geranil pirofosfat, farnesil pirofosfat, skualen ve lanosterol üzerinden kolesterole dönüşür (17) (Şekil 1).



Şekil 1: Kolesterol sentezi

Karaciğerde, asetattan sentezlenen kolesterol dışında, serum lipoproteinlerinin karaciğerde tutulmasıyla gelen ve barsaklardan absorbe edilerek şilomikronlar tarafından taşınan kolesterol de bulunmaktadır. Karaciğerde bulunan kolesterol, vücutta üç değişik şekilde yer alır. Seruma geçebilir, safra asitlerine dönüşür ya da değişikliğe uğramadan safra yoluyla ince barsağa atılır (17). Kolesterol plazmada iki ayrı şekilde bulunmaktadır. Birincisi serbest kolesterol şeklinde tüm hücre membranlarında, %70'e yakın ikinci kısmı da kolesterol esterleri şeklinde plazmada, böbreküstü bezinin korteksinde, aterom plaklarında, karaciğer ve ince barsağın distal bölümünde bulunur. Kolesterolün esterleşmesi, plazmada lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), karaciğer ve ince barsakta ise açıl koenzim A kolesterol açıl transferaz (ACAT) enzimleri aracılığıyla gerçekleşir (18,19). Kolesterol molekülü yapısındaki 3. karbona bir yağ asidi bağlanması ile esterleşme gerçekleşir ve esterleşme sonrası, suda çözünmez bir molekül olan kolesterol daha hidrofobik bir hal alır (16). Hidrofobik özelliği nedeniyle kolesterol, ya bir lipoprotein parçacığının bileşeni olarak ya da safradaki fosfolipid ve safra tuzları tarafından çözünmüş halde taşınmalıdır. Sentez ve absorpsiyon yoluyla elde edilen total kolesterolün yaklaşık üçte biri, karaciğerde primer safra asitleri olan kolik asit ve kenodeoksikolik asite parçalanır. Bu safra asitleri, kolesterolü safra içerisinde çözünür hale getirerek, bir yandan barsaktan absorbe edilmesine, diğer taraftan vücuttan atılmasına yardım ederler ki, kolesterolün başlıca atılım yolu da budur (19).

ENTEROHEPATİK DOLAŞIM

İnce barsakla karaciğer arasında sürekli varolan kolesterol ve safra asitleri döngüsüne enterohepatik dolaşım adı verilmektedir (17). Safra ile ince barsağa akan kolesterolün yaklaşık yarısı reabsorbe edilerek karaciğere geri döner, geri kalanı ise fekal nötral steroidler şeklinde dışkı ile atılır. Karaciğere dönen kolesterolün, negatif bir geri bildirim mekanizması ile kendi sentezini kontrol etmesi söz konusudur. Yani enterohepatik dolaşım ne kadar çok

kolesterol karaciğere geri dönerse, karaciğerdeki kolesterol sentezi o ölçüde baskılanır. Bu etki, karaciğere dönen kolesterolün özellikle HMG CoA redüktaz enzimini baskılaması ile ilintilidir (20). İnce barsağa atılan safra asitlerinin de benzer bir enterohepatik dolaşımı söz konusudur. Organizma, barsağa atılan safra asitlerinin %98'ini tekrar absorbe eder ve yalnızca %2'sini fekal asidik steroidler halinde dışkıyla atar. Absorbe edildikten sonra portal dolaşım ile karaciğere dönen safra asitleri de, kolesterole benzer biçimde negatif geri bildirim mekanizması ile kendi sentez hızlarını kontrol altında tutarlar (16).

LİPOPROTEİNLER

Kolesterol, trigliseridler, serbest yağ asitleri ve fosfolipidler vücutta bulunan majör lipidler olup, plazmada çözünemedikleri için, dolaşımda lipoprotein kompleksleri olarak bulunurlar (21). Lipoproteinler nonpolar esterifiye kolesterol ve trigliserid çekirdeği içeren yuvarlak parçacıklardır ve apolipoproteinler, fosfolipidler ve serbest kolesterolden oluşan polar bir yüzey tabakaları mevcuttur. Bu polar yüzey tabakası sayesinde lipoproteinler, hidrofobik özellikteki kolesterol esterleri ve trigliseridlerin, plazmada çözünür ve bir yerden başka bir yere taşınabilir hale gelmesini sağlarlar. Lipoprotein parçacığı, tanımlanan bu temel yapısıyla, lipid transportunda görev alan taşıyıcı bir elemandır (17). Lipoproteinler çekirdekte bulunan kolesterol esteri ve trigliserid miktarı açısından farklılık gösterirler. Dansite ve elektroforetik mobilitelerine göre sınıflandırılırlar (21) (Tablo 1).

Lipid taşıyıcı elemanlar olarak lipoproteinler, ekzojen ve endojen lipid transportunda rol oynarlar. Ekzojen lipid transportunda temel olarak şilomikronlar, endojen lipid transportunda ise çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) , orta dansiteli lipoprotein (IDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) görev yapmaktadır.

Tablo 1: Plazma lipoproteinlerinin sınıflandırılması ve özellikleri				
Lipoprotein	Asıl lipid bileşen	Apolipoprotein	Dansite (g/ml)	Elektroforetik mobilite
Şilomikron	TG	A-1,A-2,A-4,B48,E	< 0,95	Başlangıç noktası
Şilomikron kalıntısı	KE, TG	B-48, E	<1.006	Başlangıç noktası
VLDL	TG	B-100, E	<1.006	Pre-beta
IDL	KE	B-100, E	1.006-1.019	Geniş beta
LDL	KE	B-100	1.019-1.063	Beta
HDL	KE,FL	A-1, A-2	1.063-1.210	Alfa
TG: Trigliserid, KE: Kolesterol esteri, VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein, IDL: Orta dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, FL: fosfolipid				

ŞİLOMİKRON:

Ekzojen lipid taşınmasında görev alan tek lipoproteindir. Besinlerle dışarıdan alınan yağları, organizmanın gereksinimleri doğrultusunda değişik dokulara taşır. 1000-4000 Angstrom arasındaki çapı ile lipid taşıma sisteminin en büyük molekülüdür. Büyük oranda trigliserid, az miktarda da kolesterol esteri taşır. %98-99,5 oranında lipid, %0,5-2 oranında protein içerir. Özellikle yağlı bir öğünden sonra kanda bol miktarda bulunur. Başlıca apoproteini (Apo), yalnızca şilomikronlara özgü olan Apo B-48'dir (17).

Barsak lümeninde lizolesitin, safra asitleri, serbest kolesterol, yağ asitleri ve monogliseridlerden oluşan karışık miçellerin içerdiği bu öğeler ayrı ayrı absorbe edilir. Absorbe edilen serbest kolesterolden kolesterol esteri üretilirken, yağ asitleri ve monogliseridler birbirlerine bağlanarak trigliseridlere dönüştürülür. Daha sonra, kolesterol esterleri ve trigliseridlerden şilomikronları sentezleyen barsak mukoza hücreleri, bu lipoproteinleri barsak lenfatiklerine salgılar. Barsak lenfatiklerinden torasik duktus aracılığıyla sistemik dolaşıma giren şilomikronlar, çevresel dolaşımda ilerledikçe, kapiller endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz enzimi ile temasa geçerler (22). Bu

enzim şilomikronların trigliseridlerini hidrolize ederek parçalar ve sonuçta serbest kalan Apo A, apo C ve yağ asitleri dolaşıma katılır. Trigliseridlerin çoğunluğu hidrolize olduktan sonra dolaşıma geri dönen kalıntı parçacık artık, kendisini oluşturan ana parçacıktan hem büyüklük hem de kapsamı bakımından oldukça farklıdır. Boyut olarak küçülmüş ve içerik olarak kolesterol esterleri bakımından daha zengin hale gelmiştir. İşte bu kalıntı parçacığa şilomikron kalıntısı adı verilir. Şilomikron kalıntıları küçülmüş oldukları ve bolca kolesterol esterleri taşıdıkları için, kendilerini oluşturan şiloikronlardan farklı olarak aterojenik özellik kazanmışlardır. Ne var ki, normal işleyen bir fizyolojide bu kalıntılar karaciğer tarafından dolaşımdan hızla temizlendikleri için önemli sorun oluşturmazlar. Şilomikron kalıntıları kandan esasen karaciğer yüzeyindeki şilomikron kalıntısı reseptörleri ile temizlenirler ve bu reseptörlere LDL reseptörüne benzer protein adı verilir.

Lipoprotein lipaz ile şilomikron lipolizi sonrasında açığa çıkan serbest yağ asitleri hemen dolaşımdaki albümine bağlanarak, solubl şekilde kalırlar. Organizmada bu yağ asitleri, kas dokusu tarafından enerji kaynağı olarak, karaciğer tarafından VLDL sentezinde kullanılabilir. Bunun yanı sıra, albümine bağlı bu yağ asitlerinin ihtiyaç fazlası bölümü, tekrar ihtiyaç oluştuğunda, yağ dokusu lipoprotein lipazı ile hidrolize edilip dolaşıma katılmak üzere, yağ depolarında trigliserid şeklinde depolanabilir (16).

ÇOK DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (VLDL):

Ekzojen lipid transportundaki şilomikronlara göre çok küçük olmakla beraber, 400-700 Angstrom çapıyla endojen lipid transport sisteminin en büyük elemanıdır (18,19). Yapısında kolesterol esterinden çok trigliserid taşımasıyla şilomikronlara benzerlik gösterir. Karaciğer tarafından sentezlenen başlıca lipoprotein olan VLDL, %88 oranında lipid, %12 oranında proteinden oluşur. Apo E ve Apo C de içermeye birlikte, başlıca apolipoproteini Apo B-100'dür (22,23).

VLDL parçacıklarının karaciğer tarafından sentezlenerek dolaşıma salıverilen ilk formuna olgunlaşmamış VLDL adı verilir. Bu parçacıkların gövdelerinde hemen daima yalnızca trigliseridler vardır ve kolesterol esterleri çok az miktarda bulunur. Bu parçacıklar kan dolaşımında karşılaştıkları HDL moleküllerinden, kendi yapılarına, Apo E, Apo C ve kolesterol esterleri alırlar. Bu kazanımdan sonra bu parçacıklar olgunlaşmış VLDL adını alır (17). Olgunlaşmış yeni parçacıklar kan dolaşımındaki yolculuklarını sürdürürken, kaçınılmaz olarak kapillerlere de girerler ve buralarda lipoprotein lipaz enzimi ile muameleye maruz kalırlar. Bunun neticesinde, içeriklerindeki trigliseridler parçalanarak serbest yağ asitleri dolaşıma geçer. Bu yağ asitleri şilomikronlara ilişkin anlatıldığı biçimde değerlendirilirler. Bununla birlikte kapiller düzeyinde, fosfolipidler, bazı Apo C ve Apo E molekülleri de olgunlaşmış VLDL molekülünden ayrılarak, HDL molekülüne transfer edilirler. Böylelikle geride sadece kolesterol esterleri içeren artık bir molekül kalır ki buna da VLDL kalıntısı yani orta dansiteli lipoprotein (IDL) adı verilir. Oluşan IDL, arter duvarına daha kolay infiltre olabilmesini sağlayan küçülmüş çapı ve kolesterol esterinden zengin içeriğiyle aterojenik nitelik taşımaktadır. Oluşan IDL moleküllerinin %60-70'i, karaciğer hücrelerinin yüzeyinde bulunan spesifik reseptörler tarafından dolaşımdan temizlenir, VLDL kalıntılarının geri kalan %30-40'lık bölümü ise, yine karaciğer hücrelerinin yüzeyine yerleşmiş bir enzim olan hepatik trigliserid lipaz (HTGL) enzimi ile etkileşir (17). Bu enzim IDL'nin geri kalan trigliseridlerini de parçalar. Böylece, tamamına yakını kolesterol esterinden oluşan yeni bir molekül oluşur ki bu moleküle LDL denmektedir.

DÜŞÜK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (LDL):

İçerik açısından şilomikron ve VLDL moleküllerinden çok farklı olup, bol miktarda kolesterol esteri, çok az trigliserid taşırlar. Bir tek LDL parçacığında yaklaşık 1500 molekül kolesterol esteri mevcuttur. LDL parçacıklarını diğer lipoproteinlerden ayıran önemli bir özelliği de, yüzey tabakalarında tek tip apoprotein (Apo B-100) içermeleridir. Lipoproteinleri

dolaşımdan temizleyen reseptörler, onları ancak Apo B ve Apo E'leri aracılığıyla tanıma imkanına sahiptirler. Bu nedenle doğuştan bozuk Apo B-100 taşıyan kişilerde, LDL parçacıkları kandan temizlenemez ve ailesel defektif Apo B 100 hastalığı ortaya çıkar (24). LDL parçacıklarının çapları 225-275 Angstrom arasında değişmektedir. Bir LDL parçacığının %75'i lipid, %25'i proteindir. VLDL katabolizması ile oluşan LDL'nin %75'i karaciğer, %25'i ekstrahepatik dokular tarafından, öncelikli olarak reseptörlerine bağlanmak suretiyle dolaşımdan alınır.

Serum LDL seviyesinin düzenlenmesi:

LDL'nin hammaddesi, VLDL'den oluşan VLDL kalıntılarıdır. Oluşan LDL miktarı, ilki karaciğer tarafından üretilen VLDL miktarı, ikincisi ise LDL reseptörleri ile LDL ve VLDL kalıntılarının kandan temizlenme hızına olmak üzere temel olarak iki faktöre bağlıdır. Bu faktörlerden reseptör bazlı temizlenme, LDL serum düzeyinde anahtar rol oynamaktadır (18,19). İlki hücre içi asetat molekülüyle başlayan ve HMG CoA redüktaz enzimi tarafından kontrol edilen endojen sentez, diğeri ise özel hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla dolaşımdaki LDL parçacıklarından elde edilen kolesterol olmak üzere vücuttaki hücreler, iki yoldan kolesterol sağlamaktadırlar. Hücrelerdeki endojen kolesterol sentezi ve hücre yüzeyindeki LDL reseptörlerinin sayısı Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Proteinler (SDEBP) adı verilen, membrana bağlı transkripsiyon faktörlerini kapsayan negatif bir geribildirim regülasyonu ile düzenlenir (25). Sonuçta hücre içindeki kolesterol konsantrasyonu artınca LDL reseptörünün transkripsiyonu baskılanır, böylece plazmadaki LDL'nin temizlenmesi yavaşlar ve biriken parçacıklar, hücreler ve metal iyonlar tarafından oksidatif hasara uğratılır. Bunun tersine, hücredeki kolesterol düzeyi düştüğünde gen transkripsiyonu, LDL'nin kandan alınmasını arttıracak biçimde indüklenir. Bu düzenleyici mekanizmalar birlikte çalışarak, hücrenin kolesterol gereksinimini ve esterleşmemiş serbest kolesterolün sabit düzeyde kalmasını sağlar. Özetle, bir hücrenin sentezleyeceği LDL reseptör sayısı, o hücrenin

kolesterol kapsamına göre ayarlanır. Hücrenin kolesterol içeriği arttığında, üretilen LDL reseptör sayısı azalır (17).

LDL parçacıkları homojen olmayıp, ultrasantrifüj yardımıyla çap, yoğunluk ve lipid kapsamı bakımından değişiklik gösteren alt gruplara ayrılırlar. Sağlıklı kişilerde en bol bulunan LDL alt grubu LDL II'dir. Kadınlarda daha büyük ve yoğunluğu daha az olan LDL parçacıkları erkeklere göre daha çok bulunur. Erkeklerde ise, daha küçük ve daha yoğun olan LDL III parçacıkları boldur. Yoğunluğu az olan parçacıklar A fenotipini, daha yoğun olanlar ise B fenotipini oluştururlar (26). B fenotipi alt grubunda, miyokard infarktüsünün sıklığı 3 kat yüksek bulunmuş ve anjiyografik olarak koroner arter hastalığı taşıyanlarda, taşımayanlara göre LDL parçacıklarının daha yoğun ve daha küçük olduğu gösterilmiştir (27).

YÜKSEK DANSİTELİ LİPOPROTEİN (HDL):

Lipid taşıma sisteminin en küçük boyutlu elemanı olan yüksek dansiteli lipoproteinin çapı 75-100 Angstromdur. Yüksek oranda kolesterol esteri ve daha az oranda trigliserid taşır. Taşıdığı lipid profili açısından LDL molekülüne benzese de, organizmanın yararına çalışmaktadır. HDL molekülünün %50'si lipid, %50'si proteinden oluşmaktadır. Başlıca apoproteinleri A-1 ve A-2'dir. Dolaşımda HDL parçacıkları ile birlikte bulunan LCAT enziminin etkin hale gelmesinde Apo A-1 önemli role sahiptir (28,29).

HDL parçacıklarının olgunlaşma sürecinde görev alan bu enzim, HDL parçacıklarında bulunan bir fosfolipid olan lesitin ester bağı kırıp, o bölgeye kolesterol bağlanmasını ve böylelikle serbest kolesterolün ester kolesterol haline dönüşmesini sağlar. İnsanlarda kolesterol esterlerinin büyük çoğunluğu bu yolla, LCAT enzimi sayesinde olur (30). HDL molekülü de, LDL'de olduğu gibi bir olgunlaşma sürecinden geçer. HDL'ler ilk olarak karaciğer ve barsak hücreleri tarafından sentezlenerek dolaşıma salınırlar. Olgunlaşmamış HDL adı verilen bu parçacıklar, yapılarında sadece Apo A-1 ve Apo A-2 içermekte olan, yassı içi boş bir fosfolipid çift tabakasından ibarettirler. Bu haliyle HDL molekülleri, serbest

kolesterole karşı büyük afinite gösterirler. Esterleşmemiş serbest kolesterol HDL yüzeyine ulaştığında LCAT enzimi aracılığıyla kolesterol esterine dönüştürülür ve HDL parçacığının içinde birikmeye başlar. Başta yassı bir şekilde olan molekül giderek küre halini alır ve oluşan bu en küçük küre haline HDL3 molekülü adı verilir (17). HDL3 molekülünün serbest kolesterole afinitesi devam eder ve LCAT enzimi yardımıyla kolesterol esteri biriktirmeyi sürdürür. Bu yolla küre şeklindeki molekül iyice büyür ve HDL2 adını alır. Dolaşımında HDL3 ve HDL2 molekülüleri çeşitli enzimler yardımıyla birbirlerine dönüşerek ‘‘HDLdöngüsünü’’ tamamlarlar (31).

Organizmada kolesterol yalnızca karaciğer tarafından atılabilir. Bu nedenle, hücrelerde biriken kolesterolden kurtulmanın ilk koşulu, onun karaciğere taşınabilmesidir. Yalnızca HDL parçacıkları, kolesterolü çevresel hücrelerin membranlarından ve diğer lipoproteinlerin yüzey tabakalarından toplayıp, onu esterleştirerek gövdelerinde biriktirir ve karaciğere taşırlar. Buna ‘‘ters yönde kolesterol taşınması’’ adı verilir (32). Gerçekte, ters yönde kolesterol transportu için organizmada iki yol vardır. Birincisi, HDL parçacıklarının, periferden topladıkları ve esterleştirdikleri kolesterolü VLDL parçacıklarına aktararak, kolesterolü dolaylı yoldan karaciğere gönderdikleri yol, ikincisi ise HDL parçacıklarının kolesterolü karaciğere doğrudan taşıdıkları yoldur (17). Sonuç olarak, bu mekanizmalarla HDL organizmayı kolesterolün zararlı etkilerden koruma yönünde iş görür.

HİPERKOLESTEROLEMİNİN KLİNİK ÖNEMİ VE KILAVUZLAR

Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yaşamsal bir molekül olsa da, yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (8,33). Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki doğrusal bir beraberlik gösterir. Öyle ki, serum total

kolesterolündeki her 20 mg/dl artış, koroner kalp hastalığı mortalitesinde %12'lik bir yükselme yaratır (34). Yapılmış çalışmalarda, total kolesteroldeki her %1'lik yükselmenin, koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık %2'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir (35).

Tipik olarak total serum kolesterolünün %60-70'lik kısmını LDL kolesterol oluşturur. Total serum kolesterolünün büyük kısmını taşıyan bu lipoproteinin aterojenik özellikte olduğu birçok epidemiyolojik çalışma ile gösterilmiştir. Bununla birlikte, başka kardiyovasküler risk faktörü olmaksızın, sadece homozigot veya heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda koroner arter hastalığı riskinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (8). Son olarak, yapılmış kontrollü randomize çalışmalarda, LDL kolesterolün ilaç tedavisi ile düşürülmesinin, koroner kalp hastalığı riskini belirgin biçimde azalttığı saptanmıştır (36,37). Bu nedenle, hem Amerikan hem de ulusal kılavuzlarda LDL kolesterol temel tedavi hedefi olarak gösterilmektedir (8,38). Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma (TKD-KKHK) Kılavuzu ve National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP-III) kılavuzu, kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın, her beş yılda bir, 20 yaş ve üzerindeki bireyler için, serum total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerini içeren açlık lipid profiline bakılmasını önermektedir (38,9). Bir bireyin koroner arter hastalığı riskini ve tedaviye olan ihtiyacını belirlemede ilk yapılması gereken, serum kolesterol düzeylerinin değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasıdır (39). NCEP ATP III ve TKD KKHK kılavuzlarında bireyler, sahip oldukları değişik kolesterol fraksiyonlarına göre sınıflandırılmıştır (9,38) (Tablo 2).

Tablo 2: TKD KKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması	
Serum lipid konsantrasyonu (mg/dl)	Sınıflama
LDL kolesterol	
<100	Normal
100-129	Normale yakın veya hafif yüksek
130-159	Sınırdan yüksek
160-189	Yüksek
≥190	Çok yüksek
Total kolesterol	
<200	Normal
200-239	Sınırdan yüksek
≥240	Yüksek
HDL kolesterol	
<40	Düşük
≥60	Yüksek
Trigliserid	
<150	Normal
150-199	Sınırdan yüksek
200-499	Yüksek
≥500	Çok yüksek

Hastanın Frederickson sınıflamasına göre lipid fenotipinin ortaya konması için, açlık lipoprotein analizi yapılabilir. Bu sınıflama trigliserid ve lipoprotein fraksiyonlarına duyarlıdır. Her lipid fenotipi, multipl genetik ve sekonder dislipidemi nedenleri ile ilişkilidir. Terapötik kararları yönlendirmek açısından yararlı olmakla birlikte spesifik bir lipid bozukluğu tanısı oluşturmaz (21) (Tablo 3).

Tablo 3:Hiperlipidemilerde Frederickson Sınıflaması				
Fenotip	Yükselen lipoproteinler	Sonuç	Aterojenisite	Genetik ilişkisi
I	Şilomikronlar	Çok yüksek TG	?	Apo CII eksikliği, ailesel şilomikronemi
IIa	LDL	Yüksek kolesterol	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi Ailesel defektif Apo B
IIb	LDL ve VLDL	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel hiperkolesterolemi Ailesel kombine hiperlipidemi
III	IDL	Yüksek kolesterol ve TG	+++	Ailesel disbetalipoproteinemi
IV	VLDL	Yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel endojen hipertrigliseridemi Ailesel kombine hiperlipidemi
V	VLDL ve şilomikron	Çok yüksek TG ve normal veya hafif yüksek kolesterol	+	Ailesel karışık hipertrigliseridemi
Apo: apolipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, IDL: orta dansiteli lipoprotein, VLDL: çok düşük dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid				

Trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri elde edildikten sonra ilk yapılması gereken hiperlipideminin sekonder nedenlerinin araştırılmasıdır. Hem hiperkolesterolemi hem de hipertrigliseridemi yapan ikincil nedenlerin saptanması, primer hiperlipidemi tedavisinden farklı olarak, sebebe yönelik tedavilerin uygulanmasını gerektirir. Sekonder hiperlipidemi nedenlerinin çoğu uygunsuz yaşam tarzı nedeniyle şiddetlenir (21) (Tablo 4).

Tablo 4: Sekonder hiperlipidemi nedenleri	
Hiperkolesterolemi ile ilişkili	
• Hipotiroidi • Nefrotik sendrom • Kronik karaciğer hastalığı • Cushing sendromu • Hiperparatiroidi	• Glukokortikoid kullanımı • Beta bloker kullanımı • Diüretik kullanımı • Pankreatit
Hipertrigliseridemi ile ilişkili	
• Diabetes mellitus • Östrojen kullanımı • Kronik böbrek yetmezliği • Gebelik	• Alkolizm • Akut intermittan porfiri • Lipodistrofi

Sekonder hiperkolesterolemi nedenleri ekarte edildikten sonra yapılacak olan, hastanın koroner arter hastalığı riskini değerlendirmektir. Serum LDL düzeyi hedeflerini belirlemede kullanılan, koroner kalp hastalığı majör risk faktörleri, yaş, sigara, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü ve ailede erken koroner arter hastalığı bulunmasıdır (8) (Tablo 5).

Tablo 5: LDL kolesterol dışında koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri
• Yaş (erkek ≥ 45, kadın ≥ 55) • Aile hikayesi (<55 yaş birinci derece erkek ,<65 yaş birinci derece kadın akrabalar) • Düşük HDL kolesterol (<40 mg/dl)* • Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg ya da antihipertansif tedavi alıyor olmak) • Sigara içimi
*NCEP ATP III'e göre HDL kolesterol ≥ 60 mg/dl olduğunda negatif bir risk faktörü olarak kabul edilir.

Bu risk faktörleri eşliğinde, hastanın 10 yıllık koroner arter hastalığı riski hesaplanarak, yüksek riskli gruplarda daha LDL düşük düzeyleri hedeflenmesi 2001 yılında yayınlanan NCEP ATP III kılavuzunda belirlenmiştir. Ancak daha sonra yapılan beş büyük çalışma, bu kılavuzun 2004 yılında güncellenmesine aracı olmuştur (6,40,41,42,43). Bu en son güncelleme günümüzde, klinik uygulamalarda LDL kolesterol hedefleri ile yaşam tarzı değişiklikleri (YTD) ve tedavi ölçütlerini belirlemektedir (44) (Tablo 6).

Tablo 6: Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi sonrası tedavi önerileri			
Risk sınıfı	LDLhedefi (mg/dl)	YTD, LDL (mg/dl)	İlaç için LDL(mg/dl)
Yüksek risk: KAH veya eşdeğeri* (10 yıllık risk > %20)	<100 (opsiyonel<70)	≥100	≥100 (<100 ilaç opsiyonel)
Orta-yüksek risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk > %10-20)	<130	≥130	≥130 (100-129 ilaç opsiyonel)
Orta risk: ≥ 2 risk faktörü (10 yıllık risk <%10)	<130	≥130	≥160
Düşük risk: 0-1 risk faktörü	<160	≥160	≥190 (160-189 ilaç opsiyonel)
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, YTD: yaşam tarzı değişikliği, KAH: koroner arter hastalığı *KAH eşdeğeri: Diğer aterosklerotik hastalıklar (periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, semptomatik karotis hastalığı), Diabetes mellitus, %20'nin üzerinde 10 yıllık risk yaratan risk faktörü kombinasyonu			

Genel olarak YTD, kilo verme, fiziksel aktiviteyi artırma, günlük 200 mg düzeyinin altında kolesterol alma ve doymuş yağların günlük alınan toplam kalorisinin %7'sinden azını teşkil etmesine çalışma şeklinde özetlenebilir. Bunun yanı sıra günlük ortalama 2 gr bitkisel sterol tüketimi ile 10-25 gr lif alımı önerilmektedir. NCEP ATP III kılavuzu, kolesterolü kontrol altına almak için ideal bir diyeti özetlemiştir (8) (Tablo 7).

Tablo 7: NCEP ATP III yaşam tarzı değişikliği önerilerinde günlük kalori dağılımı	
	Günlük toplam kalorinin
Toplam yağ	%25-35
Poliansatüre yağ	%10
Monoansatüre yağ	%20
Karbonhidrat	%50-60
Protein	%15
Bitkisel sterol	2 gr/gün
Eriyebilir lif	10-25 gr/gün (en az 5-10 gr/gün)

Tüm bu yaşam biçimi değişiklikleri, total ve LDL kolesterol seviyelerinde ortalama %15-30 arasında düşüşler sağlar (45). Sadece LDL kolesterol düzeylerindeki düşüşün yanı sıra, özellikle kilo kaybı, düzenli egzersiz ve sigaranın bırakılmasıyla sağlanan HDL kolesterol seviyesindeki artış da kardiyovasküler riskin azaltılmasında anahtar rol oynar. Yapılmış, prospektif, beş yıl izlemli bir çalışmada, kalıcı kilo kaybının, HDL kolesterolü erkeklerde %4, kadınlarda ise %6,3 oranında arttırdığı gösterilmiştir (46). Bunun yanı sıra, düzenli egzersiz yapanlarda, sedanter yaşayanlara oranla HDL kolesterol düzeylerinin en az %20 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara kullanımı HDL kolesterol düzeylerini belirgin şekilde düşürmektedir. Buna karşın, sigaranın bırakılmasından bir yıl sonra, HDL kolesterol düzeyleri içmeyenlere benzer bulunmaktadır (47). Ancak tüm bu yaşam tarzı değişiklikleri çoğu zaman hedeflenen LDL kolesterol düzeylerine erişmede yetersiz kalmakta, bu nedenle bu hastaların ilaç tedavisi almaları gerekli olabilmektedir. Günümüz kılavuzlarında tedavi hedefi temel olarak LDL kolesterol olduğuna göre, hiperkolesterolemi tedavisinde esasen LDL kolesterol düzeylerini düşürmeye yarayan HMG KoA redüktaz inhibitörü ilaçların kullanılmakta olduğunu tahmin etmek zor değildir.

STATİNLER

Hiperlipidemi tedavisinde LDL kolesterol tedavinin primer hedefidir. Tedavide koroner arter hastalığı riskini etkileyen ve LDL kolesterolü düşüren diyet, egzersiz ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri bütün hastalara önerilmekle birlikte, koroner arter hastalığı riski taşıyan kişilerde tedavi hedeflerine ulaşmak için çoğunlukla statinler kullanılmaktadır. Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976'da Endo ve arkadaşları tarafından tesadüfen saptanmıştır (21). Statinler 1980'lerin sonlarına doğru klinik kullanıma girmişlerdir. Statinlerin ilk jenerasyonunu oluşturan lovastatin ve pravastatin molekülleri, mantar metabolitlerinden doğal olarak üretilmiştir. Daha sonra yarı sentetik olan simvastatin kullanılmaya başlanmıştır. Tamamen sentetik olan fluvastatinin üretiminden sonra da, daha yeni kuşak statinler olan cerivastatin, atorvastatin ve en son olarak da rosuvastatin imal edilmiştir. Statinler kolesterol biyosentezinde anahtar role sahip olan HMG CoA redüktazı geri dönüşümlü şekilde inhibe ederek, plasma kolesterol, LDL kolesterol, Apo B ve trigliseridleri düşürür, HDL kolesterol düzeylerini arttırır (48). Kolesterol sentezi inhibisyonu karaciğerin kolesterol içeriğini azaltmakta ve serum LDL kolesterol düzeylerini düşüren LDL reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Statinler ayrıca lipoproteinlerin hepatik salınımını azaltmaktadır (49).

Statinler, koroner arter hastalığı mortalitesini azaltmada, aterom progresyonunu önlemede ve regresyon sağlamada etkili ilaçlardır (5,6,7,36). Mortalitedeki azalma, ortalama kolesterol düşüşü ile orantılıdır. Literatürde serum kolesterol düzeyinde %10-20 oranındaki azalmanın, mortalitede %23, %20'den fazla düşüşün ise mortalitede %30 azalmayı sağladığı bildirilmektedir (50). Serum kolesterol düzeyindeki azalma ile sağlanan faydanın, başlangıç kolesterol düzeylerinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Statinler her iki cinste ve yaşlı popülasyonda da faydalı bulunmuştur (36,37,40). Anjina pectoris, serebrovasküler olay,

koroner arter bypass ve perkütan girişim sıklığını da anlamlı derecede azaltmaktadırlar (36,51).

Değişik statin moleküllerinin serum lipidleri üzerine etki dereceleri aynı değildir. Klasik olarak aynı statinin dozundaki iki kat artış, total kolesterolde %5'lik, LDL kolesterolde ise %7'lik ek düşüş yapar (52) (Tablo 8).

Tablo 8: Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri							
Statin ilacı (mg/gün)						Kolesterol düzeylerinde azalma	
Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Rosuvastatin*	Total	LDL
5	10	20	20	40		%22	%27
10	20	40	40	80		%27	%34
20	40	80				%32	%41
40	80				10	%37	%48
80	160				20	%42	%55
• Rosuvastatin orijinal makalede yer almamaktadır.							

Statinler akşam saatlerinde alındıklarında daha etkin olurlar. Çünkü endojen kolesterol sentezi gece en yüksek düzeyde bulunur. Pravastatin mide boş iken, aksine lovastatin ise besinlerle birlikte alınmalıdır. Bunlar dışında statinlerin emilimi besinlerle etkileşmez. Elde ediliş biçimlerine göre sentetik ve doğal statinler olarak sınıflandırılırlar. Mevastatin, lovastatin, simvastatin ve pravastatin doğal statinlerdir. Oysa cerivastatin, fluvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin sentetik statin grubunu oluştururlar. Statinler metabolizmalarına göre de hidrofilik ve lipofilik olmak üzere ayrılırlar. Pravastatin ve rosuvastatin hidrofilik, diğerleri ise lipofiliktir (Tablo 9).

Tablo 9: Yapı ve tiplerine göre statinler			
Doğal	Sentetik	Hidrofilik	Lipofilik
Mevastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Lovastatin
Pravastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Lovastatin	Cerivastatin		Atorvastatin
Simvastatin	Dalvastatin		Fluvastatin
	Rosuvastatin		

Lipofilik olan statinler, doku ve karaciğere selektiftirler. Vücuttan atılabilmek için karaciğerde metabolize olarak, hidrofilik şekle dönüşürler. Ön ilaç şeklinde olup, hücre duvarından perfüzyonla geçebilirler. Hidrofilik olan statinler ise hücre duvarını sodyumdan bağımsız safra asiti taşıyıcısı yardımıyla geçerler, doku selektiviteleri düşüktür (53).

STATİNLERİN PLEOTROPİK ETKİLERİ:

İlaçların amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etkiler denir. Bu etki ilacın primer metabolizması ile ilgili olabileceği gibi tamamen bağımsız da olabilir. Bilindiği üzere statinlerin esas amaçlanan etkileri LDL kolesterolün düşürülmesidir. Pleotropik etkileri ise, LDL oksidasyonu üzerine, anti inflamatuvar, endotel üzerine direk etki, plak stabilizasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etki, trombotik faktörler, tümör büyümesi üzerine etki, immün sisteme etki, osteoporoz ve inme üzerine olan etkileri başlıkları altında toplanabilir. Statin tedavisinin değerlendirildiği büyük çalışmalarda, LDL kolesterol düzeylerindeki azalmanın getirmesi beklenen faydadan daha fazla klinik yarar görülmüştür (4,37). Bu çalışmalarda, klinik etkilerin 1-3 ay gibi kısa sürelerde ortaya çıkması da kolesterol düşürücü etkiden bağımsız bazı etkilerin olduğunu ortaya koymuştur.

1-LDL oksidasyonu üzerine etkileri:

Aterosklerotik plak içinde bulunan LDL kolesterolün bir alt grubu olan LDL-B, daha küçük çaplıdır ve daha aterojenik olarak kabul edilmektedir. Bunun nedeni, bu tipin oksidasyona daha yatkın oluşu ve total antioksidan savunmasına daha dirençli olmasıdır. Buna paralel olarak LDL-B, endotelden daha kolay geçen ve komplike plak oluşumunu arttıran bağımsız bir faktör olarak kabul edilmektedir (54). Kuopio ateroskleroz çalışmasında üç yıllık pravastatin tedavisi ile LDL'nin oksidatif direncinin arttığı gösterilmiştir (55). Daha kısa süreli çalışmalarda, lovastatin ve simvastatinin LDL oksidasyonunu ve LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesini azalttığı gösterilmiştir. Genel olarak veriler, statinlerin doku antioksidan kapasitesini değiştirmedikleri, ancak plazma antioksidan kapasitesini arttırdıkları yönündedir (56,57).

2-Vasküler inflamasyona etkileri:

Ateroskleroz arter duvarında lipid birikimi, kronik inflamatuvar cevap ve endotelial disfonksiyonun birlikte bulunduğu kompleks bir olaydır. Statin tedavisi ile endotel disfonksiyonu azalmakta, lokal inflamatuvar olaylar inhibe olmakta, plak rüptüründen sonra oluşan tromboz riski azalmaktadır (58). C reaktif protein (CRP) kardiyovasküler olaylar için major bir prognostik faktördür. Klinik çalışmalar statinlerin CRP'yi azalttıklarını göstermiştir (59).

3.Endotel fonksiyonlarına etkileri:

Hiperkolesterolemi ve aterosklerozda artan oksidatif strese bağlı olarak endotel hücre disfonksiyonu gelişir. Okside LDL'den salınan serbest radikaller endotel kaynaklı nitrik oksit oluşumunu azaltır, buna bağlı olarak vazokonstriksiyon meydana gelir. Trombosit ve lökosit adezyonu artar, tromboz kolaylaşır. Yapılan çalışmalar endotel bağımlı vazodilatasyonun statinlerle düzeldiğini göstermektedir (60,61).

4. Plak stabilizasyonu:

Plak stabilitesini stenoz değil, vasküler biyoloji etkilemektedir. Plakta bulunan kolesterol esterlerinin miktarı, plak stabilitesini etkileyen önemli bir faktördür. Plakta lipid içeriğinin azalması ile plak rüptüre dayanıklı hale gelmektedir. Statinler, serumdaki LDL kolesterolü azaltarak, plak içine giren LDL kolesterol miktarını düşürür, HDL kolesterolü artırır. Kolesterol esterlerinin kolesterol kristallerine dönüşümünü hızlandırarak plağın daha kararlı ve rüptüre dayanıklı hale gelmesine katkıda bulunur. Statinler lezyonların anjiyografik boyutlarında küçük bir azalma, aterosklerotik plak etrafında oluşan inflamatuvar ve diğer metabolik olaylarda önemli değişiklikler meydana getirir. Böylelikle, kolesterol düşüşü ile lezyon büyüklüğündeki değişikliklerden bağımsız şekilde, aterosklerotik plak kalitatif olarak değişir, klinik olay gelişme riski azaltılabilir (56,62).

5. Antitrombotik etkileri:

Hiperkolesterolemili hastalarda doku faktörü, trombosit aggregasyonu, fibrinojen ve kan viskozitesi artar, fibrinolitik denge bozulur (53). Bunun dışında okside LDL, trombositleri direk olarak da aktive edebilir. Statinler trombosit membranının kolesterol içeriğini azaltır, böylelikle aggregasyonunu azaltır. Statinlere bağlı bu etki, lipid düşürücü etkiden daha kısa sürede ortaya çıkar. Statinler endotel ve düz kas hücrelerindeki doku plazminojen aktivatörü (tPA) üretimini artırırken, plasminojen aktivatör inhibitörünü (PAİ) inhibe ederek fibrin oluşumunu ve trombüs gelişimini azaltırlar (53).

STATİNLERİN YAN ETKİLERİ

Statinler genellikle iyi tolere edilirler. Statinlere bağlı, klinik açıdan en önemli yan etkiler hepatotoksisite, myopati, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Bunların dışında gastrointestinal bozukluklar, dispepsi, baş ağrısı, döküntü, periferik nöropati ve uyku bozuklukları görülebilmektedir.

Hepatik Yan Etkiler:

Hepatik transaminazlarda artış vakarın %0,5-2'sinde görülmekte olup doza bağımlıdır (53). Hastaların büyük kısmı asemptomatik olup, sarılık, kolestaz veya karaciğer hastalığına bağlı başka klinik bulgu görülmez. Büyük klinik çalışmalarda, normalin üst sınırının üç katını aşan anlamlı transaminaz yüksekliği plasebo ile benzer bulunmuştur. Bu nedenle statinlere bağlı transaminazlardaki yükselmenin gerçek hepatotoksisiteyi gösterip göstermediği kesin değildir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında ya da doz ayarlaması döneminde rastlanır. Transaminaz yüksekliği sıklıkla dozun azaltılması bazen de kullanılan statinin aynı dozda devamı ile bile düzelebilmektedir. Ancak statin kullanımı esnasında transaminazlarda yükselme gözleendiğinde, bu bulgunun doğruluğu diğer karaciğer fonksiyon testleri ile doğrulanmalı, anormallikler düzelinceye kadar sık karaciğer fonksiyon testleri ile hasta değerlendirilmelidir. Yüksek doz alkol tüketimi hepatotoksisiteyi arttırmaktadır. Alanin transaminaz ve aspartat transaminaz düzeylerinde normalin üst sınırının üç katını aşan yükselmeler gözleendiğinde tedavinin kesilmesi önerilmektedir. Statin tedavisinin kesilmesi durumunda, aynı statin tekrar başlandığında ya da başka bir statin kullanıldığında, genellikle serum transaminaz yükselmesi tekrar etmez (63).

Hafif transaminaz yükselmeleri asemptomatik hastalarda önemli değildir. Normalin üç katını aşmayan orta dereceli transaminaz yükselmesi durumlarında statin tedavisine başlamak, devam etmek veya dozunu arttırmak kontrendike değildir. Kolestaz veya aktif karaciğer hastalığı varlığı statinler için kontrendikasyon oluşturmaktadır. Hepatit B veya C'ye bağlı kronik transaminaz yüksekliği bulunanlarda, statinlerin hastalık seyrini olumsuz etkileyip etkilemedikleri bilinmemektedir, o nedenle mecbur kalınmadıkça kullanımı önerilmemektedir. Obeziteye bağlı hepatosteatoz tespit edilen hastalarda, hiperlipidemi tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (64). Bu nedenlerle karaciğer fonksiyon

testleri, statin tedavisine başlamadan hemen önce ve 6-8. haftada mutlaka değerlendirilmeli, sonrasında takipler yıllık gerekirse daha sık aralıklarla yapılmalıdır.

Miyopati:

Miyalji, kreatin kinaz yüksekliği olmaksızın kas ağrısı veya hassasiyetini tanımlarken, miyozit ise kas semptomları olmaksızın kreatin kinaz yüksekliğinin olmasıdır. Miyopati ise kreatin kinaz yükselmesi ile birlikte kas semptomlarının varlığı şeklinde tanımlanmaktadır. Rabdomiyoliz, normalin üst sınırının 10 katını aşan kreatin kinaz yükselmesi ile birlikte kas ağrısı ve hassasiyetinin bulunduğu ciddi bir miyopatidir. Sıklıkla miyoglobininin sebep olduğu kahverengi idrar çıkarılması ile birlikte dir.

Statinlerin miyopati yapabildiğı iyi bilinmektedir. Kreatin kinaz yükselmesi statine bağı miyopatinin en iyi göstergesidir. Plasebo kontrollü çalışmalarda miyopati sıklığının plasebo ile benzer oranlarda oluştuğı gözlenmiştir (63,65). Ancak miyopati fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri ileri yaş, vücut yüzey alanının küçük olması, enfeksiyonlar, diyabet, kronik böbrek yetmezliği gibi metabolik bozukluklar, kollajen doku hastalıkları, travma, hipertermi, hipotermi, toksinler ve statinlerin fibrik asit deriveleri, makrolid grubu antibiyotikler, amiodoron, verapamil ve nikotinik asitle birlikte kullanımıdır (63). Cerivastatin ile fatal rabdomiyoliz diğ er statinlerden daha fazladır (66). Hipotiroidi de miyopatiye predispozisyon yaratacağından kas semptomları olan hastalarda tiroid fonksiyon testleri değerlendirilmelidir.

Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptıkları tam olarak bilinmemektedir. Ancak, kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan, kas hücresi mitokondrisinde bulunan intrasellüler enerji elemanı olarak tanımlanan koenzim Q 10 diğ er adıyla ubikinon molekülünün sentezini inhibe ediyor olması ile ilişkili olabileceğı düşünölmektedir. Bu mekanizma invitro çalışmalarda desteklenmiştir (67). Ancak klinik çalışmalarda tam olarak

gösterilememiştir (68). Bunun yanısıra sitokrom P450 hepatik enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (69). Bu görüşe destek, statinlerin aynı sitokrom izoformları ile metabolize olan ajanlar ile birlikte kullanıldıklarında toksisitelerinin arttığının bilinmesinden gelmektedir. Son olarak, lovastatin ile yapılan bir klinik çalışmada, egzersizle birlikte statin kullanımının daha fazla kreatin kinaz artışına sebep olduğu dolayısıyla statinlerin egzersize bağlı kas hasarını arttırabildikleri bildirilmiştir (70).

Statinlere bağlı miyopati, monoterapide genellikle yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hiperkolesterolemisi nedeniyle statin alacak hastalarda, NCEP ATP III kılavuzlarının işaret ettiği tedavi hedeflerini yakalamak için yeterli olan dozların üzerine çıkılmamalıdır. Yaşlı, zayıf hastalarda daha dikkatli kullanılmalı, daha sık aralıklarla takip edilmelidir. Kronik renal yetersizlikle kombine diyabeti bulananlarda ve çoklu ilaç kullanmakta olan hastalarda da sıkı klinik ve biyokimyasal takiplerle miyopati ve rabdomiyoliz riski azaltılabilir.

KOENZİM Q 10 (UBİKİNON)

KoQ10, diğer adıyla ubikinon, HMG CoA redüktaz enziminin etkili olduğu tüm hücrelerde endojen olarak üretilen, yağda çözünen vitamin benzeri bir kinondur. İsminde bulunan Q harfi kinon grubunu, 10 rakamı ise izoprenil alt birimini sembolize etmektedir. İlk kez 1957 yılında kalp kası hücresi mitokondrisinde saptanmıştır. Beyin, kalp, karaciğer ve böbrek gibi yüksek enerji kullanımı olan dokularda yoğun şekilde bulunan bu endojen molekül, akciğer dokusunda en az düzeydedir. KoQ10, ana işlevi adenosin trifosfat (ATP) üretimi olan oksidatif fosforilasyon döngüsünde mitokondriyal elektron taşıma sisteminin elemanı olarak elektron taşınmasında görev almaktadır. Bunun yanısıra kalp kası hücrelerinde adenin nükleotid havuzunun tükenmesine engel olarak da ATP miktarının azalmasına engel olur (71). Bununla birlikte, serbest oksijen radikallerini yakalama fonksiyonu olan ubikinonun

indirgenmiş formu ubikinol, antioksidan özelliği ile lipid peroksidasyonunu önler (72). Hücre içi kalsiyum kanallarını stabilize ederek kalsiyum döngüsünü kontrol eder (73). Vücutta bulunan KoQ10 düzeyi üretimin azalması ve ihtiyacın artması nedeniyle yaşla birlikte azalır.

Antrasiklinlere bağlı oluşan kardiyotoksisiteyi azalttığı gösterildiğinden, antrasiklinlerle tedavi edilen kanser hastalarında kullanılmıştır (74). İmmun sistemin aktiflenmesine yardımcı olduğundan adjuvan kanser tedavisinde de kullanılmaktadır (75). Antioksidan özelliği ile LDL peroksidasyonunu engelleyen KoQ10'un, bu yolla miyokard infarktüsü riskini azalttığı bildiren yayınlar mevcuttur (76,77). Dıştan KoQ10 desteğinin, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalıklarında kardiyak fonksiyonlarda düzelme yarattığı, kan basıncı regülasyonunu da kolaylaştırdığı bildirilmektedir (78,79).

Vücutta kolesterol sentezi ile ortak metabolik yolu paylaşan KoQ10, endojen üretilen kolesterol gibi HMG CoA redüktaz enzimin kontrolündedir. Ghirlanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hiperkolesterolemi nedeniyle statin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastaların, serum KoQ10 düzeylerinde ortalama %52 oranında azalma saptanmıştır (14). Statin kullanımı ile ilişkili KoQ10 azalması doz bağımlı ve yaşlılarda daha belirgin olduğundan potansiyel kardiyak riskler taşımaktadır. Son dönemde yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca günde 80 mg dozunda atorvastatin verilen hiperkolesterolemik hastalarda, kas dokusu KoQ10 düzeyinin anlamlı derecede azaldığı ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyon aktivitesinin baskılandığı gözlenmiştir (80). Buna paralel şekilde, statinle ilişkili KoQ10 azalmasının dışarıdan KoQ10 verilerek tamamlanabileceği bununla birlikte verilecek KoQ10'un statinlerin kolesterol düşürücü ve anti inflamatuvar özelliklerini etkilemediği bildirilmiştir (12). Literatürde, serum ve miyokardiyal dokudaki KoQ10 düzeylerindeki eksikliğin miyokard fonksiyonları ile doğrudan ilişkili olduğu, LV fonksiyonları daha kötü olan hastalarda KoQ10 düzeylerinin daha düşük düzeylerde saptandığı belirtilmektedir (81). Özellikle kalp yetmezliği modelinde

azalmış olan serum KoQ10'un dışarıdan verilen medikasyonla tamamlanması kalp fonksiyonlarını düzeltmektedir (82).

Sistolik disfonksiyonun ağırlıkta olduğu çalışmalardan sonra, KoQ10'un miyokardiyal disfonksiyonun daha erken bir göstergesi olan diyastolik fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Kardiyak siklusun diyastol fazında aktin-miyozin bağlarının parçalanması için gereken kalsiyumun hücreden uzaklaştırılması işi yüksek derecede ATP bağımlıdır. Enerji üretiminde anahtar role sahip olan KoQ10'un diyastolik fonksiyonları iyileştirebileceği ön görülerek yapılan değişik çalışmalarda, hipertansif, mitral kapak prolapsusu bulunan, LV hipertrofisi olan, hipertrofik kardiyomiyopatisi olan ve sadece yaşı 80'in üzerinde olduğu için diyastolik fonksiyonları bozulmuş kişilerde, KoQ10 tedavisi ile diyastolik fonksiyonlarda anlamlı düzeltilmeler bildirilmiştir (83,84,85,86). Tüm bu özellikleri nedeniyle, ailesel hiperkolesterolemisi olan ve bu nedenle statin tedavisi alan, kalp yetmezliği bulunan ya da sadece yaşı 65'in üzerinde olan hastaların, dışarıdan verilecek KoQ10 destek tedavisinden fayda görebilecek popülasyonu oluşturuyor olması muhtemeldir (87).

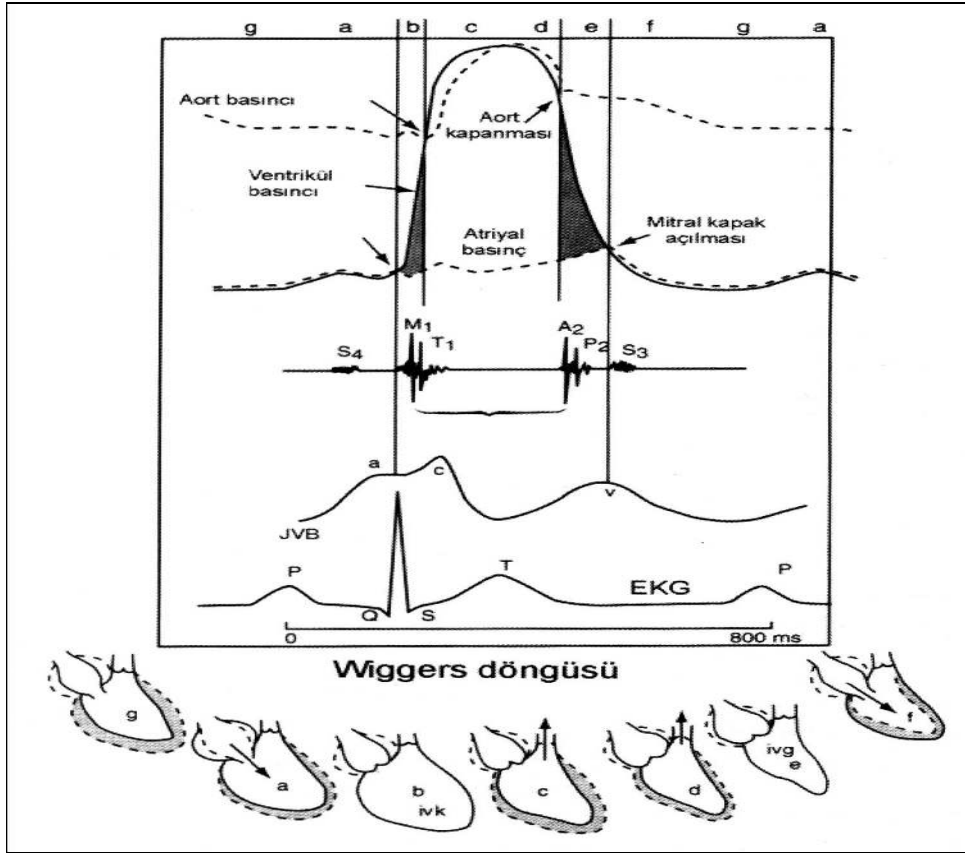
GENEL BİLGİLER (II)

İKİNCİ BÖLÜM

SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

KARDİYAK FİZYOPATOLOJİ

Kalp, dokuların ihtiyaç duyduğu kanı normal doluş basınçları altında pompalayarak dağılımını sağlayabilme görevini kontraksiyon, relaksasyon ve dolum evrelerinden oluşan bir döngü içinde yerine getirir. Sistolik evre kalbin kasılabilirlik ve ileri atım gücünü, diyastolik evre ise kalbin relaksasyon kapasitesini belirler. Hem sistol hem de diyastol kendi içinde her biri enerji gerektiren ve farklı görevleri olan evrelerden oluşmuştur. Bu evreler ilk olarak Wiggers tarafından tanımlanmıştır. Wiggers kalp döngüsü sistol ve diyastolün evrelerine ilişkin bilgiler vermektedir (88) (Şekil2).



Şekil 2: Wiggers döngüsü: b ve c sistol; d,e,f,g ve a diyastole ait bölümleri göstermektedir.

Her kalp atımı, bir biri ardı gelen 3 fazdan oluşan bir döngü sonucu oluşur. Kalp döngüsünü oluşturan bu fazlar; Kontraksiyon fazı Relaksasyon fazı Doluş fazı; şeklinde sıralanabilir (89). Birinci faz sistole, 2. ve 3. fazlar ise diyastole aittir.

SİSTOLİK FAZ:

İzovolümik kontraksiyon fazı: Genellikle mekanik döngünün, hemen sistol öncesinde ventrikül içi basıncının hızla artıp ventriküllerin aktif olarak basınç meydana getirdiği diyastol sonunda başladığı farzedilir. Ventriküllerin içinde oluşan sistolik basınç henüz kan ventrikülden atılmadan yükselerek atriyal basınçları geçer ve bunun sonucunda da mitral ve triküspid kapaklar yukarıya doğru itilerek kapanır. Bu faz esnasında ventrikül basıncı henüz aort ve pulmoner arter basıncı değerlerine ulaşmamıştır ve semilunar kapaklar kapalıdır. Ventrikül hacmi sabit kalırken basınçta artmanın olduğu bu evreye izovolümik veya izovolümetrik kasılma fazı denir. Bu evre elektrokardiyografideki “R” dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin başlaması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder.

Ejeksiyon fazı: Ventrikül basıncının aort ve pulmoner arter basıncını aşması ile semilunar kapaklar açılır; sistemik ve pulmoner dolaşıma kanın atılması gerçekleşir. Bu döneme ejeksiyon fazı denir. Sistolik zirveye kadar olan bölüm “**erken ejeksiyon**”, zirveden sonraki bölüm ise “**geç ejeksiyon**” olarak adlandırılır. Erken bölümde kanın aortaya atılması ventrikül volümünde hızlı azalma yapar, geç bölümde ise volüm azalması ile birlikte basınç azalması da oluşur. Geç ejeksiyon ventrikül gevşemesi ile diyastolik fazın başladığı dönemdir. Semilunar kapakların kapanması ile son bulur (89).

DİYASTOLİK FAZ:

Kanın diyastol boyunca ventriküle doluşunu sağlayan ve birbiri ile ilişkili olan 2 önemli mekanizma vardır. Bunlar gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) mekanizmalarıdır.

Relaksasyon (Gevşeme):

Miyokardın relaksasyonu kontraktıl elementlerin çözülmesi ve miyofibrillerin kontraksiyon öncesi uzunluğuna gelmesini içerir. Relaksasyon sodyum-potasyum ve kalsiyum pompalarının çalışmasını gerektiren enerjiye bağımlı bir olaydır. Sistolün ortasında başlayan, bu nedenle sistolik gevşemede de denilen ilk gevşeme, diyastolik doluşun ilk 1/3'ü boyunca devam eder. Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre ise izovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) ve mitral kapağın açılması ile başlayan hızlı doluş fazı ile devam eder (89).

Kompliyans (Esneleme):

Mitral kapak yoluyla LV'e dolan kanın ventrikülü doldurması için gereken LV'ün pasif esneme özelliği kompliyans olarak tanımlanır. Relaksasyondan farklı olarak enerji gerektirmeyen pasif bir olay olup ventrikülün esneyebilirliğini oluşturur.

Frank Starling kanununa göre kalp fizyolojik sınırlar içerisinde ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir ve iyi bir atım hacmine sahip olabilir. Esnemenin azalması durumunda LV diyastolik fonksiyonunun bozulmasına bağılı olarak sol atriyum (LA) basıncı ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVDSB) artmaktadır. Esneyebilirlikteki azalma miyokardiyal stiffness (miyokard katılığı) artışı ile koreledir (89).

Kalbin yeterli atım hacmini sağlayabilmesi için diyastolde yeterince gevşeyip, esneyerek LV'ün yeterli volümle dolması gerekmektedir. Bu yeterli volümü sağlayan doluş basıncı LV diyastol sonu basıncını belirler. Gerek gevşeme gerekse esneyebilme özelliklerindeki bozulmalar yeterli diyastol sonu volümü sağlamak için daha yüksek LVDSB'na neden olur. Diyastol fazı birbirini takip eden dört periyottan oluşmaktadır.

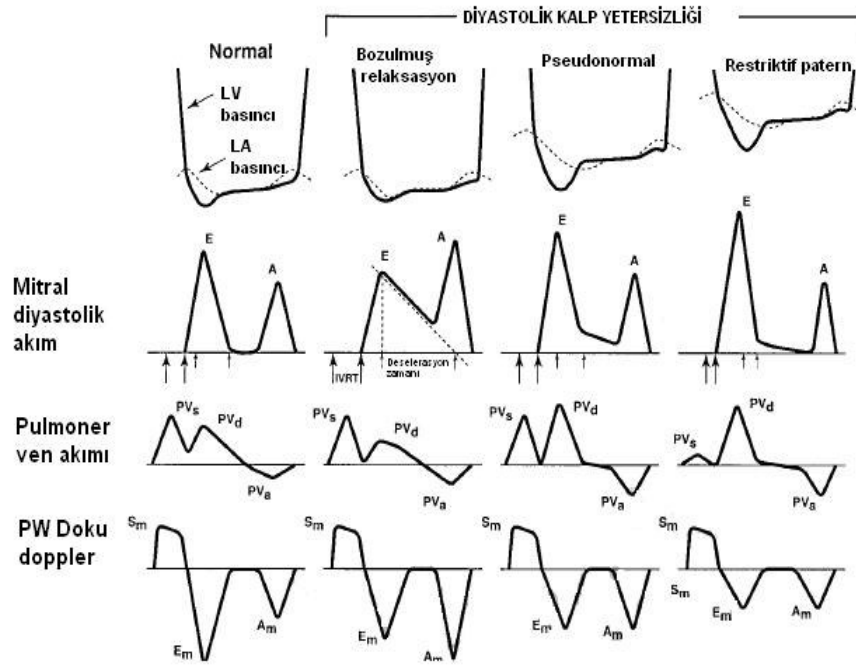
1. İzovolümetrik Relaksasyon Periyodu (İVRZ)

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süredir ve PW Doppler kaydı ile aort ileri akımının bittiği noktadan mitral diyastolik akımın başladığı nokta

arası olarak belirlenir. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etkili olan bütün faktörlerden etkilenir. İVRZ için 50 yaş altındaki kişilerde 65-90 msn ve 50 yaş ve üstü kişilerde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda sol atriyal doluş basıncı artmadan ve E / A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma işaretidir.

2. Hızlı Doluş Periyodu

Mitral kapağın açılması ve kanın basınç farkı ile LV'e hızlı doluşunu gösterir. Ortaya çıkan PW Doppler dalgası E dalgası olarak adlandırılır. E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) değeri ile ifade edilir. EDZ; E akım hızının pik değere ulaşmasından, sıfırlanma noktasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır ve Diyastolik fonksiyon bozukluğunu belirlemede önemli bir parametredir (Şekil 3).



Şekil 3: Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri: LV ve LA'un diyastol esnasındaki basınçları, transmitral Doppler LV dolum akım hızları, pulmoner ven Doppler hızları ve Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD) hızlarında gözlenen değişiklikler (89).

3. Diyastazis

Bu fazda sol atriyum ve LV basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın LV'e geçmesi ile ilave LV doluşu gözlenir. Akımın en aza indiğı bu dönem yavaş doluş fazı olarak tarif edilir. Bu faz, diyastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür ve özellikle egzersizde olduğı gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar.

4. Geç Dolum Periyodu (Atriyal Katkı)

Diyastolun sonuna doğru atriyum kasılarak içinde kalan son kanı LV'e atar. Oluşan PW dalgası A dalgası olarak adlandırılır. A dalgası; akım hızı, süresi ve hız-zaman integrali olarak değerlendirilir.

SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOĞRAFI

Transtorastik ekokardiyografi (TTE) kolay uygulanabilir, teşhis ve takipte çok faydalı olan, tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Özellikle son yıllarda giderek yaygın kullanılan PWDD tekniğinin de eklenmesi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi daha kantitatif olarak yapılmaya başlanmıştır. Diyastolik fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel transmitral ve pulmoner ven PW Doppler akımlarının incelenmesi klasik metod olarak kabul edilmektedir (90,92).

TRANSMİTRAL AKIMIN PW DOPPLER ANALİZİ

İlk olarak yaklaşık 20 yıl önce Kitabatake tarafından transmitral akımın PW Doppler ile kaydı diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanılmaya başlanmıştır (91). Zaman içerisinde bu teknik yaygınlaşmış ve günümüzde TTE'nin diyastolik fonksiyonları değerlendirmek açısından vazgeçilemez bir parçası olmuştur.

PW Doppler mitral akım paternini değerlendirmek açısından en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeni ile apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleridir. Kayıt esnasında alınan sample-örnekleme volumün mitral liflet uçlarına denk gelen noktadan alınması önerilmektedir (90). Mitral akımın PW Doppler analizinde 4 klasik periyot izlenmektedir, bu periyotlar sırasıyla izovolümetrik relaksasyon periyodu, hızlı doluş periyodu, diyastasis, atriyal katkıdır (90).

MİTRAL AKIM PW DOPPLER PATERNLERİ

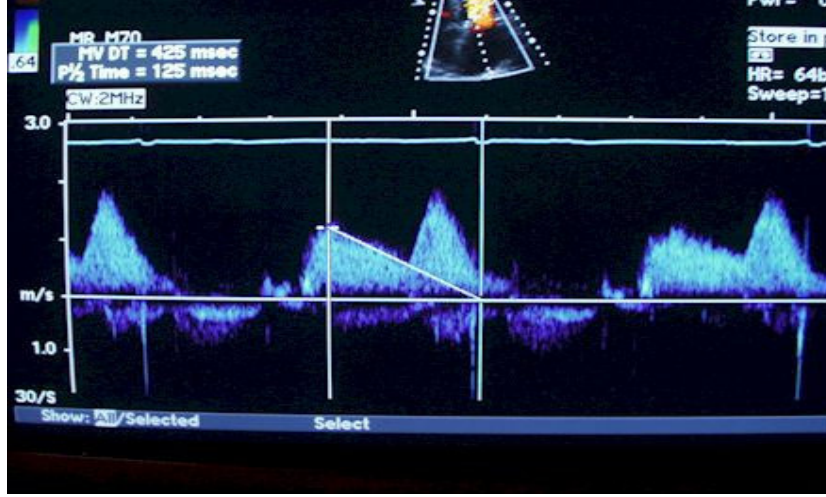
Örnekleme volumünün mitral liflet uçlarına yerleştirilmesi ile elde edilen PW Doppler kaydında 5 farklı formda mitral kapak akımı saptanabilir (90).

1. NORMAL PATTERN

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen patern olup, E dalgası akım hızı (E)'nin A dalgası akım hızı (A)'na oranının (E / A) 1'den büyük olması ve EDZ'nin 200 ± 40 ms arasında olması ile tanımlanır. Normal değerler 50 yaş üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılabilir. 50 yaş altı genellikle E / A oranı > 1 , EDZ > 150 ms ve 50 yaş üstü $E / A > 0,8$ normal değerler olarak kabul edilir.

2. UZAMIŞ GEVŞEME PATERNİ (EVRE 1)

$E / A < 1$, E akım hızında azalma, A akım hızında artma, EDZ ve İVRZ 'de uzama ile karakterizedir. EDZ > 200 ms ve İVRZ > 100 ms sınır değerler olarak kabul edilmektedir. Gevşeme hızındaki yavaşlama erken doluş hızında yavaşlamaya neden olur, atriyal katkının artmasına bağlı olarak da A dalgası akım hızında artma izlenir (Şekil 4).



Şekil 4: Evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu mitral akım PW Doppler paterni

3. PSÖDONORMAL (YALANCI NORMAL) PATTERN (EVRE 2)

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın da eklenmesi ile ortaya çıkan, LV doluş basıncının normalin üst sınırını aşmaya başladığı safhadır. Normal PW Doppler mitral akım örneğini taklit ettiğinden bu paternin normal paternden mutlaka ayırt edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla daha sonra da bahsedileceği üzere doku Doppler ve renkli M-mod teknikleri kullanılabilir.

4. GERİ DÖNÜŞÜMLÜ RESTRIKTİF PATTERN (EVRE 3)

LV'ün gevşeme ve esneme özelliğinin kaybolduğu bu safhada miyokard stiffnes ve duvar kalınlığında artış ön plandadır. LV doluş basıncında artma sonucunda sol atriyum basıncında artma ortaya çıkar. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş oluşur ve bu patern E akım hızının 1m/sn'den yüksek olması, EDZ'ında kısalma (<150msn) ile karakterizedir. Atriyal katkı LV diyastol sonu basıncının artması nedeni ile azalmıştır ve E / A oranı > 2 olarak izlenir.

5. GERİ DÖNÜŞÜMSÜZ İLERİ RESTRIKTİF PATERN (EVRE 4)

İleri derecede düşük esneyebilirlik ile karakterizedir. LV diyastol sonu basıncı ciddi olarak artar ve LV basıncının LA basıncını aşması nedeni ile atriyal akım dalgası yok denecek kadar azalmıştır. Bu ileri safhada atriyal dokuda yüksek basıncın bir sonucu olarak ortaya çıkan atriyal fibrozis nedeni ile atriyal sistolik fonksiyonlarda azalmaya bağlı olarak atriyal sistolik yetersizlik vardır. Bu patern LV sistolik fonksiyonlarına bağlı olmaksızın kötü prognozla ilişkilidir.

Ayrıca sağlıklı genç bireylerde görülebilen hızlı gevşeme ile seyreden restriktif paterni taklit eden normal bir varyasyonun, mutlaka restriktif paternden ayırt edilmesi gerekmektedir. Yaş, kalp hızı, PR intervali, art-ön yükte fizyolojik değişiklikler ve solunum; mitral akım PW Doppler kayıtlarında değişiklik yapmak suretiyle diyastolik fonksiyonların doğru olarak değerlendirilmesinde engel oluşturmaktadırlar.

Solunum esnasında inspiryumda önyükün azalması sonucunda E dalgası hızı ve hız-zaman integralinde azalma oluşur. Doppler kayıtlarının düzgün alınması için hastanın sakin nefes alması gereklidir ve kayıtlar ekspiryumun sonunda alınmalıdır (90).

Yaş ilerledikçe LV duvar kalınlığının artması, gevşeme ve esneme fonksiyonlarında fizyolojik azalmaya bağlı olarak diyastolik fonksiyonlarda azalma ortaya çıkar. Bu nedenle 50 yaş üstü $E / A > 0,8$ normal değerler olarak kabul edilir.

Normal sağlıklı kişilerde kalp atım sayısı arttığında E dalgası hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik olmazken, A dalgası hızı ve hız-zaman integralinde ise artma saptanmıştır. Kalp hızı 100'ün üzerine çıktığında ise E ve A dalgalarının füzyonu gözlenmektedir. Elektrokardiyografideki PR (atriyo-ventriküler) aralığı uzaması durumunda (PR intervali > 250 ms) E dalgası akım hızında düşme ve A dalgasında artma meydana gelir.

Ön yük ve ardyük değışiklikleri de transmitral doluş paternleri üzerlerinde 1 ileri veya 1 geri paterne kayma şeklinde etki gösterebilirler (89).

Transmitral akımın PW Doppler ekokardiyografi ile değeriendirilmesinde en önemli nokta, normal doluş paterni ile psödonormal doluş paternini birbirinden ayırt edebilmektir. Bu iki paternin birbirinden ayırt edilmesi tedavi ve prognozlarının farklı olması nedeni ile oldukça önemlidir. Normal ile psödonormal paterni birbirinden ayırt etmek için; psödonormal paterni bir geri veya bir ileri paterne dönüştüren ön yükü düşürücü veya yükseltici testler uygulanabilir.

Ön yükü düşürmek için; valsalva manevrası ve venöz dönüşü azaltan ilaçlar kullanılabilir. Valsalva manevrası ideal olarak 40 mmHg'ye ayarlı bir manometreye, derin inspiyum yapılmaması şartıyla 30 sn. süresince zorlu ekspiyum yapılması şeklinde uygulanır. Vagal manevra ile gerçek normal paternde E ve A akım hızlarındaki düşüş birlikte olurken, yalancı normal paternde E akım hızındaki düşmeye karşın A akım hızında düşme olmaz veya artma vardır. Böylece valsalva manevrası ile ön yükteki azalma; yalancı normal paternin uzamış gevşeme paternine dönüşümünü sağlar. Gerçek normal doluş paterninde valsalva manevrası ile E ve A dalgalarında birlikte düşme olur ve E / A oranı 1-2 arasındadır, E dalga hızında %10 azalma olması uygun ve normal valsalva manevrası yanıtı anlamına gelir. Nitrogliserin alımında da etki mekanizması aynı olup, venöz genişleme ile dönüş ve ön yük azaltılarak valsalva manevrasına benzer etkiler izlenir.

Bütün bu metotlara rağmen mitral akımın PW Doppler analizi ile her zaman LV diyastol sonu basıncı ile ilgili tam ve doğru bilgileri verememektedir. Bu nedenle diyastolik fonksiyonları değeriendiren yeni parametrelere ihtiyaç duyulmuştur. Pulmoner ven akımının PW spektral Doppler analizi, PWDD görüntüleme, transmitral akımın renkli yayılım hızı (Flow Propagation Velocity, FPV), akustik kuantifikasyon gibi yeni parametrelerde diyastolik fonksiyonları değeriendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

PULMONER VEN PW AKIMIN DOPPLER ANALİZİ

Sol atriyal doluş basıncının ve LV diyastolik fonksiyonlarının değerdendirilmesinde pulmoner ven (PV) akımının PW Doppler ile değerdendirilmesi faydalı bilgiler verir. Pulmoner vasküler yatağı sol atriya 4 ayrı pulmoner ven bağlar. Sağ akciğer üst ve alt venler sol atriya üst medial kenardan açılırken, sol akciğeri drene eden venler üst lateral kenardan açılırlar. Bu yerleşim sebebi ile TTE ile 4 veni aynı planda görmek zordur. TTE çalışmalarında en iyi görüntü, örnekleme nin renkli akım rehberliğinde apikal 2-4 boşlukta sağ üst PV içine 0,5-1 cm yerleştirilmesi ile elde edilebilir (90). PV içine 1 cm'den daha ileri girilerek alınan görüntülerde sistolik akım hızında değışiklik olmazken, diyastolik akım hızında azalma olur.

PV nin PW Doppler ile analizinde 3 dalga izlenir (Şekil 3).

1. Antegrad sistolik ileriye doğru dalga (PVs)
2. Antegrad diyastolik ileriye doğru dalga (PVd)
3. Atriyum kasılması ile oluşan retrograd – geriye doğru ters dalga (PVa)

Antegrad sistolik dalga atriyum gevşemesi ile atriya olan akım sonucunda oluşur. Ayrıca ventrikülün sistolü sırasında mitral anulusun apekse doğru çekilmesi ile sol atriyum çapında ortaya çıkan artma pulmoner venlerden sol atriya olan dolumu artırır.

Antegrad diyastolik dalga ise mitral kapağın açılması ile sol atriyum basıncının düşmesi sonucu pulmoner venlerden sol atriya kan akımının artması ile oluşur. PVd dalgası ile mitral akım PW Doppler E dalgası arasında yakın ilişki vardır, sol atriyum basıncında ortaya çıkan artış ile mitral akım E dalgasına benzer şekilde PVd dalgası değışiklikleri ortaya çıkar. Geriye ters dalga ise atriyum kontraksiyonları ile PV'ler içine olan ters kan akım sonucu oluşur.

Ortalama sol atriyum basıncı ile PVs dalgası akım hızı arasında ters ilişki vardır ve PVs dalga hızı düşerken PVd akım hızında artma oluşur. Sağlıklı bireylerin incelendiği

çalışmalarda 40 yaşın altındaki bireylerde PVs akım hızının PVd akım hızına eşit veya daha küçük olduğu saptanmıştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte ise sağlıklı bireylerde PVs dalga hızında artma, PVd dalga hızında azalma ve PVa ters akımında artma olur (89).

Normal sağlıklı bireylerde ve restriktif patern gibi ciddi diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda benzer şekilde PVs dalgası < PVd dalgası olabilir fakat 2 durum hemodinamik ağıdan çok farklıdır. Normal sağlıklı bireylerde yaşla birlikte PVs dalgası artışına benzer olarak, uzamış gevşeme paterni izlenen diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da PVs dalgasında artma veya değişmeme ve PVd dalgasında azalma saptanır, PVa dalgasında da artma oluşur (şekil 3).

Sol atriyum basıncının iyice arttığı psödonormal paternde ise PVs/PVd dalgaları oranı eşitlenerek tersine dönmeye başlar. PVa dalgasının süresindeki ve amplitüdündeki artma ise normal paternin, psödonormal paternden ayrılmasını sağlar. LV diyastol sonu basıncı yükselmesi ile paralel olarak PVa dalgası süresi ve amplitüdü artarken, restriktif patern gibi ileri diyastolik yetersizliklerde ise LA'un mekanik yetersizliğinden dolayı PVa dalgası süresi ve hızı azalabilir (89,90).

PVa dalgası süresi ile mitral akım A dalgası süreleri arasındaki fark ile LV diyastol sonu basıncı arasında da yakın ilişki vardır ve LV diyastol sonu basıncı arttıkça süre farkı artar. PV Doppler analizi LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde faydalı olmakla birlikte PV akımlarının TTE ile elde edilmesi hastaların ancak %50'sinde mümkün olabilmektedir. TEE ile PV kayıtlarının %98-100 oranında net olabilmesine karşın her hastaya TEE uygulamak pratik ve hasta ağısından konforlu değerdir.

DOKU DOPPLER (TİSSUE DOPPLER) GÖRÜNTÜLEME

Doku Doppler görüntüleme (DDG) konvansiyonel pulsed Doppler tekniğinin modifiye bir şeklidir. Temel prensibi örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik hareket hızlarının görüntülenmesidir. DDG temel olarak PWDD ve renkli DDG olarak 2 metod ile uygulanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde özellikle PWDD kullanılmaktadır (93).

PWDD metodu ile bir kardiyak siklus boyunca oluşan sistolik (Sm), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) dalgaları görüntülenir(Şekil 3). Bu dalgaların oluşum zamanları, süreleri ve amplitüdleri normal kalpte segmentler arasında farklılık gösterir (93). PWDD dalga hızları bazal ve lateral segmentlerde daha fazla iken apekse doğru gidildikçe sistolik ve diyastolik dalga hızlarında azalma gözlenir (94,95).

PWDD'in en büyük avantajı örnek volümün konulduğu miyokard alanına ait olan sistolik ve diyastolik dalgaların bir kardiyak siklus boyunca kayıt edilmesidir, böylelikle miyokardın bölgesel olarak değerlendirilmesi de mümkün olmaktadır. Bu nedenle özellikle miyokardiyal segmenter iskeminin değerlendirilmesinde faydalı olduğu görülmüştür, iskemi ile önce diyastolik sonrada sistolik PWDD dalga hızlarında azalma olduğu saptanmıştır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde ise özellikle mitral anulusun septum ve lateral duvar ile kesiştiği miyokard bölgelerinin LV'ün global diyastolik fonksiyonlarını yansıttığı saptanmıştır (93,96). Bu yöntem ile LV diyastolik fonksiyonlarının hem segmenter hem de global olarak değerlendirilmesi mümkün olmaktadır.

Özellikle psödonormal paternin, normal paternden ayrılmasında PWDD çok faydalıdır (96). Psödonormal patern ve restriktif paternde transmitral E akım hızı artış gösterirken, anulustan alınan PWDD kayıtlarında Em ve Am akım hızlarında azalma izlenir. Psödonormal paternde E / A oranı 1'den büyük olduğu halde Em / Am oranı küçük olur. Restriktif paternde de E / A > 2 olmasına rağmen, hem Em hem de Am hızları birlikte giderek

azalır (Şekil 3). Sohn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; bir gruba serum fizyolojik, başka bir gruba nitrogliserin infüzyonu yaptıklarında, uzamış gevşeme bozukluğu olanların transmitral Doppler akım hızlarının serum fizyolojik yüklenmesi ile yalancı normalize şekil aldığı, nitrogliserin verilen psödonormal paternin ise uzamış gevşeme paternine dönüştüğü gözlenmiştir (97). Aynı hastaların transmitral akımlarındaki bu değişikliğe rağmen PWDD hızlarında anlamlı değişiklik olmamıştır, bu ve benzer çalışmaların sonucunda PWDD incelemenin önyükten bağımsız olduğu gözlenmiştir.

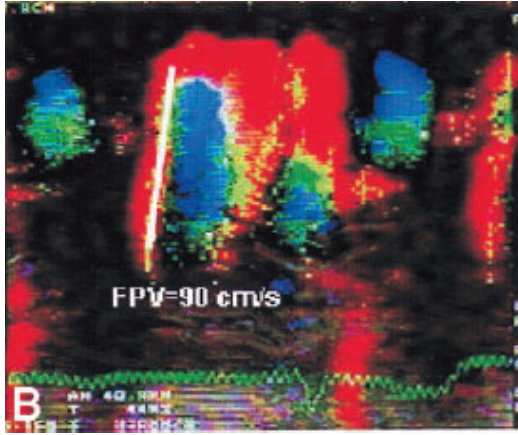
PWDD ile elde edilen diyastolik dalga hızlarının, sadece sinüs ritmindeki hastalarda değil atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da diyastolik fonksiyon bozukluğunu saptamada faydalı olduğu saptanmıştır (98). Bu nedenle PWDD yönteminin kalp hızı ve kalp ritminden bağımsız bir metod olduğu düşünülmektedir.

RENKLİ M – MOD AKIM YAYILIM HIZI (FLOW PROPOGATION VELOCITY)

LV erken doluş akımının ventrikül içerisine yayılım hızı, ilk olarak Brun ve arkadaşları tarafından renkli M-mod kullanılarak ortaya konan bir LV gevşeme göstergesidir (99). Renkli M- mod Doppler ekokardiyografi hem uzaysal (yaklaşık olarak 1 mm), hemde temporal (2,5 – 10 ms) olarak mitral anulustan LV apeksine kadar tüm LV kavitesi içindeki akım propogasyonunun gözlenmesine olanak verir (99,100).

Renkli M- mod ile elde edilen bilgiler çok sayıda eş zamanlı olarak kayıt edilen doppler eğrilerinde elde edilen ve seri olarak mitral orifisten apekse doğru farklı seviyelerden kayıt edilen Doppler eğrilerinde elde edilen bilgilerle karşılaştırılabilir doğruluktadır. Single – gated PW Doppler ekokardiografı aynı temporal rezolüsyonu sunabilir, ancak farklı lokalizasyonlarda eş zamanlı bilgi sağlamaz. İki boyutlu renkli Doppler ultrason aynı uzaysal rezolüsyonu sağlayabilse de temporal rezolüsyonu oldukça kötüdür (yaklaşık olarak 20 frame/sn).

Renkli M-mod kılavuz kursorün geçtiği bir hat boyunca renkle kodlanmış hız zaman değişimi görüntülenmektedir. Elde edilen bilgi, bir hat üzerinde belli aralıklarla dizilmiş çok sayıda noktanın oluşturduğu uzaysal bir kesite aittir ve belli hız aralıkları belli renkler ile kodlanmıştır. Bu verinin analizi ile 5 ms ile zamansal, 1mm'lik uzaysal keskinlik ve ortalama 5 cm /sn'lik hata payı ile renkli M-mod görüntüsü oluşur. LV erken doluş akımının mitral anulustan apekse ulaşma hızını belirlemek için iki yaklaşım mevcuttur. Birinci teknikte, renkli M-mod görüntü üzerinde mitral anulus ve apekten kaydedilen zirve hızları arasındaki gecikme zaman olarak ölçülür. İkinci teknikte ise, erken doluş dalgasının mitral anulustan apekse doğru düşük hızlarla oluşturduğu siyah – kırmızı geçiş sınırının eğimi ölçülmektedir. Renkli görüntüdeki mavi ilk alising dalgasının görüntülenebilmesi için Nyquist limitinin hastadan hastaya optimal değerde ayarlanması gerekmektedir (Şekil 5).



Şekil 5: Mitral kapaktan geçen akımın FPV'si (cm/sn)

İlk fazda görülen renklenmenin LV içerisinde diyastol öncesinden kalan kanın izovolümetrik gevşeme sırasında apekse hareketlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Renkli M-mod Dopplerde propogasyon miktarı hem erken hem de geç doluş fazında analiz edilebilir. Sol atriyumdan LV apeksine ilk ilerleyen dalga erken diyastolik relaksasyonu yansıtır ; ikinci dalga ise sol atriyal kontraksiyona karşılık gelir. Normal diyastolik doluş ile

hızlı sol ventriküler relaksasyonu başlangıçta mitral orifiste olmak üzere dinamik bir basınç gradiyenti oluşturur. İlk kez Ling ve arkadaşları tarafından tanımlanan sol ventrikül (LV) bazali ile apeksi arasındaki bu erken diyastolik intraventriküler basınç gradiyenti, Bernoulli eşitliğine uygun olarak erken doluş fazında bazalde apikale doğru olan akımı hareket ettiren gücü temsil eder (101). İntraventriküler minimal basınç anlamlı derecede artmaz ve diyastol esnasında LV'ün ortasında devam ettirilir. Böylece peak sol ventriküler doluşu hızla zincirleme olarak mitral orifisten apekse doğru ilerler. Buna karşılık sol atriyal kontraksiyonla ilişkili olan doluş ventrikülün orta kısmını geçmez. Yaşlı normal bireylerde erken ve geç doluş apekse doğru eşit hızla ilerler. Diyastolik fonksiyon bozukluğu durumunda bozulmuş relaksasyon nedeni ile transmitral basınç gradiyenti azalır ve dolayısıyla azalmış transmitral akım velositesine neden olur (102). Erken diyastolik intraventriküler gradiyent, hızlı artan LV minimal basıncı nedeni ile kaybedilir, bu da erken doluş akımının daha yavaş ilerlemesine neden olur. Psödonormal mitral akımı durumunda artmış transmitral basınç gradiyenti artmış erken transmitral velositesine neden olur.

Ciddi derecede azalmış LV distensibilitesi durumlarında ise başlangıç LV doluşunu takiben aniden yükselir (103). Böylece geniş atriyoventriküler fark aniden azalır ve mitral orifis yakınında LV gücü hızla azalır (104). Sonuç olarak doluş akım propagasyonu artmış erken transmitral velositesine rağmen hızla azalır. Bu durumda erken/geç tepe inflow velosite oranı normal kaldığı zaman renkli M- mod patern genç sağlıklı bireylerde gözlenen patern ile aynı olur, fakat apekse doğru olan ilerleme gecikmiştir ve tüm kardiyak siklusu içine alabilir. Mitral inflow velositesi anormal olduğunda erken doluş her zaman apekse kadar ulaşmaz, bunun yerine sol atriyal kontraksiyonla ilişkili akım ile ulaşır. Dilate ve restriktif kardiyomiyopatili hastalarda hem erken hem de geç pik transmural velositeler düşük olduğunda akım sol ventrikülün orta kısmının ötesine geçemez.

Normal LV relaksasyonu erken diastol esnasında hızlı FPV'na neden olur. Genç ve sağlıklı erişkinlerde FPV > 50 cm/sn'dir(96,105). FPV'nın <45 cm /sn olması tüm derecelerde diastolik fonksiyon bozukluğu tanısı koydurur (92,106). Gecikmiş erken relaksasyon, LV hipertrofisi veya restriktif kardiomyopatide velosite ilerlemesinin yavaşlamasına ve yavaş FPV'na neden olur. Hem mitral anüler PWDD hem de renkli M- mod velosite propogasyonu mitral inflow ve pulmoner ven akımına göre relatif olarak yükten bağımsızdır (107). Buna rağmen FPV'nın LV sistolik bozukluğunda en doğru sonucu verdiğini hatırlamak gerekmektedir (108).

MATERYAL - METOD (III)

Hasta Seçimi:

Çalışmaya Mart 2006 ile Temmuz 2006 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, NCEP-ATP III kılavuzuna göre hiperlipidemisi ve bu nedenle statin kullanma endikasyonu olan ancak henüz tedaviye başlamamış olan ardışık 40 hasta dahil edildi.

A-Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Hastanın 18–70 yaş arası olması
2. Primer hiperkolesterolemisi olması ve bu nedenle NCEP-ATP III kılavuzuna göre statin kullanma endikasyonu bulunması
3. Hastanın düzenli olarak günde tek doz 20 mg atorvastatin kullanmayı kabul etmesi
4. Hastanın transtorasik ekokardiyografik görüntülerinin yeterli olması

B-Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Sekonder hiperkolesterolemi
2. Trigliserid düzeyi > 400 mg/dl
3. Akut koroner sendrom
4. Sinüs ritmi dışında ritim varlığı
5. Kalp yetmezliği
6. Malignite
7. Ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST ve ALT'nin normalin 3 katından yüksek olduğu hastalar)
8. Fibrat, oral kontraseptif, hormon replasman tedavisi, sistemik steroid kullanımı
9. Kreatin fosfokinaz (CK) enzim düzeyinin normalin üst sınırından yüksek olması
10. Son 8 hafta içinde statin kullanımı, statinlere karşı aşırı duyarlılık
11. Gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul etmeme

Metod:

Çalışmaya NCEP-ATP III kılavuzuna göre hiperlipidemisi ve bu nedenle statin kullanma endikasyonu olan ancak henüz tedaviye başlamamış olan 40 hasta alındı. Tüm hastalara çalışma ile ilgili yazılı bilgilendirilmiş olur metni verildi ve dahil olmak isteyen bütün hastalardan yazılı bilgilendirilmiş olur ve onam formları alındı. Hastaların tamamı başlangıçta anamnez, kardiyak risk faktörleri ve sistem sorgusu, kan basıncı, nabız ve sistemik fizik muayene ile değerlendirildi. 12 derivasyonlu EKG ile kardiyak ritim değerlendirildi.

Bütün hastalara standart olarak Hewlett Packard Sonos 5500 (Andover, Mass.) ekokardiyografi cihazı kullanılarak TTE yapıldı. Her hastanın istirahat halinde sol lateral dekübit pozisyonunda 2 boyutlu TTE kayıtları parasternal uzun-kısa eksenler ve apikal 2 boşluk - 4 boşluk görüntülerden Amerikan Kardiyoloji Cemiyyetinin TTE uygulama kılavuzuna uygun olarak alındı (90). LV duvar kalınlıklarını, sistol ve diastol sonu çapları ile LA genişliğini değerlendirmek için parasternal uzun eksen görüntüde M-mod kayıtlar kullanıldı.

Mitral akım PW Doppler incelemesi apikal 4 boşluk görüntüde örnekleme volümü mitral kapakçık ucuna yerleştirilerek yapıldı. PW Doppler kaydı ile transmitral erken diyastolik dalga hızı (E), geç diyastolik dalga hızı (A), E/A oranı ve EDZ hesaplandı. EDZ, E dalgasının tepe noktasından inen kolunun sonuna kadar geçen sürenin hesaplanması ile ölçüldü. Apikal 5 boşluk görüntüden ise örnekleme volüm LV çıkış yolu ile mitral kapak arasına kaydırılarak Doppler kayıtları alındı ve İVRZ hesaplandı. İVRZ, aortik ejeksiyonun bittiği yerden mitral akımın başladığı erken diyastolik akıma kadar olan sürenin hesaplanması ile elde edildi.

Ekokardiyografik PWDD incelemesi ise apikal 4 boşluk görüntüde mitral anulus septal duvar köşesinden alındı. Eş zamanlı elektrokardiyografi takibi ile kayıtlar 100 mm/sn

hızında yapıldı. PWDD ile mitral anulusun septal bölgesinden septal Sm, septal Em ve septal Am hızları hesaplandı.

Çalışmamızda $EDZ \leq 200$ msn, $IVRZ \leq 100$ msn, $E/A >1$ olan ve septal Em >8 m/sn olan hastalar normal diyastolik fonksiyonu olanlar olarak kabul edildi. $EDZ >200$ msn, $IVRZ >100$ msn, $E/A <1$ olan ve septal Em <8 m/sn olan hastalar evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu, $EDZ \leq 200$ msn, $IVRZ \leq 100$ msn, $E/A >1$ olan ve septal Em <8 m/sn olan hastalar evre-2 diyastolik fonksiyon bozukluğu, $E/A >2$, $EDZ <150$ msn olan ve septal Em <8 m/sn hastalar evre-3 diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlandı.

Apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral FPV alındı. Erken doluş dalgasının mitral anulustan apekse doğru düşük hızlarla oluşturduğu mavi – kırmızı geçiş sınırının eğimi ölçüldü. Renkli görüntüdeki mavi ilk alising dalgasının görüntülenebilmesi için Nyquist limiti hastadan hastaya optimal değerde ayarlandı.

Her hastada transmitral PW akım değerleri, PWDD değerleri ve FPV değerleri normal solunum esnasında, 3 kardiyak siklus izlenip ortalaması alınarak hesaplandı.

Tüm hastalardan serum KoQ10 düzeylerine bakmak üzere 10 cc kan alınarak santrifüj edildi ve eksi 80°C’de saklandı. Bununla birlikte total kolesterol, HDL, trigliserid, AST, ALT, CPK, tiroid fonksiyon testleri çalışıldı. LDL-K düzeyleri Friedwald formülüne göre hesaplandı. [Freidwald formülü: $LDL = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL} + \text{Trigliserid}/5)$]

Hastalara üç ay boyunca düzenli olarak günde tek doz, oral yoldan 20 mg atorvastatin verildi. Üç aylık tedavi sonrasında bütün hastaların diyastolik fonksiyonları TTE yapılarak konvansiyonel Doppler, PWDD ve renkli M-mod Doppler parametreleri ile değerlendirildi ve tüm hastaların serum KoQ10, total kolesterol, HDL, trigliserid, AST, ALT, CPK düzeyleri ölçüldü. Çalışmanın son hastası da alındıktan sonra, Mosca ve arkadaşlarının kullandığı yöntem doğrultusunda, KoQ10 düzeyi çalışılmak üzere saklanan serumlara önce ekstraksiyon prosedürü uygulandı(109). Bu ekstraksiyonda 0,5 ml serum üzerine 1 ml metanol/asetonitril

(50/50) eklenip vortekslendi. Üzerine 2 ml propanol eklenip vortekslendikten sonra 3000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilerek üst faz alındı ve Agilent marka HPLC'e analiz için verildi.

KoQ10 kolonu olarak Waters Spherisorb ODS-2 kolonu, DAD (274 nm) dedektörü, 40 °C kolon fırını ve mobil faz olarak %100 metanol (HPLC grade) kullanıldı. Akış hızı 1,3 ml/dakika; enjeksiyon volümü 50µl, analiz süresi 16 dakika ve pik zamanı yaklaşık 14 dakika idi. KoQ10 standardı 100 µgr/ml olarak metanol içerisinde hazırlandı. Yine metanol kullanılarak 0.1, 0.25, 0.5, 1.5 ve 10 µg/ml dilüsyonlar yapılarak standart eğri çizildi. Mobil faz olarak %10 metanol (HPLC grade) kullanıldı. Sonuçlar standart eğri değerleriyle karşılaştırılarak µg/ml (veya µmol/ml) olarak verildi.

İstatistiksel analiz:

Tüm biyokimyasal parametreler, KoQ10 değerleri ve ekokardiyografik parametreler ortalama $\pm$ standart sapma olarak hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 programı kullanılarak yapıldı. İlaç öncesi ve sonrası total kolesterol, LDL, HDL, TG, KoQ10 düzeyleri ile mitral akım hızları, EDZ, IVRZ, PWDD parametreleri ve FPV sonuçları arasındaki ilişki bağımlı gruplarda t testi ile değerlendirildi. KoQ10 değişim yüzdesi ile EDZ, IVRZ, E/A ve septal Em değişim yüzdeleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Erkek ve kadın arasındaki bazal KoQ10 düzeyleri arasındaki ilişki ile serum KoQ10 değişim yüzdesi ile hem doku Doppler hem de FPV'ye göre yeni gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki bağımsız gruplarda t testi ile değerlendirildi. Yaş ile bazal KoQ10 düzeyleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR (IV)

Çalışmaya 21'i kadın, 19 erkek, yaş ortalaması $51,9 \pm 7,9$ (36 – 70 yaş) olan toplam 40 hiperkolesterolemik hasta alındı. Hastaların sosyal ve demografik özellikleri tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10: Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri	
Değişken	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	19 (%47,5)
Kadın	21 (%52,5)
Hipertansiyon	
Var	12 (%30)
Yok	28 (%70)
BMI	
<30	27 (%67,5)
≥ 30	13 (%32,5)
	$\bar{X} \pm ss$
Yaş	$51,9 \pm 7,9$

Hastaların 12 tanesi (tüm hastaların %30'u) çalışmaya alındıklarında hipertansiyon tanılı olup ile 11 tanesi anti hipertansif ilaç kullanmaktaydı. Tamamının kan basıncı değeri 130/85 mmHg'nın altında idi. 12 hafta sonunda 40 hasta eksiksiz olarak çalışmayı tamamladı. Başlangıçta anti hipertansif ilaç kullanımı ile kontrol altında olan kan basıncı değerleri 12 hafta sonunda da kontrol altında saptandı. Bu süre zarfında hastaların hiçbiri tarafından hipertansif atak ya da hipertansiyona bağlı şikâyet bildirilmedi.

Hastaların bazal ekokardiyografik ölçümlerinde sol atriyum çapı dışında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 11).

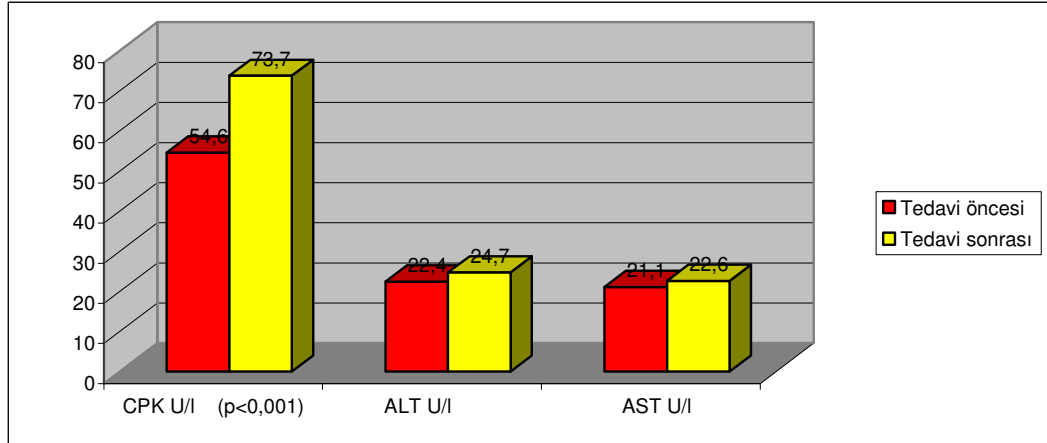
Tablo 11: Bazal TTE bulguları			
Değişken	İlaç öncesi	İlaç sonrası	p
LA (mm)	32,9 ± 2,9	33,2 ± 2,8	0,03
LVED (mm)	48,0 ± 3,0	48,2 ± 2,7	0,16 AD
LVES (mm)	29,5 ± 2,1	29,8 ± 2,0	0,12 AD
EF (%)	67,7 ± 3,2	67,7 ± 3,1	0,95 AD
FS	37,8 ± 2,6	37,8 ± 2,6	0,93 AD

*AD:Anlamlı değil

12 haftalık atorvastatin tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edildi. Hiçbir hasta atorvastatine bağlı, çalışmayı bırakmaya neden olacak bir yan etki tariflemedi. Hastaların hiçbirinde karaciğer ve kas enzimlerinde ilaç kesmeyi ve çalışma dışında bırakmayı gerektirecek düzeyde yükselme gözlenmedi (Tablo 12) (Grafik 1).

Tablo 12: Atorvastatinin karaciğer ve kas enzimlerine etkisi			
Değişken	İlaç öncesi	İlaç sonrası	p
CPK U/l	54,6 ± 19,9	73,7 ± 25,9	<0,001
ALT U/l	22,4 ± 9,2	24,7 ± 9,0	AD*
AST U/l	21,1 ± 4,9	22,6 ± 5,9	AD*

Grafik 1: Atorvastatinin karaciğer ve kas enzimlerine etkisi

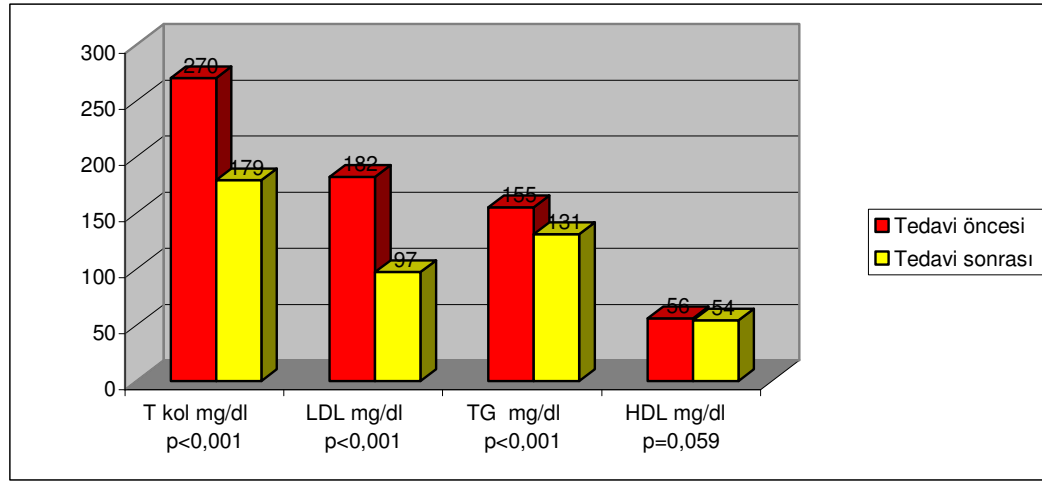


Atorvastatinin ile HDL kolesterol dışındaki lipid parametrelerinde anlamlı azalmalar gözlemlendi (Tablo 13) (Grafik 2).

Tablo 13: Kolesterol profili ve KoQ10 düzeyleri			
Değişken	İlaç öncesi	İlaç sonrası	p
Total kolesterol (mg/dl)	270,6 ± 25,1	179,3 ± 31,3	< 0,001
LDL(mg/dl)	182,7 ± 20,0	97,9 ± 22,8	< 0,001
HDL(mg/dl)	56,7 ± 10,6	54,5 ± 10,1	AD*
Trigliserid(mg/dl)	155,6 ± 53,2	131,1 ± 50,8	< 0,001
CoQ10 (µg/ml)	1,423 ± 0,40	0,775 ± 0,41	< 0,001

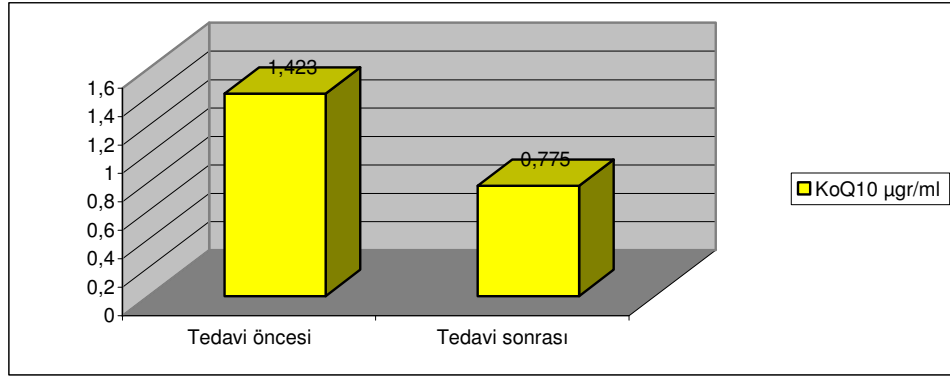
*AD:Anlamlı değil

Grafik 2: Atorvastatinin lipid parametreleri üzerine etkisi



Bazal ortalama KoQ10 düzeyinde, 12 haftalık tedavi sonrasında %43,6 oranında azalma saptandı (1,423 ± 0,405 µgr/ml'den, 0,775 ± 0,41 µgr/ml'e, p<0,001) (Grafik 3). Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile bazal KoQ10 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p>0.05).

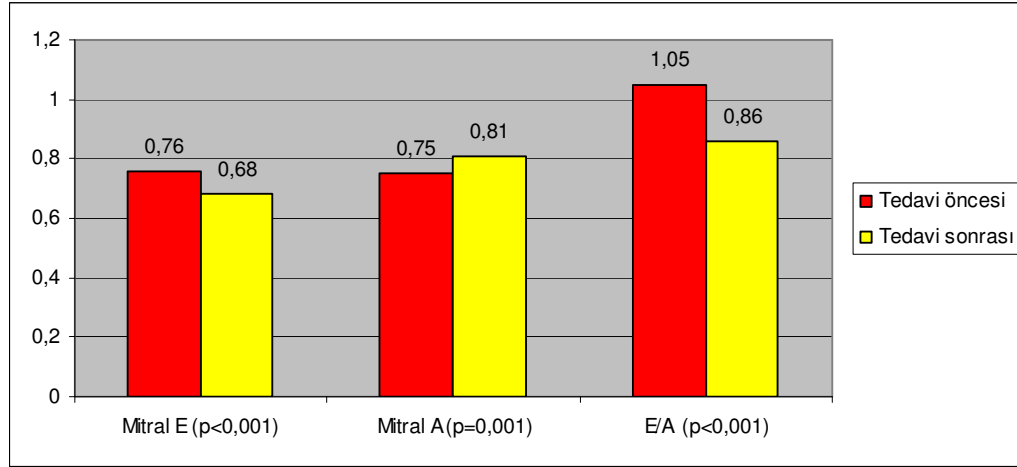
Grafik 3: Atorvastatinin KoQ10 düzeylerine etkisi



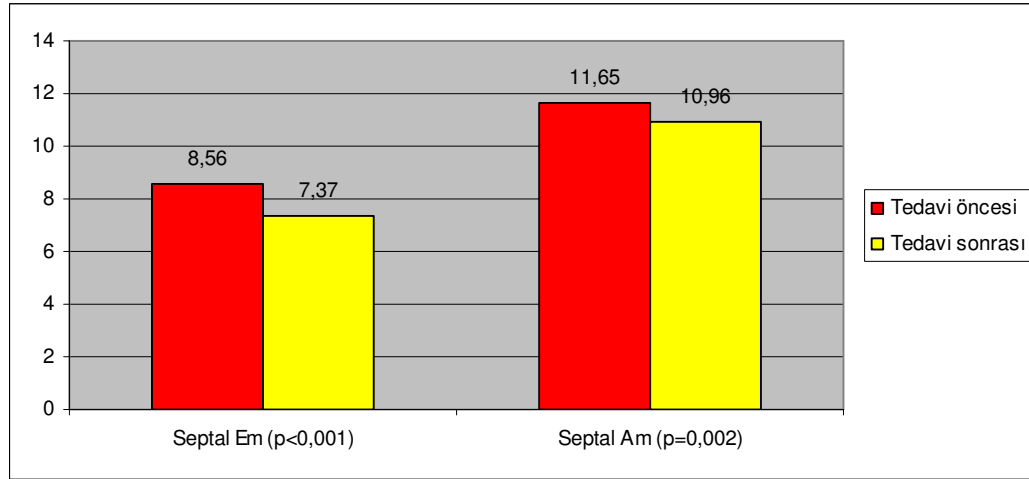
Bazal mitral akım E dalga hızı 12 haftalık tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldı ($0,76 \pm 0,12$ cm/sn'den $0,68 \pm 0,13$ cm/sn'e, $p < 0,001$). Bazal mitral akım A dalga hızı çalışma sonunda anlamlı düzeyde yükseldi ($0,75 \pm 0,16$ cm/sn'den $0,81 \pm 0,14$ cm/sn'e, $p=0,001$). Tedavi sonrası E/A oranı da başlangıca göre anlamlı düzeyde azaldı ($1,05 \pm 0,25$ 'den $0,86 \pm 0,18$ 'e, $p < 0,001$). EDZ ile IVRZ değerleri de sırasıyla $190,5 \pm 30,7$ msn'den $215,5 \pm 31,6$ msn'ye ($p < 0,001$) ve $95,1 \pm 16,3$ msn'den $107,3 \pm 12,5$ msn'ye ($p < 0,001$) anlamlı şekilde uzadı. Septal Em'da $8,56 \pm 1,77$ cm/sn'den $7,37 \pm 1,72$ cm/sn'ye ($p < 0,001$), septal Am'da $11,65 \pm 1,65$ cm/sn'den $10,96 \pm 1,73$ cm/sn 'ye anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0,002$)(Tablo 14).

Tablo 14: Ekokardiyografik diyastolik fonksiyon göstergeleri			
Değişken	İlaç öncesi	İlaç sonrası	p
Mitral E (m/sn)	$0,76 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,13$	$<0,001$
Mitral A (m/sn)	$0,75 \pm 0,16$	$0,81 \pm 0,14$	$0,001$
E/A	$1,05 \pm 0,25$	$0,86 \pm 0,18$	$<0,001$
EDZ (msn)	$190,5 \pm 30,7$	$215,5 \pm 31,6$	$<0,001$
IVRZ (msn)	$95,1 \pm 16,3$	$107,3 \pm 12,5$	$<0,001$
Septal Em (cm/sn)	$8,56 \pm 1,77$	$7,37 \pm 1,72$	$<0,001$
Septal Am (cm/sn)	$11,65 \pm 1,65$	$10,96 \pm 1,73$	$0,002$
FPV (cm/sn)	$54,5 \pm 15,0$	$38,4 \pm 10,6$	$<0,001$

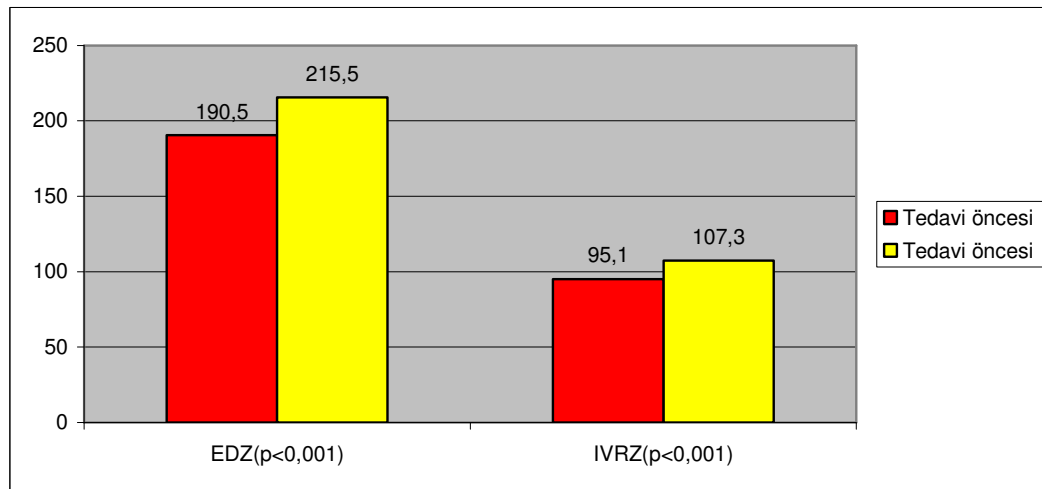
Grafik 4: Atorvastatinin mitral akım Doppler dalga hızları üzerine etkisi



Grafik 5: Atorvastatinin doku Doppler dalga hızlarına etkisi



Grafik 6: Atorvastatinin mitral akım Doppler dalga sürelerine etkisi



Başlangıçta 12 hastada evre1 diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Evre 2-3 diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hasta yoktu. Oniki haftalık atorvastatin tedavisi sonrası, başlangıçta evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu olan 12 hastadan birinde diyastolik fonksiyonlarda düzelme gözlemlendi. Onbir hastada ise evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu devam etti. Başlangıçta diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan 28 hastanın 11'inde (%39,2) evre-1, 2'sinde (%7,1) evre 2 diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği gözlemlendi. Başlangıçta diyastolik fonksiyon bozukluğu olmayan 28 hastanın 13 tanesinde (%46,4), statin tedavisi sonrasında yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği belirlendi. Onbeş (%53,6) hastanın diyastolik fonksiyonlarında ise anlamlı değişiklik saptanmadı. Hiçbir hastada evre 3 diyastolik fonksiyon bozukluğu izlenmedi. Yeni gelişen evre1-2 diyastolik fonksiyon bozukluğu olan 13 hastanın sadece bir tanesinde hipertansiyon ve antihipertansif ilaç kullanımı vardı.

FPV başlangıçta $54,5 \pm 15,0$ cm/sn iken, 12 hafta sonunda ortalama FPV $38,4 \pm 10,6$ cm/sn'ye geriledi ($p<0,001$). FPV, konvansiyonel ve doku doppler ile saptanan yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen 13 hastayı da belirlemekle birlikte ilaveten 2 hastada daha yeni fonksiyon bozukluğu saptadı.

Konvansiyonel ve doku Dopplere göre yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen 13 hastada, serum KoQ10 düzeylerinde ortalama %56,1 ($1,28 \pm 0,4 \mu\text{gr/ml}$ 'den $0,47 \pm 0,27 \mu\text{gr/ml}$ 'e, $p<0,001$), yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişmeyen hastalarda ise bu düşüş ortalama %36,0 ($1,48 \pm 0,39 \mu\text{gr/ml}$ 'den $0,91 \pm 0,39 \mu\text{gr/ml}$ 'e, $p<0,001$) olarak saptandı ($p=0,045$). Renkli Doppler M-moda göre yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen 15 hastada ortalama KoQ10 azalma yüzdesi %56,9 iken ($1,40 \pm 0,53 \mu\text{gr/ml}$ 'den $0,50 \pm 0,25 \mu\text{gr/ml}$ 'e, $p<0,001$), gelişmeyen grupta %33,9 ($1,43 \pm 0,32 \mu\text{gr/ml}$ 'den $0,93 \pm 0,41 \mu\text{gr/ml}$ 'e, $p<0,001$) saptandı ($p=0,016$).

KoQ10 düzeyindeki düşme yüzdesi ile E/A değişim yüzdesi ve EDZ, IVRZ uzama yüzdeleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Aralarında anlamlı

korelasyon saptanmadı. Ancak KoQ10 düzeyindeki azalma yüzdesi ile septal Em azalma yüzdesi arasında anlamlı korelasyon saptandı [$r=0,40$, $p=0,01$]. KoQ10 düzeyindeki düşme yüzdesi ile FPV değerlerindeki azalma yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon gözlendi [$r=0,34$, $p=0,02$].

TARTIŞMA(V)

Çalışmamızda, atorvastatin ile tedavinin, hastaların LV diyastolik fonksiyonlarında bozulmaya ve bazal KoQ10 seviyelerinde ciddi düşüslere neden olduğu saptandı. Atorvastatin tedavisi sırasında oluşan serum KoQ10 seviyelerindeki azalma ile diyastolik fonksiyon belirteçlerinde değişim oranları arasındaki ilişki anlamlıydı.

Silver ve arkadaşlarının çalışmasında, 3 ay boyunca statin tedavisi uygulanan hastaların %71'inde LV diyastolik fonksiyon belirteçlerinde bozulma saptandı (10). Colquhoun ve arkadaşlarının 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, günlük 20 mg dozunda simvastatin tedavisi ile birinci ay sonunda LV sistolik fonksiyonlarında geçici bir azalma saptandı. Ancak tedavinin kesilmesinden 6 ay sonra, sistolik ve diyastolik fonksiyonların normale döndüğünü gözlendi (117). Ghirlanda ve arkadaşlarının çalışmasında, hiperkolesterolemik hastaların pravastatin ve simvastatin ile 12 haftalık tedavi sonrasında, serum KoQ10 düzeylerinde sırasıyla %50 ve %54'lük azalmalar saptandı (14). Mortensen ve arkadaşlarının çalışmasında ise lovastatin ve pravastatin tedavileri ile KoQ10 düzeylerine 6, 12 ve 18. haftalarda anlamlı düşmeler gözlendi (13). De Pinieux ve arkadaşları 80 hasta üzerinde yaptıkları araştırma ile değişik statin molekülleri ile anlamlı derecede azalan KoQ10 düzeylerinin, fibrat tedavisi ile azalmadığını gösterdi (14). Rundek ve arkadaşları günlük 80 mg atorvastatin ile serum KoQ10 düzeyinde, 14 gün tedavi sonrasında %49, 30 gün tedavi sonrasında %52'lik düşme gözledi (11). Mabuchi ve arkadaşları 10 mg atorvastatin ile 8 hafta sonunda serum KoQ10 düzeyinde %43,2'lik azalma saptadı (115). Mortensen ve arkadaşları giderek artan dozlarda uyguladıkları pravastatin ve lovastatin tedavileri ile statine bağlı KoQ10 azalmasının doz bağımlı olduğunu gösterdi (13). Watts ve arkadaşları da simvastatine bağımlı serum KoQ10 düşüşünün simvastatin dozuyla ilişkili olduğunu saptadı (112). Literatürde, statin grubu ilaçların, serum KoQ10 düzeyini %20-55 oranlarında düşürdüğü bildirilmektedir (11,12,13,14,112,115). Bizim çalışmamızda da, sabit dozda günlük 20 mg

atorvastatin molekülü ile literatürle uyumlu şekilde serum KoQ10 düzeyinde %43,6'lık düşme gözlemlendi. Bu anlamlı değişim, statinlerin kolesterol sentezi esnasında yaptığı seçici olmayan HMG KoA redüktaz enzim inhibisyonu ile açıklanabilir. Dolayısıyla atorvastatin tedavisinin daha yüksek dozlarda ve daha uzun süre kullanıldığında daha belirgin serum KoQ10 azalması yapması muhtemel görünmektedir.

Statinle ilişkili KoQ10 azalmasının, dışarıdan KoQ10 verilerek düzeltilebildiği belirlenmiştir (10,14). Bununla birlikte verilecek KoQ10'un statinlerin kolesterol düşürücü ve inflamasyonu baskılayıcı özelliklerini etkilemediği de saptanmıştır (12). Altı ay boyunca 20 mg simvastatin ve 20 mg simvastatin ile birlikte günlük 100 mg KoQ10 verilen iki grup hastayı karşılaştıran Bargossi ve arkadaşları, çalışma sonunda sadece simvastatinin verilen grupta serum KoQ10 düzeylerinin azaldığını, ancak kombine tedavi verilen grupta serum KoQ10 seviyelerinin değişmediğini gösterdiler (113). Miyake ve arkadaşları, 97 diyabetik hastada yaptıkları araştırmada, simvastatin tedavisi ile serum KoQ10 düzeylerinin belirgin şekilde düştüğünü, bunu takiben hastalara oral KoQ10 preparatı verilmesiyle ubikinon düzeylerinin tekrar arttığını saptadılar (114).

Oksidatif fosforilasyon sürecinde elektron taşınmasına katkıda bulunarak enerji üretiminde rol alan KoQ10, plazmanın yanı sıra dokularda da bulunmaktadır. Levy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 8 hafta boyunca 80 mg atorvastatin verilen hiperkolesterolemik hastalarda kas dokusunda KoQ10 düzeyinin azaldığı ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun baskılandığı gösterilmiştir (80). Bu özelliği kardiyak miyositler gibi yüksek derecede enerji bağımlı hücrelerde daha büyük önem taşımaktadır. Kalbin diyastolik fonksiyonlarının sürdürülmesi enerji bağımlıdır (110). Bu nedenle enerji üretiminde kilit rol oynayan KoQ10 molekülünün düzeyinde azalmanın, kalbin diyastolik fonksiyonlarını kötü yönde etkilemesi beklenebilecek bir durumdur (15).

Literatürde, serum ve miyokardiyal dokudaki KoQ10 düzeylerindeki eksikliğin miyokard fonksiyonları ile doğrudan ilişkili olduğu, LV fonksiyonları daha kötü olan hastalarda KoQ10 düzeylerinin daha düşük düzeylerde saptandığı belirtilmektedir (81). Özellikle kalp yetmezliği modelinde azalmış olan serum KoQ10'un, dışarıdan verilen medikasyonla tamamlanması kalp fonksiyonlarını düzeltmektedir (82).

Sistolik disfonksiyonun ağırlıkta olduğu çalışmalardan sonra, KoQ10'un miyokardiyal disfonksiyonun daha erken bir göstergesi olan diyastolik fonksiyonlar üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Kardiyak siklusun diyastol fazında aktin-miyozin bağlarının parçalanması için gereken kalsiyumun hücreden uzaklaştırılması işi yüksek derecede ATP bağımlıdır. Enerji üretiminde aktif rol alan KoQ10 düzeyinin azalması ATP üretiminde azalma ile sonuçlanacaktır (80). Adenozin trifosfatın azalması da enerji gerektiren diyastolik fonksiyonları kötü yönde etkileyecektir.

Statin tedavisinin KoQ10 düzeylerini azaltmak yoluyla diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği düşünülmektedir. Nitekim dışarıdan KoQ10 verilmesi ile diyastolik fonksiyonların düzeldiğini gösteren yayınlar bu tezi destekler şekildedir. Silver ve arkadaşları, atorvastatin tedavisi sonrası diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptanan 9 hastanın tedavisine günlük 300 mg dozda KoQ10 preparatı eklemişler ve 8 hastanın diyastolik fonksiyonlarında düzelme gözlemişlerdir (10). Langsjoen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, hipertansif, mitral kapak prolapsusu bulunan, LV hipertrofisi olan, hipertrofik kardiyomiyopatisi olan ve sadece yaşı 80'in üzerinde olduğu için diyastolik fonksiyonları bozulmuş kişilerde, KoQ10 tedavisi ile diyastolik fonksiyonlarda anlamlı düzeltilmeler bildirilmiştir (83,84,85,86).

Kalbin diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma, gelişen bir kardiyomyopatinin ilk belirtisi olabilir. Ömür boyu kullanma gerekliliği, statinlerin, diyastolik fonksiyonlar üzerine olası etkilerini daha önemli ve araştırmaya değer kılmaktadır. Yeni tedavi kılavuzları

doğrultusunda uzun süre statin tedavisi alacak olan hastaların takibinde, TTE ile LV fonksiyonlarının ve serum KoQ10 düzeylerinin bakılması uygun olabilir. Bazal KoQ10 düzeylerine göre belirgin düşme gözlenen hastalarda diyastolik fonksiyonlar ekokardiyografik olarak değerlendirilerek, diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalara dışarıdan KoQ10 verilmesi düşünülebilir.

Ekokardiyografik olarak ölçülen sol atriyum çapında tüm hastalara incelendiğinde 12 hafta sonunda anlamlı artış gözlemlendi ($p=0,03$). Gözlenen bu artış diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı dolaylı bir gösterge olabilir. Nitekim, sadece FPV'ye göre yeni diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişen 15 hasta değerlendirildiğinde, sol atriyumdaki genişlemenin daha belirgin olduğu gözlemlendi ($p=0,01$). Diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın LV diyastol sonu basıncını arttırarak sol atriyumda genişlemeye yol açmış olması muhtemel mekanizma olarak düşünüldü.

Çalışmamızda, konvansiyonel ve doku Doppler parametrelerine göre hastaların 13 tanesinde yeni gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Renkli M-mod tekniği ile $FPV < 45$ cm/sn sınır değeri kabul edildiğinde, 15 hastada yeni gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğu gözlemlendi. Onbeş hastanın 13'ü konvansiyonel ve doku Doppler yöntemi ile diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan hastalardı ve ilaveten 2 hastada daha diyastolik fonksiyon bozukluğu saptandı. Bu bulgu, hacim yükünden bağımsız bir yöntem olan FPV'nin, doku ve konvansiyonel Doppler'e göre diyastolik fonksiyon bozukluğunu saptamada daha hassas bir yöntem oluşunu desteklemektedir (96,107,118). Benzer şekilde EDT ve IVRZ artma yüzdeleri ile KoQ10 azalma yüzdeleri arasındaki ilişki anlamlı saptanmamasına karşın, doku doppler ve FPV ile KoQ10 azalma yüzdeleri arasında anlamlı korelasyon bulunması da, son iki yöntemin konvansiyonel metoda göre daha duyarlı olması ile açıklanabilir.

Ekokardiyografik olarak diyastolik fonksiyonlarında bozulma gözlenenlerde herhangi klinik kalp yetmezliği bulgusu veya semptomu belirlenmemiştir. Bu durum çalışma süresinin

kısıtlılığı, hasta sayısının kısıtlı olması, nispeten genç ve yandaş hastalığı olmayan hastaların seçilmiş olması, tedavide ılımlı denebilecek bir atorvastatin dozunun kullanılmış olması ile izah edilebilir. Daha çok hastanın dahil edileceği, daha yüksek dozlarda statinin kullanılacağı, daha uzun süreli planlanacak prospektif plasebo kontrollü çalışmalar bu konuya netlik getirecektir.

SONUÇ (VI)

Atorvastatin tedavisi diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bozulmaya ve serum KoQ10 düzeylerinde belirgin azalmaya neden oldu. Hiperkolesterolemi nedeniyle statin tedavisi başlanan hastaların, ilaçların ömür boyu ve kimi hastalarda da daha yüksek dozda kullanılabileceği düşünülürse, tedavileri süresince diyastolik fonksiyonlarının TTE ile takibi ve serum KoQ10 düzeylerinin aralıklarla kontrol edilmesi gerekebilir. KoQ10 replasmanı ile diyastolik fonksiyonlarda düzelme saptanan çalışmalar olması nedeniyle, statin grubu ilaçlarla tedavi sürecinde bazal değerlere göre KoQ10 düzeyinde belirgin düşüş olan hastaların diyastolik fonksiyonları TTE ile değerlendirilmelidir. Statin tedavisi ile birlikte ya da tedavi sırasında diyastolik fonksiyon bozukluğu gelişenlere KoQ10 preparatı ile destek tedavisi verilmesi uygun olabilir. Bu konuda iyi tasarlanmış, uzun dönemli, plasebo kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET(VII)

Giriş: Hiperkolesteroleminin oluşturduğu koroner arter hastalığı riskinin, kolesterol düşürücü tedaviyle azaltılabildiği birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. Günümüzde hiperkolesterolemi tedavisinin temel taşı statin grubu ilaçlar oluşturmaktadır. Seçici olmayan HMG-KoA redüktaz inhibisyonu yapan statinler, kolesterol sentezini baskımlarken KoQ10 üretimini de inhibe ederler. KoQ10 krebs döngüsüne katılarak enerji üretiminde rol alır. Kalbin diyastolik fonksiyonları yüksek düzeyde enerji bağımlıdır. Statin grubu ilaçların serum KoQ10 düzeylerini düşürerek kalbin diyastolik fonksiyonlarını bozması olasıdır.

Amaç: Statin grubu bir ilaç olan atorvastatinin, kalbin diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi ve bu etkinin serum KoQ10 düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 40 hasta dahil edildi. Hastalara 12 hafta boyunca günde tek doz, 20 mg atorvastatin verildi. Tedavi öncesi ve sonrası total kolesterol, trigliserid, HDL-K düzeyleri ölçüldü, LDL-K düzeyleri Freidwald formülüne göre hesaplandı. Tedavi öncesi ve 12 hafta sonunda diyastolik fonksiyonlar, konvansiyonel mitral akım Doppler, doku Doppler ve renkli M-mod Doppler ile değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası toplanan serumlarda, KoQ10 düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması $51,9 \pm 7,9$ (36 – 70 yaş) olan toplam 40 hasta alındı. Bazal mitral e dalga hızı 12 haftalık tedavi sonrası anlamlı şekilde azaldı ($0,76 \pm 0,12$ cm/sn'den $0,68 \pm 0,13$ cm/sn'e, $p < 0,001$). Bazal mitral a dalga hızı anlamlı düzeyde yükseldi($0,75 \pm 0,16$ cm/sn'den $0,81 \pm 0,14$ cm/sn'e, $p=0,001$). Tedavi sonrası E/A oranı da başlangıca göre anlamlı düzeyde azaldı ($1,05 \pm 0,25$ 'den $0,86 \pm 0,18$ 'e, $p<0,001$). EDZ ile IVRZ değerleri de sırasıyla $190,5 \pm 30,7$ msn'den $215,5 \pm 31,6$ msn'ye ($p<0,001$) ve $95,1 \pm 16,3$ msn'den $107,3 \pm 12,5$ msn'ye ($p<0,001$) anlamlı şekilde uzadı. Septal Em'da $8,56 \pm 1,77$ cm/sn'den $7,37 \pm 1,72$ cm/sn'ye ($p<0,001$), septal Am'da $11,65 \pm 1,65$ cm/sn'den $10,96 \pm 1,73$ cm/sn 'ye anlamlı azalma gözlemlendi ($p=0,002$). FPV başlangıçta $54,5 \pm 15,0$ cm/sn iken,

12 hafta sonunda ortalama FPV $38,4 \pm 10,6$ cm/sn'ye geriledi ($p<0,001$). Bazal ortalama KoQ10 düzeyinde, 12 haftalık tedavi sonrasında %43,6 oranında azalma saptandı ($1,423 \pm 0,405$ µgr/ml'den, $0,775 \pm 0,41$ µgr/ml'e, $p<0,001$). KoQ10 düzeyindeki düşme yüzdesi ile doku Doppler ve FPV değerlerindeki azalma yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki gözlemlendi.

Sonuç: Atorvastatin tedavisi diyastolik fonksiyonlarda anlamlı bozulmaya ve serum KoQ10 düzeylerinde belirgin azalmaya neden oldu. Statin tedavisi alan hastalarda diyastolik fonksiyonlarının TTE ile takibi ve serum KoQ10 düzeylerinin aralıklarla kontrol edilmesi gereklidir.

KISALTMALAR(VIII)

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

HMG CoA : 3-Hidroksimetil 3-Glutaril Koenzim A

KoQ10 : Koenzim Q10

LCAT : Lesitin kolesterol açıl transferaz

ACAT : Açıl koenzim A kolesterol açıl transferaz

TG : Trigliserid

KE : Kolesterol esteri

VLDL : Çok düşük dansiteli lipoprotein

IDL : Orta dansiteli lipoprotein

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

FL : Fosfolipid

HTGL : Hepatik trigliserid lipaz

SDEBP : Sterol Düzenleyici Eleman Bağlayıcı Proteinler

TKD-KKHK : Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu

NCEP ATP-III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

YTD : Yaşam tarzı değişiklikleri

CRP : C reaktif protein

tPA : Doku plazminojen aktivatörü

PAİ : Plasminojen aktivatör inhibitörünü

ATP : Adenozin trifosfat

İVRZ : İzovolümetrik relaksasyon zamanı

EDZ : E dalgası deselerasyon zamanı

LA : Sol atriyum

LV : Sol ventrikül

LVDSB : Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

PWDD : Pulsed Wave Doku Doppler

PV : Pulmoner ven

PVs : Pulmoner ven Antegrad sistolik ileriye doğru dalga

PVd : Pulmoner ven Antegrad diyastolik ileriye doğru dalga

PVa : Pulmoner ven Atriyum kasılması ile oluşan retrograd – geriye doğru ters dalga

TTE : Transtorasik ekokardiyografi

FPV : Flow Propagation Velocity

DDG : Doku Doppler görüntüleme

Sm : Doku Doppler sistolik dalga

Em : Doku Doppler erken diyastolik dalga

Am : Doku Doppler geç diyastolik dalga

CK : Kreatin fosfokinaz

HPLC : High performance liquid chromatography

LVED : Sol ventrikül diyastol sonu

LVES : Sol ventrikül sistol sonu

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

FS : Fraksiyonel kısalma

ALT : Alanin transaminaz

AST : Aspartat transaminaz

KAYNAKLAR(IX)

1. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367–372.
2. Law MR, Wald NJ. An ecological study of serum cholesterol and ischaemic heart disease between 1950 and 1990. *Eur J Clin Nutr*. 1994;48:305–325.
3. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326(7407):1423.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349 –1357.
6. Heart Protection Study Collaborative Group: Heart Protection Study of cholesterol lowering with Simvastatin in 20536 high risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
7. Nissen SE. Effect of intensive lipid lowering on progression of coronary atherosclerosis: evidence for an early benefit from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) trial. *Am J Cardiol*. 2005;96(5A):61F-68F.
8. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.

9. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA. 2001; 285:2486-2497.
10. Silver MA., Langsjoen PH., Szabo S., Patil H., Zelinger A. Effect of atorvastatin on left ventricular diastolic function and ability of Coenzyme Q10 to reverse that function. Am J Cardiol. 2004;94:1306-1310.
11. Rundek T, Naini A, Sacco R, Coates K, DiMauro S. Atorvastatin decreases the coenzyme Q10 level in the blood of patients at risk for cardiovascular disease and stroke. Arch Neurol. 2004;61(6):889-892.
12. Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. A review of animal and human publications. Biofactors. 2003;18(1-4):101-11.
13. Mortensen SA, Leth A, Agner E, Rohde M. Dose-related decrease of serum coenzyme Q10 during treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Mol Aspects Med. 1997;18:137-144.
14. Ghirlanda G, Oradei A, Manto A, Lippa S, Uccioli L, Caputo S, Greco AV, Littarru GP. Evidence of plasma CoQ10-lowering effect by HMG-CoA reductase inhibitors: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol. 1993;33(3):226-229.
15. Silver MA, Langsjoen PH, Szabo S, Patil H, Zelinger A. Statin cardiomyopathy? A potential role for Co-Enzyme Q10 therapy for statin-induced changes in diastolic LV performance: description of a clinical protocol. Biofactors. 2003;18(1-4):125-127.
16. Ulukaya E. Kolesterol ve steroid metabolizması, In: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E, ed. Lippincott Biyokimya, 2. baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi, 1997;205-226.

17. Soydan İ. Lipoprotein metabolizması. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2003;5:512-539.
18. Thompson GR. A handbook of hyperlipidemia. Current Science Ltd, London. 1990:23-41.
19. Grundy SM. Etiology and treatment of hyperlipidemia. Mosby-Wolfe Medical Communications, London. 1996:2-15.
20. Grundy SM. Cholesterol and atherosclerosis. JB Lippincott Co., Philadelphia. 1990:1.2,1.23.
21. Mosca L. Therapy of hyperlipidemia. In: Crawford M.H, DiMarco J.P, Paulus W.J Cardiology, Elsevier Limited, 2. Edition. 2004:73-90.
22. Scott J. Regulation of biosynthesis of apolipoprotein B-100 and apolipoprotein B-48. Curr Opin Lipidol. 1990;1:96-103.
23. Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation. 1990;82: 1574-1594.
24. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH, Bersot TP, Krauss RM, Vega GL, Grundy SM, Friedl W, Davignon J, McCarthy BJ: Familial defective apoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1990;31:1337-1349.
25. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS: SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. J Clin Invest. 2002;109:1125-1131.
26. Griffin BA. Low-density lipoprotein subfractions. In Dyslipidemia (ed. DJ Betteridge), Clin Endocrin Metab. 1995;9:687-703.
27. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss RM: Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA. 1988;260:1917-1921.
28. Barter PJ. Enzymes involved in lipid and lipoprotein metabolism. Curr Opin Lipidol 1990;1:518-523.

29. Bruckert E, Dejager S, Chapman MJ: Ciprofibrate therapy normalises the atherogenic low-density lipoprotein subspecies profile in combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 1994;100:91-102.
30. Brown ML, Hester C, Tall AR: Plasma enzymes and transfer proteins in cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 1990;1:122-127.
31. Betteridge DJ. *Lipids and Lipoproteins*, Volume 1, Groupe Fournier, Martin Dunitz Ltd. 1996:1-20.
32. Fielding CJ. Reverse cholesterol transport. *Curr Opin Lipidol*. 1991;2:376-378.
33. Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA*. 1993;269:3015-3023.
34. Stein E. The lower the better? Reviewing the evidence for more aggressive cholesterol reduction and goal attainment. *Atheroscler*. 2002;2:19-25.
35. Kwiterovich PO Jr. State of the art update and review. Clinical trials of lipid lowering agents. *Am J Cardiol*. 1998;82:3-17.
36. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-1009.
37. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339:1349-1357.
38. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>.

39. Döven O, Yurttaş D. Hiperlipidemide korunma kılavuzlarına göre tedavi hedefleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2(7):44-53.
40. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG;PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Lancet.* 2002;360:1623–1630.
41. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA.* 2002;288:2998–3007.
42. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:1149–1158.
43. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–1504.
44. Grundy S.M, Cleeman J.I, Merz C.N.B, Brewer H.B Jr, Clark L.T, Hunninghake D.B, Pasternak R.C, Smith S.C. Jr, Stone N.J. Implications of Recent Clinical Trials for the

National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2004;44:720-732.

45. Aygar E. Yaşam biçimi değişiklikleri ve kan lipid düzeyleri. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006;2(7):54-56.

46. Iribarren C, Belcher JD, Jacobs DR Jr, Gross MD, Schreiner PJ, Sidney S. Relationship of lipoproteins, apolipoproteins, triglycerides and lipid ratios to plasma cholesterol in young adults. The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. J Cardiovasc Risk. 1996;3:391-396.

47. Çam N. Düşük HDL-kolesterol: önemli bir risk faktörü. Turk Kardiyoloji Seminerleri. 2003;5(3):558-567.

48. Gotto AM. Lipid risk factors and regression of atherosclerosis. Am J Cardiol 1995;76:3-7.

49. Özcan M. Hiperlipidemi tedavisinde statinler. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2003;5:611-631.

50. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta-analysis, clinical trials and transferability of research results into practice. The case of cholesterol lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. Arch Intern Med. 1996;156:1158-1172.

51. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Fluvastatin for prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Coronary Intervention: A Randomised Controlled Trial. JAMA. 2002;287:3215-3222.

52. Roberts W. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. Am J Cardiol. 1997;80:106-107.

53. Baykan M. Statins in hyperlipidemia. J Int Med Sci. 2006, 2(7):57-65.

54. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Circulation. 1997; 95:1062-1071.

55. Salonen R, Nyssönen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J, Salonen JT. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) *Circulation*. 1995;92:1758-1764.
56. Koh KK. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Research*. 2000;47:648-657.
57. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an update of its pharmacological properties and use in dyslipidemia. *Drugs*. 2001;61(12):1835-1881.
58. Crea F, Monaco C, Lanza GA, Maggi E, Ginnetti F, Cianflone D, Niccoli G, Cook T, Bellomo G, Kjeldsen S. Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Cardiol*. 2002;25:461-466.
59. Kinlay S, Timms T, Clark M, Karam C, Bilodeau T, Ridker PM, Rifai N, Carlson W, Lloyd-Jones DM, Johnstone M, Rubenstein J, Alexander S, Orav J, Stone PH; Comparison of effect of intensive lipid lowering with atorvastatin to less intensive lowering with lovastatin on C-reactive protein in patients with stable angina pectoris and inducible myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2002;89:1205-1207.
60. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994;89:2519-2524.
61. Tan KC, Chow WS, Tam SC, Ai VH, Lam CH, Lam KS. Atorvastatin lowers C-reactive protein and improves endothelium-dependent vasodilatation in Type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:563-568.
62. Belloc S, Bernini F, Ferri N, Quarato P, Canavesi M, Arnaboldi L, Fumagalli R, Paoletti R, Corsini A. Direct vascular effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Atherosclerosis*. 1998;137:101-109.

63. Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med*. 1988;55:93-100.
64. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002;346:1221-1231.
65. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arc Intern Med*. 1991;151:43-49.
66. Anton F.H. Management of mixed hyperlipidaemia. *European Heart Journal*. 2005;26: 856–857.
67. Flint OP, Masters BA, Gregg RE, Durham SK. HMG-CoA reductase inhibitor induced myotoxicity: pravastatin and lovastatin inhibit the geranylgeranylation of low-molecular-weight proteins in neonatal rat muscle cell culture. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1997;145:99-110.
68. Laaksonen R, Jokelainen K, Laakso J, Sahi T, Harkonen M, Tikkanen MJ, Himberg JJ. The effect of simvastatin treatment on natural antioxidants in low density lipoproteins and high-energy phosphates and ubiquinon in skeletal muscle. *Am J Cardiol*. 1996;77:851-854.
69. Davidson MH. Does differing metabolism by cytochrome P450 have clinical importance? *Curr Atheroscler Reports*. 2000;1:14-19.
70. Thompson PD, Zmuda JM, Domalik LJ, Zimet RJ, Staggers J, Guyton JR. Lovastatin increases exercise-induced skeletal muscle injury. *Metabolism*. 1997;46:1206-1210.
71. Ito H, Nakajima T, Takikawa R, Hamada E, Iguchi M, Sugimoto T, Kurachi Y. Coenzyme Q10 attenuates cyanide activation of the ATP-sensitive K⁺ channel current in single cardiac myocytes of the guinea-pig. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1991;344:133-136.
72. Sugiyama S, Kitazawa M, Ozawa T, Suzuki K, Izawa Y. Anti-oxidative effect of coenzyme Q10. *Experientia*. 1980;36:1002-1003.

73. Nayler WG. The use of coenzyme Q10 to protect ischemic heart muscle. In: Yamamura Y, Folkers K, Ito Y, eds. Biomedical and clinical aspects of coenzyme Q. Vol. 2. Amsterdam: Elsevier. 1980:409-425.
74. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, Murano A, Giuliano M, Casale F, Indolfi P, Iacono A. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non- Hodgkin lymphoma. Mol Aspects Med. 1994;15:207-212.
75. Hodges S, Hertz N, Lockwood K, Lister R. CoQ10: could it have a role in cancer management? Biofactors. 1999;9:365-370.
76. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rational, design and endpointsof "Q-symbio"-a multinational trial. Biofactors. 2003;18:79-89.
77. Singh RB, Wander GS, Rastogi A, Shukla PK, Mittal A, Sharma JP, Mehrotra SK, Kapoor R, Chopra RK. Randomized double blind placebo-controlled trial of coenzyme CoQ10 in patients with acute myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther. 1998;12:347-353.
78. Langsjoen PH, Langsjoen AM Overview of the use of CoQ10 in cardiovascular disease.Biofactors. 1999;9:273-328.
79. Langsjoen H. Usefulness of coenzyme Q10 in clinical cardiology; A long term study. Molec aspects Med. 1994;15:165-175.
80. Levy HB, Kohlhaas HK. Considerations for supplementing with coenzyme Q10 during statin therapy. Ann Pharmacother. 2006;40:290-294.
81. S.A.Mortensen, S.Vadhanavikit, K.Muratsu, K.Folkers. Coenzyme Q10 : clinical benefits with biochemical correlates suggesting a scientific breakthrough in the management of chronic heart failure. Int J Tissue React. 1990;12(3):155-162.

82. C.Morisco, B.Trimarco, M.Condorelli. Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: A long-term multicenter randomized study. K.Folkers, S.A.Mortensen, G.P. Littarru, T.Yamagami, and G.Lenaz (guest eds) Clinical Investigator. 1993;71:134-136.
83. P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, K.Folkers. Isolated diastolic dysfunction of the myocardium and its response to CoQ10 treatment. Clin Investig. 1993;71:140-144.
84. P.H.Langsjoen, P.H.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10. The Molecular Aspects of Medicine. 1994;15:265-72.
85. P.H.Langsjoen, A.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy with Coenzyme Q10. Molecular Aspects of Medicine. 1997;18:145-151.
86. P.H.Langsjoen, A.Langsjoen, R.Willis, K.Folkers. The Aging Heart: Reversal of Diastolic Dysfunction Through the Use of Oral CoQ10 in the Elderly. Anti-Aging Medical Therapeutics, R.M.Klatz and R.Goldman, Health Quest Publications. 1997:113-120.
87. Päivä H, Thelen KM, Van Coster R, Smet J, De Paepe B, Mattila KM, Laakso J, Lehtimäki T, von Bergmann K, Lütjohann D, Laaksonen R. High dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial, Clin Pharmacol Ther. 2005;78:60-68.
88. Nishimura RA , Abel MD , Hatle LK ,Tajik AJ .Assesment of diastolic function of the heart : background and current applications of doppler echocardiography. 2 clinical studies. Mayo clin. Proc. 1989;64:181-204.
89. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J. 1998;19:990–1003.
90. Ewy GA, Appleton CP, DeMaria AN. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. J Am Coll Cardiol. 1990;16:1505-1528.

91. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Senda S, Matsuo H. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease--a study by pulsed Doppler technique. Jpn Circ J. 1982;46(1):92-102.

92. Erol Ç, Özkan M. Klinik Ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri. MN Medikal-Nobel Tıp Kitap Sarayı. 1 baskı, 2007:217-223.

93. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones A. Doppler Tissue Imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol. 1997;30:1527–1533.

94. Bruch C, Grude M, Muller J, Breithardt G, Wichter T. Usefulness of tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. Am J Cardiol. 2005;95(7):892-895.

95. Yalçın F, Kaftan A, Muderrisoğlu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, Thomas JD. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? Heart. 2002;87:336–339.

96. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1998;32:865–875.

97. Sohn DW, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol. 1997;30(2):474-480.

98. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12:927–931.
99. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, Matsuda H, Sano A, Yamazaki N, Hirama M, Yamagishi M. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction; detection by two dimensional tissue doppler imaging technique *J Am Coll Card.* 1995;26:217-223.
100. Stugaard M, Smisteh DA, Risoe C, Ihlen H. Intraventricular early filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler echocardiography. *Circulation.* 1993;88:2705.
101. Ling D, Rankin JS, Edwards CH II. Regional diastolic mechanics of the left ventricle in the conscious dog. *Am J Physiol.* 1979;236:323-330.
102. Choong CY , harrmann HC, WEyman AE, Fifer MA. Preload dependency of doppler derived indices of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Card.* 1987;10:800-80.
103. Grossman W, McLaurin LP, mRolett EL. Altering in the left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 1979;13:514-522.
104. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J. Importance of left ventricular minimal pressure as a determinant of a transmitral flow velocity pattern in the presence of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:662-672.
105. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein A. A practical guide to assessment of ventricular diastolic dysfunction using doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1753-1760.
106. Scalia GM, Melville RE, Burstow DJ, Clinical utility of color Doppler M-mode in the routine assessment of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1-648.

107. Garcia MJ, Smedira NG, Greengerg NL. Color M- mod doppler flow propogation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation ;animal and human validation J.Am Coll Card. 2000;35;201-208.
108. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color Mmode doppler flow propogation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. J Am Soc Echo. 2000;13;902-909.
109. F. Mosca, D. Fattorini S. Bompadre and G P Littaru . Assay of CoQ10 in Plasma by single dilution step. Analytical Biochemistry. 2002;305,449-454.
110. Heart Disease, A Textbook of cardiovascular disease, Editors Braunwald; Fifth Edition, Chapter 12,384-385.
111. Bonakdar RA, Guarneri E. Coenzyme Q10.Am Fam Physician. 2005,72:1065-1070.
112. Watts GF, Castelluccio Cy Rice-Evans Cy Taub NA, Baum H, Quinn PJ. Plasma coenzyme Q (ubiquinone) concentrations in patients treated with simvastatin. J Clin Path. 1993;46(11): 1055-1057.
113. Bargossi AM, Battino M, Gaddi A, Fiorella PLY Grossi G, Barozzi G, Di Giulio R, Descovich G, Sassi S, Genova ML. Exogenous CoQ10 preserves plasma ubiquinone levels in patients treated with 3 -hydroxy-3 -methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Int J Clin Lab Res. 1994;24(3):171-176.
114. Miyake Y, Shouzu A, Nishikawa My Yonemoto T, Shimizu H, Omoto S, Hayakawa T, Inada M. Effect of treatment with 3 -hydroxy-3 -methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on serum coenzyme Q10 in diabetic patients. Arzneimittelforschung. 1999;49(4):324-329.
115. Mabuchi H, Higashikata T, Kawashiri M, Katsuda S, Mizuno M, Nohara A, Inazu A, Koizumi J, Kobayashi J. Reduction of Serum Ubiquinol-10 and Ubiquinone-10 Levels by Atorvastatin in Hypercholesterolemic Patients. J Atheroscler Thromb. 2005;12:111-119.

116. Oda T. Recovery of load-induced left ventricular diastolic dysfunction by coenzyme Q10: echocardiographic study. *Mol Aspects Med.* 1994;15:149–154.
117. Colquhoun DM, Jackson R, Walters M, Hicks BJ, Goldsmith J, Young P, Strakosch C, Kostner KM. Effects of simvastatin on blood lipids, vitamin E, coenzyme Q₁₀ levels and left ventricular function in humans. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(4):251–258.
118. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, Makita Y, Matsuo H, Kusuoka H, Kitabatake A. A New Approach for Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function: Spatial and Temporal Analysis of Left Ventricular Filling Flow Propagation by Color M-Mode Doppler Echocardiography. *Am J Card.* 1996;27:365-371.

TABLO - ŞEKİL - GRAFİK DİZİNİ (X)

<u>Başlık</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Plazma lipoproteinlerinin sınıflandırılması ve özellikleri	9
Tablo 2: TKD KKKHK ve NCEP ATP III kılavuzlarına göre kan lipid sınıflaması	16
Tablo 3: Hiperlipidemilerde Frederickson Sınıflaması	17
Tablo 4: Sekonder hiperlipidemi nedenleri	18
Tablo 5: LDL kolesterol dışında koroner kalp hastalığı için majör risk faktörleri	18
Tablo 6: Hiperkolesterolemide NCEP ATP III 2004 güncellemesi sonrası tedavi önerileri	19
Tablo 7: NCEP ATP III yaşam tarzı değişikliği önerilerinde günlük kalori dağılımı	20
Tablo 8: Farklı statinlerin farklı dozlarda lipid düşürücü etkileri	22
Tablo 9: Yapı ve tiplerine göre statinler	23
Tablo 10: Araştırmaya katılan hastaların sosyodemografik özellikleri	51
Tablo 11: Ekokardiyografik diyastolik fonksiyon göstergeleri	52
Tablo 12: Bazal TTE bulguları	55
Tablo 13: Kolesterol profili ve KoQ10 düzeyleri	56
Tablo 14: Atorvastatinin karaciğer ve kas enzimlerine etkisi	57
Şekil 1: Kolesterol sentezi	6
Şekil 2: Wiggers döngüsü	31
Şekil 3: Diyastolik fonksiyon bozukluğu evreleri	34
Şekil 4: Evre-1 diyastolik fonksiyon bozukluğu mitral akım PW Doppler paterni	37
Şekil 5: Mitral kapaktan geçen akımın FPV'si (cm/sn)	44
Grafik 1: Atorvastatinin mitral akım Doppler dalga hızları üzerine etkisi	52
Grafik 2: Atorvastatinin doku Doppler dalga hızlarına etkisi	53
Grafik 3: Atorvastatinin mitral akım Doppler dalga sürelerine etkisi	53
Grafik 4: Atorvastatinin KoQ10 düzeylerine etkisi	54
Grafik 5: Atorvastatinin lipid parametreleri üzerine etkisi	56
Grafik 6: Atorvastatinin karaciğer ve kas enzimlerine etkisi	57